



UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN
NICOLÁS DE HIDALGO



INSTITUTO DE INVESTIGACIONES QUÍMICO BIOLÓGICAS

T E S I S

**"Evaluación de complejos péptido-Pd y aminoácido-Pd
como catalizadores en acoplamientos cruzados"**

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE DOCTOR EN CIENCIAS
QUÍMICAS

PRESENTA

M. C. JUAN CARLOS JIMÉNEZ CRUZ

DIRECTORA DE TESIS

D. C. JUDIT ARACELI AVIÑA VERDUZCO

Morelia, Michoacán, septiembre 2020

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 y el laboratorio dirigido por el Dr. Eusebio Juaristi del Departamento de Química del Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional (CINVESTAV), bajo la dirección de la D.C. Judit Araceli Aviña Verduzco y con el apoyo económico de una beca (553364) otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT). Este proyecto se realizó con apoyo económico de la Coordinación de la Investigación Científica (CIC UMSNH) y el CONACYT proyecto No. 220945.

Como parte del desarrollo de esta Tesis se generó la siguiente publicación:

Jiménez-Cruz, J. C.; Guzmán-Mejía, R.; Juaristi, E.; Sánchez-Antonio, O.; García-Revilla, M. A.; González-Campos, J. B.; Aviña-Verduzco, J. "Preparation of aromatic γ -hydroxyketones by means of Heck coupling of aryl halides and 2,3-dihydrofuran, catalyzed by palladium (II) glycine complex under microwave irradiation" *New J. Chem.* **2020**, *44*, 13382. <https://doi.org/10.1039/D0NJ02630A>

Parte de este trabajo se presentó en los siguientes foros académicos:

Jiménez-Cruz, J. C.; Legorreta-Rodríguez, Y.; Rodríguez-García, G.; Aviña-Verduzco, J. A. "Síntesis de los catalizadores $[PdCl_2(Gli)_2]$, $[PdCl_2(Lis)_2]$, $[PdCl_2Cis]$ y su uso en acoplamientos de Heck" presentado en la 3ra semana del Posgrado en Ciencias Químicas. Instituto de Investigaciones Químico Biológicas, Morelia, Mich., México. 27 de junio de 2016.

Jiménez-Cruz, J.C; Guzmán-Mejía, R.; Rodríguez-García, G.; Gómez-Hurtado, M.; Aviña-Verduzco, J. A. "Versatilidad del catalizador quirral $[PdCl_2(Lis)_2]$ " presentado 11° Congreso Estatal de Ciencia y Tecnología e Innovación, Morelia, Mich., México. 14 de octubre de 2016.

Jiménez-Cruz, J.C; Guzmán-Mejía, R.; Rodríguez-García, G.; Gómez-Hurtado, M.; Aviña-Verduzco, J. A. "Evaluación catalítica de complejos de paladio (II)" presentado en el II Congreso Internacional y IV Nacional de Químico Farmacobiología, Facultad de Químico Farmacobiología de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia, Mich., México. 28 de noviembre al 1 de diciembre del 2016.

Jiménez-Cruz, J. A.; Aviña-Verduzco, J. A.; Guzmán-Mejía, R.; Rodríguez-García, G.; Gómez-Hurtado, M. A. “Obtención de olefinas β -aril sustituidas catalizadas por un péptido natural acoplado a paladio (II)” presentada en 13^a Reunión Internacional de Investigación en Productos Naturales, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia, Mich., México. 17 al 20 de mayo del 2017.

Jiménez-Cruz, J. C.; Guzmán-Mejía, R.; Gómez-Hurtado, M. A.; Rodríguez-García, G.; Aviña-Verduzco, J. A. “Evaluación del potencial catalítico de complejos de paladio-peptídicos y paladio-aminoácidos en la reacción de Heck y Morita-Baylis-Hillman” presentada en 1er foro de del posgrado en Ciencias Químicas, Instituto de Investigaciones Químico Biológicas de la Universidad Michoacana de san Nicolás de Hidalgo, Morelia, Mich., México. 31 de julio al 4 de agosto del 2017.

Jiménez-Cruz, J. C., Guzmán-Mejía, R.; Aviña-Verduzco, J. A. “Evaluación catalítica de los complejos *Lis-Gli-Pd* (II) y *Cis-O-Ser-Pd* (II) en acoplamientos cruzados asimétricos” presentado en la 19^a Feria de Posgrados de Calidad 2018, Ciudad de México; Tuxtla Gutiérrez, Chis; Guanajuato, Gto.; Tijuana, B.C. México. 14 al 21 de abril del 2018.

Jiménez-Cruz, J. C.; Guzmán-Mejía, R.; Aviña-Verduzco, J. A.; Gonzales-Campos, J. B.; Ríos-Alegre, A.; del Rio-Torres, R. E. “ β -arilación de alquenos catalizada por un aminoácido-Pd (II)” Presentado en Congreso Internacional la Investigación en el Posgrado, Aguascalientes, Ags. México. 10 al 12 de octubre del 2018.

Jiménez, J. C.; Aviña, J; Guzmán-Mejía, R.; Herrera, R.; González-Campos, J. B. “Synthesis and characterization of palladium mononuclear complexes with electron donor *N,O* species” presentado en ACS Fall 2019 National Meeting & Exposition. San Diego, Ca, USA. 25 a 29 de agosto de 2019.

Jiménez J. C.; Guzmán, R.; Aviña J. “Formación de complejos metálicos con especies *N, O* donadores de electrones” presentado en 14^o Congreso Estatal de Ciencia Tecnología e Innovación, Morelia, Mich., México. 30 de octubre del 2019.

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar un extenso agradecimiento por todas y cada una de las personas que han permitido el desarrollo de esta tesis y permitirme poder cumplir una meta más.

Muchas gracias, Dra. Judit Araceli Aviña Verduzco, por toda su confianza puesta en mí, por permitirme desarrollar investigación quien en este transcurso además de compartir su conocimiento ha sido una excelente persona.

Al Dr. Eusebio Juaristi y Cosio por el gran apoyo, consejos y conocimiento transmitidos al realizar la estancia en el Centro de Investigación y Estudios Avanzados de IPN por haberme hecho sentir en casa.

Al Dr. Marco Antonio Revilla García por su apoyo en la parte teórica de este trabajo, fundamental para la publicación del manuscrito de investigación generado de esta tesis.

Con la misma convicción quiero agradecer al D.C. Juan Diego Hernández Hernández, a la D.C Yliana López Castro, el D.C. J. Betzabe González campos y al D.C. Rodrigo González Olvera por sus conocimientos transmitidos, por sus sabios consejos y sugerencias acertadas para enriquecer mi conocimiento y este trabajo.

A la D.C. Concepción Armenta salinas y al Q.F.B. José Manuel Zaragoza Ríos por su apoyo en la obtención de los espectros de RMN,

Al D.C. Juan Pablo García Merinos, por la obtención de los espectros de infrarrojo.

Al M.C. Ramón Guzmán Mejía, por todo su apoyo en el laboratorio, por compartir su conocimiento en la implementación de metodologías sintéticas, y gran apoyo técnico, así como en la obtención de los rayos X de monocrista.

A todos mis compañeros y amigos del Instituto de Investigaciones Químico Biológicas.

INDICE

1. ABREVIATURAS, FÓRMULAS Y ACRÓNIMOS.....	2
2. RESUMEN.....	4
3. ABSTRACT.....	5
4. INTRODUCCIÓN.....	6
5. ANTECEDENTES	11
6. JUSTIFICACIÓN	23
7. OBJETIVO GENERAL	23
8. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	24
9. DISCUSION DE LOS RESULTADOS	25
9.1. Preparación de los complejos 1-6	25
9.2. Evaluación catalítica de los complejos 1-6 en acoplamientos cruzados de Heck con ciclohexen-1-ona.....	35
9.3. Reacción de Heck de halogenuros de arilo con 2,3-dihidrofurano.	48
9.4. Reacción de Heck de halogenuros de arilo con 3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirano.....	64
10. CONCLUSIONES.....	68
11. PARTE EXPERIMENTAL	70
11.1. Generalidades	70
11.2. Procedimientos de síntesis complejos de coordinación.....	71
11.3. Reacción de Morita Baylis Hillman	73
11.4. Preparación de halogenuros de arilos <i>O</i> - sustituidos	75
11.5. Preparación de γ -hidroxifenilcetonas	80
12. BIBLIOGRAFÍA.....	90
13. ANEXOS.....	93

1. ABREVIATURAS, FÓRMULAS Y ACRÓNIMOS

(Ni(OAc) ₂ ·4H ₂ O)	Acetato de níquel tetrahidratado
°C	Grados Celsius
2,3-DHF	2,3-dihidrofurano
3,4-DHP	4,3-dihidro-2 <i>H</i> -pirano
Ac ₂ O	Anhídrido acético
Ag ₂ WO ₄	Tungstato de plata
AINE	Antiinflamatorio no esteroideo
Ar	Aril
ArB(OH) ₂	Ácido aril borónico
Bn	Bencilo
Cat.	Catalizador
CD ₃ OD	Metanol deuterado
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
CH ₃ CN	Acetonitrilo
cm ⁻¹	Centímetros recíprocos
<i>d</i>	Señal doble
D ₂ O	Oxido de deuterio
DFT	Teoría de los funcionales de la densidad
DIEA	Diisopropiletilamina
DMSO	Dimetilsulfóxido
<i>dt</i>	Señal doble de triples
E.G.	Etilenglicol
EDS, EDX	Espectroscopia de energías dispersivas
ee	Exceso enantiomérico
Equiv.	Equivalente molar
ESI	Ionización por electrospray
EtBr	Bromuro de etilo
EtOH	Etanol
FAB	Bombardeo de átomos rápidos
FTIR	Espectroscopia de infrarrojo por transformada de Fourier
g	Gramo
GABA	Ácido γ-aminobutírico
Gli	Glicina
h	Hora(s)
HCl	Ácido clorhídrico
HPLC	Cromatografía de líquidos de alta eficiencia
Hz	Hertz
IE	Ionización por impacto electrónico
K ₂ CO ₃	Carbonato de potasio
KBr	Bromuro de potasio
L	Ligante
<i>L</i> -Cis	<i>L</i> -Cisteína
<i>L</i> -Pro	<i>L</i> -prolina
<i>m</i>	Señal múltiple
<i>m/z</i>	Relación masa carga
MBH	Morita-Bayllis-Hillman
MeI	Yoduro de metilo

MHz	MegaHertz
min	Minutos
ml	Mililitro
MO	Microondas
MS	Espectrometría de Masas
NHC	<i>N</i> -carbeno heterociclo
p.f.	Punto de fusión
Pd	Paladio
Pd(AcO) ₂	Acetato de paladio
Pd ₂ dba ₃	Tris(dibencilideacetona)dipaladio
PDC	Dicromato de piridinio
PdCl ₂	Cloruro de paladio
PIDA	Diaceato de yodofenilo
PPh ₃	Trifenilfosfina
ppm	Partes por millón
RMN	Resonancia magnética nuclear
Rto.	Rendimiento
<i>s</i>	Señal simple
<i>t</i>	Señal triple
t.a.	Temperatura ambiente
TEA	Trietilamina
THF	Tetrahidrofurano
TOF	Turnover Frequency
TON	Turnover Number
uma	Unidad de masa atómica
W	Watts

2. RESUMEN

Los acoplamientos cruzados son una herramienta poderosa y versátil para la generación de enlaces C-C y C-heteroátomo, en la síntesis de un número importante de sustancias químicas; en este sentido, las reacciones catalizadas por paladio forman parte de las metodologías más estudiadas en Química Orgánica, siendo uno de los objetivos más importantes de la investigación el generar nuevas estrategias sintéticas.

De acuerdo con lo anterior en el presente trabajo se describe la preparación y evaluación catalítica de seis nuevos complejos de coordinación que incluyen aminoácidos y péptidos como ligantes, cinco de ellos utilizando el paladio como centro metálico y uno más con níquel.

Los complejos se utilizaron en la síntesis de alcoholes alílicos quirales a través de la reacción de Morita-Baylis-Hillman presentando excelente actividad catalítica, principalmente con el complejo **3**.

La catálisis de estos complejos en la reacción de acoplamiento cruzado de Heck entre halogenuros de arilo y 2-ciclohexen-1-ona para obtener cetonas β -aril sustituidas mostró buenos resultados con los complejos **1-6**.

Finalmente se describe la síntesis de aril- γ -hidroxicetonas y aril- δ -hidroxicetonas mediante el acoplamiento cruzado de Heck de halogenuros de arilo y alquenos cíclicos como 2,3-dihidrofurano y 3,4-dihidro-2*H*-pirano, seguido de la apertura del heterociclo promovida por H₂O. Un estudio minucioso de los intermediarios de reacción por SM-ESI y marcaje isotópico con deuterio permitió proponer un mecanismo plausible para esta reacción.

3. ABSTRACT

Cross coupling reactions are a powerful and versatile tool for the C-C and C-heteroatom bonds generation in the synthesis of a significant number of chemical substances. Thereby, palladium-catalyzed reactions are part of the most studied methodologies in Organic Chemistry, one of the most important research objectives being to generate new synthetic strategies.

Following the above, the present work describes the preparation and catalytic evaluation of six new coordination complexes that include amino acids and peptides as binders, five of them using palladium as the metal center, and one more with nickel.

The complexes are used in the synthesis of chiral allylic alcohols through the Morita-Baylis-Hillman reaction, presenting excellent catalytic activity, mainly with complex **3**.

The catalysis of these complexes in the Heck cross-coupling reaction between aryl halides and 2-cyclohexen-1-one to obtain substituted β -aryl ketones showed good results with complexes **1-6**.

Finally, the synthesis of aryl- γ -hydroxy ketones and aryl- δ -hydroxy ketones is described by Heck cross-coupling of aryl halides and cyclic alkenes such as 2,3-dihydrofuran and 3,4-dihydro-2-*H*-pyran, followed by the opening of the heterocycle promoted by H₂O. A careful study of the reaction intermediates by SM-ESI and deuterium isotope labeling will suggest a plausible mechanism for this reaction.

4. INTRODUCCIÓN

Desde que Berzelius acuñó el término de catálisis dentro de la química orgánica,¹ está a sido una de las áreas que más crecimiento ha tenido es la síntesis y evolución de nuevos catalizadores, los cuales son utilizados para la formación de enlaces C-C o C-heteroátomo de manera eficiente y sencilla para la obtención de compuestos con alto valor sintético, químico e industrial (figura 1).²⁻⁴

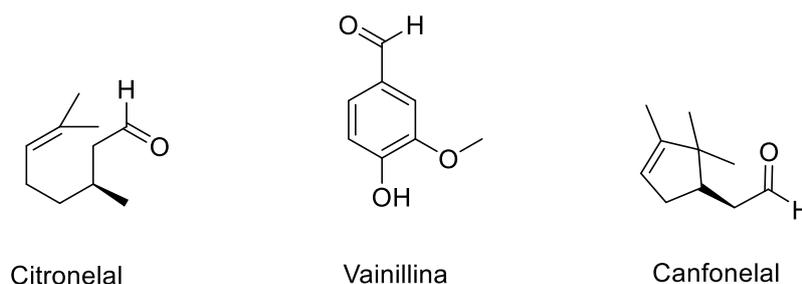
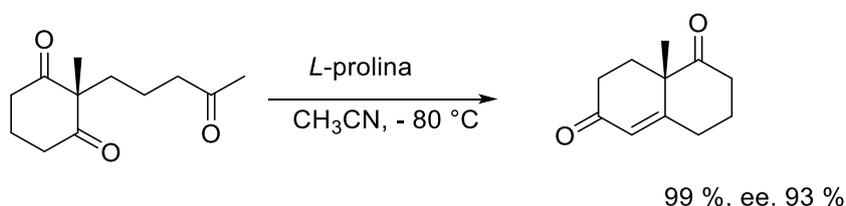


Figura 1. Principios activos obtenidos por medio de catálisis.

Debido a la demanda de moléculas complejas que contengan en su esqueleto un mayor número de grupos funcionales y la necesidad de obtener compuestos con elevada quimio, regio y estereoselectividad, es que se ha puesto sumo cuidado en el diseño de catalizadores que induzcan estas propiedades además de ser obtenidos en procedimientos sencillos, económicos y eficaces,⁵ procesos que han permitido el desarrollo y evolución de nuevas metodologías sintéticas, siendo una de ellas la utilización de moléculas de bajo peso molecular como catalizadores, procedimiento conocido como organocatálisis;⁶ una de las reacciones que cumple con la premisa anterior es la reacción de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wichert,⁷ una reacción aldólica para la obtención de una cetona asimétrica intermediaria en la síntesis de esteroides, usando como catalizador la *L*-Prolina (*L*-Pro) (esquema 1).



Esquema 1. Reacción aldólica catalizada por *L*-prolina.

Es importante mencionar que los aminoácidos son los bloques de construcción de péptidos y proteínas con una gran variedad de funciones biológicas en los organismos vivos, como toxinas, hormonas, anticuerpos, neurotransmisores, enzimas o catalizadores

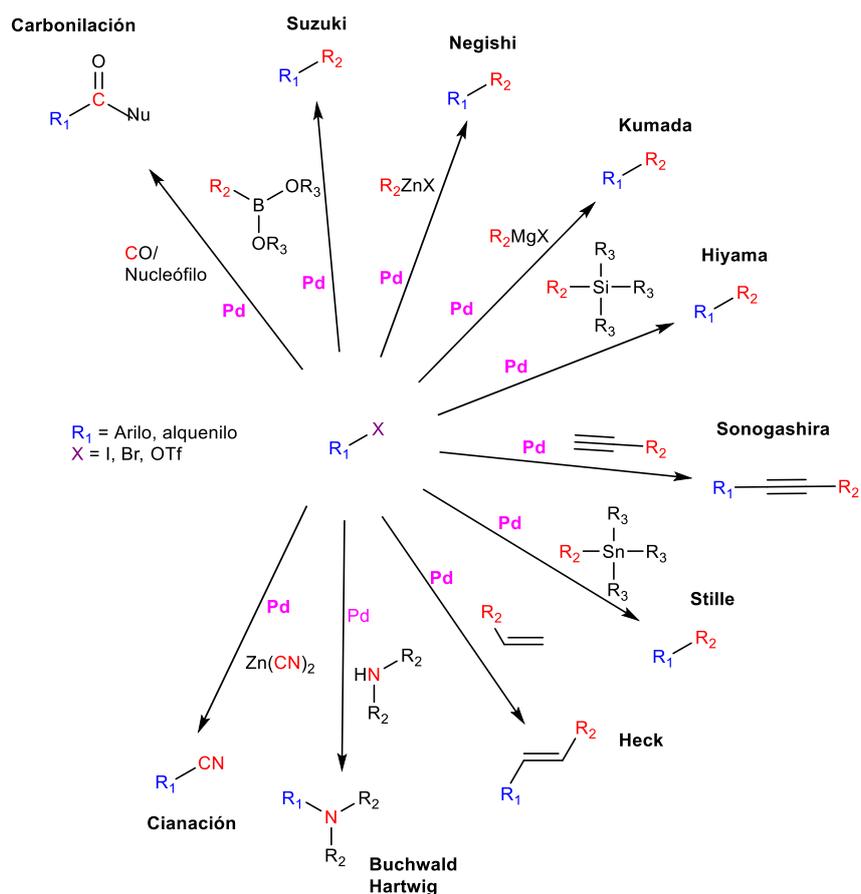
biológicos.⁸ Esta última propiedad es extrapolable a la química orgánica ya que estos aminoácidos, péptidos y proteínas tienen la capacidad de disminuir la energía de activación de algunas reacciones y por tanto favorecer la formación de productos en tiempos de reacción cortos y con excelentes rendimientos, característica de un buen catalizador.⁹

Otro tipo de catalizadores utilizados en síntesis química son los ácidos de Lewis, los cuales se pueden definir como aquella especie química capaz de aceptar un par de electrones libres de una base de Lewis en orbitales *d* vacíos, para así formar un aducto ácido-base, siendo principalmente los metales de transición o elementos del bloque *d* los que componen esta familia.¹⁰

Actualmente, gran cantidad de metales son utilizados en reacciones químicas dentro de los cuales podemos destacar algunos como aluminio,^{11a} hierro,^{11b} iridio,^{11c} titanio,^{11d} estaño,^{11e} níquel,^{11f} platino^{11g} y paladio.^{11h} Siendo estos últimos tres quienes además de pertenecer al grupo 10 de la tabla periódica, tienen la característica de ser los metales más empleados en síntesis orgánica.¹²

Dentro de los metales del bloque *d* cabe destacar al paladio, el cual es un metal con propiedades fisicoquímicas similares a los metales preciosos (Au, Pt, etc.) pero relativamente más barato y accesible, además su resistencia y estabilidad frente al oxígeno y a la humedad lo hacen un metal manejable y noble; otra característica importante es su capacidad de generar complejos de coordinación debido a la fuerte afinidad que tienen con distintos heteroátomos que se encuentran presentes en moléculas orgánicas, siendo estos complejos excelentes catalizadores en los denominados acoplamientos cruzados, de ahí que sea considerado como el metal más explotado y ampliamente utilizado en la síntesis química.¹²

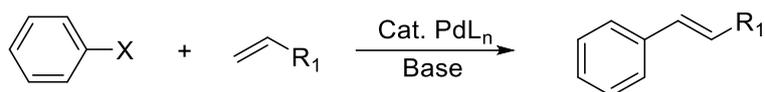
En este sentido podemos definir de manera general a los acoplamientos cruzados (esquema 2) como una de serie de estrategias sintéticas elegantes y versátiles dentro de la química orgánica, utilizadas para la obtención de moléculas complejas por medio de la formación de enlaces C-C y C-N catalizadas por paladio (Pd).¹³



Esquema 2. Acoplamientos cruzados catalizados por paladio.

Este tipo de reacciones, descubiertas hace poco más de 40 años, han sido estudiadas ampliamente debido a su gran versatilidad y potencial sintético, por lo que se trabaja día a día en la implementación de nuevas metodologías que generen nuevos sustratos y mejoramiento de las ya existentes. Dentro de estas nuevas metodologías se encuentra el desarrollo de nuevos y mejores catalizadores que no solo disminuyen los tiempos de reacción, sino que además permiten que sustratos poco reactivos como los halogenuros de arilo o sustratos con grupos funcionales sensibles o lábiles reaccionen de manera eficiente.¹⁴

Dentro de los acoplamientos cruzados cabe destacar los acoplamientos de Heck,¹⁵ una de las reacciones más importantes en la formación de enlaces C-C y C-heteroátomo, esta reacción se lleva a cabo entre un halogenuro de arilo o alqueniilo y un alqueno en presencia de cantidades molares de base y un catalizador de Pd (esquema 3).



Esquema 3. Reacción general de Heck.

De este acoplamiento se han obtenido compuestos de gran interés como el estireno, se ha utilizado también en la obtención de intermediarios sintéticos de la morfina y el prosulfurón, solo por mencionar algunos (figura 2).¹⁶⁻¹⁸

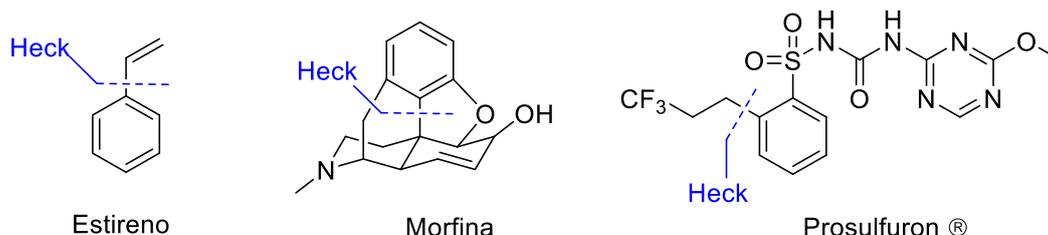
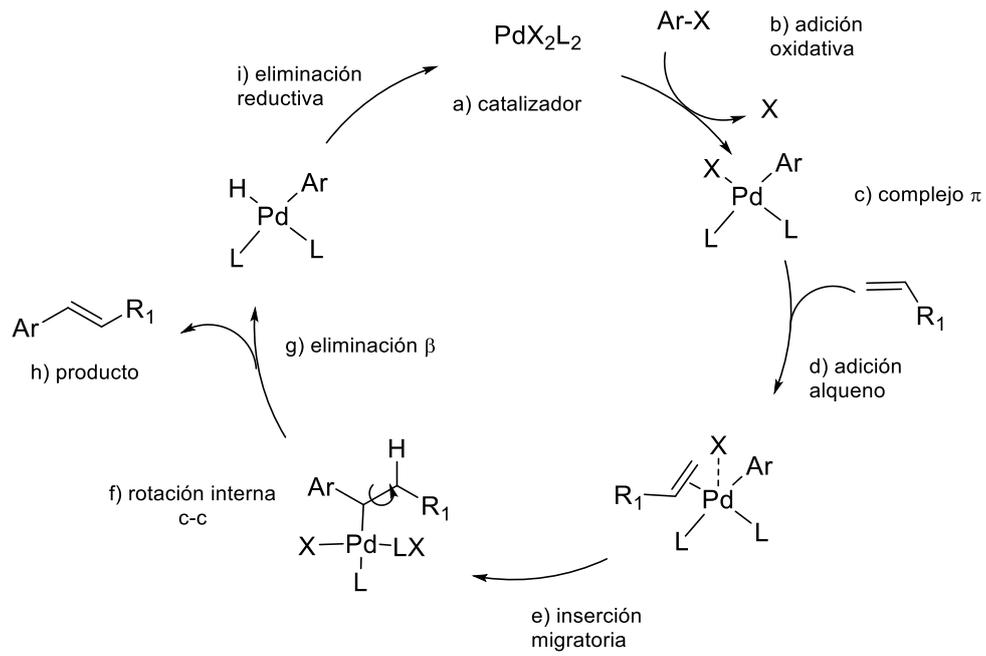


Figura 2. Compuestos obtenidos a través del acoplamiento de Heck.

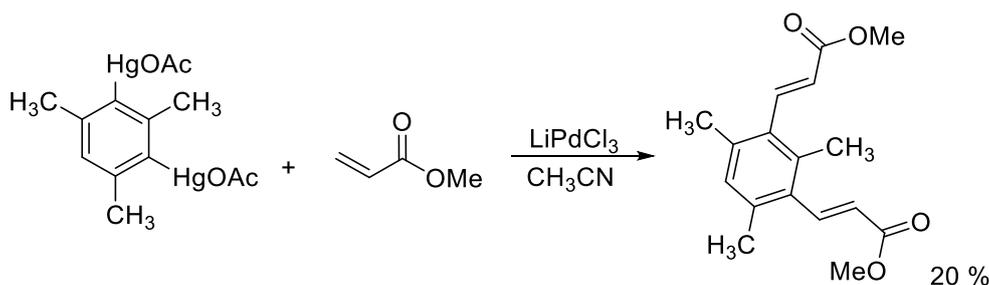
El mecanismo más aceptado de esta reacción (esquema 4) consiste en la formación de una especie activa de paladio [Pd (II)] (a), seguido de la adición oxidativa del haluro de arilo o haluro de alqueno al ciclo de reacción para la activación del enlace R-X (b), provocando la generación de un complejo π con el metal (c). La ruptura del enlace C-X se considera concertada ya que se lleva de manera simultánea con la formación de los nuevos enlaces Pd-C y Pd-X. Posteriormente se lleva a cabo la adición del alqueno (d) seguido de una inserción migratoria para generar el nuevo enlace C-C (e); como siguiente paso ocurre la rotación del enlace C-C orientando uno de los hidrógenos en posición β sinperiplanar al paladio (f) para posteriormente dar lugar a la β -eliminación del hidruro (g), lo que da lugar a la obtención del producto acoplado (h). Finalmente, se tiene la eliminación reductiva (i) regenerando el catalizador e iniciando un nuevo ciclo catalítico (Esquema 4).¹⁹



Esquema 4. Mecanismo de reacción del acoplamiento de Heck.

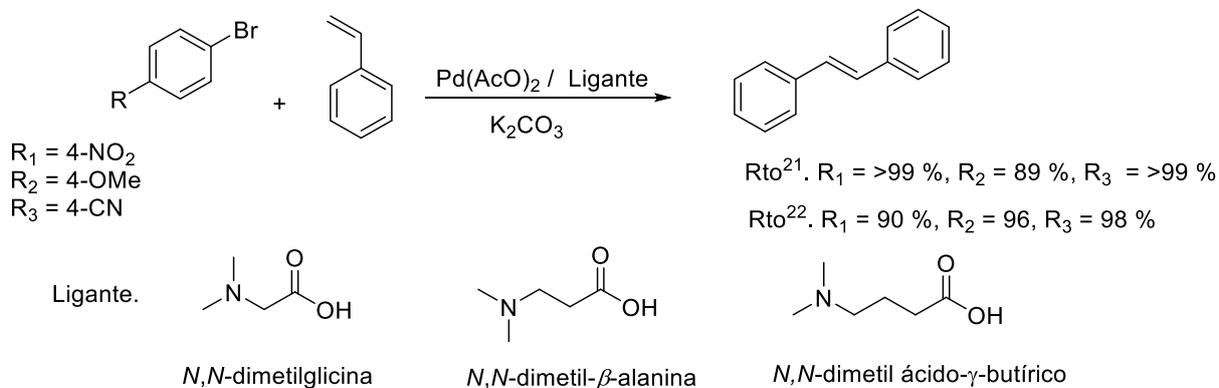
5. ANTECEDENTES

El acoplamiento de Heck fue reportado por vez primera en el año de 1967 por el científico estadounidense Richard F. Heck,¹⁵ quien hizo reaccionar una serie de compuestos aromáticos con impedimento estérico frente a olefinas catalizada por metales del grupo VIII como Ru y Pd obteniendo de este modo una variedad de olefinas aril, metil y carboxil sustituidas (esquema 5).²⁰



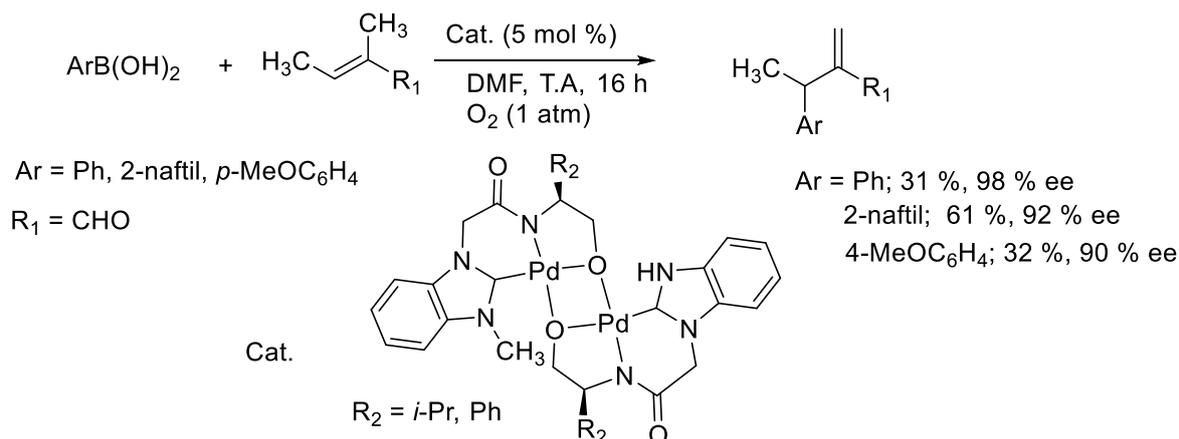
Esquema 5. Reacción reportada por Richard F. Heck.¹⁵

Con la finalidad de aumentar rendimientos de reacción, disminuir tiempos y mejorar la actividad de los ciclos catalíticos, se implementaron nuevas metodologías y mejoraron las ya existentes basados principalmente en la síntesis de catalizadores más eficientes o el uso de nuevas tecnologías. En cuanto a la implementación de nuevos catalizadores, la versatilidad de los ligantes unidos al Pd fue una de las estrategias con más éxito; en este sentido Reetz *et al.*²¹ y Guo *et al.*²² reportaron el uso de α -, β - y γ -aminoácidos en la síntesis de estilbenos, a partir del acoplamiento de Heck de estireno con halogenuros de arilo, logrando excelentes rendimientos (esquema 6). Otra característica importante es que la formación del catalizador se realizó *in situ* a partir de 0.1 mol % Pd(AcO)₂ frente 0.1 mol % del aminoácido correspondiente.



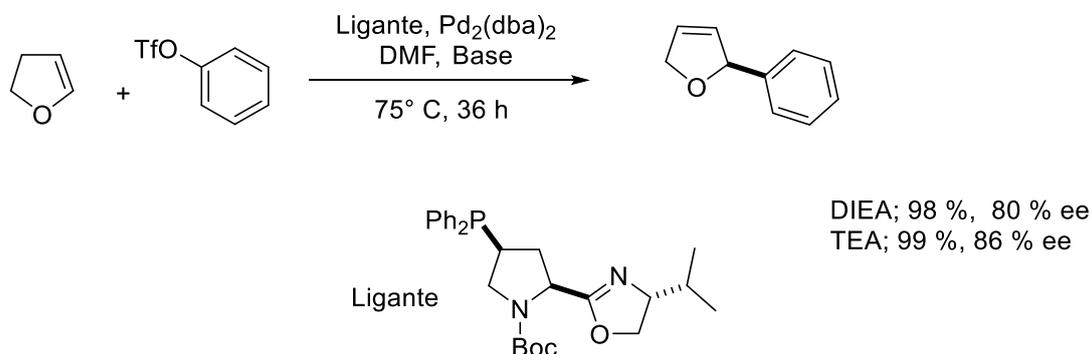
Esquema 6. Reacción de Heck catalizada por Pd y aminoácidos.

Por su parte, Jung *et. al.*²³ reportaron la eficiencia de dos catalizadores de Pd con un ligante tipo carbeno-*N*-heterociclo formado a partir de fenilalanina y valina. Los catalizadores mostraron la capacidad de promover una reacción de Heck oxidativa entre ácidos aril borónicos (ArB(OH)_2) y alquenos acíclicos en *N,N*-dimetilformamida (DMF) como disolvente y *N,N*-diisopropiletilamina (DIEA) como base, logrando obtener buenos excesos enantioméricos (ee) y rendimientos moderados (esquema 7).



Esquema 7. Reacción de Heck oxidativa reportada por Jung *et. al.*³⁰

En este mismo contexto Gilbertson *et al.*²⁴ reportaron ligantes tipo fosfina-oxazolina derivados de prolina. Ellos llevaron a cabo un acoplamiento de Heck intermolecular entre 2,3-dihidrofurano (2,3-DHF) y fenil triflato, logrando los mejores resultados cuando se utilizó DIEA y trietilamina (TEA) como base en DMF, obteniendo los aductos con porcentajes de conversión superiores al 90 % y excesos enantioméricos superiores a 60 % (esquema 8).

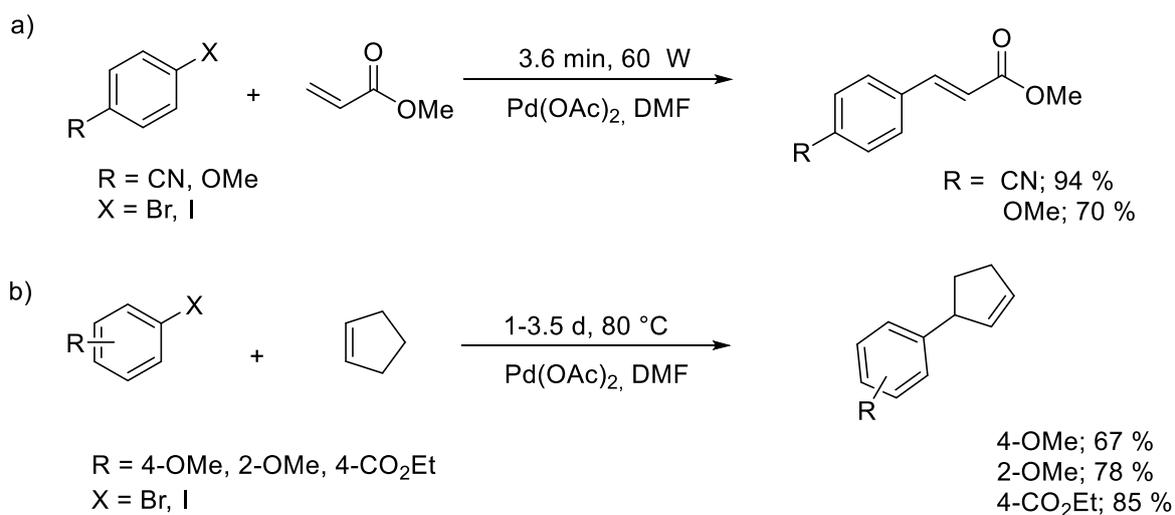


Esquema 8. Acoplamiento de Heck intermolecular.

Como se mencionó anteriormente, la implementación de metodologías que utilizan nuevas tecnologías ha mejorado significativamente la eficiencia de los acoplamientos de

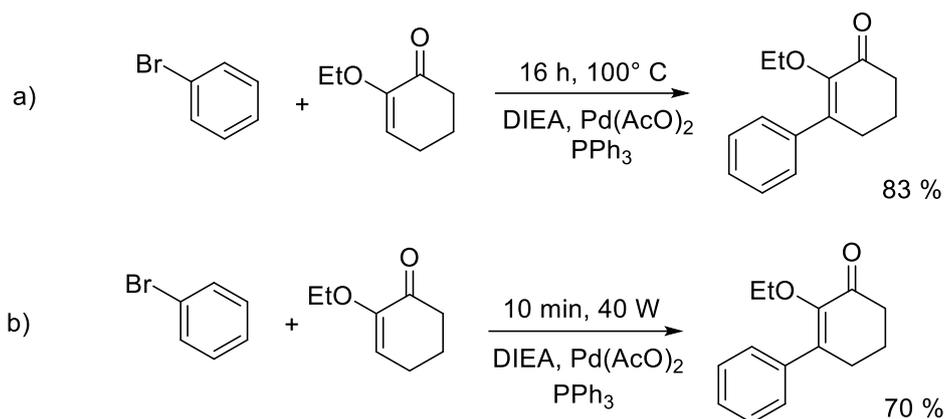
Heck. Es así como el uso de irradiación de microondas (MO) como una fuente de energía alternativa,²⁵ ha mejorado de manera extraordinaria rendimientos de reacción, así como el abatimiento del tiempo de reacción, pudiendo por tanto pasar de días u horas a tan solo unos minutos para la obtención de los aductos deseados.

Fue en la década de 1990 cuando se reportó por vez primera el uso de MO en los acoplamientos de Heck, ejemplo de ello es el trabajo publicado por Larhed *et al.*²⁶ quienes lograron obtener los aductos de Heck de una serie de halogenuros de arilo frente a alquenos, siendo una de las reacciones modelo la llevada a cabo entre metil acrilato y halogenuros de arilo, obteniendo los metil cinamatos correspondiente, con rendimientos de 94 y 70 % de rendimiento 3.6 minutos con 60 W de potencia (esquema 9a). En contraparte en el trabajo reportado por Larock *et al.*²⁷ llevaron a cabo la reacción entre halogenuros de arilo y cicloalquenos como el ciclopenteno, obteniendo los ciclopentenos aril sustituido en tiempos de reacción desde 1 día hasta 4 días con rendimientos de reacción entre 67 y 85 % (esquema 9b).



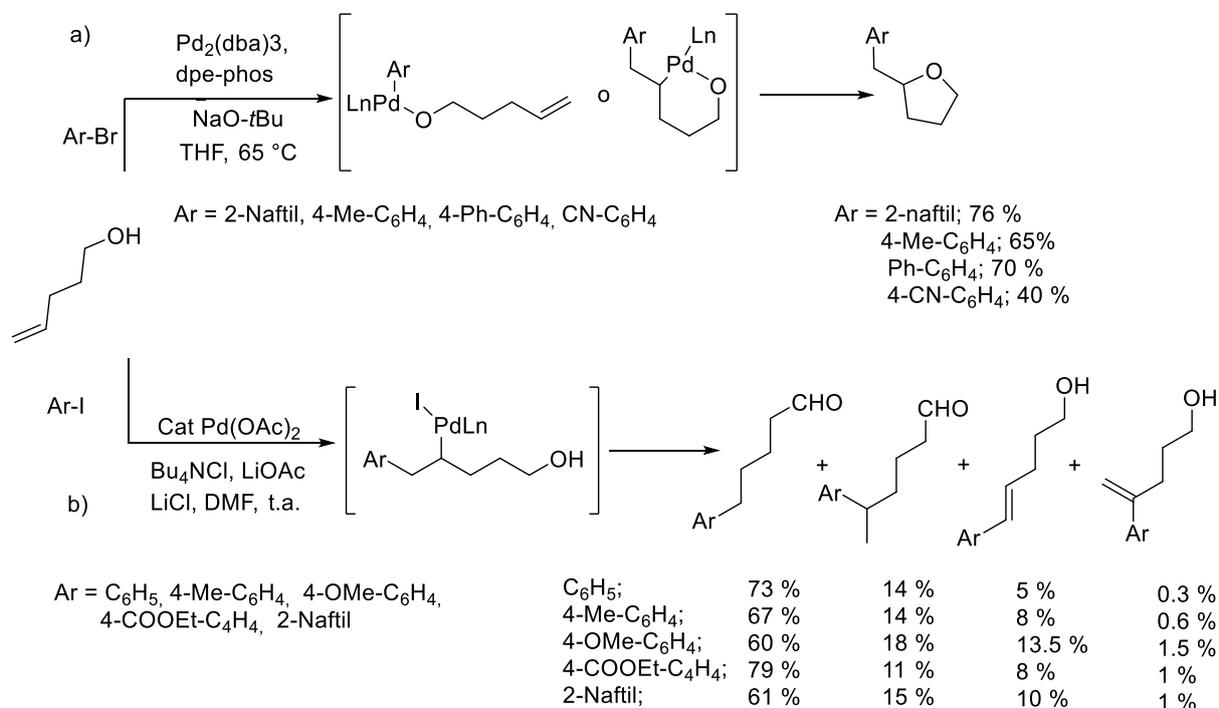
Esquema 9. Esquema comparativo de la reacción de Heck a) Larhed²⁶ b) Larock.²⁷

Hallberg²⁸ llevó a cabo la obtención de los aductos de Heck por el método de calentamiento convencional e irradiación MO. En este trabajo se describe el acoplamiento entre el bromobenceno y 2-etoxi-2-ciclohexen-1-ona, obteniendo el producto en 16 horas de reacción a 100 °C con un rendimiento del 86 %, en contraste con MO se obtuvieron los productos de reacción en solo 10 minutos en un rendimiento del 70 % (esquema 10).



Esquema 10. Estudio comparativo reportado por Hallberg.²⁸

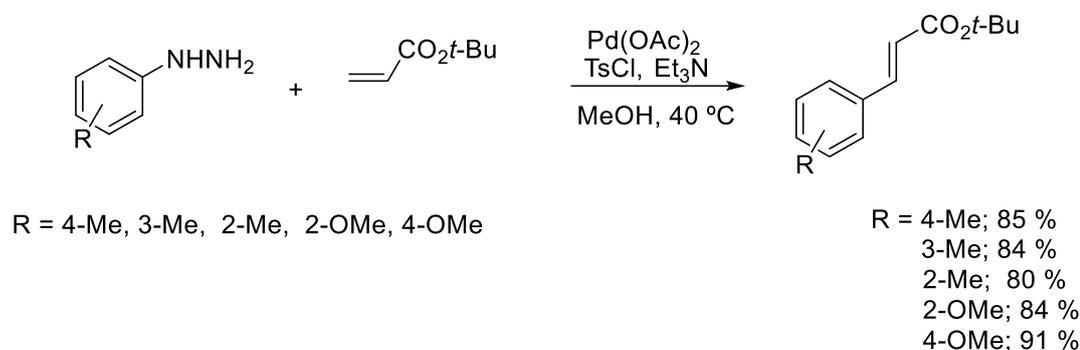
Recientemente se han reportado nuevas estrategias y variantes en la reacción de Heck; un ejemplo relevante es el trabajo realizado por Wolfe *et al.*²⁹ quienes sintetizaron tetrahidrofuranos a partir del acoplamiento de alquenos γ -hidroxi terminales con bromoarilos (esquema 11a). Por otro lado, LaRock³⁰ reportó la reacción de alquenos γ -hidroxi terminales frente a yodoarilos en DMF, obteniendo solo la arilación del doble enlace, es decir solo los productos de Heck y sus isómeros correspondientes (esquema 11b).



Un trabajo muy interesante fue llevado a cabo por Liu *et al.*³¹ quienes sintetizaron una serie de estirenos, a través del acoplamiento entre acrilatos de alquilo y arilhidrazinas consideradas excelentes candidatos electrófilos en acoplamiento cruzados. Esta reacción

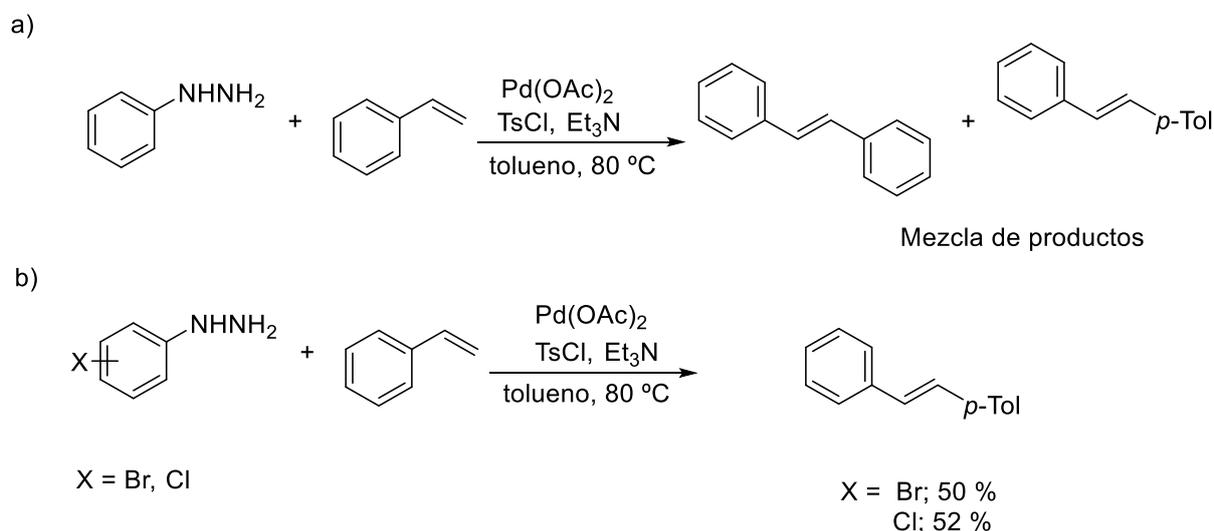
procede a través de la activación del enlace C-N con TsCl y Pd(OAc)₂ como catalizador, TEA como base y metanol (MeOH) como disolvente, obteniendo los aductos de Heck en rendimientos superiores al 80 % (esquema 12).

Esquema 11. Variantes de la reacción de Heck reportada por: a) Wolfe²⁹ y b) Larock.³⁰



Esquema 12. Acoplamiento de Heck con Ar-NHNH₂.

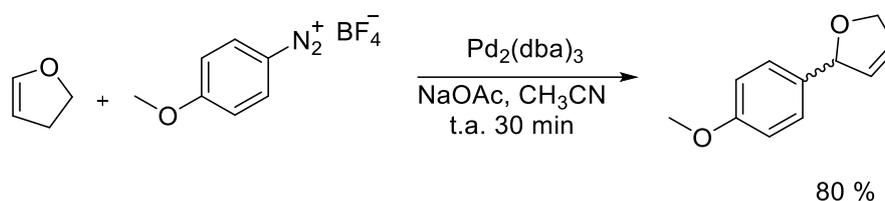
En este mismo reporte Liu lleva a cabo la reacción de arilhidrazina con estireno en tolueno obteniendo además del estilbena esperado, un producto con un sustituyente *p*-tolilo proveniente de la inserción del TsCl utilizado en la reacción (esquema 13a). Cuando la reacción se hizo con arilhidrazinas sustituidas con grupos electroattractores débiles como Br y Cl se obtenía solamente el compuesto *p*-tolil sustituido en rendimientos moderados (esquema 13b).



Esquema 13. Productos obtenidos de la reacción entre estireno y arilhidrazina.

Eberlin *et al.*³² llevó a cabo la formación de un enlace C-C entre 2,3-DHF y 4-MeO-PhN₂⁺BF₄⁻, una sal de diazonio; utilizando Pd₂(dba)₃ como catalizador. Se obtuvo el 2-(4-

metoxifenil)-2,5-dihidrofurano en un 80% de rendimiento como un solo regioisómero después de 30 minutos de reacción (esquema 14).



Esquema 14. Reacción de Heck entre 2,3-DHF y sales de diazonio.

Ellos proponen un mecanismo plausible basado en la identificación de los intermediarios de reacción detectados a través de espectrometría de masas con ionización por electrospray (MS-ESI). Gracias a esta técnica fue posible detectar los intermediarios provenientes del isótopo ^{106}Pd , así como los obtenidos a partir de la adición oxidativa del catalizador de Pd al areno (figura 3a) y de la inserción migratoria (formación enlace C-C) (figura 3b).

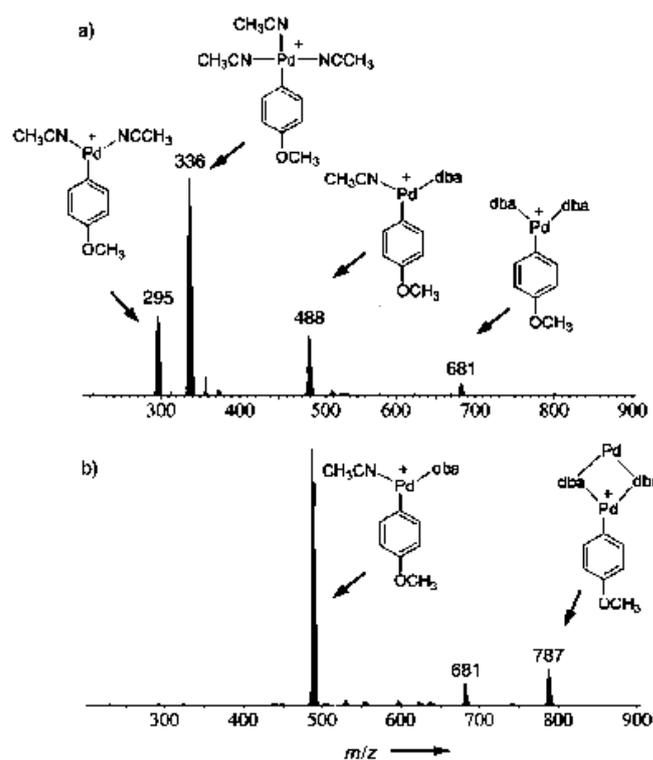
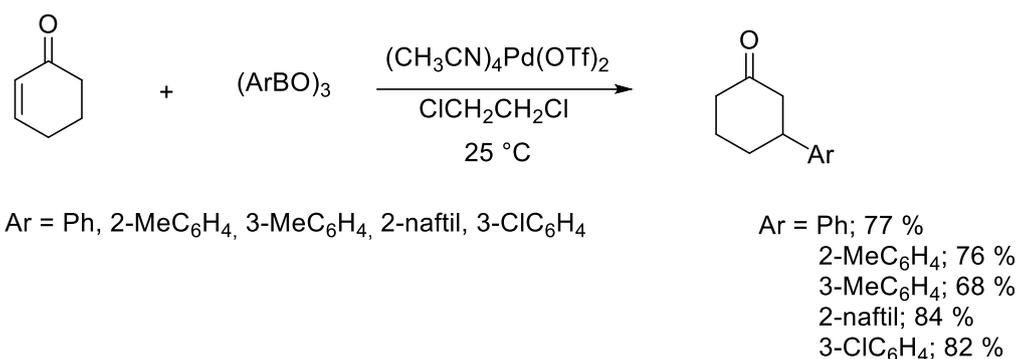


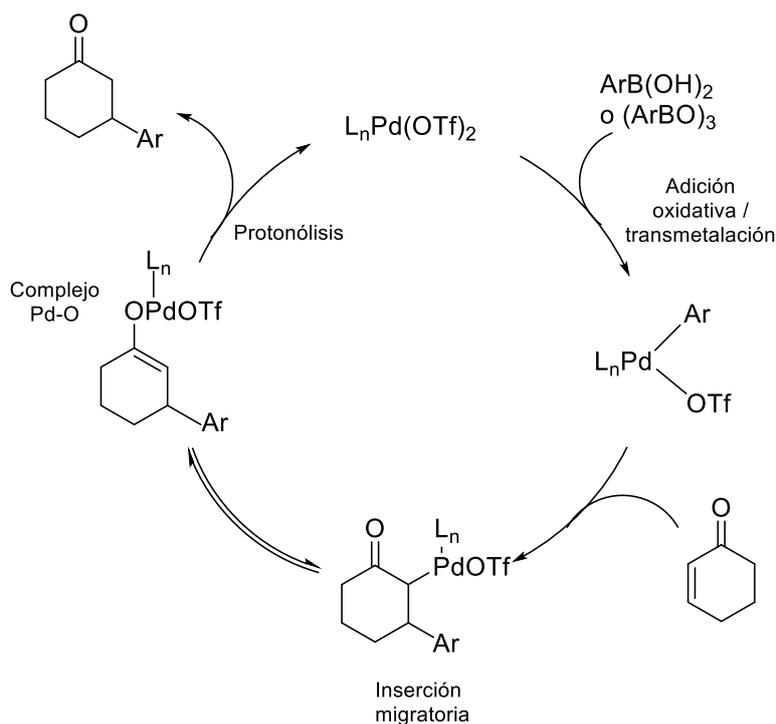
Figura 3. Espectro de masas (ESI) de la reacción de Heck con sales de diazonio. a) Adición oxidativa b) Inserción migratoria.

Por otro lado, Cachi *et al.*³³ describen una reacción de Heck oxidativo entre ácidos aril borónicos y compuestos carbonílicos, α,β -insaturados en presencia de un catalizador de Pd, generando un aducto aril cetónico (esquema 15).



Esquema 15. β -Arlación de 2-ciclohexen-1-ona.

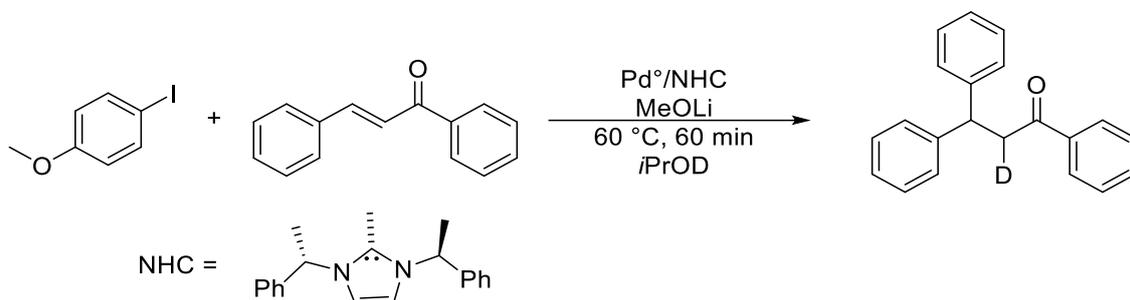
El mecanismo de reacción propuesto inicia con un catalizador activo el cual sufre de una adición oxidativa o transmetalación del arilo al átomo de paladio, como siguiente paso se lleva a cabo la inserción migratoria lo que genera el enlace C-Ar, finalmente se propone un complejo tipo Pd-O con el oxígeno del carbonilo favoreciendo la obtención de los productos reducidos (esquema 16).³⁴



Esquema 16. Mecanismos de reacción propuesto para el acoplamiento de Heck reductivo.

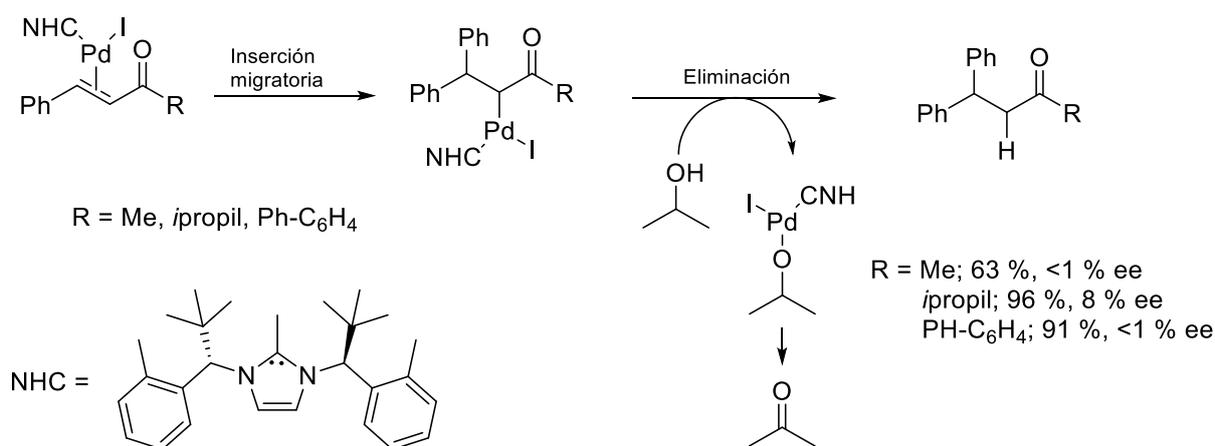
En este mismo contexto, Reek *et al.*,³⁵ llevaron cabo la reacción de Heck reductiva entre una serie de cinamatos con halogenuros de arilo. Adicionalmente, exploran el mecanismo de reacción propuesto por otros autores.³⁴ Para ello llevan a cabo el acoplamiento entre chalcona y 4-yodoanisol en presencia de isopropanol monodeuterado (*i*PrOD-*d*₁)

catalizada por un complejo de tipo paladio/carbeno-*N*-heterociclo (Pd-NHC) obteniendo como producto el aducto reducido con un átomo de deuterio en la posición α al carbonilo (esquema 17).



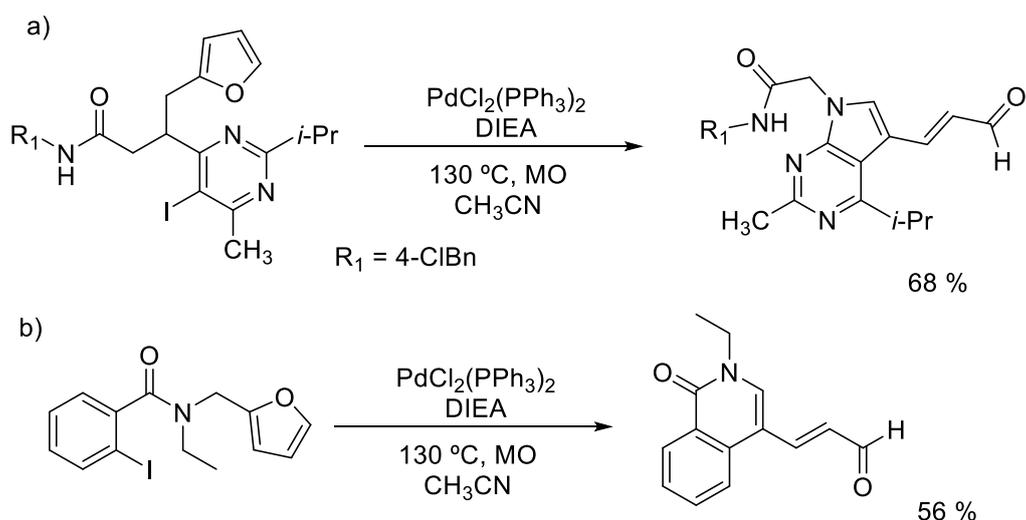
Esquema 17. Acoplamiento de Heck reductivo en presencia de isopropanol deuterado.

De acuerdo con esto, proponen que la generación de un complejo Pd- σ con el carbono alfa al carbonilo se lleva a cabo después de la adición oxidativa y posteriormente el producto reducido es obtenido gracias a la participación del isopropanol como agente reductor, el cual que es oxidado a la cetona correspondiente (esquema 18).



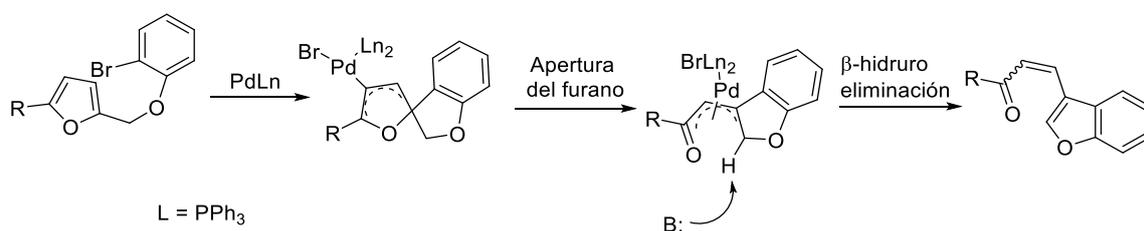
Esquema 18. Mecanismo de reacción propuesto por Reek.³⁵

Por otra parte, la gran versatilidad de la reacción de Heck y de los catalizadores de paladio ha permitido la construcción de una variedad de estructuras de alto valor sintético; ejemplo de ello es la obtención de aldehídos α,β -insaturados. En este sentido, Wagschal *et al.*³⁶ describen la síntesis de aldehídos α,β -insaturados derivados de índol e isoquinolinas a partir de la apertura de un anillo de furano, catalizada por un complejo de PdCl₂(PPh₃)₂ y bajo irradiación de MO (esquema 19).



Esquema 19. Obtención de aldehídos α,β -insaturados derivados de indol e isoquinolinas.

Yin *et al.*³⁷ obtuvieron también índoles y benzofuranos funcionalizados a partir de la dearomatización y apertura de un anillo de furano catalizada por $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$. Este proceso implica la arilación intramolecular por medio de una adición oxidativa, formación de un complejo de paladio π -alilo, posteriormente una apertura del anillo de furano y finalmente de una β -hidruro eliminación (esquema 20).



Esquema 20. Mecanismo de reacción de la obtención de índoles vía apertura de furano.

Por otro lado, las hidroxicetonas aromáticas son moléculas de alto valor sintético, que constituyen análogos como precursores útiles en la preparación de análogos del GABA,^{38a} así como compuestos con actividad inhibitoria sobre las endonucleasas del virus de la gripe,^{38b} inhibidores de crecimiento tumoral,^{38c,d} chalconas naturales con actividad antifúngica^{38e} y agentes antiinflamatorios no esteroideos^{38f,g} (figura 4).

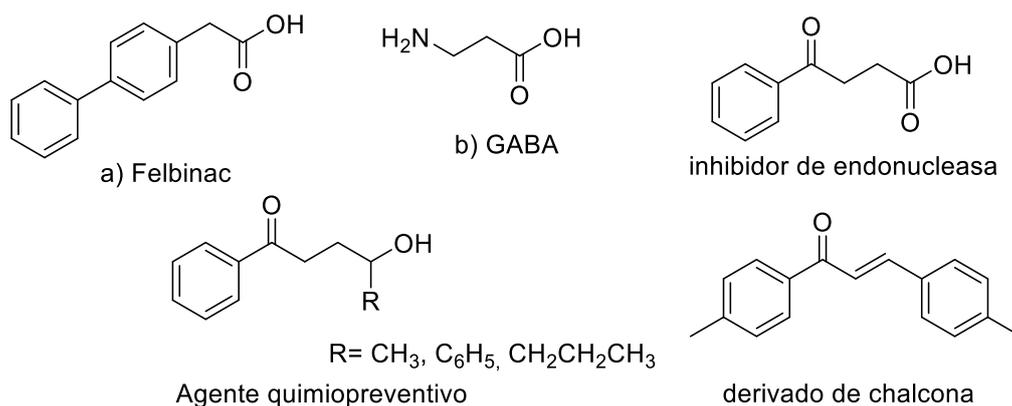
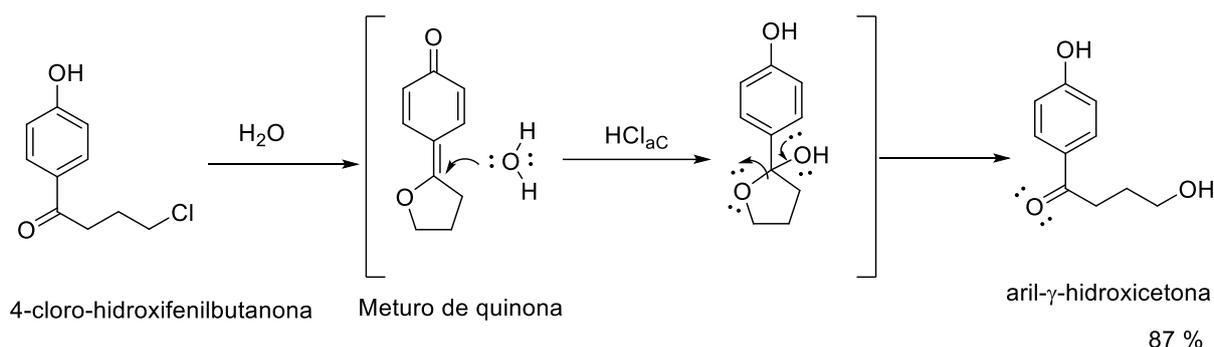


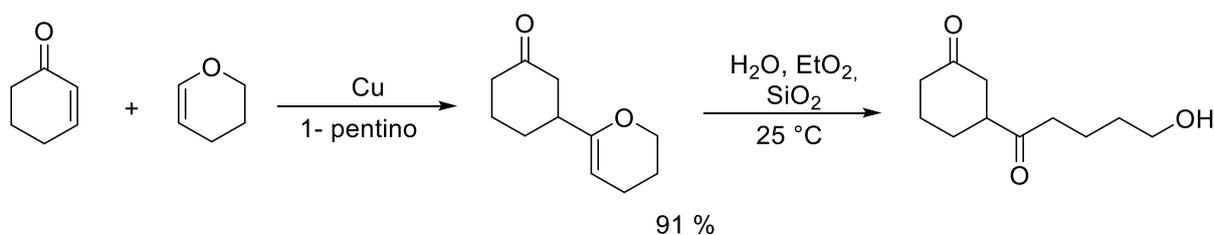
Figura 4. Estructura química de moléculas bioactivas derivadas de hidroxicetonas.

Una vía de acceso a las aril- γ -hidroxicetonas lo describe Chang *et al.*³⁹ a partir de la ciclación intramolecular de 4-cloro-fenilbutan-1-ona generando un anillo de THF, el cual en presencia de HCl se hidroliza a un hemiacetal lo que conduce finalmente a la apertura del anillo furánico generando así la hidroxicetona correspondiente (esquema 21).



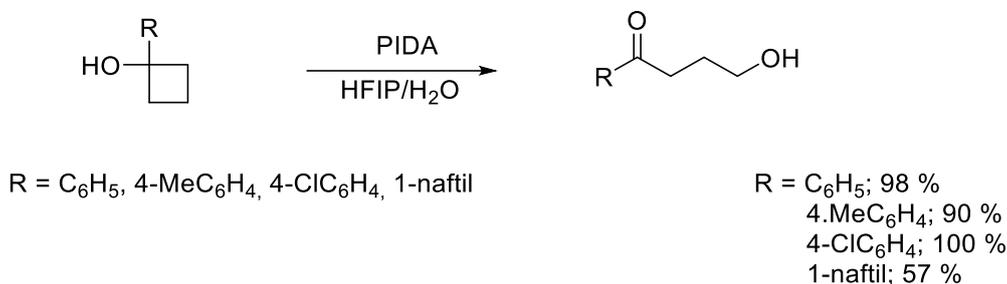
Esquema 21. Síntesis de aril- γ -hidroxicetonas por apertura de furano.

Boeckman *et al.*⁴⁰ prepararon una δ -hidroxicetonacetona sustituida utilizada como sintón en la síntesis de prostanoides, a partir de la condensación de ciclohexanona con 3,4-dihidro-2H-pirano. Una vez obtenido el aducto fue hidrolizado en presencia de H₂O, SiO₂ y éter etílico a 25 °C (esquema 22).



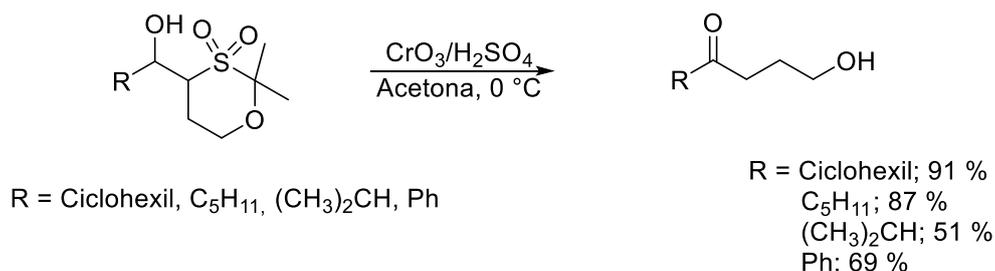
Esquema 22. Síntesis de una δ -hidroxicetona a partir de 3,4-dihidro-2H-pirano.

Fujioka *et al.*⁴¹ reporta la síntesis de aril- γ -hidroxicetonas a partir de la ruptura oxidativa de ciclobutanos con diacetato de yodofenilo (PIDA), obteniendo los productos esperados en buenos rendimientos (esquema 23).



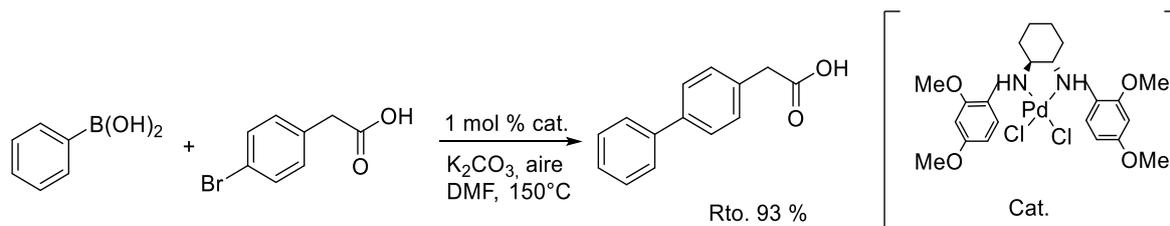
Esquema 23. Obtención de aril- γ -hidroxicetonas reportada por Fujioka.⁴¹

Fuji y *et al.*⁴² generaron estructuras análogas a partir de la oxidación de Jones de β -oxosulfonas previamente sintetizadas, generando así aril- β -hidroxicetonas en rendimientos del 51 al 91% (esquema 24).



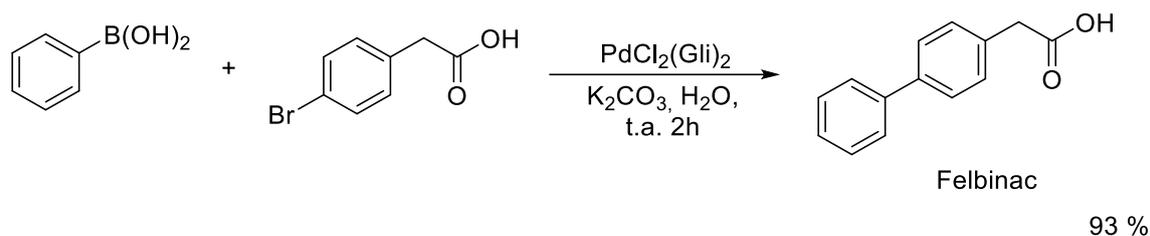
Esquema 24. Obtención de aril- β -hidroxicetonas a través de la oxidación de β -oxosulfonas.

En los últimos años ha aumentado el número de reportes donde algunos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) son sintetizados vía acoplamiento cruzados, un ejemplo de ello es el felbinac sintetizado por Kylmala.⁴³ Este AINES fue obtenido al acoplar ácido fenil borónico con ácido-2-(4-bromofenil)-acético en presencia de K₂CO₃ en DMF y como catalizador un complejo de Pd en cuya estructura se encuentra un dímero derivado de la 2,4-dimetoxianilina como ligante. El fármaco se obtuvo con un rendimiento del 93 % cuando la reacción fue llevada a una temperatura de 150°C (esquema 25).



Esquema 25. Obtención del felbinac vía acoplamiento cruzado.

En el año 2014 Guo *et al.*⁴⁴ reportaron la síntesis del felbinac a partir de ácido fenil borónico con ácido-2-(4-bromofenil)-acético en solo 2 horas de reacción, utilizando como base K_2CO_3 , agua como disolvente a temperatura ambiente, siendo estas condiciones ideales para la obtención del producto a niveles industriales, además de estas características el rendimiento obtenido es del 93 % cuando se utiliza 0.1 mol % $PdCl_2(Gli)_2$ como catalizador; el cual obtienen de manera sencilla al hacer reaccionar glicina (Gli) con cloruro de paladio ($PdCl_2$) en etanol y ácido acético (esquema 26).



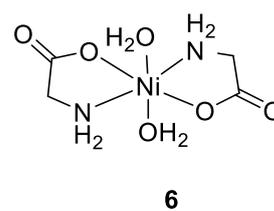
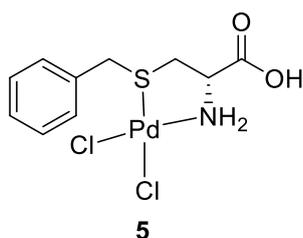
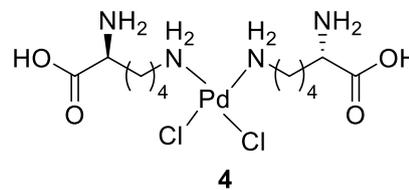
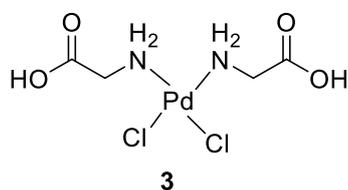
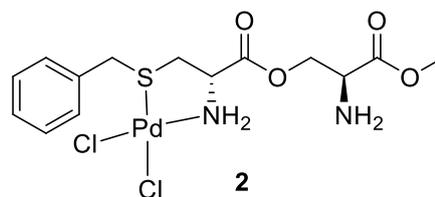
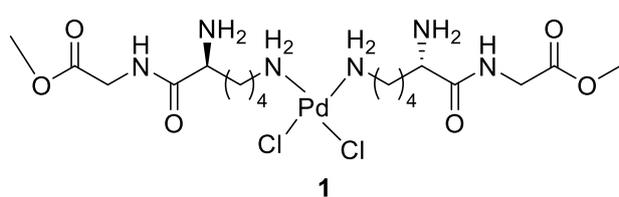
Esquema 26. Síntesis del felbinac a nivel industrial.

6. JUSTIFICACIÓN

Los acoplamientos cruzados son una serie de reacciones usadas ampliamente en la química orgánica para la formación de enlaces C-C y C-heteroátomo; estas reacciones son catalizadas exclusivamente por paladio y las cuales han sido utilizadas desde la década de 1970 para la obtención de moléculas de alto valor sintético; actualmente estas metodologías siguen vigentes ya que se trabaja en el desarrollo de nuevos y mejores catalizadores que sean de fácil acceso y que permitan la obtención de moléculas de mayor complejidad y con un mayor número de grupos funcionales en un solo paso, así como de nuevas metodologías sintéticas. Debido a lo anterior, en este trabajo se propone el estudio catalítico de una serie catalizadores de naturaleza péptido-Pd (II) y aminoácido-Pd (II) en reacciones de acoplamiento cruzados de Heck, útiles para la obtención de aductos que contienen en su estructura un anillo aromático proveniente de un halogenuro de arilo.

7. OBJETIVO GENERAL

Evaluar la capacidad catalítica y la estereoselectividad inducida de los catalizadores PdCl_2 -(lisina-glicina)₂ (II) **1**, PdCl_2 -(cisteína-serina) (II) **2**, PdCl_2 -(Glicina)₂ (II) **3**, PdCl_2 -(L-lisina)₂ (II) **4**, PdCl_2 -L-cisteína (II) **5** y $\text{Ni}-(\text{H}_2\text{O})_2(\text{Glicina})_2$ (II) **6** en acoplamientos cruzados de Heck.



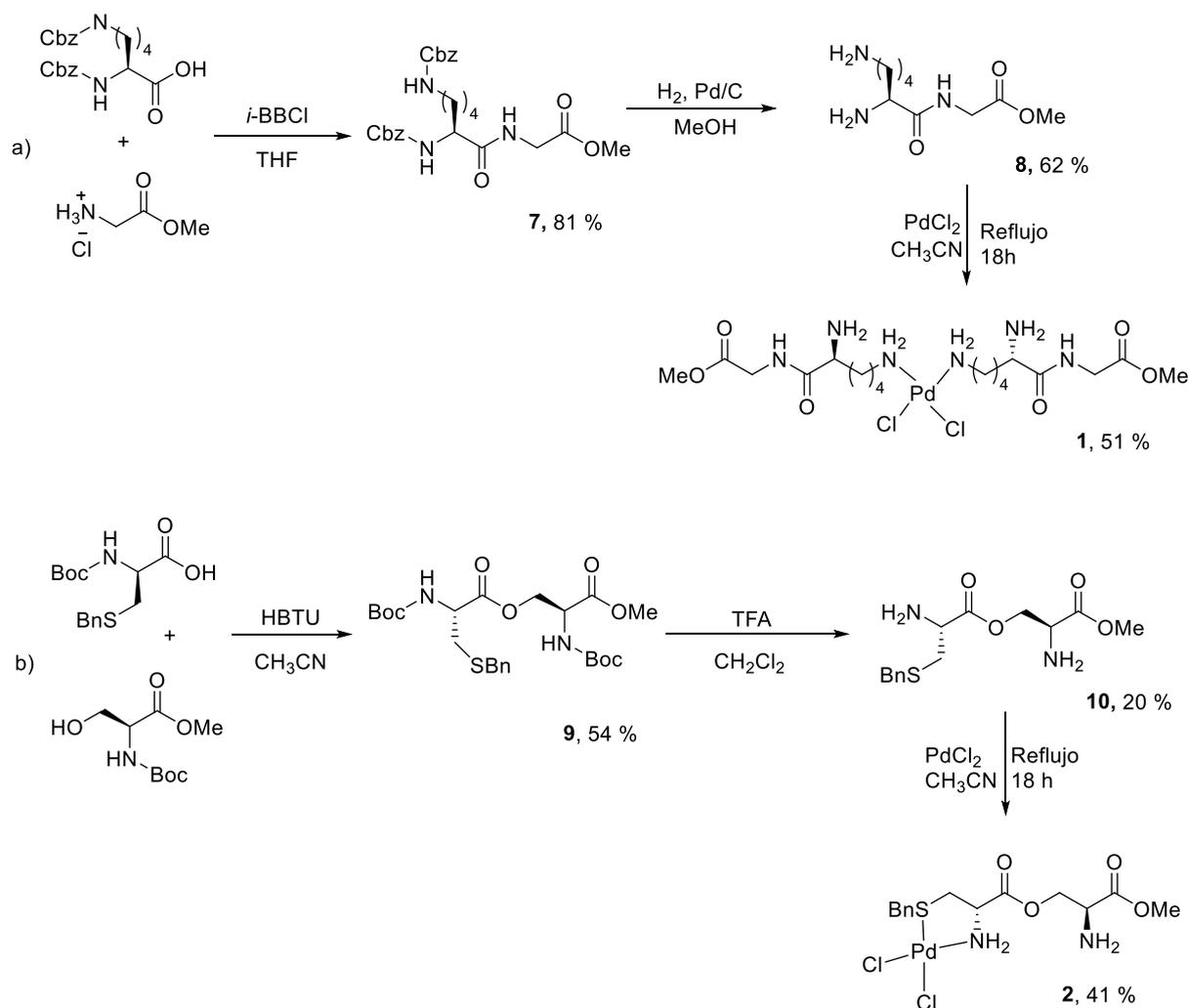
8. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Obtener los complejos metálicos **1-6**.
2. Realizar la reacción de Heck entre alquenos como 2-ciclohexen-1-ona, 2,3-dihidrofurano y halogenuros de arilo utilizando como catalizadores los complejos metálicos **1-6**.
3. Determinar la estereoselectividad de los compuestos obtenidos por medio de cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC) y Resonancia Magnética Nuclear (RMN).
4. Caracterizar los productos obtenidos mediante Resonancia Magnética Nuclear de 1 y 2 dimensiones, espectrometría de masas e infrarrojo.
5. Determinar las propiedades de actividad catalítica mediante el TON.
6. Evaluar los resultados obtenidos.

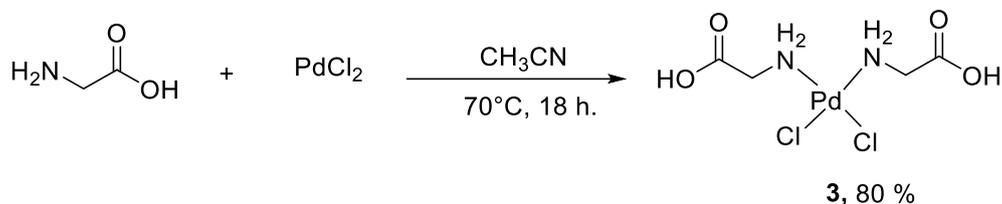
9. DISCUSION DE LOS RESULTADOS

9.1. Preparación de los complejos 1-6

El desarrollo experimental de este trabajo comenzó con la preparación de los complejos cloruro de bis-(*S*)-(2-(2,6-diaminohexamido de metil)acetato de paladio (II) [PdCl₂-(lisina-glicina)₂] (**1**) y dicloro (*R*)-(*S*)-2-amino-3-oxopropil-2-amino-3-(benciltio)-propanoato de metil paladio (II) [PdCl₂-(cisteína-serina)] (**2**) siguiendo la metodología reportada en la literatura.⁴⁵ El complejo **1** fue obtenido partiendo de la formación del dipéptido *L*-Lisin-Glicina-OMe (*L*-Lis-Gli-OMe) (**8**) y posterior reacción con PdCl₂ a reflujo de acetonitrilo (CH₃CN) (esquema 27a), mientras que para la preparación del complejo **2** se partió de la esterificación de *N*-Boc-*S*-bencil-*L*-cisteína con *L*-serina-OMe y posterior *N*-desprotección del fragmento cisteína (Cis) obteniendo el compuesto **10**, el cual se sometió a reacción con PdCl₂ en reflujo de CH₃CN (esquema 27b).



Como siguiente paso, se preparó el complejo PdCl₂-Gli₂ (**3**), para ello se colocó 1 equivalente de PdCl₂ y 2 equivalentes de glicina (Gli) a reflujo CH₃CN durante 18 horas (esquema 28). El complejo **3** se obtuvo como un sólido amarillo en un rendimiento del 80%. Se compararon sus propiedades físicas con la Gli y fue posible observar un cambio importante en la coloración, así como un aumento del punto de fusión (tabla 1).



Esquema 28. Reacción general para la obtención del complejo **3**.

Tabla 1. Propiedades físicas del complejo **3** vs Gli.

Característica	Glicina	Complejo 3
Aspecto	Sólido cristalino	sólido amorfo
Color	inoloro	Amarillo
Punto de fusión	231-232°C	279-280 °C
Solubilidad	H ₂ O	DMSO, H ₂ O

Del sólido obtenido se obtuvo su espectro de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de ¹H (marrón); el cual, comparado con el espectro de Gli (azul), se observa un cambio importante en el desplazamiento de la señal generada por el metileno H-2, que originalmente se encontraba en 3.42 ppm y una vez formado el complejo se encuentra en 3.74 ppm (figura 5).

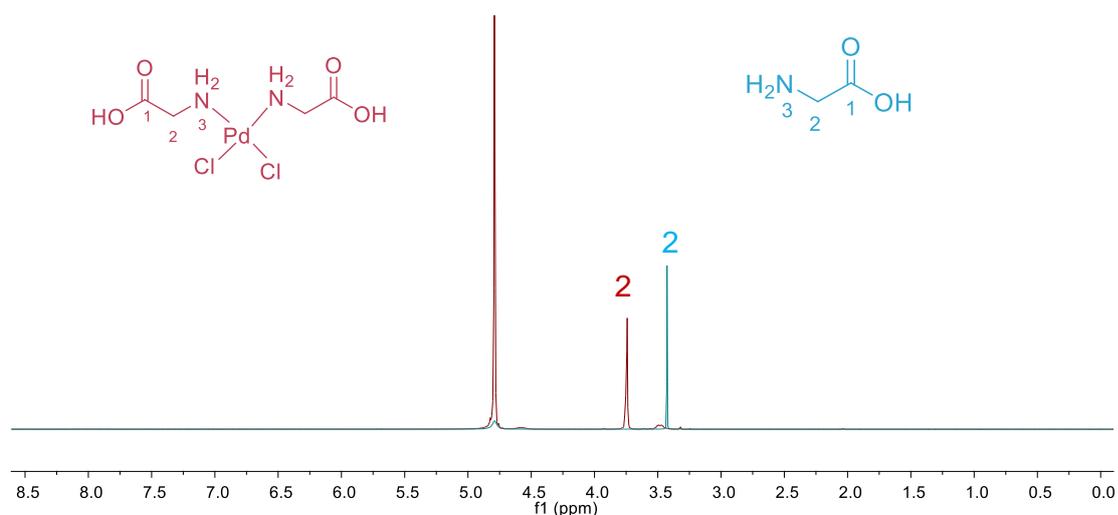


Figura 5. Comparación de espectros de RMN ¹H de Gli (azul) vs complejo **3** (marrón).

La composición elemental se observa en el espectro EDS (figura 6).

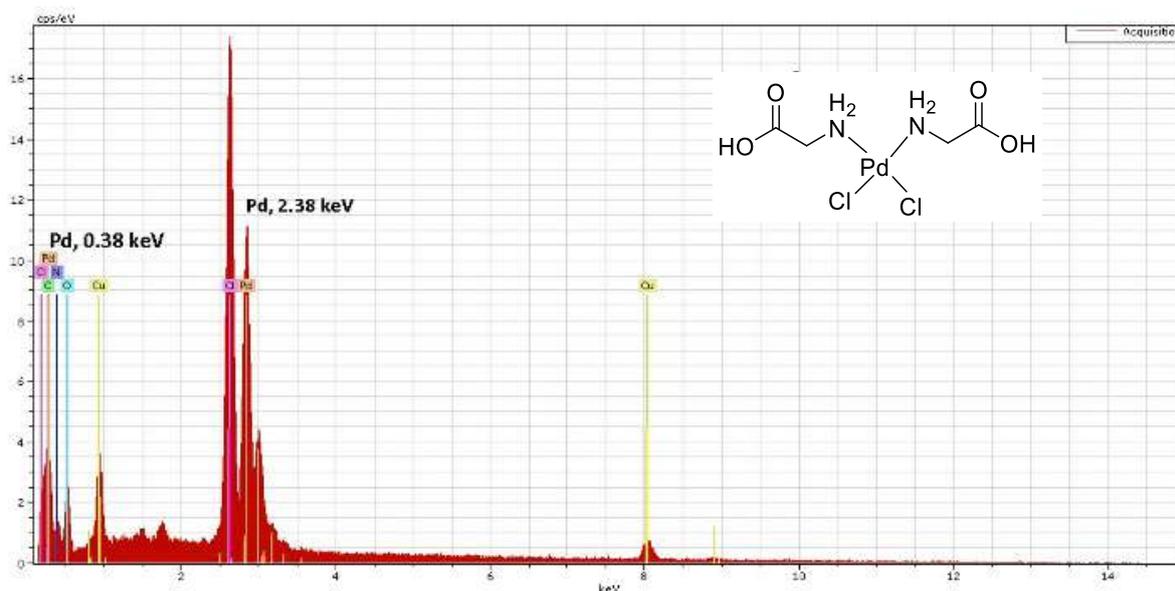


Figura 6. Análisis EDX del complejo 3.

En el espectro de masas (MS-EI) (figura 7) fue posible observar el ion molecular ($M+1$) con m/z de 326.97 una que corresponde a una estructura compuesta por dos moléculas de Gli y dos átomos de cloro unidos al centro metálico.

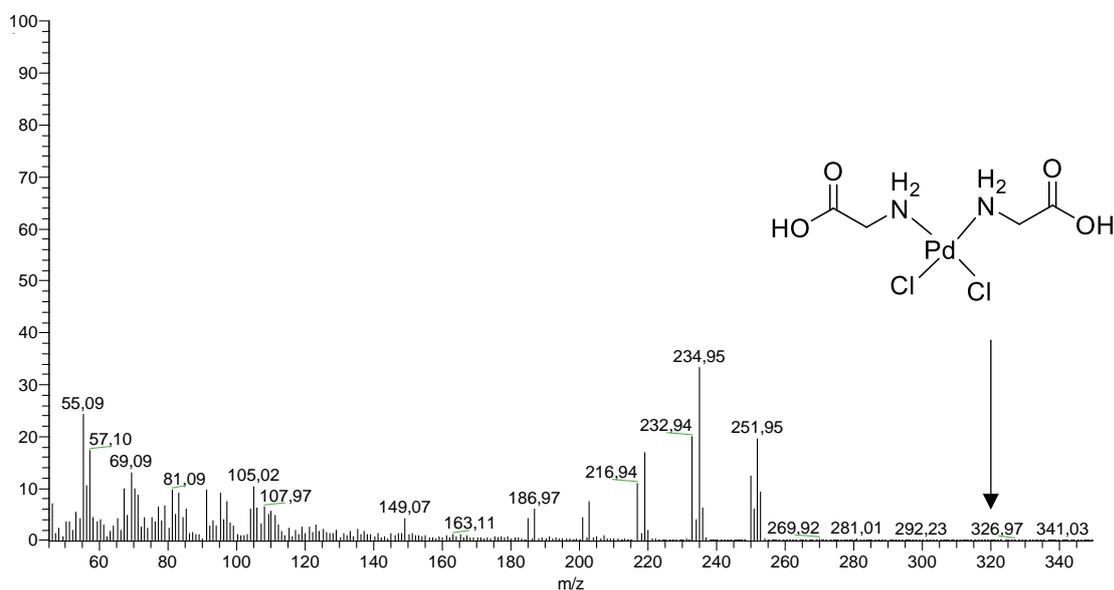


Figura 7. Espectro de masas por impacto electrónico del complejo 3.

La cristalización de **3** en un sistema 90:10 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ generó cristales aptos para difracción de rayos X (figura 8).

En la estructura cristalina se observa que el complejo está constituido por dos moléculas de Gli las cuales sufrieron una reacción de esterificación en el proceso de cristalización y se encuentran unidas al paladio a través del grupo amino en disposición *trans* (figura 8). La esfera de coordinación se completa con los dos átomos de cloro unidos también al Pd. Este complejo se denominó como **3a** y cristalizó en un grupo espacial P21/c, con valores de celda $a=9.0537(3)$, $b=12.1660(4)$ y $c=5.4933(2)$ y ángulos de celda $\alpha=90$, $\beta=96.5990(10)$ y $\gamma=90$ en un sistema cristalino monoclinico.⁶¹

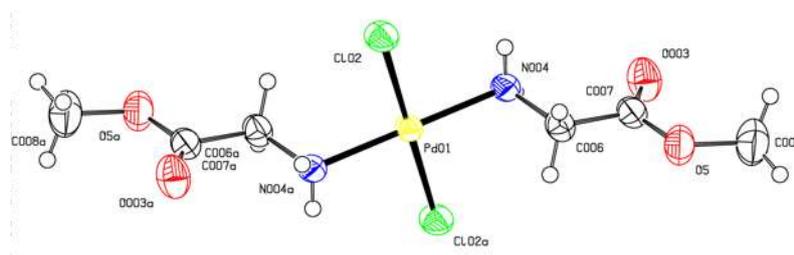


Figura 8. Estructura cristalina del complejo **3a** obtenida por difracción de rayos X.

En la figura 9, se muestra el empaquetamiento cristalino del compuesto **3a** a lo largo del eje z, observando en la celda unitaria que está constituida por 10 unidades de la molécula.

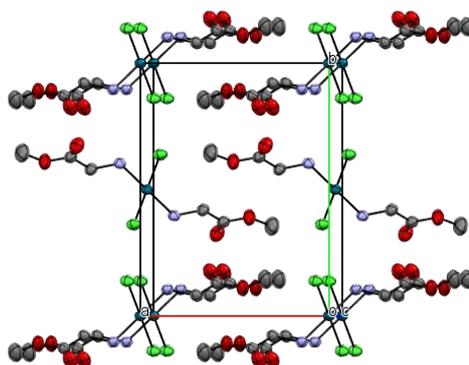
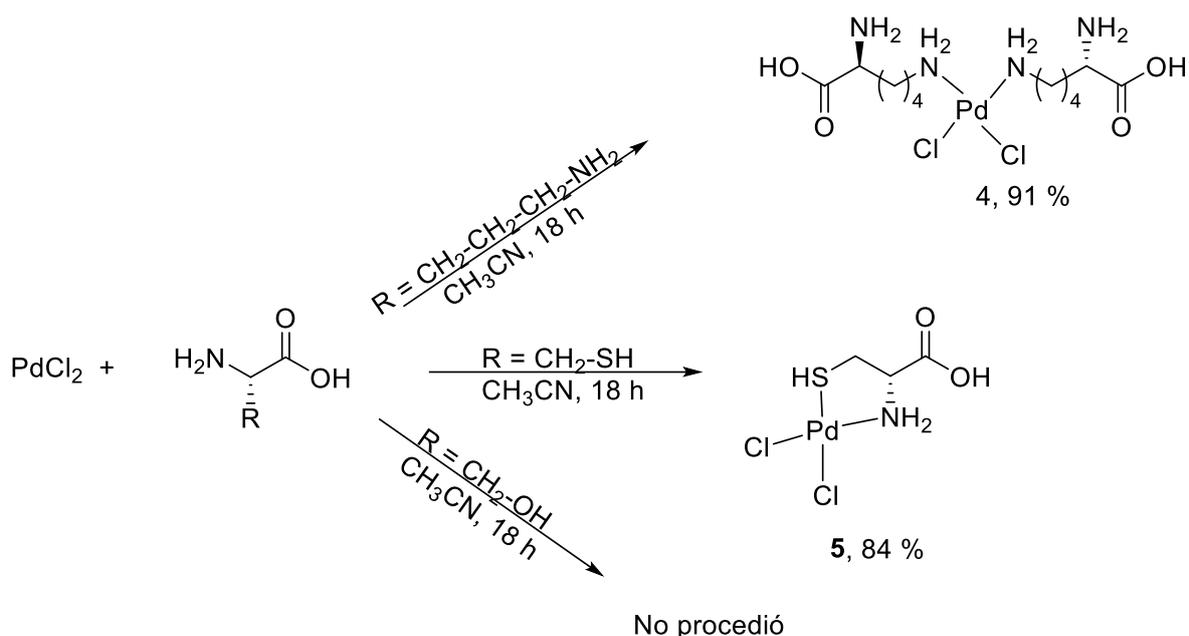


Figura 9. Empaquetamiento cristalino del complejo **3a**.

Adicionalmente los aminoácidos *L*-lisina (Lis), *L*-cisteína (Cis) y *L*-serina (Ser) se hicieron reaccionar frente a PdCl₂ en reflujo de CH₃CN formando los complejos neutros **4** y **5** como compuestos sólidos (esquema 29). Es importante mencionar que no se obtuvo producto de reacción cuando se utilizó Ser como ligante, recuperando el aminoácido de partida.



Esquema 29. Reacción general para la obtención de los complejos **4** y **5**.

En la tabla 2 se comparan las propiedades físicas de **4** y **5** con los respectivos aminoácidos de partida.

Tabla 2. Comparación de las propiedades de los complejos **4** y **5** vs Lis y Cis.

Característica	Lis	Complejo 4	Cis	Complejo 5
Aspecto	Sólido	Sólido	Sólido	Sólido
Color	Blanco	Gris	Blanco	Amarillo
Punto de fusión	220-222 °C	235-236 °C	220-222°C	235-236 °C
$[\alpha]^D$ (NaOH 1N)	+21.5	+9.9	+9.5	+5.1
Solubilidad	H ₂ O	NaOH(ac)	H ₂ O	DMSO

Debido a la insolubilidad de **4** no fue posible la obtención de su espectro de RMN. El espectro de infrarrojo de **4** (figura 10, rojo) se comparó con el espectro de la Lis (figura 10, azul). En el comparativo se distinguen cambios significativos en la región de los grupos amino, así como de los grupos carbonilo, en contraparte se observa un aumento en la intensidad de los estiramientos de tensión C-C entre 1208 y 1150 cm^{-1} ; en este mismo sentido, se observa un aumento en la intensidad de los estiramientos C-N en 994 cm^{-1} . Adicionalmente, fue posible observar la banda de estiramiento Pd-N con lo que se confirma que la coordinación del complejo se lleva a cabo entre el centro metálico y el grupo amino del ligante.

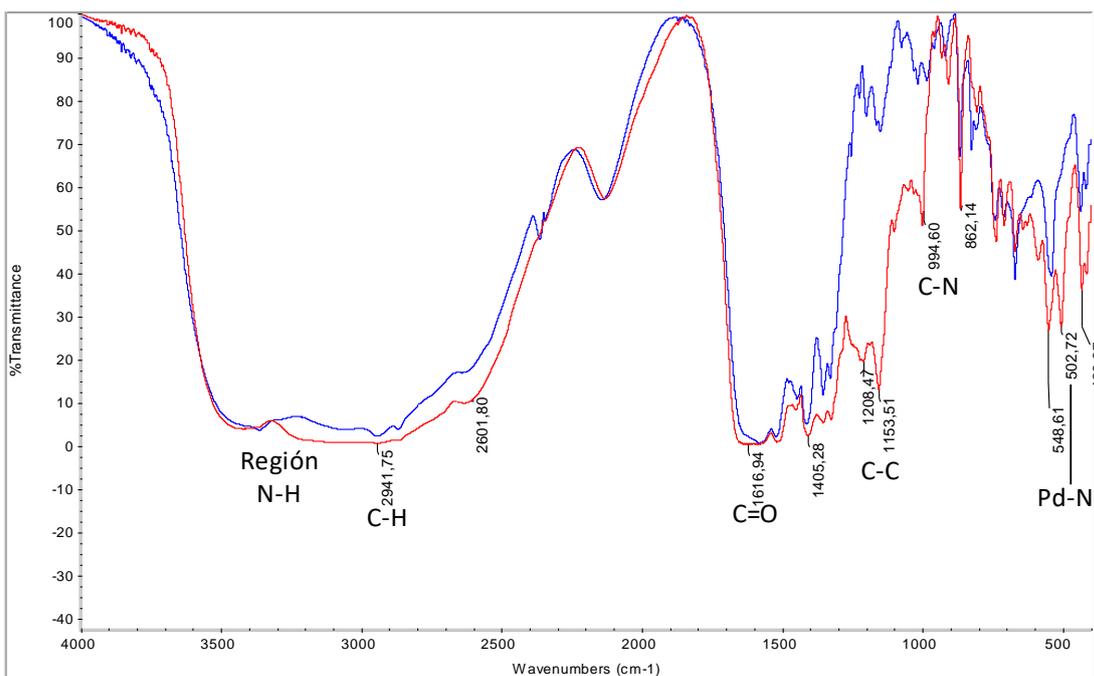


Figura 10. Comparación de los espectros de IR (KBr) de **4** (rojo) vs Lis (azul).

Finalmente, gracias a un estudio previo con el complejo $\text{PdCl}_2(\text{Lis-Gli})_2$ (**1**) se conoce el comportamiento de la Lis frente a Pd.⁴⁵ De acuerdo a lo anterior se propone a **4** como un complejo compuesto por 2 moléculas de Lis unidas al Pd a través de un enlace con los grupos NH_2 en posición ξ y completando la esfera de coordinación se encuentran dos átomos de cloro.

En su espectro EDS (figura 11) se aprecia la señal que indica la presencia de Pd como centro metálico, nitrógeno y oxígeno de la Lis, así como cloro de la esfera de coordinación, aunado a esto se observan residuos de azufre de DMSO.

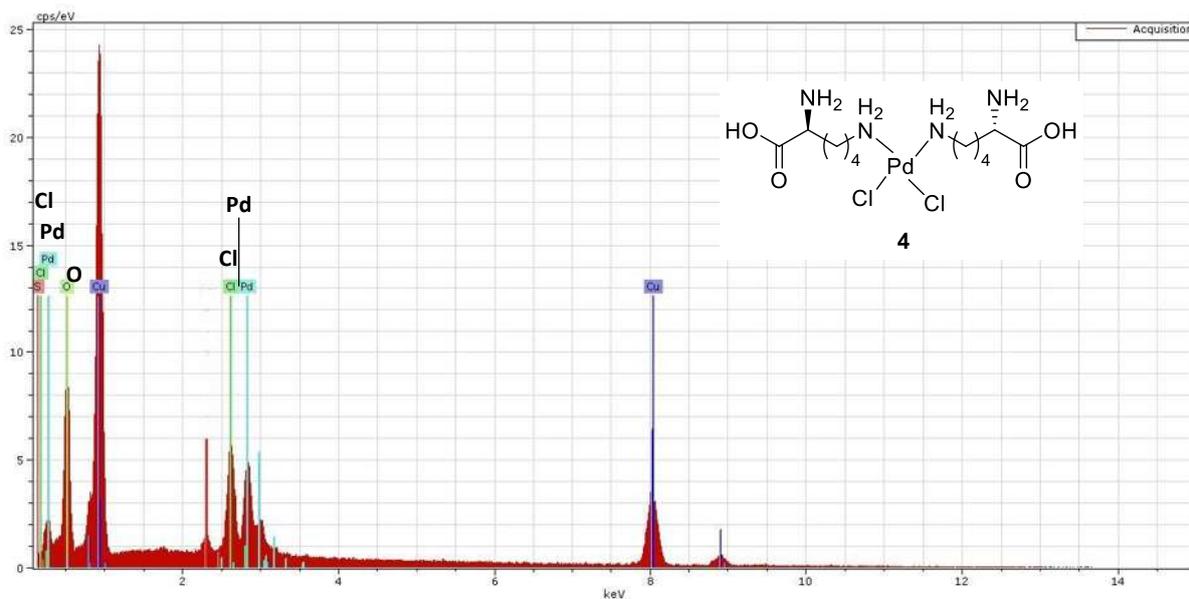


Figura 11. Análisis EDS del complejo PdCl₂(Lis)₂ (4).

El complejo de coordinación **5**, fue analizado por RMN de ¹H (figura 12 marrón) y fue comparado con el espectro de Cis (figura 12, negro). En esta comparación se observan cambios en los hidrógenos del metileno H-3, que en la Cis originalmente se localizaban en 2.82 ppm como una señal doble de doble de dobles, en el complejo se desplaza a 2.98 ppm y ahora se observa como una señal múltiple; la señal del metino H-2 del complejo se observa se observa en 4.23 ppm, por otro lado el hidrógeno del metino de la Cis se encuentra traslapado con la señal de la humedad del disolvente. Con estos datos es posible determinar la formación del complejo *S-N* quelatado.

En el espectro de energías dispersivas de **5** (figura 13), se detectó Pd, Cl, nitrógeno, oxígeno y azufre los cuales están presentes en el fragmento de Cis.

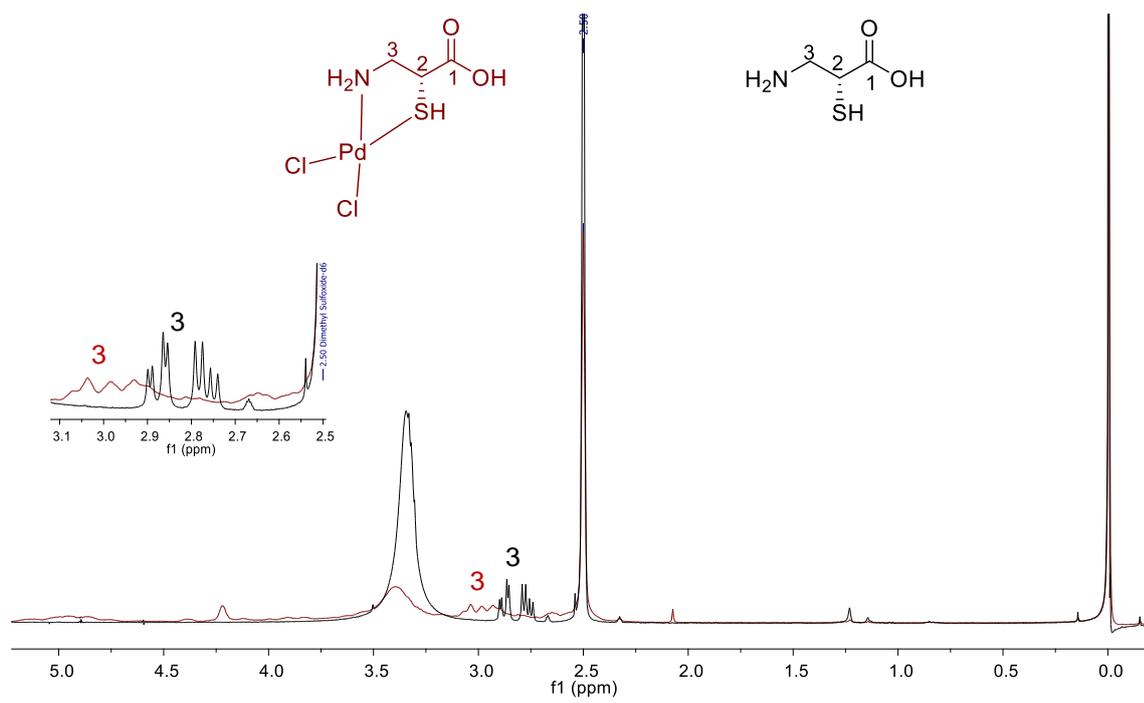


Figura 12. Comparación de los espectros de RMN de ¹H de **5** (marrón) vs Cis (negro) obtenido en a 400 MHz en DMSO-*d*₆

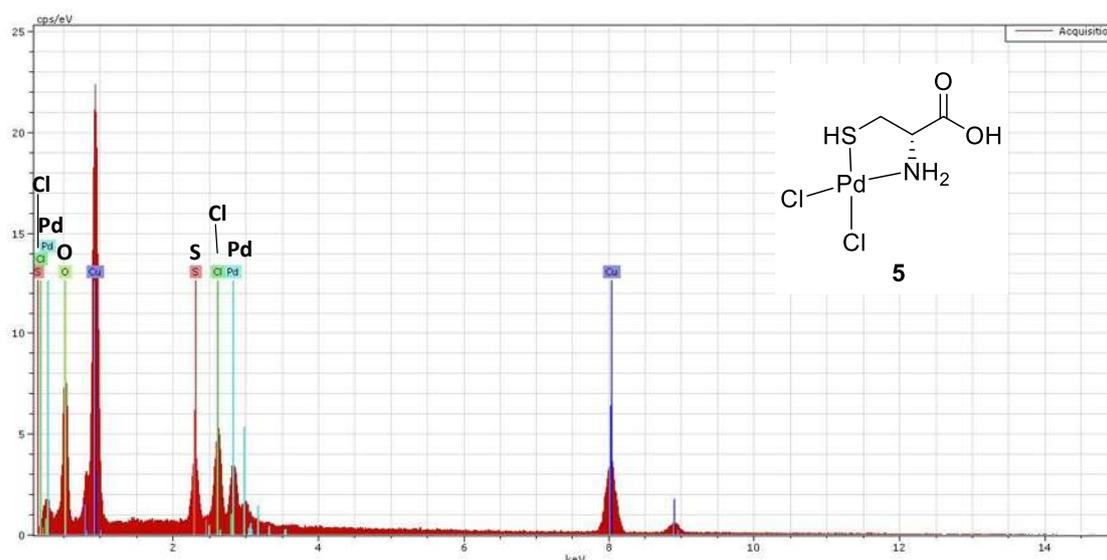
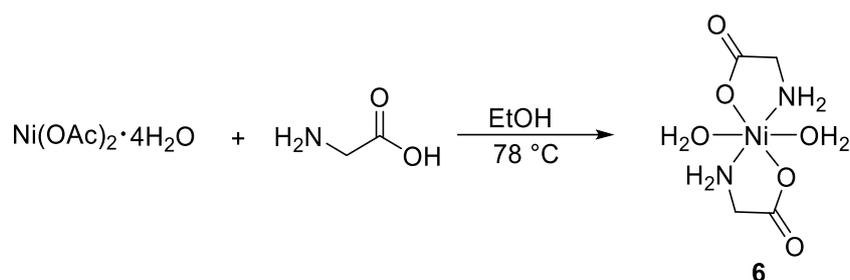


Figura 13. Espectro de energía dispersiva del complejo **5**.

Por otro lado, con la finalidad de conocer el comportamiento de los aminoácidos frente a níquel (Ni), un metal de transición de la misma familia del Pd utilizado ampliamente como catalizador particularmente en la hidrogenación catalítica de compuestos insaturados,⁴⁶ se llevó a cabo la reacción de Gli con un equivalente de acetato de níquel tetra hidratado (Ni(OAc)₂·4H₂O) en etanol, dejando reaccionar por un periodo de 5 horas (esquema 30).



Esquema 30. Preparación del complejo **6**.

Transcurrido el tiempo de reacción el complejo **6** se obtuvo en un 81 % de rendimiento, como un sólido amorfo azul, soluble en agua y cuyo espectro de RMN de ^1H se muestra en la figura 14, en él se observan tres señales simples anchas localizadas en 0.5, 1.64 y 2.79 ppm, asociados a tres estados dinámicos de especies isoenergéticas de los metilenos presentes en solución.

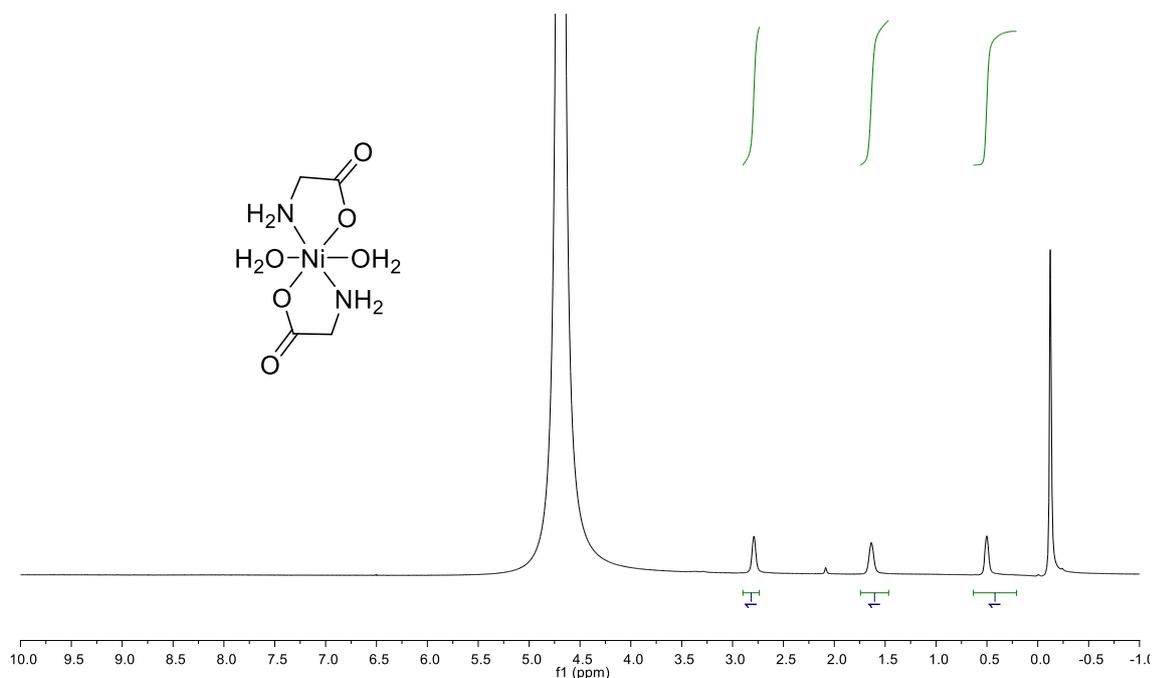


Figura 14. Espectro de RMN de ^1H de **6**, obtenida a 500 MHz en D_2O .

Esta misma tendencia se observó en el espectro de RMN de ^{13}C (figura 15), observando 3 señales en la región de los carbonos alifáticos en 54.6, 19.2 y 15.1 ppm. No se observa ninguna señal en la región de los carbonilos, siendo esto asociado a un proceso de protección generada por una π -retrodonación entre el Ni y los carbonilos de la Gli.

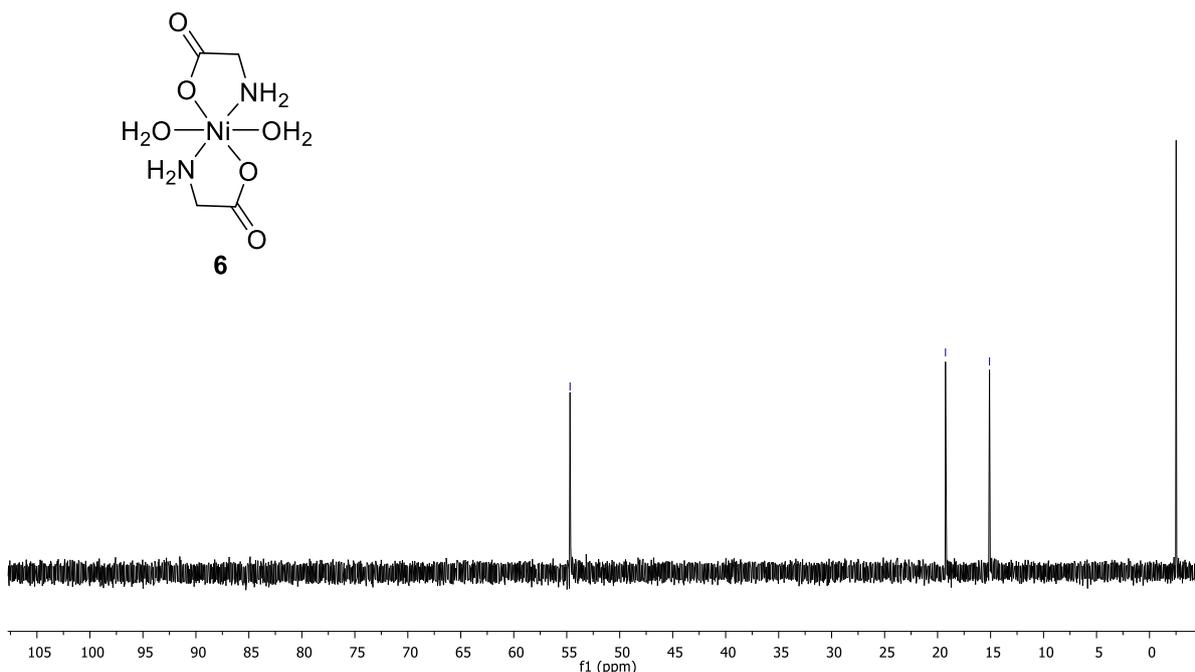


Figura 15. Espectro de ^{13}C del compuesto **6**, obtenido en D_2O a 125 MHz.

La recristalización de **6** en un sistema hexano/acetona, 90:10 permitió obtener cristales adecuados para su análisis estructural por medio de difracción de rayos X (figura 16). La estructura cristalina muestra que el complejo de níquel presenta una geometría octaédrica constituida por dos moléculas de Gli unidas al Ni por los grupos amino y carboxilo formando dos quelatos, la esfera de coordinación se completa por la unión de dos moléculas de agua; el complejo **6** cristalizó en un sistema monoclinico, grupo espacial P21/n, con valores de celda $a=7.6561(5)$, $b=6.6024(4)$, $c=9.2390(5)$, $\alpha=90^\circ$, $\beta=110.901(2)^\circ$, $\gamma=90^\circ$ y un factor R de 2.26%.

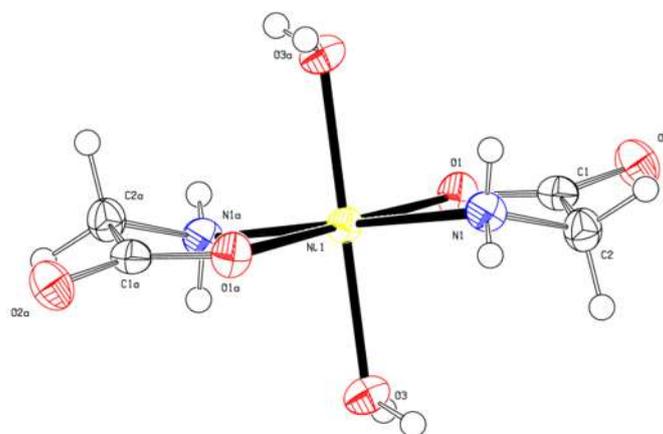


Figura 16. Estructura cristalina del complejo **6** obtenido por difracción de rayos X.

Adicionalmente, en la micrografía de **6** obtenida a través del microscopio electrónico de barrido se muestra la morfología del complejo de coordinación (figura 17). En la imagen es posible observar que en su mayoría se trata de partículas en forma de láminas alargadas, de tamaño uniforme de aproximadamente 5 μm , con cavidades entre las partículas apiladas que forman el sólido, lo que se traduce a que **6** cuenta con un área de superficie para la absorción de hidrógeno.

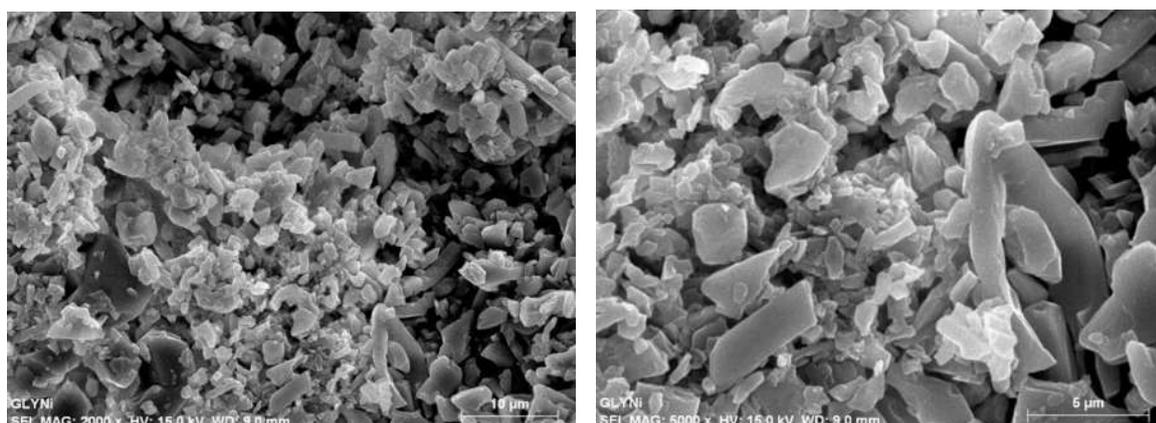
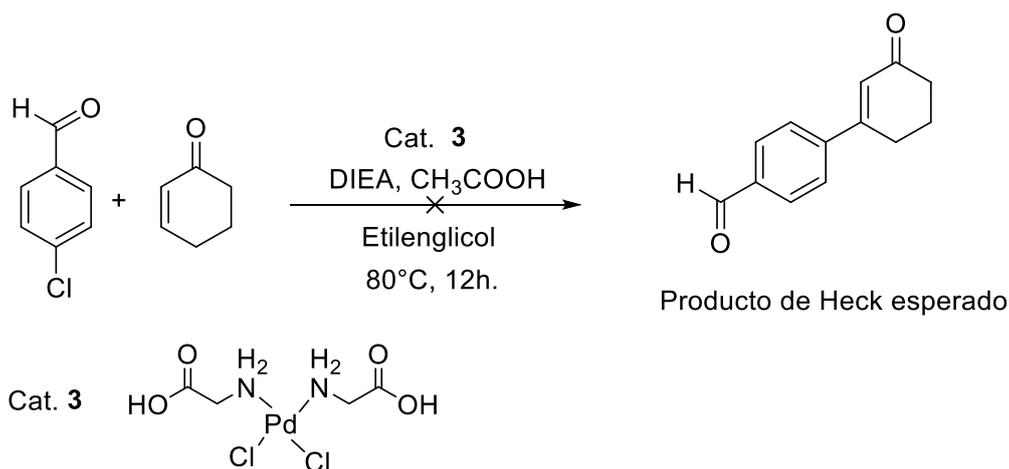


Figura 17. Micrograffas obtenidas por microscopia electrónica de barrido del complejo **6** (izquierda 2000x, derecha 5000x).

9.2. Evaluación catalítica de los complejos 1-6 en acoplamientos cruzados de Heck con ciclohexen-1-ona.

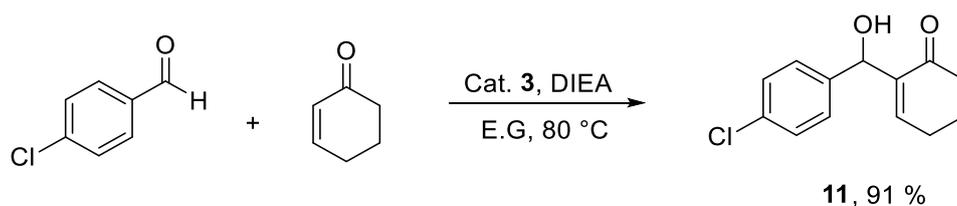
Como se mencionó anteriormente los acoplamientos cruzados de Heck son una de las metodologías más importantes en la formación de enlaces C-C y C-heteroátomo. Esta reacción se lleva a cabo entre un halogenuro de arilo o alqueno y un alqueno en presencia de una base y un catalizador de Pd.

Tomando como base la metodología descrita por Zhou,²⁷ se hizo reaccionar 4-clorobenzaldehído (un arilo poco reactivo) con 2-ciclohexen-1-ona, en presencia de DIEA y etilenglicol (EG) como disolvente por un periodo de 12 h (esquema 31). Para esta reacción inicialmente se utilizó el complejo **3** como catalizador, debido a su simplicidad estructural y al no formarse un nuevo centro estereogénico en el aducto de Heck esperado, no era necesario utilizar un catalizador quiral.



Esquema 31. Reacción de Heck catalizada con el complejo 3.

La formación del nuevo enlace C-C se localizaría en el carbono β de la cetona insaturada; sin embargo, de acuerdo con los datos obtenidos del espectro de RMN de ^1H (figura 18) se observó que el producto obtenido no correspondía a un aducto de Heck, en su lugar se formó la alcohol alílico **11**, producto de una condensación Morita-Baylis-Hillman (MBH) entre el aldehído aromático con el carbono alfa de la 2-ciclohexen-1-ona (esquema 32); esto a juzgar por las señales mostradas en el espectro, entre las que se encuentran una señal doble de dobles en 6.74 ppm ($J = 4.9, 5.2$ Hz) asignada para el hidrógeno olefínico H-3, también se destaca la señal doble observada en 5.52 ppm ($J = 4.9$ Hz) que integra para 1 hidrógeno correspondiente al metino H-7; finalmente se observó en 3.52 ppm la señal que corresponde a un hidroxilo alílico.



Esquema 32. Condensación de Morita-Baylis-Hillman.

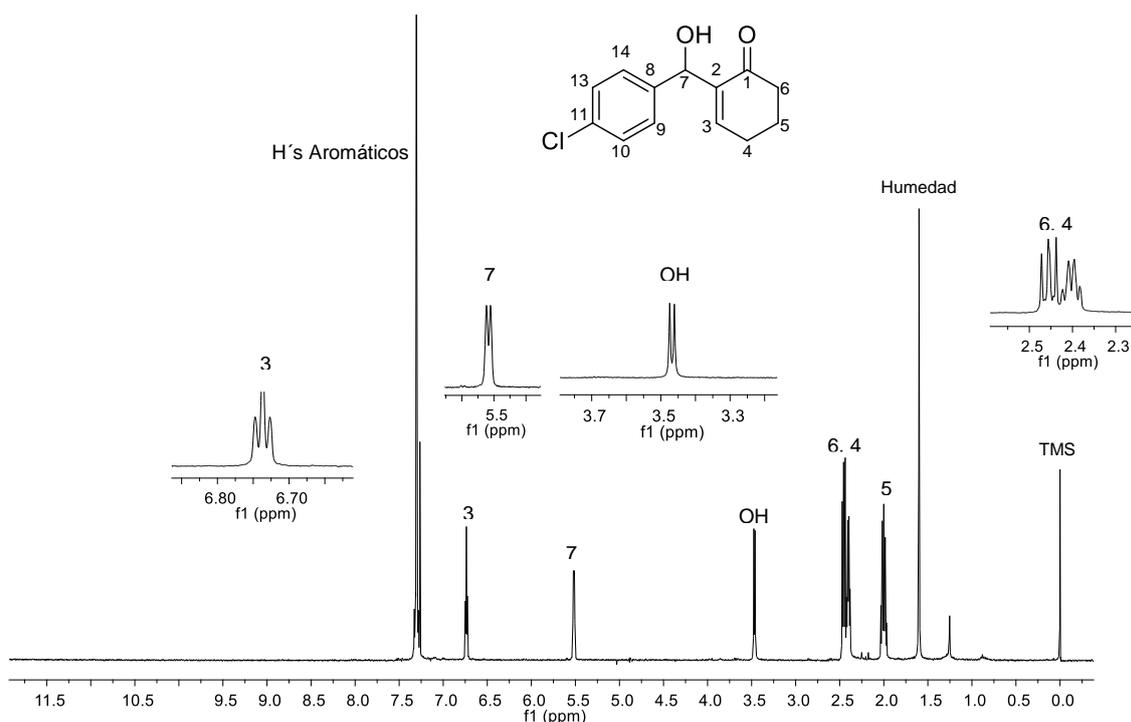


Figura 18. Espectro de RMN ^1H , de **11**, obtenido a 400 MHz en CDCl_3 .

En el espectro de RMN de ^{13}C (figura 19), se observa en 200.5 ppm una señal asignada al carbonilo de cetona C-1, posteriormente en 147.5 ppm se observa la señal que corresponde al carbono sp^2 C-3, en 140.3 Y 139.1 ppm se observa la señales correspondientes al C-8 y C-11, la señal de 133.3 ppm es asignada para el C-2, en 128.2 y 127.7 ppm se encuentran las señales de los carbonos aromáticos C-9, C-9', C-10 y C-10' respectivamente; a continuación, en 71.95 ppm se aprecia la señal del metino asimétrico C-7; por último en 38.3, 25.7 y 22.4 ppm se observan los carbonos de metileno C-6, C-4 y C-5.

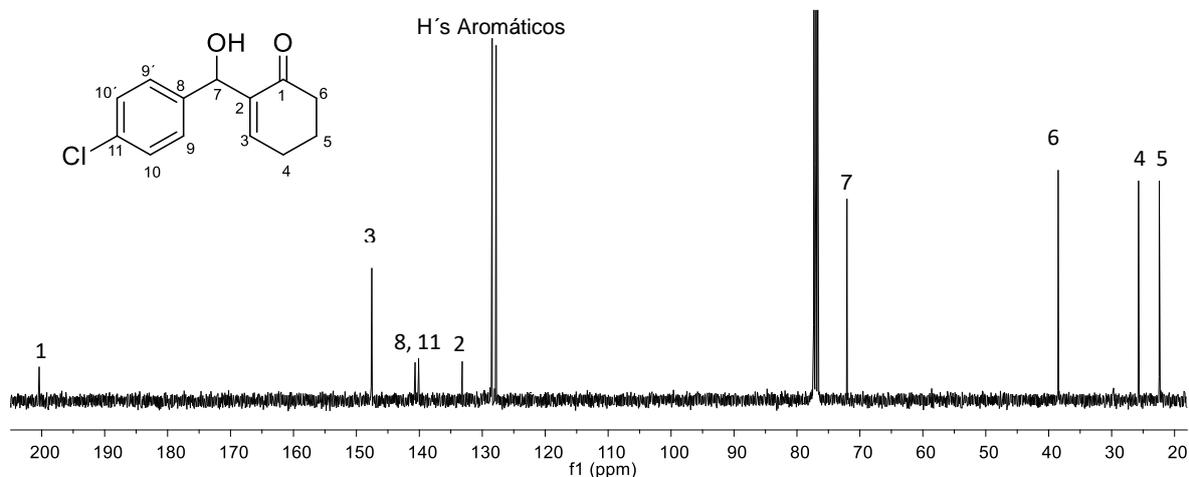


Figura 19. Espectro de RMN ^{13}C obtenido en CDCl_3 a 100 MHz del producto de condensación **11**.

La formación del aducto **11** se confirmó a través del espectro de masas (figura 20) donde se observó la relación m/z 235.07 una, correspondiente al ion (M-1) del producto de condensación de MBH.

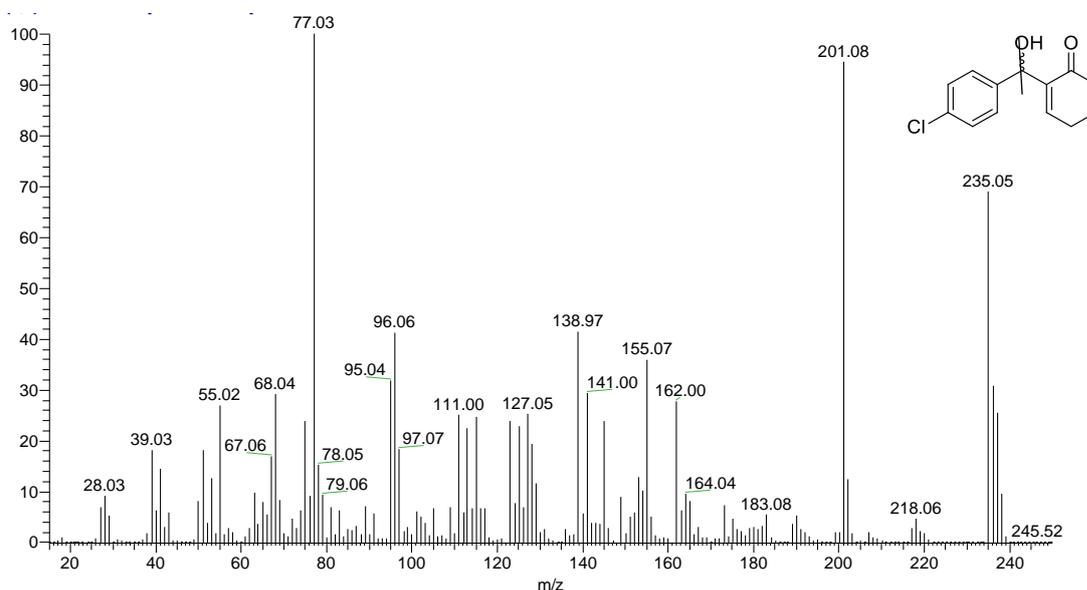
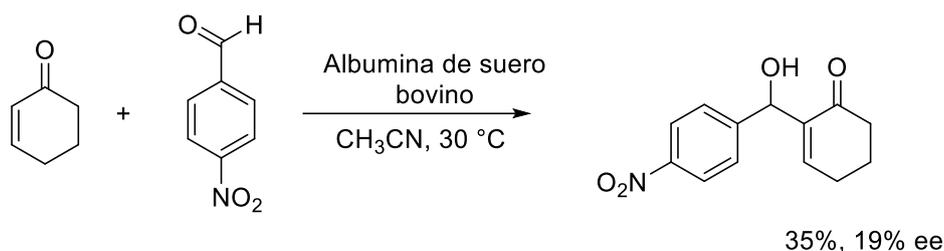


Figura 20. Espectro de masas (SM-EI) de **11**.

En términos generales podemos definir a la reacción de Morita-Baylis-Hillman como una condensación entre un alqueno deficiente de electrones y un aldehído; esta reacción es catalizada generalmente por una amina terciaria o fosfina y son adicionados co-catalizadores quirales para la obtención de alcoholes asimétricos.⁴⁷

En algunos reportes han sido utilizadas tioureas quirales como co-catalizadores en la reacción entre ciclohexenona y 4-fluorobenzaldehído utilizando dimetil amino piridina como catalizador, obteniendo el aducto MBH con porcentajes de conversión superiores al 80 % cuando se utilizaron de 20 mol % de catalizador.⁴⁸

En este sentido Carballeira *et al.*⁴⁹ reporta el uso de proteínas como albuminas y lipasas como catalizadores en la condensación de MBH entre 4-nitrobenzaldehído y 2-ciclohexen-1-ona (esquema 33) obteniendo rendimientos del 35% y ee que no superaron el 19%. Ellos proponen que la catálisis se debe probablemente a los fragmentos Lis, Ser, ácido aspártico (Asp) e histidina (His) presentes en las proteínas.



Esquema 33. Reacción de MBH catalizada albumina de suero bovino.

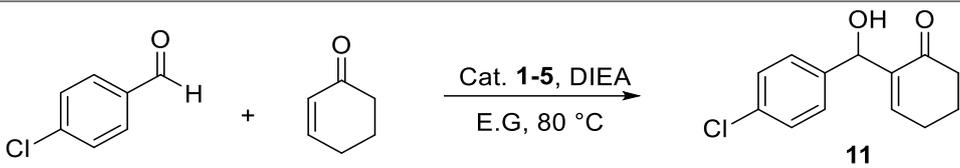
Una vez identificado el compuesto **11** se procedió a evaluar la eficiencia catalítica y estereoinducción de los complejos **1-5** en la reacción de MBH, los resultados se enlistan en la tabla 3.

Como se puede observar el catalizador **3** mostró el mejor rendimiento (91%, ensayo 3), mientras que los catalizadores **1** y **4**, los cuales contienen en su estructura un fragmento de Gli mostraron rendimientos del 87 y 82%, respectivamente (ensayos 1,4). Los catalizadores con fragmentos de Cis en los ligantes presentaron rendimientos por debajo del 80% (ensayos 2 y 5). Adicionalmente se calculó el TurnOver Number o número de recambio (TON), el cual está basado en el número de sitios activos presentes en el catalizador y lo podemos definir como el número de moles de producto obtenidos por cada mol de catalizador antes de desactivarse y se expresa como $\text{TON} = \text{moles de producto} / \text{moles de catalizador}$.⁵⁰

En términos generales se define como un catalizador eficiente aquel que tiene un valor TON mayor a 10. De acuerdo con el valor de TON, el complejo **3** es el que presenta mayor eficiencia como catalizador (ensayo 3, tabla 3) y los complejos de coordinación **1** y **4** tienen una buena actividad catalítica ya que sus valores están por encima de diez unidades, cuando se utilizó 5 mol % de catalizador (ensayos 1 y 4).

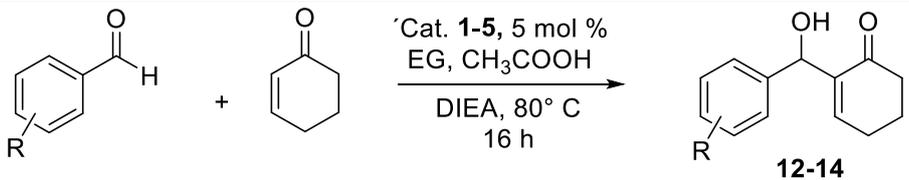
Una vez estandarizada la reacción de MBH y de observar que los catalizadores **1-5** presentaban buena actividad catalítica se decidió probar la reactividad de una serie de aldehídos aromáticos con 2-ciclohexen-1-ona, los resultados se enlistan en la tabla 4.

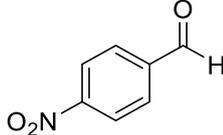
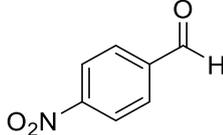
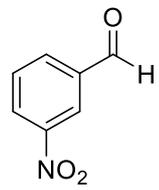
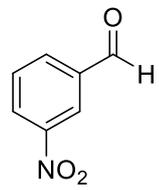
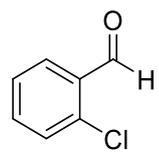
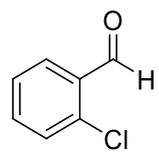
Tabla 3. Evaluación catalítica con los complejos **1-5**.



Ensayo	Catalizador	Rendimiento %	TON
1	PdCl ₂ [Lis-Gli-OMe] ₂ 1	87	17.40
2	PdCl ₂ Cis-O-Ser-OMe 2	79	15.79
3	PdCl ₂ Gli ₂ 3	91	18.19
4	PdCl ₂ Lis ₂ 4	82	16.40
5	PdCl ₂ Cis 5	69	13.80

Tabla 4. Alcoholes alílicos **12-14** obtenidos vía MBH y valores de TON.



Ensayo	Aldehído	Catalizador	Producto	Rto. (%)	TON
1		1		75	14.99
2		2		58	11.59
3		3	12	71	14.19
4		4		89	17.79
5		5		63	12.59
6		1		75	14.99
7		2		69	13.79
8		3	13	70	13.99
9		4		81	16.20
10		5		72	14.39
11		1		83	16.6
12		2		70	13.99
13		3	14	80	16
14		4		85	17
15		5		80	16

Como se puede observar la reacción procede con buenos rendimientos y valores elevados de TON con los **5** complejos. Los catalizadores más eficientes fueron **3** y **4**, siendo **4** el que obtuvo en la mayoría de los ensayos los valores de TON más altos. Los mejores resultados se obtuvieron cuando se utilizó el 4-clorobenzaldehído como sustrato y es de destacar el ensayo **4** donde se obtuvo un rendimiento del 89 % y un valor de TON de 17, siendo **4** el mejor catalizador en esta reacción.

Es importante hacer notar que los alcoholes alílicos **11-14** son compuestos quirales que poseen un carbono estereogénico base del hidroxilo, adicionalmente los complejos **1, 2, 4** y **5** son catalizadores quirales, por tal motivo uno de los objetivos del presente proyecto fue medir la estereoinducción con la que se llevó a cabo la reacción de MBH. Para tal efecto se analizó primeramente el alcohol **14** por medio de Cromatografía de Líquidos de Alta Eficiencia (HPLC) utilizando una columna OD-H con un sistema eluyente hexano/isopropanol, en una relación 95:5 y un flujo de 0.7 ml/min. En la figura 20 se observa el cromatograma del alcohol **14**, como era de esperarse el producto obtenido al utilizar como catalizador un complejo no quiral como **3** es racémico (figura 21a), a juzgar por los dos picos mostrados en el cromatograma con un área bajo la curva de 50 % cada uno de ellos correspondientes a uno de los dos posibles enantiómeros, con una relación 50:50.

Posteriormente se sometieron a análisis por HPLC los alcoholes **11-14**, producto de las reacciones inducidas por los catalizadores quirales **1, 2, 4** y **5**. Los cromatogramas mostraron que en todos los casos se obtuvieron productos racémicos. En la figura 21b se muestra el cromatograma del alcohol **14** catalizado con PdCl₂Lis₂ (**4**).

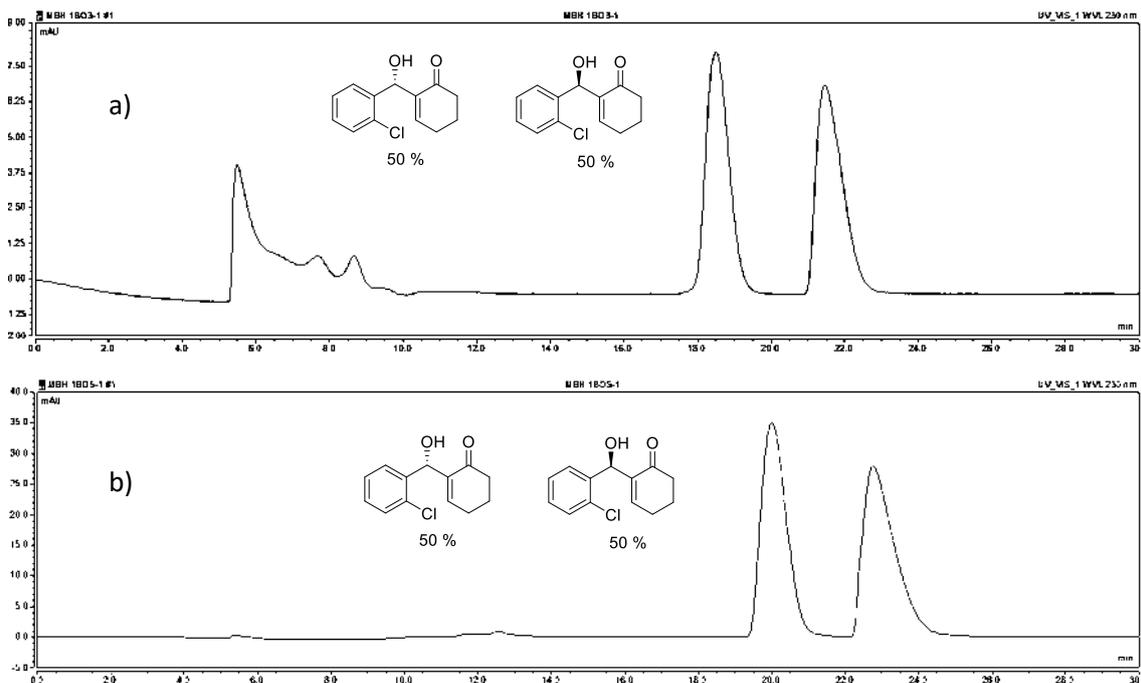
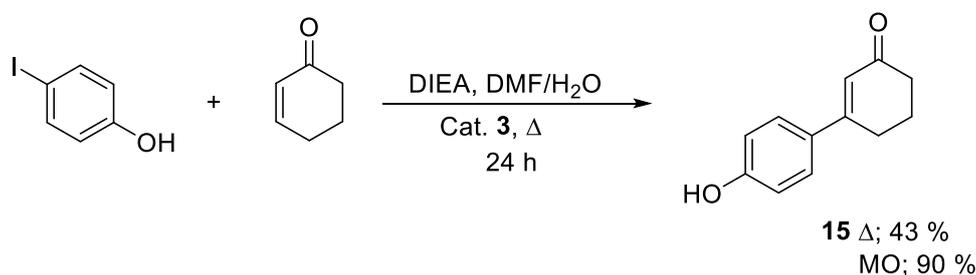


Figura 21. Cromatograma del alcohol **14** catalizado con: a) **3** y b) **4**.

De acuerdo con los resultados anteriores el formilo presente en el halogenuro de arilo favorece la condensación de MBH por encima de un acoplamiento cruzado. Con el fin de corroborar que los complejos obtenidos son capaces de catalizar la formación de un enlace C-arilo vía una reacción de Heck, se llevó a cabo la reacción con halogenuros de arilo derivados del fenol y 2-ciclohexen-1-ona. Para ello se inició con el 4-yodofenol, el cual se hizo reaccionar en una mezcla DMF/H₂O utilizando DIEA como base, en baño de aceite por un tiempo de 24 h y por otro lado, a través de radiación de MO por un tiempo de 15 minutos (esquema 34).



Esquema 34. Reacción de Heck con 4-yodofenol y 2-ciclohexen-1-ona.

Transcurrido el tiempo de reacción, el crudo de reacción se purificó por medio de cromatografía en columna en una mezcla de hexano/AcOEt 8:2 obteniendo **15** en un 43 % de rendimiento cuando fue llevada en baño de aceite y del 90 % cuando se realizó en

MO. El espectro de RMN de ^1H de **15** (figura 22), muestra en 7.47 ppm ($J = 8.7$ Hz) y 6.91 ppm ($J = 8.7$ Hz) las señales dobles características de los hidrógenos aromáticos asignadas a H-8, H-8', H-9 e H-9' respectivamente. La señal simple ancha en 7.06 ppm se designó al OH fenólico; posteriormente la señal simple localizada en 6.42 ppm característica de un hidrógeno vinílico se asignó a H-2. A campo alto se encuentra una señal triple en 2.76 ppm ($J = 5.6$ Hz) asignada a H-6, posteriormente se observa en 2.55 ppm la señal triple para H-5 ($J = 6.4$ Hz) y en 2.19 ppm una señal múltiple asignadas a los hidrógenos H-6.

En el espectro de RMN de ^{13}C (figura 23) se aprecia la señal característica para el carbonilo de cetona C-1 en 201.0 ppm, la señal en 160.5 ppm se asignó al C-10, en 158.3 ppm se observa la señal para un carbono ipso asignado a C-3, dicho desplazamiento se debe al efecto magnético generado al estar cercano al anillo aromático y el doble enlace de la cetona α - β -insaturada; la señal en 130.2 ppm se designó al C-7 y las señales en 127.9 y 115.8 ppm a los carbonos aromáticos C-8, C-8', C-9 y C-9' respectivamente; la señal de 123.07 ppm se designó al carbono vinílico C-2, las señales en 37.02, 27.83 y 22.66 ppm pertenecen a los metilenos de la cetona α - β insaturada de C-4, C-5 y C-6 respectivamente.

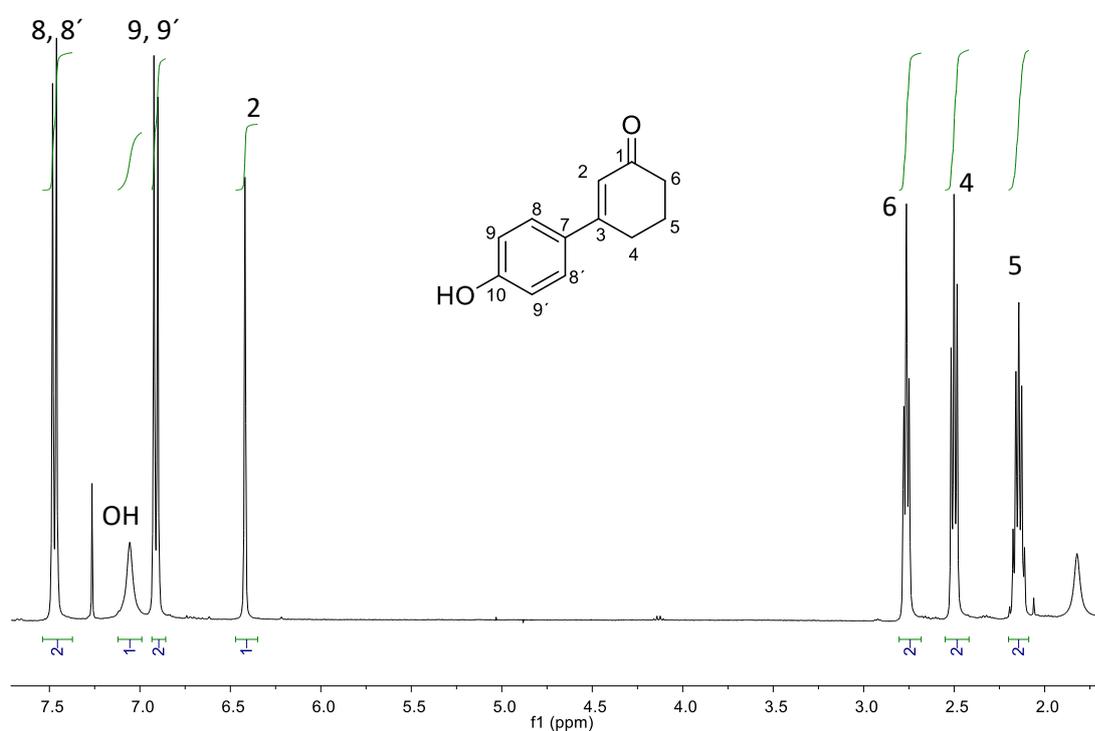


Figura 22. Espectro de RMN de ^1H **15**, en CDCl_3 a 400 MHz.

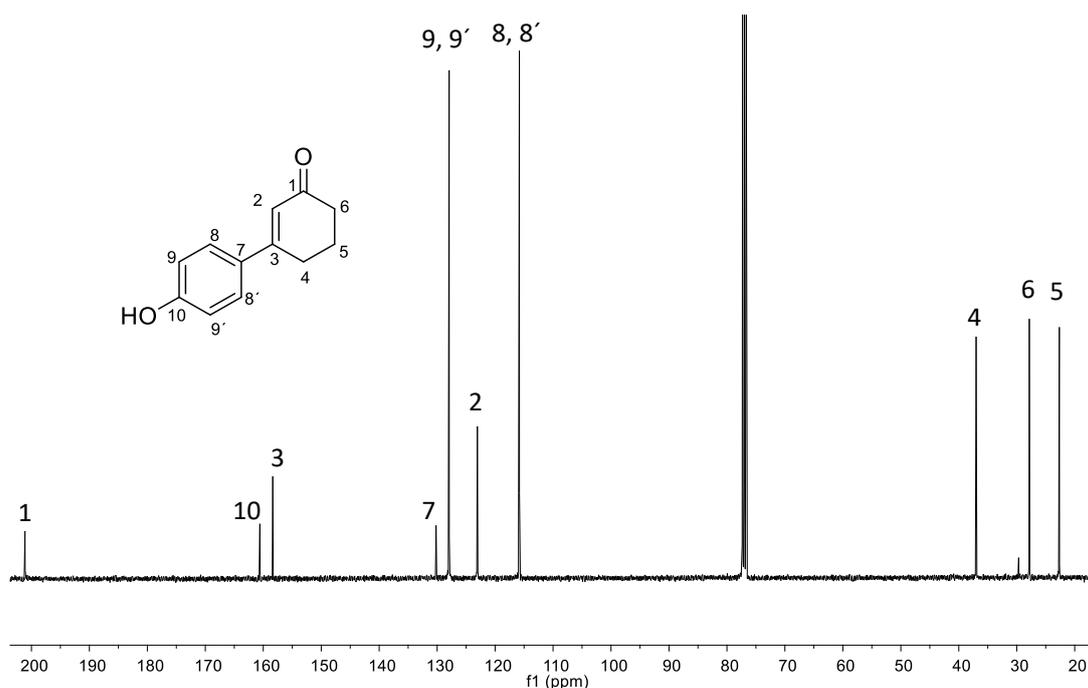
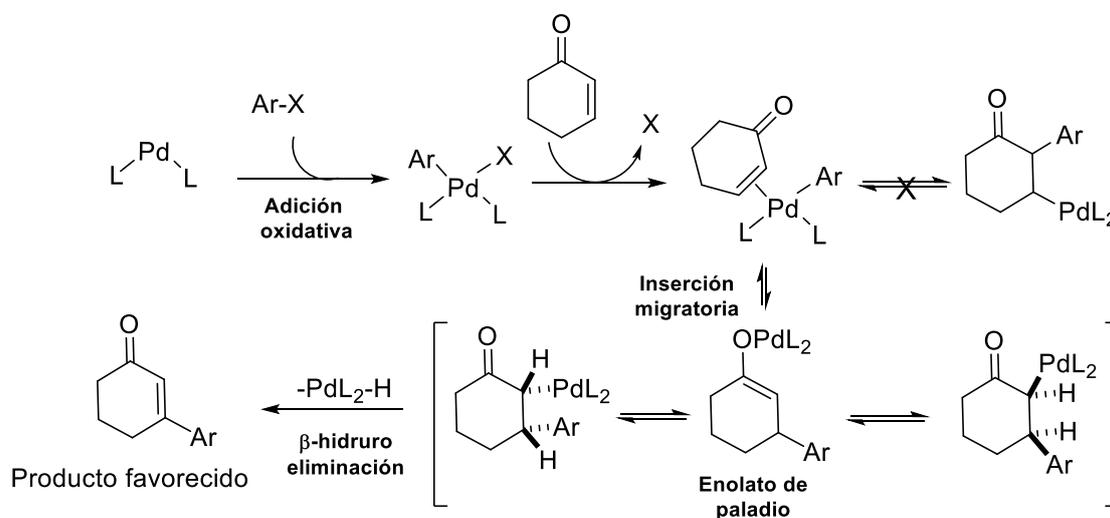


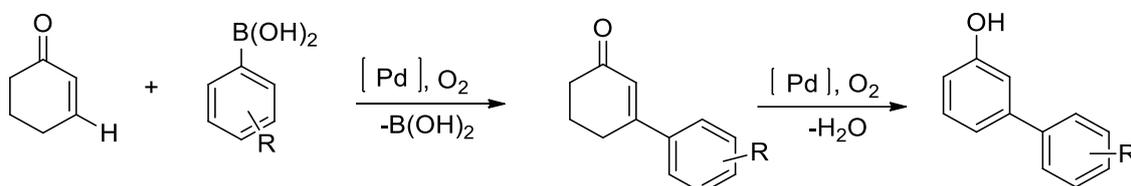
Figura 23. Espectro de RMN de ^{13}C de **15**, obtenido a 400 MHz en CDCl_3 .

Una vez elucidada la estructura, se determinó que el producto de Heck **15** obtenido es aquel en el que la adición del arilo al doble enlace se daba en la posición 3 de la cetona α - β -insaturada. Si analizamos el ciclo catalítico de la reacción, la inserción del arilo al doble enlace de la cetona tienen dos posibilidades; una de ellas es la inserción migratoria del arilo en la posición 2 la cual se podría considerar como desfavorable debido a que se evita la formación del enolato, por otro lado si se lleva a cabo la adición del arilo en la posición 3, el proceso de isomerización estaría estabilizado por un enolato de paladio (esquema 35).⁵¹



Esquema 35. Formación del enolato de paladio y del compuesto **15**.

A pesar de que el compuesto **15** no es quiral, podemos definir que se lleva a cabo la formación del enlace entre el alqueno y el arilo de manera eficiente. Adicionalmente la aril-cetona **15** es un importante intermediario en la síntesis de fenoles 3-sustituídos, productos de alto valor sintético (esquema 36).⁵¹



Esquema 36. Obtención de fenoles *meta*-sustituídos reportado por Stahl.⁵¹

Enseguida se realizó nuevamente la reacción de Heck, pero ahora catalizada con los complejos **1-5** y bajo irradiación de MO (tabla 5). Cómo podemos observar los mejores rendimientos se obtuvieron al utilizar el catalizador **3** (90%, ensayo 3), mientras que con los catalizadores **1, 2** y **4** los rendimientos estuvieron por debajo del 87% (ensayos 1, 2 y 4); en contraparte **5** no catalizó la reacción recuperándose solamente los sustratos de partida (ensayo 5). Es de destacar que el mejor catalizador fue el complejo **3** con un valor de TON de 17.90 y un TOF de 0.0198 s⁻¹.

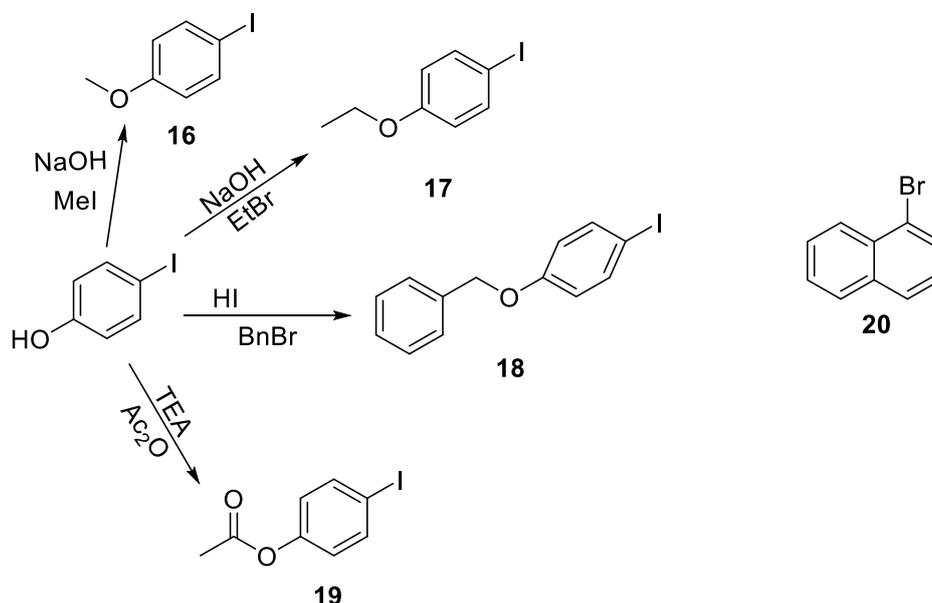
Tabla 5. Pruebas catalíticas para la formación del aducto **11**.

Ensayo	Catalizador	Rto. %	TON	TOF (s ⁻¹)*
1	1	81	16.23	0.0180
2	2	72	14.43	0.0160
3	3	90	17.90	0.0198
4	4	87	17.44	0.0193
5	5	0	---	---

* El TOF (TurnOver Frecuency) es la frecuencia de repetición o recambio del catalizador e indica la cantidad de moles convertidos del sustrato por unidad de tiempo. Se puede expresar como TOF = TON/t(s).

Una vez que se observó que la reacción procedía eficientemente, se decidió explorar el acoplamiento de Heck con una variedad de halogenuros de arilo. Para ello se utilizó 1-bromonaftaleno **20** obtenido de la casa comercial Sigma-Aldrich y se prepararon 4-

yodoanisol **16**, 4-yodofenatol **17**, 4-benciloxi-1-yodobenceno **18** y 4-acetil-1-yodobenceno **19**, todos a partir de 4-yodofenol al (esquema 37).



Esquema 37. Preparación de halogenuros de arilo a partir de 4-yodofenol.

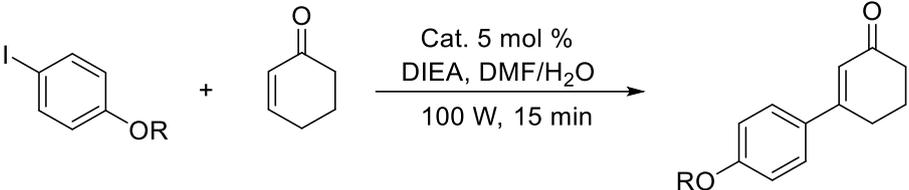
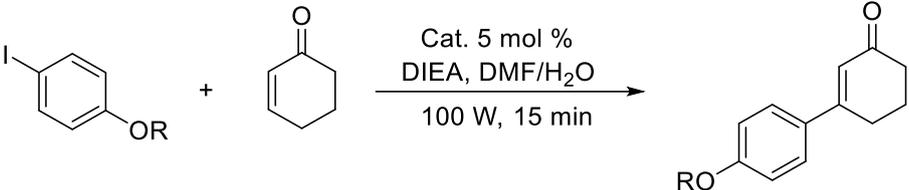
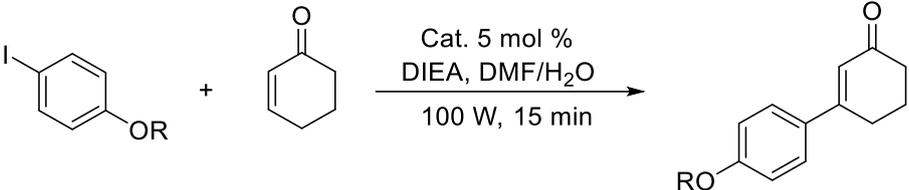
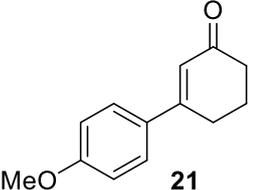
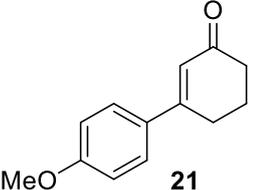
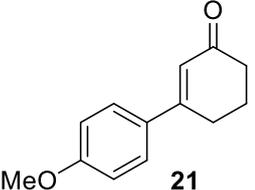
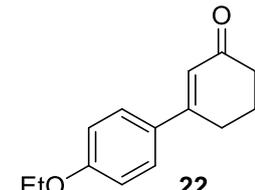
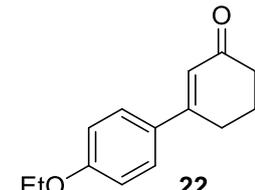
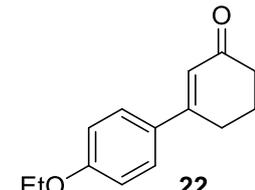
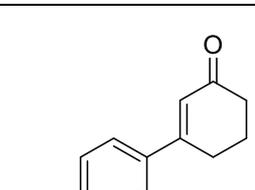
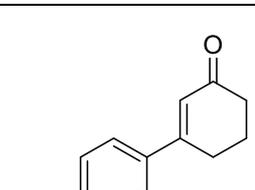
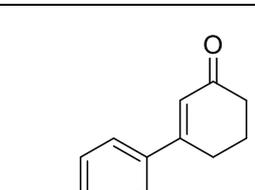
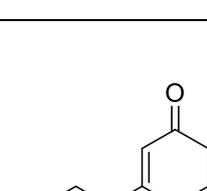
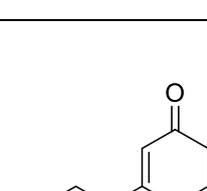
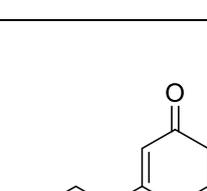
En la tabla 6 se enlistan rendimientos de reacción, punto de fusión y desplazamientos químicos obtenidos en los espectros de RMN de hidrógeno, así como los valores de la relación m/z obtenidos en espectrometría de masas (EM).

Tabla 6. Caracterización de los halogenuros de arilo **16-19**.

Compuesto	p.f (°C)	Rendimiento	RMN- ¹ H (ppm) CDCl ₃ 400MHz	EM (m/z)
16	41-42	93	7.55 (<i>d</i> , <i>J</i> = 9.02 Hz, 2H)	234.95
			6.68 (<i>d</i> , <i>J</i> = 9.02 Hz, 2H)	[M+1]
			4.77 (<i>s</i> , 3H)	
17	25-26	87	7.53 (<i>d</i> , <i>J</i> = 8.82 Hz, 2H)	248.95
			6.66 (<i>d</i> , <i>J</i> = 9.89 Hz, 2H)	[M+1]
			3.98 (<i>q</i> , <i>J</i> = 6.98 Hz, 2H)	
			1.40 (<i>t</i> , <i>J</i> = 6.98 Hz, 3H)	
18	57-59	90	7.55 (<i>d</i> , <i>J</i> = 8.98 Hz, 2H)	309.91
			7.36 (<i>m</i> , 5H)	[M ⁺]
			6.75 (<i>d</i> , <i>J</i> = 8.98 Hz, 2H)	
			5.03 (<i>s</i> , 2H)	
19	30-31	69	7.68 (<i>d</i> , <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H)	362.92
			6.86 (<i>d</i> , <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H)	[M+1]
			2.29 (<i>s</i> , 3H)	

Una vez preparados los halogenuros de arilo, como siguiente paso se llevó a cabo la evaluación de la actividad catalítica de los de los complejos **1-4** (tabla 7).

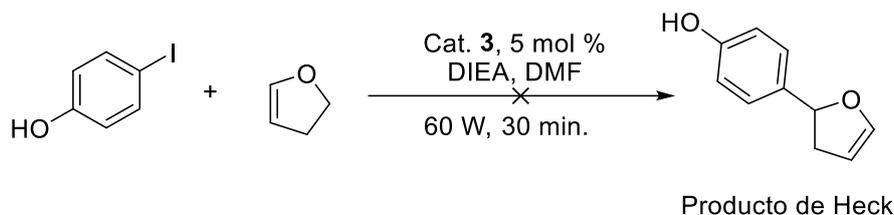
Tabla 7. Evaluación de la eficiencia catalítica en la obtención de **21-24**.

Ensayo	Halogenuro de arilo	Cat.	Producto	Rto. (%)	TON	TOF mol s ⁻¹
1		1		65	13.00	0.0144
2	16	2		14	2.79	0.0031
3		3		68	13.59	0.0151
4		4		60	12	0.0133
5		1		63	13.00	0.0144
6	17	2		21	4.19	0.0046
7		3		80	15.49	0.0177
8		4		71	14.20	0.0157
9		1		58	11.64	0.0128
10	18	2		0	---	---
11		3		71	14.20	0.0157
12		4		76	15	0.0166
13		1		40	8.08	0.0089
14	19	2		0	---	--
15		3		45	9.10	.0101
16		4		51	10.31	0.0044
17		1		58	11.64	0.0128
18	20	2		0	---	---
19		3		71	14.20	0.0157
20		4		76	15	0.0166

Es posible observar que los mejores rendimientos fueron obtenidos cuando es utilizado el catalizador **3** (rendimientos 60-80 %, ensayos 1, 7, 11, 19), con valores moderados de TON; en contra parte los valores de TOF muestran un valor excelente ya que los catalizadores son capaces de llevar a cabo la transformación de los sustratos a los aductos de Heck en poco tiempo. A su vez, es posible observar que el catalizador con menor actividad catalítica es el que está constituido por el éster *L-Cis-L-Ser* (**2**), esto se debe posiblemente a que la unión S-Pd es más fuerte, lo que disminuye la disponibilidad de los sitios activos del metal que se requieren para llevar a cabo la catálisis especialmente en el paso de adición oxidativa.

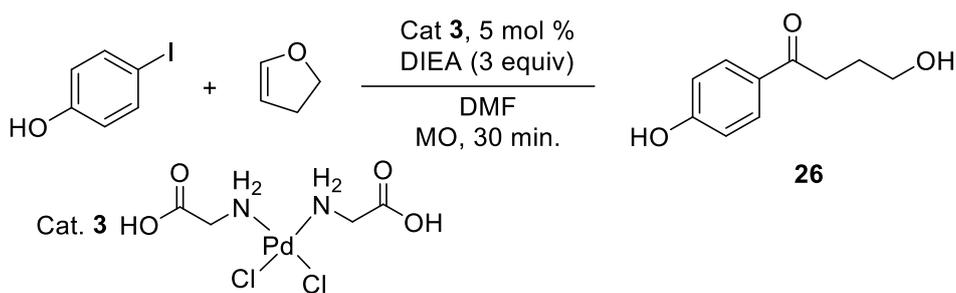
9.3. Reacción de Heck de halogenuros de arilo con 2,3-dihidrofurano.

Una vez que se observó que los catalizadores **1**, **3**, **4** y **5** fueron capaces de catalizar eficientemente la generación de un enlace C-C a través de un proceso de Heck y que el catalizador **3** resultó ser el mejor de todos los catalizadores, se eligió como sustrato el 2,3-dihidrofurano (2,3-DHF) con la finalidad de obtener 2-(4-hidroxifenil)-2,3-dihidrofurano, un aducto quiral con un centro estereogénico en la posición 2. Inicialmente se hizo reaccionar 2,3-DHF frente a 4-yodofenol en presencia de 5 mol % del catalizador **3** y DIEA como base en DMF. La reacción se llevó a cabo en un reactor MO a una potencia de 60 W por 30 minutos (Esquema 38).



Esquema 38. Acoplamiento de Heck entre 4-yodofenol y 2,3-DHF catalizada con PdCl₂Gli₂ (**3**).

De esta reacción se obtuvo un sólido blanco con un punto de fusión de 112-113 °C, el análisis hecho por resonancia magnética nuclear de ¹H (figura 24) y ¹³C (figura 25) muestra que las señales obtenidas no corresponden al producto esperado. De acuerdo con la información espectroscópica obtenida se propuso la formación de la 4-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-butan-1-ona (**26**), una aril- γ -hidroxicetona (esquema 39), la cual se sugiere proviene de una arilación de Heck y posterior apertura del anillo dihidrofuranico.



Esquema 39. Reacción de Heck catalizada con **3**.

En el espectro de RMN de ^1H de **26** (figura 24), se observa en 7.89 ppm una señal doble ($J = 8.8$ Hz) correspondiente para los hidrógenos H-7 y H-7'; posteriormente, en 6.84 ppm se aprecia la señal que es asignada a los hidrógenos H-6 y H-6' como una señal doble ($J = 8.0$ Hz), en frecuencias menores en 3.67 ppm se asigna la señal triple ($J = 6.4$ Hz) relacionada al metileno H-2 y más adelante en 3.02 ppm se encuentra la señal de los hidrógenos de H-4 como una señal triple ($J = 7.3$ Hz); finalmente, en 1.89 ppm es posible observar la señal correspondiente a los hidrógenos del metileno H-3 ($J = 6.5$ Hz).

En el espectro de RMN ^{13}C (figura 25) de **26** es importante destacar la señal observada en 201.2 ppm característica de un carbonilo de cetona C-1; en este mismo contexto se reconocen las señales asignadas para los C-5 y C-8 en 183.8 y 130.0 ppm, a su vez las señales de los aromáticos C-6 y C-7 muestran un desplazamiento en 131.8 y 118.2 ppm; finalmente en frecuencias bajas se aprecian 3 señales asignadas a los metilenos C-4 en 62.3 ppm, C-2 en 35.4 ppm y C-3 en 28.6 ppm.

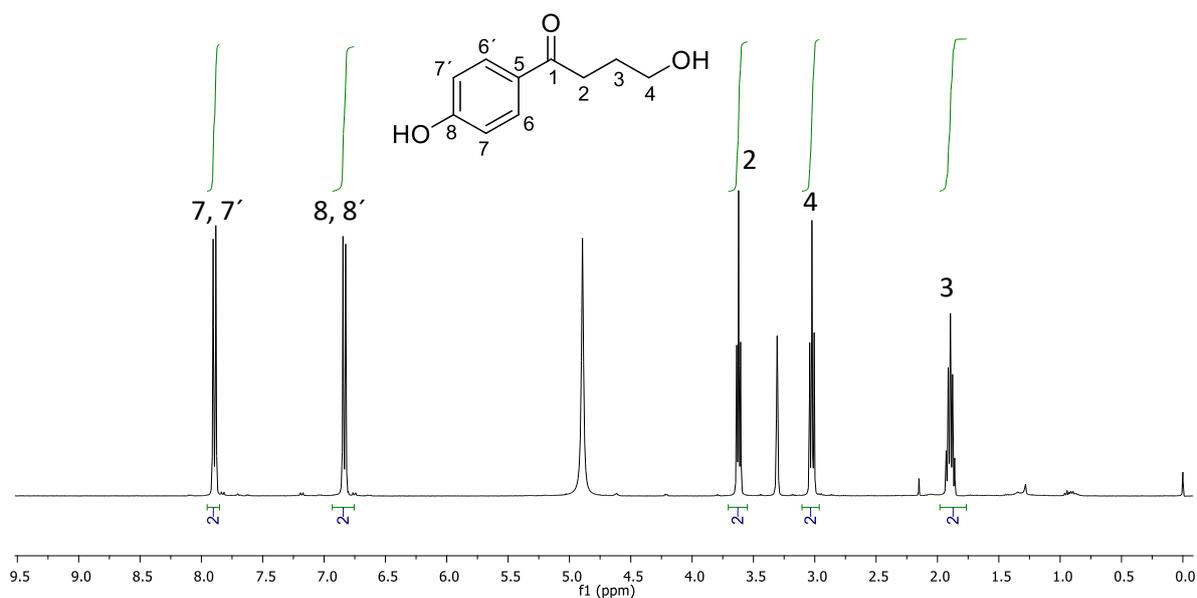


Figura 24. Espectro de RMN ^1H de la aril- γ -hidroxicetona **26** en CD_3OD a 400 MHz.

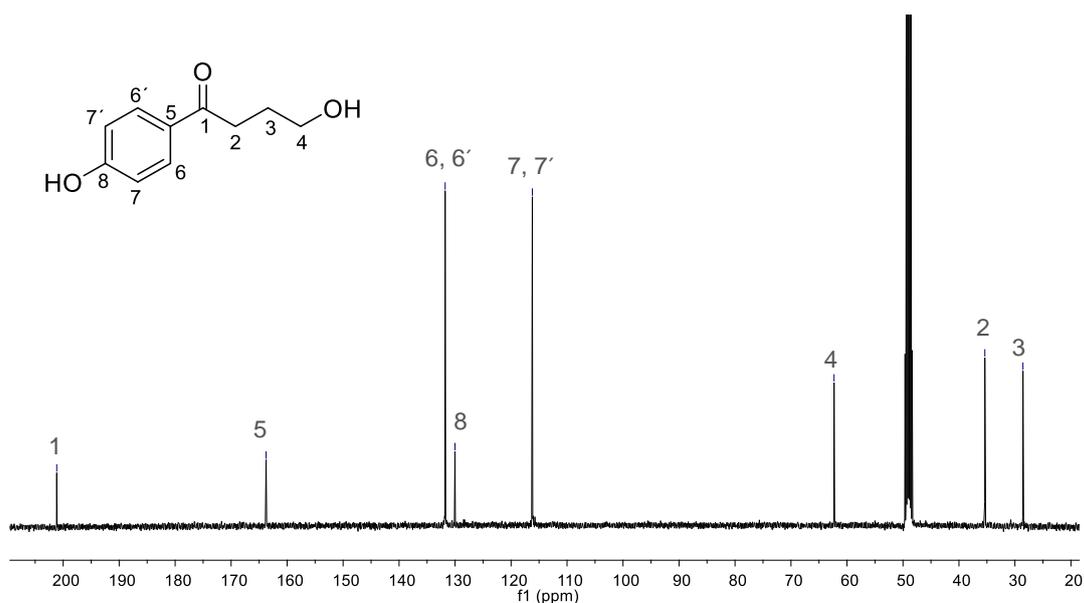


Figura 25. Espectro de RMN ^{13}C de **26** obtenido en CD_3OD a 400 MHz.

Fue posible obtener el espectro de masas (EM-IE) (figura 26) en él es posible observar el ion molecular con abundancia isotópica de 1 % con una relación m/z 180.13 una que corresponde al ion molecular M^+ .

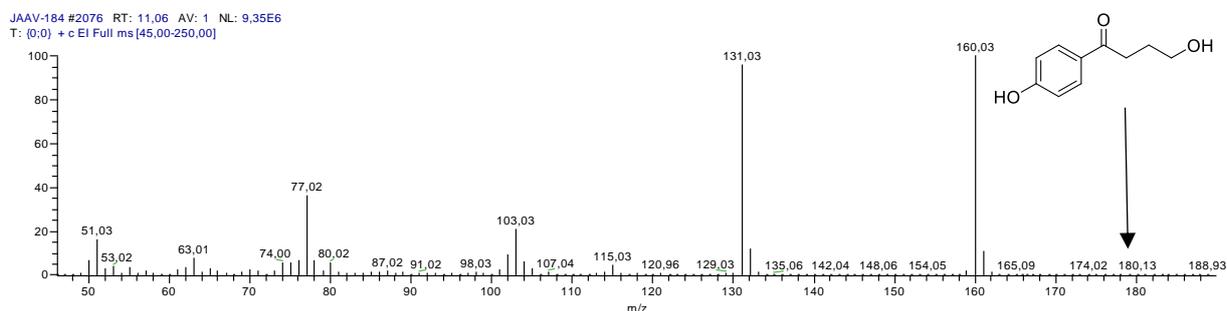


Figura 26. Espectro de masas de la aril- γ -hidroxicetona **26**.

El análisis estructural de **26** también se realizó a través del espectro de infrarrojo obtenido por ATR (figura 27), en él fue posible corroborar la presencia de un alcohol por la señal intensa observada en 3431 cm^{-1} , así como la presencia del anillo aromático por las señales observadas en 3146 cm^{-1} , en este sentido los metilenos de la cadena alifática de la cetona se observan gracias al estiramiento C-H presente 2970 cm^{-1} . La presencia del anillo aromático disustituido se revela por la presencia de los sobretonos observados por las señales de intensidad baja alrededor de los 2000 cm^{-1} , finalmente es importante destacar la presencia de la señal generada por el estiramiento C=O característica de carbonilo de cetona, observada en 1654 cm^{-1} .

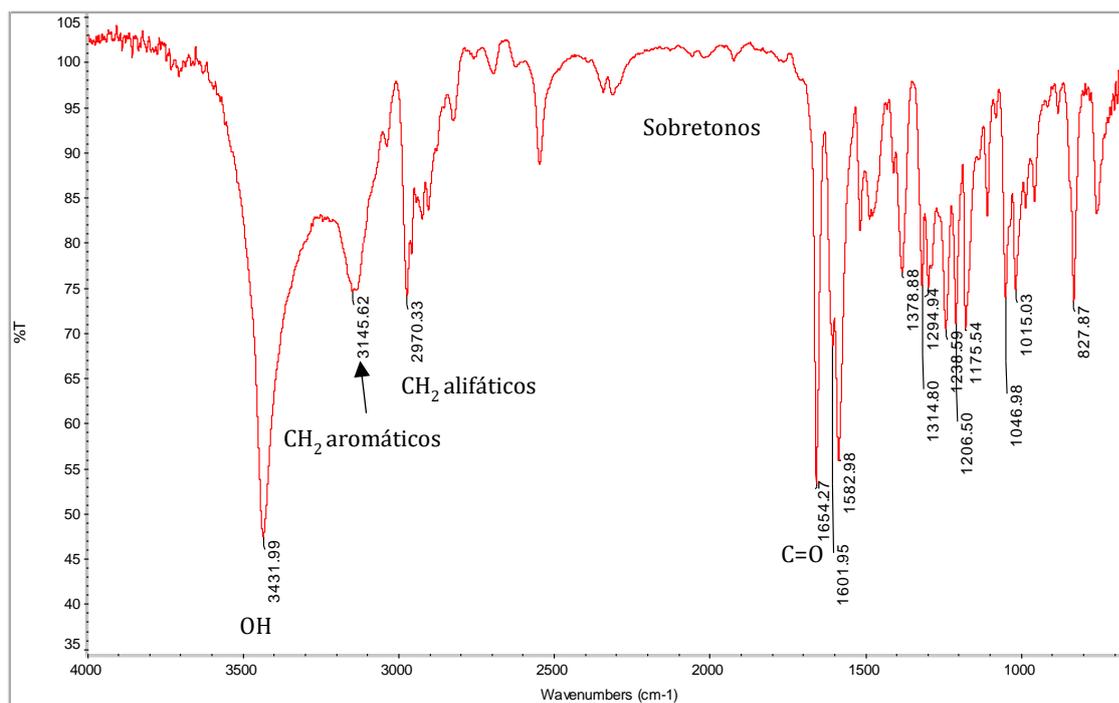
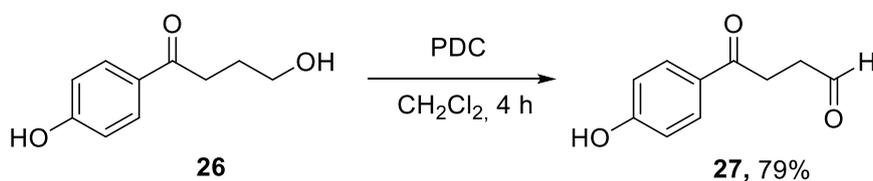


Figura 27 Espectro de FTIR de **26**.

Finalmente, para corroborar la presencia del grupo γ -hidroxilo, el alcohol primario en **26** fue oxidado utilizando dicromato de piridinio (PDC) en CH_2Cl_2 por un periodo de 4 horas (esquema 40).



Esquema 40. Oxidación del compuesto **27** con PCC.

Trascurrido el tiempo de reacción y después de la purificación por cromatografía en columna, se obtuvo un sólido blanco identificado como el aldehído **27**, con un rendimiento del 79% y un punto de fusión de 135-137 °C. En el espectro de RMN de hidrógeno (figura 28) se observa la aparición de una señal simple en 9.91 ppm, la cual corresponde al hidrógeno del aldehído H-1. También como indicio de la oxidación del alcohol primario, a campo bajo solamente se observan dos señales triples en 3.28 ($J = 6.4$ Hz) y 2.92 ppm ($J = 6.4$ ppm), pertenecientes a los hidrógenos de los metilenos H-3 y H-2.

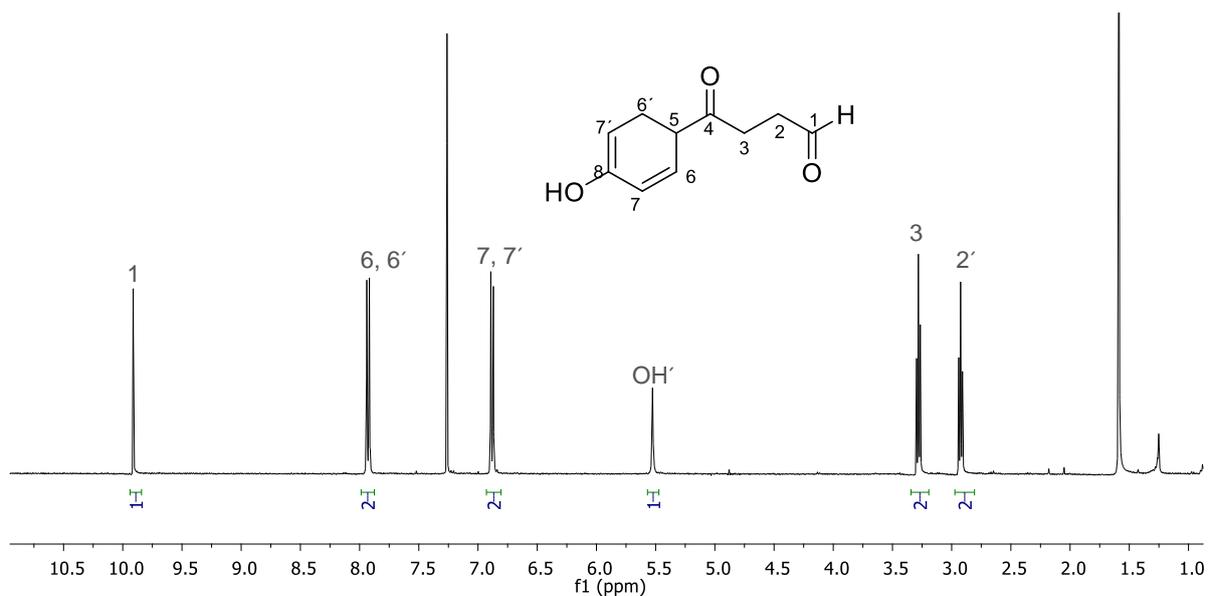


Figura 28. Espectro de RMN ^{13}C del aldehído **27**, obtenido en CDCl_3 a 400 MHz.

A su vez, en el espectro de ^{13}C de **27** (figura 29) se observa la señal del carbonilo de cetona C-4 en 201.0 ppm y la señal del carbonilo del aldehído C-1 en 196.3 ppm, además de la desaparición de la señal del metileno C-5.

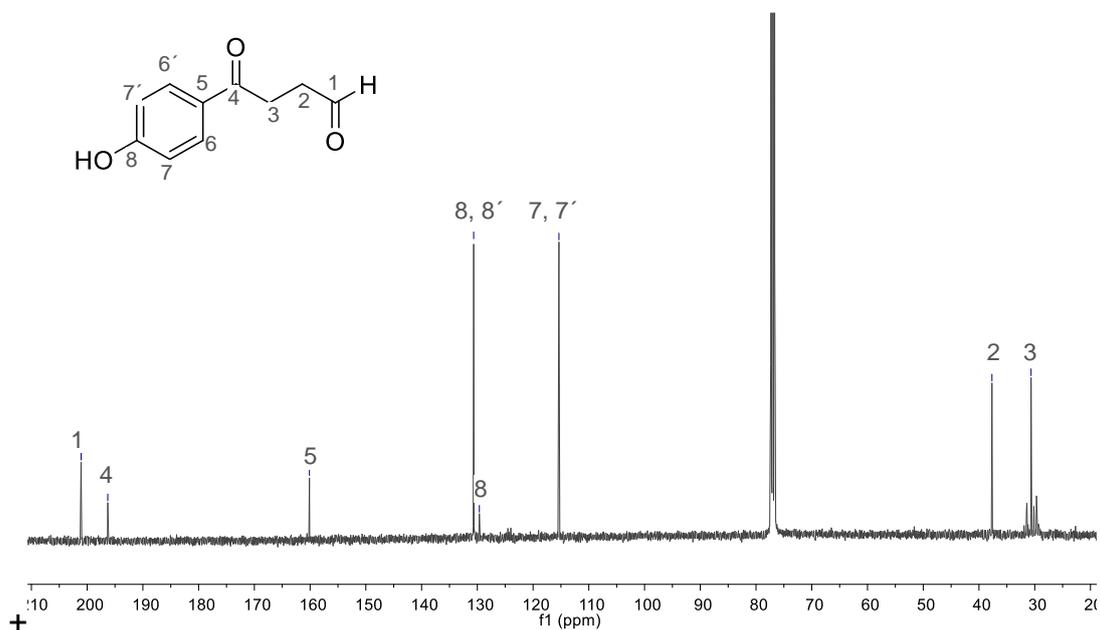


Figura 29. Espectro de **27**, adquirido en CDCl_3 a 100 MHz.

Teniendo como objetivo obtener el 4-aril-2,3-dihidrofurano se llevó a cabo la reacción utilizando DMF anhidra para evitar la apertura del anillo furánico; sin embargo, nuevamente se obtuvo la aril- γ -hidroxicetona **26** en un rendimiento del 22 %, quedando manifiesto que la apertura de heterociclo se promueve aún con cantidades mínimas de

agua. Por otro lado, se probaron una serie de disolventes (tabla 8) donde se destaca que la DMF es el único disolvente que promueve la formación de **2** (ensayos 1-4), siendo el mejor resultado cuando la reacción fue llevada en MO a 60 Watts de potencia (ensayo 2).

Con el fin de corroborar la importancia del agua en la obtención de la aril- γ -hidroxicetona **26**, la reacción se realizó en matraz cerrado asistido por un sintetizador de MO bajo presión, con disolventes y reactivos secados previamente. La reacción se llevó a cabo bajo tres condiciones de reacción diferentes: La primera bajo condiciones totalmente anhidras y la segunda y tercera se adicionaron 2 y 4 equivalente de agua (tabla 9). La reacción no procedió en ausencia de agua y el mejor rendimiento se obtuvo con 4 equivalentes de agua, 140 W de potencia y 5 bar de presión (tabla 9, ensayo 5).

Tabla 8. Efecto del disolvente para la obtención de **26**.

Ensayo	Disolvente	Potencia (W)	Tiempo (min)	Rendimiento (%)
1 ^a	DMF	---	1440	26
2	DMF	60	30 (60)	61(79)
3	DMF	100	30	60
4	DMF	150	30	53
5 ^a	THF	60(150)	30(60)	---
6 ^a	DMSO	60(150)	30	---
7	MeCN	60	30	---
8	Acetona	60	30	---
9	1,4-dioxano	60	30	---
10 ^a	Etilenglicol	60	30	---
11	MeOH	60	30	---
12	EtOH	60	30	---
13	H ₂ O	60	30	---
14	H ₂ O/EtOH	60	30	---

a) Baño de aceite, 80 °C por 24 h

Tabla 9. Influencia del agua en la generación de la aril- γ -hidroxicetona **23**.

Ensayo	H ₂ O	Potencia (W)	Presión (bar)	Tiempo (min)	Rendimiento (%)
1	---	60	0	30	---
2	---	140	3	15	---
3	2 equiv.	60	0	30	79
4	2 equiv.	140	3	15	95
5	4 equiv.	140	5	15	96

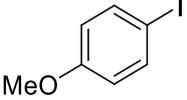
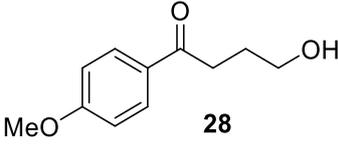
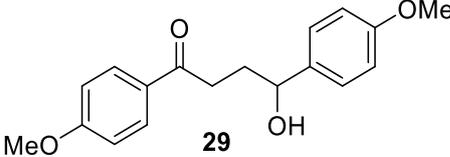
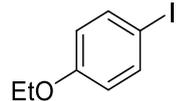
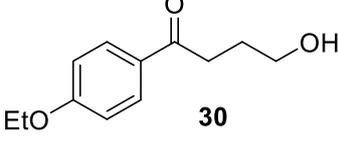
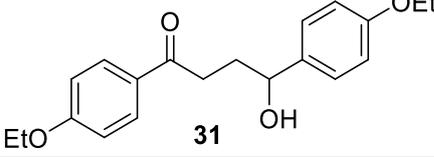
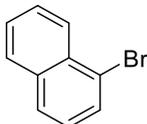
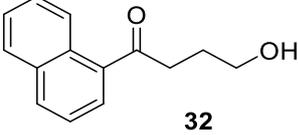
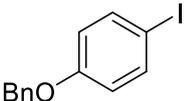
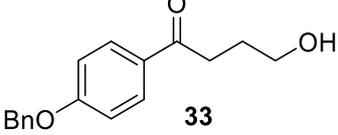
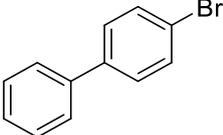
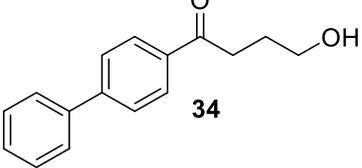
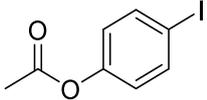
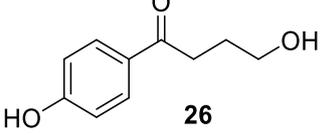
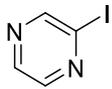
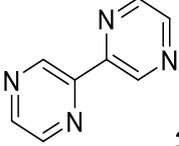
Una vez establecida la importancia del agua en la reacción como siguiente paso se evaluó la importancia del Pd en el catalizador, así como la influencia de la glicina como ligante en la formación de **26** (tabla 10). La reacción procede con un 4 % de rendimiento cuando es utilizado PdCl₂ (ensayo 1) mientras que con acetato de paladio [Pd(OAc)₂] no procede (ensayo 2). Cuando se utiliza el catalizador [Pd(OAc)₂Gli₂] se obtiene con un 23 % de rendimiento; en contraparte al utilizar el complejo **3** se obtiene un 96 % de rendimiento (ensayo 3). Finalmente como dato interesante esta reacción procede en un 25 % de rendimiento cuando se utiliza el catalizador Ni(H₂O)₂Gli₂ (**6**) (ensayo 5) con lo que se reafirma la importancia de la presencia de glicina como ligante del centro metálico el cual puede ser Pd o Ni para la generación de los productos de manera eficiente.

Tabla 10. Efecto del ligante en la síntesis de la aril- γ -hidroxicetona **26**.

Ensayo	Catalizador (5 mol %)	Rendimiento (%)
1	PdCl ₂	4
2	Pd(OAc) ₂	0
3	[PdCl ₂ Gli ₂] 3	96
4	[Pd(OAc) ₂ Gli ₂]	23
5	[Ni(H ₂ O) ₂ Gli ₂] 6	25

Debido a que las hidroxicetonas son moléculas de alto valor sintético (*vide infra*), se decidió preparar una serie de aril- γ -hidroxicetonas.

Tabla 11. Preparación de las aril- γ -hidroxicetonas **28-34**.

$\text{Ar-X} + \text{Cyclopentadiene} \xrightarrow[\text{DIEA, DMF, H}_2\text{O, MO}]{\text{Cat. 3, 5 mol \%}}$ $\text{Ar-CO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH(OH)-R}_1$ <p style="text-align: center;">X = I, Br R = H, Ar</p>		Rto (%)	Rto (%)	
Ensayo	Ar-X	Producto	CEM ^a	Biotage ^b
1		 28	51	89
		 29	22	<2
2		 30	71 37 ^c	92
		 31	41 ^c	---
3		 32	76	85
4		 33	80	98
5		 34	52	90
6		 26	21	---
7		 35	98	98

^a Reactor CEM 60 W, 30 minutos, sistema abierto. ^b Sintetizador de microondas Biotage 100 W, 15 minutos, sistema cerrado. ^c Reactor CEM 120 W, 90 minutos, sistema abierto.

Para ello se hicieron reaccionar los halogenuros de arilo **16-20** con 2,3 DHF bajo las condiciones de reacción descritas en la tabla 11. Se observa que las aril-y-arilhidroxicetonas **28-34** fueron obtenidas en rendimientos moderados cuando la reacción se efectuó en un sistema abierto, los rendimientos se aumentaron sustancialmente al incrementar la presión generada cuando las reacciones son llevadas a cabo en sistema cerrado, la cual oscila entre 3 y 5 bar. El mejor resultado se obtuvo en la síntesis de 1-(4-(beciloxi)fenil)-4-hidroxiбутan-1-ona **33** (ensayo 4) con un 80 % de rendimiento; un resultado de gran interés se destaca en los ensayo 1, al utilizar 4-yodoanisol, obteniendo como producto mayoritario el ceto-alcohol **28** en un 51 % de rendimiento y en menor proporción el dímero **29** en un 22 % de rendimiento. El compuesto **29** es una molécula constituida por un ceto-alcohol que contiene en su estructura 2 anillos aromáticos, dicho compuesto se sugiere es resultado de una doble adición de Heck al anillo furánico. En los ensayos 3 y 5, se reportan los compuestos **32** y **34**, quienes estructuralmente se destacan por ser análogos a los antiinflamatorios no esteroideos naproxeno y fenbufen, al contener un grupo naftilo y bifenilo unido al carbonilo cetónico. Cuando se parte del 4-yodofenil-acetato se obtiene el ceto-alcohol **26**, producto de la hidrólisis del grupo acetilo (ensayo 6). Finalmente se destaca la formación del biarilo 2,2'-bipirazina **35** (ensayo 7) a partir del homoacoplamiento entre 2 moléculas de 2-yodopiracina, este mismo producto también es obtenido en un 98 % de rendimiento cuando se utiliza el reactor Biotage en matraz cerrado en tan solo 15 minutos de reacción. Es importante destacar que el incremento de la potencia y temperatura en el ensayo 2 favorece la formación del dímero **31**.

El dímero **29** fue caracterizado por medio de RMN y espectrometría de masas (figuras 30, 31 y 32). En su espectro ^1H se observan cuatro señales dobles en 7.93 ($J = 9.0$ Hz), 7.30 ($J = 8.4$ Hz), 6.92 ($J = 8.99$ Hz) y 6.89 ppm ($J = 8.75$ Hz), que integran para dos hidrógenos cada una y se asignaron a los protones aromáticos H-12 y H-12', H-7 y H-7', H-13 y H-13' además de H-8 y H-8', respectivamente (figura 30). En 4.78 ppm se aprecia en una señal triple ($J = 6.25$ Hz) que integra para un hidrógeno y corresponde al metino H-4; en 3.87 y 3.81 ppm se observan dos señales simples, cada una integra para tres hidrógenos y fueron asignadas a los metilos H-15 y H-10; más adelante, en 3.05 ppm se observa una señal doble de dobles ($J = 6.89$ Hz, 7.62 Hz) característica del metileno H-2. La señal del hidroxilo se observa como señal simple ancha en 2.46 ppm. Finalmente, la señal en 2.18

ppm con una integral para dos hidrógenos y un desdoblamiento múltiple es asignada al metileno H-3.

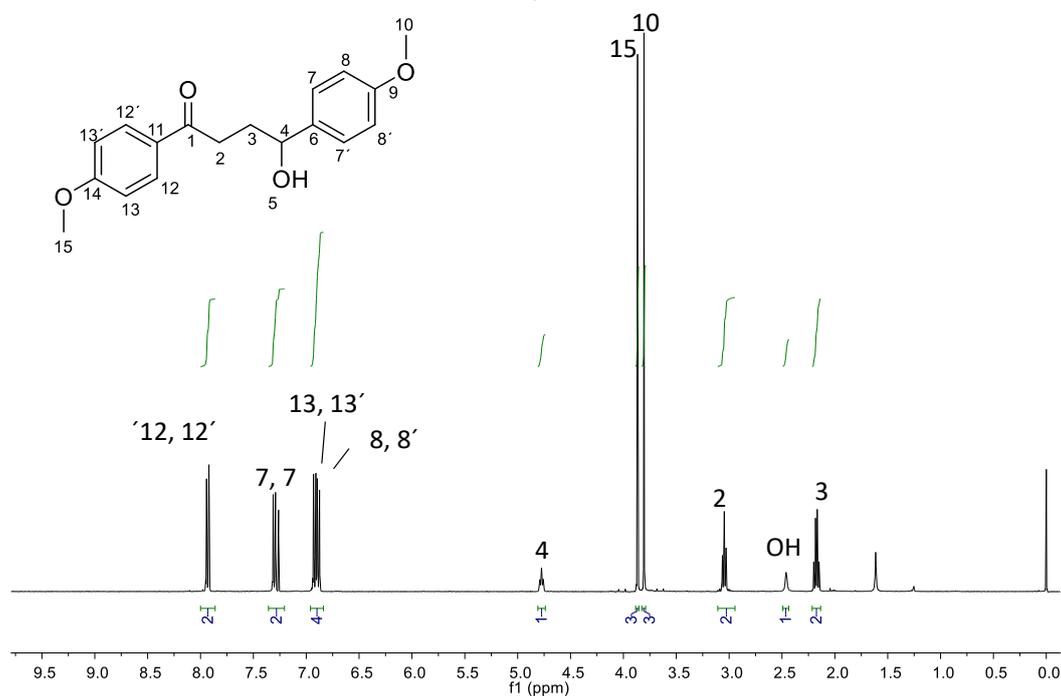


Figura 30. Espectro de ^1H del compuesto **26** obtenido en CDCl_3 a 400 MHz.

También fue posible la obtención del espectro de ^{13}C (figura 31), en el cual observamos una señal característica de carbonilo de cetona en C-1 en 199.2 ppm, posteriormente en 163.5, 159.0, 135.5 y 129.9 ppm se muestran 4 señales que corresponden a los C's-*ipso* C-11, C-9, C-14, C-6, el resto de las señales de los carbonos aromáticos se observan en 130.4, 127.0, 113.8 y 113.7 ppm. La señal de 73.3 ppm es asignada al metino C-4, los carbonos metílicos C-15 y C-10 se encuentran en 55.4 y 55.3 ppm. Finalmente, a campo alto se aprecian las señales para los metilenos C-2 en 34.5 y C-3 en 33.2 ppm.

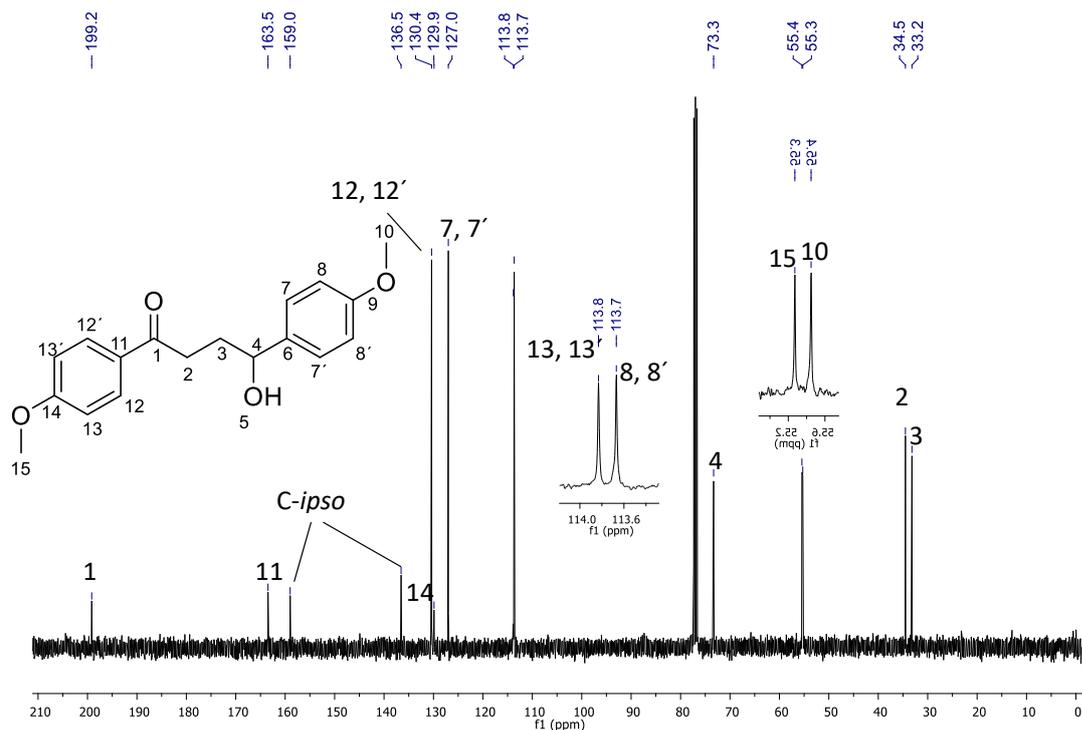


Figura 31. Espectro de RMN de ^{13}C de **29** obtenido en CDCl_3 a 100 MHz.

Como parte de su proceso de elucidación se muestra en la figura 32 el espectro de masas de **29**, en él se observa un ion molecular con una relación m/z de 299.10 una correspondiente a (M-1).

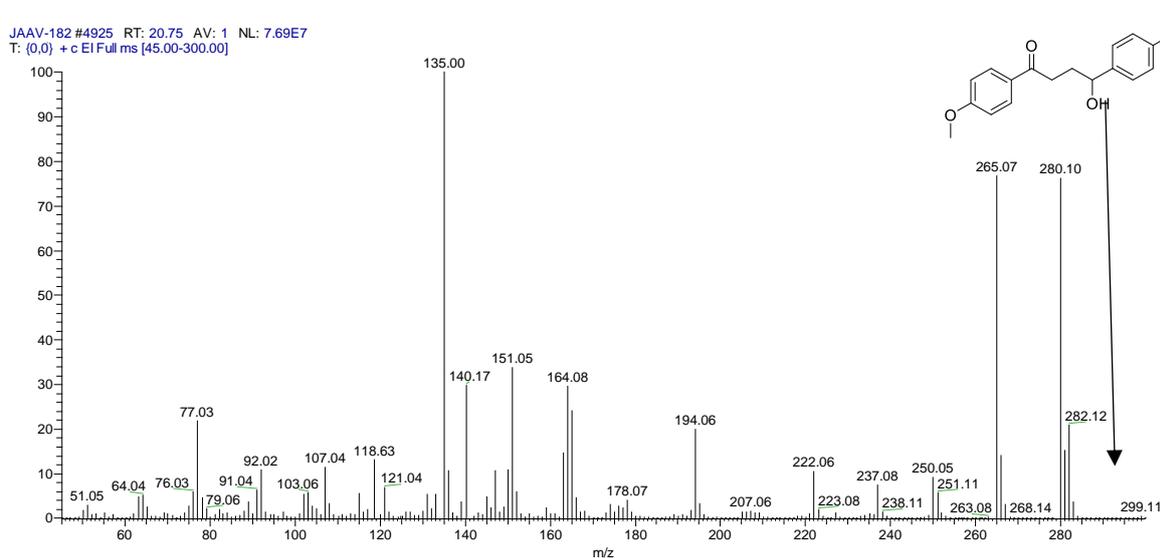


Figura 32. Espectro de masas de la aril- γ -hidroxicetona **29** obtenido por impacto electrónico.

Fue posible la obtención de un monocristal de **29** a través de la cristalización con hexano/acetona (80:20) lo cual permitió la determinación de su estructura cristalina a través de difracción de rayos X (figura 33), confirmando la presencia de dos anillos

aromáticos derivados del anisol, un grupo carbonilo y un hidroxilo secundario. Se observa además que adopta una conformación extendida donde los grupos carbonilo e hidroxilo se encuentran con una orientación espacial *anti*.

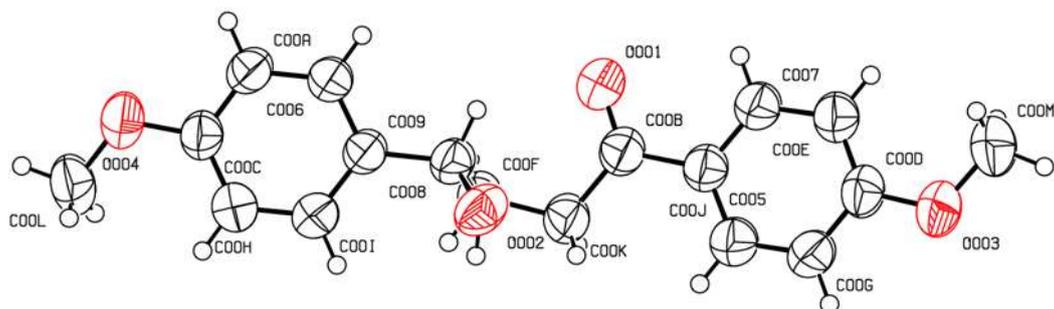
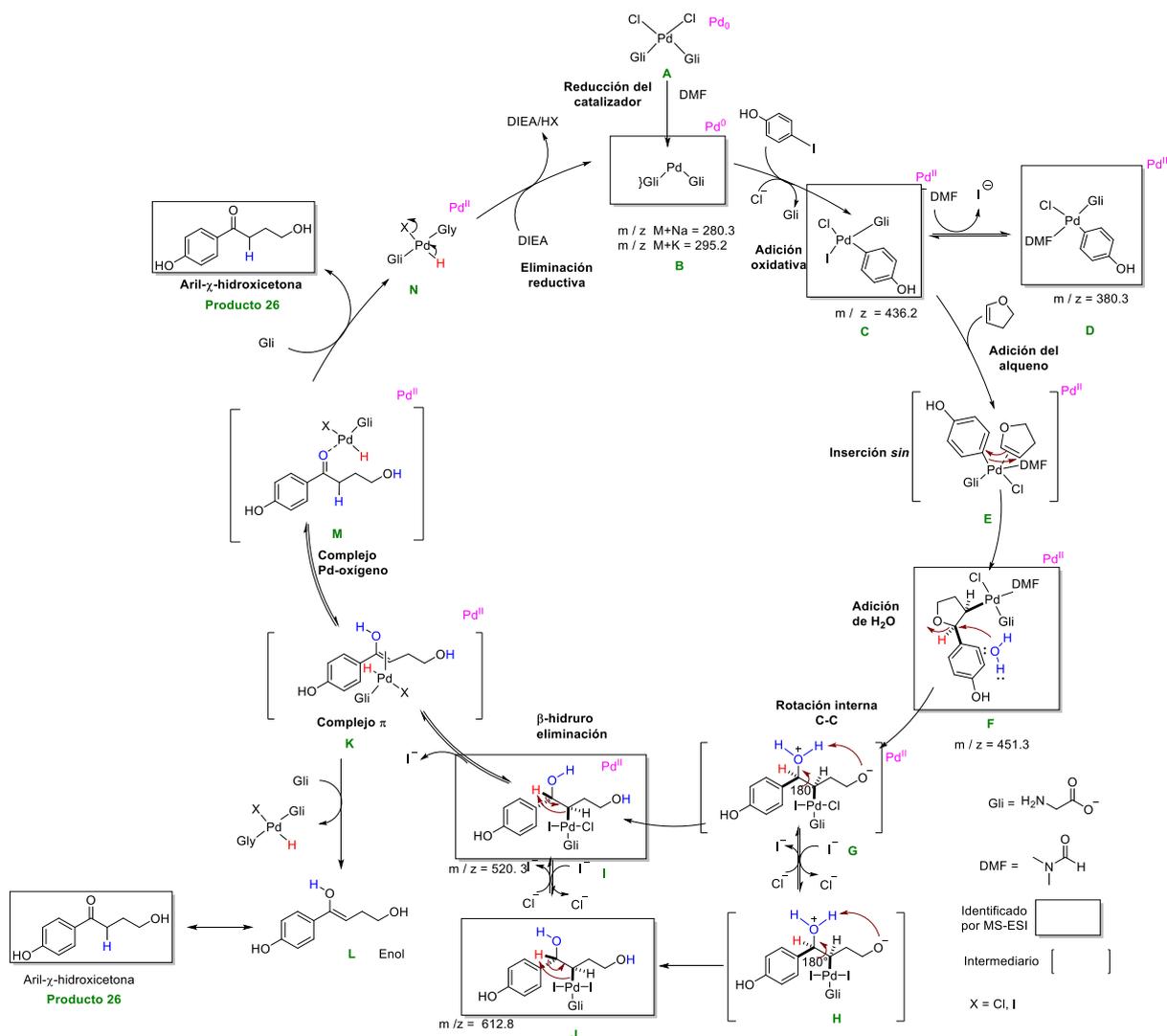


Figura 33. Estructura cristalina de **29** obtenida por difracción de rayos X de monocristal.

En el esquema 41 se propone un mecanismo plausible para el ciclo catalítico para la formación de las aril- γ -hidroxicetonas aromáticas. Según esta propuesta, el primer paso implica la reducción del catalizador **A** de Pd (II) a Pd (0), favorecido en DMF, para dar el complejo **B**. El siguiente paso es la adición oxidativa del halogenuro de arilo a **B**, que implica la oxidación de Pd (0) a Pd (II) generando así el intermediario **C**,⁵² posteriormente la adición al ciclo catalítico del 2,3-DHF genera el complejo π **E**, que permite la formación del enlace C-C entre la olefina y el anillo aromático para proporcionar el intermediario **F**. La regioselectividad de la etapa de migración se debe a la carga negativa que está altamente localizada en el C-*ipso* se transfiere al átomo de carbono positivo del éter vinílico generando el complejo en el carbono beta.⁵³ La adición de agua en la posición bencílica da lugar a la apertura del anillo de furano generando la especie **G**, con la subsecuente apertura del anillo de furano.

Como se espera en un mecanismo típico de Heck,⁵⁴ el ciclo catalítico se completa al llevarse a cabo la rotación del nuevo enlace C-C orientando el hidrógeno bencílico *syn*-periplanar al Pd (**I**), induciendo una β -hidruro eliminación produciendo el complejo π **K**,⁵⁵ con regeneración del catalizador, así como la separación del enol **L** que da lugar a la aril- γ -hidroxicetona **26** por tautomerización. El complejo π **K** puede también conducir al intermediario **M**, dando lugar a **26**.



Esquema 41. Mecanismo de reacción propuesto para la obtención de las γ -hidroxiarilcetonas.

Buscando sustentar el mecanismo de reacción propuesto, en particular para identificar las especies catalíticas más importantes, se monitoreo la reacción de Heck entre 4-yodofenol y 2,3-DHF a través de espectrometría de masas con ionización por electro spray [ESI-MS]. De acuerdo con esto inicialmente se detectó la pérdida del ion isotópico del paladio atómico [¹⁰⁶Pd+Na] $m/z = 130.2$ (60 %) junto con 4 especies iónicas después de 60 minutos de reacción (figura 34). El ion más importante mostró una $m/z = 450$ (100 %) y se identificó como el intermediario [F]⁺, producto de la inserción *sin*. Además, se detectó el complejo [C]⁺ resultante de la adición oxidativa del halogenuro de arilo de $m/z = 436$ (7 %). Finalmente, se corroboró la apertura del anillo dentro del ciclo catalítico ya que se detectaron claramente los intermediarios [I]⁺ y [J]⁺, con $m/z = 520$ y 612, respectivamente, formados por la adición de una molécula de agua a la especie catalítica activa F.

Resulta interesante que la composición de la mezcla de intermediarios catiónicos no cambió significativamente después de 6 horas (figura 34 inferior) y resalta la presencia de ion [C]⁺, una especie con $m/z = 380.3$ que surge de la adición oxidativa de haluro de arilo con una molécula de DMF unida al centro metálico.

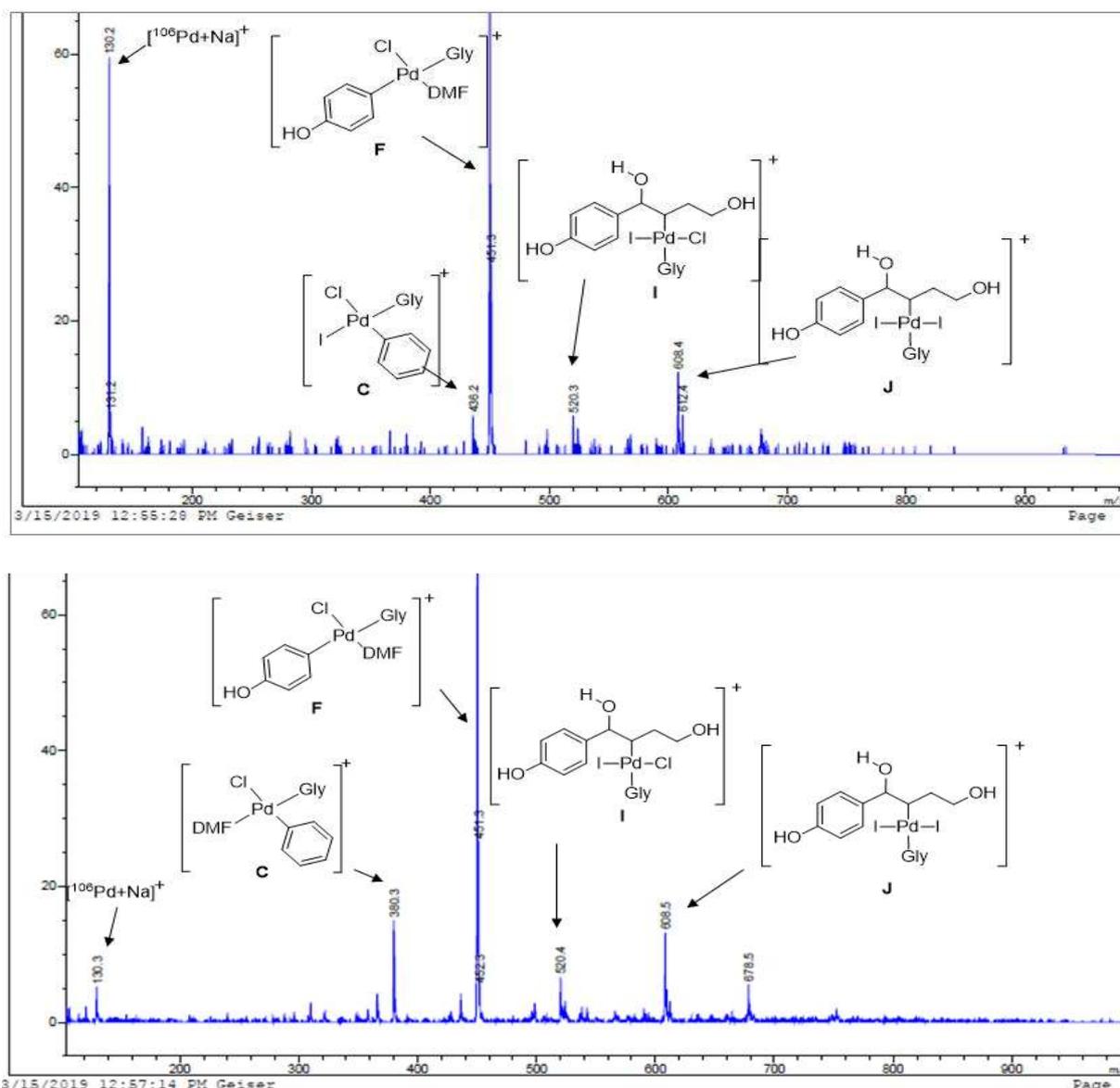
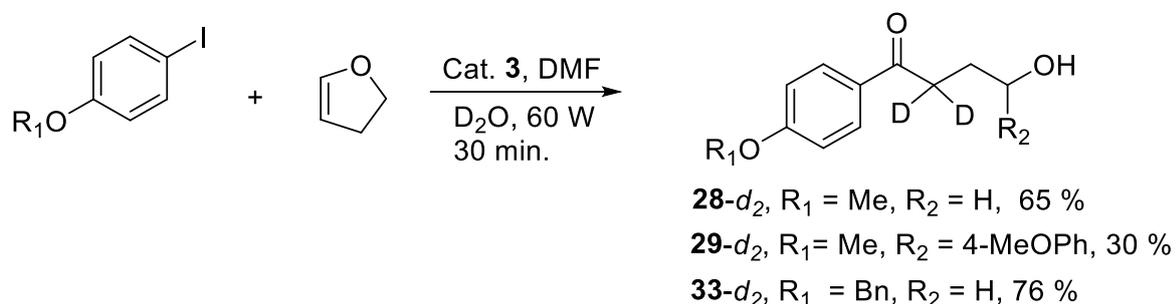


Figura 34. Superior. Espectro de masas (ESI-MS) de la reacción de Heck después de la adición de 2,3-DHF. Inferior. Espectro de masas después de 6 horas de reacción.

Con el fin de soportar al mecanismo de reacción se llevó a cabo la reacción entre 1-benciloxi-4-yodobenceno y 2,3-DHF, en presencia de 2 equivalentes de óxido de deuterio (D₂O) (esquema 42) dando como resultado 1-(4-(benciloxi) fenil)-4-hidroxibutan-1-ona-2,2-d₂ (**33-d₂**), producto de la incorporación de 2 átomos de deuterio en el carbono alfa al carbonilo, cuando la reacción se llevó a cabo con 4-yodoanisol se obtuvieron los productos

28-d₂ y **29-d₂** que contienen también dos átomos de deuterio en el carbono alfa al carbonilo, comprobando que la formación de las aril- γ -hidroxicetonas tiene lugar a través de un proceso tautomérico posterior a la β -hidruro eliminación.



Esquema 42. Síntesis de las γ -hidroxicetonas **28**, **29** y **33** en presencia de D₂O.

El espectro de RMN de ¹H de **33-d₂** se muestra en la figura 35 (azul) y se compara con **30** (marrón). En él se observa la desaparición de la señal triple en a 3.73 ppm asignada al metileno H-2 en **33** y D-2 para **30-d₂**, con un porcentaje de incorporación de deuterio del 82 %.

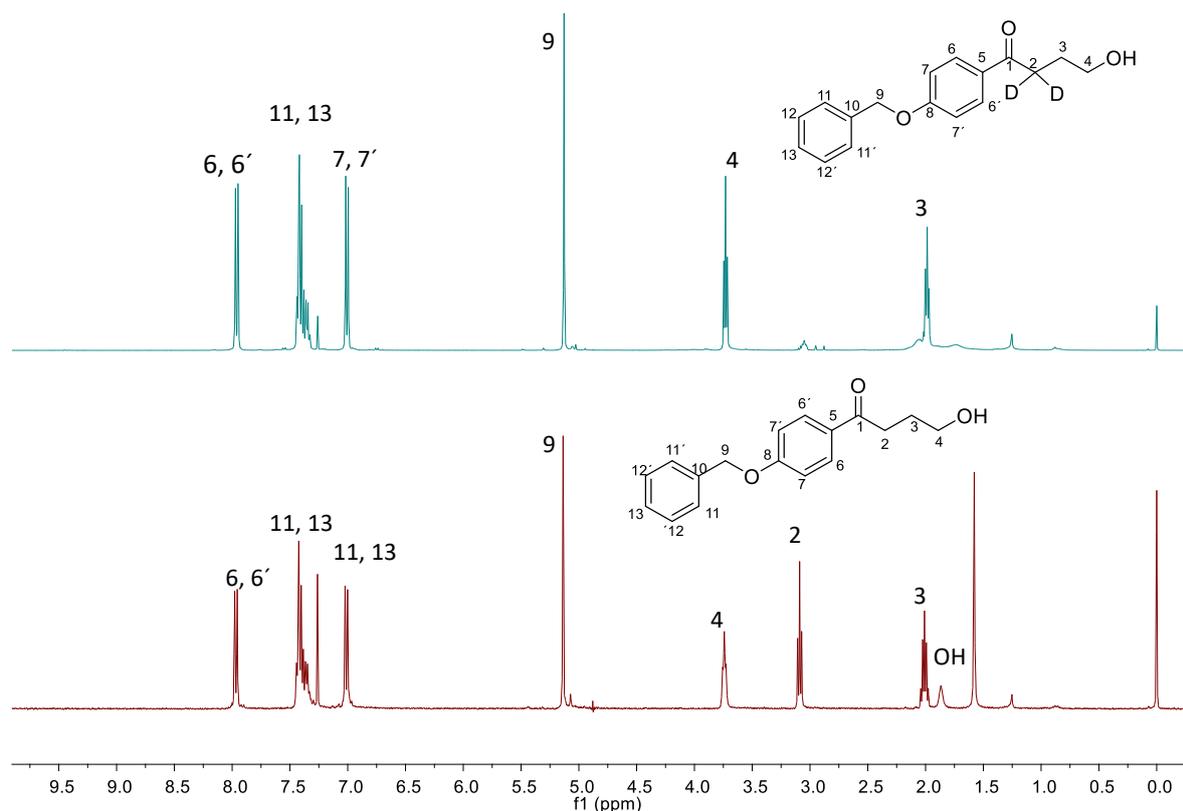
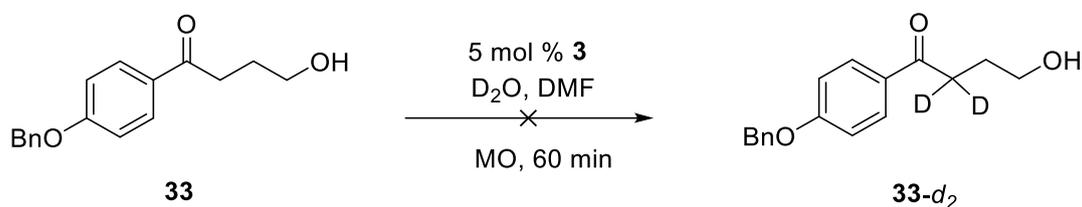


Figura 35. Comparación del espectro de RMN ¹H de **33-d₂** (azul) y **33** (marrón) obtenidos en CDCl₃ a 400 MHz.

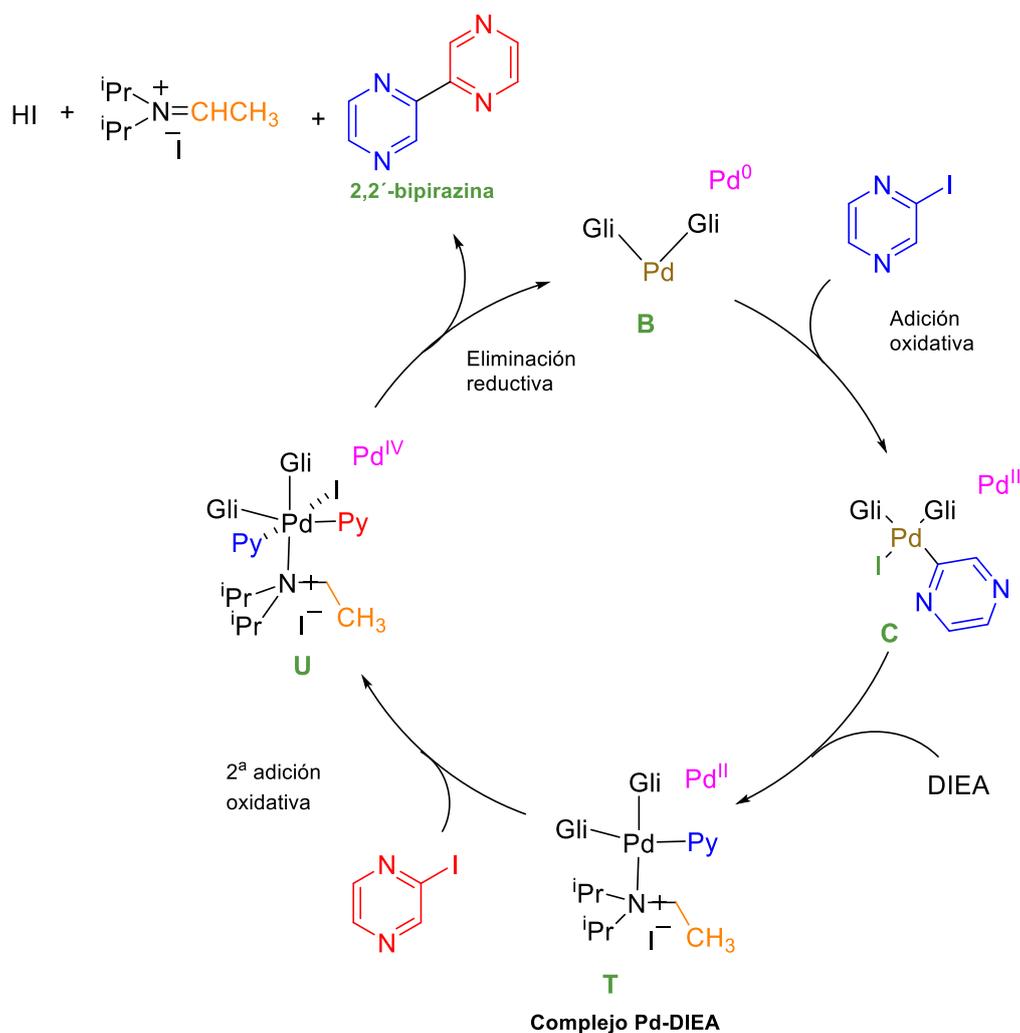
Para corroborar que la incorporación de deuterio al C- α ocurre como parte del ciclo catalítico y no como un intercambio de deuterio con los hidrógenos ácidos de la cetona formada. **33** se llevó a reaccionar bajo condiciones de Heck con 5 mol % del catalizador **3**, 3 equivalentes de DIEA, DMF y 8 equivalentes de óxido de deuterio, a 60 W de MO (esquema 43). La reacción no procedió recuperando la aril- γ -hidroxicetona **33**.



Esquema 43. Reacción de **30** en presencia de D_2O .

Este mecanismo de reacción también fue respaldado por medio de cálculos computacionales con la teoría de los funcionales de la densidad (DFT) con nivel de teoría PBE0/TZDP (COSMO-DMF)//PBE0/DZ.⁵⁶

Por otro lado, el producto de homoacoplamiento **35** es particularmente interesante ya que la síntesis de bis-heteroarilos normalmente requiere una reacción de homoacoplamiento reductiva de Ullmann catalizada por Pd/C. La reacción de Ullman se lleva a cabo a temperaturas elevadas en presencia de agentes reductores como H_2 , Zn, In y sales inorgánicas para regenerar las especies activas de Pd (0) a partir de Pd (II).⁵⁷⁻⁵⁸ Un posible mecanismo de reacción se muestra en el Esquema 44. La adición oxidativa de 2-yodopirazina al catalizador reducido forma el complejo **C**. Posteriormente, el reemplazo de yodo con DIEA seguido de una segunda adición oxidativa de 2-yodopirazina proporciona el complejo Pd (IV) **U** y su eliminación reductiva produce la 2,2'-bis-pirazina **32**, un mol de ácido yodhídrico y la sal de imino correspondiente.⁵⁹



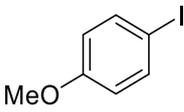
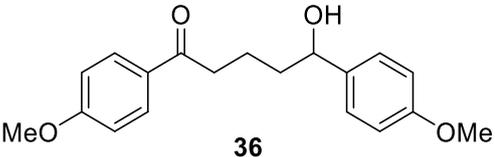
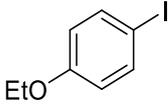
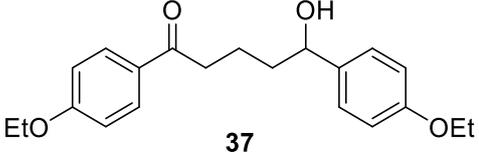
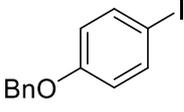
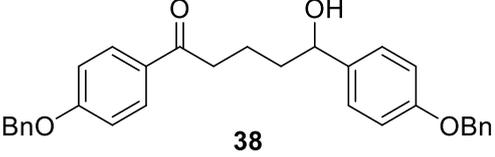
Esquema 44. Mecanismo de reacción propuesto para la obtención de la 2,2-bis-pirazina **32**.

9.4. Reacción de Heck de halogenuros de arilo con 3,4-dihidro-2H-pirano.

Por otro lado, se estudió el alcance de la reacción de Heck con halogenuros de arilo y heterociclos con oxígeno como heteroátomo, utilizando ahora 3,4-dihidro-2H-pirano (3,4-DHP). Para ello se llevó a cabo el acoplamiento cruzado entre 3,4-DHP con 1 equivalente de halogenuro de arilo y 5 mol % del catalizador **3**, DIEA y DMF como disolvente. La reacción fue llevada a cabo en el reactor de microondas a 120 W por 90 min. Los productos obtenidos se enlistan en la tabla 12.

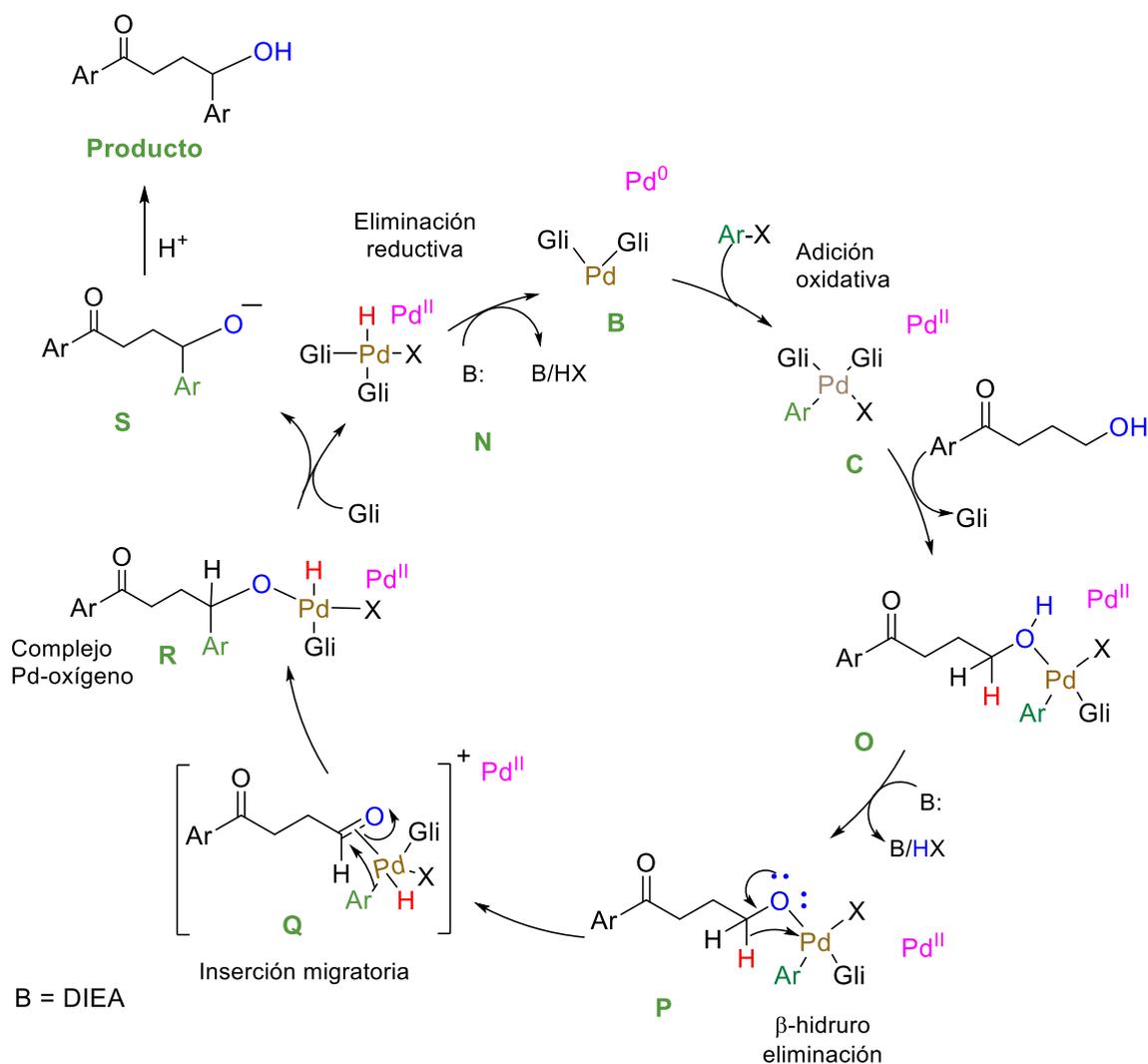
Se destaca que en todos los casos se obtuvo un aril- δ -cetoalcohol con dos anillos aromáticos en su estructura provenientes del halogenuro de arilo (ensayos 1-3) y producto de la doble adición de Heck. Vale la pena destacar que, aunque los productos fueron obtenidos en rendimientos modestos, la presencia de un grupo hidroxilo y una cetona en posición 1,5 los hacen de gran interés como intermediarios sintéticos.

Tabla 12. Preparación de las aril- δ -hidroxicetonas **33-35**.

Ensayo	Ar-X	Producto	Rto (%)
1			63
2			20
3			58

Las aril- δ -hidroxicetonas **36-38** fueron asignadas por medio de RMN de ^1H y ^{13}C , además de espectrometría de masas (ver parte experimental).

Un mecanismo razonable para la doble adición de Heck es mostrado en el esquema 45. Se inicia a partir de la adición oxidativa del halogenuro de arilo al catalizador **B**, pasando de Pd(0) a Pd(II) formando el complejo **C**, una especie activa de paladio; enseguida se propone que entra al ciclo catalítico la aril-hidroxicetona generando el intermediario **O**, donde se propone que el γ -, δ -OH genera una coordinación con el paladio y el hidrógeno es abstraído por la base generando el complejo **P**.⁶⁰⁻⁶³ Posteriormente una β -hidruro eliminación forma el intermediario aldehídico **Q**⁶⁴ y posteriormente se lleva a cabo el proceso de inserción migratoria en el grupo carbonilo generado el enlace C-arilo en la posición adyacente al oxígeno y un complejo C-O **R**. Finalmente la eliminación del sustrato genera el alcohol correspondiente **S**. La eliminación reductiva de **N**⁶⁵ asistida por la base regenera el catalizador **B** comenzando un nuevo ciclo catalítico.



Esquema 45. Mecanismo de reacción propuesto para la doble arilación de 2,3-DHF y 3,4-DHP.

La obtención de las diaril- γ -hidroxicetonas resultó de gran interés ya que al presentar un centro estereogénico se puede conocer la influencia que tienen los catalizadores quirales en la inducción de asimetría. Para ello se preparó la aril- γ -hidroxicetona **29** racémica utilizando el catalizador **3** (figura 36) además de los complejos quirales **1** y **2** y PdCl₂Prolina (tabla 13). Como se puede observar en la tabla 13, en todos los casos se obtuvieron rendimientos pobres y excesos enantioméricos por debajo del 10% aún con el uso de tungstato de plata (AgWO₄) como aditivo (figura 37).⁶⁶

Tabla 13. Evaluación de la síntesis asimétrica de **27**.

Ensayo	Catalizador	t. (h)	Temp. (°C)	Rto. 27 (%)	ee
1	3	24	90	22	0
2	PdCl ₂ Pro	24	90	23	0
3	2	24	90	25	0
4	1	24	90	31	0
5	PdCl ₂ Pro	24	50	31	9
6	PdCl ₂ Pro	24	40	25	9
7 ^a	PdCl ₂ Pro+Ag ₂ WO ₄	24	50	20	9
8	PdCl ₂ Pro+Ag ₂ WO ₄	24	50	22	5

^a Complejo generado *in situ* en CH₃CN.

La determinación de la enantioselectividad de la reacción se realizó por medio de HPLC utilizando una columna quiral chiralpack AD-H, con un sistema eluente hexano/isopropanol (90: 10) y un flujo de 1ml/min con un detector UV-Vis a 254 nm.

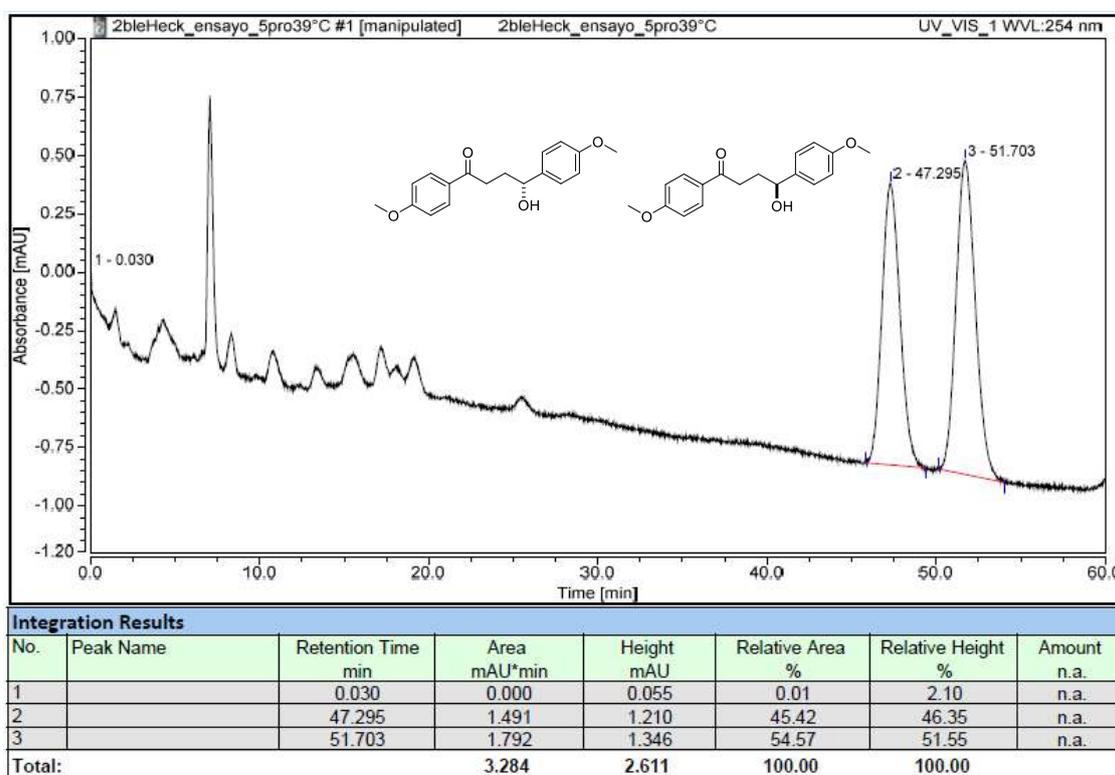


Figura 36. Cromatograma obtenido de **29** catalizado con PdCl₂Pro a 40 °C

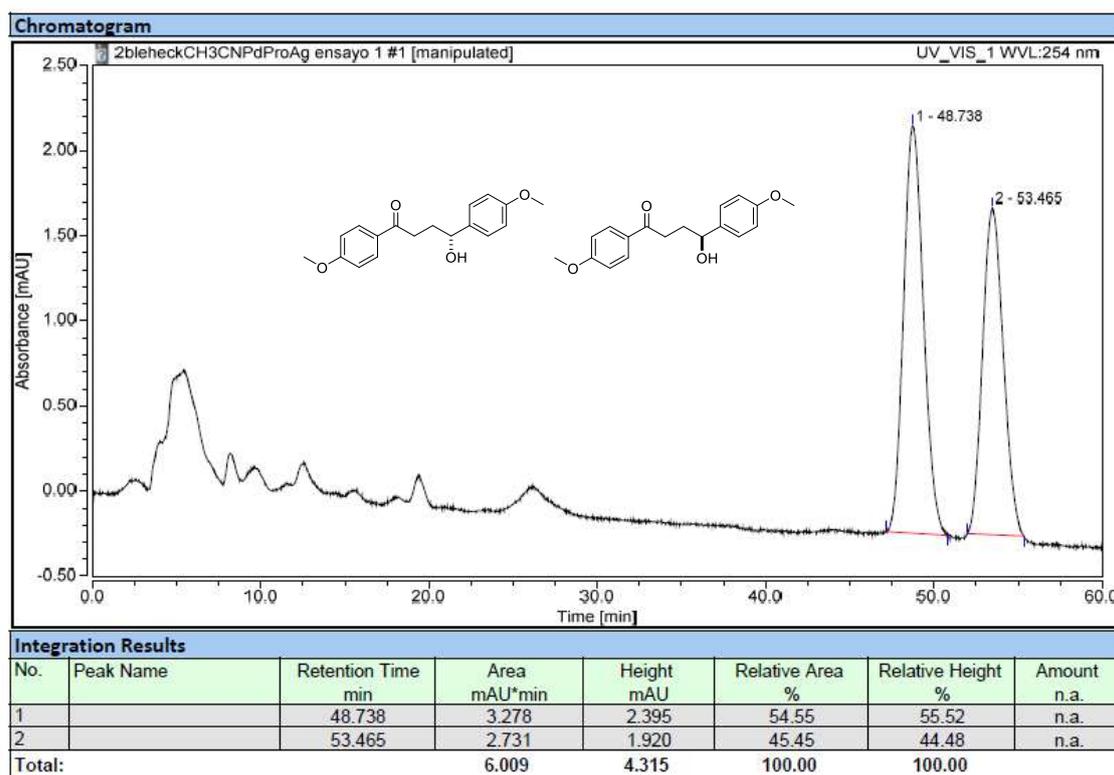


Figura 37. Cromatograma obtenido de **29** catalizado con PdCl₂Pro+Ag₂WO₄ a 50 °C.

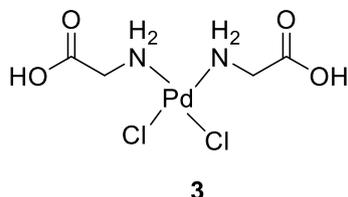
10. CONCLUSIONES

Fue posible la obtención de 3 nuevos complejos de coordinación aminoácido-Pd y péptido-Pd (**3**, **4** y **5**) los cuales además de los sintetizados en reportes previos (complejos **1** y **2**) fueron activos para la generación de enlaces C-C, estos enlaces fueron generados a partir de la reacción de Morita-Baylis-Hillman y un acoplamiento de Heck.

La reacción entre halogenuros de formilarilo y nitrobenzaldehído con 2-ciclohexen-1-ona catalizada con el complejo **3** y los complejos quirales **1**, **2**, **4** y **5** generó la formación de los alcoholes alílicos quirales vía una reacción de MBH en buenos rendimientos. Sin embargo, los catalizadores quirales no mostraron estereoinducción obteniéndose en todos los casos los alcoholes racémicos.

Con base en los resultados obtenidos en la reacción en el acoplamiento de Heck entre halogenuros de arilo y 2-ciclohexen-1-ona, quedo demostrada la eficiencia catalítica para la generación de enlaces C-C vía un acoplamiento cruzado, teniendo como resultado en la mayoría de los casos excelentes rendimientos.

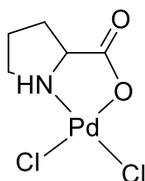
El complejo $\text{PdCl}_2\text{Gli}_2$ (**3**) mostró ser el mejor catalizador de todos los complejos sintetizados en el presente proyecto, teniendo el mejor desempeño al mostrar los mejores rendimientos y una gran actividad catalítica con valores de TON por encima de 15. Al ser la Gli un ligante pequeño, permite la generación de especies menos impedidas.



A través de la reacción de Heck de halogenuros de arilo frente a los alquenos heterociclos 2,3-DHF y 3,4-DHP catalizada con el complejo **3** fue posible la la formación de aril- γ - y aril- δ -hidroxicetonas a partir un acoplamiento cruzado de Heck seguido de la apertura del heterociclo promovida por la adición de una molécula de agua. También se generaron las hidroxicetonas producto de una doble adición de Heck y la 2,2-bipirazina.

Se propuso un mecanismo posible para la formación de las aril-hidroxicetonas el cual fue corroborado por experimentos de marcaje isotópico con deuterio, seguimiento e identificación de intermediarios de reacción por espectrometría de masas (ESI-MS) y fue validada través de cálculos teóricos.

La mejor estereoselectividad en la doble adición de Heck asimétrica se logró cuando se utilizó el catalizador $\text{PdCl}_2\text{Pro}^{67}$ formado *in situ*; sin embargo, solo se lograron ee menores al 10%, por lo que se continuará en la búsqueda de nuevos catalizadores quirales con aminoácidos o compuestos derivados de ellos usados ligantes.



11. PARTE EXPERIMENTAL

11.1. Generalidades

El material de laboratorio utilizado se lavó, enjuagó con isopropanol y se secó en estufa por 24 horas a 70 °C.

Los reactivos de partida fueron adquiridos de la casa comercial SIGMA-ALDRICH y se utilizaron sin previa purificación. Los aminoácidos utilizados son de configuración *L*, excepto la glicina que no es quiral.

Los disolventes utilizados: acetato de etilo, hexano, metanol y diclorometano se destilaron con columna de fraccionamiento, la DMF se secó bajo presión reducida y se recuperó utilizando tamiz molecular (3Å, 1/18-inch beads, 8-12 mesh). El tetrahidrofurfano se secó sobre sodio metálico utilizando como indicador benzofenona y fue destilado en condiciones anhidras con atmosfera de nitrógeno.

La purificación de compuestos se realizó por cromatografía en columna utilizando como fase estacionaria sílica gel 70-230 Mesh y como sistema eluyente el indicado en cada caso. El monitoreo de las reacciones se realizó en cromatografía en capa fina (CCF) sobre placas de sílica gel 60-F254 y se revelaron utilizando radiación ultravioleta y vapores de yodo.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de hidrógeno (RMN de ^1H) y carbono 13 (RMN de ^{13}C) se realizaron en un espectrofotómetro Varian Mercury plus a 400 MHz, y 100 MHz respectivamente. Los desplazamientos químicos están dados en partes por millón (ppm) empleando tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Las constantes de acoplamiento (J) se describen en Hertz (Hz).

Los espectros de masas se obtuvieron en un espectrómetro Thermo Scientific ISQ-CQ usando impacto electrónico como método de ionización. Los espectros de masas de alta resolución se (HRMS) se obtuvieron en un espectrómetro ThermoScientific Q exactive Plus. Por el método de ElectroSpray Calentado HESI por infusión directa de la solución de metanol alcalinizada con hidróxido de amonio al 0.1%. Los espectros de infrarrojo se obtuvieron en un espectrómetro infrarrojo NICOLET IS10 mediante la técnica de ATR para los espectros de 600 cm^{-1} a 4000 cm^{-1} . Los análisis EDS se obtuvieron en un equipo Bruker AXS Microanalysis GmbH, Germany. Los datos cristalográficos fueron colectados con un difractor de rayos-X Bruker D8 venture con un detector PHOTON 2.

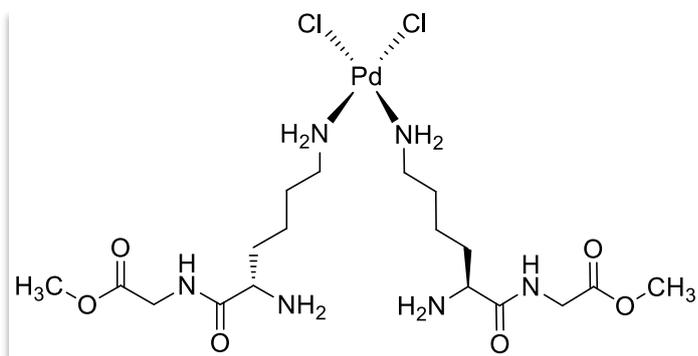
Los puntos de fusión fueron obtenidos en un equipo Fischer modelo 1237 y no están corregidos.

Para algunas reacciones se utilizó un sintetizador microondas CEM discover 201A15, 20 MHz y un sintetizador orgánico de microondas Biotage initiator.

11.2. Procedimientos de síntesis complejos de coordinación

En un matraz provisto de agitación magnética, condensador y atmósfera de nitrógeno se colocó 1 equiv. de PdCl₂, el cual se disolvió en acetonitrilo grado HPLC (50 ml por cada 100mg de PdCl₂) la mezcla de reacción resultante se sometió a reflujo por un periodo de 2 horas, transcurrido el tiempo de reacción se colocó el ligante dejando en reflujo por 18 horas. Posteriormente la reacción se dejó reposar hasta la obtención de un precipitado, se filtró y lavó con CH₃CN (2X20ml), MeOH frío (2x20ml) y CH₂Cl₂ (2X20ml), Finalmente el sólido obtenido se secó en línea de vacío por 3 horas.

Cloruro de *bis*-(2-(2,6-diaminohexamido de metil)acetato de paladio(II) (1)

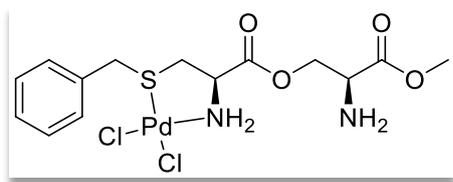


o Siguiendo la metodología descrita para la formación de complejos, se colocaron 0.024 g de PdCl₂ (0.137 mmol), disueltos en CH₃CN y 0.059 g de ligante **1** (0.270 mmol). Finalmente se obtuvieron 0.042 g de un sólido negro en un

rendimiento del 51% y un p.f. 216-218°C.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, TMS) δ ppm: 3.73 (*m*, 1H, CH), 3.71 (dd, *J* = 19.7, 17.4, 2.4 Hz, 2H, CH₂), 3.46 (*t*, *J* = 6.2 Hz, 2H, NH₂), 3.40 (*s*, 3H, CH₃), 2.38 (dd, *J* = 14.1, 7.1 Hz, 2H, CH₂), 1.62 (*m*, 2H, CH₂), 1.30 (*m*, 2H, CH₂); **¹³C RMN** (100 MHz, DMSO-*d*₆, TMS) δ ppm: 168.0, 166.2, 54.0, 44.3, 43.9, 32.5, 30.1, 21.4; **FTIR** $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3246, 3211, 2960, 2924, 2860, 1581, 1468, 1085, 1011, 758. **MS** (FAB), *m/z* = [M+2] = 613; **EDS** (keV): **S** 0.09, **Cl** 0.1, **Pd** 0.25, **O** 0.5, **S** 2.3, **Cl** 2.6, **Pd** 2.8.

Dicloro (R)-(S)-2-amino-3-oxopropil-2-amino-3-(benciltio)- propanoato de metil paladio (II) (2)

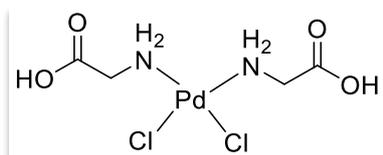


Siguiendo la metodología descrita para la síntesis de complejos, se colocaron 0.018 g (0.102 mmol) de PdCl₂ disueltos en acetonitrilo, a la mezcla de reacción resultante se le adicionaron 0.032 g (0.065

mmol) del ligante **2**, a la mezcla resultante se dejó en agitación por 24 horas. Transcurrido el tiempo de reacción se obtuvieron 0.016 g de una miel naranja/marrón en un rendimiento del 41 % y $[\alpha]_D +14.1$ ($c = 1$, DMSO).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, TMS) δ ppm: 7.32 (m, 5H, CH₂-Ar), 3.99 (m, 1H, CH), 3.79 (m, 2H, CH₂), 3.74 (s, 3H, CH₃), 3.70 (m, 2H, CH₂), 3.59 (dd, $J = 13.2, 11.5$ Hz, 2H, CH₂), 2.84 (m, 2H, CH₂); **¹³C RMN** (100 MHz, DMSO-*d*₆, TMS) δ ppm: 166.3 (C=O), 166.1 (C=O), 138.4 (C-*ipso*), 129.1-126.9 (CH aromáticos), 63.0 (CH), 57.2 (CH₂), 57.2 (CH₃), 54.2 (CH), 36.3 (CH₂), 35.6 (CH₂); **FTIR** $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3414, 2968, 2923336, 1862, 1665, 1590, 1457, 1316, 1100, 774; **MS** (FAB), $m/z = [M+1] = 488$; **EDS** (keV): **S** 0.09, **Cl** 0.1, **Pd** 0.25, **O** 0.5, **S** 2.3, **Cl** 2.6, **Pd** 2.8.

Dicloro bis-acido-2-aminoacético paladio (II) (3)

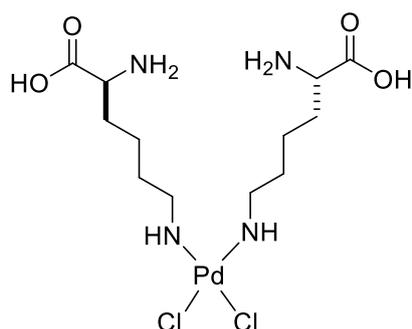


Siguiendo la metodología descrita para la preparación de complejos de coordinación, se colocaron 0.2 g (1.22 mmol) de PdCl₂ disueltos en acetonitrilo, a la mezcla resultante se añadieron 0.177 g (2.36 mmol) dejando en

reflujo por 20 h. Se obtuvieron 239 g (85 % de rendimiento) de un sólido amarillo con un p.f. = 184-187 °C.

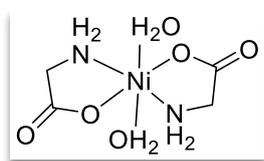
¹H RMN (400 MHz; DMSO-*d*₆, TMS) δ ppm: 3.75 (s, 2H, NH₂), 3.70 (s, 2H, CH₂). **¹³C RMN** (100 MHz; DMSO-*d*₆; TMS) δ ppm: 168.0 (C=O), 52.5 (CH₂); **FTIR** $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3299, 3241, 2970, 2579, 1698, 1436, 1249, 1063, 926, 708; **MS** (IE) m/z : 326(M⁺, 1%), 269(1), 251(20), 234(35), 216(12). **EDS** (keV); **Cl** 0.1, **Pd** 0.25, **N** 0.4, **O** 0.5, **Cl** 2.6, **Pd** 2.8

Dicloro bis-(S)-acido-2,6-diaminocaprico paladio (II) (5)



Siguiendo la metodología descrita para la preparación de complejos de coordinación, se colocaron 0.1 g (0.56 mmol) de PdCl₂ disueltos en acetonitrilo, a la mezcla resultante se añadieron 0.164 g (1.12 mmol). Dejando en reflujo por 20 h. Transcurrido el tiempo de reacción se obtuvieron 0.210 g (80 % de rendimiento) de un sólido negro con un p.f. = 235-237 °C.

Diaquo-bis-acido-2-aminoacético níquel (II) (6)



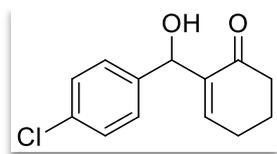
En un matraz provisto de agitación magnética se colocó 1 equivalente de acetato de níquel (0.2 g, 1.13 mmol) en etanol (10 ml por 100 mg), transcurridos 60 minutos se añadieron 2 equivalentes del aminoácido glicina (0.084 g, 2.28 mmol), dejando reaccionar por 5 horas. Transcurrido el tiempo de reacción se dejó en reposo hasta la obtención de un sólido el cual se lavó con etanol frío. Finalmente, el sólido obtenido se llevó a sequedad en línea de vacío por 3 horas, obteniendo 0.154 g de un sólido azul soluble en agua en un 81 % de rendimiento con un p.f. = 138-140 °C.

La elucidación estructural del complejo **6** se realizó por cristalografía de rayos X de monocristal. (Ver anexo).

11.3. Reacción de Morita Baylis Hillman

En un matraz provisto de agitación magnética se colocó 1 equivalente del aldehído correspondiente y 5 equivalentes de ciclohexen-1-ona en etilenglicol, a la mezcla de reacción resultante se le adiciono 5 mol% de catalizador metálico y se trató con 3 equivalentes de DIEA y 1 equivalente de ácido acético, dejando reaccionar en baño de aceite por 24 horas. Trascurrido el tiempo de reacción la mezcla se extrajo con AcOEt (3x10 ml) y agua destilada (50 ml), las fases orgánicas se juntaron y se secaron con Na₂SO₄, se filtró por gravedad y se evaporó bajo presión reducida. El crudo de reacción se purificó a través de cromatografía en columna utilizando mezclas de hexano/AcOEt.

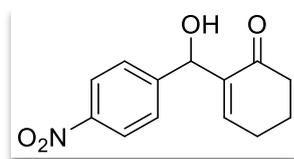
2-((4-clorofenil)(hidroxi)etil)ciclohex-2-en-1-ona (11)



De acuerdo a la reacción general de MBH, a una mezcla de 4-clorobenzaldehído (.030 g, 0.21 mmol) y 2-ciclohexen-1-ona (0.1 g, 0.1 ml, 1.07 mmol) en 2 ml de etilenglicol, se trataron con 3mg del catalizador, DIEA (0.08 g, 0.11 ml, 0.64 mmol) y 0.01 ml de ácido acético. Se obtuvo 0.046 mg de sólido blanco con un rendimiento de 91 % y un p.f. de 83-85 °C.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ ppm: 7.36-7.27 (m, 5H, H-Ar), 6.74 (t, *J* = 4.1 Hz, 1H, CH), 5.52 (d, *J* = 4.9 Hz, CH), 3.47 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H, OH), 2.49-2.43 (m, 2H, CH₂), 2.40 (dd, *J* = 10.7, 5.2 Hz, 2H, CH₂), 2.06-1.94 (m, 2H, CH₂). **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃, TMS) δ ppm: 200.4 (C=O), 147.5 (CH), 140.6 (C-*ipso*), 141 (C-*ipso*), 133.1 (C), 128.4 (C-Ar), 127.8 (C-Ar), 72.0 (CH), 38.4 (CH₂), 25.7 (CH₂), 22.4 (CH₂). **FTIR** (cm⁻¹). 3429, 2946, 1708, 1666, 1490, 1088, 1067, 824, 733. **MS (IE)** *m/z*: 236(M⁺, 31%), 201(95), 155(38), 96(39), 77(100).

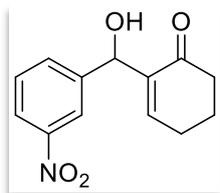
2-(hidroxi(4-nitrofenil)metil)ciclohex-2-en-1-ona (12)



De acuerdo a la reacción general de MBH, a una mezcla de 4-nitrobenzaldehído (.030 g, 0.19 mmol) y 2-ciclohexen-1-ona (0.09 g, 0.1 ml, 0.99 mmol) en 2 ml de etilenglicol, se trataron con 3mg del catalizador, DIEA (0.07 g, 0.1 ml, 0.59 mmol) y 0.01 ml de ácido acético. Se obtuvo un 0.043 g de un sólido blanco con un rendimiento de 89 % y un p.f. de 135-137 °C.

¹H RMN (400 MHz; CDCl₃, TMS) δ ppm: 8.19 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H-Ar), 7.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-Ar), 6.85 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H, CH), 5.61 (s, 1H), 3.66 (s, 1H, OH), 2.45 (dt, *J* = 7.9, 6.1 Hz, 4H, CH₂), 2.01 (m, 2H, CH₂). **¹³C RMN** (100 MHz; CDCl₃; TMS) δ ppm: 200.0 (C=O), 149.31 (C), 148.14 (CH-olefina), 147.13 (C-*ipso*), 140.12 (C-*ipso*), 127.07 (C-Ar), 123.44 (C-Ar), 71.82 (CH), 38.35 (CH₂), 25.72 (CH₂), 22.30 (CH₂). **MS (IE)** *m/z*: 246(M-1, 25%), 230(100), 200(81), 128(15).

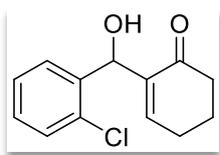
2-(hidroxi(3-nitrofenil)metil)ciclohexen-2-en-1-ona (13)



De acuerdo a la reacción general de MBH, a una mezcla de 2-nitrobenzaldehído (0.030 g, 0.19 mmol) y 2-ciclohexen-1-ona (0.09 g, 0.1 ml, 0.99 mmol) en 2 ml de etilenglicol, se trataron con DIEA (0.07 g, 0.1 ml, 0.59 mmol) y 0.01 ml de ácido acético, se añadieron 3mg del catalizador. Se obtuvo 0.039 mg de un sólido blanco con un rendimiento de 81 % y un p.f. de 82-85 °C.

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz; CDCl_3 , TMS) δ ppm: 8.22 (m, 1H), 8.16 – 8.02 (m, 1H), 8.11 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 6.89 (t, $J = 4.1$ Hz, 1H), 5.61 (s, 1H), 3.78 (s, 1H), 2.45 (m, 4H), 2.02 (m, 2H). $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz; CDCl_3 ; TMS) δ ppm: 199.99 (C=O), 148.03 (CH-olefina), 144.2 (C-*ipso*), 140.10 (C-*ipso*), 132.53 (CH-Ar), 129.12 (CH-Ar), 122.32 (CH-Ar), 121.23 (CH-Ar), 71.58 (CH), 38.34 (CH₂), 25.68 (CH₂), 22.31 (CH₂). **MS (IE)** m/z : 246(M-1, 4%), 230(100), 200(38), 123(20).

2-((2-clorofenil)(hidroxi)metil)ciclohex-2-en-1-ona (14)

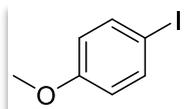


De acuerdo a la reacción general de MBH, a una mezcla de 4-clorobenzaldehído (0.030 g, 0.21 mmol) y 2-ciclohexen-1-ona (0.1 g, 0.1 ml, 1.07 mmol) en 2 ml de etilenglicol, se trataron con DIEA (0.08 g, 0.11 ml, 0.64 mmol) y 0.01 ml de ácido acético, se añadieron 3mg del catalizador. Se obtuvo un sólido blanco con un rendimiento de 90 % y p.f. de 92-84 °C.

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz; CDCl_3 , TMS) δ ppm: 7.62 (m, 1H, Ar-H), 7.21-7.35 (3H, m, Ar). 6.48 (t, $J = 4.2$ Hz, 1H, CH), 5.95 (s, 1H, CH), 3.76 (s, 1H, OH), 2.48-2.52 (m, 2H, CH₂), 2.32-2.35 (m, 2H, CH₂), 1.96-2.04 (m, 2H, CH₂). $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz; CDCl_3 ; TMS) δ ppm: 200.0 (C=O), 149.9 (CH-olefina), 139.0 (C-*ipso*), 138.4 (C-Ar), 129.2 (CH-Ar), 128.6 (CH-Ar), 128.2 (CH-Ar), 126.9 (C), 68.6 (CH), 38.4 (CH₂), 25.7 (CH₂), 22.4 (CH₂). **MS (IE)** m/z : 235(M-1, 4%), 201(26), 183(100), 165(17), 115(18), 77(25).

11.4. Preparación de halogenuros de arilos *O*-sustituídos

1-yodo-4-metoxibenceno (16)

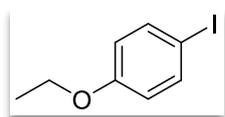


A una mezcla de 4-yodofenol (0.5 g, 2.27 mmol) en 10 ml de acetona se trató con yoduro de metilo (2.28 ml, 4.4 mmol) y K_2CO_3 (1.25 g, 9.09 mmol), dejando en reflujo por un periodo de 18 horas. Transcurrido el tiempo de reacción la mezcla se trató con 20 ml de H_2O y se extrajo con AcOEt (3x20 ml).

La fase orgánica se secó y se eliminó el disolvente bajo presión reducida. El sólido obtenido se purificó por cromatografía en columna, con sílica-gel usando un sistema eluyente hexano/AcOEt (98:2). Se obtuvieron 0.49 g de un sólido blanco en un rendimiento del 93% y un p.f. de 42-44°C.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, TMS): δ ppm: 7.61 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H-Ar), 6.75 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H-Ar), 3.77 (s, 3H, CH₃). **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃ TMS) δ ppm: 159.39 (C-Ar), 138.14 (CH-Ar), 116.30 (CH-Ar), 82.65 (C), 55.27 (CH₃); **FTIR** (cm⁻¹): ν 3007.5, 2968.7, 2938.2, 2838.4, 1586.2, 1568.9, 1484.8, 1455.1, 1399.5, 1301.0, 1286.0, 1116.36, 1102.57, 1063.39, 1027.20, 998.94, 830.30, 749.88; **MS (IE)** *m/z*: 234(M⁺, 2%), 207(20), 145(100), 110(47), 70(56).

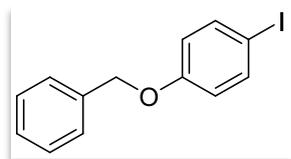
1-etoxi-4-yodobenceno (17)



A una mezcla de 4-yodofenol (0.5 g, 2.27 mmol) y K₂CO₃ (1.2 g, 9.09 mmol) en 15 mL de etanol, se adicionó bromoetano (0.33 ml, 4.54 mmol) dejando en reflujo por un periodo de 24h. Transcurrido el tiempo de reacción se eliminó el etanol y el residuo se suspendió en H₂O, posteriormente se realizaron 3 extracciones con AcOEt (3x25 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y el disolvente fue eliminado a presión reducida. El residuo fue purificado en columna cromatográfica, utilizando un sistema eluyente hexano/AcOEt (98:2). Se obtuvieron 0.507 g de un sólido blanco en un 90% de rendimiento y p.f. de 26-28°C.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, TMS): δ ppm: δ 7.53 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, CH-Ar), 6.66, (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, CH-Ar) 3.98 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH₂), 1.40 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃); **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃, TMS) δ ppm: 158.73 (s, C-Ar), 138.10(CH-Ar), 116.83 (CH-Ar), 82.44 (C), 63.49 (CH₂), 14.69 (CH₃); **FTIR** (cm⁻¹): 2978.8, 2923.7, 1586.2, 1571.5, 1485.5, 1390.8, 1300.4, 1282.5, 1240.8, 1114.6, 1045.5, 997.0, 921.4, 816.6, 799.2; **MS (IE)** *m/z*: 248(M+1, 4%), 219(61), 206(36), 147(35), 85(42), 73(100).

1-benciloxi-4-yodobenceno (18)

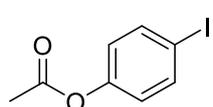


En la mezcla de 4-yodofenol (0.5g, 2.27 mmol) y K₂CO₃ (1.57 g, 11.36 mmol) en 20 ml de acetona se trató con bromuro de bencilo (0.53 ml, 4.54 mmol) y se dejó reaccionar 24 h en reflujo. Transcurrido el tiempo de reacción, se evaporó la acetona para posteriormente lavar el residuo con una solución saturada de Na₂CO₃ anhidro y ser

extraída con fracciones de AcOEt (3x25 ml); la fase orgánica secó con Na₂SO₄ anhidro, el disolvente se eliminó a presión reducida. Se obtuvieron 0.571 g de un sólido en un rendimiento de 81 % con un p.f. de 58-60°C.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, TMS): δ ppm: 7.55 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, CH-aromáticos), 7.42–7.29 (m, 5H, CH-aromáticos), 6.75 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, CH-aromáticos), 5.03 (s, 2H, CH₂). **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ 158.57 (C-*ipso*), 138.20 (CH), 136.46 (C-*ipso*), 128.61 (CH), 128.08 (CH), 127.40 (CH), 117.25 (CH), 83.02 (C) y 70.02 (CH₂). **FTIR** (cm⁻¹): 1582.6, 1484.0, 1463.0, 1453.7, 1240.4, 1010.6, 993.7, 823.1, 800.3, 742.7, 695.4; **MS (IE)** *m/z*: 309(M⁺, 18%), 218(5), 190(7), 90(100), 65(35).

Acetato de 4-yodobenceno (19)



A una mezcla de 4-yodofenol (0.5 g, 2.27 mmol) en piridina (3ml) se trató con Ac₂O (0.42 ml, 4.4 mmol), dejando reaccionar por 16 h a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo de reacción la mezcla se lavó con 20 ml de HCl 1N (2x20 ml), se extrajo con AcOEt (3x30 ml), las fases orgánicas se reservaron y secaron con Na₂SO₄ anhidro, el disolvente se eliminó a presión reducida, obteniéndose 0.451 g del producto sólido, en un 76 % de rendimiento y un p.f. de 30-32 °C.

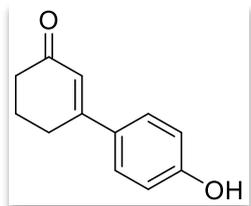
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, TMS): δ ppm: δ 7.68 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, CH-Ar), 6.86 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, CH-Ar), 2.29 (s, 3H, CH₃-Acetil); **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ 169.06 (s, C-6), 150.44 (s, C-4), 138.43 (s, C-3 y C-3'), 123.74 (s, C-4 y C-4'), 89.84 (s, C-2), 21.07(s, C-7). **FTIR** (cm⁻¹). 1088.97, 1463.04, 1738.72, 2112.86, 2851.96, 2923.14, 3381.09. 1582.60, 1484.08, 1463.07, 1453.77, 1240.49, 1010.67, 993.75, 823.10, 800.31, 742.72, **MS (IE)** *m/z*: 261(M⁺, 19 %), 219(100), 127(7), 92(35), 65(22).

Preparación de 2-ciclohexen-1-onas 3-aril-sustituidas

En un matraz balón provisto de agitación magnética se colocó 1 equivalente de halogenuro de arilo correspondiente, 5 equivalentes de 2-ciclohexen-1-ona y 5 mol % del catalizador en una mezcla 1:1 H₂O/DMF. Esta mezcla se trató con 3 equivalentes de DIEA. La mezcla de reacción fue llevada al reactor de microondas CEM a 60 W de potencia por un periodo de 30 minutos. Trascurrido el tiempo de reacción el producto se extrajo con AcOEt (3x20 ml), posteriormente las fases orgánicas se juntaron y se secaron con Na₂SO₄, anhidro y se llevó a sequedad en rotavapor a presión reducida. Los productos se

purificaron mediante cromatografía en columna empleando un sistema eluente hexano/AcOEt (80:20).

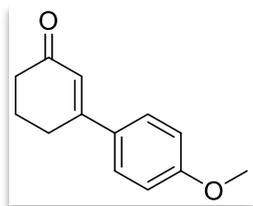
3-(4-hidroxifenil)ciclohex-2-en-1-ona (15)



Siguiendo la metodología general para la arilación de 2-ciclohexen-1-ona se colocaron 40 mg (1.818 mmol) de 4-yodofenol, 0.9 ml (9.1 mmol) de 2-ciclohexen-1-ona y 0.06 ml (5.44 mmol) de DIEA; a esta mezcla se adicionaron 2mg (0.5 mmol) de catalizador en 3 ml de la mezcla de disolvente agua/DMF. Se obtuvieron 0.023 g de un sólido blanco con un rendimiento de 68% y un p.f. de 150-152°C.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-Ar), 7.06 (s, 1H, OH), 6.91 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H-Ar), 6.42 (s, 1H, CH), 2.76 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H, CH₂), 2.55–2.43 (m, 2H, CH₂), 2.19–2.05 (m, 1H, CH₂). **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ 201.08 (C=O), 160.55 (C-*ipso*), 158.35 (C-olefina), 130.20 (C-*ipso*), 127.93 (CH-Ar), 123.07 (CH-Ar), 115.81 (CH), 37.02 (CH₂), 27.83 (CH₂), 22.66 (CH₂). **MS (IE)** *m/z*: 188(M⁺, 94 %), 160(100), 132(65), 131(60).

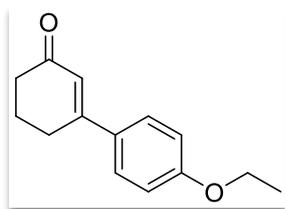
3-(4-metoxifenil)ciclohex-2-en-1-ona (21)



Siguiendo la metodología general para la arilación de 2-ciclohexen-1-ona se colocaron 40 mg (1.70 mmol) del halogenuro de arilo **16** y 0.9 ml (9.1 mmol) de 2-ciclohexen-1-ona y 0.06 ml (3.40 mmol) de DIEA; a esta mezcla se adicionaron 2 mg (0.5 mmol) de catalizador en 3 ml de la mezcla de disolvente agua/DMF. Se obtuvo 0.023 mg de un sólido blanco con un rendimiento de 68% y un punto de fusión de 73-75 °C.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, CH-Ar), 6.93 (d, *J* = 9.7 Hz, 2H, CH-Ar), 6.40 (t, *J* = 1.2 Hz, 1H, CH), 3.85 (s, 3H, CH₃), 2.75 (td, *J* = 6.3, 1.2 Hz, 2H, CH₂), 2.47 (td, *J* = 6.3, 1.2 Hz, 2H, CH₂), 2.14 (m, 2H, CH₂). **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ 199.8 (s, C=O), 161.1 (s, C-*ipso*), 159.0 (CH), 130.7 (C-*ipso*), 127.5 (CH) 123.6 (CH-olefina), 114.0 (C), 55.3 (CH₃), 37.1 (CH₂), 27.7 (CH₂), 22.7 (CH₂). **MS (IE)** *m/z*: 202(M⁺, 96 %), 174(100), 146(70), 131(47), 131(59).

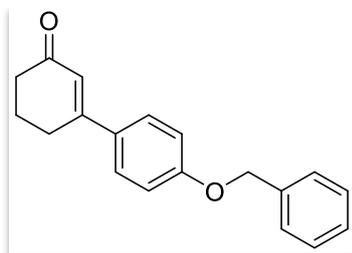
3-(4-metoxifenil)ciclohex-2-en-1-ona (19)



Siguiendo la metodología general para la arilación de 2-ciclohexen-1-ona se colocaron 40 mg (1.6 mmol) del halogenuro de arilo **17** y 0.08 ml (8.3 mmol) de 2-ciclohexen-1-ona y 0.06 ml (3.40 mmol) de DIEA; a esta mezcla se adicionaron 2 mg (0.5 mmol) de catalizador en 3 ml de la mezcla de disolvente agua/DMF. Se obtuvo 0.027 g de un sólido blanco con un rendimiento de 80% y un p.f. de 57-59 °C.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H-Ar), 6.92 (d, *J* = Hz, 2H, H-Ar), 6.40 (s, 1H, CH), 4.07 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH₂), 2.75 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H, CH₂), 7.47 (m, 2H, CH₂), 2.14 (m, 2H, CH₂), 1.44 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃). **¹³C RMN** (101 MHz, CDCl₃) δ 197.2 (C=O), 160.6 (C-*ipso*), 159.1 (c-olefina), 130.5 (s, C-*ipso*), 127.5 (C-Ar), 123.55 (CH-olefina), 114.5 (C-Ar), 63.5 (s, CH₂), 37.1 (CH₂), 27.8 (CH₂), 22.7 (CH₂), 14.72 (CH₃); **MS (IE)** *m/z*: 216(M⁺, 100%), 188(88), 160(68), 131(58).

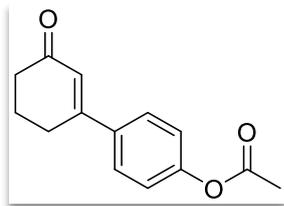
3-(4-benciloxi-fenil)ciclohex-2-en-1-ona (23)



Siguiendo la metodología general para la arilación de 2-ciclohexen-1-ona se colocaron 30 mg (1.6 mmol) del halogenuro de arilo **18** y 0.08 ml (8.3 mmol) de 2-ciclohexen-1-ona y 0.06 ml (3.40 mmol) de DIEA; a esta mezcla se adicionaron 2 mg (0.5 mmol) de catalizador en 3 ml de la mezcla de disolvente H₂O/DMF. Se obtuvo 0.019 g de un sólido blanco con un rendimiento del 71% y un p.f. de 60-62 °C.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ ppm: 7.52 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, Ar-H), 7.38 (m, 5H, Ar-H), 7.00 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, Ar-H), 6.40 (s, 1H, CH-olefina), 5.11 (s, 2H, CH₂), 2.75 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H, CH₂), 2.47 (m, 2H, CH₂), 2.14 (m, 2H, CH₂). **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃, TMS) δ ppm 199.9 (C=O), 160.3 (C-*ipso*), 159.0 (C-olefina), 136.4 (C-*ipso*), 131.0 (C-*ipso*), 128.64 (CH), 128.1 (CH's), 127.6 (CH), 127.41 (CH), 123.7 (CH-olefina), 70.0 (CH₂), 37.1 (CH₂), 27.8 (CH₂) y 22.7 (CH₂).

3-(fenil-4-acetato)ciclohex-2-en-1-ona (24)

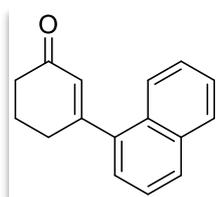


En matraz con agitación magnética se colocaron 30 mg (2.8 mmol) del halogenuro de arilo **19**, 0.14 ml (1.43 mmol) de la cetona α - β insaturada y 0.15 ml (8.6 mmol) de la base, en 3 ml de disolvente con 2 mg (0.5 mmol) del catalizador. Se obtuvo 0.011 g de un sólido blanco, en un 45 % de rendimiento y un p.f. 104-

105°C.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃ TMS) δ ppm: 7.56 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H-Ar), 7.15 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H-Ar), 6.40 (s, 1H, CH), 2.75 (m, 2H, CH₂), 2.49 (m, 2H, CH₂), 2.32 (s, 3H, CH₃), 2.16 (dt, J = 12.4, 6.2 Hz, 2H, CH₂). **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃, TMS) δ ppm: 199.9 (C=O), 169.1 (C=O), 158.8 (C-*ipso*), 151.87 (C-olefina), 136.24 (C-*ipso*), 127.83 (CH-Ar), 125.31 (CH-olefina), 121.89 (C-Ar), 37.08 (CH₂), 28.02 (CH₂), 27.75 (CH₂) y 21.11 (CH₃). **MS (IE)** m/z : 230(M⁺, 15 %), 188(100), 160(95), 132(17), 121(57).

3-(1-naftalen)ciclohex-2-en-1-ona (25)



Siguiendo la metodología general para la arilación de 2-ciclohexen-1-ona se colocaron 30 mg (1.6 mmol) del halogenuro de arilo **12** y 0.08 ml (8.3 mmol) de 2-ciclohexen-1-ona y 0.06 ml (3.40 mmol) de DIEA; a esta mezcla se adicionaron 2 mg (0.5 mmol) de catalizador en 3 ml de la mezcla de disolvente D₂O/DMF. Se obtuvo 0.021 g una miel ligeramente amarilla, en un 65 % de rendimiento.

ligeramente amarilla, en un 65 % de rendimiento.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃ TMS) δ ppm: 7.87 (m, 3H, nafta), 7.50 (m, 4H, nafta), 7.32 (m, 2H, nafta), 6.21 (t, J = 1.4 Hz, CH-olefina), 2.78 (td, J = 6.1, 1.4 Hz, 2H, CH₂), 2.60 (m, 2H, CH₂), 2.26 (dt, J = 12.3, 6.1 Hz, 2H, CH₂). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃, TMS) δ ppm: 199.5 (=O), 162.5 (C-olefina), 138.8 (C-*ipso*), 133.6 (CH-Ar), 129.6 (CH-olefina), 128.8 (CH-Ar), 128.5 (C), 126.5 (CH-nafta), 126.1 (C-Ar), 125.1 (CH-Ar), 124.9 (CH-Ar), 124.1 (CH-nafta), 115.2 (CH-Ar), 37.4 (CH₂), 31.9 (CH₂), 23.25 (CH₂). **MS (IE)** m/z : 222(M⁺, 74 %), 205(60), 194(62), 165(100).

11.5. Preparación de γ -hidroxifenilcetonas

Procedimiento A. A una mezcla compuesta por 1 equivalente de halogenuro de arilo 3 equivalentes de diisopropilamina y 5 equivalentes de 2,3-dihidrofurano en 3 ml de

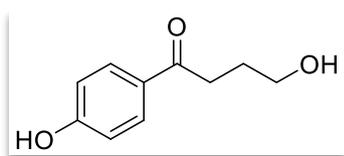
agua y 0.2 ml de agua, fueron adicionados 5 mol % del catalizador 3, la mezcla resultante fue llevada a reacción provista de un condensador e irradiada con 60 W de potencia de microondas por un periodo de 30 minutos.

Procedimiento B. A una mezcla de reacción compuesta por 1 equivalente de halogenuro de arilo, 3 equivalentes de base y 5 equivalentes del alqueno 2,3-dihidrofurano en 1 ml de DMF y 0.2 ml de H₂O, fue adicionado el catalizador 3, en un matraz cerrado. La mezcla de reacción resultante fue llevada al reactor de microondas Biotage e irradiada a 100 W de potencia por un tiempo de 15 minutos, con la presión indicada en cada caso.

Procedimiento C. A una mezcla de reacción compuesta por 1 equivalente de halogenuro de arilo, 3 equivalentes de diisopropiltilamina y 5 equivalentes de 3,4-dihidro-2H-pirano o 2,3-dihidrofurano, en 3 ml de agua y 0.2 ml de agua, fueron tratados con 5 mol % del catalizador 3, la mezcla resultante fue llevada a reacción provista de un condensador e irradiada con microondas a una potencia 120 W por un periodo de 30 minutos.

En los procedimientos A, B y C, los crudos de reacción fueron lavados con agua y extraídos con AcOEt (3x 20 ml). Las fases orgánicas fueron secadas con Na₂SO₄ anhidro y concentradas bajo presión reducida.

4-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-butan-1-ona (26)

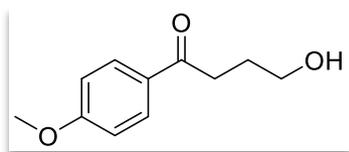


Siguiendo la metodología general para la síntesis de aril- γ -hidroxicetonas se colocaron, para el procedimiento A (49 mg, 22 mmol de 4-yodofenol, 0.086 g, 0.66 mmol, 0.11 ml de DIEA y 0.078 g, 1.11 mmol .08 ml de 2,3-DHF) y para el procedimiento B (29 mg, 0.13 mmol de 4-yodofenol, 0.051 g, 0.39 mmol, 0.6 ml de DIEA y 0.046 g, 0.65 mmol, .49 ml de 2,3-DHF) en una solución de DMF que contiene el catalizador y el agua correspondiente. Finalmente fue obtenido el producto **20**, se purificó a través de cromatografía en columna usando un sistema eluyente hexano/AcOEt (1:1). e obtuvo como un sólido con un punto de fusión de 112-114 °C y un rendimiento del 79 % (32 mg procedimiento A) y 95 % (23 mg procedimiento B)

¹H RMN (400 MHz; CD₃OD; TMS) δ ppm: 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 2H, Ar-H), 6.83 (d, J = 8.8 Hz, 2H, Ar-H), 3.62 (dt, J = 6.4 Hz, 2H, CH₂), 3.02 (t, J = 7.3 Hz, 2H, CH₂), 1.89 (qt, J = 6.5, 7.4 Hz, 2H, CH₂). **¹³C RMN** (100 MHz; CD₃OD; TMS) δ ppm: 201.1 (C=O),

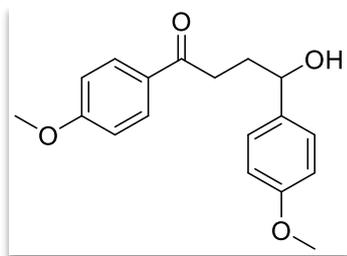
163.7 (C-*ipso*), 131.7 (CH-Ar), 130.0 (C-*ipso*), 116.2 (CH-Ar), 62.3 (CH₂), 35.3 (CH₂), 28.5 (CH₂). **FTIR** (cm⁻¹): 3431, 3145, 2970, 1654, 1582, 1206, 1046, 1015, 827. **MS** (IE). *m/z*: 162 (M-18, 83%), 133(17), 121(100), 93(15).

4-Hidroxi-1-(4-metoxifenil)-butan-1-ona, (28) y 4-hidroxi-1,4-bis-(4-metoxifenil)butan-1-ona (29)



Siguiendo la metodología general para la síntesis de aril- γ -hidroxicetonas se colocaron, para el procedimiento A (66 mg, 0.28 mmol de 4-metoxi-yodobenceno **13**, 0.1 g, 0.84 mmol, 0.14 ml de DIEA y 0.098 g, 1.39 mmol 0.1 ml de 2,3-DHF) y para el procedimiento B (29 mg, 0.12 mmol de 4-metoxi-yodobenceno **13**, 0.048 g, 0.37 mmol, 0.6 ml de DIEA y 0.043 g, 0.61 mmol, .049 ml de 2,3-DHF) en una solución de DMF que contiene el catalizador y el agua correspondiente. Finalmente fue obtenido el producto **22** el cual fue purificado a través de cromatografía en columna usando un sistema eluyente hexano/AcOEt (7:3). Obteniendo un sólido con un punto de fusión de 104-106 °C y un rendimiento del 51 % (28 mg, procedimiento A) y 89 % (22 mg procedimiento B).

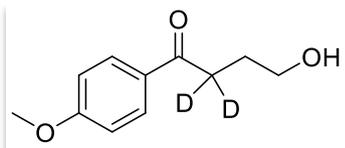
¹H RMN (400 MHz; CDCl₃; TMS) δ ppm: 7.97 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, Ar-H), 6.94 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, Ar-H), 3.87 (s, 3H, CH₃), 3.74 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, CH₂), 3.09 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, CH₂), 2.15 (s, 1H, OH), 2.01 (m, 2H, CH₂). **¹³C RMN** (100 MHz; CDCl₃; TMS) δ ppm: 199.2 (C=O), 163.5 (C-*ipso*), 130.4 (CH-Ar), 129.8 (C-*ipso*), 113.7 (CH-Ar), 62.4 (CH₃), 55.4 (CH₂), 35.0 (CH₂), 27.0 (CH₂). **FTIR** (cm⁻¹): 3357, 2932, 1676, 1596, 1361, 1018, 827, 764. **MS** (IE) *m/z*: 194 (M⁺, 4%), 176 (83), 150(79), 135(100), 107(26), 92(22).



De esta reacción se obtuvo para el procedimiento A el producto **23** en forma de un sólido cristalino en un 22 % de rendimiento (14 mg) con un punto de p.f. = 67-69°C. **¹H RMN** (400 MHz; CDCl₃; TMS) δ ppm: 7.93 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, Ar-H), 7.30 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, Ar-H), 6.92 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, Ar-H), 6.89 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, Ar-H), 4.77 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H, CH), 3.87 (s, 3H, CH₃), 3.81 (s, 3H, CH₃), 3.05 (dd, *J* = 7.6, 6.9 Hz, 2H, CH₂), 2.46 (s, 1H, OH), 2.17 (m, 2H, CH₂). **¹³C RMN** (100 MHz; CDCl₃; TMS) δ ppm: 199.2 (C=O), 163.5 (C-*ipso*), 159.0

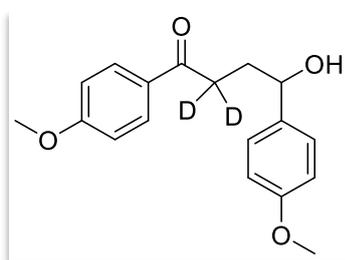
(C-*ipso*), 136.5 (C-*ipso*), 130.4 (CH-Ar), 129.9 (C-*ipso*), 127.0 (CH-Ar), 113.8 (CH-Ar), 113.8 (CH-Ar), 73.3 (CH), 55.4 (CH₃), 55.3 (CH₃), 34.5 (CH₂), 33.2 (CH₂). **FTIR** (cm⁻¹): 3315, 2953, 2848, 1663, 1597 1242, 1169, 1021, 833, 808. **MS** (IE) *m/z*: 299(M-18, 2 %), 280(79), 265(87), 164(44), 151(50), 135(100), 92(12).

4-Hidroxi-1-(4-metoxifenil)-butan-1-ona, (**28-d₂**) y 4-hidroxi-1,4-bis-(4-metoxifenil)-butan-1-ona (**29-d₂**)



El producto **25-d₂** fue obtenido a través del procedimiento A, reemplazando el agua por oxido de deuterio.

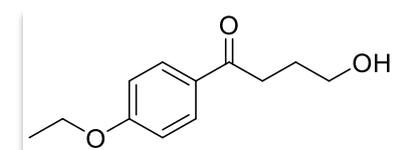
¹H RMN (400 MHz; CDCl₃; TMS) δ ppm: 7.97 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, Ar-H), 6.94 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, Ar-H), 3.88 (s, 3H, CH₃), 3.74 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, CH₂), 3.08 (1H, 1D, m), 2.01 (, m, 3H, CH₂, OH). **¹³C RMN** (100 MHz; CDCl₃; TMS) δ ppm: 199.2 (C=O), 163.5 (C-*ipso*), 130.3 (CH-Ar), 129.8 (C-*ipso*), 113.7 (CH-Ar), 62.4 (CH₃), 55.4 (CH₂), 35.0 (CH₂), 26.9 (CH₂), 26.9 (CH₂).



De esta misma reacción se obtuvo el producto **26-d₂**

26-d₂ **¹H RMN** (400 MHz; CDCl₃; TMS) δ ppm: 7.93 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, Ar-H), 7.30 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, Ar-H), 6.92 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, Ar-H), 6.89 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, Ar-H), 4.77 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H, CH), 3.87 (s, 3H, CH₃), 3.81 (s, 3H, CH₃), 3.05 (m, 0.5 H, CH₂), 2.46 (s, 1H, OH), 2.17 (m, *J* = 6.8 Hz, 2H, CH₂). **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ ppm: 199.1 (C=O), 163.4 (C*-*ipso*), 159.0 (C-*ipso*), 136.5 (C-*ipso*), 130.3 (CH-Ar), 129.8 (C-*ipso*), 126.9 (CH-Ar), 113.8 (CH-Ar), 113.6 (CH-Ar), 73.3 (CH), 55.4 (CH₃), 55.2 (CH₃), 34.5 (CH₂), 33.1 (CH₂).

1-(4-Etoxfenil)-4-hidroxi-1-butan-1-ona (**30**)

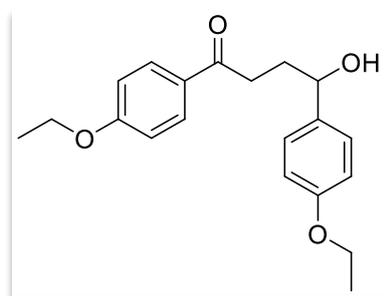


Siguiendo la metodología general para la síntesis de aril-y-hidroxicetonas se colocaron, para el procedimiento A (52 mg, 0.2 mmol de 4-etoxi-yodobenceno **14**, 0.08 g, 0.62 mmol, 0.1 ml de DIEA y 0.07 g, 0.62 mmol 0.07 ml de 2,3-DHF), para el procedimiento B (33 mg, 0.13 mmol de 4-etoxi-yodobenceno, 0.05 g, 0.38 mmol, 0.06 ml de DIEA y 0.04 g, 0.57 mmol 0.05 ml de 2,3-DHF) y para el procedimiento

C (28 mg, 0.11 mmol de 4-etoxi-yodobenceno, 0.04 g, 0.30 mmol, 0.05 ml de DIEA y 0.04 g, 0.56 mmol 0.04 ml de 2,3-DHF), en una solución de DMF que contiene el catalizador y el agua correspondiente. Finalmente fue obtenido el producto **27**, se purificó a través de cromatografía en columna usando un sistema eluyente hexano/AcOEt (7:3). Obteniendo como producto final una miel amarilla en un 71 % de rendimiento (32 mg) para el procedimiento A, un 92 % de rendimiento (26 mg) para el procedimiento B, y un 37 % de rendimiento (9 mg) para el procedimiento C.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃; TMS) δ ppm: 7.95 (d, J = 8.9 Hz, 2H, Ar-H), 6.92 (d, J = 8.9 Hz, 2H, Ar-H), 4.10 (q, J = 7.0 Hz, 2H, CH₂), 3.74 (t, J = 6.0 Hz, 2H, CH₂), 3.09 (t, J = 6.9 Hz, 2H, CH₂), 2.17 (s, 1H, OH), 2.05–1.96 (m, 2H, CH₂), 1.44 (t, J = 7.0 Hz, 3H, CH₃). **¹³C RMN** (100 MHz; CDCl₃; TMS) δ ppm: 199.2 (C=O), 162.9 (C-*ipso*), 130.3 (CH-Ar), 129.6 (C-*ipso*), 114.1 (CH-Ar), 63.7 (CH), 62.3 (CH₂), 34.9 (CH₂), 27.0 (CH₂), 14.6 (CH₂). **FTIR** (cm⁻¹): 3201, 2971, 2930, 1671, 1598, 1239, 1168, 1041, 840. **MS** (IE) *m/z*: 207 (M-18, 100%), 161(27),149(84), 133(23), 121(93)

1,4-bis(4-etoxifenil)-4-hidroxicutan-1-ona (**31**)



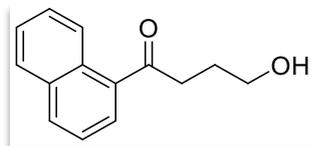
De acuerdo al procedimiento C para la síntesis de aril-γ-hidroxicetonas se colocaron (29 mg, 0.11 mmol de 4-etoxi-yodofenol **14**, 0.04 g, 0.35 mmol, 0.06 ml de DIEA y 0.04 g, 0.58 mmol .04 ml de 2,3-DHF) en una solución de DMF que contiene el catalizador y el agua correspondiente. El producto **28** se purificó a través de cromatografía en

columna usando un sistema eluyente hexano/AcOEt (8:2). Se obtuvo en forma de aceite transparente en un rendimiento del 41 % (16 mg).

¹H RMN (400 MHz; CDCl₃; TMS) δ ppm: 7.92 (d, J = 8.9 Hz, 2H, Ar-H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H, Ar-H), 6.90 (d, J = 8.9 Hz, 2H, Ar-H), 6.87 (d, J = 8.7 Hz, 2H, Ar-H), 4.77 (t, J = 5.6 Hz, 1H, CH), 4.09 (q, J = 7.0 Hz, 2H, CH₂), 4.03 (q, J = 7.0 Hz, 2H, CH₂), 3.04 (m, 2H, CH₂), 2.42 (s, 1H, OH), 2.17 (m, 2H, CH₂), 1.44 (t, J = 7.0 Hz, 3H, CH₃), 1.41 (t, J = 7.0 Hz, 3H, CH₃). **¹³C RMN** (100 MHz; CDCl₃; TMS) δ ppm: 199.1 (C=O), 162.9 (C-*ipso*), 158.3 (C-*ipso*), 136.3 (C-*ipso*), 130.3 (CH-Ar), 129.7 (C-*ipso*), 126.9 (CH-Ar), 114.4 (CH-Ar), 114.0 (CH-Ar), 73.3 (CH), 63.7 (CH₂), 63.4 (CH₂), 34.4 (CH₃), 33.1 (CH₃), 14.8 (CH₂), 14.6 (CH₂). **MS** (IE) *m/z*: 310 (M-18, 4%), 149(100), 121(69),

93(19). **HRMS** (ESI-MS, m/z): calculado para $[C_{20}H_{24}O_4]^+$ 328.1669; encontrado 328.1625.

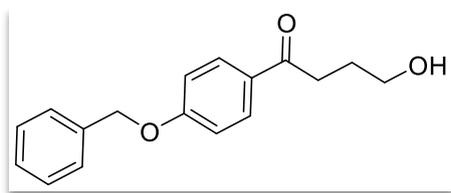
4-hidroxi-1-(naftalen-1-il)butan-1-ona (32)



Siguiendo la metodología general para la síntesis de arilhidrocetonas se colocaron, para el procedimiento A (67 mg, 0.32 mmol de bromonaftaleno, 0.12 g, 0.97 mmol, 0.16 ml de DIEA y 0.07 g, 0.62 mmol 0.07 ml de 2,3-DHF), para el procedimiento B (33 mg, 0.13 mmol de 4-etoxi-yodobenceno, 0.05 g, 0.38 mmol, 0.06 ml de DIEA y 0.11 g, 1.6 mmol 0.12 ml de 2,3-DHF) y para el procedimiento el procedimiento B (26 mg, 0.12 mmol de bromobenceno, 0.04 g, 0.37 mmol, 0.06 ml de DIEA y 0.04 g, 0.63 mmol 0.04 ml de 2,3-DHF), en una solución de DMF que contiene el catalizador y el agua correspondiente. El producto **26** fue purificado a través de cromatografía en columna usando un sistema eluente hexano/AcOEt (8:2). Obteniendo una miel amarilla en un 76 % de rendimiento (53 mg) procedimiento A y un 85 % de rendimiento (23 mg) procedimiento B.

1H RMN (400 MHz; $CDCl_3$; TMS) δ ppm: 8.58 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, Ar-H), 7.99 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, Ar-H), 7.90 (dd, $J = 9.3, 8.3$ Hz, 2H, Ar-H), 7.63–7.48 (m, 3H Ar-H), 3.79 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H, CH_2), 3.22 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, CH_2), 2.13–2.05 (m, 2H, CH_2), 1.73 (s, 1H, OH). **^{13}C RMN** (100 MHz; $CDCl_3$; TMS) δ ppm; 204.8 (C=O), 135.9 (C-*ipso*), 133.9 (C-Ar), 132.6 (CH-Ar), 130.0 (C-Ar), 128.4 (CH-Ar), 127.8 (CH-Ar), 127.4 (CH-Ar), 126.4 (CH-Ar), 125.7 (CH-Ar), 124.3 (CH-Ar), 62.3 (CH_2), 38.8 (CH_2), 27.3 (CH_2). **FTIR** (cm^{-1}): 3470, 2928, 1678, 1508, 1239, 1065, 802, 775. **MS** (EI): m/z : 196 (M-18, 100%), 165(46), 155(100), 127(75).

4-hidroxi-1-(4-(benciloxi)fenil)butan-1-ona (33)

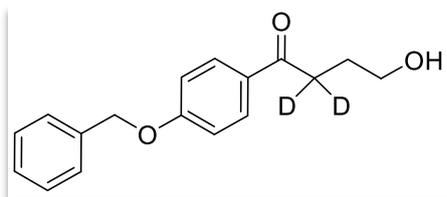


Siguiendo la metodología general para la síntesis de aril- γ -hidroxicetonas se colocaron en un matraz, para el procedimiento A (70 mg, 0.22 mmol) del halogenuro **15**), 0.08 g, 0.67 mmol, 0.11 ml de DIEA y 0.07 g, 1.12 mmol 0.08 ml de 2,3-DHF), para el procedimiento B (39 mg, 0.12 mmol del halogenuro **15**, 0.04 g), 0.38 mmol, 0.06 ml de DIEA y 0.11 g, 0.62 mmol 0.23 ml de 2,3-DHF) en una solución de DMF que contiene el catalizador y el agua correspondiente. Se obtuvo el producto **27** el cual fue purificado a través de cromatografía en columna usando

un sistema eluyente hexano/AcOEt (8:2). Obteniendo un sólido amorfo con un p.f. = 94-96 °C en un 80 % de rendimiento (49 mg) para el procedimiento A y un 98 % de rendimiento (34 mg) para el procedimiento B.

¹H RMN (400 MHz; CDCl₃; TMS) δ ppm: 7.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, Ar-H), 7.44-7.34 (m, 5H, Ar-H), 7.01 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, Ar-H), 5.14 (s, 2H, CH₂), 3.74 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H, CH₂), 3.09 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, CH₂), 2.04-1.97 (m, 2H, CH₂), 1.87 (s, 1H, OH). **¹³C RMN** (100 MHz; CDCl₃; TMS) δ ppm: 199.1 (C=O), 162.6 (C-*ipso*), 136.1 (C-*ipso*), 130.3 (CH-Ar), 130.0 (C-*ipso*), 128.6 (CH-Ar), 128.2 (CH-Ar), 127.4 (CH-Ar), 114.5 (CH-Ar), 70.1 (CH₂), 62.4 (CH₂), 35.0 (CH₂), 27.0 (CH₂). **FTIR** (cm⁻¹): 3335, 2979, 1675, 1601, 1249, 1171, 1014, 621, 741. **MS** (IE) *m/z*: 252(M-18, 18%), 91(100).

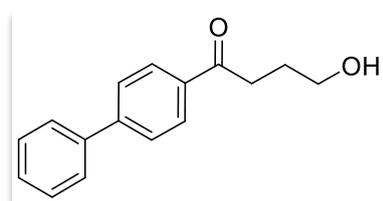
4-hidroxi-1-(4-(benciloxifenil)fenil)butan-1-ona-2,2-*d*₂ (33-*d*₂)



El producto **30-*d*₂** fue obtenido a través del procedimiento A, reemplazando el agua por óxido de deuterio.

¹H RMN (400 MHz; CDCl₃; TMS) δ ppm: 7.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, Ar-H), 7.47-7.31 (m, 5H, Ar-H), 7.01 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, Ar-H), 5.13 (s, 1H, CH₂), 3.73 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, CH₂), 2.06 (s, 1H, OH), 1.99 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, CH₂). **¹³C RMN** (100 MHz; CDCl₃; TMS) δ ppm: 199.2 (C=O), 162.6 (C-*ipso*), 136.1 (C-*ipso*), 130.3 (CH-Ar), 130.0 (C-*ipso*), 128.6 (CH-Ar), 128.2 (CH-Ar), 127.4 (CH-Ar), 114.5 (CH-Ar), 70.0 (CH), 62.3 (CH₂), 26.9 (CH₂), 26.9 (CH₂). **MS** (IE) *m/z*: 254.12 (M-18, 5.0%), 252(93), 91(100).

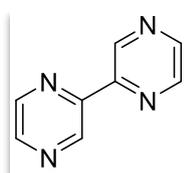
1-([1,1'-bifenil]-4-il)-4-hidroxi-1-butan-1-ona (34)



De acuerdo a la metodología general para la síntesis de aril-γ-hidroxicetonas se colocaron en un matraz, tanto para el procedimiento A y B (38 mg, 0.13 mmol 4-bromobifenilo, 0.05 g, 0.38 mmol, 0.07 ml de DIEA y 0.04 g, 0.40 mmol, 0.05 ml de 2,3-DHF). Se obtuvo **28** el cual fue purificado a través de cromatografía en columna usando un sistema eluyente hexano/AcOEt (8:2), obteniendo una miel incolora con 52 % de rendimiento (17 mg) procedimiento A y un 90 % de rendimiento (30 mg) procedimiento B.

¹H RMN (400 MHz; CDCl₃; TMS) δ ppm: 8.06 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, Ar-H), 7.69 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, Ar-H), 7.63 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H, Ar-H), 7.53 – 7.44 (m, 2H, Ar-H), 7.44 – 7.37 (m, 1H, Ar-H), 3.77 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, CH₂), 3.18 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, CH₂), 2.05 (qt, *J* = 6.8 Hz, 2H, CH₂), 1.83 (s, 1H, OH). **¹³C RMN** (100 MHz; CDCl₃; TMS) δ ppm: 200.1 (C=O), 145.7 (C-*ipso*), 139.8 (C-*ipso*), 135.5 (C-*ipso*), 128.9 (CH-Ar), 128.6 (CH-Ar), 128.2 (CH-Ar), 127.2 (CH-Ar), 62.3 (CH₂), 35.3 (CH₂), 26.9 (CH₂). **FTIR** (cm⁻¹): 3436, 2932, 2864, 1681, 1639, 1263, 1024, 562. **MS** (IE) *m/z*: 240(M⁺, 1%), 222(100), 181(84), 152(91).

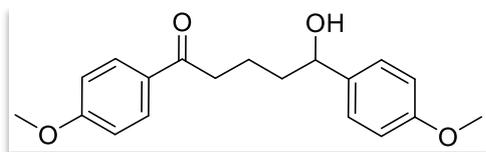
2,2'-Bipirazina (35)



En un matraz balón se colocaron para los procedimientos A y B 26 mg, 0.012 mmol de yodopirazina, .048 g, 0.36 mmol, 0.05 (20 mg) 3 equivalentes de DIEA 0.06 ml, acompañados de 5 equivalentes de 2,3-DHF. Se obtuvieron 20 mg de un sólido cristalino blanco con un p.f = 72-74 °C y un 98 % de rendimiento.

¹H RMN (400 MHz; DMSO-*d*₆; TMS) δ ppm: 9.48 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H, Ar-H), 8.82–8.79 (2H, m, Ar-H), 8.78 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H, Ar-H). **¹³C RMN** (100 MHz; DMSO-*d*₆; TMS) δ ppm: 148.6 (C-*ipso*), 145.7 (C-Ar), 144.2 (C-Ar), 142.6 (C-Ar). *m/z*: 156(M-1, 100%), 106(21), 105(15). **FTIR** (cm⁻¹): 3315, 2953, 2848, 1663, 1597, 1242, 1169, 1021, 833, 808. **MS** (IE) *m/z*: 156(M-1, 100%), 106(21), 105(15).

5-hidroxi-1,5-bis(4-metoxifenil)pentan-1-ona (36)

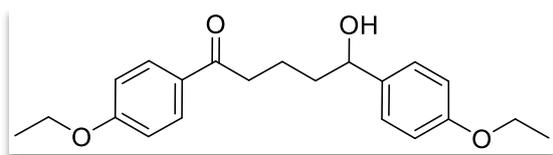


De acuerdo a la metodología general procedimiento C para la síntesis de aril-γ-hidroxicetonas se colocaron en un matraz, (29 mg, 0.12 mmol 4-metoxi-yodobenceno, 0.04 g, 0.37 mmol, 0.06 ml de DIEA y 0.05 g, 0.61 mmol, 0.05 ml de 3,4-DHP), Finalmente se obtuvo el producto el cual fue purificado a través de cromatografía en columna usando hexano. Obteniendo como producto final una miel incolora en un 63 % de rendimiento (25 mg).

¹H RMN (400 MHz; CDCl₃; TMS) δ ppm: 7.92 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, Ar-H), 7.28 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, Ar-H), 6.92 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, Ar-H), 6.88 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, Ar-H), 4.66 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H, CH), 3.87 (s, 3H, CH₃), 3.80 (s, 3H, CH₃), 2.95 (dd, *J* = 10.9, 6.9 Hz, 2H, CH₂), 2.04 (s, 1H, OH), 1.93 – 1.80 (m, 2H, CH₂), 1.81–1.68 (m, 2H, CH₂). **¹³C RMN**

(100 MHz; CDCl₃; TMS) δ ppm: 198.8 (C=O), 163.3 (*c-ipso*), 137.1 (*C-ipso*), 136.7 (*C-ipso*), 130.2 (C-Ar), 127.1 (C-Ar), 113.8 (C-Ar), 113.6 (C-Ar), 73.8 (CH), 55.4 (CH₃), 55.2 (CH₃), 38.5 (CH₂), 37.8 (CH₂), 20.64 (CH₂). **MS** *m/z*: 296(M-18, 17%), 147(26), 135(100), 121 (27), 91(20). **HRMS** (ESI-MS, *m/z*): calculado para [C₁₉H₂₂O₄⁺] 314.1522; encontrado 314.1469.

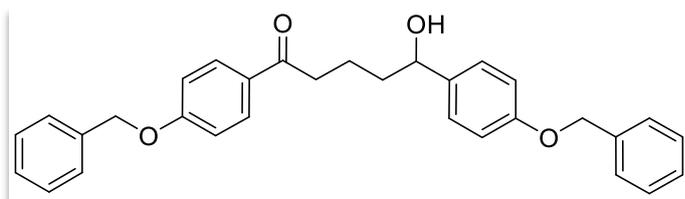
1,5-bis(4-etoxifenil)-5-hidroxi-pentan-1-ona (37)



De acuerdo a la metodología general procedimiento C para la síntesis de aril- γ -hidroxicetonas se colocaron en un matraz, (30 mg, 0.12 mmol 4-etoxi-yodobenceno, 0.04 g, 0.37 mmol, 0.06 ml de DIEA y 0.05 g, 0.61 mmol, 0.05 ml de 3,4-DHP). El crudo de reacción se purificó a través de cromatografía en columna usando hexano. Obteniendo una miel transparente en un 20 % de rendimiento (8 mg).

¹H RMN (400 MHz; CDCl₃; TMS) δ ppm: 7.91 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, Ar-H), 7.27 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, Ar-H), 6.90 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H Ar-H), 6.86 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H Ar-H), 4.65, (t, *J* = 6.0 Hz, 1H, CH), 4.09 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH₂), 4.02 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH₂), 2.95 (dd, *J* = 11.0, 7.0 Hz, 2H, CH₂), 2.01 (s, 1H, OH), 1.92 – 1.82 (m, 2H, CH₂), 1.82 – 1.67 (m, 2H, CH₂), 1.42 (dt, *J* = 13.8, 7.0 Hz, 6H, CH₃). **¹³C RMN** (100 MHz; CDCl₃; TMS) δ ppm: 198.8 (C=O), 162.7 (*C-ipso*), 157.2 (*C-ipso*), 136.5 (*C-ipso*), 130.2 (CH-Ar), 129.8 (*C-ipso*), 127.0 (CH-Ar), 114.3 (CH-Ar), 114.0 (CH-Ar), 73.9 (CH), 63.7 (CH₂), 63.4 (CH₂), 38.5 (CH₃), 37.8 (CH₃), 20.6 (CH₂), 14.8 (CH₂), 14.6 (CH₂). **MS (IE)** *m/z*: 324(M-18, 8%), 161(14), 149(100), 133(17), 121(45). **HRMS** (ESI-MS, *m/z*): calculado para [C₂₁H₂₆O₄⁺] 342.1825; obtenido 342.1782.

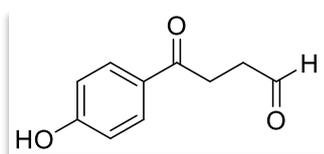
1,5-bis(4-(benciloxi)fenil)-5-hidroxi-penten-1-ona (38)



De acuerdo a la metodología general procedimiento C para la síntesis de aril- γ -hidroxicetonas se colocaron en un matraz, (38 mg, 0.12 mmol 4-benciloxi-yodobenceno, 0.04 g, 0.37 mmol, 0.06 ml de DIEA y 0.05 g, 0.61 mmol, 0.05 ml de 3,4-DHP). El producto crudo se purificó a través de cromatografía en columna usando hexano. Obteniendo una miel transparente en un 58 % de rendimiento (34 mg).

¹H RMN (400 MHz; CDCl₃; TMS) δ ppm: 7.92 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, Ar-H), 7.46 – 7.24 (m, 12H, Ar-H), 6.99 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, Ar-H), 6.95 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, Ar-H), 5.12 (s, 2H, CH₂), 5.05 (s, 2H, CH₂), 4.66 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, CH₂), 2.95 (dd, *J* = 10.7, 7.0 Hz, 2H, CH₂), 2.04 (s, 1H, OH), 1.93 – 1.81 (m, 2H, CH₂), 1.81 – 1.68 (m, 2H, CH₂). **¹³C RMN** (100 MHz; CDCl₃; TMS) δ ppm: 198.7 (C=O), 162.5 (C-*ipso*), 158.2 (C-*ipso*), 136.9 (C-*ipso*), 136.1 (c-*ipso*), 130.2 (CH-Ar), 130.1 (CH-Ar), 128.6 (CH-Ar), 128.5 (CH-Ar), 128.2 (CH-Ar), 127.9 (CH-Ar), 127.4 (CH-Ar), 127.1 (CH-Ar), 114.7 (CH-Ar), 114.5 (CH-Ar), 73.8 (CH), 70.0 (CH₂), 70.0 (CH₂), 38.51 (CH₂), 37.8 (CH₂), 20. (CH₂)₆. **MS (IE)** *m/z*: 467 (M⁺, 1%), 147(27), 107(60), 91(69), 55(100). **HRMS** (ESI-MS, *m/z*): calculado para [C₃₁H₃₀O₄⁺] 466.2139; obtenido 466.2101.

4-(4-hidroxifenil)-4-oxobutanal (27)



25 mg (0.13 mmol) of **23** fueron tratados con 3 equivalentes (15 mg, 0.41 mmol) dicromato de piridinio (PDC) en en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente por un periodo de 3 horas. La mezcla de reacción fue lavada con agua y el producto fue extraído con AcOEt (3x15 ml), posteriormente fue secado con Na₂SO₄ anhidro y concentrado a presión reducida. El crudo de reacción fue purificado por cromatografía usando una mezcla de disolventes Hexano/AcOEt (8:2). Finalmente se obtuvieron 19 mg en un rendimiento del 79 %.

¹H RMN (400 MHz; CDCl₃; TMS) δ ppm: 9.91 (1H, s, CHO), 7.93 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, Ar-H), 6.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, Ar-H), 5.53 (s, 1H, OH), 3.28 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, CH₂), 2.92 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, CH₂). **¹³C RMN** (100 MHz; CDCl₃; TMS) δ ppm: 201.0 (C=O), 196.3 (CHO), 160.1 (C-Ar), 130.6 (C-Ar), 115.3 (C-Ar), 37.6 (CH₂), 30.6 (CH₂).

12. BIBLIOGRAFÍA

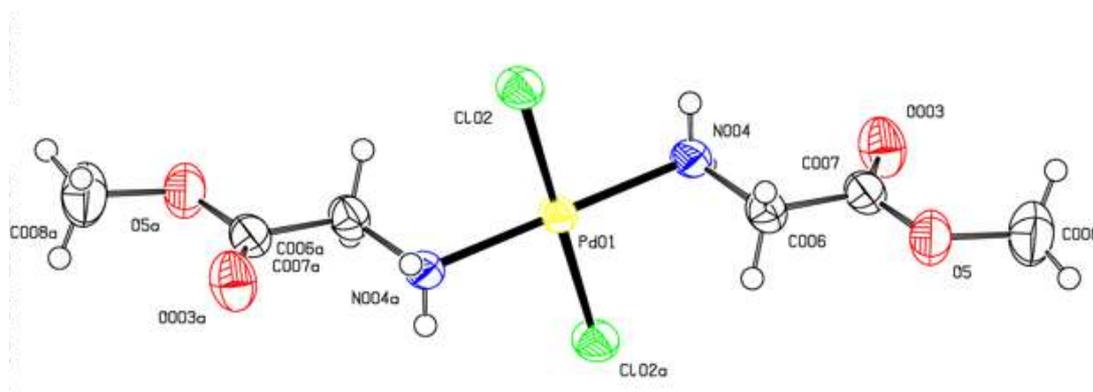
1. Mouljin, J. A.; van Leeuwen, P. W. N. M.; van Santen, R. A. *An integrated Approach to Homogeneous, Heterogeneous and Industrial Catalysis*. 1^a edición. **1993**.
2. Srikrishna, A.; Neetu, G. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2010**, *21*, 2067-2071.
3. Lenardao, E. J.; Botteselle, G. V.; de Azambuja, F.; Perin, G.; Jacob, R. G. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 6671-6712.
4. Taber, D. F.; Patel, S.; Hambleton, T. M.; Winkel, E. E. *J. Chem. Educ.*, **2007**, *84*, 1158.
5. Wheeler, S. E.; Seguin, T. J.; Guan, Y.; Doney, A. C. *Acc. Chem. Res.*, **2016**, *49*, 1061-1069.
6. MacMillan, D. W., *Nature*, **2008**, *455*, 304-308.
7. a) Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1971**, *10*, 496-497; b) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 1612-1615.
8. Wieland T.; Bodanszky M., *The Word of peptides: A Brief History of Peptide Chemistry*; Springer Verlag; Berlin Heidelberg, Germany; 1991, 1, 1-21.
9. Dalko, P. I. *Comprehensive Enantioselective Organocatalysis: Catalysts, Reactions, and Applications*, John Wiley & Sons, 2013. 3, **2013**, 1-68.
10. Crabb, E.; Moore, E. A.; Smart, L. E. *Concepts in Transition Metal Chemistry*, RSC Publishing; **2010**, *1*, 1-19; b) Dong, H.; Zhao, J.; Chen, J.; Wu, Y.; Li, B. *Int. J. Miner. Process.*, **2015**, *145*, 108-113.
11. a) Berben, L. A. *Chem. Eur. J.*, **2015**, *21*, 2734-2742; b) Pouran, S. R.; Reman, A. A. A.; Daud, W. M. A. W. *J. Clean. Prod.*, **2014**, *64*, 24-35; c) Cho, J. Y.; Tse, M. K.; Holmes, D.; Maleczka, R. E.; Smith, M. R. *Science*, **2002**, *295*, 305-308. d) Bagheri, S.; Muhd, J. N.; Bee-Abd-Hamid, S. *Sci. World J.* **2014**, *2014*, 1-21; e) Das, D.; Mohapatra, S. S.; Roy, S. *Chem. Soc. Rev.*, **2015**, *44*, 3666-3690; f) Tasker, S. Z.; Standley, E. A.; Jamison, T. F. *Nature*, **2014**, *509*, 299-309; g) Dong, H.; Zhao, J.; Chen, J.; Wu, Y.; Li, B. *Int. J. Miner. Process.* **2015**, *145*, 108-113; h) Kambe, N.; Iwasaki, T.; Terao, J. *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, *40*, 4937-4947.
12. Tsuji J. *Organic Synthesis with Palladium Compounds*, Springer Science & Business Media, **2012**, *10*, 4-177.
13. Diederich, F.; Stang, P. J. *Metal-catalyzed cross-coupling reactions*; John Wiley & Sons: **2008**, *1*, 1-540.
14. Gildner, P. G.; Colacot, T. J. *Organometallics*, **2015**, *34*, 5497-5508.
15. a) Oestreich, M. *The Mizoroki-Heck Reaction*, John Wiley & Sons, 2009, 1; b) Heck, R. F. *Acc. Chem. Res.*, **1979**, *12*, 146-151; c) Tsutomu, M.; Kunio, M.; Atsumu O. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1971**, *44*, 581-581; d) Bloome, K. S.; McMahan R. L.; Alexanian, E. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 20146-20148; e) Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5518-5526; f) Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 6707-6714; g) Jia, T.; Zhang, M.; Jiang, H.; Wang, C. Y.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, *137*, 13887-13893; h) Littke, A. F.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 6989-7000; i) Heck, R. F.; Nolley, J. P. *J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 2320-2322; j) Beller, M.; Zapf, A. *Synlett*, **1998**, *1998*, 792-793.
16. Okita, T.; Asahara, K. K.; Muto, K.; Yamaguchi, J. *Org. Lett.*, **2020**, *22*, 3205-3208.
17. Hong, C. Y.; Overman, L. E. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 3453-3456.
18. Baumeister, P.; Meyer, W.; Örtle, K.; Seifert, G.; Siegrist, U.; Steiner, H. *Chimia.*, **1991**, *51*, 144-146.
19. a) Le Bras, J.; Muzart, J. *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, 1170-1214; b) Heck, R. F. *Pure Appl. Chem.*, **1978**, *50*, 691-701; c) Heck, R. F. *Acc. Chem. Res.*, **1979**, *12*, 146-151; d) Heck, R. F. *Org. React.*, **1982**, *27*, 345-390; e) Knowles, J. P.; Whiting, A. *Org. Biomol. Chem.*, **2007**, *5*, 31-34.
20. Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 5518-5526.
21. Reetz, M. T.; Westermann, E.; Lohmer, R.; Lohmer, G. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 8449-8452.
22. Cui, X.; Li, Z.; Tao, C. Z.; Xu, Y.; Li, J.; Liu, L.; Guo, Q. X. *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 2467-2470.
23. Sakaguchi, S.; Yoo, K. S.; O'Neill, J.; Lee, J. H.; Stewart, T.; Jung, K. W. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *120*, 9466-9469.

24. Gilbertson, S. R.; Xie, D.; Fu, Z. *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 7240-7246.
25. a) Kappe; C. O. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 6250-6284. b) Romanova, N. N.; Gravis, A. G.; Zyk, N. V. *Russ. Chem. Rev.*, **2005**, *74*, 969-1013.
26. Larhed, M.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 9582-9584.
27. Larock, R. C.; Baker, B. E. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 905-908.
28. Garg, N.; Larhed, M.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 4158-4162.
29. Hay, M. B.; Hardin, A. R.; Wolfe, J. P. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3099-3107.
30. Larock, R. C.; Leung, W. Y.; Stolz-Dunn, S. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 6629-6632.
31. Liu, J. B.; Chen, F. J.; Liu, N.; Hu, J. *RSC Adv.*, **2015**, *5*, 45843-45846.
32. Sabino, A. A.; Machado, A. H.; Correia, C. R. D.; Eberlin, M. N. *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2568-2572.
33. Cacchi, S.; Arcadi, A. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4236-4240.
34. Walker, S. E.; Boehnke, J.; Glen, P. E.; Levey, S.; Patrick, L.; Jordan-Hore, J. A.; Lee, A. L. *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 1886-1889.
35. Raoufmooghaddam, S.; Mannathan, S.; Minnaard, A. J.; de Vries, J. G.; de Bruin, B.; Reek, J. N. *ChemCatChem.*, **2018**, *10*, 266-272.
36. El Kaim, L.; Grimaud, L.; Wagschal, S. *ChemComm*, **2011**, *47*, 1887-1889.
37. Yin, B.; Cai, C.; Zeng, G.; Zhang, R.; Li, X.; Jiang, H. *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 1098-1101.
38. a) Worms, P.; Depoortere, H.; Durand, A.; Morselli, P. L.; Lloyd K. G.; Bartholini G. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1982**, *220*, 660-671; b) Baughman, B. M.; Jake Slavish, P.; DuBois, R. M.; Boyd, V. A.; White, S. W.; Webb, T. R. *ACS Chem. Biol.*, **2012**, *7*, 526-534; c) Huang, W.; Dong, Z.; Chen, Y.; Wang, F.; Wang, C. J.; Peng, H.; Fu, X. Y. *Oncogene*, **2016**, *35*, 783-792; d) Desai, D.; Chang, L.; Amin, S., *Cancer Lett.* **1996**, *108*, 263-270; e) Lahtchev, K. L.; Batovska, D. I.; St. P. P.; Ubiyvovk, V. M.; Sibirny, A. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 2220-2229; f) Kim, J.; Kang, S.; Hong, S.; Yum, S.; Kim, Y. M.; Jung, Y. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *48*, 36-44; g) Asirvatham, S.; Dhokchawle, B. V.; Tauro, S. *J. Arab. J. Chem.* **2016**. DOI: 10.1016/j.arabjc.2016.03.002}.
39. Chang, S.; Fernando, D. P.; King S. *Org. Process. Res. Dev.*, **2001**, *5*, 141-143
40. Boeckman Jr, R. K.; Bruza, K. J. *Tetrahedron Lett.*, **1977**, *18*, 4187-4190.
41. Fujioka, H.; Komatsu, H.; Miyoshi, A.; Murai, K.; Kita, Y. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 973-975.
42. Fuji, K.; Node, M.; Usami, Y. *Chem. Lett.*, **1986**, *6*, 961-962.
43. Kylmälä, T.; Tois, J.; Xu, Y.; Franzén, R. *Open Chem.*, **2009**, *7*, 818-826.
44. a) Liu, S., Lv, M.; Xiao, D.; Li, X.; Zhou, X.; Guo, M. *Org. Biomol. Chem.*, **2014**, *12*, 4511-4516; c) Guo M; Liu, S., Método de preparación de felbinac, patente. CN-104086394, China, 2014.
45. Jiménez J.; Aviña J.; *Síntesis y evaluación del comportamiento coordinante de los ligandos lisina-glicina y cisteína serina frente a Pd (II)*. (tesis maestría). Universidad Michoacana de san Nicolás de Hidalgo; **2016**, Morelia Michoacán.
46. Shevlin, M.; Friedfeld, M. R.; Sheng, H.; Pierson, N. A.; Hoyt, J. M.; Campeau, L. C.; Chirik, P. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, *138*, 3562-3569.
47. Shi, M.; Wang, F.; Zhao, M. X.; Wei, Y. *The chemistry of the Morita-Baylis-Hillman reaction*. RSC Publishing; Cambridge, UK, **2011**, *1*, 1-48.
48. Jones, C. E.; Turega, S. M.; Clarke, M. L.; Philp, D. *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 4666-4669.
49. Reetz, M. T.; Mondiere, R.; Carballeira, J. D., *Tetrahedron Lett*, **2007**, *48*, 1679-1681.
50. Bligaard, T.; Bullock, R. M.; Campbell, C. T.; Chen, J. G.; Gates, B. C.; Gorte, R. J.; Scott, S. L. *ACS Catal.*, **2016**, *6*, 2590-2602.
51. Izawa, Y.; Zheng, C.; Stahl, S. S. *Angew. Chem.*, **2013**, *125*, 3760-3763; b) Izawa, Y.; Pun, D.; Stahl, S. S. *Science*, **2011**, *333*, 209-213.
52. a) Amatore, C.; Azzabi, M.; Jutand, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 8375-8384; b) Grushin V. V.; Alper, H. *Organometallics*, **1993**, *12*, 1890-1901. c) A. Jutand, *The Mizoroki-Heck Reaction*, 1st ed., (Ed. M. Oestreich), John Wiley & Sons. Great Britain, 2009; d) Wheatley B. M. M.; Keay, B. A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7253-7259.

53. a) Cabri, W.; Candian, J. *Acc. Chem. Res.*, **1995**, *28*, 2-7; b) Hii, K. K.; Claridge, T. D. W.; Brown, J. M. V. *Helv. Chim. Acta*, **2001**, *84*, 3043-3056; c) Andappan, M. M. S.; Nilsson, P.; von Schenck, H., Larhed, M., *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 5212-5218.
54. Lee, A. L. *Org. Biomol. Chem.*, **2016**, *14*, 5357-5366.
55. Hayashi, T. *Synlett*, **2001**, 0879-0887.
56. a) te Velde, G.; Bickelhaupt, F. M.; Baerends, E. J.; Fonseca Guerra, C.; van Gisbergen, S. J. A.; Snijders, J. G.; Ziegler, T. *J. Comput. Chem.*, **2001**, *22*, 931-967; b) Fonseca Guerra, C.; Snijders, J. G.; te Velde, G.; Baerends, F. J. *Theor. Chem. Acc.*, **1998**, *99*, 391-403; c) ADF2014, SCM, *Theoretical Chemistry*, Vrije Universiteit, Amsterdam, The Netherlands, <http://www.scm.com>. b) Aviña-Verduzco, J. A.; Jiménez-Cruz, J. C.; Guzmán-Mejía, R.; Juaristi, E.; Sánchez-Antonio, O.; García-Revilla, M. A.; González-Campos, J. B. *New J. Chem.*, **2020**, *44*, 13382-13392.
57. a) Hennings, D. D.; Iwama, T.; Rawal, V. H. *Org. Lett.*, **1999**, *1*, 1205-1208; b) Penalva, V.; Hassan, J.; Lavenot, L.; Gozzi C.; Lemaire, M. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 2559-2560; c) Qi, C.; Sun, X.; Lu, C.; Yang, J.; Du, Y.; Wu H.; Zhang, X. M. *J. Organomet. Chem.*, **2009**, *694*, 2912-2916.
58. Shao, L.; Du, Y.; Zeng, M.; Li, X.; Shen, W.; Zuo, S.; Qi, C. *Appl. Organomet. Chem.*, **2010**, *24*, 421-425.
59. Luo, F. T.; Jeevanandam A.; Basu, M. K., *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7939-7942.
60. Gowrisankar, S.; Sergeev, A. G.; Anbarasan, A. P.; Spannenberg, A.; Neumann, H.; Beller, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11592-11598.
61. Mueller, J. A.; Goller, C. P.; Sigman, M. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 9724-9734.
62. Lloyd, W. G. *J. Org. Chem.*, **1967**, *32*, 2816-2819.
63. Verheyen, T.; van Turnhout, L.; Vandavasi, J. K.; Isbrandt, E. S.; De Borggraeve, W. M.; Newman, S. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **2019**, *141*, 6869-6874.
64. Gai, X.; Grigg, R.; Collard, S.; Muir, J. E. *Chem. Commun*, **2000**, *18*, 1765-1766.
65. Twilton, J.; Christensen, M.; DiRocco, D. A.; Ruck, R. T.; Davies, I. W.; MacMillan, D. W. *Angew. Chem.*, **2018**, *130*, 5467-5471.
66. Miyazaki, F.; Uotsu, K.; Shibasaki, M. *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 13073-13078.
67. Rios, A.; β -arilación de cetonas α,β -insaturadas con $PdCl_2(Gli)_2$ (tesis de licenciatura). Universidad Michoacana de san Nicolás de Hidalgo; **2016**, Morelia Michoacán.

13. ANEXOS

Información cristalográfica compuesto 3-a



Formula $C_6H_{14}Cl_2N_2O_4Pd$

Peso molecular 355.51

Temperature/K 298.15

Crystal system monoclinic

Space group P21/c

a/Å 9.0537(3)

b/Å 12.1660(4)

c/Å 5.4933(2)

α /° 90

β /° 96.5990(10)

γ /° 90

Volume/Å³ 601.06(4)

Z 2

$\rho_{\text{calc}}/\text{cm}^3$ 1.9642

μ/mm^{-1} 1.985

F(000) 350.8

Crystal size/mm³ 0.3 × 0.14 × 0.04

Radiation Mo K α (λ = 0.71073)

2 θ range for data collection/° 5.64 to 56.06

Index ranges $-11 \leq h \leq 11$, $-16 \leq k \leq 16$, $-7 \leq l \leq 7$

Reflections collected 23919

Independent reflections 1443 [Rint = 0.0483, Rsigma = 0.0169]

Data/restraints/parameters 1443/0/79

Goodness-of-fit on F² 1.130

Final R indexes [$I \geq 2\sigma(I)$] R1 = 0.0247, wR2 = 0.0505

Final R indexes [all data] R1 = 0.0309, wR2 = 0.0536

Largest diff. peak/hole / e Å⁻³ 0.40/-0.50

Bond Lengths for 1

Atom Atom Length/Å Atom Atom Length/Å

Pd01 Cl02 2.2947(7)

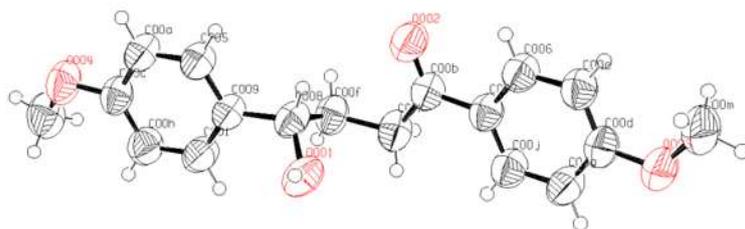
Pd01 Cl02-1 2.2947(7)

Pd01 N004 2.040(2)
O003 C007 1.195(4)
N004 C006 1.459(4)
O5 C007 1.328(4)
O5 C008 1.472(4)
Pd01 N004-1 2.040(2)
C006 C007 1.507(4)

Bond Angles for 1

Atom Atom Atom Angle/° Atom Atom Atom Angle/°
Cl021 Pd01 Cl02 180.0 C006 N004 Pd01 112.41(17)
N004 Pd01 Cl02 90.48(8) C008 O5 C007 117.4(3)
N004 Pd01 Cl021 89.52(8) C007 C006 N004 112.9(2)
N0041Pd01 Cl02 89.52(8) O5 C007 O003 124.9(3)
N0041Pd01 Cl021 90.48(8) C006 C007 O003 125.1(3)
N0041Pd01 N004 180.0 C006 C007 O5 110.0(2)

Información cristalografica compuesto 29



Empirical formula C₁₈H₂₀O₄
Formula weight 300.34
Temperature/K 273.15
Crystal system monoclinic
Space group P21
a/Å 11.1124(5)
b/Å 5.2113(2)
c/Å 13.3792(6)
α/° 90
β/° 93.648(2)
γ/° 90
Volume/Å³ 773.22(6)
Z 2
ρ_{calc}/cm³ 1.290
μ/mm⁻¹ 0.736
F(000) 320.0
Crystal size/mm³ 0.3 × 0.1 × 0.04
Radiation CuKα (λ = 1.54178)
2θ range for data collection/° 6.62 to 125.08

Index ranges $-12 \leq h \leq 12$, $-5 \leq k \leq 5$, $-15 \leq l \leq 15$
Reflections collected 18846
Independent reflections 2454 [Rint = 0.0703, Rsigma = 0.0402]
JAV_JC_11_0m
23/10/
2454/1/203
Goodness-of-fit on F2 1.072
Final R indexes [$I \geq 2\sigma(I)$] R1 = 0.0511, wR2 = 0.1338
Final R indexes [all data] R1 = 0.0584, wR2 = 0.1435
Largest diff. peak/hole / e \AA^{-3} 0.17/-0.13
Flack parameter 0.04(14).

Bond Lengths for 5

Atom Atom Length/ \AA Atom Atom Length/ \AA

O001 C00B 1.226(5) C00D C00G 1.387(6)
O002 C008 1.435(5) C00E C007 1.384(5)
O003 C00D 1.366(4) C00F C00K 1.528(5)
O003 C00M 1.428(6) C00F C008 1.518(6)
O004 C00C 1.379(4) C00G C00J 1.371(6)
O004 C00L 1.422(7) C00H C00I 1.383(6)
C00A C00C 1.382(6) C00I C009 1.392(6)
C00A C006 1.382(5) C00J C005 1.383(6)
C00B C00K 1.501(6) C005 C007 1.391(6)
C00B C005 1.497(5) C006 C009 1.380(5)
C00C C00H 1.368(6) C008 C009 1.503(5)

Bond Angles for 5

Atom Atom Atom Angle/ $^\circ$ Atom Atom Atom Angle/ $^\circ$

C00D O003 C00M 118.1(4) C00C C00H C00I 120.2(4)
C00C O004 C00L 116.8(4) C00H C00I C009 121.5(4)
C006 C00A C00C 119.9(4) C00G C00J C005 121.3(4)
O001 C00B C00K 121.3(4) C00B C00K C00F 114.7(4)
O001 C00B C005 120.2(4) C00J C005 C00B 123.7(4)
C005 C00B C00K 118.5(4) C00J C005 C007 118.0(4)
O004 C00C C00A 115.3(4) C007 C005 C00B 118.2(4)
C00H C00C O004 125.2(4) C009 C006 C00A 121.7(4)
C00H C00C C00A 119.5(4) C00E C007 C005 121.4(4)
O003 C00D C00E 124.1(4) O002 C008 C00F 107.8(3)
O003 C00D C00G 116.0(4) O002 C008 C009 111.5(3)
C00E C00D C00G 120.0(4) C009 C008 C00F 112.4(3)+
C00D C00E C007 119.3(4) C00I C009 C008 121.4(4)
C008 C00F C00K 114.0(4) C006 C009 C00I 117.2(3)
C00J C00G C00D 120.0(4) C006 C009 C008 121.3(4)