



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

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

**OBTENCIÓN DE ENINOS CONJUGADOS, ARILALQUINOS E INONAS  
MEDIANTE REACCIONES DE ACOPLAMIENTO C-C EMPLEANDO EL  
PRECURSOR CATALÍTICO DIFENILFOSFINITO DE Pd(II). SÍNTESIS DE  
ANEMARCHALCONINA.**

TESIS  
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
**MAESTRA EN CIENCIAS**

PRESENTA

Q. ROSA ELIA ISLAS VIGUERAS



TUTOR: M. en C. Ricardo Jorge Cárdenas Pérez  
ENTIDAD DE ADSCRIPCIÓN: Instituto de Química  
MÉXICO, D.F. FEBRERO DE 2013

---

---

## JURADO ASIGNADO

Presidente	Dr. Gustavo Alberto García de la Mora	Facultad de Química, UNAM
Vocal	Dra. Verónica Salazar Pereda	Universidad Aut. Del Edo. De Hidalgo
Vocal	Dr. José Gustavo Ávila Zárraga	Facultad de Química, UNAM
Vocal	Dr. René Miranda Ruvalcaba	FES-Cuautitlán, UNAM
Secretario	Dr. Marcos Hernández Rodríguez	Instituto de Química, UNAM

La presente Tesis se desarrolló en el Laboratorio 2-8 del Instituto de Química de la UNAM, bajo la dirección y supervisión del M. en C. Ricardo Jorge Cárdenas Pérez.

Los resultados obtenidos en este trabajo fueron presentados en el congreso interno del Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Químicas "QuimiUNAM 2012", realizada en el auditorio "Alfonso Caso" de la UNAM, del 14 al 16 de Noviembre de 2012.

---

---

## **AGRADECIMIENTOS**

A la Universidad Nacional Autónoma de México.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por la beca otorgada (No. de becario: 245557).

A la Dirección General de Asuntos del Personal Académico por la beca otorgada (DGAPA-UNAM) (Clave del proyecto: IN202211).

A los miembros del H. Jurado: Dr. Gustavo Alberto García de la Mora, Dra. Verónica Salazar Pereda, Dr. José Gustavo Ávila Zárraga, Dr. René Miranda Ruvalcaba, Dr. Marcos Hernández Rodríguez.

Al M. en C. Ricardo Jorge Cárdenas Pérez y al Dr. Antonio Morales Serna por todo el apoyo y la asesoría que me brindaron durante mi estancia en su grupo de investigación.

Al Dr. Rubén Luis Gaviño Ramírez.

Al personal Técnico del Instituto de Química de la UNAM: Q. Eréndira García Ríos, QFB. Rocío Patiño, Q. Ángeles Peña.

---

---

Finalmente quiero agradecer de forma especial:

A mis padres: Ignacia Viguera y Juanito Islas.

A mis hermanos: Mariana y German.

A Diego Pérez Martínez.

A mis amigos: Jesús Alejandro Peña y Alejandra Uco

A mis amigos y compañeros del original laboratorio 2-8: Oli Varela, Itzel Chacón, Eréndira García, Sarai Santos, Griselda Martínez, Sandra Camacho, Pavel Hernández, Joaquín Guerrero, Miguel Ángel Jaime, Armando Zúñiga, Miguel Baz, Jorge Hernández y Alejandro Sauza.

---

---

## ACRÓNIMOS

Acac	Acetilacetato
AcOEt	Acetato de Etilo
Bn	Bencilo
CCF	Cromatografía en capa fina
CG	Cromatografía de gases
DCE	Dicloroetano
DIPEA	Di-isopropiletanina
DMF	Dimetilformamida
EtOAc	Acetato de etilo
EtOH	Etanol
Fmoc	9-Fluorenilmetoxilcarbonilo
HCl	Ácido Clorhídrico
Hz	Hertz
IR	Espectroscopia de Infrarrojo
MeCN	Acetonitrilo
MeOH	Metanol
MHz	Mega Hertz
$\mu$ w	Microondas
NaOAc	Acetato de sodio
OTf	Trifluorometanosulfonato
Py	Piridina
RMN <sup>1</sup> H	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno
RMN <sup>13</sup> C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono
TA	Temperatura ambiente
TBAF	Fluoruro de n-tetrabutilamonio
TBAI	Yoduro de tetrabutilamonio
TBSO	tert-Butildimetilsililano
TEA	Trietilamina
THF	Tetrahidrofurano

---

TMEDA Tetrametiletenenediamina  
TMS Tetrametilsilano  
UV Ultravioleta

---

---

# ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN.....	1
2.	ANTECEDENTES.....	3
2.1	Reacciones de alquilación catalizadas por paladio.....	3
2.1.1	Acoplamiento de Glaser.....	3
2.1.2	Acoplamiento de Cadiot-Chodkiewicz.....	6
2.1.3	Acoplamiento de Castro-Stephens.....	8
2.1.4	Acoplamiento Dieck-Heck.....	11
2.1.5	Acoplamiento de Cassar.....	13
2.1.6	Acoplamiento de Sonogashira.....	17
2.1.6.1	Ligantes a base de fósforo comúnmente usados en la reacción de Sonogashira.....	20
2.1.6.2	Uso del acoplamiento de Sonogashira en síntesis total de productos naturales.....	21
2.2	Generalidades del complejo difenilfosfinito de paladio(II).....	24
2.2.1	Usos recientes del complejo difenilfosfinito de paladio(II).....	27
3.	OBJETIVOS.....	31
3.1	OBJETIVO GENERAL.....	31
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	31
4.	HIPÓTESIS.....	32
5.	METODOLOGÍA DE SÍNTESIS: ACTIVACIÓN DEL ENLACE C-H DE ALQUINOS.....	33
5.1	Reacciones de homoacoplamiento.....	33
5.1.1	Obtención de eninos conjugados.....	33
5.2	Reacciones de acoplamiento cruzado.....	33
5.2.1	Obtención de aril-alquinos.....	33
5.2.2	Obtención de inonas.....	34
5.3	Síntesis de anemarchalconina.....	35
6.	DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	37
6.1	Reacciones de homoacoplamiento.....	37
6.1.1	Obtención de eninos conjugados.....	37
6.1.2	Propuesta mecanística.....	39
6.2	Reacciones de acoplamiento cruzado.....	42
6.2.1	Obtención de arilalquinos.....	42

6.2.1.1 Propuesta mecánica.....	44
6.2.2 Obtención de inonas.....	45
6.3 Síntesis de la 1,3-bis(4-metoxifenil)prop-2-in-1-ona 83: precursor del producto natural anemarchalconina.....	51
6.3.1 Obtención del 4-metoxiyodobenceno 77. ....	53
6.3.2 Obtención del 4-Metoxi-1-(trimetilsililetinil)benceno 78.....	53
6.3.3 Obtención del 1-etinil-4-metoxibenceno 79.....	54
6.3.4 Obtención del Ácido 4-metoxibenzóico 81.....	55
6.3.5 Obtención del cloruro de 4-metoxibenzoilo 82. ....	55
6.3.6 Síntesis de la 1,3-bis(4-metoxifenil)prop-2-in-1-ona 83. ....	55
7. CONCLUSIONES.....	59
8. PARTE EXPERIMENTAL.....	60
8.1 Métodos Generales .....	60
8.2 Desarrollo de la metodología experimental. ....	60
8.2.1 Procedimiento general para el acoplamiento de alquinos homólogos.....	60
8.2.2 Procedimiento para la obtención del 1-hept-1-inil-2-nitro-benceno 95. ....	61
8.2.3.1 Calentamiento convencional.....	61
8.2.3.2 Microondas. ....	61
1-Heptinil-2-nitro-benceno 95.....	61
8.2.3 Procedimiento general para la obtención de la inona 102.....	62
8.2.4.1 Calentamiento convencional.....	62
8.2.4.2 Calentamiento usando radiación de microondas.....	62
8.2.5 Procedimiento para la obtención del precursor 83 de anemarchalconina. ....	63
8.2.5.1 Síntesis de 4-metoxiyodobenceno 77.....	63
8.2.5.2 Síntesis del 4-metoxi-1-(trimetilsililetinil)benceno 78.....	63
8.2.5.3 Síntesis del 1-etinil-4-metoxibenceno 79. ....	64
8.2.5.4 Síntesis del ácido 4-metoxibenzóico 81.....	65
8.2.5.5 Síntesis del cloruro de 4-metoxibenzoilo 82.....	65
8.2.5.6 Síntesis de 1,3-bis(4-metoxifenil)prop-2-in-1-ona 83.....	65
9. APÉNDICE.....	67



---

---

## 1. INTRODUCCIÓN

Los alquinos conjugados son intermediarios recurrentes en síntesis de productos naturales, en compuestos de interés industrial, farmacéutico y agroquímico, así como también en la construcción de dispositivos ópticos y electrónicos.<sup>1</sup> Entre las reacciones de obtención de alquinos conjugados destacan las reacciones de acoplamiento cruzado y homoacoplamiento. Las primeras consisten en el acoplamiento entre carbonos con hibridación  $sp^2$  de halogenuros de arilo, heteroarilo y vinilo, y carbonos con hibridación  $sp$  de acetilenos terminales, mientras que las reacciones de homoacoplamiento consisten en el acoplamiento de dos alquinos idénticos. Las metodologías pioneras en la obtención de alquinos conjugados fueron las desarrolladas por Glaser en 1869, Cadiot-Chodkiewicz en 1957, Stephens y Castro en 1963, quienes usaban sales de cobre(I). Por otro lado, de forma casi simultánea, los grupos de Dieck-Heck, Cassar y Sonogashira implementaron el uso de catalizadores a base de paladio, en presencia o ausencia de CuI en el año de 1975.

El enlace C-H de alquinos terminales es particularmente susceptible de ser activado por paladio mediante condiciones suaves de reacción, de modo que en la actualidad el tema representa un área de exploración muy importante y que puede medirse contando el número de publicaciones que hacen alusión al mismo cada año. Existe un gran número de compuestos organometálicos y de coordinación formados por ligantes con grupos fosfinito que contienen en su estructura enlaces de hidrógeno. Hasta el momento se conocen muy pocos ejemplos en los cuales se haga uso de tales compuestos en las reacciones de formación de enlaces C-C. En nuestro grupo de trabajo, se ha usado un compuesto de coordinación de paladio con ligantes difenilfosfinito como precursor catalítico en reacciones tipo Heck, para la obtención de olefinas más sustituidas y en la formación de aldehídos y cetonas. Es importante resaltar la gran estabilidad que dicho compuesto exhibe tanto al aire como a la humedad.

A pesar de la conocida efectividad del complejo difenilfosfinito de paladio(II) en reacciones tipo Heck, hasta el momento no se ha explorado la aplicación de dicho

---

<sup>1</sup> Doucet, H.; Hierso, J. C.; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, 834-871.

---

---

compuesto en reacciones que involucren alquinos como nucleófilos acoplantes en reacciones de formación de enlaces C-C. La finalidad de este trabajo es ampliar el estudio del desempeño del catalizador de difenilfosfinito de paladio(II) en las reacciones de activación del enlace C-H de alquinos terminales para la formación de productos de acoplamiento C-C.

---

---

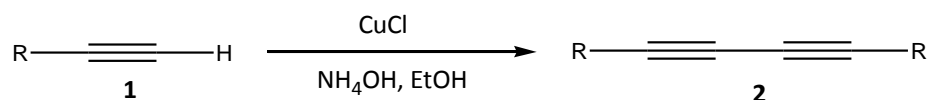
## 2. ANTECEDENTES

### 2.1 Reacciones de alquilación catalizadas por paladio.

A continuación se describen de forma breve las metodologías más relevantes de reacciones de alquilación, refiriéndose en primera instancia a aquellas efectuadas en presencia de cobre(I) y posteriormente a la implementación de paladio en cantidades catalíticas.

#### 2.1.1 Acoplamiento de Glaser

Reacción general:



Consiste en un acoplamiento entre alquinos terminales usando un halogenuro de cobre (I) en la presencia de oxígeno y una base. En 1869, Carl Glaser observó que se producía un acoplamiento de un fenilacetiluro de cobre(I) en una disolución de hidróxido de amonio y etanol en presencia de aire.<sup>2</sup> En años posteriores, algunos grupos de investigación encabezados por Eglinton y Galbraith,<sup>3</sup> Cameron y Bennett<sup>4</sup> y Hay<sup>5</sup> hicieron modificaciones al protocolo original. Glaser propuso que para efectuar el acoplamiento entre acetilenos terminales era necesaria la formación de una especie dimérica **3** en presencia de oxígeno, lo cual permitía la obtención del difenilacetileno y la formación de Cu<sub>2</sub>O como subproducto (Esquema 1). Sin embargo, estudios posteriores demostraron que el mecanismo correcto es el que concuerda con los datos experimentales y que fue propuesto por Bohlmann, quien propone la formación de una serie de complejos π **4a** ó **4b** y un complejo de cobre(II) **5** que están en equilibrio con un acetiluro de cobre dimérico

---

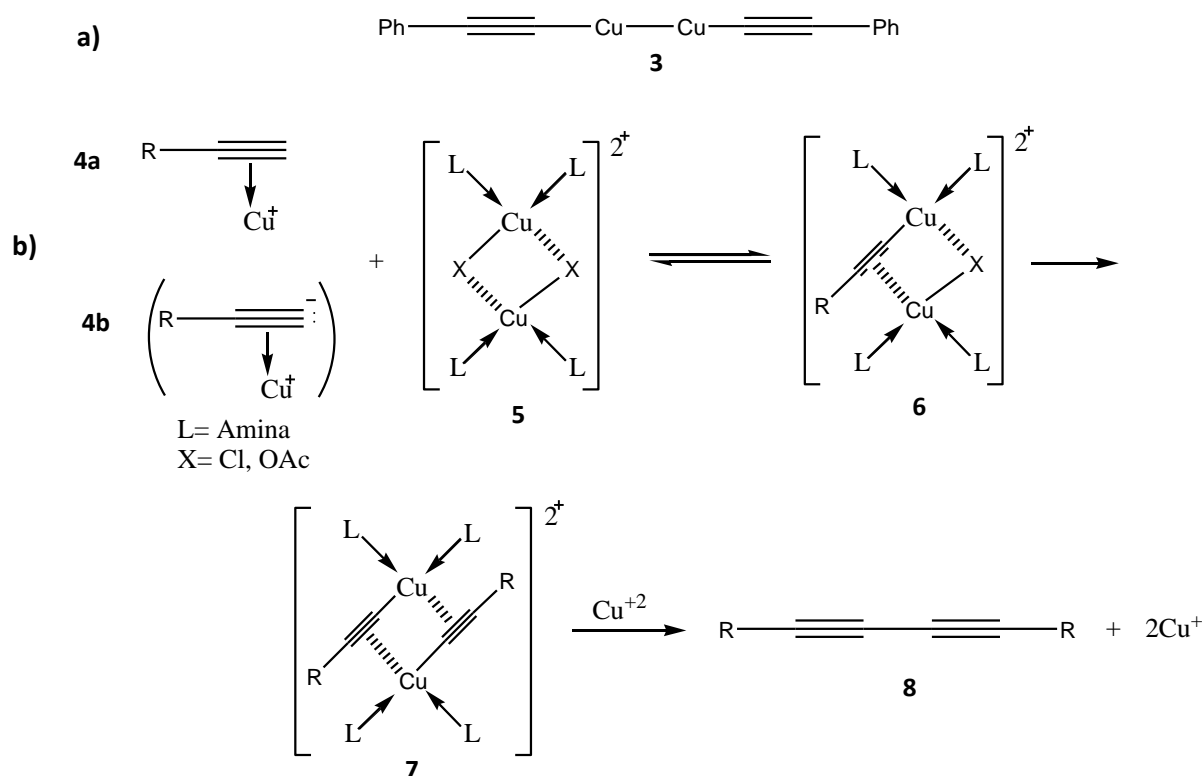
<sup>2</sup> Hopf, H.; Mlynek, C. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1361-1363.

<sup>3</sup> Eglinton, G.; Galbraith, A. R. *J. Chem. Soc.* **1959**, 889-896.

<sup>4</sup> Cameron, M.D.; Bennett, G.E. *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 557-558.

<sup>5</sup> Hay, A.S. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3320-3321.

6. La formación del dímero **7** ocurre mediante la coordinación de una nueva molécula de alquino. A partir de **7** se promueve el acoplamiento final para originar a **8** (Esquema 1).<sup>6</sup>



Esquema 1. a) Especie dimérica propuesta por Glaser, b) Mecanismo propuesto por Bolhmann para la reacción de acoplamiento de Glaser.

La reacción de Glaser se utiliza principalmente en la síntesis de cadenas lineales de alquinos. Se han sintetizado dialquinos con una gran variedad de sustituyentes, entre los que se cuentan estructuras alquílicas cíclicas **9**,<sup>7</sup> estructuras aromáticas e inclusive heterocíclicas **10**, **11** (Figura 1).<sup>8</sup> Asimismo con este método se han logrado preparar compuestos de interés biológico tales como carbohidratos simples, algunos análogos de ciclooctaamilosa, nucleósidos, aminoácidos unidos a ferroceno, complejos de ftalocianinato,  $\beta$ -ciclodextrinas, entre otros. Son muy pocos los ejemplos que se conocen

<sup>6</sup> Li, J. J. En *Name Reactions for Homologations-1*; Gribble, W.G.; Ed.; Jhon Wiley & Sons, Inc., 2009; Capítulo 1.2.2, pp 236-7.

<sup>7</sup> Bunz, U.; Szeimies, G. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 2087-2088.

<sup>8</sup> a) Abdulganeeva, S. A.; Grishina, G. V.; Potapov, V. M.; Erzhanov, K. B.; Shapovalov, A. A. *Chem. Het. Cpds.*, **1983**, 408-411. b) Carpita, A.; Rossi, R.; Veracini, C. A. *Tetrahedron*, **1985**, 41, 1919-1929

en donde se aplica la metodología de Glaser en heteroacoplamientos (**12-13**),<sup>9</sup> es decir en aquellos acoplamientos en los que participan dos alquinos terminales de distinta naturaleza y en la mayoría los rendimientos son bajos (Figura 2). Las variantes del protocolo de Glaser se emplean mayormente en la síntesis de polialquinos cíclicos (**14**),<sup>10</sup> así como también en la síntesis de alquinos poliméricos (Figura 3).

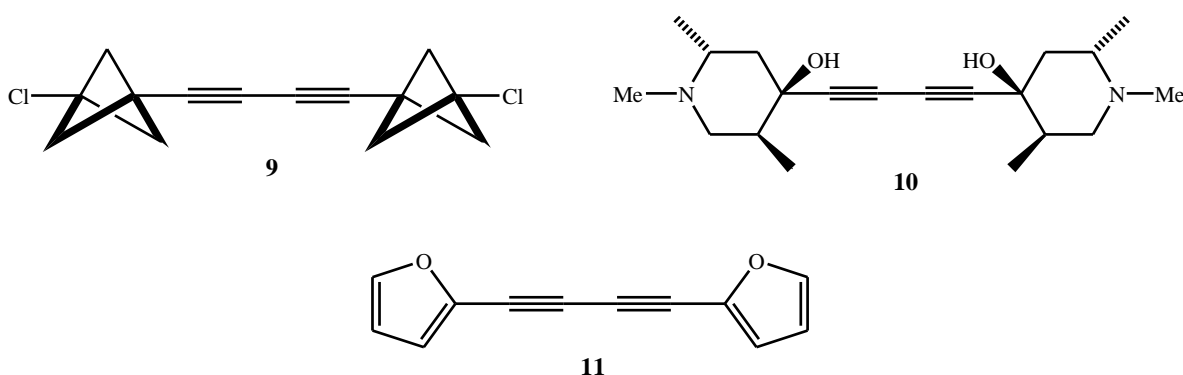


Figura 1. Productos de dimerización de alquinos terminales usando la reacción de Glaser.

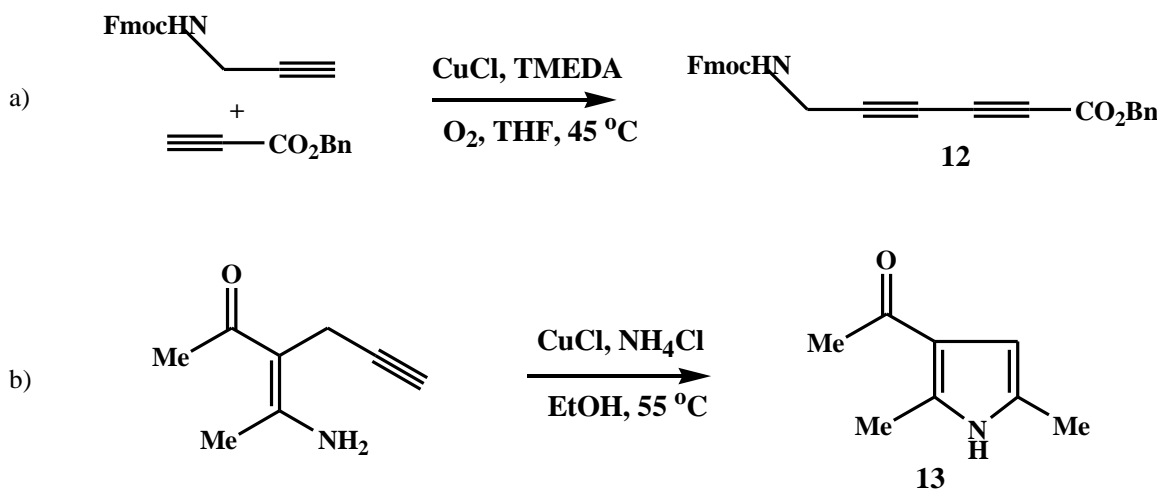


Figura 2. Usos de la reacción de Glaser. a) Reacción de obtención de di-inos conjugados, b) reacción de formación de heterociclos.

<sup>9</sup> a) van Swieten, P. F.; Maehr, R.; van den Nieuwendijk, A. M. C. H.; Kessler, B. M.; Reich, M.; Wong, C-X.; Kalbacher, H. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 3131-3134. b) Vizer, S.A.; Yerzhanow, K. B.; Dembitsky, V. M. *Heteroatom. Chem.* **2006**, *17*, 66-73.

<sup>10</sup> Pilling, G.M.; Sondheimer, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1970-1977. b) Marsden, J. A.; O'Connor, M.J.; Haley, M.M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2385-2388.

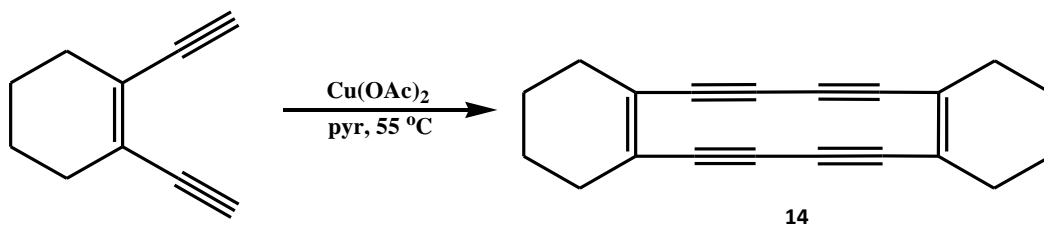
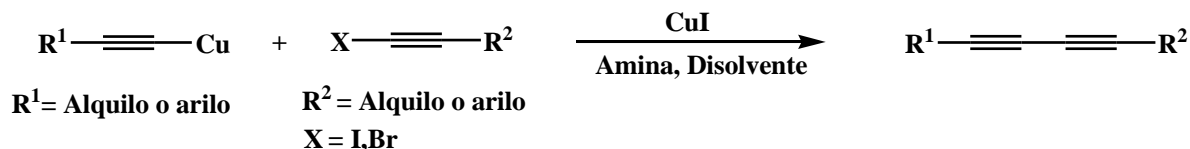


Figura 3. Obtención de polialquinos cíclicos mediante la reacción de acoplamiento de Glaser.

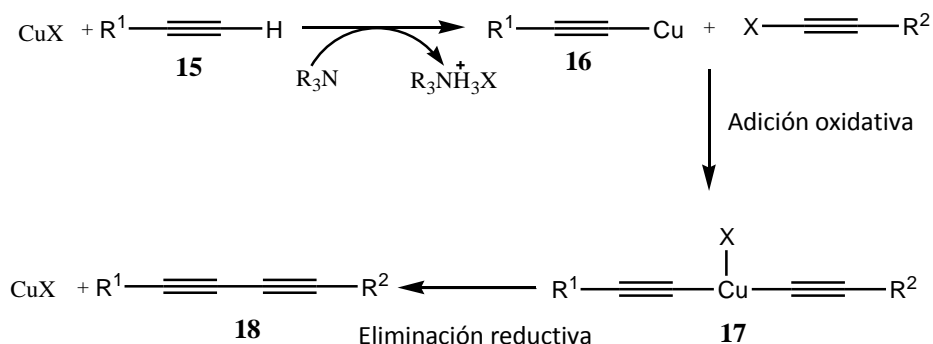
### 2.1.2 Acoplamiento de Cadiot-Chodkiewicz.

Reacción general:



El acoplamiento cruzado de Cadiot-Chodkiewicz es promovido por halogenuros de cobre (I) y se requiere de un alquino terminal, un halogenuro de alquino y una base. Al efectuar la reacción es necesario eliminar el oxígeno para evitar la formación de Cu(II). El mecanismo propuesto comienza con la formación del acetiluro de cobre(I) **16** inducido por una base, a partir de un alquino terminal **15**. El acetiluro de cobre se adiciona oxidativamente al halogenuro de alquino para formar una especie organometálica de cobre(III) **17**. El producto de acoplamiento **18** se separa por medio de una eliminación reductiva y el halogenuro de cobre(I) se regenera para continuar con el ciclo (Esquema 2).<sup>11</sup>

<sup>11</sup> Li, J. J. En *Name Reactions for Homologations-1*; Gray, L.G.; Ed.; Jhon Wiley & Sons, Inc., 2009; Capítulo 1.2.1, pp 222.



Esquema 2. Propuesta mecanística de la reacción de Cadiot-Chodkiewicz.

La reacción de Cadiot-Chodkiewicz se efectúa usando condiciones suaves de reacción, sin embargo, la frecuencia de uso de dicha metodología es muy baja. Un ejemplo representativo, es la síntesis de dos intermediarios del compuesto falcarindiol: **22** y **23**, se parte del bromuro de alquilo **19**, el cual, puede reaccionar con el alcohol propargílico **20** o con el alquino terminal **21** según sea el caso, en presencia de hidroxilamina y dos equivalentes de cloruro de cobre(I). Las reacciones se llevan a cabo en un intervalo de temperaturas de 0 °C hasta temperatura ambiente y usando metanol acuoso como disolvente (Figura 4).<sup>12</sup>

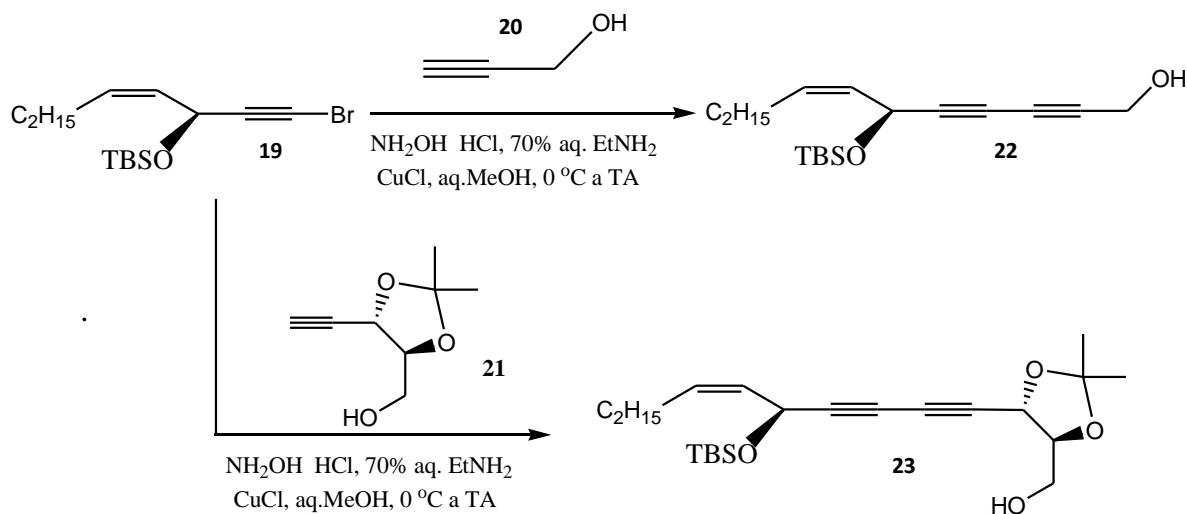


Figura 4. La reacción de Cadiot-Chodkiewicz en la síntesis de falcarindiol.

<sup>12</sup> Bandyopadhyay, A.; Varghese, B.; Sankararaman, S. *J. Org. Chem.*; **2006**, *71*, 4544-4548.

---

---

### 2.1.3 Acoplamiento de Castro-Stephens.

Reacción general:



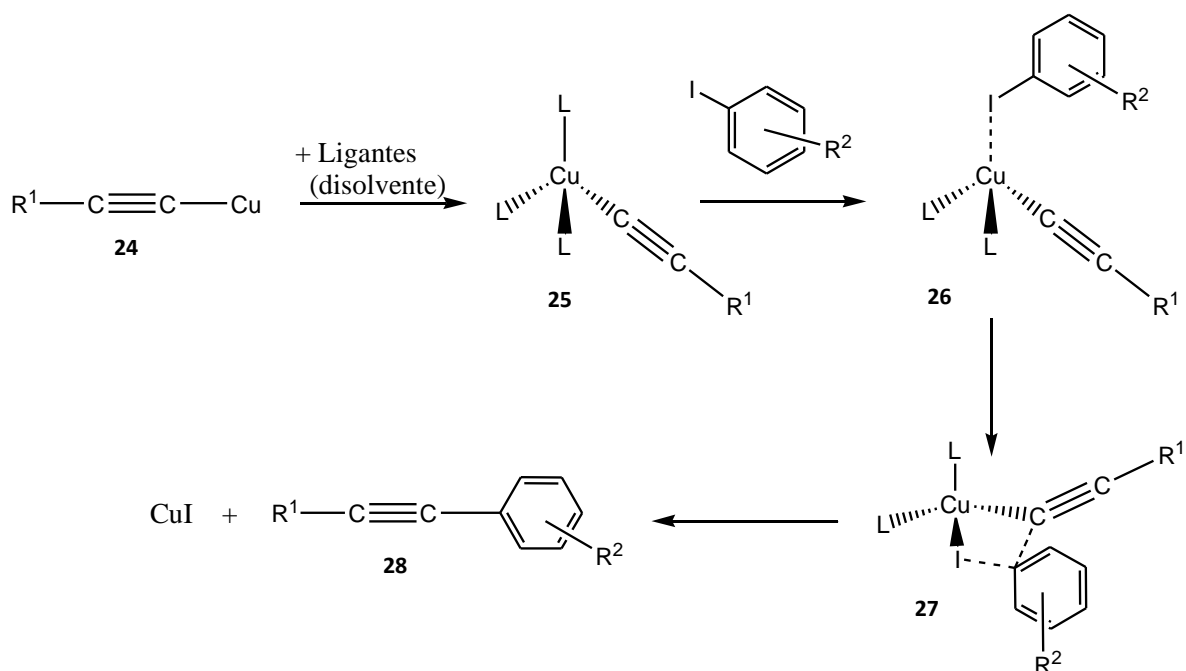
La reacción de Castro-Stephens consiste en un acoplamiento cruzado entre un halogenuro de arilo o vinilo y un acetiluro de cobre para generar un alquino disustituido. Se requiere de una base y temperaturas elevadas para efectuar la reacción. Es muy común el uso de piridina a reflujo, o DMF; los tiempos de reacción rebasan las 24 horas. Un número limitado de grupos funcionales pueden ser incluidos en los sustratos acoplantes de esta reacción, debido a que son sometidos a largos periodos de calentamiento a temperaturas que rebasan los 110 °C, además de estar en contacto con disoluciones básicas que contienen sales de cobre durante el mismo periodo de tiempo. El uso de bromuros de arilo o vinilo en este tipo de acoplamientos está restringido a un número muy bajo, de hecho solo se conocen algunos casos en los que el anillo aromático o la olefina están sustituidos con grupos electroattractores. En el proceso de formación del acetiluro de cobre es necesario el uso de una cantidad estequiométrica de cobre. El número acotado de disolventes que es posible usar en esta reacción se debe a que los acetiluros de cobre forman especies poliméricas que son insolubles en los disolventes comunes. La reacción debe realizarse en atmósferas no oxidantes, para evitar la formación del producto de Glaser.<sup>13</sup> Se conocen dos propuestas de mecanismo para la reacción de Castro-Stephens, el primero formulado por los investigadores del mismo nombre y el segundo formulado por Miura, quién propone un mecanismo catalítico en el que el acetiluro de cobre se forma *in situ*.

---

<sup>13</sup> Li, J. J. En *Name Reactions for Homologations-1*; Gray, L.G.; Ed.; Jhon Wiley & Sons, Inc., 2009; Capítulo 1.2.1, pp 213.



En la propuesta de Castro y Stephens,<sup>14</sup> inicialmente el acetiluro de cobre se disocia de su estado polimérico para generar **24**, a partir de la cual se forma una estructura tetraédrica **25** estabilizada por moléculas de disolvente. El halogenuro de arilo se coordina a esta última especie para formar **26**, que a su vez da lugar a la formación del intermediario **27**. En esta etapa ocurre el acoplamiento de los carbonos  $sp^2$  del anillo aromático y el carbono  $sp$  del alquino para obtener el producto deseado **28** y generar CuI como subproducto de reacción (Esquema 3).



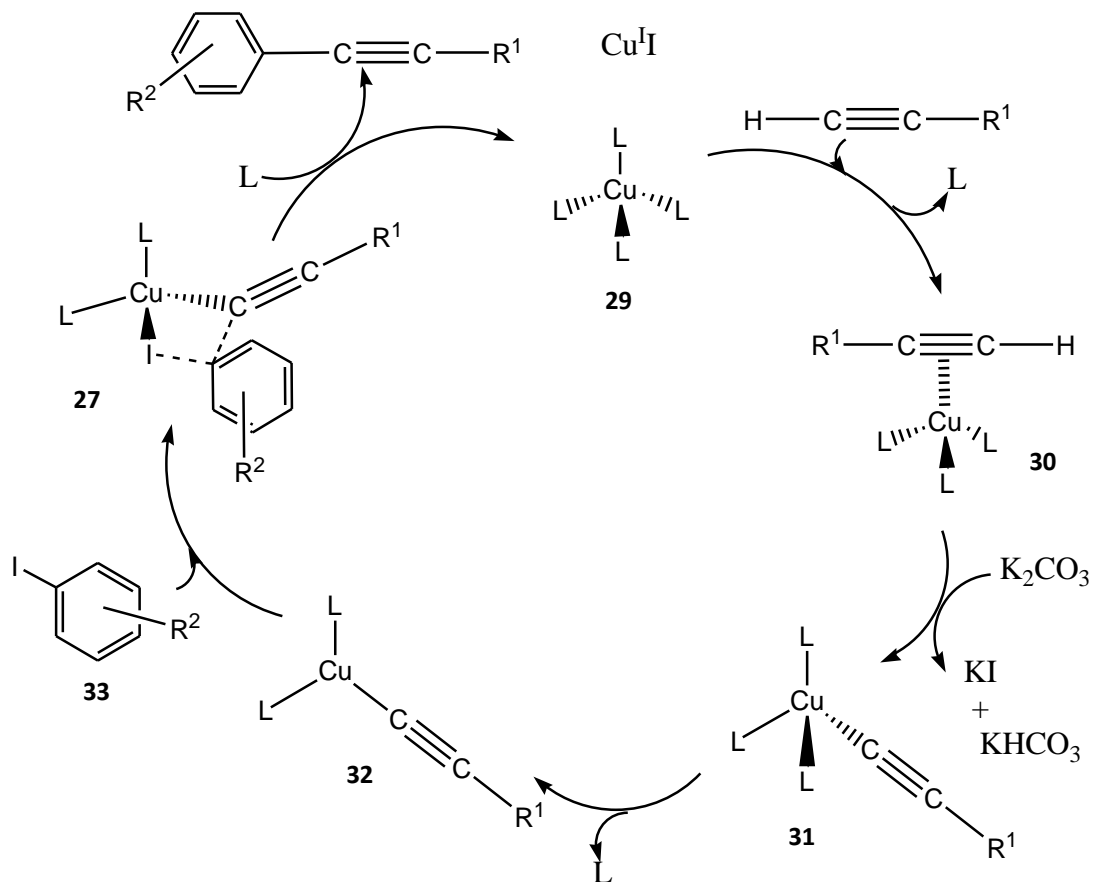
Esquema 3. Mecanismo de reacción propuesto por Castro-Stepens para la obtención de alquinos más sustituidos a partir de acetiluros de cobre y halogenuros de arilo.

Miura propuso un mecanismo catalítico con base en observaciones experimentales minuciosas.<sup>15</sup> El ciclo catalítico incorpora algunos intermediarios postulados en la reacción no catalítica. El ciclo se inicia con la formación de una especie tetraédrica de cobre **29** estabilizada por tres moléculas de algún ligante, como la  $PPh_3$ . En seguida, el metal se coordina al enlace triple del alquino **30** provocando que se intensifique la acidez del

<sup>14</sup> a) Stephens, R. D.; Castro, C. E.; *J. Org. Chem.*, **1963**, *28*, 2163. b) Stephens, R. D.; Castro, C. E.; *J. Org. Chem.*, **1963**, *28*, 3313-3315.

<sup>15</sup> Okura, K.; Furuune, M.; Miura, M.; Nomura, M.; *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *37*, 5363-5364.

protón acetilénico. Una base remueve el protón para regenerar una especie tetracoordinada de cobre **31**, la cual, posteriormente pierde un ligante y forma **32**. Una molécula de yoduro de arilo **33** entra al ciclo y se coordina con la especie tricoordinada, para formar el mismo intermediario **27** de cuatro centros propuesto por Castro y Stephens, mismo que origina al producto, a partir de la regeneración de **29** (Esquema 4). Cabe mencionar que los ligantes que han mostrado efectividad para realizar la reacción en forma catalítica son: fosfinas monodentadas, ligantes bidentados derivados de la piridina y derivados de polietilenglicol de bajo peso molecular. La reacción de Castro y Stephens ha sido probada con éxito en la alquilación de halogenuros de arilo, en la síntesis de binaftilos, en la síntesis de macrociclos y heterociclos.



Esquema 4. Ciclo catalítico propuesto por Miura como modificación a la reacción original de Castro-Stephens.

---

---

### 2.1.4 Acoplamiento Dieck-Heck

Esta reacción fue dada a conocer en 1975 y es una variante del protocolo original propuesto por Heck para el acoplamiento cruzado entre halogenuros de arilo y olefinas en presencia de un catalizador a base de paladio(II) y fosfinas.<sup>16</sup> En este caso, se sustituye el alqueno por un alquino terminal y la reacción se lleva a cabo en presencia de una amina primaria o secundaria, que actúa como base y como disolvente. Los derivados halogenados que Dieck y Heck usaron para probar su sistema catalítico fueron cuatro halogenuros de arilo, cuatro halogenuros de vinilo y un halogenuro heterocíclico, los cuales reaccionaron con cuatro tipos de acetilenos. Las reacciones se efectuaron a 100°C durante intervalos de tiempo de 0.5 hasta 2.5 h, los rendimientos que se obtuvieron oscilaron entre 53 y 88 %. Los resultados de las pruebas hechas por el grupo de Heck se detallan en la Tabla 1. Los rendimientos de reacción se ven afectados por la estructura del halogenuro orgánico, es decir observaron que al aumentar la reactividad del halogenuro, se favorecía la adición oxidativa y la reacción global procedía con mayor facilidad, de tal manera que al comparar los rendimientos de reacción al usar yodobenceno y bromobenceno, se observó que los primeros eran más altos y se obtenían en tiempos más cortos. De la misma forma se dedujo que al usar halogenuros de arilo o vinilo con sustituyentes electroattractores, se mejoraba el rendimiento y se disminuían los tiempos de reacción. También, llegaron a la conclusión de que los arilacetilenos eran más reactivos que los acetilenos con sustituyentes de tipo alquilo, de modo que fue necesario usar aminas más básicas para aumentar la reactividad de éstos últimos.

---

<sup>16</sup> Dieck, H.A.; Heck, F.R. *Journal of Organometallic Chemistry*, **1975**, *93*, 259-263.

Tabla 1. Reacciones de acoplamiento cruzado entre alquinos terminales y halogenuros orgánicos.

Halogenuro Orgánico (1 equivalente)	Reactivo Acetilénico (equivalentes)	Et <sub>3</sub> N (mL)	Catalizador <sup>a</sup>	Tiempo de reacción (h)	Producto (rendimiento %)
IPh	Fenilacetileno 1.25	20	A	1.5	Difenilacetileno (57, 73 <sup>b</sup> )
BrPh	Fenilacetileno 2	20	A	2.5	Difenilacetileno (51)
BrPh	Fenilacetileno (2)	20 <sup>c</sup>	A	2.5	Difenilacetileno (64 <sup>b</sup> )
IPh	1-Hexino (1)	10 <sup>c</sup>	B	1	1-Fenil-1-hexino (62 <sup>b</sup> )
(E)-PhCH <sub>2</sub> =CHBr	Fenilacetileno (2)	50	A	1	E-1,4-Difenil-1-buten-3-ino <sup>d</sup> (70 <sup>b</sup> )
(Z)-PhCH <sub>2</sub> =CHBr	Fenilacetileno (2)	50	C	1	Z-1,4-Difenil-1-buten-3-ino <sup>d</sup> (66.9)
IPh	2-Metil-1-buten-3-ino (2)	200	C		2-Metil-4-fenil-1-buten-3-ino (71)
MeCH(Br)=CH <sub>2</sub>	Fenilacetileno (1.25)	20	C	1	2-Metil-4-fenil-1-buten-3-ino (88 <sup>b</sup> )
4-Bromobenzaldehído	Fenilacetileno (1.25)	100	C	1	4-(Feniletinil)-benzaldehído (66.0)
2-Bromotiofeno	Fenilacetileno (1.5)	20 <sup>c</sup>	B	0.5	2-Feniletinil-tiofeno (53)
4-Bromonitrobenceno	t-Butilacetileno (1.5)	40	B	0.5	4-(t-Butiletinil)nitrobenceno (88.4)
Metil E-3-bromo-2-metilpropionato	t-Butilacetileno (1.5)	40	C	2.25	Metil-E-2,6,6-trimetilhept-2-en-4-inoato (58.6)

<sup>a</sup>A=1 mol % Pd(OAc)<sub>2</sub>, 2 mol % Ph<sub>3</sub>P; B= (Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>Pd(OAc)<sub>2</sub>; C= 1 mol % (Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>Pd(OAc)<sub>2</sub>.

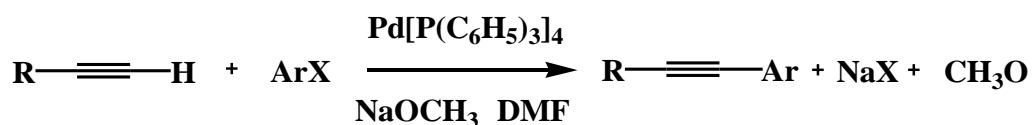
<sup>b</sup>Rendimiento determinado por CG.

---

---

### 2.1.5 Acoplamiento de Cassar.

En 1975 y de manera independiente a Heck, el grupo de L. Cassar<sup>17</sup> publica su trabajo a cerca de la obtención de acetilenos sustituidos con grupos arilo o vinilo a partir de acetilenos terminales y halogenuros de arilo o vinilo en la presencia de trifenilfosfina de paladio o de níquel y una base. En la misma publicación se informa que no es posible efectuar la reacción de forma catalítica al usar níquel como centro metálico. De acuerdo con Cassar, la coordinación de los alquinos terminales al complejo de níquel impide que se efectúe la primera reacción del ciclo catalítico, es decir, la adición oxidativa. Sin embargo, fue posible llevar a cabo un proceso catalítico con el uso del complejo tetrakis(trifenilfosfina) de paladio(0):



Cassar<sup>17</sup> probó su método de síntesis usando una variedad de halogenuros de arilo y de vinilo con compuestos acetiléticos en presencia de cantidades catalíticas de Pd[P(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>]<sub>4</sub>, entre otros catalizadores a base de paladio, en dimetilformamida (Tabla 2). La bases que fueron usadas en este protocolo fueron metóxido de sodio y fenóxido de sodio. Asimismo dos tipos de fosfinas fueron probadas para efectuar el acoplamiento: triarilfosfinas y trialquilfosfinas, siendo las primeras mucho más efectivas que las sustituidas con grupos alquilo. En cuanto a la naturaleza del alquino terminal, la reacción se efectúa de manera satisfactoria al usar alquinos unidos a un grupo vinilo o a un grupo arilo. La rapidez de formación de los compuestos acetilénicos está influenciada por la naturaleza de los sustituyentes de los halogenuros de arilo, así como también por la identidad del halogenuro como grupo saliente (Tabla 3). De tal forma que los sustratos con sustituyentes electroattractores reaccionan más rápidamente que los sustratos con sustituyentes electrodonadores y también observó que el orden de rapidez de reacción de

---

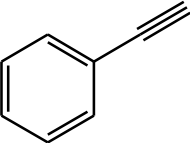
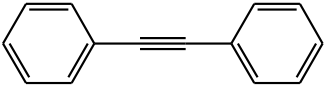
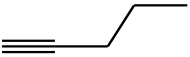
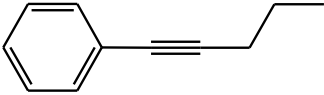

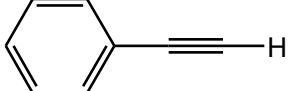
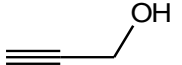
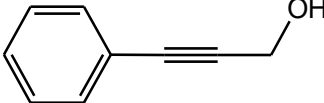
<sup>17</sup> Cassar, L. *Journal of Organometallic Chemistry*, **1975**, 93, 253-257.

---

---

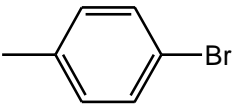
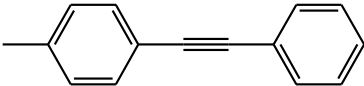
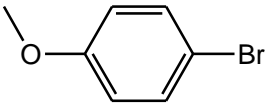
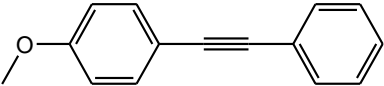
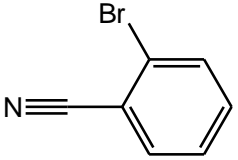
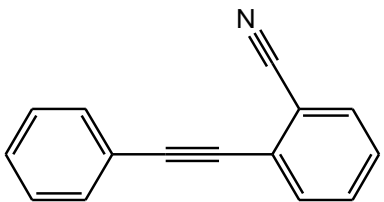
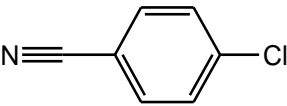
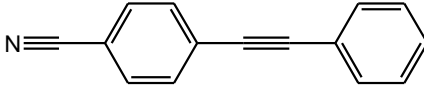
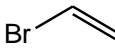
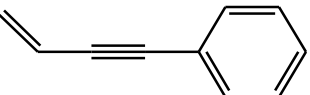
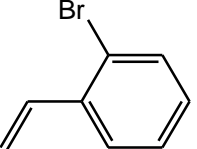
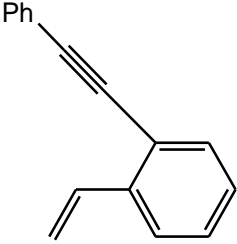
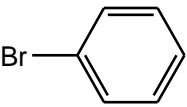
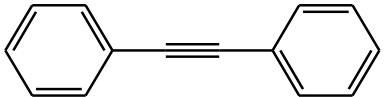
los halogenuros de arilo o alquilo disminuye conforme la electronegatividad del halógeno aumenta.

Tabla 2. Acoplamientos de **yodobenceno** con alquinos terminales catalizadas por el complejo Pd[P(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>]<sub>4</sub> en dimetilformamida, usando como base CH<sub>3</sub>ONa a 50°C.

Alquino (mmol)	Catalizador (mmol)	Tiempo de reacción (h)	Productos (% rendimiento)
	0.2	3	 (95)
	0.2	3	 (97)
	0.5	6	 (50)
	0.5	3	 (55)

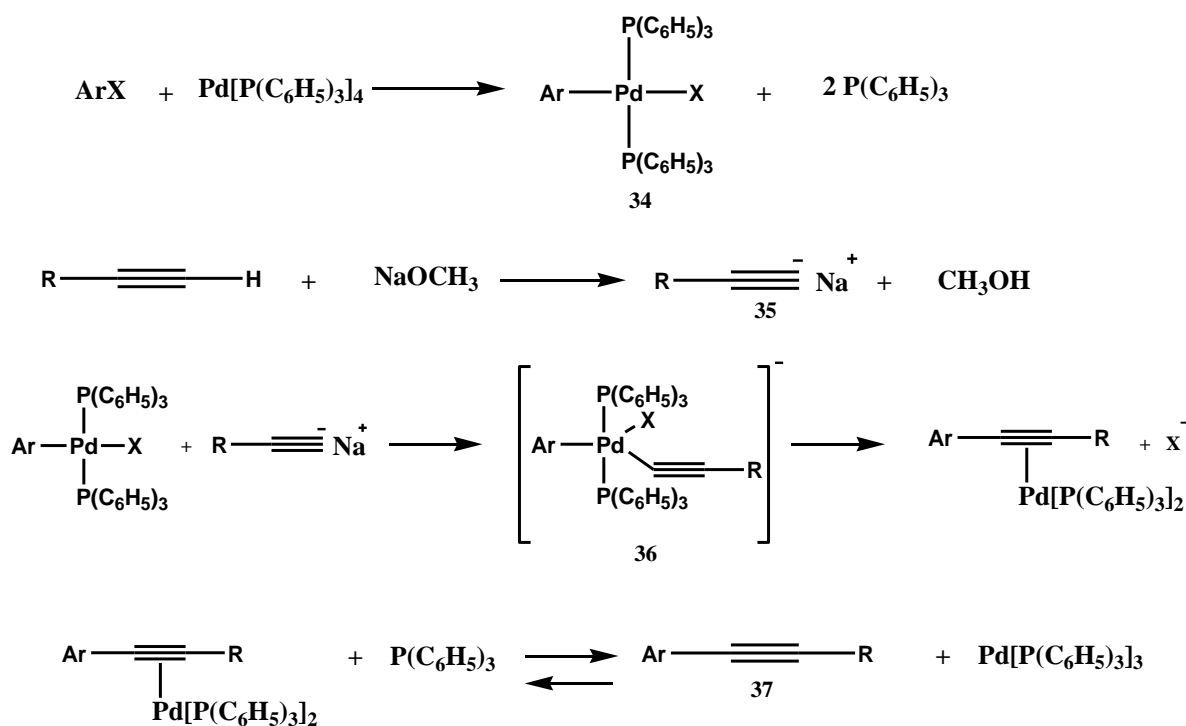
---

Tabla 3. Acoplamientos de halogenuros de arilo y vinilo con fenilacetileno catalizadas por complejos a base de paladio en dimetilformamida, usando como base CH<sub>3</sub>ONa.

Halogenuro de arilo o vinilo (mmol)	Catalizador (mmol)	Tiempo de reacción (h)	Productos (% rendimiento)
	PdCl <sub>2</sub> [P(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> ] <sub>2</sub> 0.3	4 <sup>a</sup>	 (75)
	PdCl <sub>2</sub> [P(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> ] <sub>2</sub> 0.3	4 <sup>a</sup>	 (77)
	Pd[P(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> ] <sub>4</sub> 0.3	4 <sup>b</sup>	 (93)
	Pd[P(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> ] <sub>4</sub> 0.3	8 <sup>b</sup>	 (64)
	PdCl <sub>2</sub> [P(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> ] <sub>2</sub> 0.3	3 <sup>c</sup>	 (52)
	Pd[P(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> ] <sub>4</sub> 0.3	2.5 <sup>c</sup>	 (89)
	Pd[P(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> ] <sub>4</sub> 0.3	4 <sup>b</sup>	 (80)

Temperaturas de reacción: <sup>a</sup> 100 °C, <sup>b</sup> 80 °C, <sup>c</sup> 40°C

El mecanismo propuesto por Cassar se inicia con la adición oxidativa de la triarilfosfina de paladio al halogenuro de arilo para generar un complejo de arilpaladio **34**, el cual reacciona con un anión acetiluro **35** para formar el complejo aniónico **36**. La especie **35** se obtiene a partir de la interacción del acetileno con la base. Por otra parte el complejo aniónico **36** forma el alquino disustituido **37** por medio de una serie de reacciones y equilibrios consecutivos (Esquema 5).



Esquema 5. Propuesta mecánica de la reacción de acoplamiento de L. Cassar entre halogenuros de arilo y alquinos terminales en presencia de un complejo de paladio(II).<sup>19</sup>

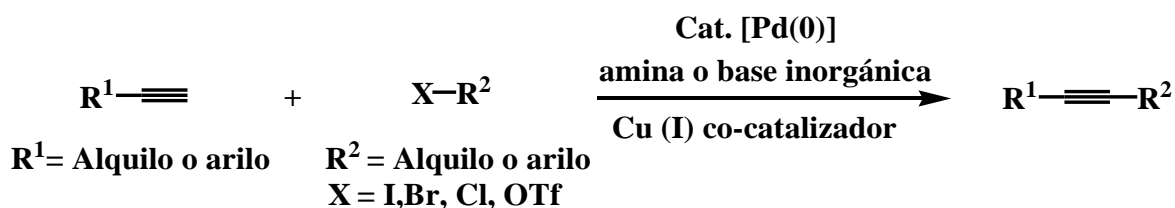


---

---

## 2.1.6 Acoplamiento de Sonogashira.

En 1975 al igual que Dieck-Heck y Cassar, el grupo encabezado por Sonogashira y Hagihara informó que la adición de yoduro de cobre(I) a la reacción de acoplamiento cruzado catalizada por un complejo de paladio, aceleraba sustancialmente la reacción, al grado tal de permitir llevar a cabo la reacción a temperatura ambiente.<sup>18</sup> A partir de esta fecha el protocolo Sonogashira-Hagihara (mejor conocido como acoplamiento de Sonogashira) se convirtió en el procedimiento más popular para la alquilación de halogenuros de arilo y alqueno.



A pesar de que el CuI mejoraba notablemente la reactividad del sistema catalítico, se observó que la presencia del mismo traía consigo la formación del producto de Glaser, lo cual repercutía en la disminución del rendimiento de la reacción, de modo que las sales de cobre se convertían en un inconveniente. Para evitar la formación del producto de Glaser, era forzoso efectuar las reacciones en atmósferas libres de oxígeno.<sup>19</sup> Lo anterior impulsó el surgimiento de la llamada reacción de Sonogashira libre de cobre, que inmediatamente se remite a las metodologías propuestas por Dieck-Heck y Cassar, en las que no se requerían halogenuros de cobre como co-catalizadores. En la actualidad la reacción de Sonogashira describe de forma general el acoplamiento de un halogenuro o triflato de tipo  $sp^2$  con un alquino terminal, catalizado por un complejo de paladio (0), sin importar la presencia o no de sales de cobre(I).<sup>20</sup>

---

<sup>18</sup> Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett*, **1975**, *16*, 4467-4470.

<sup>19</sup> Evano, G.; Blanchard, N.; Toumi, M. *Chem. Rev.*, **2008**, *108*, 3054-3131.

<sup>20</sup> Chinchilla, R.; Nájera, C.; *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, *40*, 5084-5121.

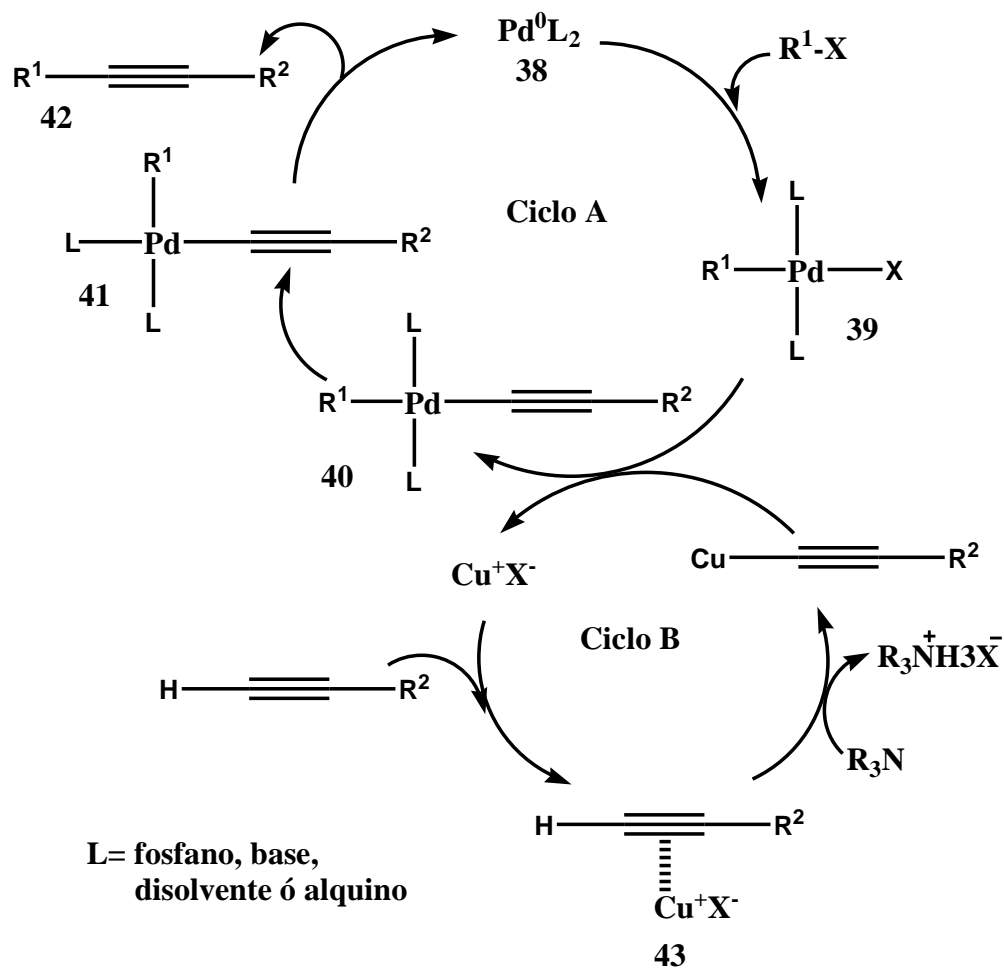
---

---

Hasta el momento, el mecanismo exacto de la reacción de Sonogashira catalizada por Paladio y Cobre(I) no ha sido elucidado del todo, debido principalmente a las dificultades que surgen al analizar la acción combinada de dos metales. Sin embargo, la propuesta que es generalmente aceptada es aquella que implica la combinación de dos ciclos catalíticos independientes (Esquema 6).<sup>21</sup> El primero denominado ciclo del paladio comienza con la especie catalíticamente activa  $\text{Pd(0)L}_2$  **38**, estabilizada por los ligantes presentes, incluyendo a la base y/o las moléculas de disolvente. Los complejos del tipo  $[\text{Pd(0)L}_2]$  se pueden formar a partir de complejos de Pd(0) tales como  $\text{Pd(PPh}_3)_4$ , o pueden formarse mediante complejos de Pd (II) tales como,  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  a través de la formación de la especie intermediaria:  $[\text{Pd(II)L}_2(\text{C}\equiv\text{CR}_2)_2]$ , la cual genera la especie  $[\text{Pd(0)L}_2]$  después de una eliminación reductiva, dicha ruta en presencia de oxígeno puede verse favorecida. Una vez que el complejo  $[\text{Pd(0)L}_2]$  ha sido formado, el primer paso del ciclo catalítico lo representa la adición oxidativa de **38** a un halogenuro de arilo o vinilo para formar el complejo **39**, el cual es considerado el paso limitante de la reacción de Sonogashira. En este paso, las características del sustrato  $\text{R}^1\text{-X}$  son cruciales, es decir la adición oxidativa se facilitará si  $\text{X} = \text{I}$  o  $\text{OTf}$  y si los grupos arilo o vinilo tienen grupos electroattractores. El siguiente paso en el ciclo del Pd se conecta con el ciclo del Cu mediante una reacción de metátesis del acetiluro de cobre, para generar la especie intermedia **40**, la cual realiza una isomerización *trans/cis* y genera **41**. Finalmente, mediante una eliminación reductiva se forma el producto de acoplamiento **42** y se regenera el catalizador. En el ciclo del cobre se propone que la base permite la formación del acetiluro de cobre, a través de la coordinación del metal Cu al triple enlace del alquino **43**, lo que permite que el protón acetilénico incremente su acidez (Esquema 6).

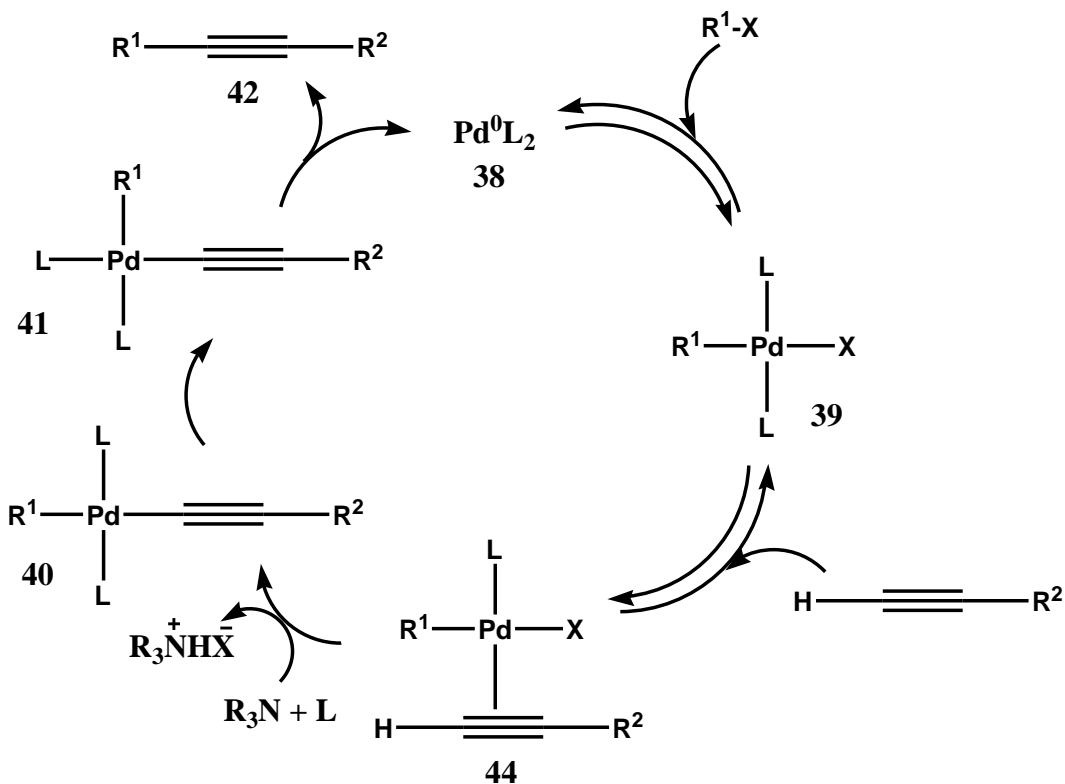
---

<sup>21</sup> Chinchilla, R.; Nájera, C.; *Chem. Rev.*, **2007**, 107, 874-922.



Esquema 6. Propuesta mecanística de la reacción de Sonogashira en presencia de CuI.

El mecanismo propuesto para la reacción de Sonogashira libre de cobre<sup>21</sup> se muestra en el Esquema 7. La reacción de inicio es una adición oxidativa de la especie catalítica  $[\text{Pd}(\text{O})\text{L}_2]$  **38** al enlace C-X de un halogenuro de arilo y formar el complejo **39**. El siguiente paso implica la formación del compuesto de coordinación alquino-Pd(II) **44**, la formación de dicho compuesto incrementa la acidez del protón acetilénico, lo que permite la desprotonación por la base y la producción de la especie **40**. Una vez que el protón es eliminado, el acetiluro se une al metal **41**. A partir de **41** se forma producto de acoplamiento cruzado **42** mediante una reacción de eliminación reductiva.



L= fosfano, base, disolvente ó alquino

Esquema 7. Propuesta mecánica de la reacción de Sonogashira libre de Cu.

### 2.1.6.1 Ligantes a base de fósforo comúnmente usados en la reacción de Sonogashira.

Una reacción de Sonogashira típica se efectúa usando un catalizador de paladio con ligantes a base de fósforo, en presencia de una cantidad catalítica de cobre(I) y exceso de una amina (o alguna base inorgánica) en condiciones homogéneas. Algunos de los ligantes bidentados que se han usado en esta reacción son: PdCl(dppe),<sup>22</sup> PdCl<sub>2</sub>(dppp)<sup>23</sup> y PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sup>24</sup> [dppe = 1,2-bis(difenilfosfino)etano; dppp = 1,3bis(difenilfosfino)-propano; dppf = 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno], sin embargo, los complejos de paladio que mayormente se utilizan<sup>25</sup> son los siguientes: Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> y PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, de los cuales el

<sup>22</sup> Brun, V.; Legraverend, M; Grierson, D. S., *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 81-69-8171.

<sup>23</sup> Fairlamb, I. J. S.; Bäuerlein, P.S.; Marrison, L. R.; Dickison, J.M. , *Chem. Commun.*, **2003**, 632-633.

<sup>24</sup> Hopkins, C. R.; Collar, N., *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 43, 8087-8090.

<sup>25</sup> Torborg, C.; Beller, M *Adv. Synth. Catal.*, **2009**, 351, 3027-3043.

---

---

segundo es el más estable y soluble. La trifenilfosfina ha sido la fosfina más empleada en la reacción de Sonogashira. En general, las fosfinas con grupos voluminosos y ricas en electrones, son los ligantes de los complejos de paladio que catalizan muchas reacciones de acoplamiento cruzado.<sup>26</sup> La riqueza electrónica de estos ligantes favorece el paso limitante de la reacción, es decir la adición oxidativa, mientras que el impedimento estérico favorece la formación de un complejo con un número de coordinación bajo y altamente activo.<sup>27</sup>

### 2.1.6.2 Uso del acoplamiento de Sonogashira en síntesis total de productos naturales.

El grupo de Nicolaou fue uno de los primeros en implementar la reacción de Sonogashira en la síntesis total de productos naturales. Un ejemplo representativo, es la síntesis estereoespecífica del ácido (5*S*,15*S*)-dihidroxi-6,13-*trans*-8,11-*cis*-eicosatetraenoico **51**, que es un importante metabolito del ácido araquidónico (Figura 5).<sup>28</sup> Además de asegurar la estereoquímica del hidroxilo más remoto para producir centros estereogénicos, la síntesis de este compuesto presenta otro reto muy importante, que consiste en la construcción de una cadena alifática poliinsaturada, cuyos dobles enlaces posean una geometría definida en posiciones específicas. El grupo de Nicolaou planteó como solución a dicho problema la formación estereoespecífica de sistemas insaturados a través del acoplamiento de Sonogashira. La reacción de acoplamiento del bromuro de vinilo (*E*)-**45** con el alquino terminal **46** en presencia de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (4 mol %), CuI (16 % mol) y *n*-PrNH<sub>2</sub> (1.2 equiv) como base, genera el compuesto **47** en un rendimiento aceptable, es importante resaltar que se forma sólo un isómero geométrico y se retiene la configuración del doble enlace proveniente de una de las materias primas. Posteriormente se desprotege el triple enlace del alquino para dar lugar al compuesto **48**, y enseguida se efectúa una segunda reacción de Sonogashira, usando el bromuro de vinilo **49** bajo las

---

<sup>26</sup> Fleckenstein, C. A.; Plenio, H. *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, *39*, 694-711.

<sup>27</sup> Fleckenstein, C. A.; Plenio, H. *Organometallics*, **2008**, *27*, 3924-3932.

<sup>28</sup> Nicolaou, K.C.; Veale, C. A.; Webber, S. E.; Katerinopoulos, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7515-7518.

mismas condiciones del primer acoplamiento, lo que permite obtener el bis (enino) **50** como un solo isómero. Los pasos de síntesis posteriores implican realizar una hidrogenación de Lindlar y remover grupos protectores.

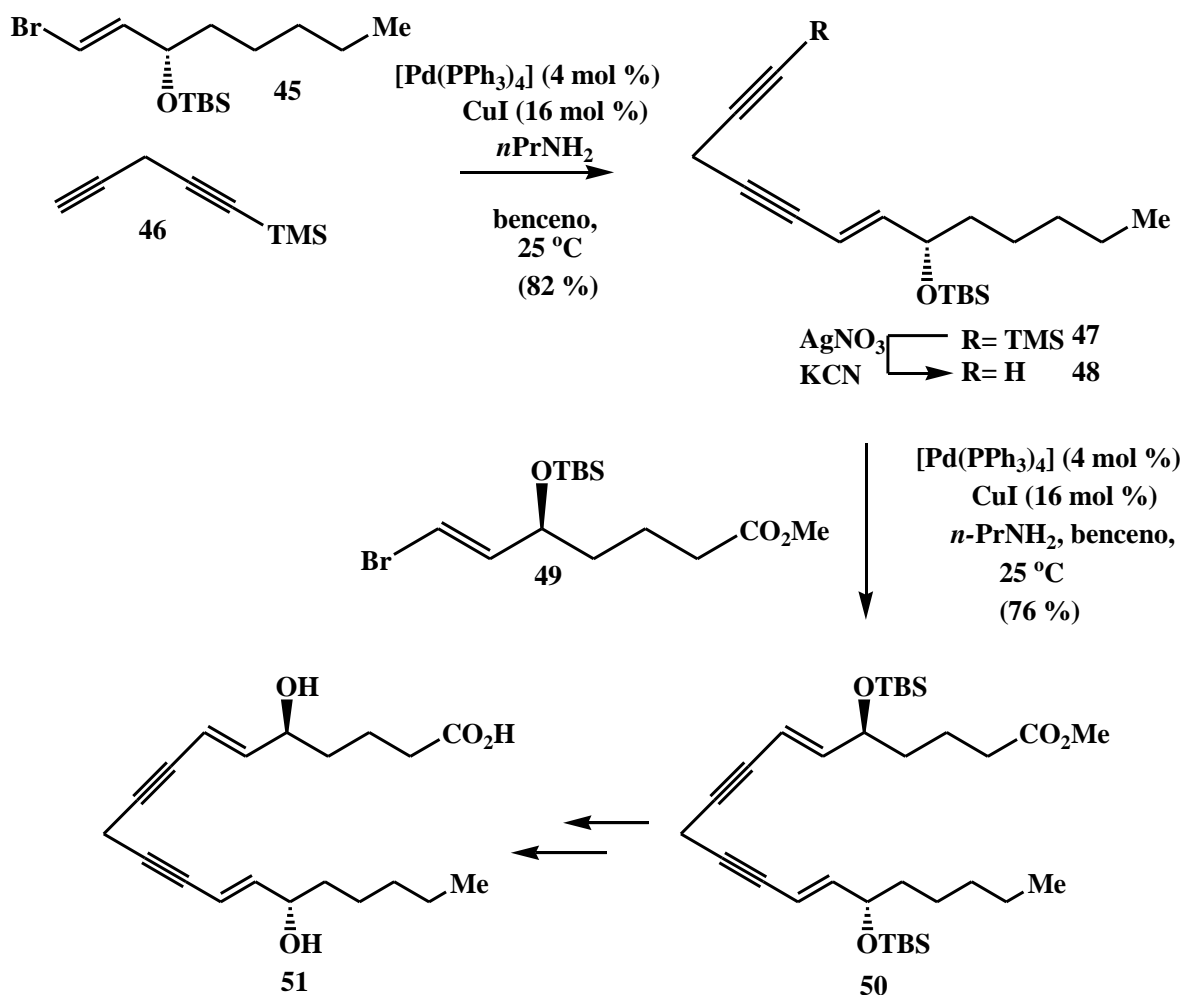


Figura 5. Secuencia de acoplamientos tipo Sonogashira en la síntesis total de **48**.

La reacción de Sonogashira ha sido empleada en la síntesis de interleucina-8,<sup>29</sup> el cual es un receptor antagonista de la frondosina B **56** y fue descrito por el grupo de trabajo de Danishefsky (Figura 6). El acoplamiento de **52** y **53** forma el alquino **54**, en excelente rendimiento de 93% a temperatura ambiente y en presencia de  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (4 mol %),

<sup>29</sup> Inoue, M., Carson, M.W., Frontier, A. J.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 1878-1889.

CuI (13 %) y trietilamina (2.0 equivalentes) en dimetilformamida. Danishefsky y sus colaboradores observaron que la base empleada en este paso influía directamente en el rendimiento de la reacción, así que, al cambiar la trietilamina por piperidina, el rendimiento disminuía a 74%. El alquino **54**, se sometió a un nuevo acoplamiento, usando el mismo sistema catalítico a excepción de la temperatura, la cual fue de 50°C para producir el intermediario de síntesis **55** en un 62 % de rendimiento, es necesario resaltar que ninguna de las reacciones de acoplamiento afectó la configuración del centro estereogénico del compuesto acetilénico de partida.

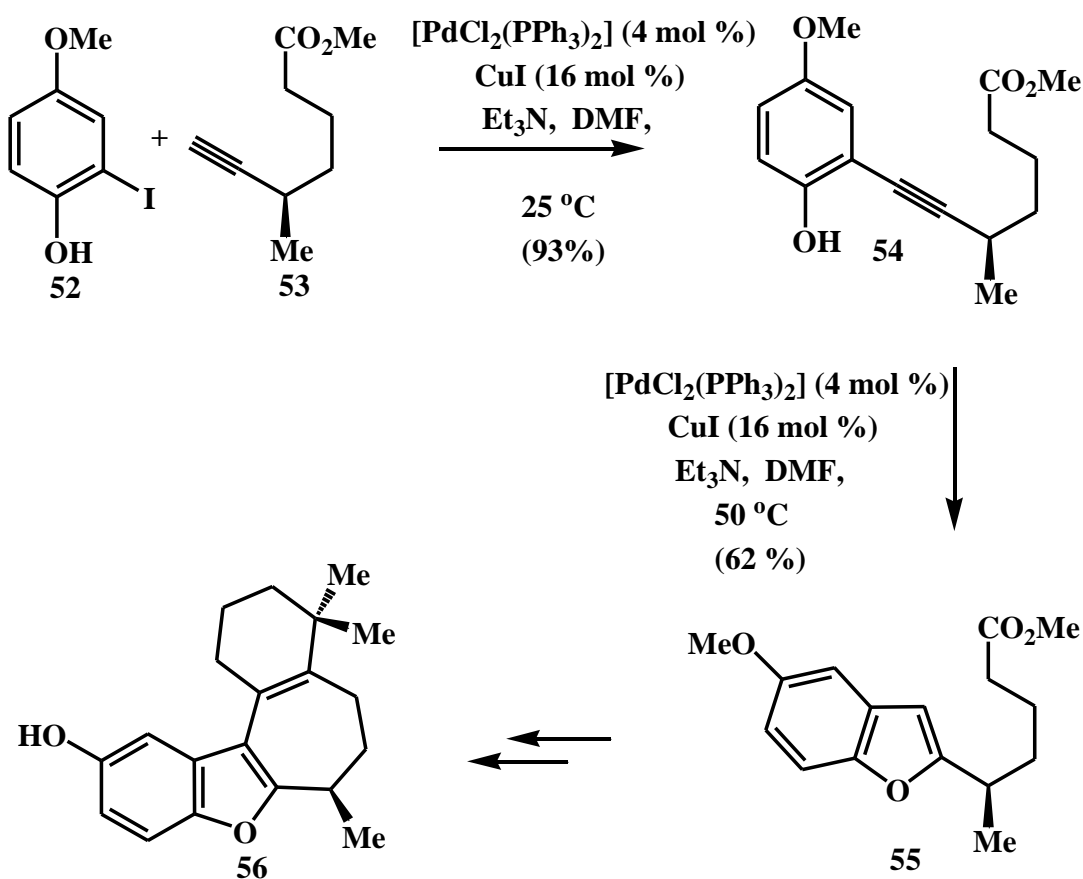


Figura 6. Uso del acoplamiento de Sonogashira en la síntesis de frondosina B **56**.

## 2.2 Generalidades del complejo difenilfosfinito de paladio(II).

Los complejos que en su estructura contienen ligantes de tipo fosfinito son de particular interés en química de coordinación<sup>30</sup> y la estructura representativa de este tipo de compuestos es **57**. En donde M representa un metal de transición y se conocen ejemplos con Mn, Cr, Mo, W, Ru, Rh, Ir, Ni, Pd y Pt. Este tipo de sistemas cíclicos que poseen un enlace de hidrógeno interno se forman como subproductos de reacciones de fosfitos secundarios y también se obtienen al hidrolizar fragmentos de tipo *cis*-M(PR<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)<sub>2</sub>. El protón quelatado de la estructura **57** puede ser sustraído por alguna base generando un ligante de tipo bidentado **58** (Figura 7). En algunos compuestos de coordinación el protón puede ser reemplazado por algunos elementos no metálicos<sup>33</sup> tales como el B, Si y P y también por elementos metálicos, en los que se incluyen Na, Zn, Al, Tl, V, Mn, Co, Ni, Cu, U y Th. Lo anterior permite modular el grado de dureza en cada centro metálico.

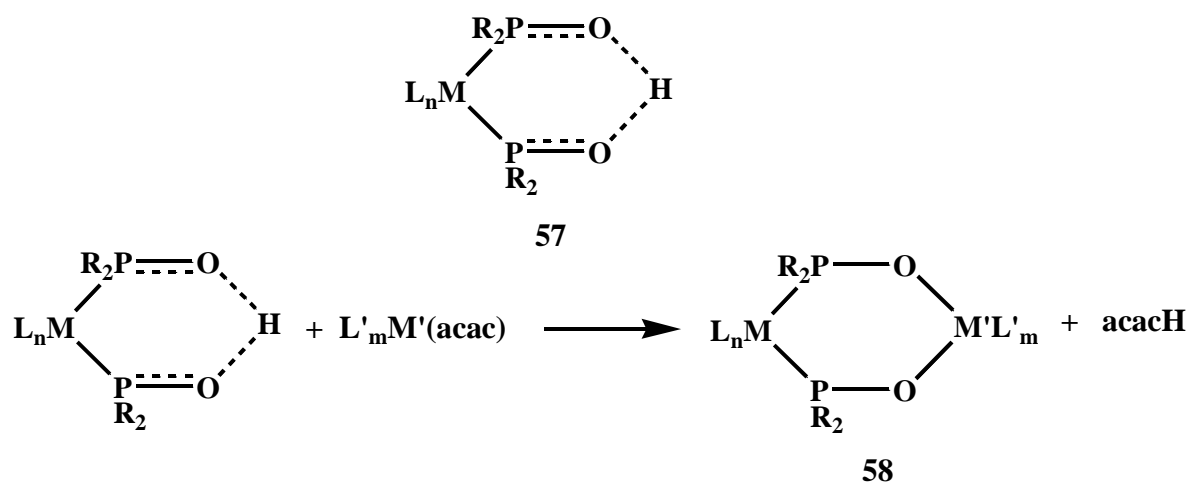


Figura 7. Estructura general del complejo difenilfosfinito **56**. Reacción ácido-base que permite el intercambio del protón del fosfinito por un metal.

A pesar de la gran variedad de compuestos de coordinación que contienen ligantes de tipo fosfinito, son muy pocos los ejemplos en los que han sido usados como catalizadores. Uno de los más característicos es un complejo de Pt: [PtCl(PR<sub>2</sub>OH){(PR<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>H}] (R = Me, Ph), el cual

<sup>30</sup> Berry, D. E.; Beveridge, K. A.; Bushnell, G. W.; Dixon, K. R.; *Can. J. Chem.*, **1986**, 64, 1903-1912.



se ha probado en reacciones de hidrólisis de nitrilos para la obtención de amidas<sup>31</sup>, así como también, en la formación de  $\alpha$ -hidroxiamidas **60** a partir de la hidratación de cianohidrinas<sup>32</sup> **59** (Figura 8).

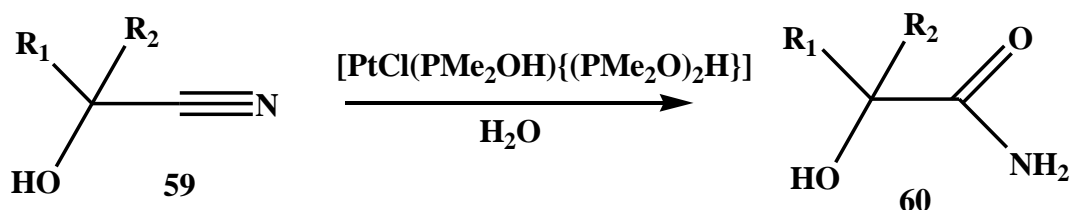


Figura 8. Reacción de obtención de  $\alpha$ -hidroxiaminas a partir de la hidratación de cianohidrinas usando un complejo difenilfosfinito de platino.

En el año de 1971 Dixon<sup>33</sup> sintetizó por vez primera un complejo de paladio que contenía dos unidades de difenilfosfinito **62**. En años posteriores se daría a conocer la estructura elucidada por difracción de rayos X.<sup>34</sup> El complejo está formado por dos núcleos de paladio enlazados por puentes de cloro. Cada átomo de paladio tiene coordinados dos grupos difenilfosfinito. Es necesario resaltar que el complejo **62** se prepara fácilmente bajo condiciones suaves de reacción (Figura 9); en el primer paso se requiere la formación del complejo de clorodifenilfosfina de paladio(II) **61**, seguido de una reacción de hidrólisis que da origen a la formación del complejo de interés. Otra característica importante de este compuesto es su estabilidad al aire y a la humedad, por lo que su manipulación no requiere de cuidados especiales. Esta última afirmación ha sido respaldada por experimentos de <sup>31</sup>P-RMN,<sup>35</sup> en donde no se observan cambios en el espectro del compuesto de coordinación **62** una vez que se hace interactuar directamente con metanol y agua durante 5 y 10 horas, respectivamente.

<sup>31</sup> North, M.; Parkins, A. W.; Shariff, A. N.; *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 7625.

<sup>32</sup> Ahmed, T. J.; Fox, B. R.; Knapp, S. M. M.; Yelle, R. B.; Juliette, J. J.; Tyler, D. R. *Inorg. Chem.* **2009**, 48, 7828.

<sup>33</sup> Dixon, K. R.; Rattray, A. D. *Can. J. Chem.* **1971**, 49, 3997-4004.

<sup>34</sup> Ghaffar, T.; Kieszkievicz, A.; Nyburg, S. C.; Parkins, A. W.; *Acta Cryst.*, **1994**, C50, 697-700.

<sup>35</sup> Jimenez-Bülle, J.; Gaviño, R.; *Cat. Commun.*, **2008**, 9, 826-830.

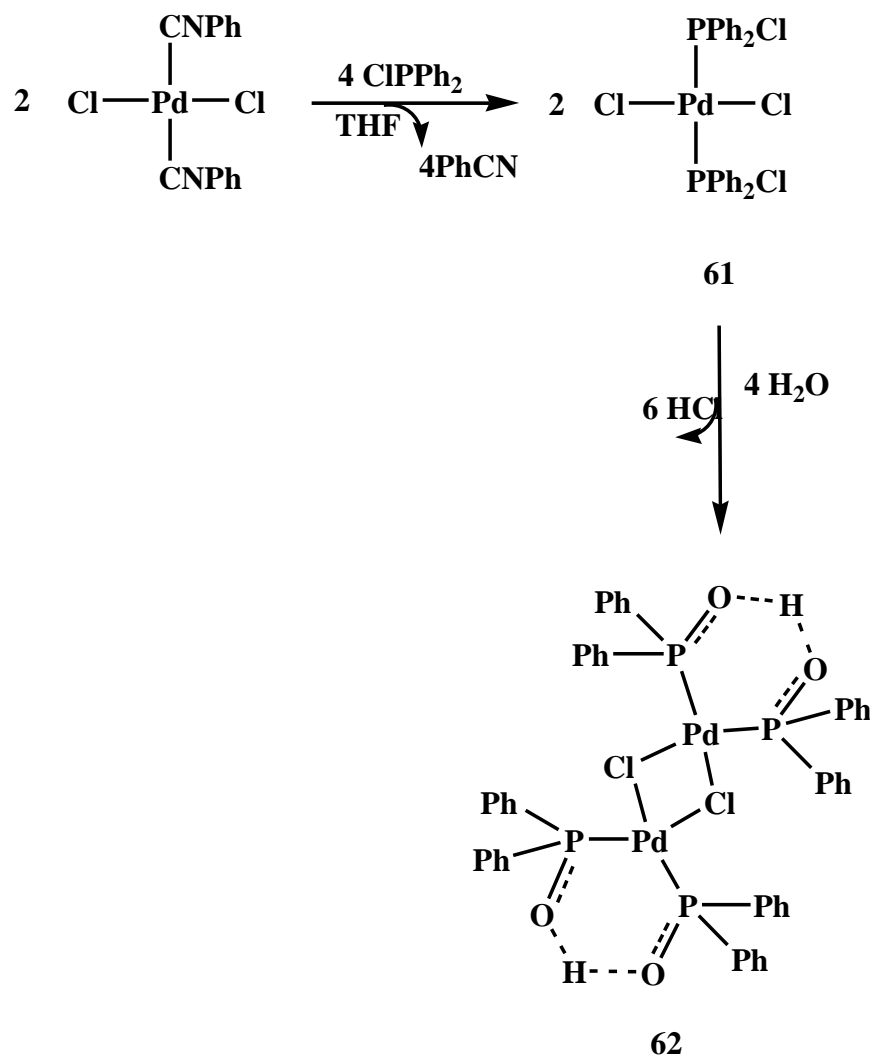


Figura 9. Obtención del complejo difenilfosfinito de paladio (II) **62**.<sup>35</sup>

## 2.2.1 Usos recientes del complejo difenilfosfinito de paladio(II).

En publicaciones recientes se ha informado el uso de **62** en la reacción de Heck para la arilación de alquenos con sustituyentes electrodonadores y electroattractores<sup>35</sup> (Figuras 10 y 11). En este caso particular, la reacción se desarrolla con alta regio y estereoselectividad al usar acrilatos **63**, es decir olefinas desactivadas, de tal forma que los rendimientos informados van de moderados a muy altos. Por otro lado, al usar éteres de vinilo **65** como sustratos, la regioselectividad es prácticamente nula. Asimismo se observó que el rendimiento final en cada metodología sintética estaba determinado por las propiedades electrónicas e impedimento estérico del bromuro de arilo. Otra cualidad del complejo difenilfosfinito de paladio que es importante destacar es la tolerancia a catalizar reacciones en presencia de sustratos con diversos grupos funcionales así como también empleando diferentes heterociclos.

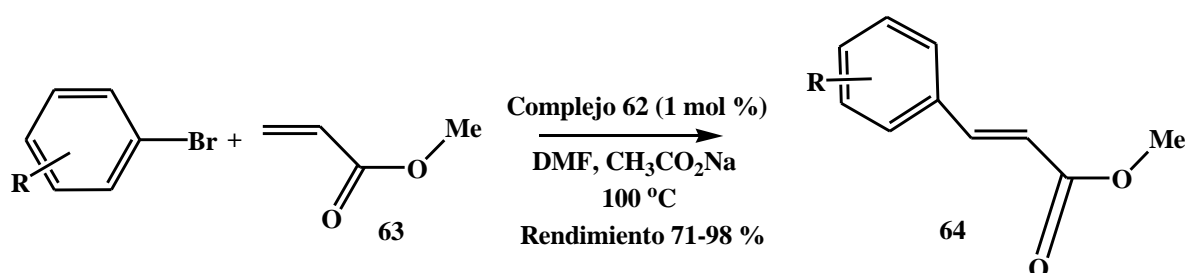


Figura 10. Reacción de Heck en presencia de **62** a partir de bromuros de arilo y olefinas deficientes de electrones **63** para la obtención regio y estereoselectiva de olefinas de configuración (*E*) **64**.

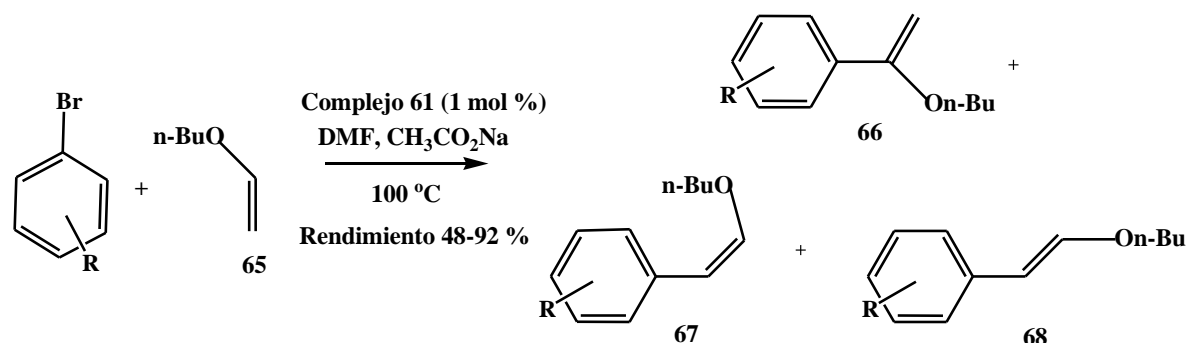


Figura 11. Reacción de Heck en presencia de **62** a partir de halogenuros de bromo y olefinas con grupos electrodonadores. Se observa la formación de los regioisómeros **66**, **67** y **68**.

En el presente año, nuestro grupo de investigación publicó los resultados de la aplicación de la reacción de Heck catalizada por el complejo **62** para la obtención de aldehídos **69** y cetonas funcionalizadas **70**, así como también para la arilación de alcoholes alílicos terciarios (Figura 12).<sup>36</sup> Se comprobó nuevamente la tolerancia de **62** a catalizar la reacción en presencia de diversos tipos de halogenuros aromáticos. Además se obtuvieron rendimientos altos al usar compuestos aromáticos de tipo heterocíclico. Las reacciones de  $\beta$ -arilación de alcoholes alílicos terciarios se desarrollaron con alto grado de regio y estereoselectividad, obteniéndose en todos los casos estudiados el producto de configuración (*E*)-**71** con rendimientos que superaron el 84 %. Cabe mencionar que la metodología empleada en este tipo de reacciones no requiere de condiciones anhidras ni del manejo en atmósfera inerte.

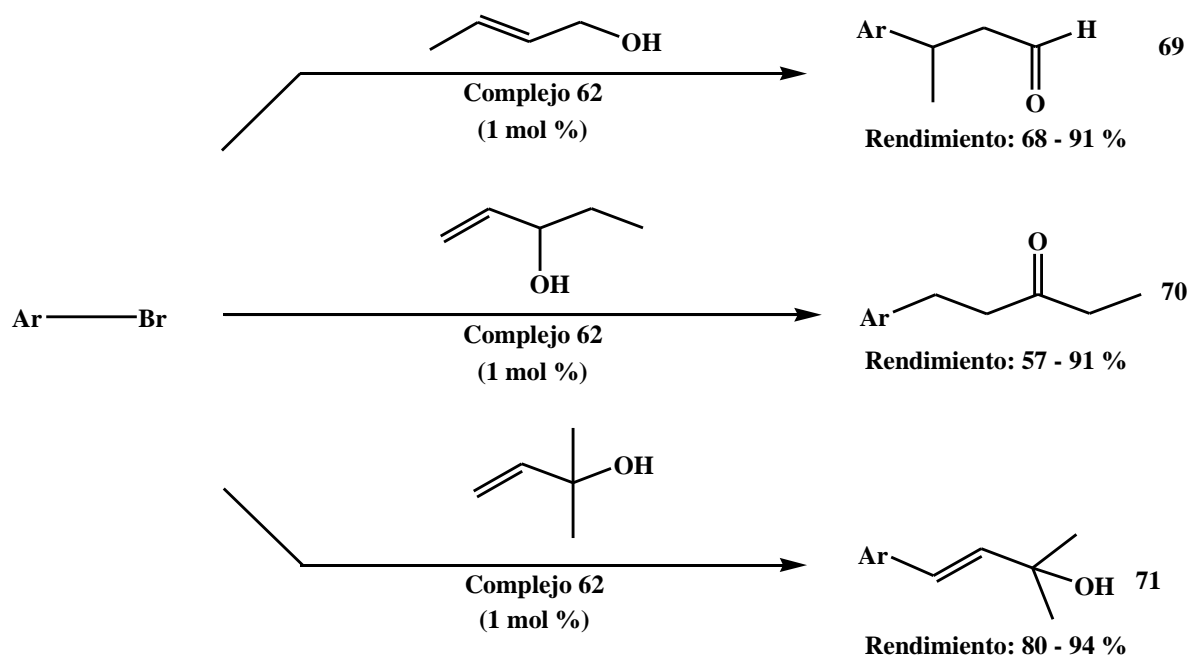


Figura 12. Obtención de cetonas por medio de una reacción de Heck en presencia del precursor catalítico **62**.<sup>36</sup>

<sup>36</sup> Sauza, A.; Morales-Serna, J. A.; García-Molina, M.; Gaviño, R.; Cárdenas, J.; *Synthesis*, **2012**, 44, 272-282.

También en este año, nuestro grupo de trabajo publicó una metodología para la síntesis de *trans*-estilbenos **72** mediante la reacción de Heck catalizada por **62**<sup>37</sup> (Figura 13). Este tipo de compuestos son muy apreciados debido a que forman parte de estructuras que presentan actividad biológica y por su valor como agentes terapéuticos. De tal manera que se logró establecer con éxito las condiciones óptimas para desarrollar la reacción. Se reportan dos protocolos de obtención, el primero involucra el calentamiento convencional y el segundo implica el uso de calentamiento con microondas, en ambos casos los rendimientos informados son altos y no hay variación significativa en el rendimiento al emplear uno u otro. También se informa que los arilos de yodo y bromo, con distinta naturaleza electrónica, es decir con sustituyentes electrodonadores y electroattractores dan lugar a los productos deseados. Sin embargo, cuando se emplean cloruros de arilo como sustratos halogenados, la reacción no procede.

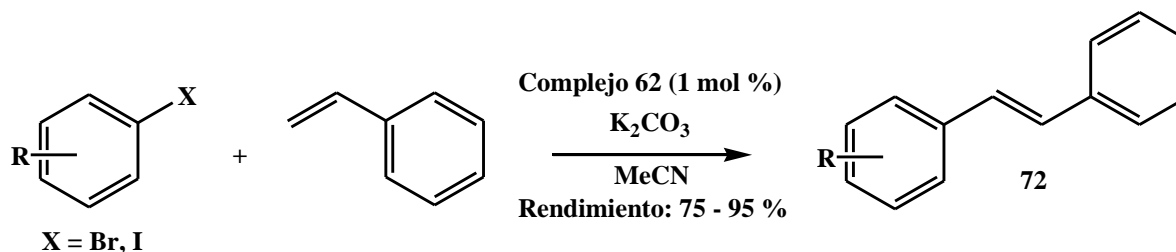


Figura 13. Esquema general de reacción de obtención regio y estereoselectiva de *trans*-estilbenos mediante el acoplamiento tipo Heck empleando el compuesto **62**.

La metodología anterior fue aplicada en la síntesis del resveratrol **75**, el cual en sí mismo es un *trans*-estilbeno polihidroxilado y que se encuentra principalmente en la corteza, en las hojas y los frutos de la vid (Figura 14). El paso final de la síntesis de resveratrol consistió en una reacción de acoplamiento cruzado entre el iododifenol **73** y el metoxiestireno en presencia del complejo **62**, misma que se efectuó mediante los dos protocolos establecidos para la obtención de *trans*-estilbenos. El mejor resultado se obtuvo al emplear calentamiento de microondas con un rendimiento global de 65%. La obtención exitosa del resveratrol evidencia el hecho de que el compuesto de coordinación

<sup>37</sup> Morales-Serna, J. A.; Zuñiga-Martínez, A.; Salmón, M.; Gaviño, R.; Cárdenas, J.; *Synthesis*, **2012**, 44, 446-452.

**62** puede ser empleado en la preparación de intermediarios de síntesis de moléculas complejas de interés biológico.

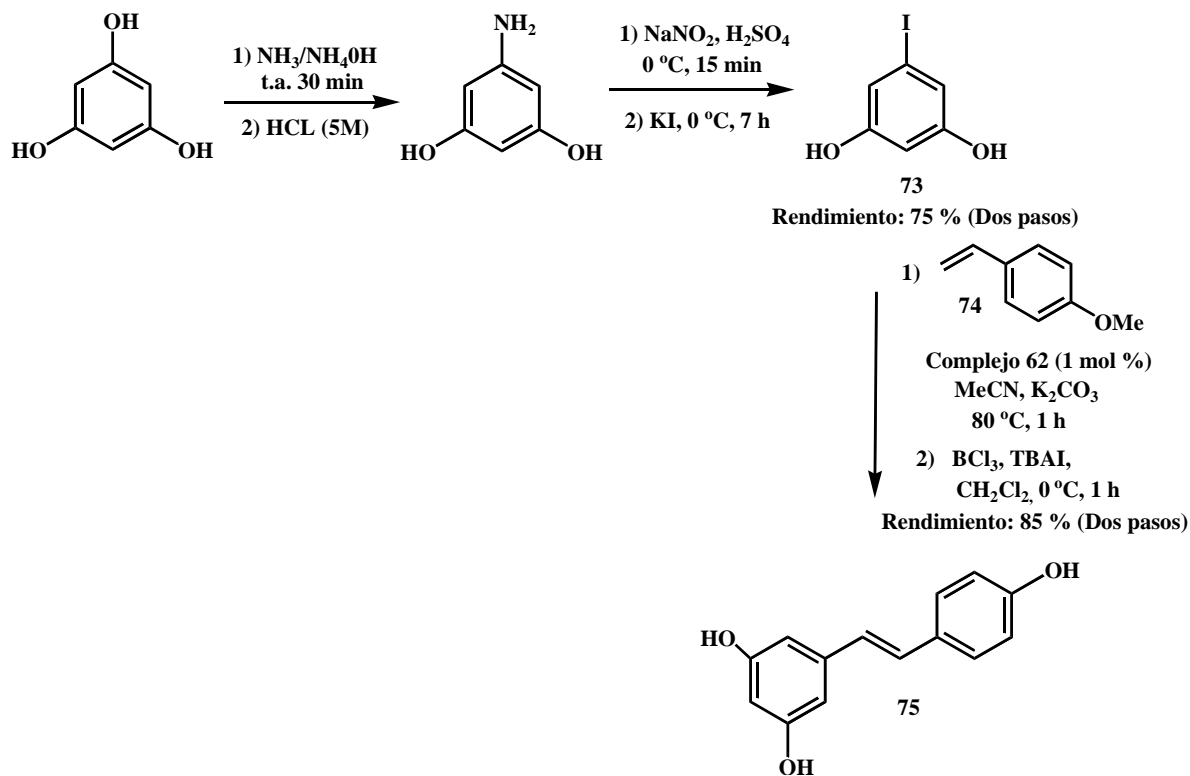


Figura 14. Metodología empleada en la síntesis regio y estereoselectiva del resveratrol.

---

---

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GENERAL**

Activar el enlace C-H de alquinos terminales mediante el uso del complejo difenilfosfinito de paladio (II) para obtener productos de homoacoplamiento y acoplamiento cruzado.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Encontrar las condiciones óptimas de reacción para la obtención de compuestos de homoacoplamiento, en particular en la obtención de eninos conjugados.
2. Encontrar las condiciones óptimas de reacción de acoplamiento cruzado, para la obtención de arilalquinos e inonas.
3. Aplicar la metodología de síntesis de inonas en presencia del complejo difenilfosfinito de paladio(II) para la obtención de un producto natural: anemarchalconina.

## 4. HIPÓTESIS

Si es posible la activación del enlace C-H de alquinos terminales a través del precursor catalítico dimérico difenilfosfinito de paladio(II), entonces será posible formar nuevos enlaces C-C, dando lugar a productos de homoacoplamiento y de acoplamiento cruzado (Figura 15).

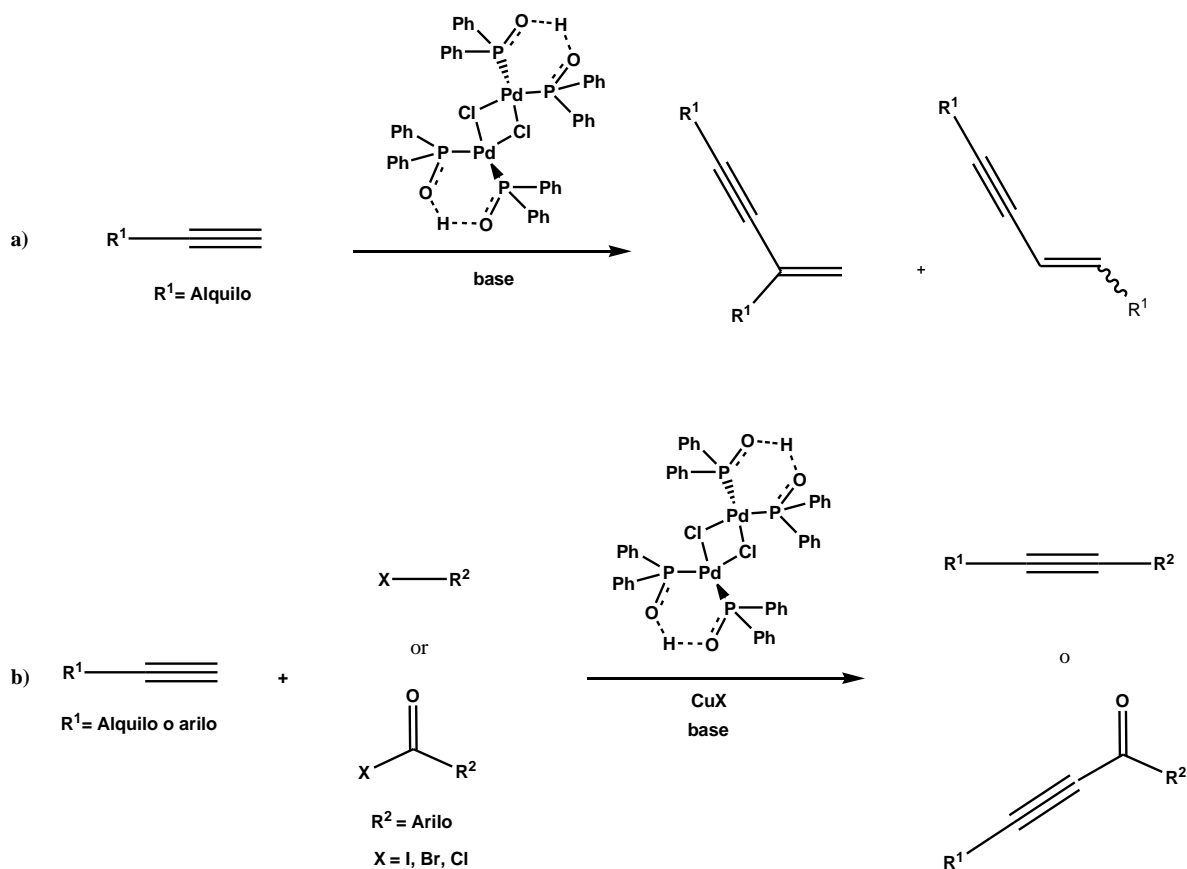


Figura 15. a) Homoacoplamiento de un alquino alifático terminal para la formación de eninos con distintos grados de regioselectividad, b) acoplamiento cruzado para la obtención de arilalquinos o la formación de inonas, a partir de un alquino terminal aromático o alifático y halogenuros de arilo o cloruros de ácidos, respectivamente.



---

---

## 5. METODOLOGÍA DE SÍNTESIS: ACTIVACIÓN DEL ENLACE C-H DE ALQUINOS.

### 5.1 Reacciones de homoacoplamiento.

**5.1.1 Obtención de eninos conjugados.** La homodimerización de alquinos terminales es un método eficiente y económico para formar eninos conjugados, los cuales son importantes en síntesis orgánica porque están presentes en estructuras de productos naturales. Con la finalidad de obtener las mejores condiciones de reacción de formación de eninos conjugados, se diseñaron tres protocolos. En primera instancia se estudió el efecto que produce el disolvente en el rendimiento de la reacción. Los disolventes que se eligieron, son apróticos polares. El segundo protocolo involucró el uso de cinco bases orgánicas diferentes para efectuar la reacción: NaOAc, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, KO<sup>t</sup>Bu y TEA. Finalmente en el tercer protocolo la variable de estudio sobre el sistema de reacción fue la temperatura, se eligieron cinco valores en un intervalo de 20 a 100 °C. En los tres protocolos mencionados se usó como materia prima el 1-heptino.

### 5.2 Reacciones de acoplamiento cruzado.

**5.2.1 Obtención de aril-alquinos.** La lista de ejemplos en donde se usan halogenuros de arilo en la reacción de Sonogashira es muy larga y muchos de estos ejemplos representan reacciones intermedias de síntesis más elaboradas.<sup>28, 29</sup> Por tal motivo es importante incluir en el presente trabajo, el estudio de una reacción de acoplamiento entre un halogenuro de arilo y un alquino terminal en presencia de **62**. Se decidió usar dos halogenuros de arilo diferentes para efectuar la reacción: el 4-yodofenol y el 1-Bromo-2-nitrobenceno para poder comparar los resultados que derivan ante el cambio del halogenuro y del sustituyente en el sistema aromático. La temperatura y la forma de calentamiento también forman parte importante del sistema de estudio, de tal modo que las reacciones se efectuaron usando dos fuentes distintas de calentamiento y a diferentes temperaturas.

---

---

**5.2.2 Obtención de inonas.** Las cetonas acetilénicas comúnmente llamadas inonas son derivados carbonílicos que están presentes en las estructuras de diversos productos naturales. Dichos compuestos  $\alpha$ - $\beta$  insaturados son valiosos en síntesis orgánica gracias a su utilidad como intermediarios en síntesis complejas. Se usan primordialmente en la preparación de derivados heterocíclicos, como los pirroles, furanos, furanonas, pirazoles, isoxazoles, pirimidinas y quinolinas. También han sido empleadas en la síntesis de productos naturales con actividad bioquímica significativa, tales como algunos nucleósidos, feromonas así como en la síntesis de ciertos alcaloides. De este modo el desarrollo de nuevas metodologías de síntesis de cetonas acetilénicas es de suma importancia en síntesis orgánica.<sup>38</sup>

Con base en las metodologías anteriores y considerando la importancia de los fragmentos tipo inona, se decidió establecer un método para la elaboración de este tipo de estructuras empleando el complejo **62**. Se implementaron dos protocolos para optimizar las condiciones de reacción de obtención de inonas. Se eligieron como materias primas, el cloruro de benzoilo y el 1-heptino. En el primer estudio, la reacción modelo se efectuó al hacer combinaciones de tres disolventes con tres bases distintas. Los tres disolventes se ordenan desde baja a mediana polaridad y los tres son apróticos, la elección de los mismos se hizo con base a la revisión de publicaciones recientes de síntesis de inonas. Las bases utilizadas, se clasifican como bases orgánicas, dos de las cuales no eran solubles en los disolventes empleados. Se sabe que la temperatura es una variable importante que afecta a los factores termodinámicos y cinéticos que condicionan a las reacciones químicas, así que se decidió realizar la reacción estándar en cuatro valores distintos de temperatura y de esta forma registrar el efecto de la misma en el rendimiento de la reacción.

---

<sup>38</sup> Alonso, A. Diego; Nájera Carmen; Pacheco, Ma. Carmen *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1615-1619.

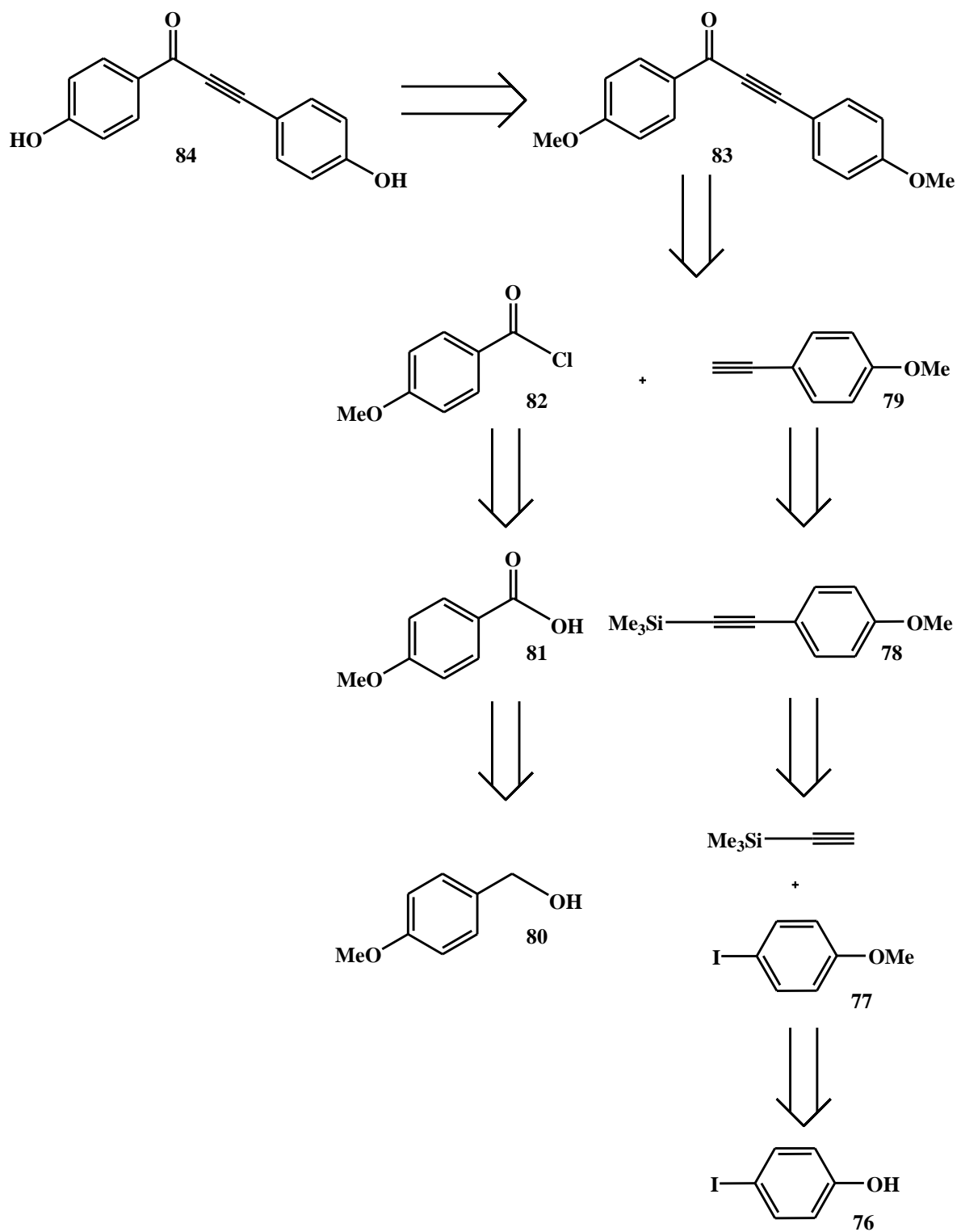
---

---

### 5.3 Síntesis de anemarchalconina.

Muchos metabolitos secundarios que provienen de distintas fuentes naturales contienen en su estructura fragmentos que poseen triples enlaces conjugados con grupos carbonilo, alqueno y arilo. Las inonas representan una parte importante dentro de este tipo de fragmentos, el producto natural anemarchalconina **83** contiene en su estructura un grupo inona, por lo que representa un ejemplo plausible para aplicar la metodología de síntesis de inonas propuesta anteriormente en este trabajo.

En el Esquema 8 se muestra el análisis retrosintético de Anemarchalconina **84**. Es posible obtener el producto natural *Anemarchalconina* a partir de una reacción de desmetilación del compuesto precursor **83** empleando diferentes reactivos para tal propósito. El compuesto **83** se obtiene a partir de un acoplamiento tipo Sonogashira entre **82** y **79** empleando el complejo **62**. El alquino terminal **79** se genera como resultado de la reacción de **78** en presencia de  $K_2CO_3$ , la base permite remover el grupo trimetilsilano. Mediante una reacción de Sonogashira entre **77** y etiniltrimetilsilano en presencia de un complejo de paladio(II) es posible obtener **78**. Se efectúa una reacción de metilación del 4-yodofenol **76** usando un agente alquilante, como  $Me_2SO_4$  para generar el sintón **77**. Cabe mencionar que la metilación del fenol de **76**, es necesaria para evitar la formación de un éster de fenol al reaccionar con el cloruro de ácido **81**. Por otra parte, el cloruro de ácido **82** se obtiene a partir del ácido p-anísico **81** en una reacción de formación de cloruros de acilo usando  $SOCl_2$ . Es posible realizar la obtención de **81** mediante una reacción de oxidación de **80** empleando ácido crómico.



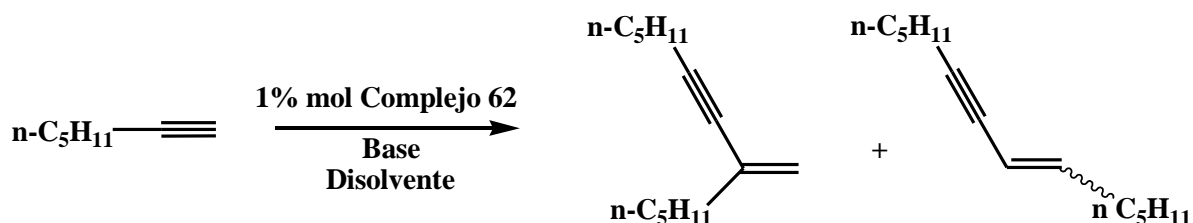
Esquema 8. Análisis retrosintético del producto natural anemarchalconina.

## 6. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

### 6.1 Reacciones de homoacoplamiento.

#### 6.1.1 Obtención de eninos conjugados.

Esquema general de reacción:



A continuación se describen los protocolos que se desarrollaron para obtener las mejores condiciones de reacción de formación de eninos conjugados. En las reacciones de formación de eninos conjugados es posible obtener 3 posibles regioisómeros (Figura 16), sin embargo, en este trabajo al usar el complejo **62** se obtiene como único producto el regioisómero 1,3-disustituido **85**. Es decir la reacción en presencia de **62** tiene un alto grado de regioselectividad.

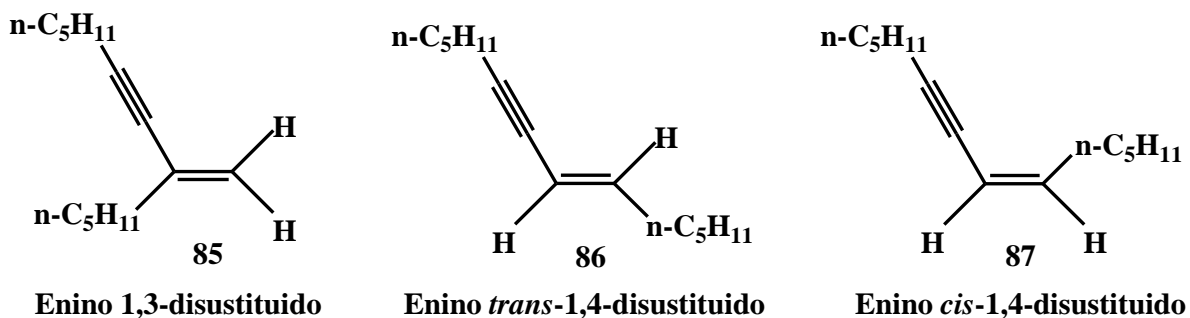


Figura 16. Regioisómeros que pueden formarse en una reacción de homologación de alquinos terminales en presencia de un catalizador de paladio.

Efecto del disolvente. Los disolventes seleccionados para efectuar las pruebas fueron DCE, dioxano,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , DMF y tolueno. Se eligieron las siguientes condiciones de partida: temperatura de  $80\text{ }^\circ\text{C}$ , 0.1 equivalentes del complejo **62** y dos equivalentes de NaOAc. El mejor rendimiento se obtuvo con tolueno, mientras que en DCE, Dioxano y DMF los rendimientos fueron bajos. Al parecer la polaridad del medio de reacción influye en el

---

---

rendimiento, puesto que al aumentar la polaridad del disolvente el rendimiento de la reacción disminuye (Tabla 4).

Tabla 4. Efecto del disolvente en la dimerización del 1-heptino catalizada por el complejo difenilfosfinito de paladio(II).

Número de ensayo	Disolvente	% Rendimiento (85)
1	DCE	17
2	Dioxano	5
3	CH <sub>3</sub> CN	---
4	DMF	8
5	Tolueno	59

Efecto de la base. El efecto de la base se determinó empleando cinco bases diferentes (Tabla 5). Se eligieron las siguientes condiciones de partida: temperatura de 80 °C; 0.1 equivalentes del catalizador **62** dos equivalentes de la base y tolueno como disolvente. El tiempo de reacción fue de 24 h. El mejor rendimiento se obtuvo con NaOAc, mientras que en K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y en TEA los rendimientos se mantuvieron alrededor del 10%. La reacción no procedió al usar KO<sup>t</sup>Bu.

Tabla 5. Efecto la base en la dimerización del 1-heptino catalizada por el complejo difenilfosfinito de paladio(II).

Número de ensayo	Base	% Rendimiento (85)
1	Ninguna	---
2	NaOAc	61
3	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	13
4	Li <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	8
5	KO <sup>t</sup> Bu	---
6	TEA	9

---

---

Efecto de la temperatura. En un esfuerzo por seleccionar la temperatura óptima de reacción, se decidió efectuar la reacción a distintas temperaturas (Tabla 6). De tal modo que a temperaturas en el intervalo de 20 a 60 °C y en un lapso de 24 h la reacción no procede, mientras que a temperaturas de 80 a 100 °C la reacción procede con rendimientos que van de moderados a buenos. Es decir, se observa un efecto determinante de la temperatura en el rendimiento de la reacción, así que es probable que la ruptura del complejo dimérico **62** se efectúe únicamente a temperaturas elevadas. Las condiciones de reacción fueron las mismas que para el caso anterior, 0.05 equivalentes de **62**, 2 equivalentes de NaOAc en tolueno.

Tabla 6. Efecto de la temperatura en la dimerización del 1-heptino catalizada por el complejo **62**.

Número de ensayo	Temperatura (°C)	% Rendimiento (85)
1	Temperatura Ambiente	0
2	40	0
3	60	0
4	80	65
5	100	88

### 6.1.2 Propuesta mecanística

Una de las propuestas mecanísticas más aceptadas en la formación de eninos catalizadas por complejos de paladio<sup>39</sup>, propone que el ciclo catalítico considera lo siguiente: 1) la activación del enlace C-H del alquino terminal, 2) la adición al sistema  $\pi$  del alquino acceptor y 3) la protonación del intermediario de vinilpaladio. En el Esquema 9 se muestra de forma detallada el mecanismo que se propone para la obtención de eninos 1,3-disustituidos en presencia del precursor catalítico **62**, el cual es congruente con los

---

<sup>39</sup> Ritleng, Vincent; Sirlin, Claude; Pfeffer, Michel *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1731-1769.

resultados obtenidos además de que en éste, se incluyen las tres consideraciones mencionadas anteriormente.

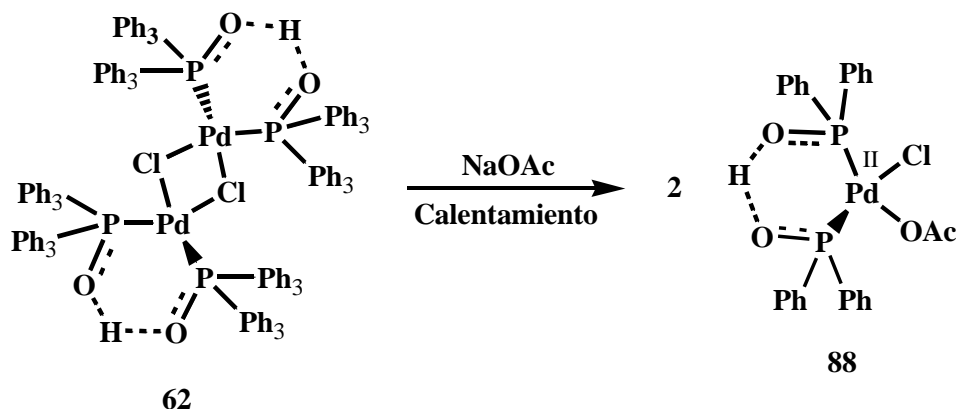
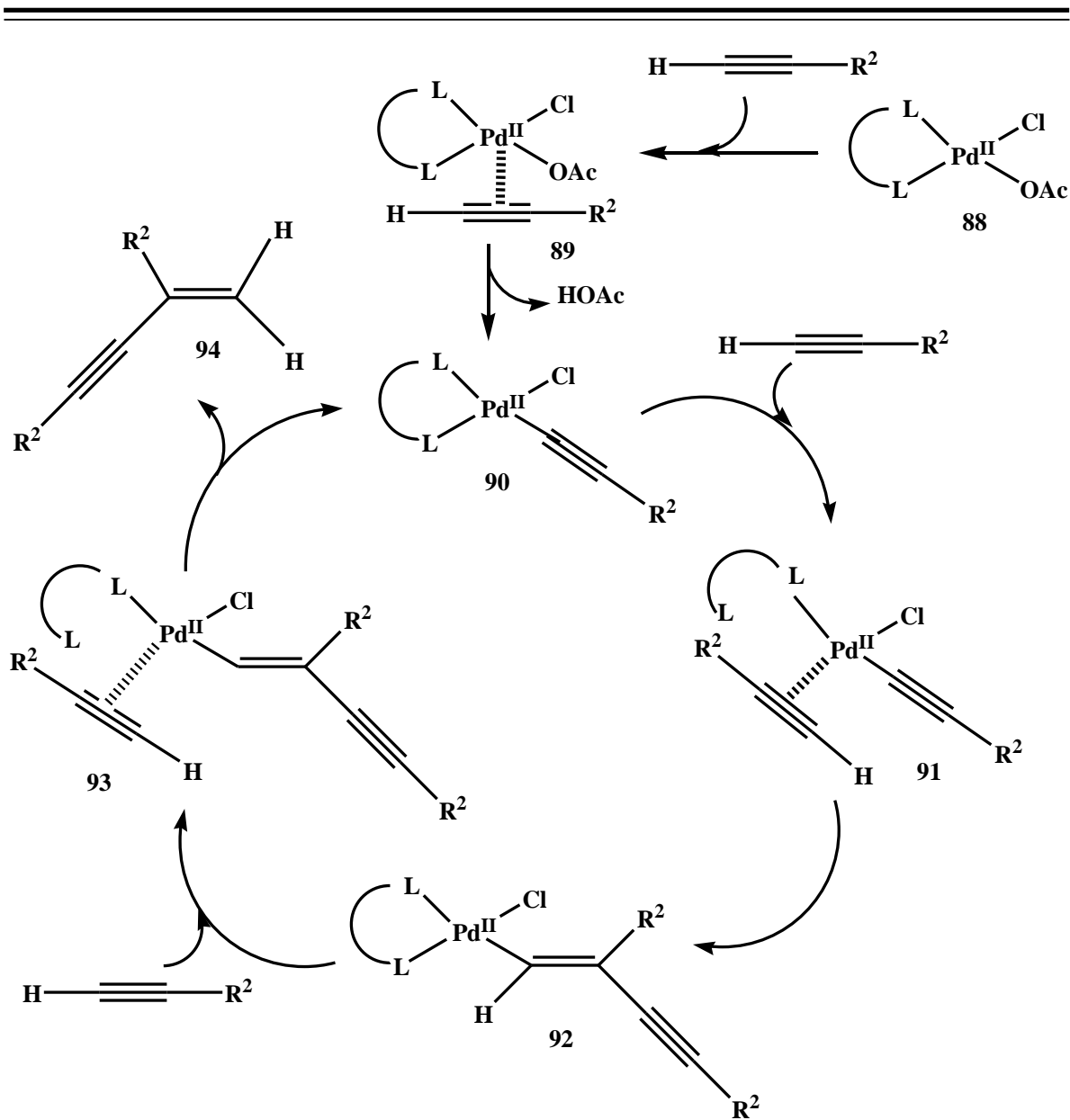


Figura 17. Ruptura del complejo **62** por el acetato de sodio para formar la especie activa de paladio(II) **88**.

En el primer paso se propone la ruptura del complejo **62** por el acetato de sodio para formar la especie activa de paladio(II) **88** (Figura 17), en seguida el enlace triple del alquino terminal se coordina al paladio(II) para dar lugar a **89** (Esquema 9). Posteriormente ocurre una inserción del metal al enlace C-H del alquino terminal para obtener **90** mediante la liberación de ácido acético al medio. En la siguiente etapa se coordina un nuevo enlace triple del siguiente alquino terminal y se obtiene **91**, lo cual es posible por la entrada y salida de ligantes fosfinito en la esfera de coordinación del Pd. A continuación se plantea el paso que puede ser determinante en la regioselectividad de la reacción, es decir, la adición de uno de los alquinos al carbono *sp* que está en posición  $\beta$  al Pd para obtener la especie **92**. La adición ocurre en el carbono que tiene un sustituyente alquilo porque es el lugar con menor impedimento estérico, la adición del alquino al carbono unido al paladio no ocurre debido al impedimento que proporcionan los sustituyentes fenilo del ligante, los cuales no se encuentran en el mismo plano. En el paso subsecuente se propone la formación de una nueva especie de vinil paladio **93**. Por último, una reacción de protonación de la especie de vinil paladio permite la obtención del enino de interés **94** y la regeneración de **90** para continuar con el ciclo catalítico.





Esquema 9. Propuesta mecánica de la formación de eninos 1,3-disustituidos en presencia del precursor catalítico **62**.

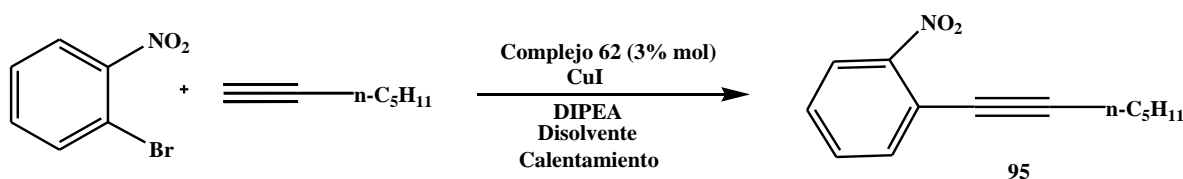
---

---

## 6.2 Reacciones de acoplamiento cruzado.

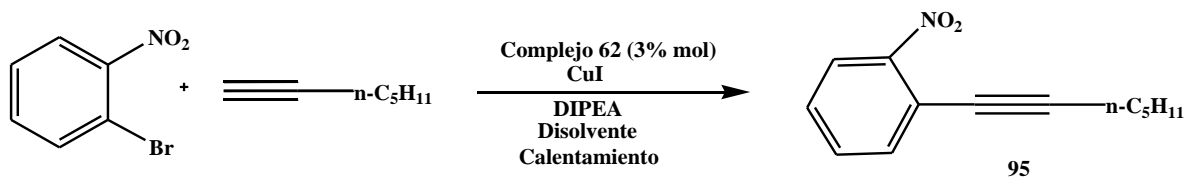
### 6.2.1 Obtención de arilalquinos.

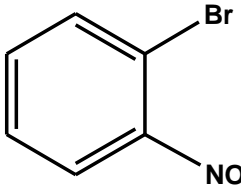
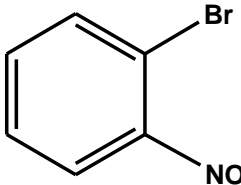
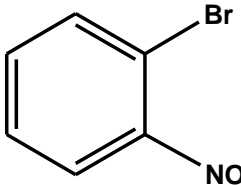
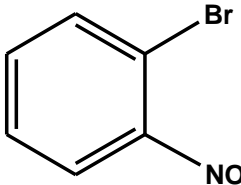
Esquema general de reacción:



En las Tablas 8 y 9 se muestran los resultados de las pruebas realizadas para la síntesis de arilalquinos. Se sabe que la tendencia de reactividad de los halogenuros de arilo en este tipo de acoplamientos aumenta si el halógeno es menos electronegativo, lo que se traduce en la búsqueda de C-X más débiles, para favorecer la adición oxidativa del paladio. Sin embargo, de los datos de la Tabla 8 se observa que la reacción de acoplamiento en presencia de **62** procede de forma favorable al usar un derivado con un halógeno más electronegativo: X = Br. Se observa que la reacción se ve favorecida si el sustituyente del anillo aromático es un electroattractor, como es el caso del grupo nitro en el *o*-Bromonitrobenceno, siempre y cuando la reacción se efectúe en presencia del co-catalizador de cobre. De forma contraria, al usar el halogenuro de arilo que presenta un sustituyente electrodonador en posición *para*, se observa que la reacción no procede en las condiciones de reacción que se estudiaron, aún a pesar de la presencia de la sal de cobre (I). Lo anterior se debe a que el grupo hidroxilo en el *p*-yodofenol, enriquece la densidad electrónica en el anillo aromático y también en el enlace C-I lo que incrementa su estabilidad. Mientras que el grupo nitro reduce la densidad electrónica en el anillo aromático y también en el enlace C-Br haciéndolo menos estable y a su vez más reactivo para facilitar el primer paso del acoplamiento. Dado lo anterior, se deduce que para este caso, el efecto que causan los sustituyentes en el anillo aromático predomina sobre el efecto del halogenuro.

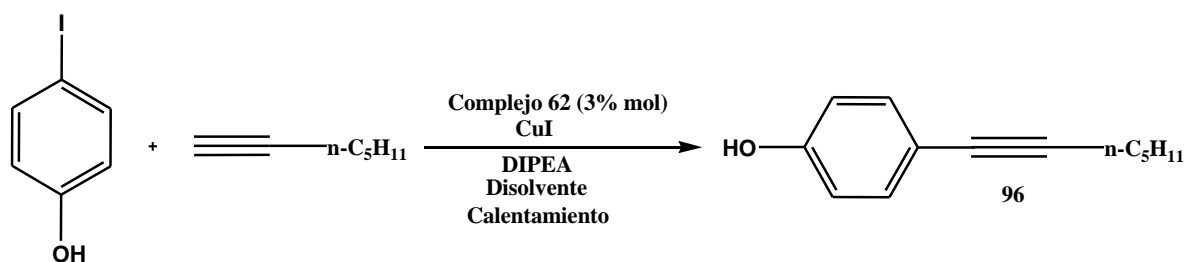
Tabla 7. Reacción de acoplamiento cruzado entre 1-Bromo-2-nitrobenceno y 1-heptino usando el complejo **62**.

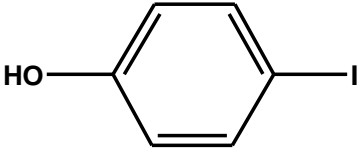
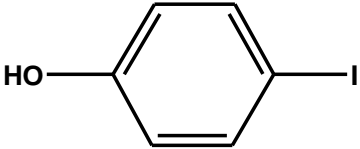
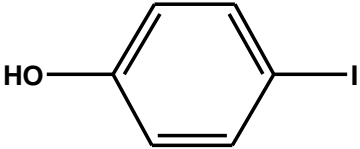
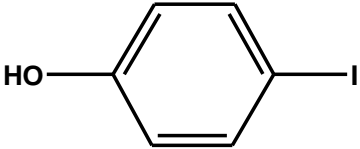


Halogenuro Orgánico (1.2 mmol)	Disolvente	Tiempo de reacción (h)	Arialquino <b>94</b> (Rendimiento %)
	Tolueno	24 <sup>a,c</sup>	84
	Tolueno	24 <sup>c</sup>	0
	DMF	0.17 <sup>a,b</sup>	46
	DMF	0.17 <sup>b</sup>	0

<sup>a</sup>CuI=0.12 mol %; <sup>b</sup>Calentamiento:  $\mu$ w 200 °C, 10 min; <sup>c</sup>Calentamiento: convencional a 80°C.

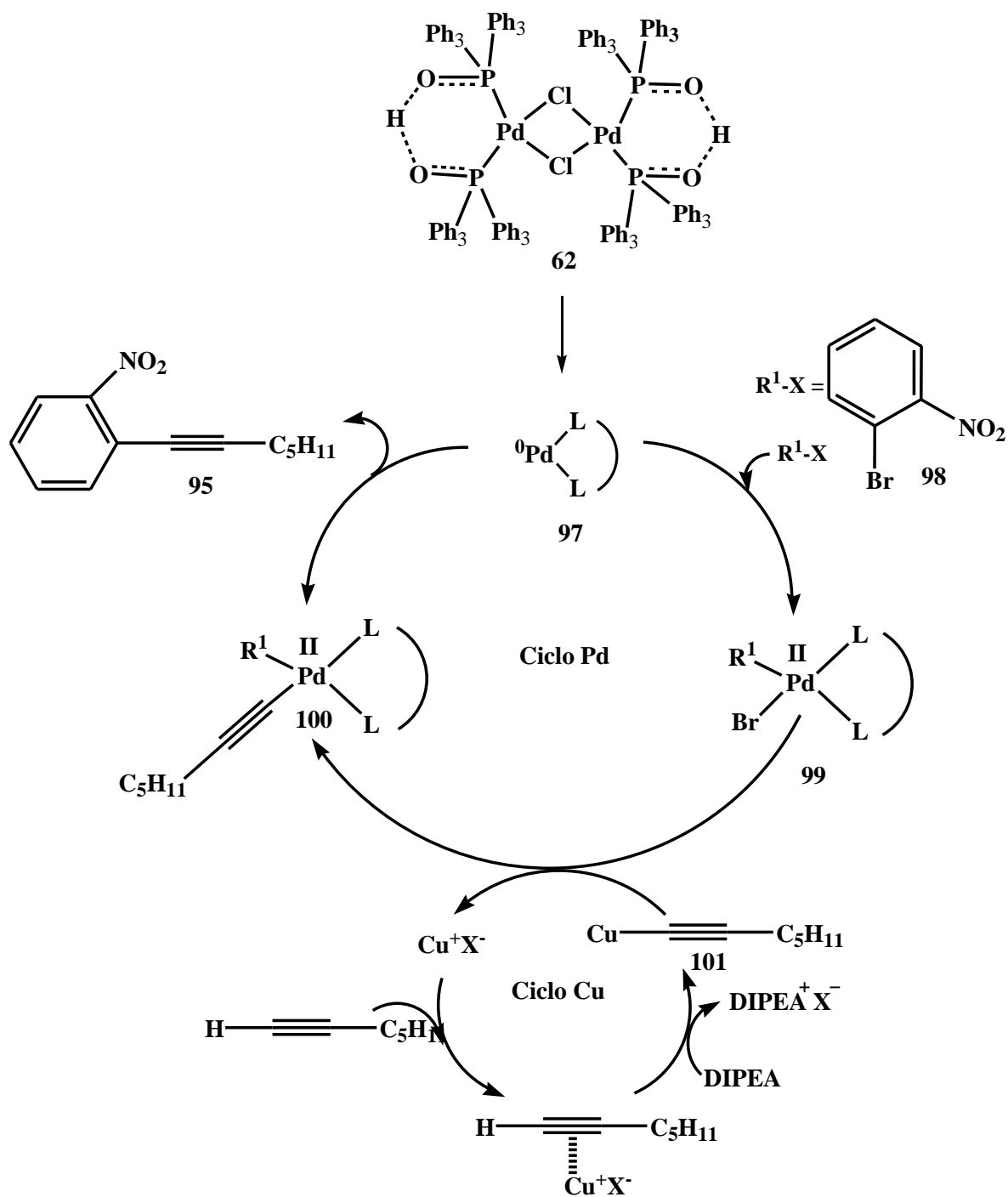
Tabla 8. Reacción de acoplamiento cruzado entre 4-iodofenol y 1-heptino usando el complejo **62**.



Halogenuro Orgánico (1.2 mmol)	Disolvente	Tiempo de reacción (h)	Arialquino <b>94</b> (Rendimiento %)
	Tolueno	48 <sup>a,c</sup>	0
	Tolueno	48 <sup>c</sup>	0
	DMF	0.17 <sup>a,b</sup>	0
	DMF	0.17	0

<sup>a</sup>CuI=0.12 mol %; <sup>b</sup>Calentamiento:  $\mu$ w 200 °C, 10 min; <sup>c</sup>Calentamiento: convencional a 80°C.

### 6.2.1.1 Propuesta mecánica.

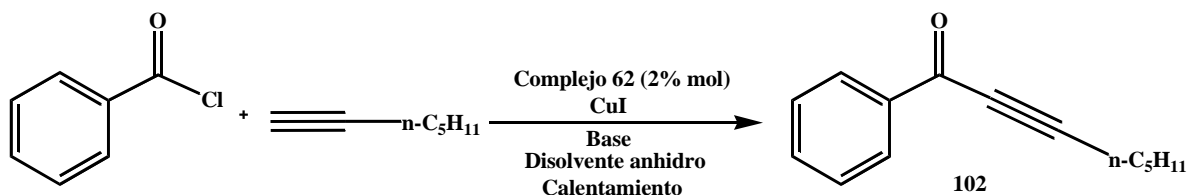


Esquema 10. Propuesta mecánica del acoplamiento del *o*-bromonitrobenceno y 1-heptino en presencia de **62**.

Es importante resaltar el hecho de que el uso del CuI es indispensable para que se efectúe la reacción de acoplamiento del *o*-bromonitrobenceno y el 1-heptino en presencia de **62**. De acuerdo con lo antes mencionado, la propuesta mecanística para la reacción de Sonogashira en presencia de CuI empleando el compuesto **62** se muestra en el Esquema 10 e involucra dos ciclos, el del paladio y el del cobre. El ciclo del paladio se inicia con una adición oxidativa de la especie activa de paladio (0) **97** al bromuro de arilo **98**, el producto de esta reacción **99** participa en una reacción de metátesis con un acetiluro de cobre **101**, en donde la formación de una sal de CuBr favorece la reacción de formación del siguiente intermediario **100**. Finalmente el arilalquino **95**, es el resultado de una eliminación reductiva que permite regenerar el catalizador **97**. Cabe mencionar que el acetiluro de Cu (I) **101** se forma previamente en el ciclo del cobre con ayuda de la base DIPEA.

## 6.2.2 Obtención de inonas.

Esquema de reacción

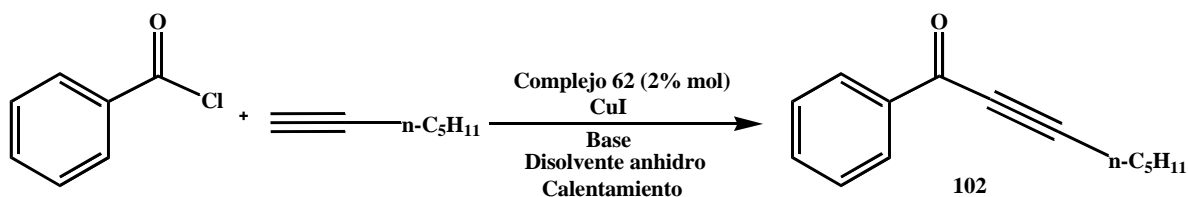


Los protocolos que se desarrollaron para obtener las mejores condiciones de reacción de formación de inonas se describen a continuación.

Efecto de la base y del disolvente. Se usaron tres bases que se combinaron con tres disolventes apróticos de diferente polaridad para efectuar la reacción, de modo que se obtuvieron nueve datos que se numeran en la Tabla 9. Se eligieron las siguientes condiciones de partida: 1.3 equivalentes del cloruro de benzoilo, 1 equivalente del alquino terminal, 0.02 equivalentes del complejo **62**, 0.06 equivalentes de CuI y 1.3 equivalentes de la base correspondiente que se disolvieron en 6 mL de disolvente y se agitaron durante 24 h a temperatura ambiente. En los tres casos en los cuales se usó TEA los rendimientos

fueron bajos. Sin embargo, al usar  $K_2CO_3$ , se obtuvieron rendimientos aún más bajos. Al combinar la base NaOAc con los tres disolventes en cuestión, sólo se logró recuperar los compuestos de partida y el producto de Glaser. Finalmente, la combinación más aceptable de las nueve posibles fue la realizada con THF y TEA, con la que se obtuvo la inona correspondiente con 38 % de rendimiento.

Tabla 9. Efecto de la base y del disolvente en la reacción de formación de **102** catalizada por el complejo difenilfosfinito de paladio (II).



No. de Reacción	Disolvente	Base (2 equivalentes)	Rendimiento %
1	THF	NaOAc	0
2	THF	$K_2CO_3$	8
3	THF	TEA	38
4	Tolueno	NaOAc	0
5	Tolueno	$K_2CO_3$	5
6	Tolueno	TEA	19
7	DMF	NaOAc	0
8	DMF	$K_2CO_3$	0
9	DMF	TEA	13

Condiciones: 24 h, T.A.

Con los datos anteriores es fácil deducir que la base ejerce un efecto notable en los rendimientos de la reacción. Es probable que la baja o nula solubilidad de las bases NaOAc y  $K_2CO_3$  en el medio de reacción sea el factor que impide el avance de la misma.

---

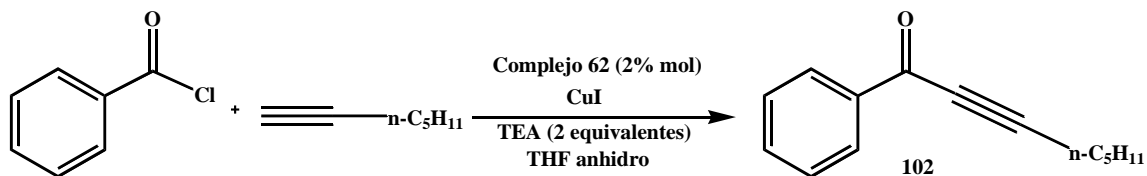
---

Asimismo, el disolvente también ejerce efecto en el rendimiento de la reacción, aunque no de manera tan significativa como lo hace la base. El mejor resultado se obtuvo usando THF, el cual, es de mediana polaridad con respecto a los otros dos disolventes usados.

Efecto de la temperatura. Se decidió efectuar la reacción a distintas temperaturas con la finalidad de comparar los porcentajes de rendimiento de cada una (Tabla 10). Se eligieron las siguientes condiciones de reacción: 1.3 equivalentes del cloruro de benzoilo, 1 equivalente del alquino terminal, 0.02 equivalentes del complejo **62**, 0.06 equivalentes de CuI y dos equivalentes de la base correspondiente que se disolvieron en 4 mL de THF y se agitaron durante el periodo de tiempo que se indica en la Tabla 10. El dato de referencia, lo representa el porcentaje de rendimiento encontrado en el protocolo anterior, es decir 38 % después de mantener la mezcla de reacción en agitación durante 24 h. En cambio, al elevar la temperatura a 50 °C y agitar durante 15 h, el rendimiento aumentó a 52 %. El rendimiento aumentó en forma considerable al calentar en el intervalo de temperaturas de 60 a 80 °C. De esta forma, se logró disminuir el tiempo de reacción al efectuar la reacción en dicho intervalo de temperaturas.

En este apartado, es importante destacar que el complejo **62** cataliza la formación de la inona en las condiciones estudiadas, aún sin necesidad de calentar el seno de la reacción, a diferencia de la reacción de obtención de eninos, en la cual es necesario calentar por arriba de los 80 °C para que el rendimiento de la reacción aumente. Este hecho se atribuye a la presencia de la sal de cobre(I) presente en el medio.

Tabla 10. Efecto de temperatura en la reacción de formación de **102** catalizada por el complejo difenilfosfinito de paladio(II) **62**.

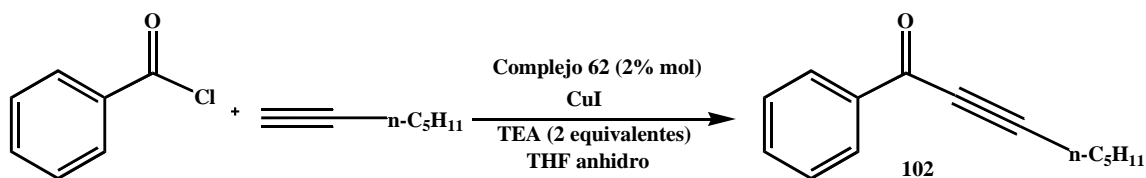


Entrada	Temperatura °C	Tiempo (h)	Rendimiento %
1	TA	24	38 <sup>a</sup>
2	50	15	52 <sup>b</sup>
3	60	24	64 <sup>b</sup>
4	80	15	70 <sup>b</sup>

Calentamiento con microondas. En la Tabla 11 se muestran los resultados de realizar la reacción de obtención de la inona **102** con radiación de microondas. Se probaron tres temperaturas, el mejor rendimiento se obtuvo al calentar a 100 °C, mientras que a 200 °C no se observa la formación del producto de acoplamiento. Al comparar los rendimientos obtenidos usando calentamiento convencional y los que resultan calentando con radiación de microondas, se deduce que es posible abatir considerablemente los tiempos de reacción al emplear este tipo de radiación electromagnética, lo que pone de manifiesto la importancia de las microondas como una herramienta en síntesis orgánica.

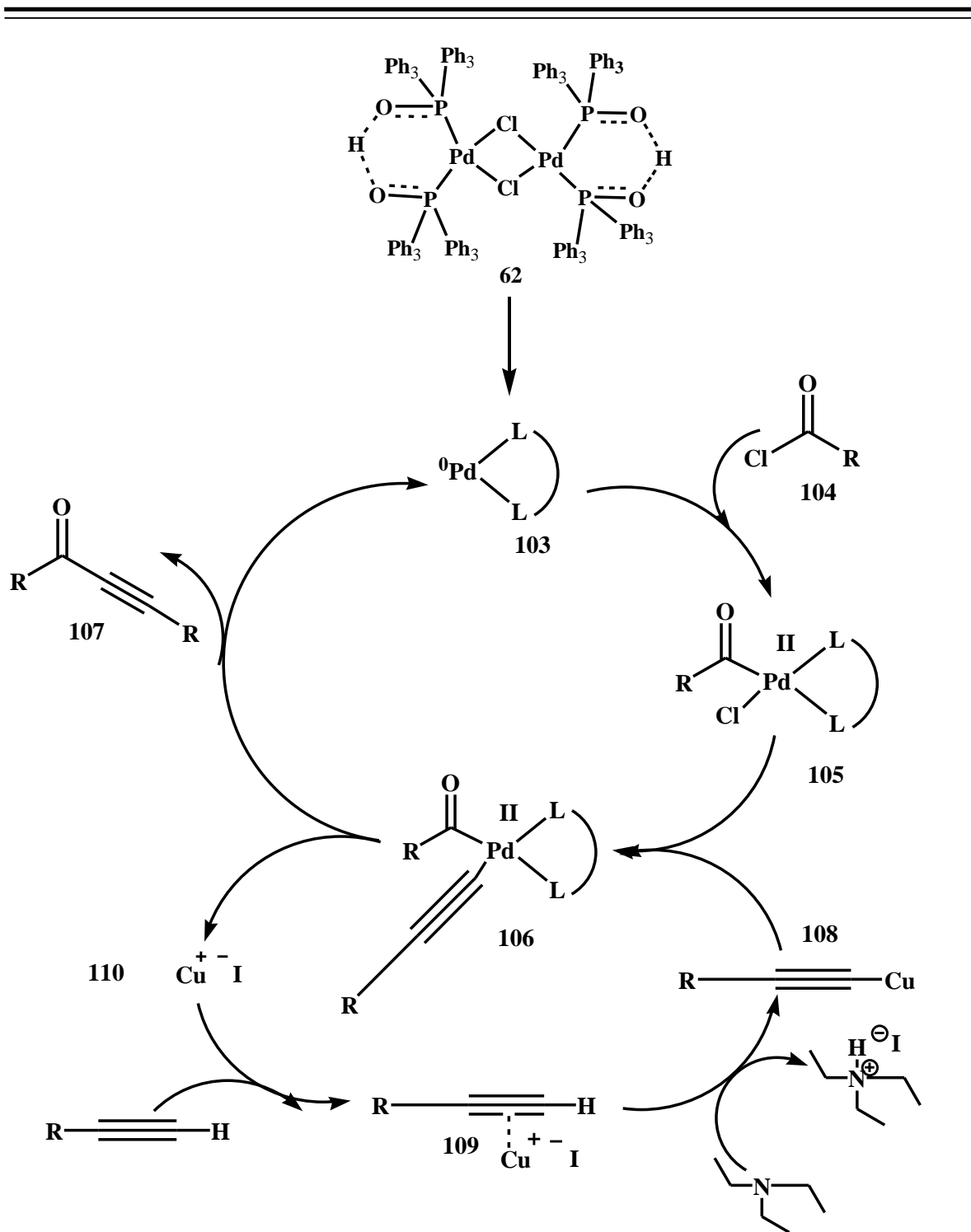


Tabla 11. Efecto de temperatura y el tiempo de reacción en la reacción de formación de **102**, en presencia del complejo **62** y empleando radiación de microondas.



Entrada	Temperatura °C	Tiempo de reacción (min)	Rendimiento %
1	80	10	63
2	100	20	76
3	200	20	0

El mecanismo que se propone para la reacción de Sonogashira para la obtención de **102** en presencia de **62** se muestra en la Esquema 11 y consiste en la unión de dos ciclos catalíticos: el ciclo del paladio y el del cobre. El primer paso involucra la ruptura del complejo dimérico **62** que da lugar a la obtención de la especie activa de Pd(O) **103** que cataliza los pasos subsecuentes. La adición oxidativa es el paso más lento de la reacción y se efectúa entre la especie **103** y el cloruro de acilo **104**. La fuerza motriz del ciclo catalítico la representa la formación de una sal de cloruro de cobre como subproducto de una reacción de metátesis entre **105** y el acetiluro de cobre **108**. Finalmente, se obtiene la inona correspondiente **107** mediante una reacción de eliminación reductiva, a partir de la cual es posible regenerar el catalizador **103**.



Esquema 11. Mecanismo de formación de ynonas en presencia del precursor catalítico **62**.

---

---

### 6.3 Síntesis de la 1,3-bis(4-metoxifenil)prop-2-in-1-ona **83**: precursor del producto natural anemarchalconina.

Los rizomas de la *Anemarrhena asphodeloides* Bunge (Liliaceae) han sido usadas como una medicina tradicional debido a sus propiedades curativas contra el dolor, también es usada como antidiabético, antiflogístico, antipirético, diurético y como un sedante. Esta planta crece principalmente en Korea, China y Japón. Los estudios fitoquímicos que existen en la actualidad acerca de esta especie reportan la presencia de xantonas y saponinas esteroidales, estos compuestos presentan actividad biológica, de manera que causan efectos antidiabéticos, anticancerígenos, antioxidantes, antifúngicos y antidepresivos.<sup>40</sup>

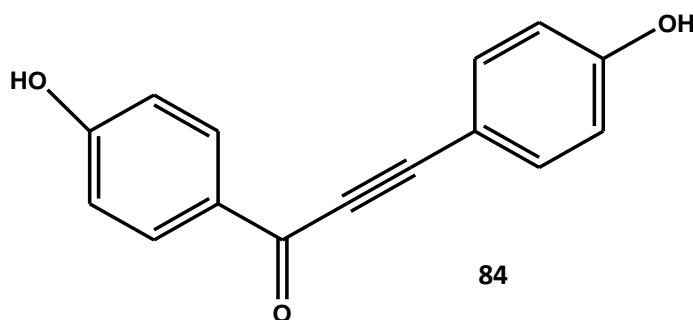


Figura 18. Representación de la estructura del producto natural Anemarchalconina **69**.

Un estudio reciente<sup>3</sup> de la especie *Anemarrhena asphodeloides* reveló la presencia de un compuesto que anteriormente no había sido identificado, el compuesto Anemarchalconina **84** cuya estructura se muestra en la Figura 18, exhibe un efecto muy potente en la inhibición de la diferenciación de preadipositos, es decir, impide la formación de células del tejido adiposo. Los productos naturales, como es el caso de Anemarchalconina, son muy importantes porque pueden ser empleados como principios activos de fármacos. Sin embargo, como su nombre lo indica son moléculas producidas por seres vivos y para extraerlos es necesario llevar a cabo una metodología experimental elaborada, costosa y poco eficiente para escalarla a grandes proporciones. La aplicación de la síntesis orgánica en la obtención de productos naturales es muy importante, debido

---

<sup>40</sup> Youn, Joung Ui; Lee, Seul, Ye; Jeong, Hanna; Lee, Jun; Nam, Joo-Won; Lee, Yoo Jin; Hwang, Eun Sook; Lee, Je-Hyun; Lee, Dongho; Kang, Sik Sam; Seo, Eun-Kyoung *J. Nat. Prod.* **2009**, 72, 1895-1898.

a que en muchos casos permite minimizar el tiempo y el costo de obtención del compuesto y a su vez elevar la producción del mismo a una escala mayor. Como se mencionó anteriormente, la estrategia de síntesis empleada para obtener el precursor del compuesto anemarchalconina fue una síntesis convergente, en la Figura 19 se muestra la ruta sintética de los intermediarios **79** y **82**, los cuales mediante el acoplamiento C-C se unen para formar el precursor de anemarchalconina **83** (Figura 20).

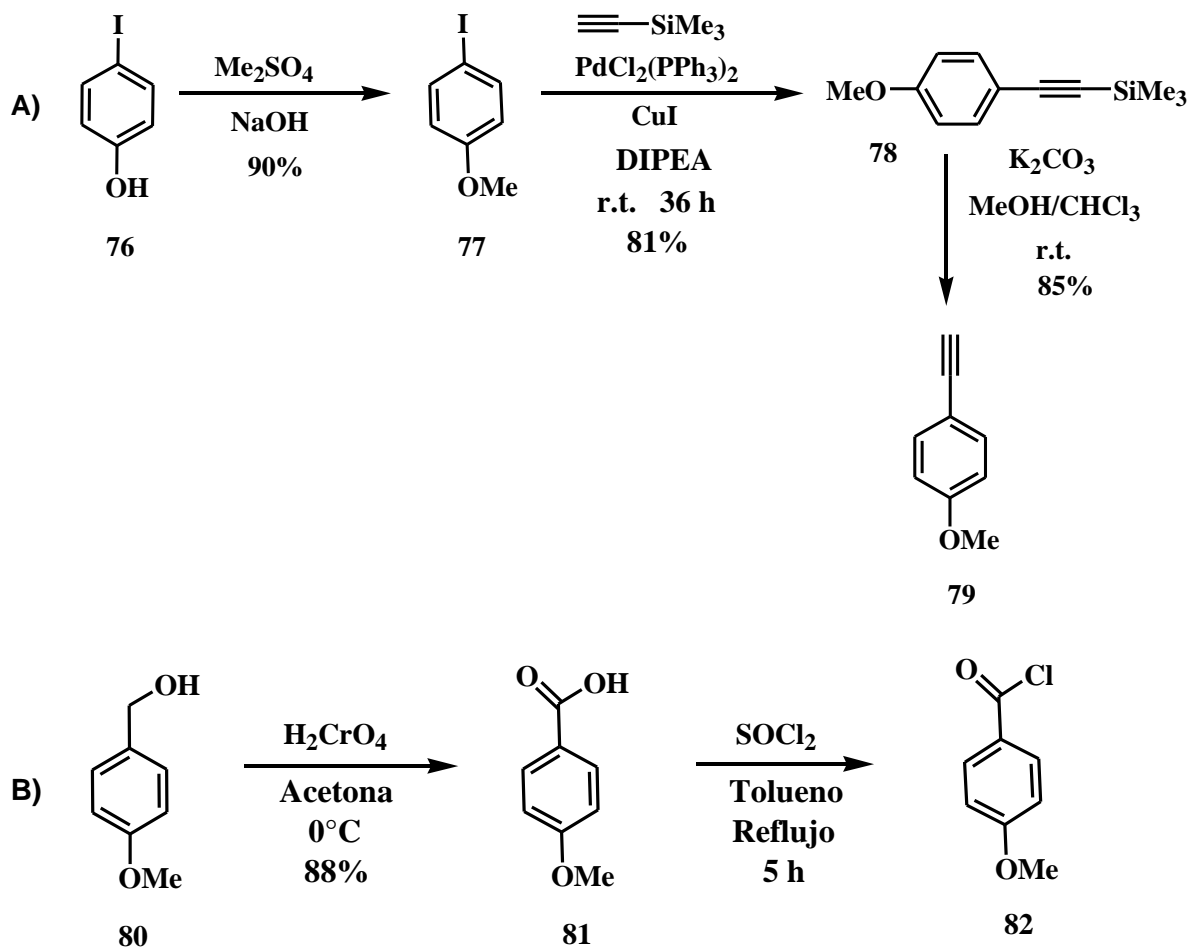


Figura 19. Ruta sintética de los sintones **79** y **82**.

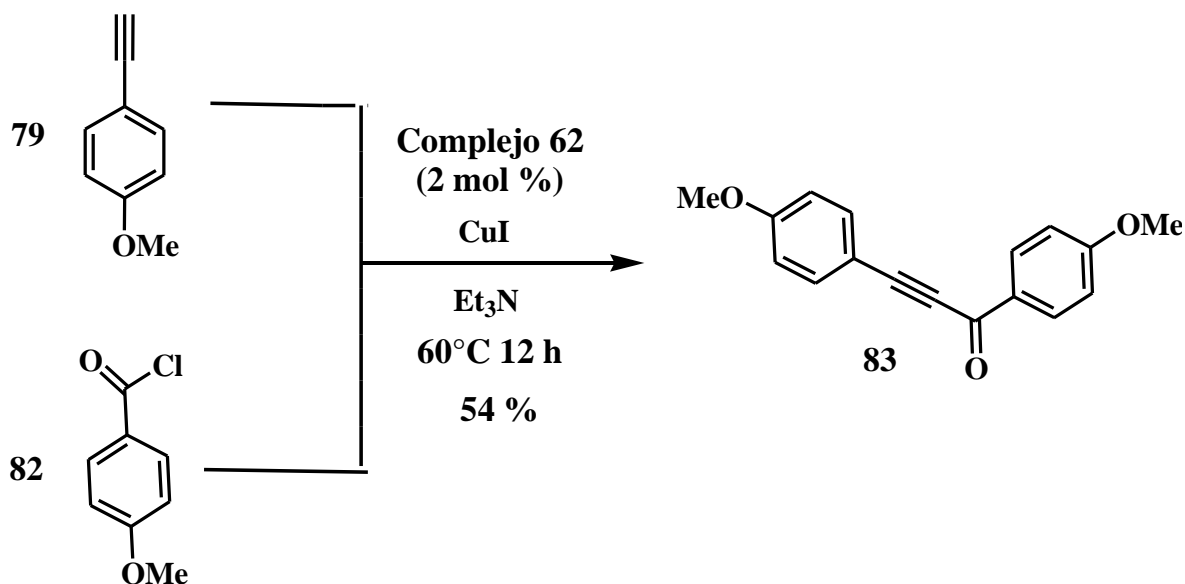


Figura 20. Ruta sintética del precursor **83** de Anermarchalconina.

### 6.3.1 Obtención del 4-metoxiyodobenceno **77**.

El primer paso de la metodología de síntesis consistió en la metilación del grupo hidroxilo del *p*-yodofenol **76**. Esta reacción se llevó a cabo usando el agente alquilante Me<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Como resultado de la metilación se obtuvo **77** como un sólido blanco. En el espectro de RMN <sup>1</sup>H del 4-metoxi-yodobenceno se observa un sistema AA'BB' en δ 7.55 y 6.68, que se asignó a los protones del anillo aromático en posiciones 2,6 y 3,5 respectivamente. Para los protones del grupo metilo se observa un singulete en δ 3.78. El rendimiento de la reacción fue del 90 %.

### 6.3.2 Obtención del 4-Metoxi-1-(trimetilsililetinil)benceno **78**.

El compuesto se obtuvo mediante la metodología descrita por Pirali y colaboradores en 2007, es decir, mediante una reacción de Sonogashira usando el precursor PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CuI, DIPEA, en tolueno y a temperatura ambiente durante 36 h, el rendimiento fue de 81%. Además se implementó el uso del complejo **62** en la reacción de acoplamiento, siguiendo las mismas condiciones de reacción descritas por Pirali<sup>41</sup>. Después de 24 y 48 h solo se observó la formación del producto de Glaser, es decir de la dimerización del alquino. Así que la mezcla se sometió a calentamiento de 50 °C, durante 24 h y la reacción

<sup>41</sup> Pirali, T.; Gatti, S.; Di Brocco, R.; Tacchi, S.; Zaninetti, R.; Brunelli, E.; Massarotti, A.; Sorba, G.; Canonico, P. L.; Moro, L.; Genazzani, A. A.; Tron, G. C.; Billington, R. A. *ChemMedChem*. **2007**, *2*, 437-440.

---

---

no procedió. Finalmente se probó la temperatura de 70 °C y fue posible aislar el compuesto esperado **78** con un 61 % de rendimiento en 10 h. De esta forma se reafirma el hecho de que el complejo **62** puede ser usado para catalizar reacciones de Sonogashira. De lo anterior es interesante resaltar el hecho de que para que el precursor catalítico **62** se active y efectúe la reacción es necesario calentar por encima de los 65 °C mientras que el precursor usado comúnmente en la literatura no necesita calentamiento para llevar a cabo su función, lo cual aparentemente podría representar una desventaja en el uso de **62**, sin embargo, la reacción se efectúa en menor tiempo al usar el precursor **62**. La divergencia en el rendimiento de reacción se le atribuye a que al aumentar la temperatura el alquino se volatiliza debido a su bajo punto de ebullición.

El arilalquino **78** se aisló como un líquido amarillo intenso. La caracterización del producto puro de dicha reacción se realizó por RMN <sup>1</sup>H, en el que también se observa un sistema AA'BB' en δ 7.41 y 6.82, el cual concuerda con la sustitución del anillo aromático y que se le atribuye a los protones 2-6 y 3-5 del anillo aromático respectivamente. Los protones del metilo muestran un singulete en δ 3.81. El espectro presenta un singulete en δ 0.2 que se asigna a los protones de los metilos unidos al átomo de silicio.

### **6.3.3 Obtención del 1-etinil-4-metoxibenceno 79.**

La desprotección del grupo trimetilsilano de **78**, se realizó en condiciones suaves de reacción, es decir, se empleó como base carbonato de potasio, metanol y cloroformo (1:1) como mezcla de disolventes y se dejó en agitación durante 24 h. El 1-etinil-4-metoxibenceno **79** se obtuvo como un líquido ligeramente amarillo y se caracterizó mediante RMN <sup>1</sup>H. En el espectro se observa de igual forma el sistema AA'BB' en δ 7.46 y 6.87 que corresponden a los protones 2-6 y 3-5 del anillo aromático respectivamente. En δ 3.84 se observa un singulete que se asigna a los protones del metilo del grupo metoxilo. Al hacer la comparación del espectro del producto con respecto a la materia prima, es posible notar la desaparición del conjunto de señales ubicadas alrededor de 0 ppm del grupo protector y la aparición de la señal en δ 3.02 del protón acetilénico.

---

---

#### 6.3.4 Obtención del Ácido 4-metoxibenzóico 81.

En la segunda etapa de la síntesis se obtuvo el agente acoplante restante para efectuar la reacción de formación de inonas. El alcohol 4-metoxibencílico **80** se oxidó al ácido correspondiente usando ácido crómico (reactivo de Jones). Se obtuvo el ácido *p*-anísico como un sólido blanco que fue caracterizado por RMN <sup>1</sup>H. El sistema AA'BB' ( $\delta$  7.9 y 7.0) corresponde con los protones 2-6 y 3-5. Los protones del metilo se asignan a un singulete en  $\delta$  3.8.

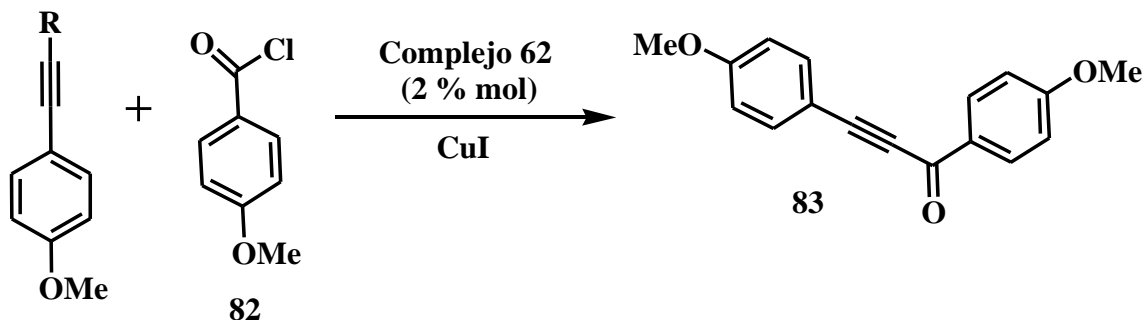
#### 6.3.5 Obtención del cloruro de 4-metoxibenzoilo 82.

Se preparó el cloruro de ácido correspondiente con la finalidad de activar el carbono del grupo funcional carbonilo. El producto de la reacción se obtuvo con 90 % de rendimiento como un líquido traslúcido, el cual, se usó en la siguiente reacción como producto crudo.

#### 6.3.6 Síntesis de la 1,3-bis(4-metoxifenil)prop-2-in-1-ona 83.

Finalmente los fragmentos Cloruro de 4-metoxibenzoilo **83** y 1-etinil-4-metoxibenceno **69** convergen en la reacción de Sonogashira, para la formación de inonas. En un intento por suprimir pasos en la síntesis total de Anemarchalconina, se implementaron diversas modificaciones al protocolo de obtención de inonas en presencia del precursor **62**, en la Tabla 12 se enlistan las pruebas que permitieron optimizar las condiciones de reacción para la obtención del compuesto en cuestión. En primera instancia se decidió intentar el acoplamiento entre el alquino sililado **78** y **82** en presencia de **62**, a este tipo de reacciones entre alquinos protegidos con grupos silanos y halogenuros de arilo se les denominan reacciones de sila-Sonogashira y son de gran utilidad debido al ahorro en el paso de liberación del alquino terminal. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante 48 h a 60 °C y no se observó la formación de la inona correspondiente. Dado que la reacción de sila-Sonogashira no procedió en estas condiciones de reacción, se intentó realizar la desprotección *in situ* del alquino **78**, lo que permitiría de igual forma el ahorro en los pasos de síntesis. De tal manera que, en este caso el alquino se agregó lentamente al matraz que contenía el cloruro de acilo, la base TBAF, el compuesto **62**, CuI y NaOAc. La reacción se mantuvo a 60 °C durante 24 h y el producto se aisló con tan solo 8 % de rendimiento.

Tabla 12. Reacción de acoplamiento del cloruro de 4-metoxibenzoilo y un alquino en presencia de **62**.



R (1 mmol)	Base	Tiempo de reacción (h)	Disolvente	Producto 83 (% rendimiento)
TMS	NaOAc 2 equiv	48	THF	0
TMS	NaOAc, 2 equiv TBAF, 1.5 equiv	48	THF	8
		48		11
H	NaOAc 2 equiv	0.25 <sup>a</sup>	THF	0 <sup>b</sup>
		0.30 <sup>a</sup>		0 <sup>b</sup>
H	TEA 2 equiv	24	THF	20
H	TEA	24	TEA	54

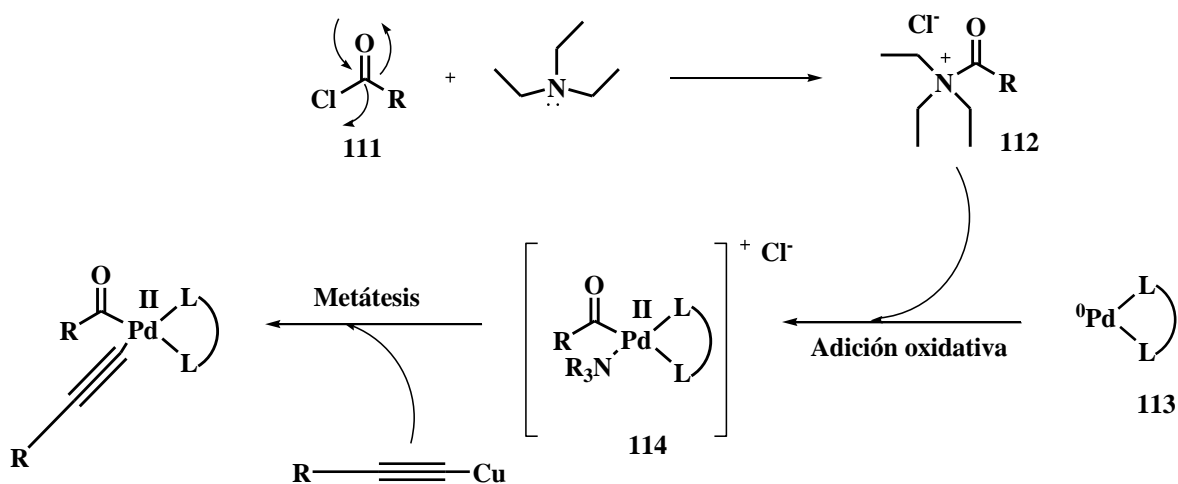
Condiciones generales de reacción: 1.33 mmol de cloruro de acilo, 0.02 mmol de **62**, 0.1 mmol de CuI y calentamiento a 60 °C.

<sup>a</sup> Calentamiento en microondas: T = 100 °C. <sup>b</sup> Únicamente se observó la formación del producto de Glaser en baja proporción.

Posteriormente, se repitió la reacción de acoplamiento para la obtención de la inona, usando las condiciones óptimas de reacción en presencia de **62** y que se discutieron en el capítulo anterior. La reacción se monitoreó por periodos de 2 horas hasta 24 h, al término de las cuales la reacción se detuvo y la inona se aisló y purificó con 11 % de rendimiento.



El rendimiento de la reacción sólo aumentó 3 % en la mitad del tiempo con respecto al caso anterior. Lo que permite deducir que la reacción de acoplamiento procede lentamente en las condiciones establecidas con anterioridad para la formación de inonas, lo cual, se puede atribuir a que el cloruro de acilo posee un grupo electrodonador en posición 4, es decir, un grupo metoxilo que dona densidad electrónica al anillo aromático lo cual se traduce en un incremento en la estabilidad del cloruro de acilo por lo que la adición oxidativa se vuelve más lenta. Se realizó un tercer ensayo en el que sustituyó la base NaOAc por TEA el rendimiento aumentó a 21 % en 24 h. Finalmente, con base en el aumento del rendimiento de la reacción al usar TEA, se efectuó un último ensayo en el que se usó TEA como disolvente y base a la vez. El resultado fue el aislamiento de la inona correspondiente en 54 % de rendimiento al término de 24 h. El hecho de agregar TEA en exceso fue determinante para aumentar el rendimiento de la reacción, por lo que se propone que antes de que se inicie el ciclo catalítico, ocurre una reacción entre la TEA y el cloruro de acilo **111** como se muestra en el Esquema 12, para formar **112**, la cual se presume es una especie muy reactiva. La especie catalíticamente activa de paladio(0) **113** se adiciona oxidativamente a **112**, para dar lugar al complejo de paladio catiónico **114**, mismo que participa en una reacción de metátesis con el acetiluro de cobre para continuar con el ciclo catalítico.



Esquema 12. Activación del cloruro de acilo **111** mediante una reacción con TEA y su participación en la primera etapa del ciclo catalítico, es decir en la adición oxidativa.

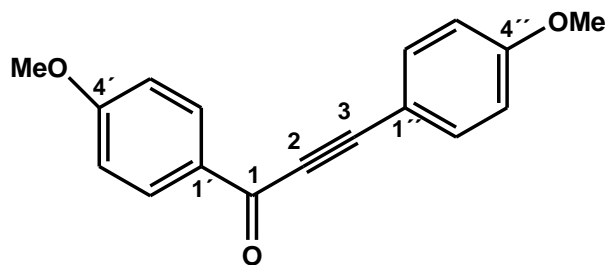


Figura 21. Representación de la estructura de 1,3-bis(4-metoxifenil)prop-2-in-1-ona **82**.

De los ensayos anteriores fue posible aislar la inona **82** (Figura 20) como un sólido de color amarillo claro. El compuesto puro se caracterizó por RMN  $^1\text{H}$  y RMN  $^{13}\text{C}$ . En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  se observan dos sistemas AA'BB', el primero aparece en  $\delta$  8.19 y 6.93 que se asignan a los protones 2'-6' y 3'-5' respectivamente. El segundo sistema se asigna en  $\delta$  7.63 y 6.99 y representa a los protones 2''-6'' y 3''-5'' respectivamente. En  $\delta$  3.90 y 3.86 se observan dos singuletes para los protones de los metilos de los grupos metoxilo unidos a los anillos aromáticos. En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  la señal que aparece en  $\delta$  176.7 (C-1) demuestra la presencia del grupo carbonilo de cetona conjugado con un enlace triple. En  $\delta$  164.3 y 161.6 hay dos señales de carbonos cuaternarios que se asignan a los carbonos 4' y 4'' respectivamente. En  $\delta$  134.9 y en 131.9 se observan dos señales que se vinculan a cuatro carbonos aromáticos (CH): C-2''-C6'' y C-2'-C6' respectivamente. En  $\delta$  114.4 y 113.8 se distinguen dos señales que se asignan a cuatro carbonos aromáticos (CH): C-3''-C5'' y C-3'-C5' respectivamente. Las señales generadas por los carbonos *ipso* del anillo aromático C-1' y C-1'' se presentan en  $\delta$  130.5 y en 112.2 respectivamente. La presencia de un triple enlace se corrobora por la presencia de dos carbonos cuaternarios en  $\delta$  93.4 y 86.8 (C-2 y C-3). A continuación, en  $\delta$  55.6 y 55.4 se observan dos señales de carbonos base de oxígeno y se asignan a los grupos metoxilo unidos a los anillos aromáticos.

---

---

## 7. CONCLUSIONES

- Se demuestra que es posible activar el enlace C-H de alquinos terminales mediante el uso del complejo dimérico difenilfosfinito de paladio(II) **62**, para obtener productos de homoacoplamiento y acoplamiento cruzado.
- Mediante la implementación de reacciones de acoplamiento C-C en presencia del complejo dimérico difenilfosfinito de paladio(II) **62** en diversos protocolos de síntesis, fue posible encontrar las condiciones óptimas de reacción para la obtención de eninos conjugados, alquinos disustituidos e inonas.
- La modificación a la metodología para la formación de inonas en presencia del complejo difenilfosfinito de paladio(II) **62**, permite la obtención de un precursor **82** del producto natural Anemarchalconina, en un rendimiento aceptable.

---

---

## **8. PARTE EXPERIMENTAL.**

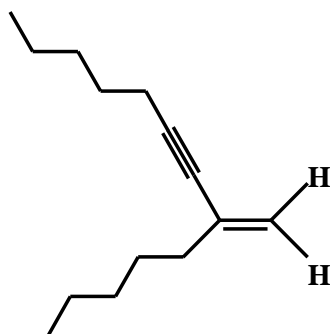
### **8.1 Métodos Generales**

Los reactivos y disolventes que se emplearon para efectuar las reacciones son de marca Aldrich y se usaron sin ningún tratamiento posterior. Los disolventes utilizados para purificar los compuestos se destilaron conforme a métodos descritos. Los rendimientos que se determinaron espectroscopia de resonancia magnética nuclear ( $^1\text{H}$ ) son referidos a muestras homogéneas. Las reacciones se monitorearon usando CCF con placas de sílica gel de 0.2 mm Macherey-Nagel. Los reveladores usados en CCF fueron: una lámpara de UV de onda corta y una disolución acuosa de sulfato cérico al 1%. En las columnas cromatográficas flash se utilizó sílica gel de malla 230-400 de marca Macherey-Nagel. Los experimentos de irradiación por microondas se efectuaron en un reactor de microondas Monowave 300 monomodal. Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fischer-Jhons y no están corregidos. Los espectros de IR fueron determinados en pastilla o película en un espectrofotómetro Bruker Tensor-27 y solo se describen las señales de diagnóstico en  $\text{cm}^{-1}$ . Los espectros de resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  se obtuvieron en los espectrómetros: Jeol de 300 MHz, Varian-Gemini de 200 MHz y Varian Unity de 300 MHz. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) de los espectros están dados en partes por millón (ppm) y se referenciaron a estándares internos tales como: TMS (0.00 ppm) y  $\text{CDCl}_3$  (7.26 ppm  $^1\text{H}$ , 77.0 ppm  $^{13}\text{C}$ ). Las constantes de acoplamiento se indican en Hz.

### **8.2 Desarrollo de la metodología experimental.**

#### **8.2.1 Procedimiento general para el acoplamiento de alquinos homólogos.**

En un matraz bola que contenía 3 mL de disolvente se agregó 1-heptino (500 mg, 5.2 mmol), la disolución resultante se mantuvo en agitación y una vez que se obtuvo una mezcla homogénea se agregaron el catalizador de paladio (50 mg, 0.05 mmol) y la base (10.4 mmol). La disolución continuó en agitación y se calentó a 80 °C hasta la desaparición de la materia prima. El disolvente se evaporó mediante destilación a presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash. Cabe mencionar que el rendimiento de las pruebas para obtener las mejores condiciones de reacción se obtuvo después de purificar la muestra en cromatografía en columna.

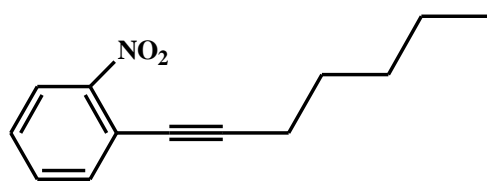


**8-metiltridecen-6-no 85.** Aceite de color amarillo. IR (Película) 2210, 1605, 1455, 885  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.20 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 5.11 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 2.30 (t,  $J = 7$  Hz, 2H), 2.11 (t,  $J = 7$  Hz, 2H), 1.6-1.2 (m, 12H), 0.87 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.86 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (50MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  132.4, 119.3, 90.1, 81, 37.5, 31.1, 31.1, 28.5, 27.8, 22.5, 22.2, 19.3, 14.

## 8.2.2 Procedimiento para la obtención del 1-hept-1-ynil-2-nitro-benceno 95.

**8.2.3.1 Obtención de 95 empleando calentamiento convencional.** En un tubo Schlenk que contenía 3.5 mL de tolueno anhidro y bajo atmósfera de argón, se agregaron de manera consecutiva o-bromonitrobenceno (250 mg, 1.25 mmol), 1-heptino (100 mg, 1.10 mmol), complejo **55** (30 mg, 0.03 mmol), CuI (25 mg, 0.13 mmol) y DIPEA (162 mg, 1.25 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80  $^\circ\text{C}$ , durante 24 h. El producto de acoplamiento cruzado se purificó mediante cromatografía flash, usando una mezcla de elución 85:15 de hexano/AcOEt. Cabe mencionar que en este caso fue necesario usar atmósfera controlada, para evitar en lo posible la formación del producto de Glaser.

**8.2.3.2 Obtención de 95 mediante radiación de microondas.** En un tubo de vidrio que contenía 3 mL de DMF, se agregaron: o-bromonitrobenceno (250 mg, 1.25 mmol), 1-heptino (100 mg, 1.10 mmol), complejo **55** (30 mg, 0.03 mmol), CuI (25 mg, 0.13 mmol) y DIPEA (162 mg, 1.25 mmol). El tubo se sometió a radiación de microondas durante 10 min y se mantuvo a una temperatura constante de 200  $^\circ\text{C}$ . El compuesto de interés se purificó mediante cromatografía flash, utilizando una mezcla de elución de 85:15 hexano/AcOEt..



**1-Heptinil-2-nitro-benceno 95.** Líquido de color amarillo. Calentamiento convencional: 84 % y en microondas: 46 % de rendimiento. IR (Película): 3381.3, 2957.2, 2932.4, 2862.4, 2233.3, 1608.0, 1567.8, 1527.9, 1463.1, 1345.6, 1262.3, 851.2, 745.8,  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$

---

---

7.90 (dd,  $J = 8.3, 1.2$  Hz, 1H), 7.74 (dd,  $J = 8.3, 1.2$  Hz, 1H), 7.50-7.41 (m, 2H), 2.48 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2 H), 1.30-1.75 (m, 6H), 0.94 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 134.7, 132.4, 127.7, 124.3, 119.4, 99.4, 97.9, 75.9, 31.01, 27.9, 22.1, 19.8, 13.9. Los datos espectroscópicos concuerdan con lo reportado en la literatura.<sup>42</sup>

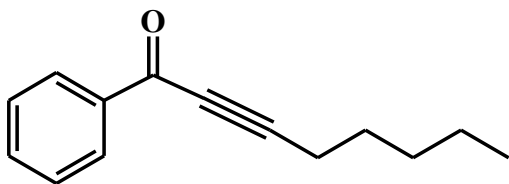
### **8.2.3 Procedimiento general para la obtención de la inona 102.**

**8.2.4.1 Calentamiento convencional.** En un matraz bola de 50 mL se mezclaron 10 mL de disolvente anhidro, cloruro de benzoilo (250 mg, 1.78 mmol), 1-heptino (120 mg, 1.25 mmol), TEA (180 mg, 1.78 mmol), CuI (10 mg, 0.06 mmol) y el complejo de difenilfosfinito de paladio II (25 mg, 0.02 mmol). La mezcla se dejó en agitación a 80 °C durante 15 h. Se adicionaron 20 mL de agua y se agitó durante 1 h más. Se realizaron extracciones con AcOEt (3 x 15 mL) y posteriormente la fase orgánica se lavó con disolución acuosa de ácido cítrico al 10 %, disolución acuosa de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  al 10 % y salmuera hasta pH 7, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna. La elución se realizó con la mezcla hexano-AcOEt (85:15).

**8.2.4.2 Calentamiento usando radiación de microondas.** En un tubo de 10 mL se mezclaron 3 mL de THF anhidro, cloruro de benzoilo (200 mg, 1.45 mmol), 1-heptino (68 mg, 1 mmol), TEA (180 mg, 3 mmol), CuI (10 mg, 0.06 mmol) y el complejo de difenilfosfinito de paladio(II) (20 mg, 0.02 mmol). El tubo se sometió a radiación de microondas. Se adicionaron 20 mL de agua y se agitó durante 1 h. Se realizaron extracciones con AcOEt (3 x 15 mL) y posteriormente la fase orgánica se lavó con disolución acuosa de ácido cítrico al 10 %, disolución acuosa de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  al 10 % y salmuera hasta pH 7, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna. La elución se realizó con la mezcla hexano-AcOEt (85:15).

---

<sup>42</sup> Rumana, C. V.; Patel, P.; Vanka, K.; Miao, B.; Degterev, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5955-5966.

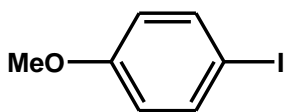


**1-Oxo-1-phenyloct-2-ino 102.** Líquido de color amarillo. Calentamiento convencional: 70 % y en microondas: 76 % de rendimiento. IR (Película): 2957.2, 2932.9, 2862.3, 2235.7,

2202.1, 1644.8, 1264.4, 701.8  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.14 (m, 2H), 7.47-7.61 (m, 3H), 2.50 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3 H), 1.38-1.71 (m, 6H), 0.94 (t,  $J = 7.2$ Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 178.2, 136.9, 133.8, 129.5, 128.4, 96.8, 79.7, 31.1, 27.5, 22.1, 19.1, 13.8. Los datos espectroscópicos concuerdan con lo reportado en la literatura.<sup>43</sup>

## 8.2.5 Procedimiento para la obtención del precursor 83 de anemarchalconina.

**8.2.5.1 Síntesis de 4-metoxiyodobenceno 77.** El compuesto *p*-yodofenol **76** (1 g, 4.5 mmol) y la base anhidra (800 mg de NaOH) se mezclaron en un mortero hasta formar un polvo fino. La mezcla se calentó a 60 °C en un matraz bola y posteriormente, se agregó el agente alquilante  $\text{Me}_2\text{SO}_4$  (252 mg, 4.5 mmol) bajo agitación vigorosa. El progreso de la reacción se monitorea mediante CCF al disolver la muestra en acetato de etilo y observar la conversión de **76**. Posteriormente la reacción se finaliza al agregar agua al medio de reacción, el sólido se filtra y se lava con una cantidad adicional de agua. El sólido se recristaliza en una mezcla de acetato de etilo-hexano.



**4-Metoxiyodobenceno 77.** Sólido blanco. Punto de fusión: 45-46 °C. Rendimiento: 90 %. IR (KBr): 3006, 2966.8, 2837.9, 1584.3, 1566.4, 1481.6, 1452.5, 1284.6, 1237.9, 808.7  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H-RMN}$  (300

MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.55 y 6.68 (Sistema AA'BB'), 3.78 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (50MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.7, 138.4, 116.6, 82.9, 55.5. Los datos espectroscópicos concuerdan con lo reportado en la literatura.

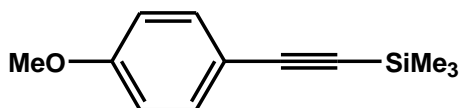
**8.2.5.2 Síntesis del 4-metoxi-1-(trimetilsililetinil)benceno 78.** En un matraz Schlenk que contenía 20 mL de tolueno anhidro se disolvió el compuesto **77** (850mg, 3.6 mmol). A la disolución resultante se le agregaron secuencialmente:  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (85 mg,

<sup>43</sup> Trost, B.M.; Bertog, A. *Org. Lett.* **2009**, *11*(3), 511-513.

---

---

0.12 mmol), CuI (70 mg, 0.36 mmol), DIPEA (480 mg, 3.7 mmol) y trimetilsililacetileno (365 mg, 3.72 mmol). La reacción se mantuvo en agitación y a temperatura ambiente durante 36 h, después de las cuales se procedió a evaporar el disolvente y el producto crudo se purificó mediante una columna cromatográfica usando como eluyente una mezcla Hexano/EtOAc 95:05 para finalmente obtener **78**.

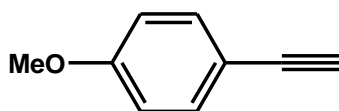


**4-Metoxi-1-(trimetilsililetinil)benceno 78.** Líquido amarillo. Rendimiento: 81 %. IR (Película): 2959.5, 2838.0, 2540.8, 2155.97, 1605.9, 1507.6, 1249.7,

866.0, 757.7  $\text{cm}^{-1}$   $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.41 y 6.82 (Sistema AA'BB'), 3.81 (s, 3H), 0.25 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  156.4, 133.7, 115.5, 114.9 105.5, 92.4, 0.14.

Los datos espectroscópicos concuerdan con lo reportado en la literatura.<sup>44</sup>

**8.2.5.3 Síntesis del 1-etinil-4-metoxibenceno 79.** El compuesto **78** (200 mg, 0.98 mmol) se disolvió en MeOH/ $\text{CHCl}_3$  (5 mL, 1:1). Posteriormente se agregó  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (45 mg, 0.33 mmol), la mezcla se mantuvo en agitación durante 24 h. Una vez transcurrido el tiempo de reacción, se eliminó el disolvente mediante una destilación a presión reducida. El crudo de reacción se diluyó con EtOAc y enseguida se lavó usando una disolución acuosa de HCl al 10 % y salmuera. La fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se concentró bajo presión de vacío para dar lugar al compuesto **79**.



**1-Etinil-4-metoxibenceno 79.** Líquido amarillo. Rendimiento: 85%. IR (Película) 3003.6, 2959.5, 2900.5, 2838.0, 2155.9, 1605.9, 1507.6, 1464.0, 1442.5  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\text{H}^1$ -RMN (300 MHz,

$\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.46 y 6.87 (Sistema AA'BB'), 3.84 (s, 3H), 3.02 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$ -RMN (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.9, 133.6, 114.2, 113.9, 93.9, 83.6, 75.7, 55.3. Los datos espectroscópicos concuerdan con lo reportado en la literatura.<sup>44</sup>

---

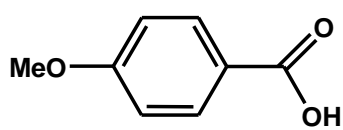
<sup>44</sup> Elangovan, A.; Wang, Y.-H.; Ho, T.-I. *Org. Lett.*, **2003**, 5 (11), 1841-1844.



---

---

**8.2.5.4 Síntesis del ácido 4-metoxibenzóico 81.** En un matraz bola se pesó el compuesto **80** (600 mg, 4,41 mmol) y se disolvió en 10 mL de acetona. Posteriormente se le adicionaron de forma lenta gotas del reactivo de Jones ( $\text{CrO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ ) bajo agitación constante, a temperatura de  $0^\circ\text{C}$  y hasta observar la desaparición de **80** y formación de **81** en CCF. El exceso de ácido crómico se consumió al agregar lentamente gotas de isopropanol, hasta distinguir el color azul-verde en el seno de la reacción. El producto se filtró sobre celita para eliminar las sales de cromo. Se realizaron extracciones ácido-base utilizando  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (sol. ac. 10 %) y posteriormente  $\text{HCl}$  (sol. ac.10 %), el ácido carboxílico **81** correspondiente se recuperó al hacer lavados con acetato de etilo, la fase orgánica se secó usando  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, finalmente se evaporó el disolvente para obtener el producto esperado.



**Ácido 4-metoxibenzóico 81.** Sólido blanco. El compuesto sublima en el intervalo de 130-138. Rendimiento: 91%. IR (KBr): 3100-2300, 1681.4, 1603.9, 1263.9, 924.4, 770.9  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$ -RMN (200 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7.9 y 7.0 (Sistema AA'BB'), 3.8 (s, 3H). Los datos espectroscópicos concuerdan con lo reportado en la literatura.<sup>45</sup>

**8.2.5.5 Síntesis del cloruro de 4-metoxibenzoilo 82.** En un matraz bola de 50 mL se disolvió el compuesto **81** (200 mg, 1.36 mmol) en 10 mL de tolueno anhidro. El matraz se colocó sobre un baño de hielo y se le agregó  $\text{SOCl}_2$  (810 mg, 6.8 mmol) lentamente y bajo atmósfera de argón. Al terminar la adición, el matraz se retiró del baño y se calentó a reflujo durante 6 h. El compuesto **67** se concentró al vacío y se usó en la siguiente reacción sin previa purificación. El rendimiento de la reacción se calculó al preparar un segundo lote, el cual se hizo reaccionar con  $\text{MeOH}$  (55 mg, 1.71 mmol) para formar el éster metílico correspondiente, el cual se aisló con 90 % de rendimiento.

**8.2.5.6 Síntesis de 1,3-bis(4-metoxifenil)prop-2-in-1-ona 83.** El compuesto **79** (93.09 mg, 0.70 mmol) y el compuesto **82** (150 mg, 0.87 mmol) se mezclaron en 10 mL de TEA. A la mezcla resultante se agregaron: el complejo **62** (15 mg, 0.02 mmol),  $\text{CuI}$  (15

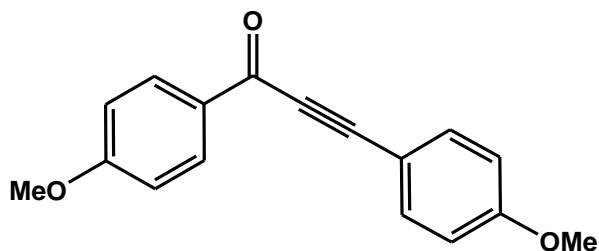
---

<sup>45</sup> Bernini, R.; Coratti, A.; Provenzano, G.; Fabrizi, G.; Tofani, D. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1821.

---

---

mg, 0.07 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 24 h. Una vez finalizado el tiempo de reacción el disolvente se evaporó y el compuesto **83** fue purificado por cromatografía en columna usando una mezcla de hexano/acetato de etilo 85:15 como eluyente. El disolvente se evaporó para obtener el producto puro.



**1,3-bis(4-metoxifenil)prop-2-in-1-ona 83.**

Sólido amarillo pálido. Punto de fusión: 76-77 °C. IR (KBr) 3018, 2192.4, 1631.03, 1155.40  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$

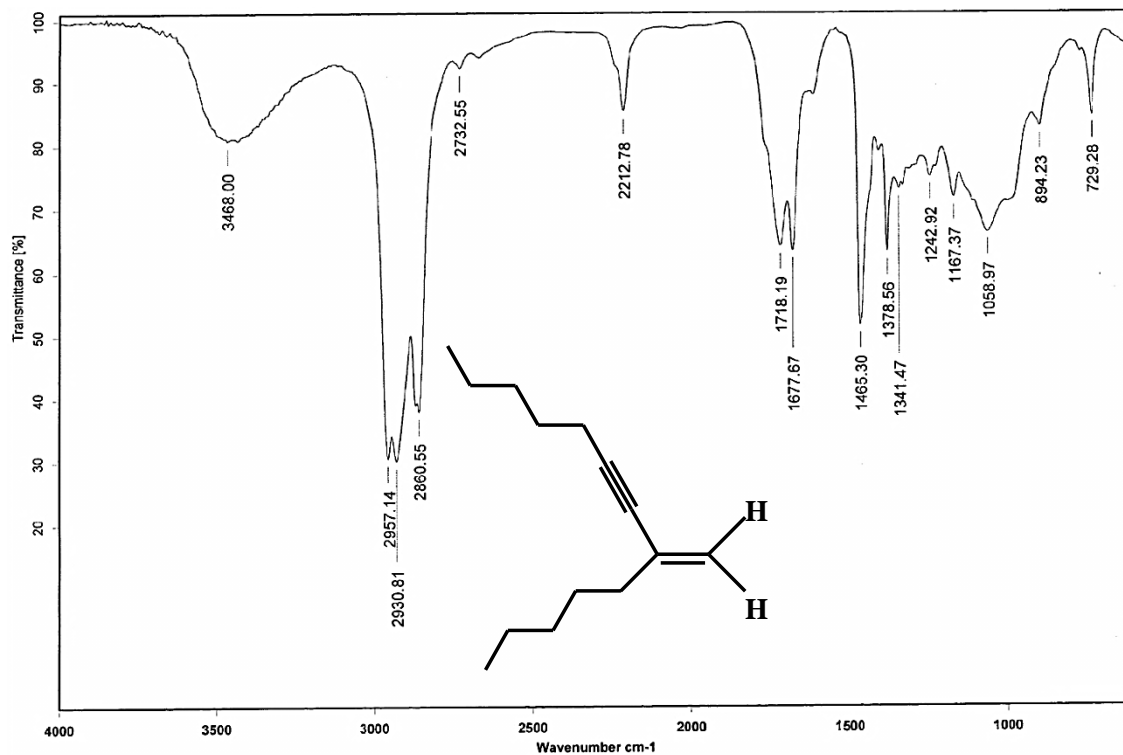
8.19, 7.63, 6.99, 6.93, 3.90, 6.86.  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 176.7, 164.3, 161.6, 134.9, 131.9, 130.5, 114.4, 113.82, 112.2, 93.4, 86.8, 55.6, 55.4. Los datos espectroscópicos concuerdan con lo reportado en la literatura.<sup>46</sup>

---

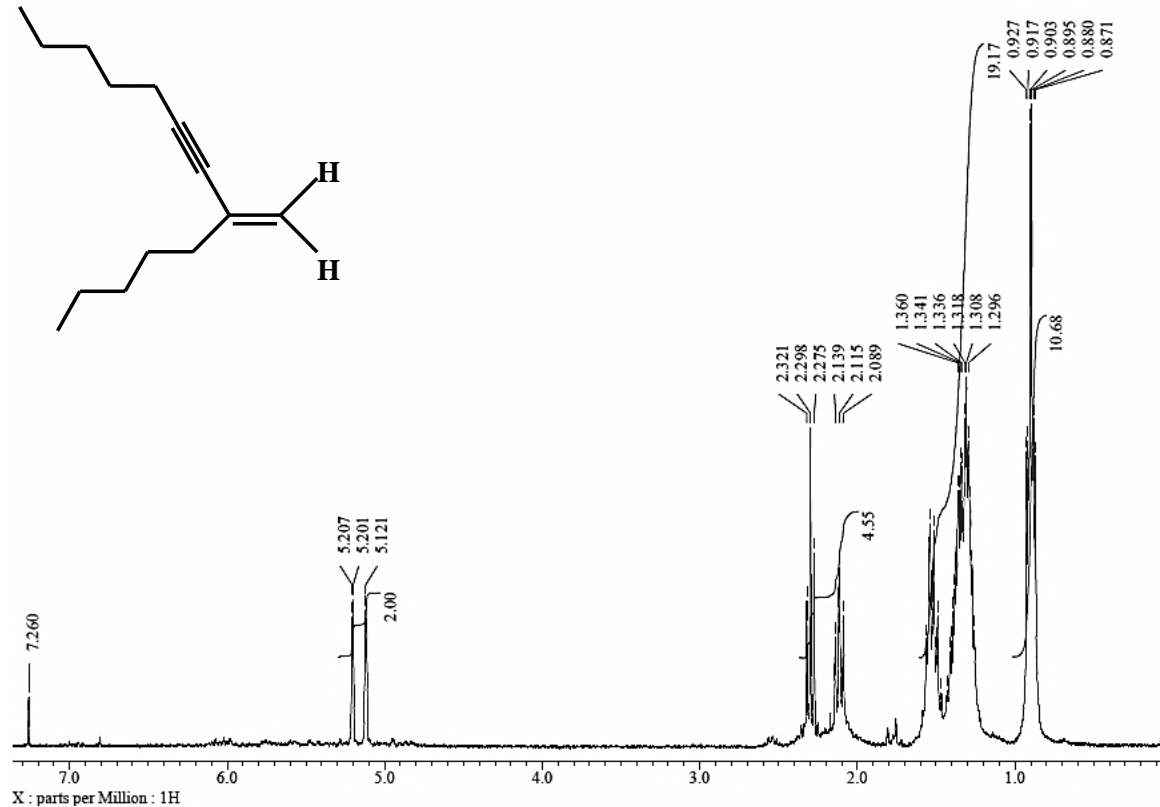
<sup>46</sup> Chen, J.-Y.; Lin, T.-C.; Chen, S.-C.; Chen, A.-J.; Mou, C.-Y.; Tsai, F.-Y. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10134-10141.

## 9. APÉNDICE

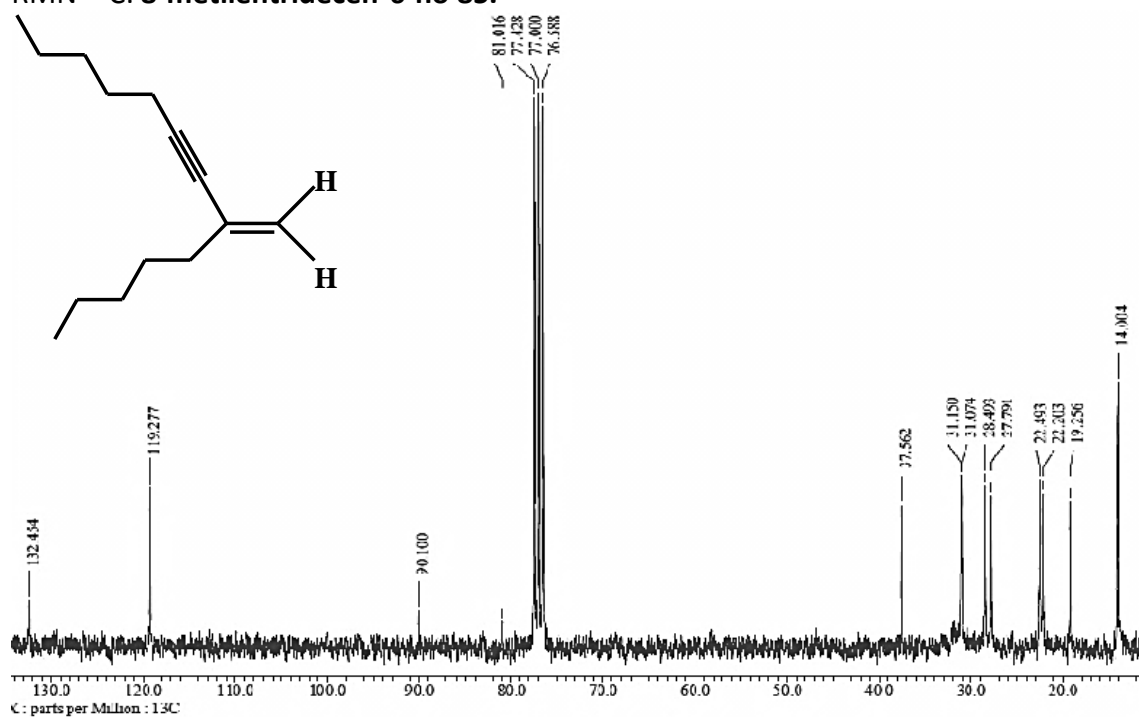
IR: 8-metiltridecen-6-no 85.



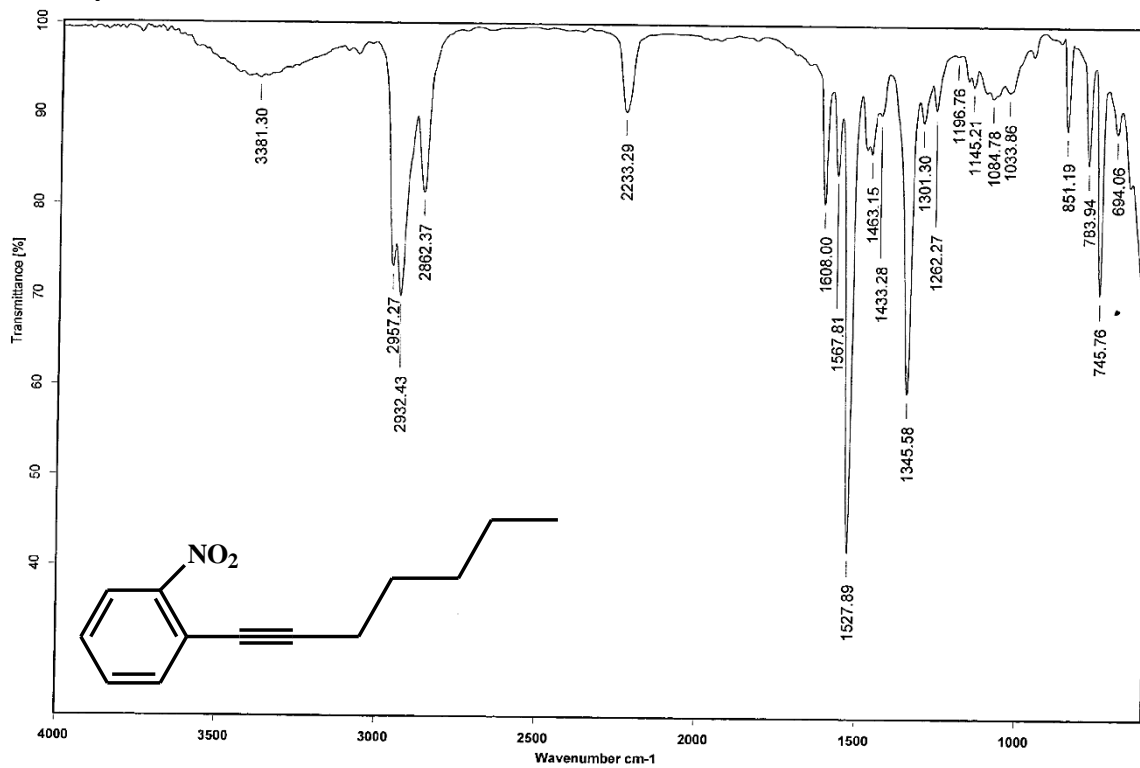
RMN-<sup>1</sup>H: 8-metiltridecen-6-no 85.



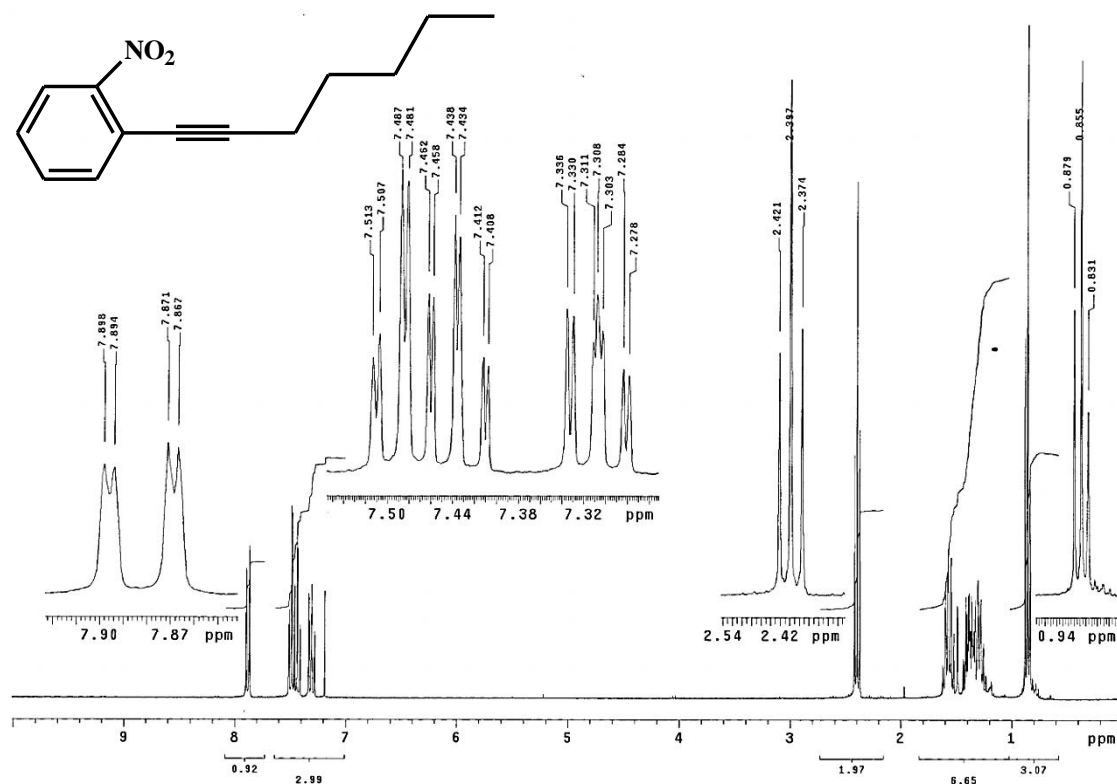
RMN-<sup>13</sup>C: 8-metiltridecen-6-no 85.



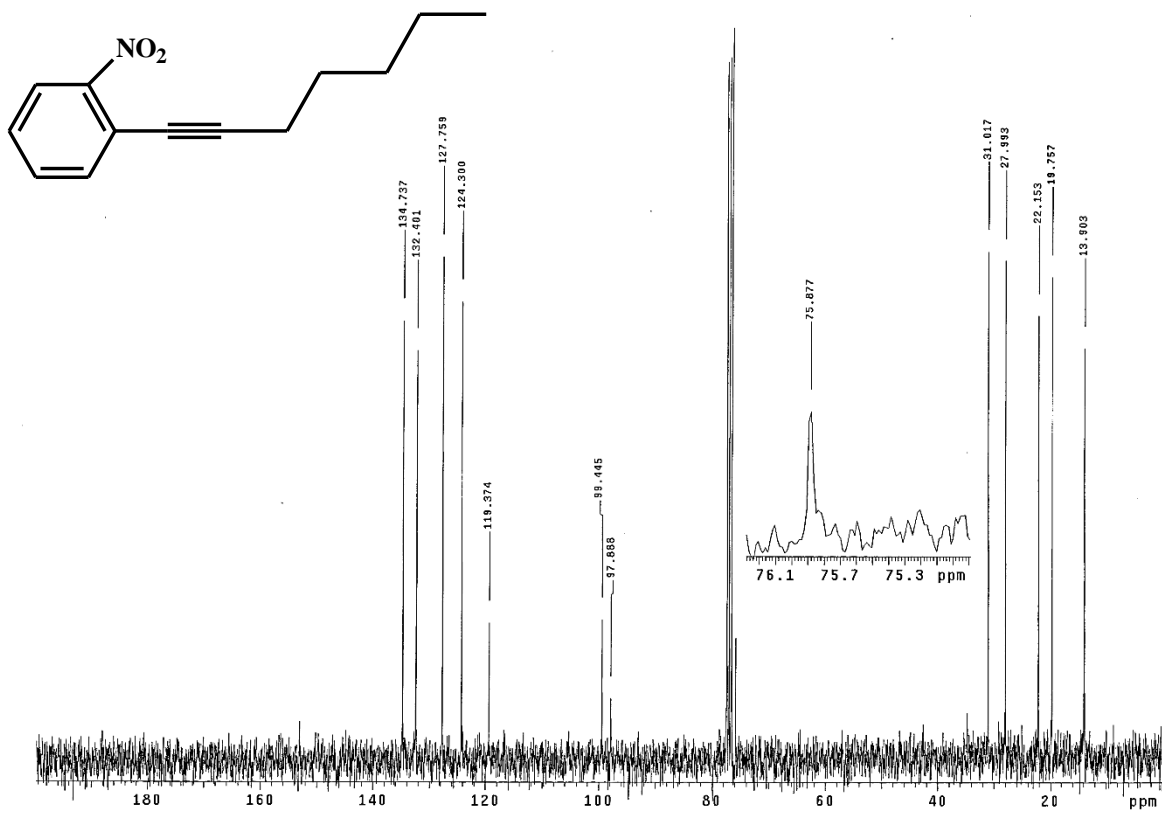
IR: 1-Heptinil-2-nitro-benceno 95.



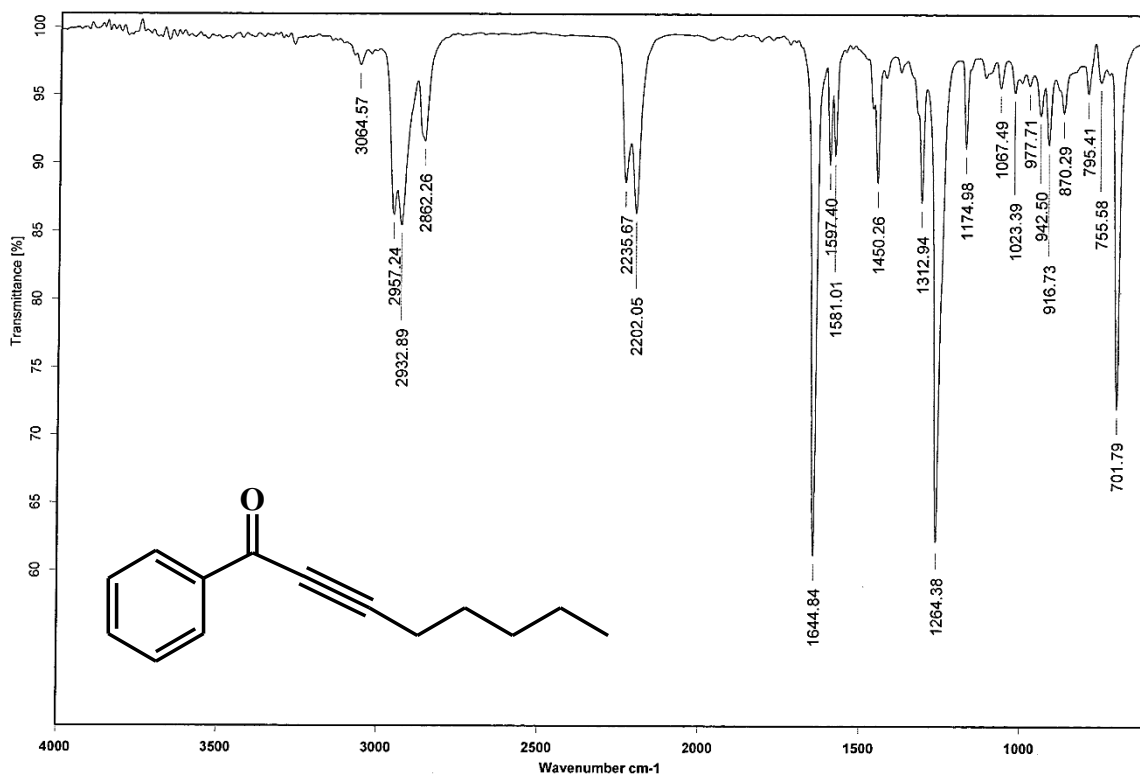
RMN-<sup>1</sup>H: 1-Heptinil-2-nitro-benceno 95.



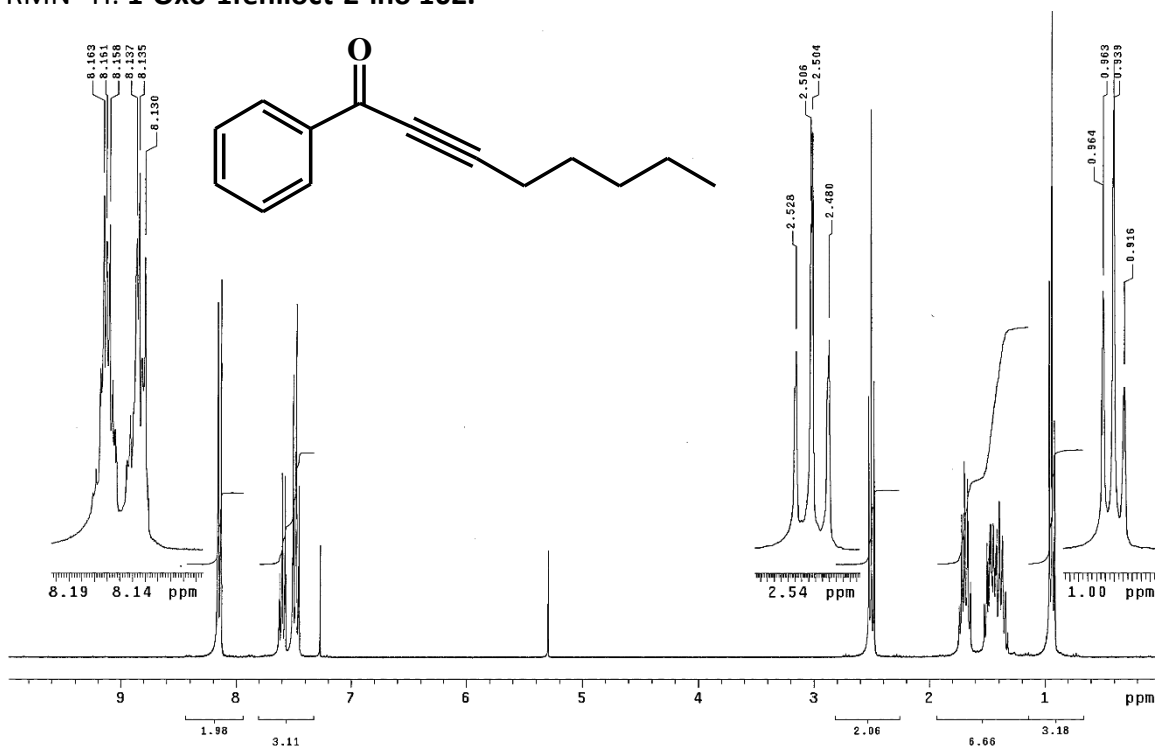
RMN-<sup>13</sup>C: 1-Heptinil-2-nitro-benceno 95.



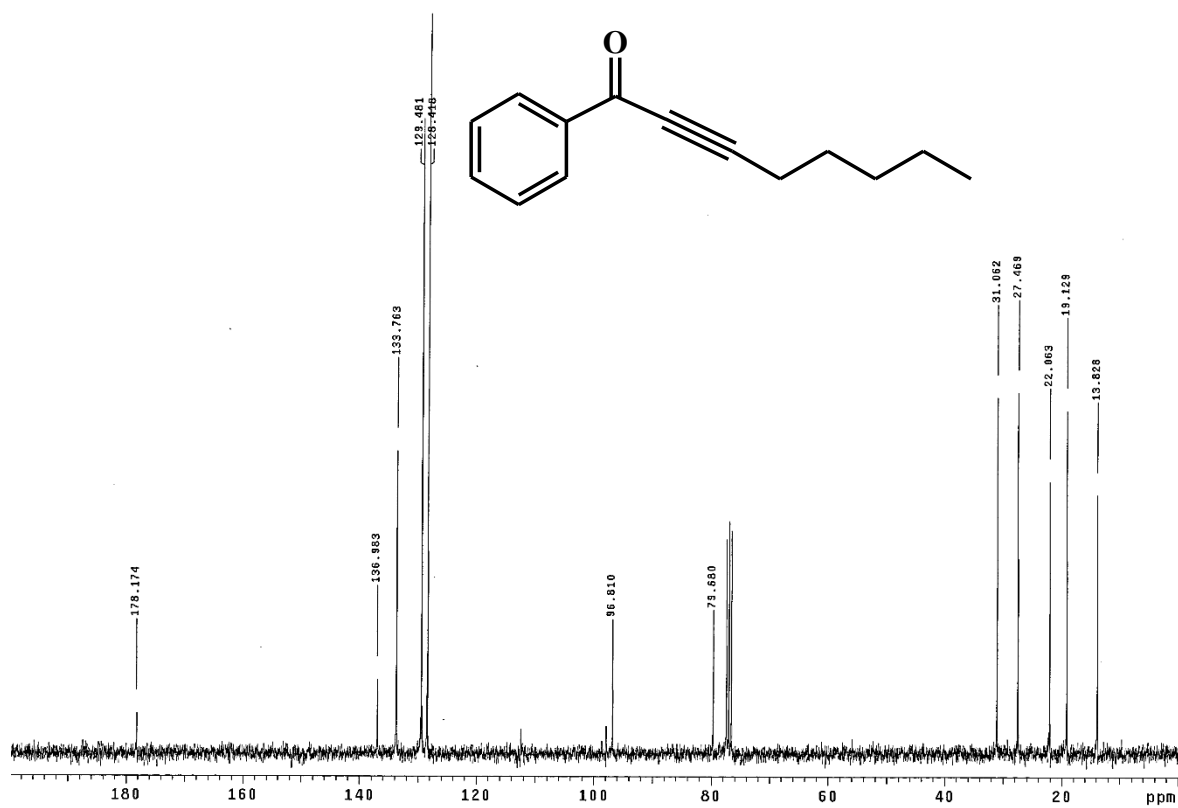
IR: 1-Oxo-1feniloct-2-ino 102.



RMN-<sup>1</sup>H: 1-Oxo-1feniloct-2-ino 102.

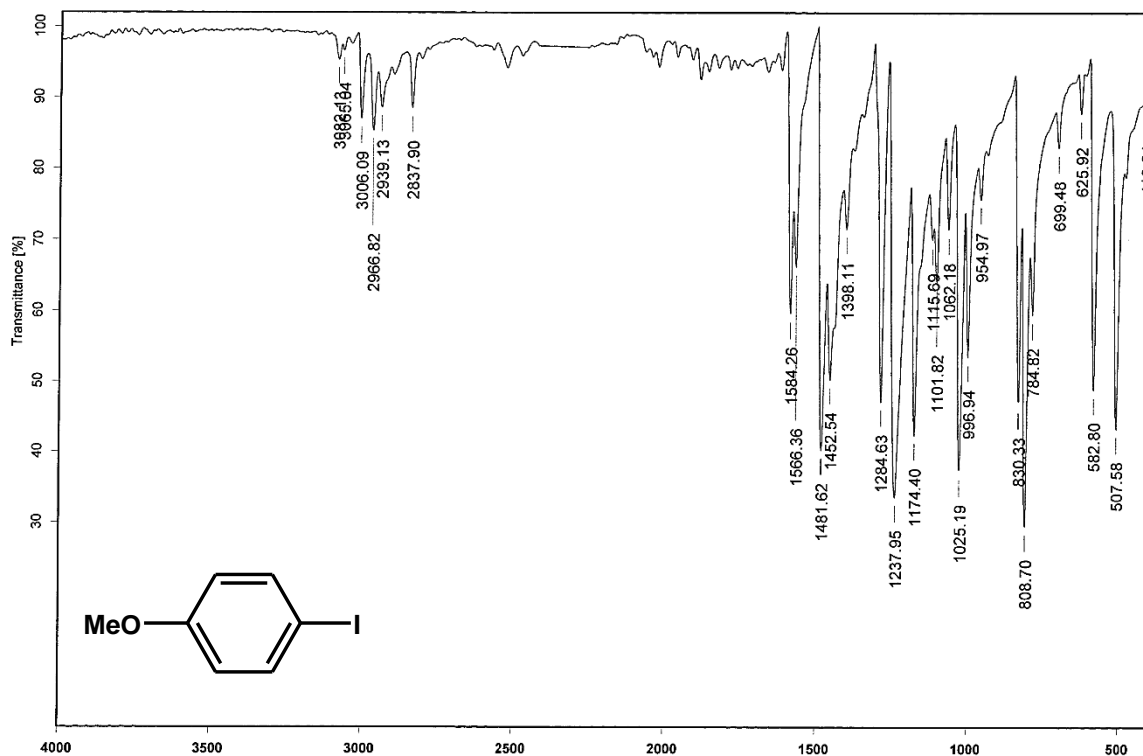


RMN-<sup>13</sup>C: 1-Oxo-1feniloct-2-ino 102.

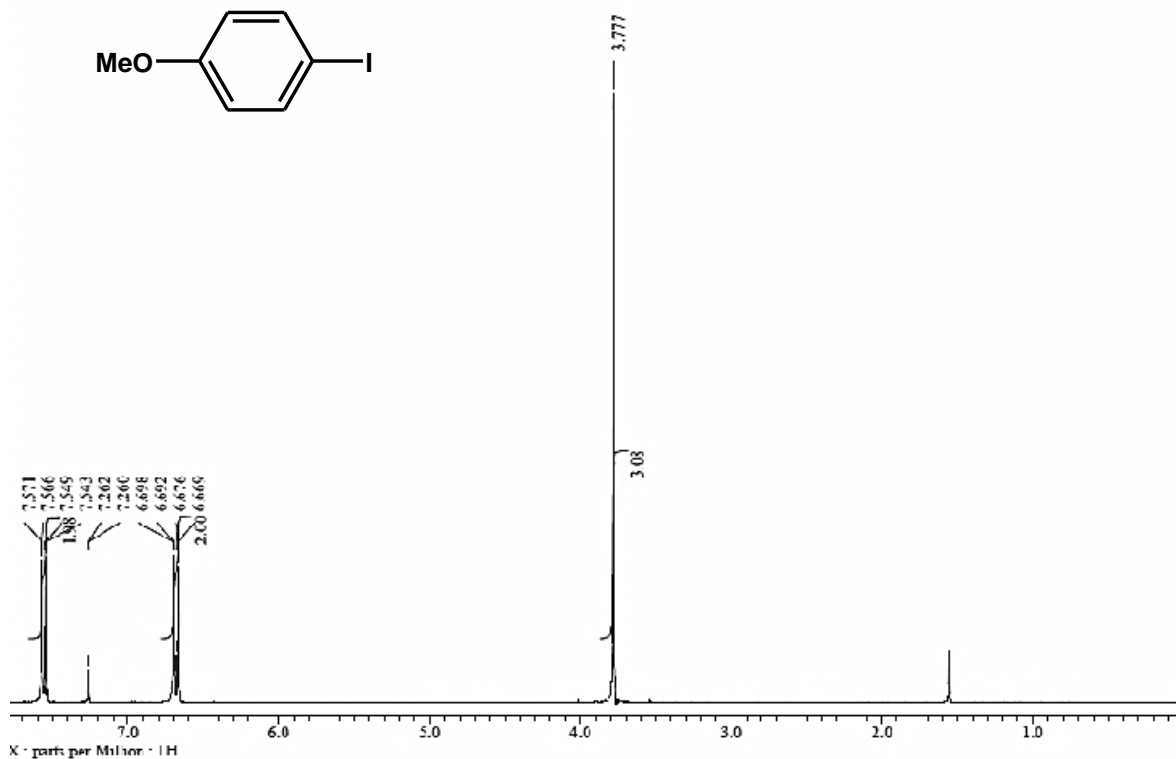




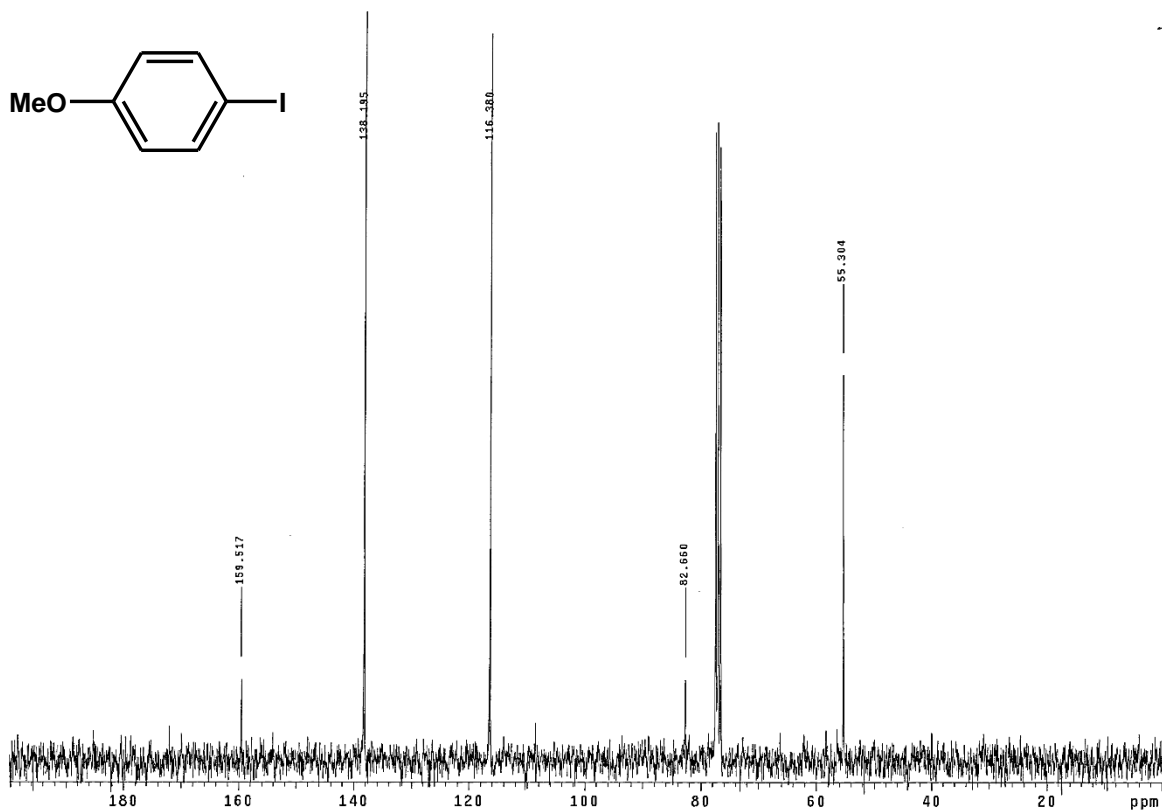
IR: 4-metoxiyodobenceno 77.



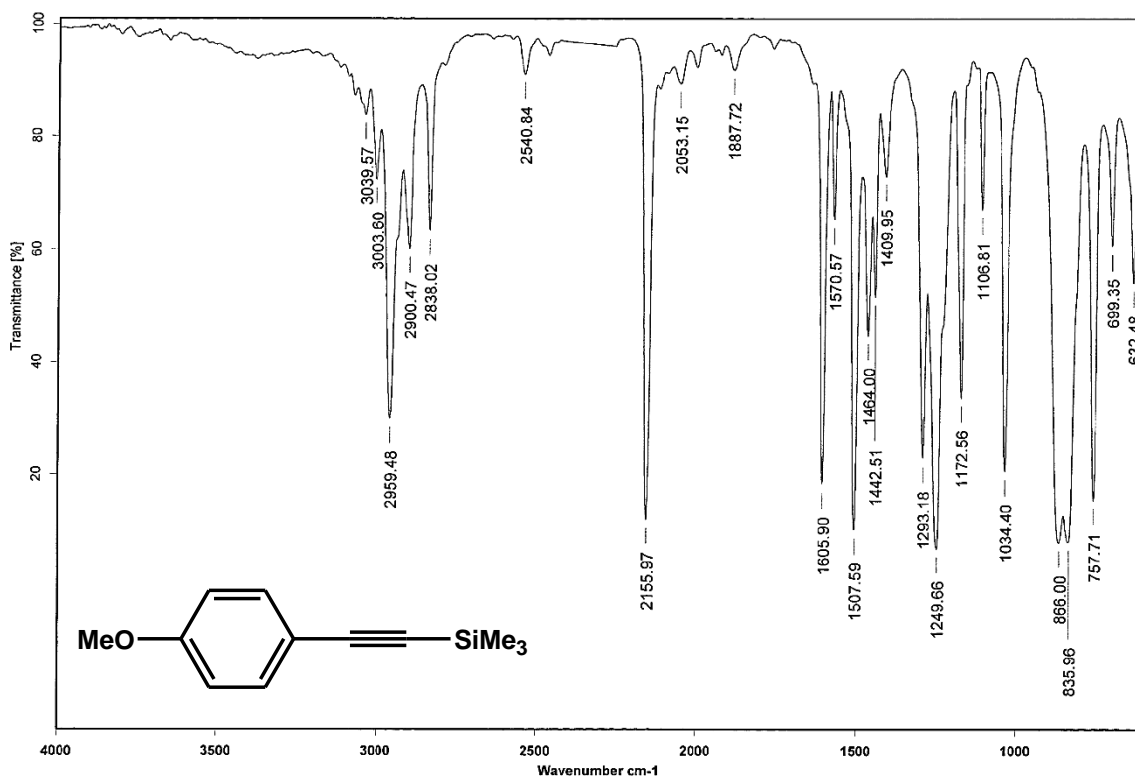
RMN-<sup>1</sup>H: 4-metoxiyodobenceno 77.



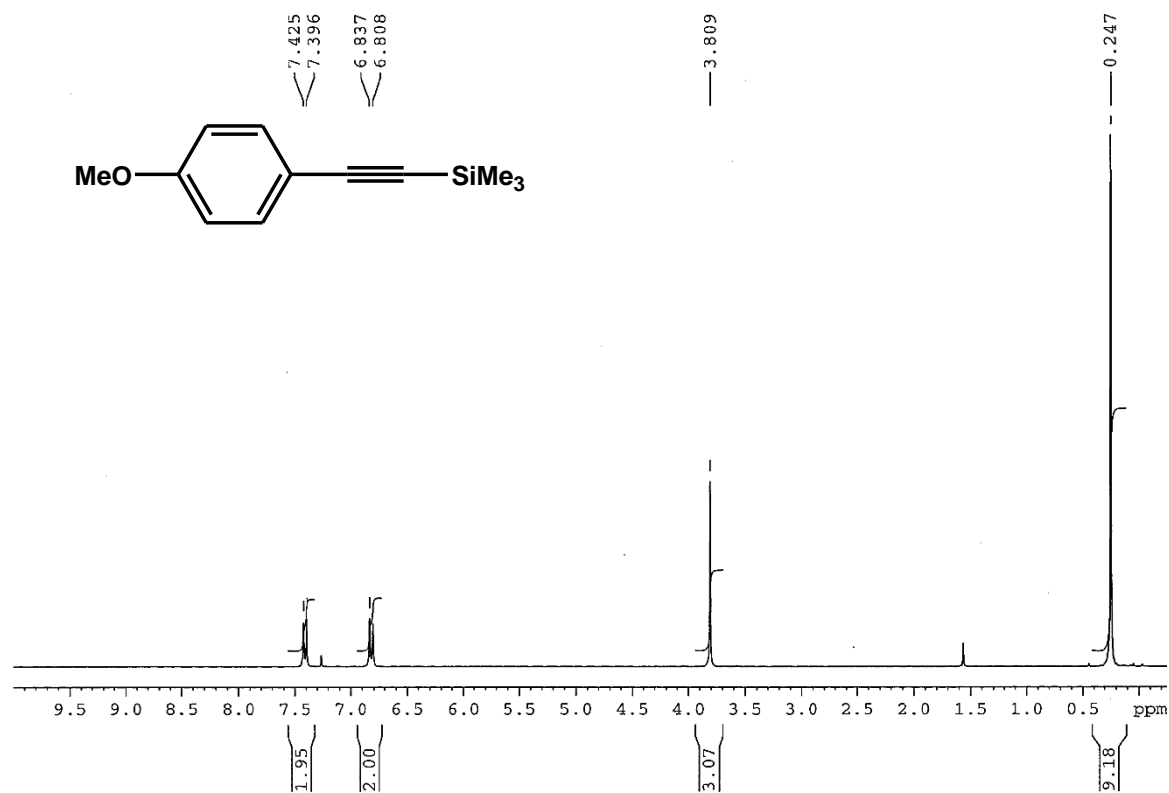
RMN-<sup>13</sup>C: 4-metoxiyodobenceno 77.



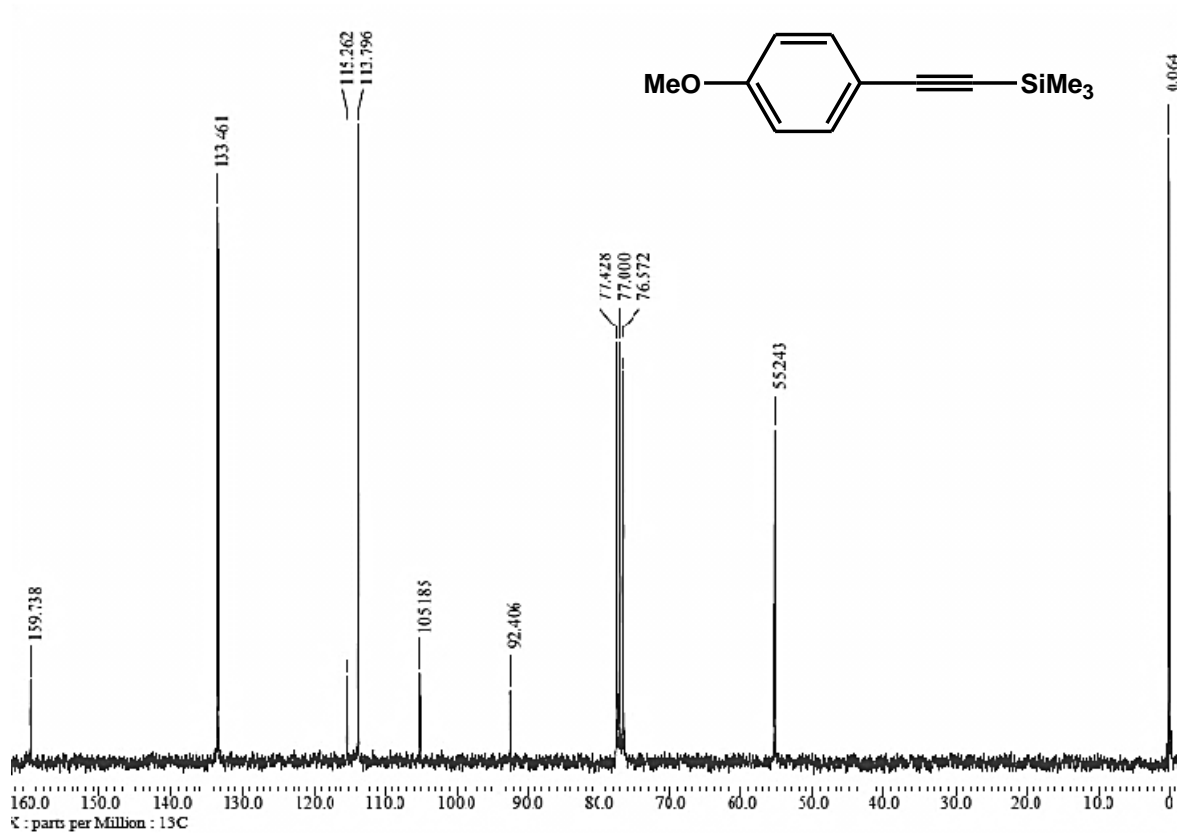
IR: 4-Metoxi-1-(trimetilsililetinil)benceno 78.



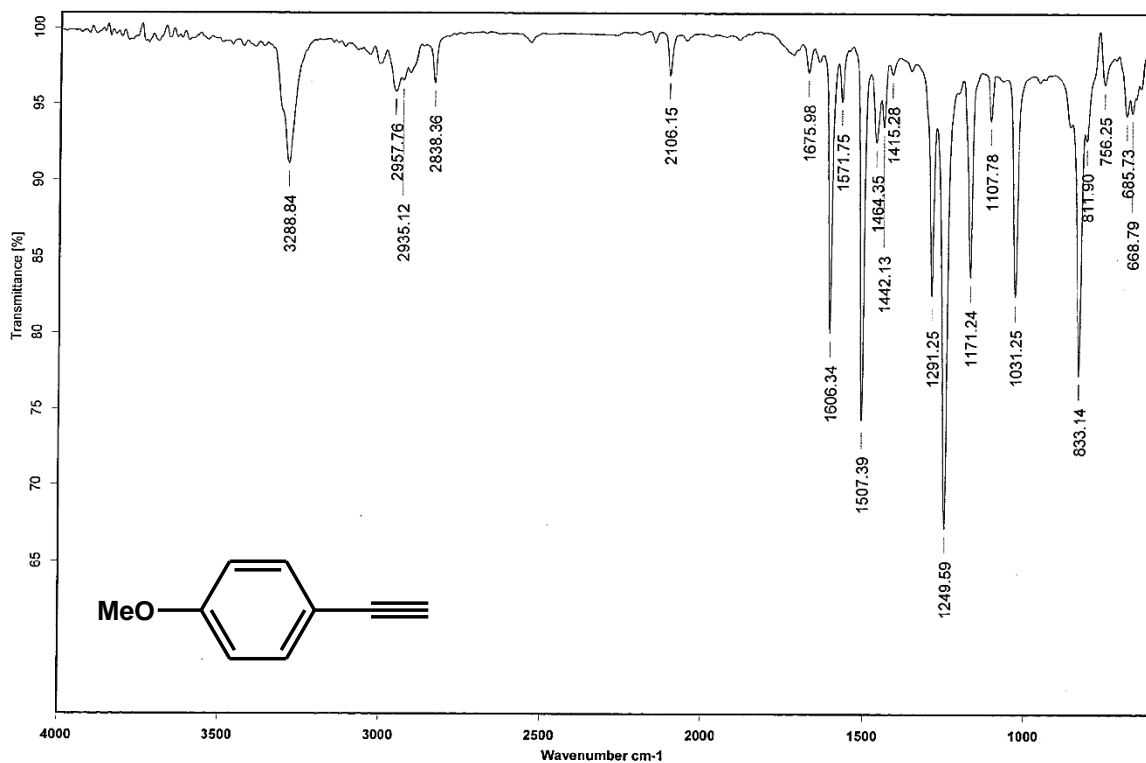
RMN-<sup>1</sup>H: 4-Metoxi-1-(trimetilsililetinil)benceno 78.



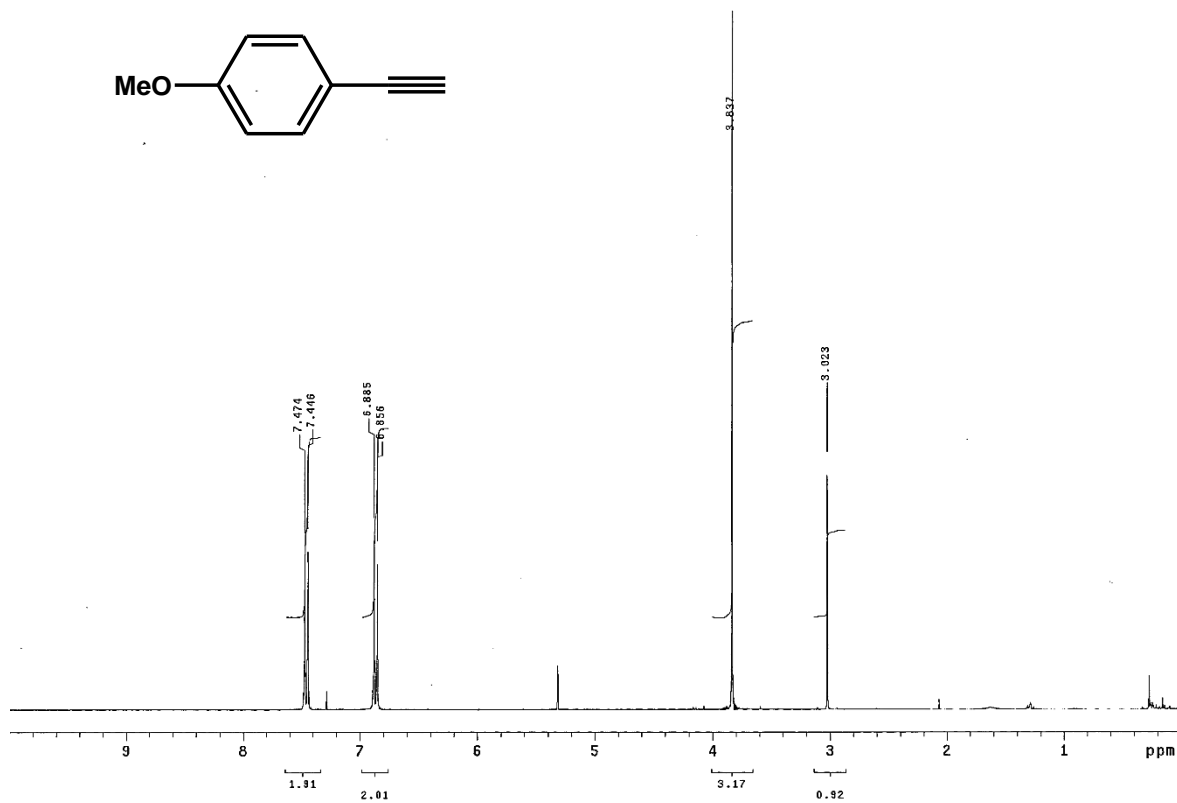
RMN-<sup>13</sup>C: 4-Metoxi-1-(trimetilsiletinil)benceno 78.



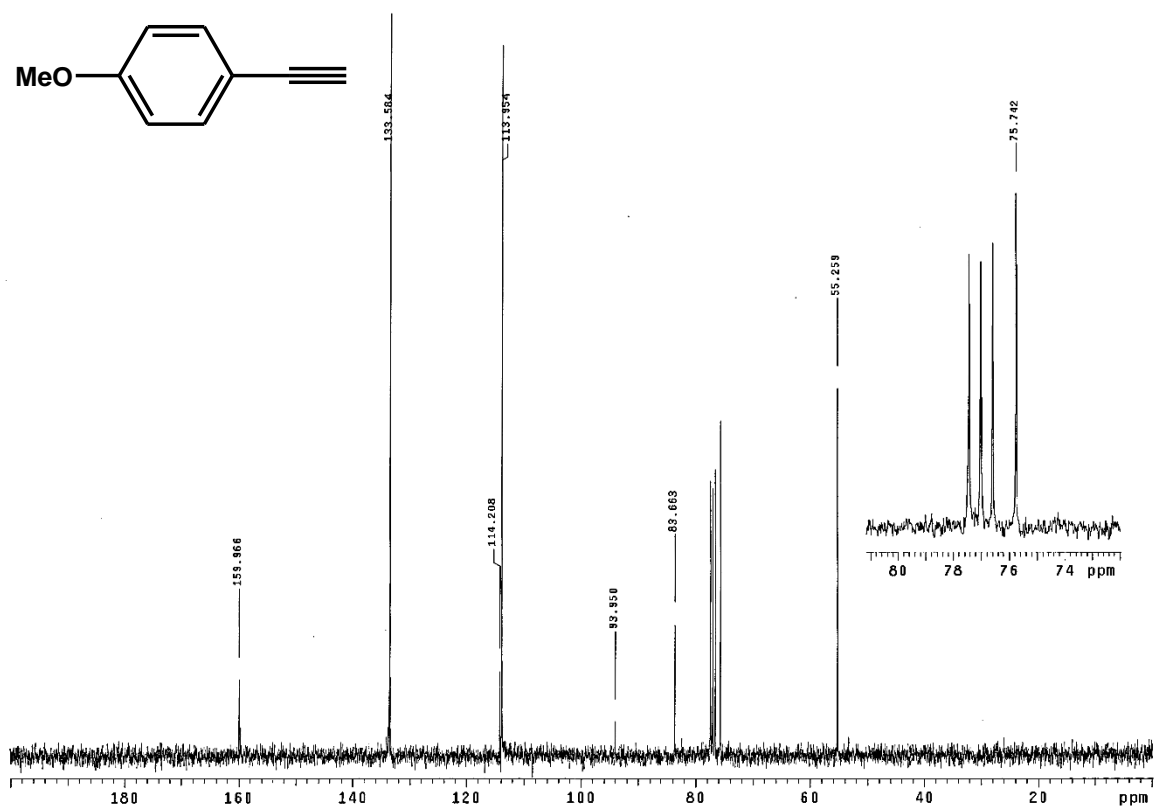
IR: 1-etinil-4-metoxibenceno 79.



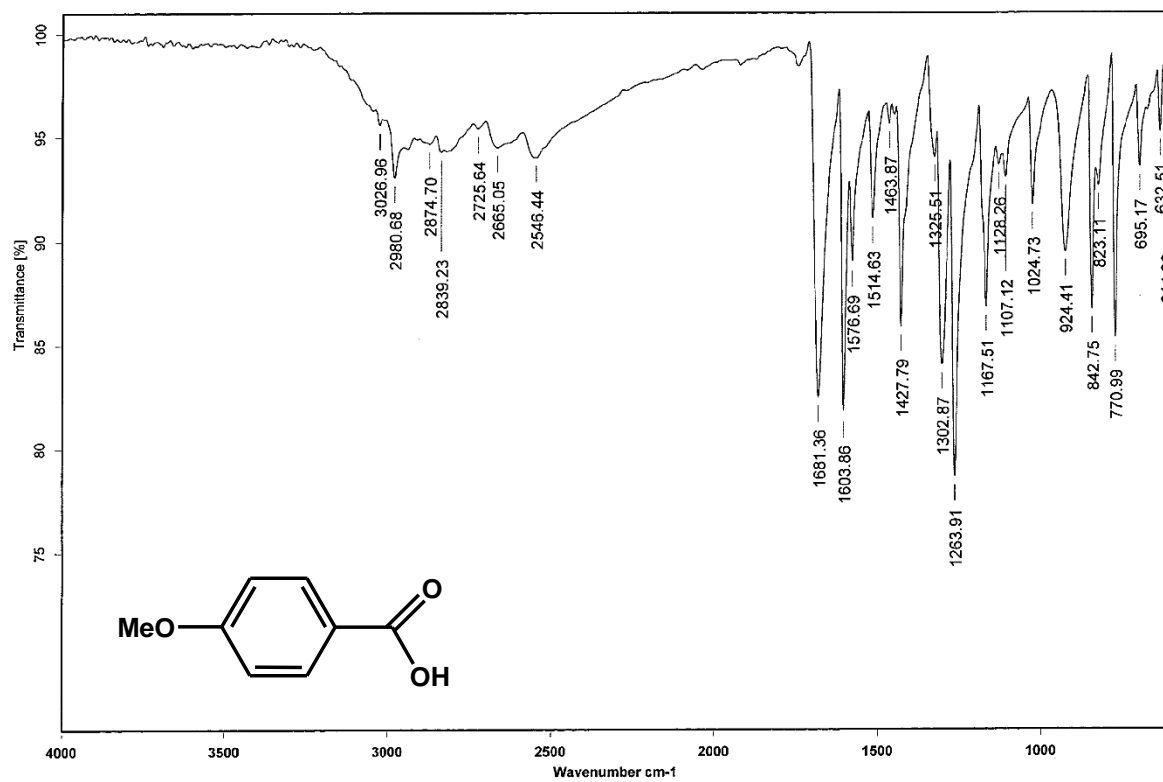
RMN-<sup>1</sup>H: 1-etinil-4-metoxibenceno 79.



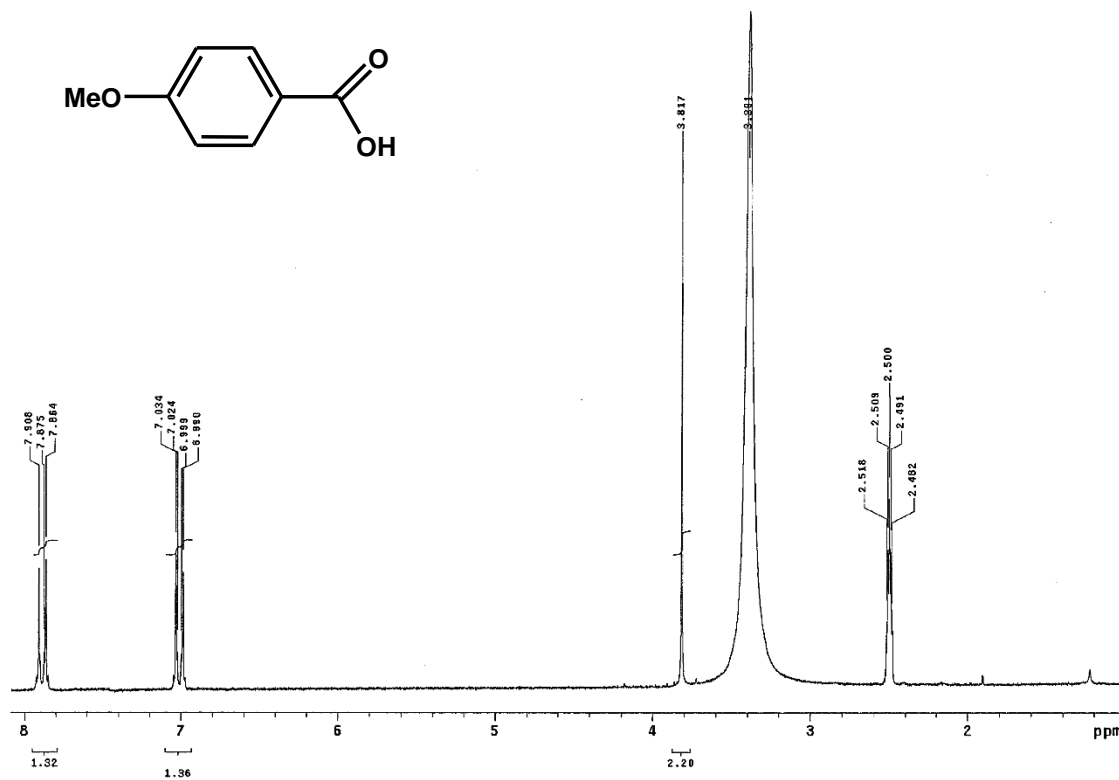
RMN-<sup>13</sup>C: 1-etinil-4-metoxibenceno 79.



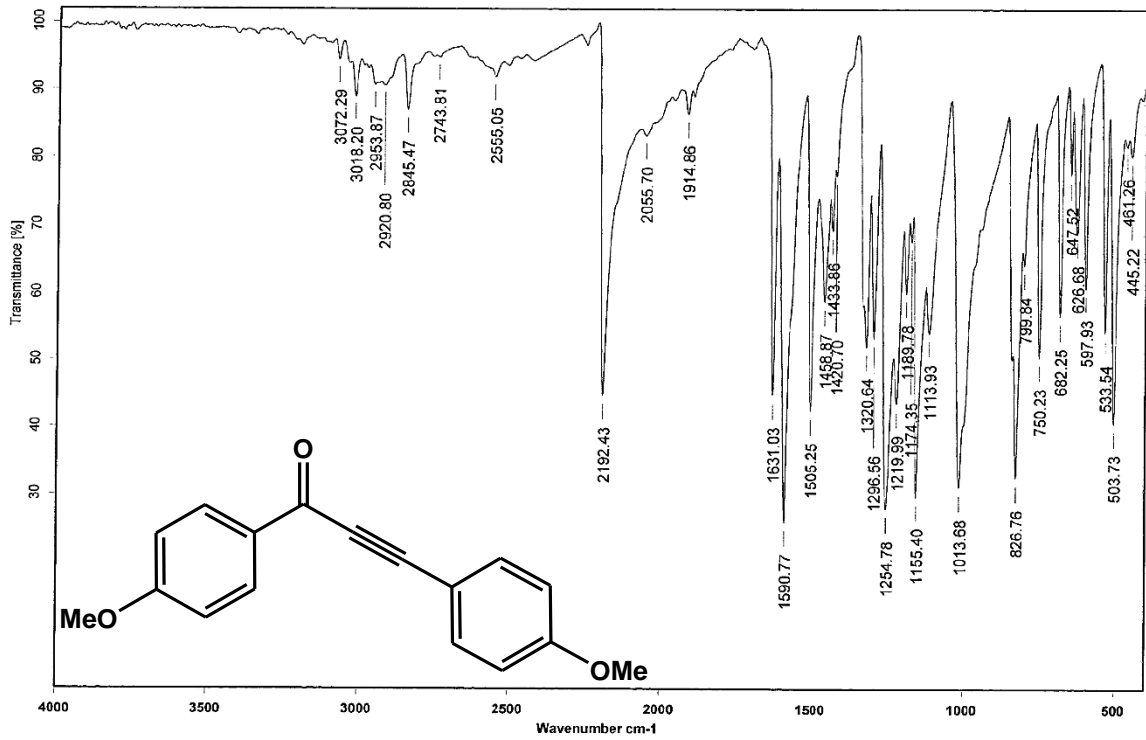
IR: Ácido 4-metoxibenzóico 81.



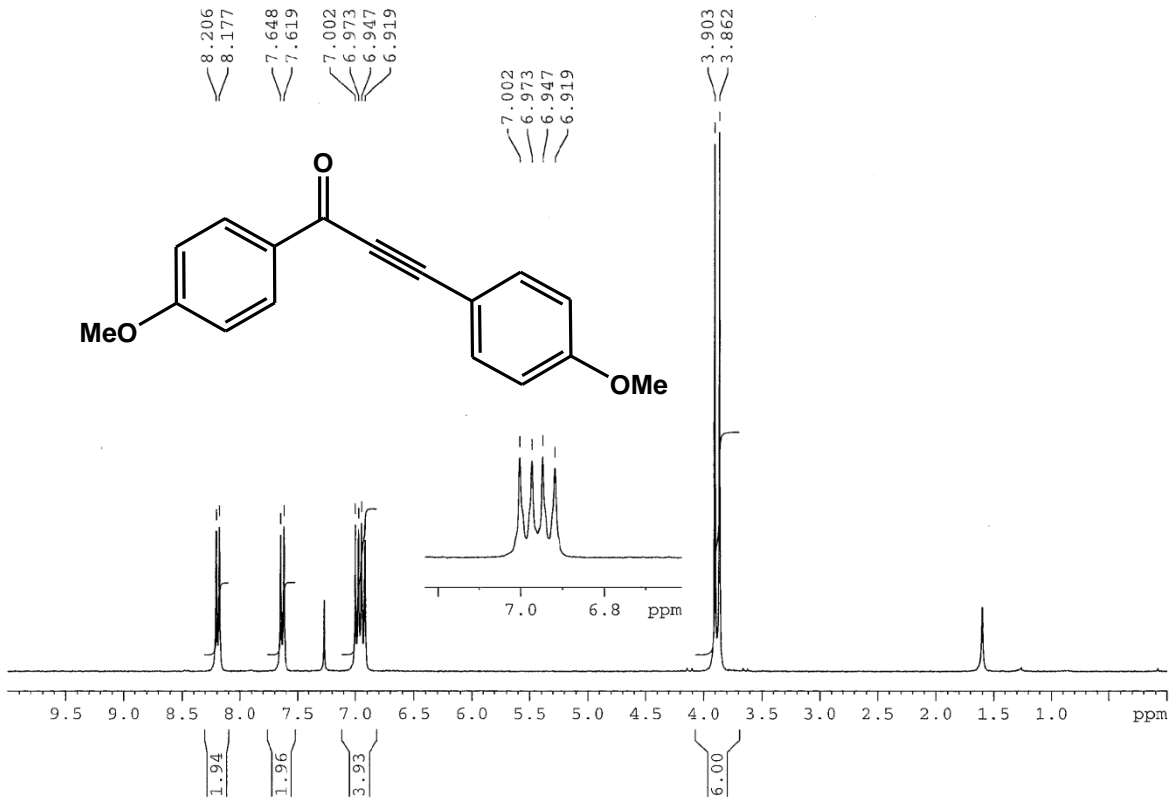
RMN-<sup>1</sup>H Ácido 4-metoxibenzóico 81.



IR: 1,3-bis(4-metoxifenil)prop-2-in-1-ona 83.



RMN-<sup>1</sup>H: 1,3-bis(4-metoxifenil)prop-2-in-1-ona 83.





RMN-<sup>13</sup>C: 1,3-bis(4-metoxifenil)prop-2-in-1-ona 83.

