



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**Síntesis de enaminonas *N*-heterocíclicas a partir de
inonas y aminoalcoholes. Comparación entre
metodologías hacia la química verde**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA**

PRESENTA

ALEJANDRA VALDEZ RODRÍGUEZ

Ciudad Universitaria, CDMX

2021





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

H. Jurado

Presidente: Cecilio Álvarez y Toledano

Vocal: José Manuel Méndez Stivalet

Secretario: Juan Gómez Dueñas

Suplente 1: Jacinto Eduardo Mendoza Pérez

Suplente 2: Cesar Augusto Fernández Guijón

Este trabajo se realizó en el Laboratorio de Química Inorgánica 4 del
Instituto de Química, UNAM

Dr. Cecilio Álvarez y Toledano

Asesor

Dr. Ricardo Ballinas Indili

Coasesor

Alejandra Valdez Rodríguez

Sustentante

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México, por ser mi Alma Máter y por todos los medios brindados.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), por el proyecto 252020.

Al proyecto DGAPA-PAPIIT IN203120, por el apoyo otorgado.

Al Dr. Cecilio Álvarez y Toledano, por el tiempo brindado, la paciencia, los conocimientos, experiencias compartidas y su grata amistad.

Al Dr. Alfredo Toscano, por la resolución de la estructura de rayos X presentada en la tesis.

Al Dr. Ricardo Ballinas Indili, por su apoyo, paciencia y dedicación para que este proyecto se llevara a cabo.

Al M. en C. Roberto Guerrero, por su ayuda en la obtención de los espectros de IR y masas presentados en esta tesis.

A la Q.F.B María del Rocío Patiño Maya, por su ayuda en la preparación y obtención de los espectros de IR presentados en esta tesis.

Al Q. Saulo Rosales, por su ayuda en la obtención de cristales para la determinación de rayos X y la obtención de los espectros de masas presentes en esta tesis.

Al H. Jurado, por el tiempo dedicado a la revisión de este trabajo y los comentarios hechos con el fin de mejorarlo.

ÍNDICE DE CONTENIDO

LISTA DE ABREVIATURAS	VI
COMPUESTOS SINTETIZADOS	8
INTRODUCCIÓN	10
1 ANTECEDENTES	11
1.1. Piridina.....	11
1.1.1 Reactividad de la piridina	12
1.1.2 Sales de <i>N</i> -piridinio	15
1.1.3 Síntesis de sales de <i>N</i> -piridinio	15
1.1.4 <i>N</i> -óxidos de piridina	16
1.1.5 Importancia biológica de la piridina	17
1.2 Inonas	18
1.2.1 Reactividad de Inonas	19
1.2.2 Métodos de síntesis para la obtención de Inonas	22
1.2.3 Aplicaciones de las Inonas.....	26
1.3 Enaminonas	29
1.3.1 Síntesis de enaminonas	30
1.3.2 Aplicaciones	32
1.4 Métodos de síntesis.....	35
1.4.1 Síntesis por Microondas	35
1.4.2 Mecanoquímica	39
1.5 Química Verde.....	43
1.5.1 Los 12 Principios de la Química Verde.....	44
1.5.2 Ecoescala.....	45
2 HIPÓTESIS	48
3 OBJETIVOS.....	49
3.1 Objetivo general.....	49
3.2 Objetivos particulares	49
4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN	50
4.1 Síntesis de Inonas	50
4.2 Síntesis y caracterización de Enaminonas	51
4.2.1 Síntesis de enaminonas por microondas.....	51
4.2.2 Síntesis de enaminonas por mecanoquímica	52

4.3	Espectroscopía RMN ^1H y ^{13}C del compuesto 2c	54
4.4	Espectroscopía IR	57
4.5	Espectrometría de masas.....	58
4.6	Difracción de rayos X	60
4.6.1	Difracción de rayos X para el compuesto 2c.....	60
4.6.2	Difracción de rayos X para el compuesto 2a	61
4.7	Propuesta de mecanismo de reacción	62
4.8	Síntesis de enamionas con aminoalcoholes quirales por mecanoquímica	63
4.9	Síntesis y caracterización del complejo de Boro	64
4.10	Economía atómica y ecoescala	65
4.10.1	Economía atómica.....	65
4.10.2	Ecoescala.....	66
5	CONCLUSIONES.....	71
6	SECCIÓN EXPERIMENTAL	72
6.1	Reactivos.....	72
6.2	Instrumentación	72
6.3	Procedimiento general para la síntesis de inonas	73
6.4	Procedimiento para la síntesis de enamimonas por microondas	74
6.5	Procedimiento para la síntesis de enamionas por mecanosíntesis. ...	75
7	RESUMEN ESPECTROSCÓPICO	77
8	REFERENCIAS.....	89

LISTA DE ABREVIATURAS

Å: Angstrom

AL: Ácido de Lewis

atm: atmósfera

cm: Centímetros

C_{Ar}: Carbonos aromáticos

°C: Grados Celsius

δ⁺: Carga parcial positiva

δ⁻: Carga parcial negativa

DART⁺: Análisis Directo en Tiempo Real

δ: Desplazamiento químico

E⁺: Electrófilo

EM: Espectrometría de masas

Eq: Equivalente químico

FAB⁺: Bombardeo Rápido de Átomos

h: Horas

Hz: Hercio

H_{Ar}: Protones aromáticos

IR: Espectroscopía de infrarrojo

J: Constante de acoplamiento

Me: Metilo

mg: miligramo

mmol: Milimolar

m/z: Unidades de masa/carga

MHz: Megahercio

min: Minuto

mm: Milímetro

mL: Mililitro

M⁺: Ión molecular

MW: Microondas

Nu: Nucleófilo

Ph: Sustituyente fenilo

ppm: Partes por millón

R: sustituyente alquilo o fenilo

RMN-¹H: Resonancia magnética nuclear de protón

RMN-¹³C: Resonancia magnética nuclear de carbono

rt: Temperatura ambiente

S_EAr: Sustitución electrofílica aromática

S_NAr: Sustitución nucleofílica aromática

T: Temperatura

t: Tiempo

W: Watts

α : Posición sobre una molécula con respecto a un átomo

β : Posición sobre una molécula con respecto a un átomo

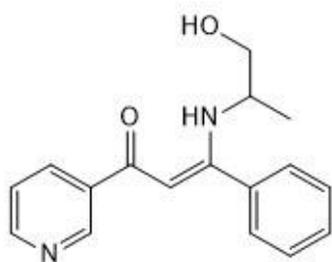
γ : Posición sobre una molécula con respecto a un átomo

δ : desplazamiento químico

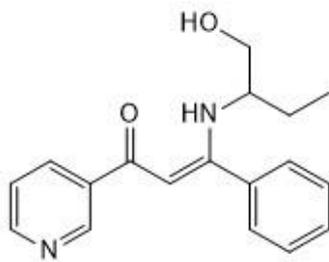
μL : microlitro

ν : Vibración

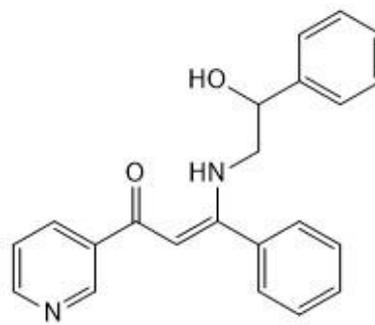
COMPUESTOS SINTETIZADOS



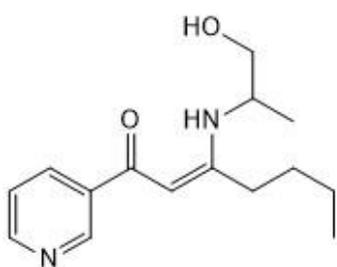
2a



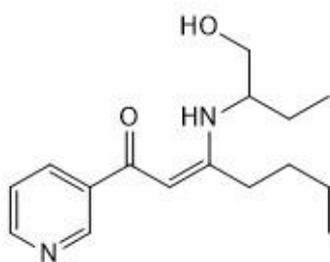
2b



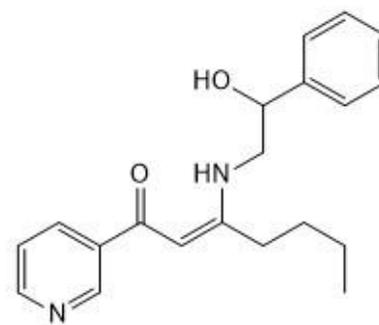
2c



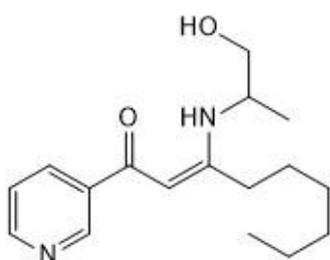
2d



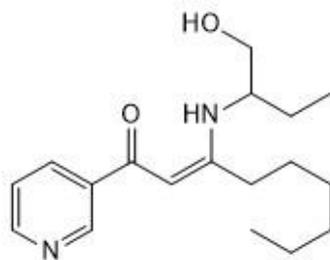
2e



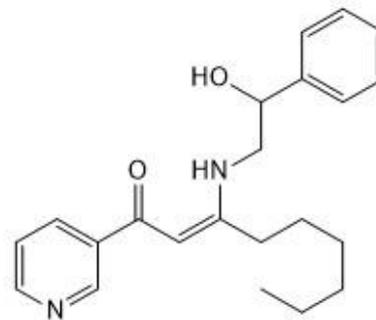
2f



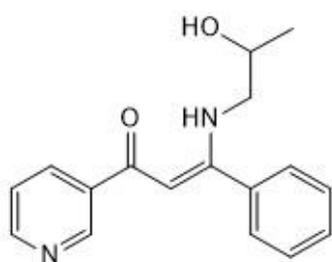
2g



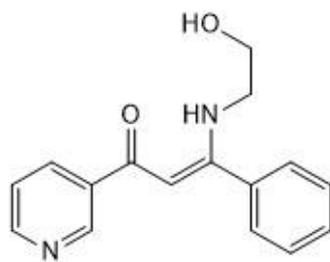
2h



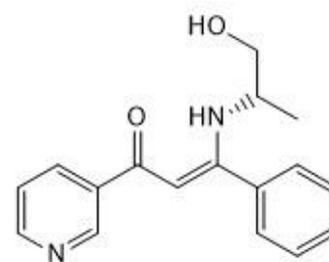
2i



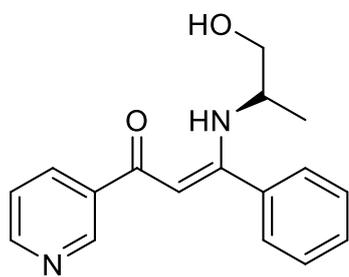
3d



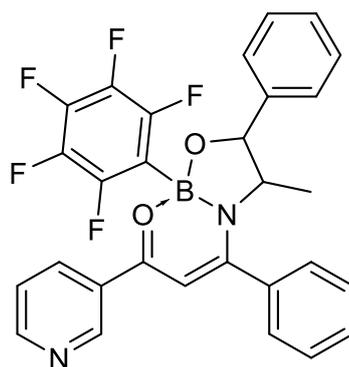
3e



4a-R



4a-S



5a

INTRODUCCIÓN

Las enaminonas son compuestos de gran interés en la química orgánica debido a que se pueden utilizar como intermediarios para la síntesis de distintos heterociclos, además de ser compuestos análogos a los ligandos acetilacetato los cuales también permiten la formación de complejos de coordinación que puedan ser utilizados en química de materiales o como compuestos con actividad biológica. Comúnmente son preparados de forma tradicional en disolución, sin embargo, esta metodología implica tiempos largos de reacción por lo que se han propuesto nuevas rutas de síntesis que impliquen mejoras en el tiempo.

Desde finales del siglo XX se ha buscado que la síntesis orgánica pueda ser rápida, eficiente, económica, además de buscar un menor impacto ambiental.

Debido a esto, se han desarrollado alternativas de síntesis que puedan tener estas características, en los años 90 se establecieron los "Doce principios de la Química Verde" con el objetivo de reducir el impacto ambiental.

Algunas alternativas que se han desarrollado para cumplir con estos principios han sido la síntesis por microondas, mecanosíntesis, síntesis por ultrasonido y síntesis fotocatalítica.

En el presente trabajo se proponen dos rutas de síntesis con menores tiempos de reacción para la obtención de enaminonas sustituidas.

Para demostrar que los resultados obtenidos a través de las metodologías propuestas en este trabajo son mejores que en una síntesis tradicional se tomaron en cuenta dos parámetros: la economía atómica y la ecoescala.

1 ANTECEDENTES

1.1. Piridina

La piridina es un compuesto heterocíclico de seis miembros, análogo al benceno que contiene un átomo de nitrógeno en su estructura, además de presentar un sistema π conjugado; es de naturaleza plana y cumple con los criterios de aromaticidad¹.

Muchos compuestos naturales contienen un anillo de piridina, como la vitamina B6 (piridoxina) y el ácido nicotínico (Vitamina B3) los cuales juegan un papel importante en el metabolismo. También se puede encontrar en alcaloides como la nicotina y la noranabasamina, además muchos de los derivados de piridinas son utilizados como insecticidas, herbicidas y varios debido a su actividad biológica tienen aplicación en el área farmacéutica^{2,3}.

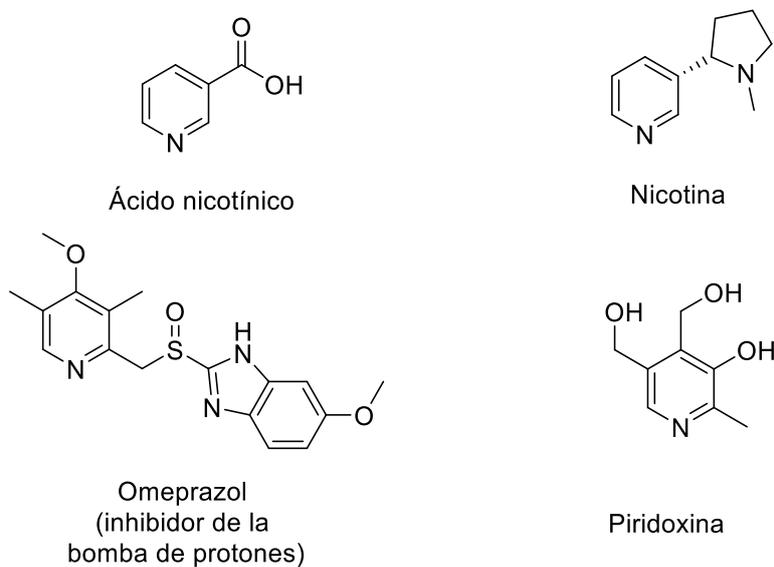


Figura 1. Compuestos con actividad biológica con un anillo de Piridina en su estructura

La piridina es soluble en agua y en muchos disolventes orgánicos comunes². El átomo de nitrógeno en la piridina posee un par de

electrones no compartido, ubicado en un orbital híbrido sp^2 que no participa en el sistema aromático, es el responsable de las propiedades básicas de la piridina y de un fuerte dipolo permanente⁴.

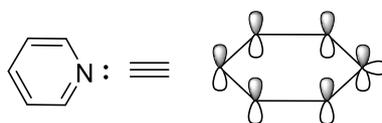


Figura 2. Estructura electrónica de la piridina

1.1.1 Reactividad de la piridina

Debido a la electronegatividad del átomo de nitrógeno, la piridina tiene presenta los siguientes híbridos de resonancia²:

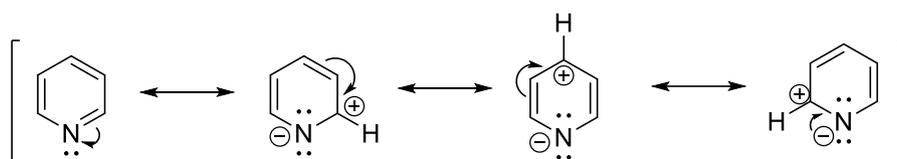


Figura 3. Híbridos de resonancia de la piridina

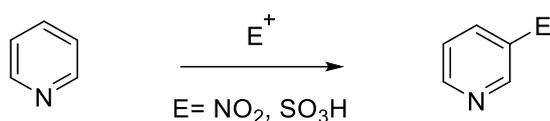
La piridina está relacionada estructuralmente al benceno. Sin embargo, posee propiedades distintas debido la presencia del átomo de nitrógeno es deficiente en densidad electrónica y se comporta como una base de Lewis.

1.1.1.1 Sustitución electrofílica aromática

Es bien sabido que la piridina muestra una baja reactividad en reacciones de sustitución electrofílica aromática (S_EAr) como halogenaciones o nitraciones⁵.

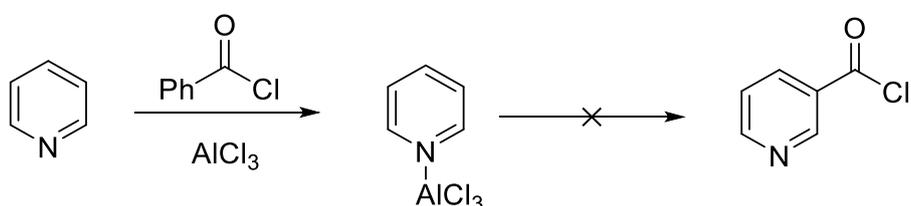
La presencia de un átomo de nitrógeno con enlaces múltiples no solo desactiva el anillo hacia la sustitución electrofílica, sino que también tiene un efecto sobre los carbonos en α y γ al átomo nitrógeno que están más deficientes en densidad electrónica que los carbonos en

posición β . Sin embargo, cuando la piridina se somete a la sustitución electrofílica aromática, el nitrógeno sigue siendo el objetivo preferido por los electrófilos, evitando la posición 3 (carbono β). De hecho, la halogenación, nitración y sulfonación de piridina no solo requieren condiciones drásticas con temperaturas mayores a los 300°C, sino que además los rendimientos de los productos de sustitución son bajos⁶.



Esquema 1. Reacción general para S_{EAr} sobre piridina.

Además, la piridina como base de Lewis reacciona con los ácidos de Lewis y en consecuencia suprime las reacciones de Friedel-Crafts⁵.



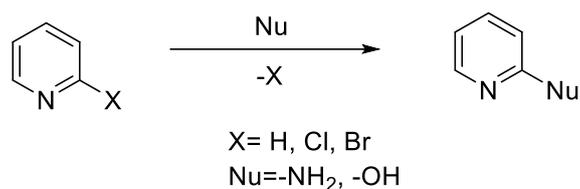
Esquema 2. Las reacciones de Friedel-Crafts no se lleva a cabo sobre piridina.

1.1.1.2 Sustitución nucleofílica aromática

Debido a la estructura electrónica de la piridina, sus reacciones de sustitución nucleofílica aromática se llevan a cabo con relativa facilidad, con una gran variedad de nucleófilos, en especial nucleófilos fuertes.

Los nucleofilos se adicionan en las posiciones 2 y 4 deficientes en densidad electrónica⁵.

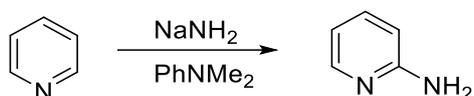
Si existe un buen grupo saliente, la S_NAr en la piridina se ve favorecida, por ejemplo en el caso de las halopiridinas (X=Br, Cl) en las cuales el halógeno es fácilmente sustituido⁷.



Esquema 3: Reacción general para S_NAr sobre piridina

1.1.1.3 Reacción de Chichibabin

Chichibabin y colaboradores fueron pioneros en la funcionalización de la piridina publicando su trabajo en 1914 donde sintetizaron la 2-aminopiridina mediante la reacción de la piridina con amiduro de sodio con *N,N*-dimetilanilina como disolvente⁵. Esta reacción es un buen ejemplo de la sustitución nucleofílica aromática sobre piridina.



Esquema 4. Funcionalización de la piridina en posición 2

1.1.2 Sales de *N*-piridinio

Las sales son consideradas como importantes andamios que se encuentran presentes ampliamente en la naturaleza y en compuestos bioactivos.

Las sales de piridinio son líquidas a temperatura ambiente y son usadas como disolventes en síntesis y catálisis, además son intermediarios para la obtención de productos naturales que contienen indol, piperidina, dihidro y tetrahidropiridina con actividad farmacológica.

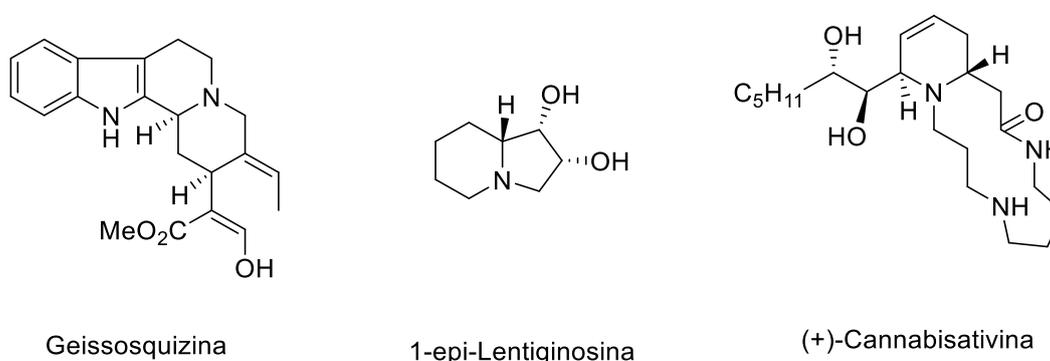
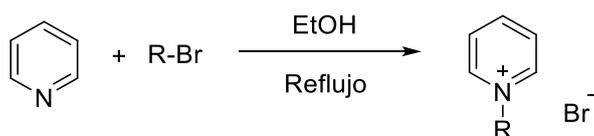


Figura 5. Productos naturales sintetizados a partir de sales de *N*-piridinio

1.1.3 Síntesis de sales de *N*-piridinio

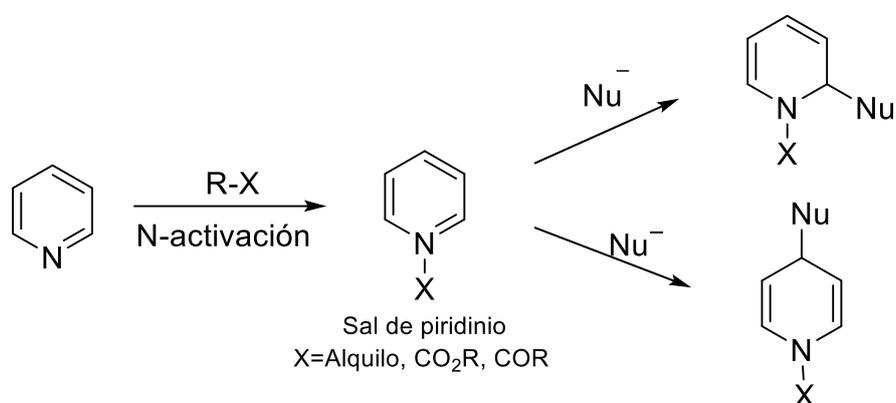
El método más común para la síntesis de sales de piridinio es una reacción tipo S_N2 de piridina con haluros de alquilo utilizando principalmente condiciones de reflujo en etanol⁸.



Esquema 6. Reacción tipo S_N2 de piridina con haluros de alquilo

Las especies de piridinio obtenidas pueden ser más electrófilas y/o más nucleófilas que el heterociclo original no activado. Con la formación de las sales de piridinio la acidez del enlace C-H α al nitrógeno aumenta, lo que permite que la desprotonación sea más fácil con bases fuertes⁹.

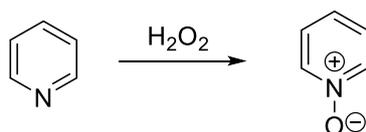
Las sales de piridinio contienen sitios electrofílicos reactivos en las posiciones 2, 4 y 6 del anillo, que son atacados por reactivos nucleofílicos dando mezclas de 1,2 y 1,4-dihidropiridinas⁸.



Esquema 7. Funcionalización de las sales de *N*-piridinio

1.1.4 *N*-óxidos de piridina

Los *N*-óxidos de piridina son intermedios sintéticos útiles como grupos protectores, agentes auxiliares, oxidantes, ligantes en complejos metálicos y catalizadores¹⁰. Los *N*-óxidos de piridina sirven para facilitar, la adición tanto electrofílica como nucleofílica a las posiciones 2 y 4⁴.



Esquema 8. Formación de *N*-óxidos de piridina

La importancia sintética de estos compuestos es que tienen la capacidad de poder regenerar el núcleo de la piridina gracias al átomo de oxígeno que permite estabilizar una carga negativa mejor que el átomo de nitrógeno¹¹.

1.1.5 Importancia biológica de la piridina

La piridina y sus derivados se utilizan ampliamente en productos farmacéuticos, así como en insecticidas y herbicidas debido a su bioactividad. Por ejemplo, el diquat que tiene propiedades como herbicida, el clorpirifós como insecticida y el piritionato de zinc como fungicida².

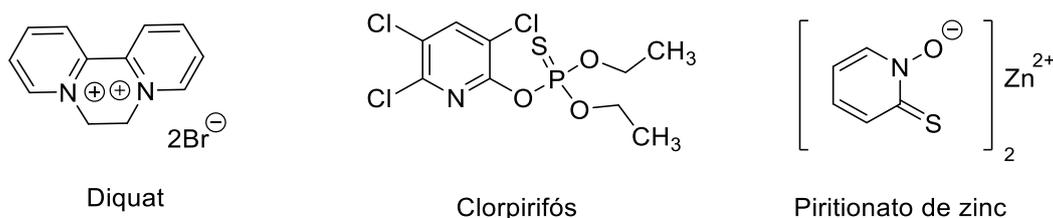


Figura 6. Derivados de piridina con actividad biológica

También algunos fármacos contienen en su estructura un fragmento de piridina y son empleados como inhibidores de la bomba de protones, como el Nexium y Takepron¹².

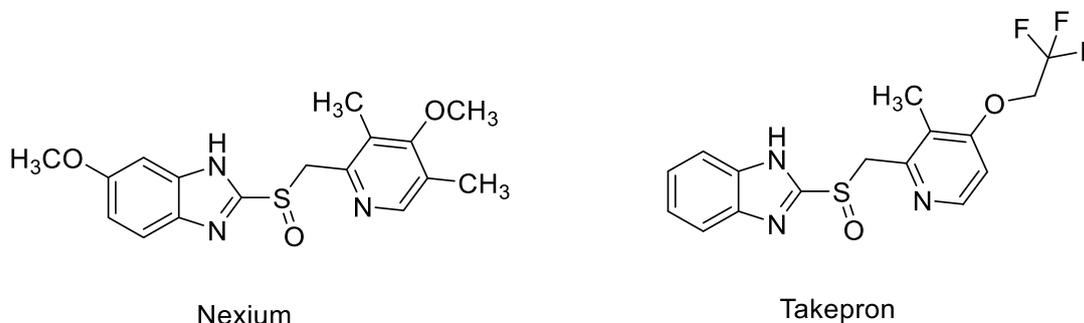


Figura 7. Fármacos con un anillo de piridina en su estructura

Algunos grupos de investigación como el de Onnis y colaboradores han sintetizado y evaluado la actividad anticancerígena de una nueva clase de 2-amilamino-6-trifluorometilnicotinamidas con un fragmento de piridina en su estructura. Estos compuestos han dado resultados positivos en ensayos in vitro contra células cancerosas¹³.

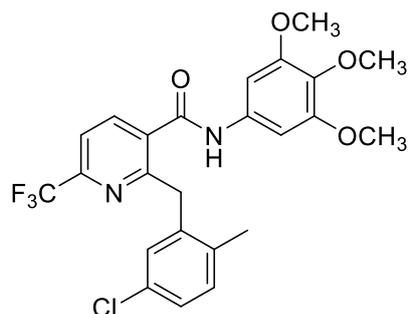


Figura 8. 2-(5-cloro-2-metilfenilamino)-6-trifluorometil)-N-(3,4,5,-(trimetoxi)fenil)-nicotinamida. Compuesto con actividad anticancerígena.

1.2 Inonas

Las cetonas α,β -acetilénicas o inonas son compuestos de gran interés debido a su amplia aplicación en química orgánica y síntesis de productos naturales¹⁴. Son sistemas de Michael altamente reactivos, pudiendo reaccionar con mono y dinucleofilos en procesos de adición y cicloadición¹⁵ debido a la presencia del grupo carbonilo y el alquino polarizado (Figura 9). También son utilizados como intermediarios en la síntesis de moléculas orgánicas complejas¹⁶, principalmente en derivados de heterociclos como furanos, pirazoles, isoxasoles, pirimidinas y quinolinas¹⁷.

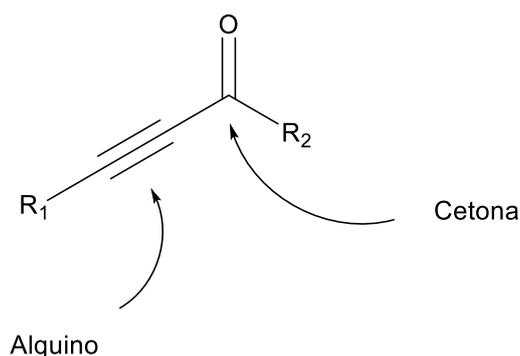


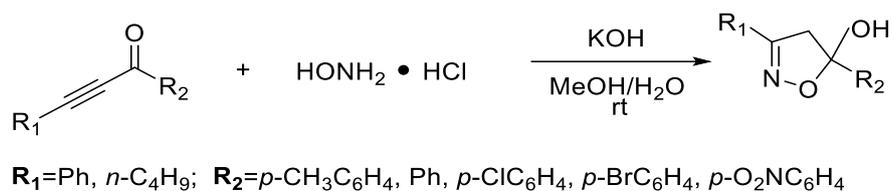
Figura 9. Estructura general de inonas

1.2.1 Reactividad de Inonas

A pesar de que las inonas se conocen desde hace más de 100 años, la investigación en las últimas tres décadas ha ampliado la comprensión sobre su reactividad¹⁶. En la mayoría de los casos la reacción predominante es una monoación que conduce a la formación de cetonas α,β -insaturadas β -sustituidas.

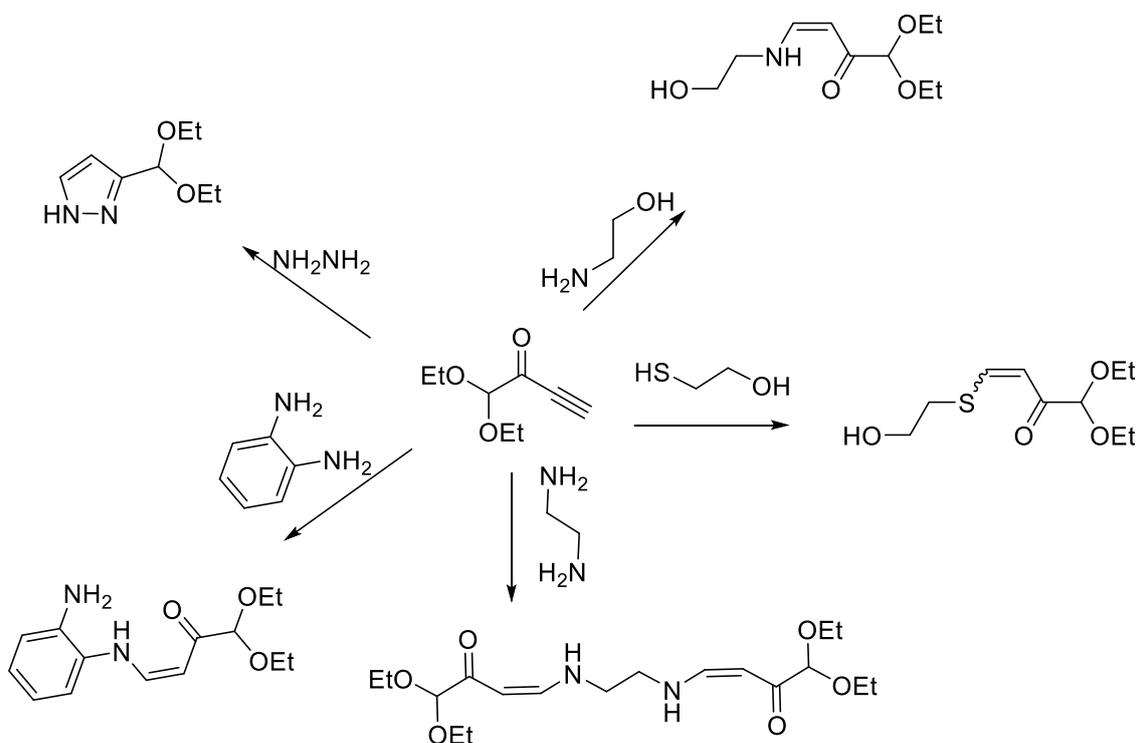
El nitrógeno es el elemento nucleofílico más usado en adiciones de Michael a inonas, la mayoría son aminas y el resultado final depende de la estructura tanto del sustrato como del nucleófilo. La estereoquímica depende de la naturaleza del nucleófilo, siendo un patrón general que el amoníaco y las aminas primarias dan *Z*-alquenonas, mientras que las aminas secundarias y los alcoholes proporcionan *E*-alquenonas¹⁸.

En 2012 se reportó la síntesis con excelentes rendimientos de isoxazoles a partir de inonas e hidrocloreuro de hidroxilamina¹⁹.



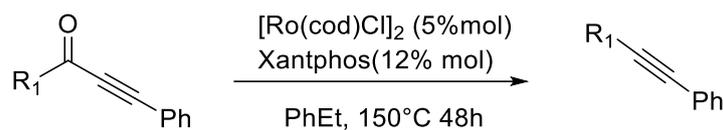
Esquema 9. Formación de isoxazoles a partir de inonas

Los resultados demuestran que cuando las inonas reaccionan con moléculas que tienen dos centros nucleofílicos, el ataque primario siempre tiene lugar en el átomo de carbono del triple enlace β al grupo carbonilo por parte del átomo más nucleofílico²⁰.



Esquema 10. Reactividad de inonas con nucleófilos de nitrógeno y oxígeno

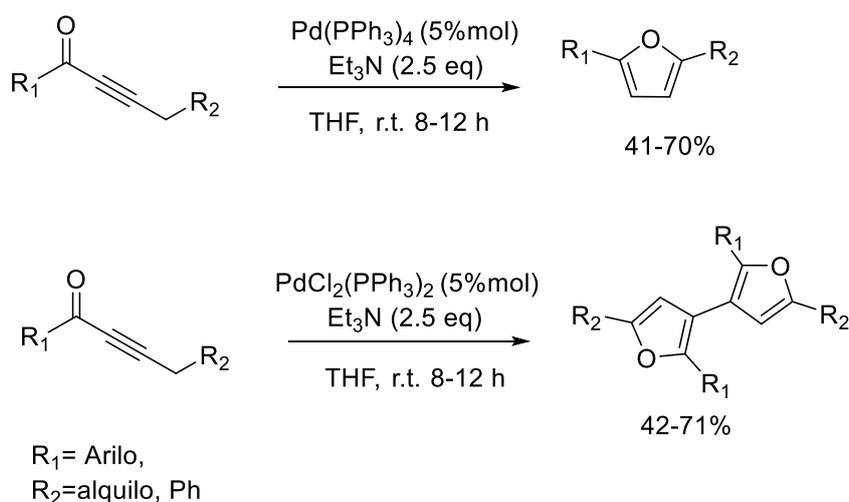
Las inonas también pueden sufrir procesos descarboxilativos para dar paso a alquinos internos por medio de una reacción catalizada por rodio (5% en mol $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$) con 12% en mol de Xantfos en etilbenceno a reflujo²¹.



Esquema 11. Reacción de descarboxilación de inonas

Muchas reacciones de cicloadición que involucran inonas para la formación de heterociclos han sido reportadas, por ejemplo para la formación de furanos. Esta reacción puede ser catalizada por paladio, cobre o rodio, sin embargo se ha demostrado que con paladio se obtienen mejores resultados.

Ling y colaboradores desarrollaron una metodología para la síntesis de furanos a partir de inonas en una reacción catalizada por un complejo de paladio (5% mol de $[Pd(PPh_3)_4]$) con Et_3N (2.5 equiv) en THF a temperatura ambiente con rendimientos de buenos a altos. También encontraron que al cambiar la fuente de paladio a $[PdCl_2(PPh_3)_2]$, se formaron bifuranos²².

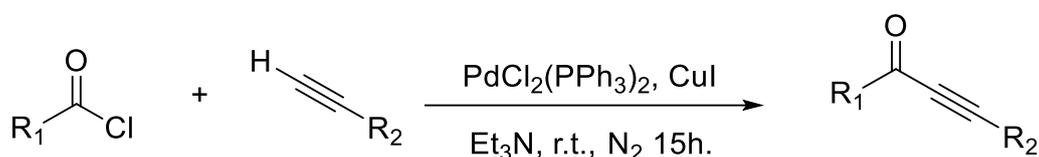


Esquema 12. Síntesis de furanos a partir de inonas

1.2.2 Métodos de síntesis para la obtención de Inonas

1.2.2.1 Acoplamiento de Sonogashira

Las inonas pueden ser preparadas por reacción de acoplamiento de Sonogashira a partir de cloruros de acilo y alquinos terminales, la reacción es catalizada por $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, CuI y Et_3N ²³.



Esquema 13. Reacción de acoplamiento de Sonogashira

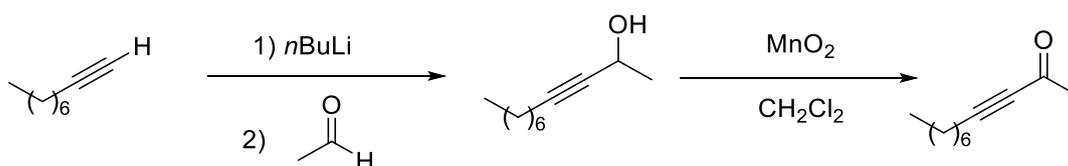
La reacción se lleva a cabo bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, dando resultados de buenos a excelentes. Se probaron diversos sustituyes en el fragmento del cloruro de acilo, encontrando que la reacción no procede con los que poseen un hidrógeno α al carbonilo.

Recientemente también se ha reportado que se pueden activar los ácidos carboxílicos con cloruro de oxalilo para generar los cloruros de acilo *in situ*, lo que permite el acoplamiento directo con los alquinos terminales¹⁵.

1.2.2.2 Acoplamiento oxidativo

Uno de los métodos directos más utilizados para la síntesis de inonas es el acoplamiento oxidativo que consiste en un procedimiento de dos pasos: la reacción de acetiluros metálicos con aldehídos y una posterior oxidación de los alcoholes propargílicos formados²⁴.

Utilizando este procedimiento se han sintetizado gran variedad de inonas, por ejemplo, Xing y O'Doherty transformaron 1-nonino en inona, a través de la desprotonación del alquino con *n*-BuLi y la posterior reacción con acetaldehído para la formación del alcohol que finalmente se oxida con MnO₂²⁵.

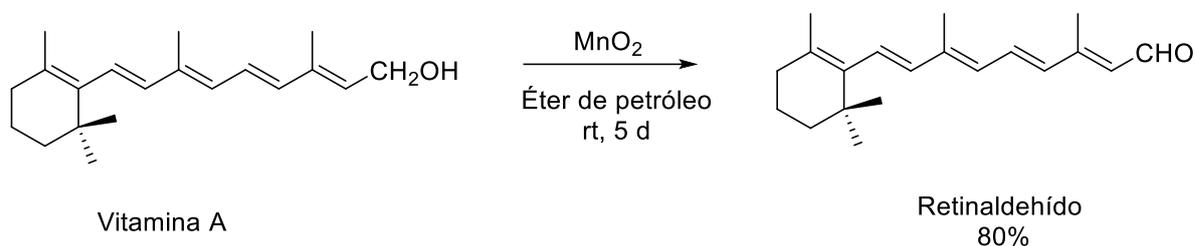


Esquema 14. Síntesis de inonas por acoplamiento oxidativo

1.2.2.2.1 Oxidación con MnO₂

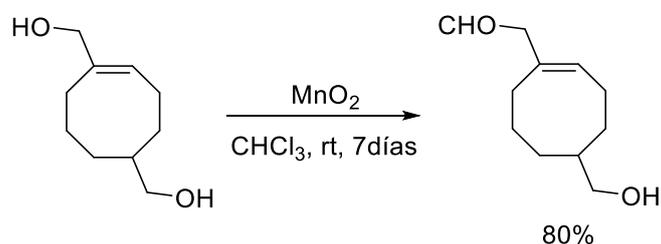
El óxido de manganeso es un compuesto utilizado ampliamente para la oxidación de una gran variedad de grupos funcionales, en especial los alcoholes bencílicos, alílicos y propargílicos para obtener los carbonilos correspondientes²⁶.

En 1948 se reportó por primera vez el uso del MnO_2 como oxidante cuando Ball y colaboradores obtuvieron retinaldehído al oxidar la vitamina A.



Esquema 15. Oxidación de Vitamina A con MnO_2

Las condiciones para llevar a cabo estas reacciones de oxidación son suaves y neutras, se pueden emplear disolventes no polares, clorados y éteres. El uso de MnO_2 como oxidante en alcoholes alílicos da como resultado la conservación de la estereoquímica del doble enlace²⁷.

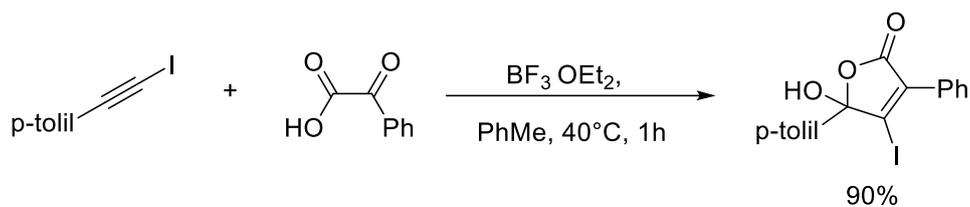


Esquema 16. Oxidación de alcoholes con MnO_2

1.2.2.3 A partir de 1-yodoalquinos y α -cetoácidos

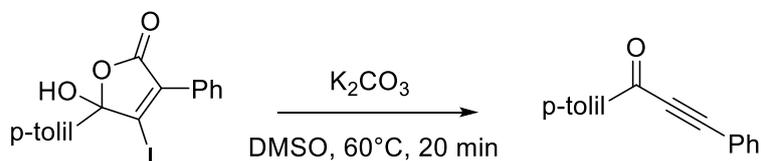
Recientemente se ha reportado un nuevo método de síntesis de inonas, en el que se utilizan α -cetoácidos y 1-yodoalquinos como sustratos, es una secuencia de dos pasos.

El primer paso es una reacción de anillación entre el 1-yodoalquino con un α -cetoácido catalizada por $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$.



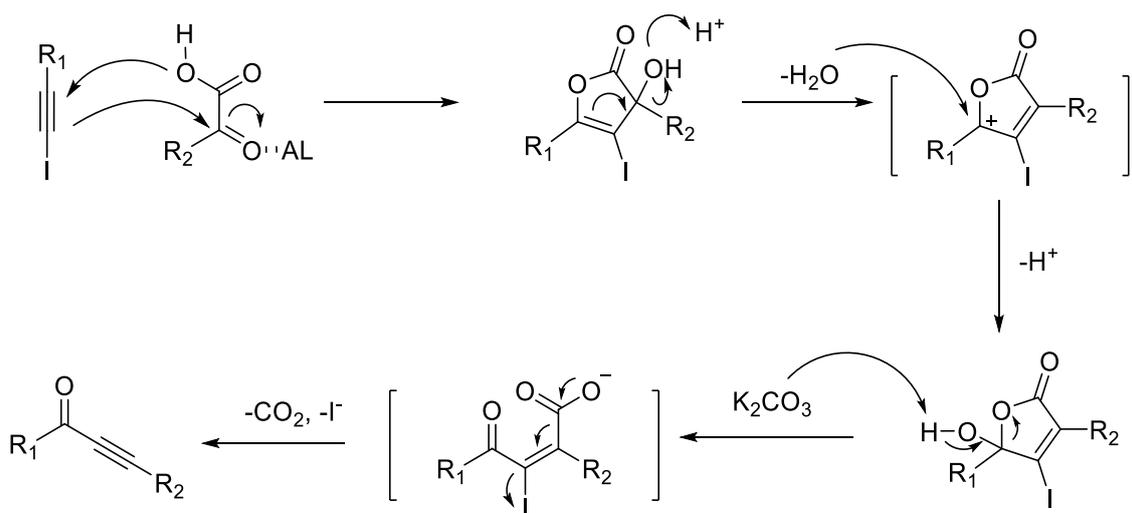
Esquema 17. Primer paso de la síntesis de inonas a partir de α -cetoácidos y 1-yodoalquinos.

En el segundo paso, se trata *in situ* el producto de la reacción anterior con una base para obtener la inona correspondiente:



Esquema 18. Segundo paso de la síntesis de inonas a partir de α -cetoácidos y 1-yodoalquinos.

Se propuso un mecanismo de reacción para la obtención de inonas por este método:

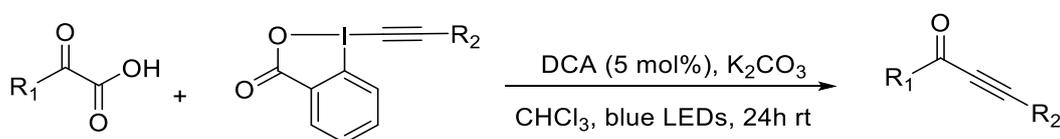


Esquema 19. Mecanismo de reacción para la síntesis de inonas por el método de α -cetoácidos y 1-yodoalquinos

Este método tiene la ventaja de ser libre de metales de transición así como la posibilidad de obtener inonas derivadas de acetileno, las cuales no pueden ser sintetizadas por métodos tradicionales ya que el acetileno y otros alquinos de bajo peso molecular son difíciles de manipular directamente debido a que se encuentran en un estado gaseoso²⁸.

1.2.2.4 Por radiación de luz visible

En los últimos años se han desarrollado nuevas metodologías para la síntesis de inonas, por ejemplo las reacciones de alquinilación descarboxilativa asistida por luz visible a partir de ácidos carboxílicos y yodo hipervalente (III).



Esquema 20. Reacción general de formación de inonas por radiación de luz visible

En esta reacción puede ser catalizada por metales como iridio o rutenio, también se puede optar por moléculas orgánicas como dicianoantraceno (DCA), obteniendo rendimientos de moderados a excelentes²⁹.

1.2.3 Aplicaciones de las Inonas

Las inonas son un grupo de compuestos que se encuentran distribuidos en la naturaleza de forma importante, presentan gran actividad biológica como antifúngicos, anticancerígenos, entre otros; además se

han realizado síntesis de productos naturales con un fragmento inona y se han empleado como intermediarios en síntesis total.

En 1982 se aisló el 1-hidroxi-2-nonin-4-ona de la fermentación de *Ischnoderma benzoinum*, este compuesto funciona como antifúngico debido a que presenta alta actividad inhibitoria contra levaduras y hongos filamentosos; de igual forma inhibe la síntesis de ADN, ARN y proteínas en células de carcinoma Ehrlich³⁰.

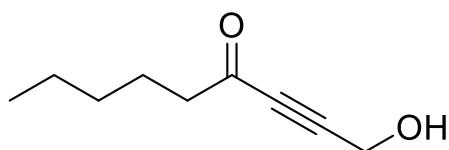


Figura 10. Compuesto aislado de la fermentación de *Ischnoderma benzoinum*

Algunas plantas como la *Vicia faba* producen compuestos cetoacetilénicos como forma de defensa ante infecciones. Se ha demostrado que estos metabolitos están ausentes o presentes en pequeñas cantidades en plantas sanas y solo se producen en respuesta a infección por hongos, por ejemplo, por especies de *Botrytis*. Se han aislado compuestos como la weyrona, dihidroweyrona y el epóxido de weyrona que cumplen con esta función biológica y presentan un fragmento inona en su estructura^{31, 32, 33}.

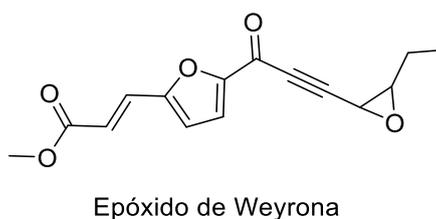
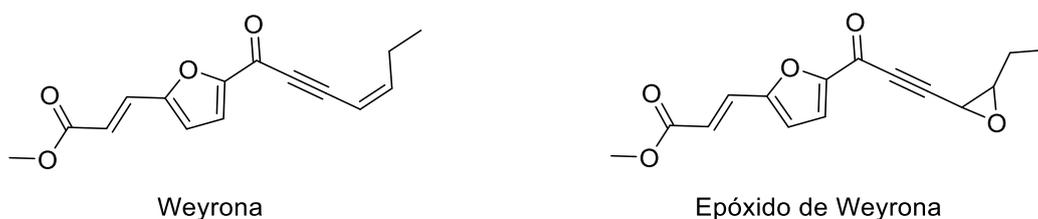
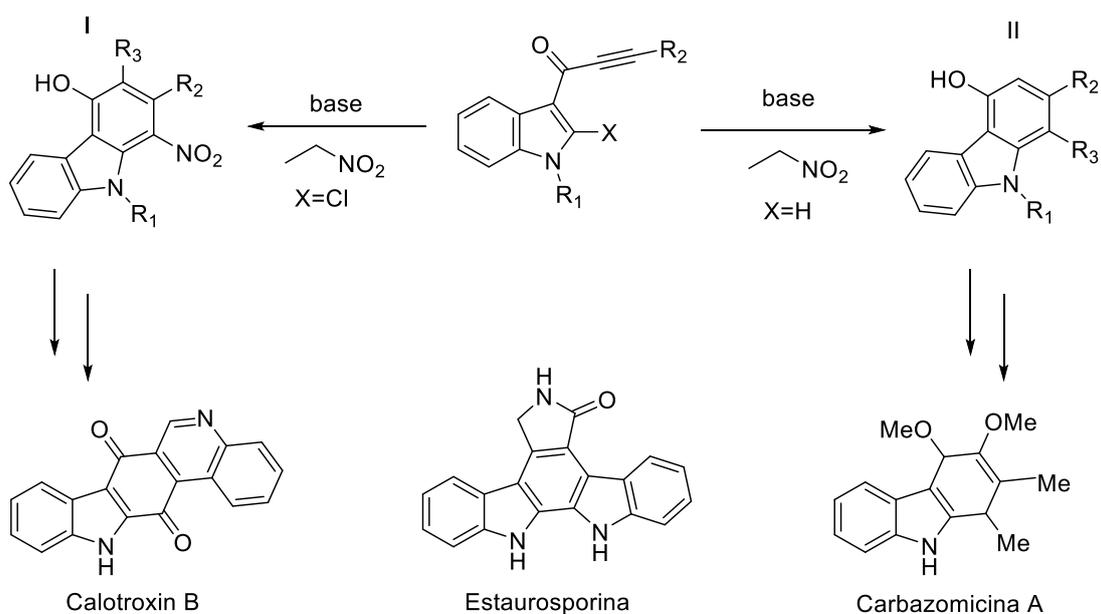


Figura 11. Estructuras químicas de compuestos naturales con un fragmento inona en su estructura

Este grupo funcional destaca por sus aplicaciones como materiales de partida para la síntesis de diversos productos naturales como son la Carbazomicina A (antibiótico), Estaurosporina (anticancerígeno) y Calotroxin B (anticancerígeno), para obtener estos compuestos, se sintetizaron las materias primas a partir de una indol-3-inona y diversos derivados de nitrometano bajo las siguientes condiciones: Cs_2CO_3 (2 eq), DMF, 100°C , 8h, dando como resultado el producto II, por otro lado, si la reacción se realiza a temperatura ambiente se obtiene el compuesto I ³⁴.



Esquema 21. Síntesis de compuestos con actividad biológica obtenidos a partir de indol-inona

1.3 Enaminonas

Las enaminonas o también llamados ligantes bidentados β -cetoaminato tienen muchas similitudes con los ligantes β -dicetiminato y acetilacetionato. Se puede dibujar una estructura tautomérica para el ligante β -cetoiminato como se muestra a continuación, describiendo con mayor precisión la unión y la distribución de carga presente en él.

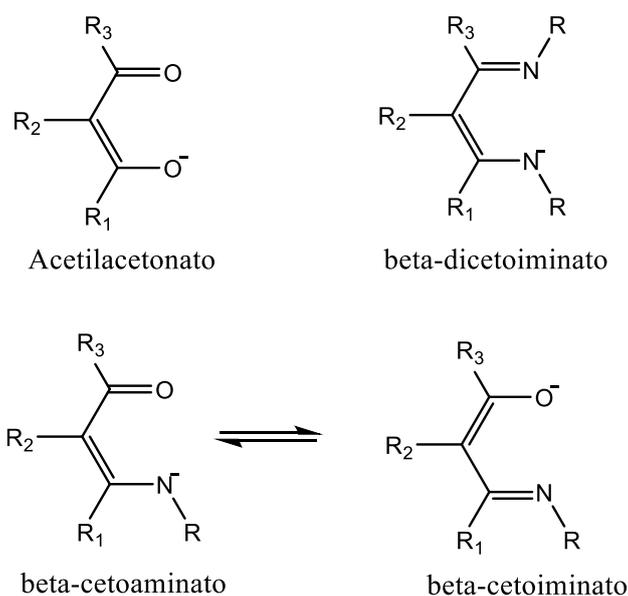


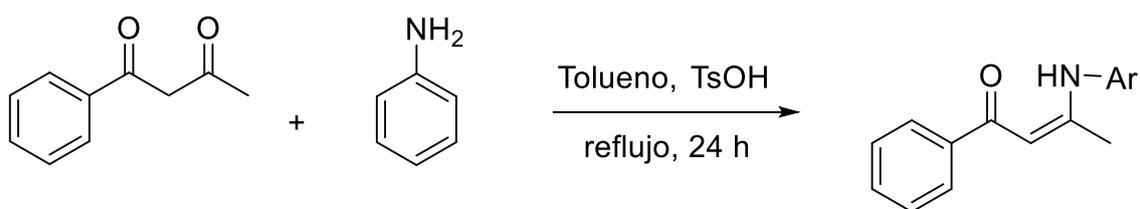
Figura 12. Estructura tautomérica para β -cetoaminato y su comparación estructural con otros ligantes

Este tipo de ligantes tienen preferencia por los metales que puedan formar compuestos tetracoordinados, además poseen resistencia a sufrir polimerización, una facilidad de cambiar las interacciones estéricas (variando R y R₁, R₂, R₃), y la flexibilidad conformacional que permite que los complejos metálicos experimenten conversiones planas a tetraédricas, el ligante monoaniónico β -cetoiminato es único y ha experimentado un resurgimiento en la química inorgánica y organometálica como un andamio para reacciones catalizadas por

metales. Recientemente se ha prestado especial atención a las funciones de los complejos β -cetoiminatos como modelos de sitios activos para metaloenzimas, catalizadores en la polimerización y otras reacciones de formación de enlaces C-C ³⁵.

1.3.1 Síntesis de enaminonas

Uno de los métodos más utilizados para sintetizar enaminonas es a partir de 1-fenilbutano-1,3-diona y anilina en tolueno usando ácido *p*-toluensulfónico como catalizador.

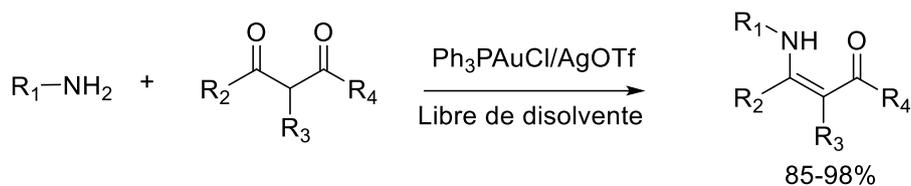


Esquema 22. Síntesis de β -cetoaminatos por reflujo

La mezcla se calienta a reflujo por 24 horas y el producto se purifica por recristalización en hexano. El agua formada durante la reacción se elimina a través de una trampa de Dean Stark³⁶.

El uso de metales como catalizadores es muy común para la síntesis de estas moléculas, empleando estos métodos se ahorra tiempo y se aumenta el rendimiento de la reacción respecto a métodos tradicionales por reflujo.

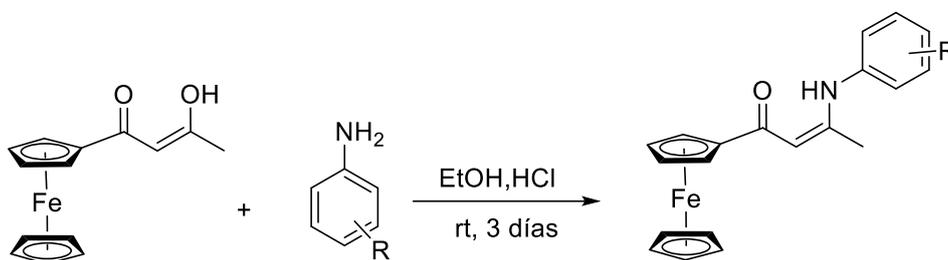
Un ejemplo para la síntesis de β -cetoaminatos en presencia de catalizadores es la que se muestra en el esquema 22. Esta reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente en ausencia de disolvente y es catalizada por Au(I)/Ag(I). Con este método los tiempos de reacción son cortos y se obtienen rendimientos altos (85-95%)³⁷.



$R_1=4-CH_3OC_6H_4, C_6H_5, 4-CH_3C_6H_4, 4-BrC_6H_4, 4-ClC_6H_4, R_2=R_4=CH_3, R_3=H$

Esquema 23. Síntesis de β -cetoaminatos catalizada por Au(I)/Ag(I)

A principios del 2020, se reportó una síntesis de β -cetoaminato con un fragmento de ferroceno.

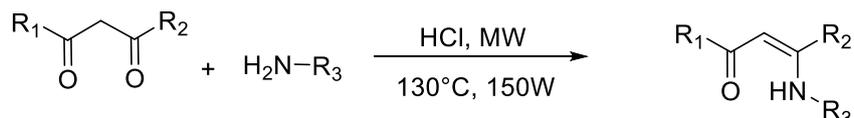


$R=H, 3-F, 3-Cl, 3-Br, 4-F, 4-Cl, 4-Br$

Esquema 24. Síntesis de β -cetoaminatos con un fragmento de ferroceno

En esta reacción se utiliza 3-hidroxi-1-oxo-2-butenilferroceno con un exceso de una anilina funcionalizada y ácido clorhídrico concentrado en cantidades catalíticas. Después de terminada la reacción y tras la purificación de los compuestos se obtuvieron rendimientos de 34-68%³⁸

Existen otras metodologías innovadoras que utilizan calentamiento por microondas para obtener estas moléculas.



$R_1=R_2=Me, Ph, t-bu, i-Pr, CF_3, R_3=-(CH_2)_2OH, -2-(CH_2)py, -(CH_2)_2Me$

Esquema 25. Síntesis de β -cetoaminatos asistida por microondas

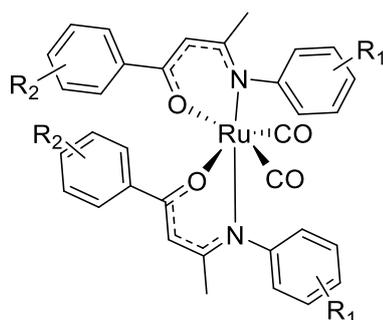
En el esquema 25 se ilustra una síntesis asistida por microondas a partir de un compuesto dicarbonílico y una amina primaria, mediante catálisis ácida, el tiempo de reacción se optimizó por completo (5 min, 130°C) a una potencia de 150 W, obteniendo rendimientos altos (70-100%)³⁹.

1.3.2 Aplicaciones

Estos compuestos han sido ampliamente utilizados como ligantes para ser coordinados con metales de transición y con aquellos de los grupos 2, 13 y 14⁴⁰.

Los complejos con metales de transición son algunos de los fármacos contra el cáncer más usados que existen hasta la fecha; después de los medicamentos a base de platino, los complejos de rutenio son los segundos más prometedores.

Se han reportado algunos complejos de rutenio con ligantes β -cetoiminatos que mostraron algún tipo de actividad biológica.

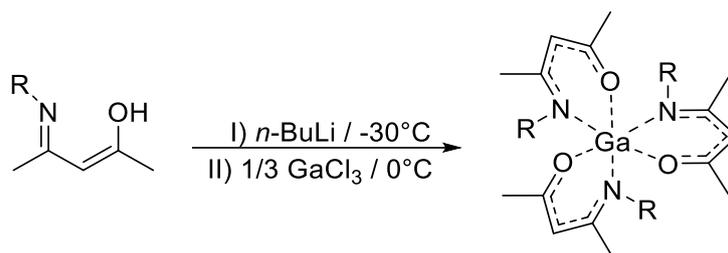


$R_1=H, R_2=H, 4-F, 4-Cl, 3-Br, 4-Br, 4-Me$; $R_1=2-F, 4-F, 4-Cl, 3-Br$ $R_2=H$

Figura 13. Complejo de rutenio y β -cetoiminato con propiedades antifúngicas y antibacterianas.

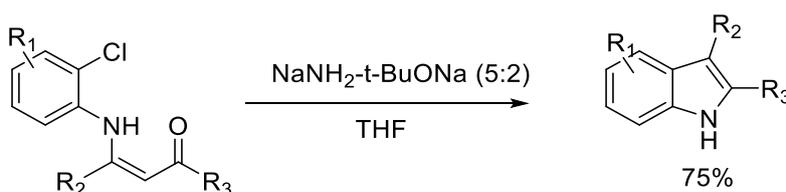
Estos complejos presentaron una actividad anticancerígena moderada, pero los resultados antifúngicos y antibacterianos son prometedores debido a que mostraron inhibición en el crecimiento para *C. neoformans* y *S. aureus* respectivamente⁴¹.

El grupo de investigación de O'Donoghue ha desarrollado un nuevo complejo de coordinación de β -cetoiminatos a partir de cloruro de galio III. La reacción de síntesis tolera una gran variedad de sustituyentes alifáticos y emplea *n*-BuLi como base para formar el anión correspondiente. Estos complejos β -cetoiminatos de galio fueron depositados mediante spin coating y recocidas a 850°C formando óxido de galio policristalino, que mediante espectroscopía UV-Vis se demostró que tienen gran potencial para transistores de películas finas (TFT)⁴².



Esquema 26. Formación de complejos de galio para uso en transistores de películas finas.

También se han utilizado en química orgánica como materia prima para la síntesis de heterociclos como son los indoles, estos se obtienen a través de una reacción intramolecular de un β -cetoaminato en presencia de una base ($\text{NaNH}_2/t\text{-BuONa}$ 5:2)⁴³.



Esquema 27. Síntesis de indoles a partir de un β -cetoaminato

En comparación con los ligantes típicos acetilacetato, los β -cetoiminatos, tienen la ventaja de presentar efectos estéricos y electrónicos a través del átomo de nitrógeno que puede estar sustituido y al mismo tiempo mantenerse como ligante monoaniónico y bidentado.

Los compuestos *N*-aril- β -cetoiminatos han sido utilizados como ligantes para la formación de complejos fotoluminiscentes con galio y aluminio y en emisores fosforescentes de iridio.

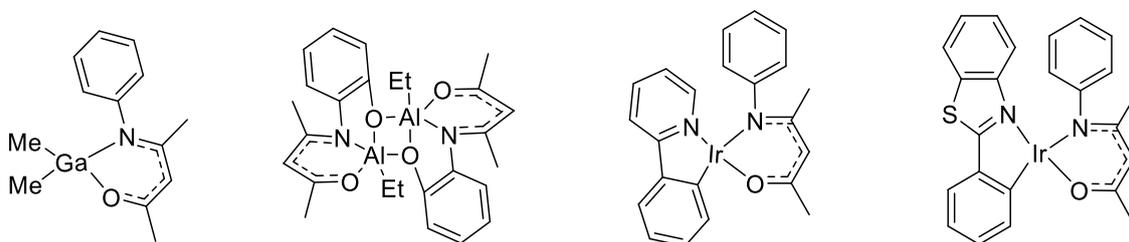


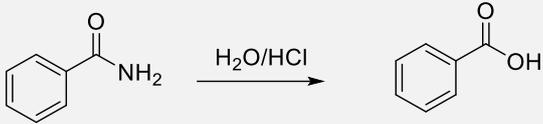
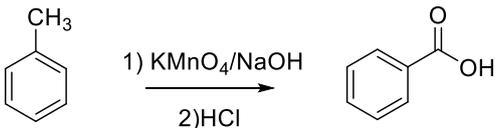
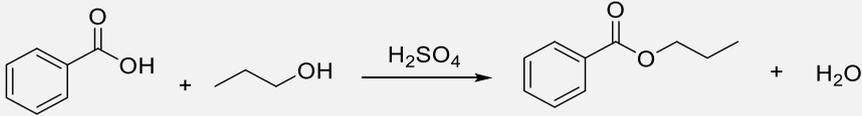
Figura 14. Complejos metálicos fotoluminiscentes con β -cetoaminatos

Los compuestos organometálicos fotoluminiscentes son de gran interés por sus propiedades y numerosas aplicaciones, se utilizan como materiales para la fabricación de dispositivos OLED (Organic light-emitting diode)⁴⁴.

1.4 Métodos de síntesis

1.4.1 Síntesis por Microondas

En la década de los sesentas, comenzó a ser popular el uso de hornos de microondas en los laboratorios de química. Entre finales de 1960 y 1980 se reportaron distintas aplicaciones⁴⁵ como la polimerización inducida por microondas, calentamiento de muestras minerales mezcladas con ácido para la reducción del tiempo de disolución, análisis de humedad, entre otros. Sin embargo fue hasta 1986 cuando se reportó la primera síntesis de compuestos orgánicos usando horno de microondas, Gedye y colaboradores reportaron que gracias a las altas temperaturas obtenidas debido al calentamiento por microondas, se tuvieron mejoras en cuanto a la reducción de los tiempos de reacción⁴⁶.

Calentamiento utilizado	Tiempo de reacción	Rendimiento
		
Tradicional	1 hora	90%
Microondas	10 minutos	99%
		
Tradicional	25 minutos	40%
Microondas	10 minutos	40%
		
Tradicional	7.5 horas	89%
Microondas	18 minutos	86%

Esquema 28. Síntesis por microondas reportadas por Gedye y colaboradores.

Las microondas están consideradas en la región del espectro electromagnético comprendida entre las ondas infrarrojas y de radio, aproximadamente con longitudes de onda que van desde 0.01 hasta 1 m y que corresponden a frecuencias entre 0.3 y 300 GHz. La frecuencia más utilizada para los hornos de microondas domésticos y los utilizados para síntesis en química es de 2.45 GHz⁴⁷.

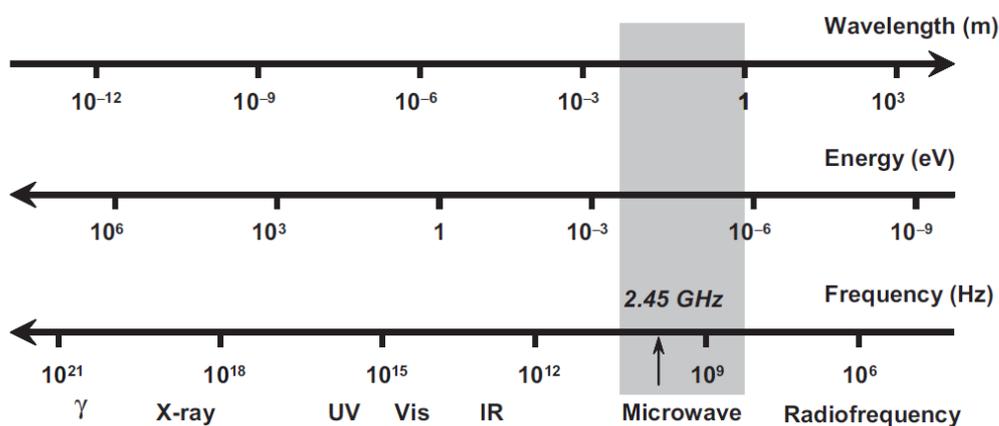


Figura 15. Espectro electromagnético⁴⁹

Al ser parte del espectro electromagnético, las microondas tienen dos componentes, la eléctrica y la magnética. La componente eléctrica es la que cumple la función del calentamiento.

El incremento de la temperatura se debe a la respuesta de las especies químicas polares o cargadas eléctricamente sometidas al campo eléctrico, las cuales debido a la oscilación del campo, comienzan a rotar; estos movimientos provocan choques con otras moléculas vecinas (cargadas o neutras) que generan fricción intermolecular provocando un calentamiento interno que puede aumentar la velocidad de la reacción⁴⁵.



Figura 16. Calentamiento dieléctrico. a) polarización dipolar, b) polarización iónica ⁴⁹

El calentamiento por microondas depende de las propiedades dieléctricas de los materiales. Existen características a considerar para describir la capacidad de un material de ser calentado por medio de irradiación de microondas.

La primera es la permitividad relativa (ϵ') que describe la capacidad de una molécula (o un conjunto de moléculas) para polarizarse mediante la aplicación de un campo eléctrico. La segunda es la pérdida dieléctrica (ϵ'') que se refiere a la capacidad de un material para convertir energía eléctrica en calor.

Ambas pueden relacionarse a través de la siguiente expresión:

$$\tan \delta = \frac{\epsilon''}{\epsilon'}$$

en donde $\tan \delta$ es la medida de la eficacia con la que el material absorberá las microondas y, en consecuencia, la eficacia del calentamiento⁴⁸.

Para que exista un calentamiento rápido se requiere que el medio de reacción posea un valor de $\tan \delta$ alto. En general, los disolventes se pueden clasificar como de alta ($\tan \delta > 0.5$), media ($\tan \delta 0.1-0.5$) o baja ($\tan \delta < 0.1$) absorción de microondas.

El hecho de que los disolventes posean un valor de $\tan \delta$ muy bajo, no es impedimento para que sea utilizado en una reacción calentada por microondas, ya que existe la probabilidad de que los reactivos

utilizados sean polares y eso permita el aumento de la temperatura por este método⁴⁹.

Tabla 1. *Tan δ* de disolventes usados en microondas (2.45 GHz, 20°C)

Disolvente	<i>Tan δ</i>	Disolvente	<i>Tan δ</i>
Etilenglicol	1.350	<i>N,N</i>-dimetilformamida	0.161
Etanol	0.941	Agua	0.123
Dimetilsulfóxido	0.825	Clorobenceno	0.101
2-propanol	0.799	Cloroformo	0.091
Ácido fórmico	0.722	Acetonitrilo	0.062
Metanol	0.659	Acetato de Etilo	0.059
Nitrobenceno	0.589	Acetona	0.054
1-butanol	0.571	THF	0.047
2-butanol	0.447	Diclorometano	0.042
1,2-diclorobenceno	0.280	Tolueno	0.040
Ácido acético	0.174	Hexano	0.020

1.4.1.1 Ventajas de la síntesis asistida por microondas

La síntesis orgánica tradicional se lleva a cabo a través de calentamiento por conducción con una fuente de calor externa, que puede ser un baño de aceite, arena o chaquetas de calentamiento. Este método, además de ser lento es ineficaz para transferir energía al sistema, ya que depende de la conductividad térmica de los materiales y da como resultado que la temperatura del recipiente donde se lleva a cabo la reacción sea más alta que la de la propia mezcla. Esto provoca que el gradiente de temperatura que se genera o el sobrecalentamiento local induzcan la descomposición de los productos o los reactivos^{50, 51}.

Por otro lado, la irradiación de microondas produce un calentamiento interno eficiente directamente en el seno de la reacción, mediante un acoplamiento directo de la energía de microondas con las moléculas

(reactivos, catalizadores o disolventes) presentes en la mezcla de reacción. Los recipientes que son utilizados suelen estar hechos de materiales casi transparentes a las microondas (como vidrio, cuarzo o teflón), lo cual permite que la temperatura aumente de manera inversa a un calentamiento convencional⁵¹.

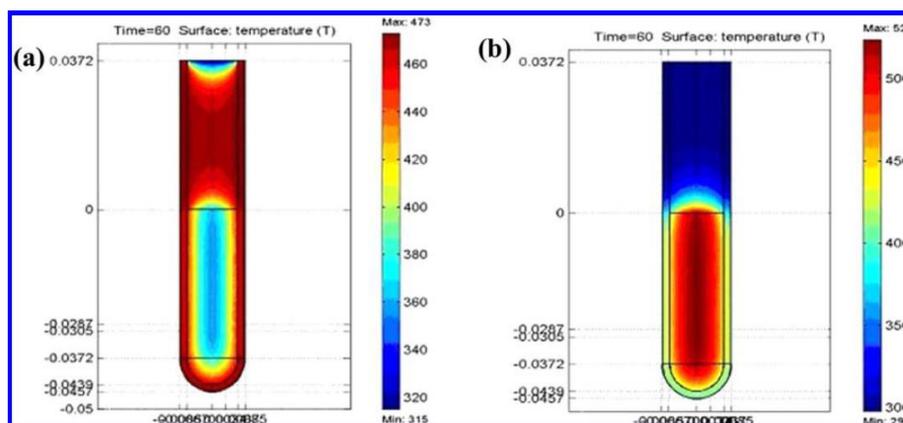


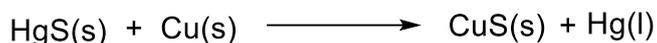
Figura 17. Diferencia del perfil de temperatura. a) Calentamiento tradicional y b) calentamiento por microondas⁴⁷.

Esta forma de calentamiento permite eliminar las reacciones responsables de la formación de productos secundarios y ayuda a explicar los mayores rendimientos y purezas así como la reducción de los tiempos de reacción. Estas cualidades únicas designan el calentamiento por microondas como una tecnología ecológica⁴⁵.

1.4.2 Mecanoquímica

El uso de la energía mecánica para el procesamiento de alimentos, minerales y plantas ha sido de suma importancia en la historia de la humanidad.

Uno de los primeros indicios reportados en el que se utilizó la molienda como medio para introducir energía mecánica y con esto producir un cambio químico, fue con Teofrasto quien en su obra "Sobre las piedras", describe la obtención de mercurio líquido a partir de cinabrio en presencia de vinagre, realizado en un mortero de cobre:



De acuerdo con los estándares actuales de la mecanoquímica, el vinagre fue utilizado para eliminar reacciones secundarias que comúnmente se tienen al realizar molienda al aire libre. Sería casi 2000 años después cuando se entenderían los efectos del líquido agregado en reacciones por mecanoquímica, lo que hoy se conoce como líquido de asistencia⁵².

En los últimos años, la mecanoquímica se ha extendido a diversas áreas como lo son la síntesis en química orgánica e inorgánica el área farmacéutica, la síntesis de polímeros y materiales, entre otras⁵³.

En la síntesis orgánica se ha buscado tener cada vez procesos más eficientes y sostenibles ambientalmente; es por esto que el uso de fuentes de energía no convencionales, como la mecanoquímica se ha utilizado para abordar uno de los principales objetivos de la química verde: minimizar los desechos generados por el uso de disolventes.

Wilhelm Ostwald definió la mecanoquímica como la rama de la química que se ocupa de los cambios de las sustancias debidos a la influencia de la energía mecánica sin importar su estado de agregación. La IUPAC también define estas reacciones como aquellas que son inducidas debido a la absorción directa de la energía mecánica⁵⁴.

La forma más simple de lograr estas transformaciones es a través de la molienda o trituración manual de los reactivos con mortero y pistilo, técnica que ha sido ampliamente usada, sin embargo, es susceptible a una gran variedad de factores ambientales. Por otro lado existen los

molinos de balines que ofrecen un sistema de reacción cerrado y en los que se pueden definir parámetros para optimizar la reactividad. Estos molinos, así como los balines utilizados suelen estar hechos de acero inoxidable (el más común), carburo de tungsteno o teflón.

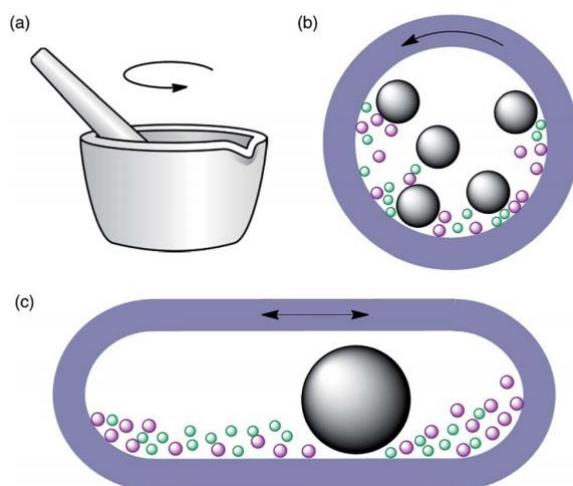


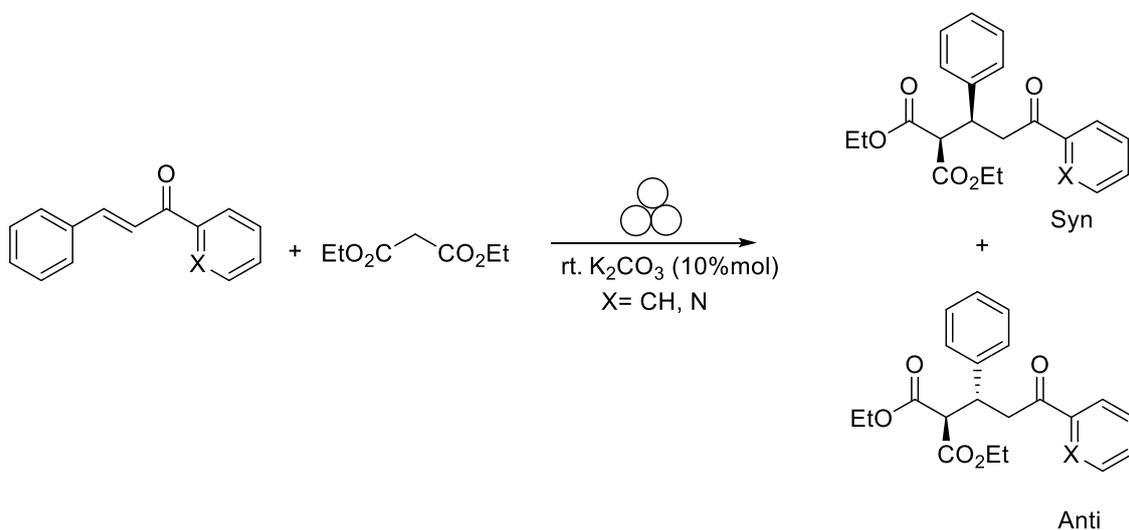
Figura 18. Representación de tres formas de molienda. a) Mortero y pistilo b) molino de balines planetario y c) molienda por vibración de alta velocidad⁵⁷.

De acuerdo con Garay y colaboradores, la síntesis por mecanoquímica procede gracias a los efectos que tiene la energía cinética suministrada durante la molienda, tales como el calentamiento, reducción del tamaño de partícula (aumento de la superficie de contacto) y formación de defectos en la red cristalina, además es importante destacar que la molienda también proporciona una especie de agitación durante la reacción. Estos procesos pueden verse afectados por la adición de pequeñas cantidades de disolventes denominados Líquidos de Asistencia (LAG por sus siglas en inglés). La adición de estos líquidos permite acelerar reacciones y dirigir transformaciones que no se llevan a cabo de en su ausencia⁵⁵⁻⁵⁶.

Se ha observado que la cantidad adecuada de adición para los Líquidos de Asistencia se encuentra en el rango de 0-1 $\mu\text{L}/\text{mg}$ con lo cual las reacciones se ven afectadas, pero no obstaculizadas por la solubilidad de los reactivos⁵⁸.

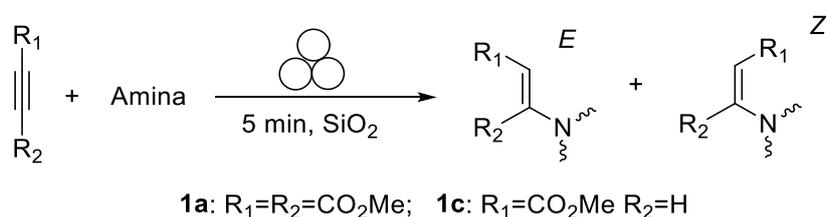
En el área de la química orgánica, los molinos de balines han permitido desarrollar numerosas transformaciones, principalmente en condiciones de reacción sin disolventes, sin necesidad de calentamiento externo y con tiempos de molienda cortos⁵³. En estas condiciones muchos métodos de síntesis de enlaces C-C y C-N pueden ser reproducibles⁵⁴.

En 2004 se reportó la primera reacción de Michael asistida por mecanosíntesis, a partir de compuestos 1,3-dicarbonílicos con chalconas y azachalconas usando como base K_2CO_3 . Los aductos de Michael fueron aislados con un excelente rendimiento (76-99%), se prepararon en un molino de alta velocidad con un tiempo de reacción de 10 a 60 minutos.⁵⁹.



Esquema 29. Adición de Michael asistida por mecanosíntesis

Stolle y Thorwirth estudiaron la adición de aminas a carboxilatos de acetileno. Estas reacciones se llevaron a cabo en un molino planetario de balines en presencia de un auxiliar inerte de molienda (SiO_2). Se obtuvieron enaminas con un alto rendimiento y se observó que las relaciones E/Z varían con la amina utilizada; en el caso de las alquilaminas secundarias se obtuvo principalmente el isómero E , de la misma forma que aquellas en las que se utilizaron dicarboxilatos; mientras que las reacciones con anilina produjeron principalmente el isómero Z ⁶⁰.



Esquema 30. Reacción general de carboxilatos de acetileno con aminas.

Tabla 2. Resultados de la reacción de carboxilatos de acetileno con aminas.

Entrada	Amina	Rendimiento (%)	Proporción E/Z
1a	Anilina	91	97:3
1c	Anilina	89	7:93
1c	Piperidina	81	>99:<1

1.5 Química Verde

El concepto de Química Verde se propuso en 1991 cuando la Agencia de Protección Ambiental (EPA por sus siglas en inglés) lanzó el programa de Química Verde con el objetivo de promover la investigación, el desarrollo y la implementación de tecnologías químicas innovadoras que logren la prevención de la contaminación de una manera científicamente sólida y rentable.

En 1998, Anastas y Warner formularon los 12 principios de la Química Verde con el propósito de diseñar productos y procesos químicos que reduzcan o eliminen el uso o generación de sustancias peligrosas.

1.5.1 Los 12 Principios de la Química Verde

1. Prevención de residuos. El primer y más importante principio establece que la prevención de residuos es mejor que el tratamiento de residuos.

2. Economía del átomo. Se deben diseñar métodos sintéticos que maximicen la incorporación de todos los materiales de partida en el producto final.

3. Síntesis más segura. Siempre que sea posible, es importante diseñar métodos químicos que usen y generen sustancias con poca o ninguna toxicidad para las personas y el medio ambiente.

4. Productos finales más seguros. Los productos químicos deben diseñarse para lograr la función deseada con una toxicidad mínima.

5. Disolventes y auxiliares más seguros. Las sustancias auxiliares como los disolventes y los agentes de separación deben evitarse siempre que sea posible y hacerse inocuas cuando se utilicen.

6. Eficiencia energética. Es importante identificar y minimizar los impactos ambientales y económicos asociados con el uso de energía en la síntesis química. Siempre que sea posible, deben adoptarse métodos realizados a temperatura y presión ambientales.

7. Materias primas renovables. Siempre que sea posible desde el punto de vista técnico y económico, deberán utilizarse materias primas procedentes de materias primas renovables.

8. Menos derivados. El uso de grupos de protección/ desprotección y modificación temporal de procesos físicos/químicos debe minimizarse o evitarse con fines de reducción de desechos.

9. Uso de catalizadores: En comparación con los reactivos estequiométricos, los reactivos catalíticos diseñados para la selectividad son más eficientes y generalmente producen menos desperdicio.

10. Diseño para la degradación. Es importante diseñar productos químicos que se descompongan en materiales de degradación inocuos al final de su función y que no persistan en el medio ambiente.

11. Análisis en tiempo real. Se deben desarrollar métodos analíticos que proporcionen monitoreo y control en tiempo real durante el proceso antes de la formación de sustancias peligrosas.

12. Química más segura para la prevención de accidentes. Las sustancias químicas y las formas en que se usan dichas sustancias en un proceso químico deben escogerse para minimizar el potencial de accidentes químicos, incluyendo vertidos, explosiones e incendios⁶².

1.5.2 Ecoescala

La ecoescala es una medida semicuantitativa que propuso Van Aken en 2006 para analizar las reacciones orgánicas a nivel laboratorio.

Es un sistema de puntuación basado en sanciones que se asignan a los aspectos indeseados en las reacciones químicas. Dentro de las categorías se encuentran: el rendimiento, el costo, la seguridad, las condiciones de reacción y la facilidad y el tratamiento de purificación.

El qué tan "verde" es una reacción se evalúa en una escala del 0 al 100, en donde el 0 representa una reacción que no se lleva a cabo (o con 0% de rendimiento) y 100 representa la reacción ideal que está definida como: *"El compuesto A reacciona con un compuesto B (que es un compuesto económico) para dar el compuesto C con un rendimiento del 100% a temperatura ambiente con un riesgo mínimo para el operador y un impacto mínimo para el medio ambiente."*

La Ecoescala está diseñada para ser una herramienta flexible, ya que al asignarse sanciones que están basadas únicamente en la experiencia e intuición y no en la "ciencia exacta" la asignación es subjetiva, por lo que algunos químicos pueden no estar de acuerdo con las asignaciones relativas propuestas. Es importante mencionar que estos parámetros

dependen de la disponibilidad de recursos y tecnología y no son fijas en el tiempo.

Las condiciones de reacción utilizadas en la síntesis de un producto de alta pureza (> 98%) se clasifican en una escala de 0 a 100, donde 100 describe las condiciones ideales de una reacción verde. De acuerdo al puntaje obtenido, las reacciones se clasifican como: >75, síntesis excelente; > 50, síntesis aceptable; y <50 síntesis inadecuada.

Tabla 3. Parámetros de la ecoescala

Parámetro	Puntos de penalización	Parámetro	Puntos de penalización
1. RENDIMIENTO	(100-%rendimiento)/2	5.TEMPERATURA/ TIEMPO	
2. PRECIO DE REACTIVOS (en dólares)*		Temperatura ambiente <1 h	0
Baratos (<\$10)	0	Temperatura ambiente <24 h	1
Costosos (>\$10-<\$50)	3	Calentamiento < 1h	2
Muy costosos (>\$50)	5	Calentamiento >1 h	3
3.SEGURIDAD		Enfriamiento a 0°C	4
N peligroso al ambiente	5	Enfriamiento < 0°C	5
T tóxico	5	6. AISLAMIENTO Y PURIFICACIÓN	
F muy inflamable	5	Ninguno	0
E explosivo	10	Enfriamiento a temp. ambiente	0
F+ muy inflamable	10	Adición de solvente	0
T+ muy tóxico	10	Filtración simple	0
4. ARREGLO DEL EQUIPO		Remoción de solvente < 150°C	0
Arreglo común	0	Cristalización y filtración	1
Instrumentos para adición	1	Remoción de solvente >150°C	2
Técnicas de activación no convencionales	2	Destilación	3
Equipo para presión > 1 atm	3	Sublimación	3
Equipo de vidrio especial	1	Extracción líquido-líquido	3
Atmósfera inerte	1	Cromatografía clásica.	10
Caja de guantes	3		

*Para tener en cuenta el costo de los materiales, se realizan deducciones de acuerdo con la cantidad de material que se requiere para producir 10 mmol del producto final. Por ejemplo, si la sustancia **A** cuesta menos de \$10 US para producir 10 mmol del producto final, la sustancia se considera económica y no se le asigna ninguna penalización^{62, 63}.

2 HIPÓTESIS

La reacción de adición nucleofílica de aminas a inonas, da como resultado la formación de enaminonas: por lo cual, se espera que la reacción de una inona con un aminoalcohol dinucleófilo usando metodologías de la química verde, se lleve a cabo a través de un ataque por parte del grupo amino, lo que permitirá la formación de moléculas que pueden ser de utilidad como ligantes tridentados.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo general

- Sintetizar una nueva familia de enamionas a partir de la reacción de inonas y aminoalcoholes.

3.2 Objetivos particulares

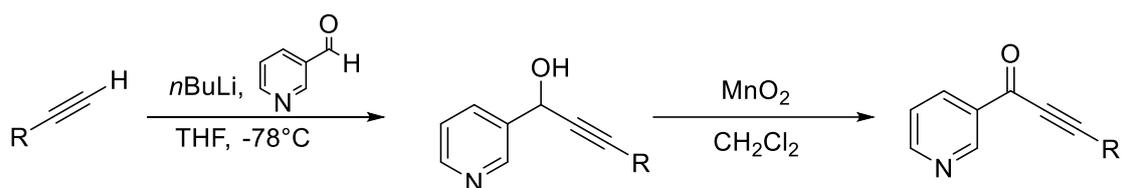
- Evaluar la reacción entre una inona y un aminoalcohol sustituido, mediante dos alternativas energéticas verdes (Energía de microondas y mecanoquímica).
- Evaluar la influencia de la naturaleza aromática o alifática de la inona *N*-heterocíclica
- Probar la utilidad de las enamionas sintetizadas como posibles ligantes tridentados.
- Ver si se conserva la quiralidad cuando se utiliza un aminoalcohol quiral.

4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 Síntesis de Inonas

Inicialmente se realizó la síntesis de inonas. Las cuales se sintetizaron a partir de alquinos terminales y 3-piridincarboxaldehído. La metodología consta de dos pasos²⁴, el primero fue el tratamiento de los alquinos con *n*-BuLi para formar un acetiluro metálico al cual se le adiciona el aldehído, lo que da como resultado un alcohol secundario que en el segundo paso es oxidado con MnO₂ para producir la inona.

En las reacciones que se llevaron a cabo se utilizaron tres alquinos diferentes: fenilacetilacetileno, 1-hexino y 1-octino para obtener la inona correspondiente.



Esquema 31. Síntesis general de inonas

Tabla 4. Rendimientos globales para inonas sintetizadas

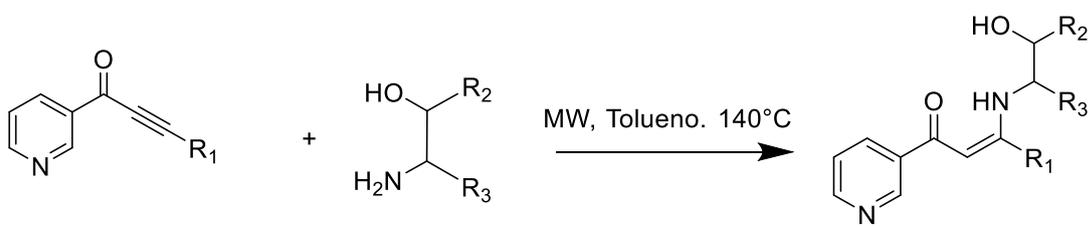
Compuesto	R	Rendimiento (%)
1a	-Ph	85
1b	-C ₄ H ₉	53
1c	-C ₆ H ₁₃	69

4.2 Síntesis y caracterización de Enaminonas

Se realizó la síntesis de las enaminonas por medio de la adición de tipo Michael de aminoalcoholes a inonas, esta síntesis se llevó a cabo por medio de dos metodologías; una asistida por la energía de microondas y la segunda por mecanoquímica.

4.2.1 Síntesis de enaminonas por microondas

La síntesis realizada por energía de microondas se llevó a cabo partiendo de las inonas previamente sintetizadas que se hicieron reaccionar con distintos aminoalcoholes según el siguiente esquema de reacción:



Esquema 32. Síntesis general de enaminonas por microondas

Tabla 5. Rendimientos globales para enaminonas sintetizadas por microondas

Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	Rendimiento (%)
2a		-H	-CH ₃	98
2b	-Ph	-H	-CH ₂ CH ₃	99
2c		-Ph	-H	98
2d		-H	-CH ₃	70
2e	-C ₄ H ₉	-H	-CH ₂ CH ₃	58
2f		-Ph	-H	65
2g		-H	-CH ₃	74
2h	-C ₆ H ₁₃	-H	-CH ₂ CH ₃	42
2i		-Ph	-H	66

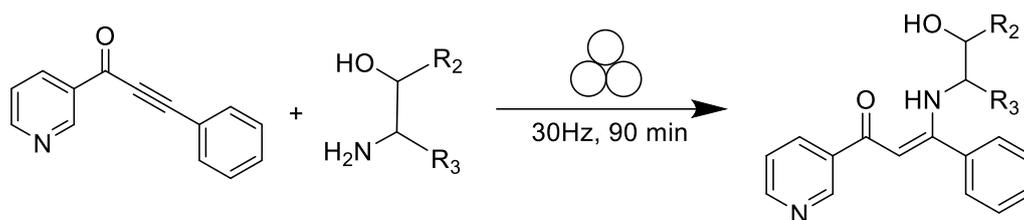
Los resultados de estas reacciones fueron satisfactorios, obteniendo lo esperado, una enaminona debido a la adición nucleofílica del grupo amino del aminoalcohol.

Los rendimientos obtenidos disminuyen drásticamente cuando el sustituyente R₁ cambia de aromático a alifático, y también se redujeron al aumentar el largo de la cadena alifática en el alquino.

Los rendimientos son mejores cuando los sustituyentes en el aminoalcohol son menores, es decir metilo mejor que etilo.

4.2.2 Síntesis de enaminonas por mecanoquímica

Con esta técnica se decidió utilizar únicamente la inona **1a** como materia prima, ya que al estar en estado sólido es más sencillo de trabajar además, al usar este sustrato en los experimentos anteriores se obtuvieron los mejores resultados.



Esquema 33. Síntesis general de enaminonas por mecanoquímica.

Tabla 6. Rendimientos globales para enaminonas sintetizadas por mecosíntesis

Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	Rendimiento (%)
3a	-Ph	-H	-CH ₃	75
3b		-Ph	-H	99
3c		-H	-CH ₂ CH ₃	49
3d		-CH ₃	-H	73
3e		-H	-H	40

De manera general se observa que los rendimientos obtenidos por esta técnica son menores que los que resultan de la síntesis asistida por microondas, sin embargo se mantiene la misma relación dependiendo de los sustituyentes.

4.3 Espectroscopía RMN ^1H y ^{13}C del compuesto **2c**

Espectro RMN- ^1H para el compuesto **2c**

En el espectro RMN ^1H del compuesto **2c** se observa una señal triple en 11.62 ppm ($J=6$ Hz) que integra para un protón, asignado al hidrógeno H15 de la amina, el desplazamiento observado se debe al puente de hidrogeno formado entre la amina y el oxígeno del carbonilo. Posteriormente hacia la zona de aromáticos se observan señales correspondientes a los hidrógenos de la piridina, en 9.06 ppm una señal simple que integra para un protón que corresponde al hidrógeno H3, en 8.66 ppm un doblete que corresponde a H2 y en 8.25 ppm una señal múltiple correspondiente a H5. Después entre 7.2 y 7.5 ppm se observa un conjunto de señales múltiples que integran para 11 protones, de los cuales, uno pertenece al hidrógeno restante de la piridina H1 y los 10 restantes que corresponden a los hidrógenos aromáticos de los sustituyentes fenilo. En 5.77 ppm hay una señal sencilla que integra para un protón que pertenece al hidrógeno vinílico H7. En 4.72 ppm ($J=9$ Hz) una señal triple que integra para un solo protón, que corresponde a H14. Por último una señal múltiple en 3.33 ppm que integra para 3 protones, la cual corresponde a la señal de los hidrógenos H13 que se encuentra empalmada con la señal de H16.

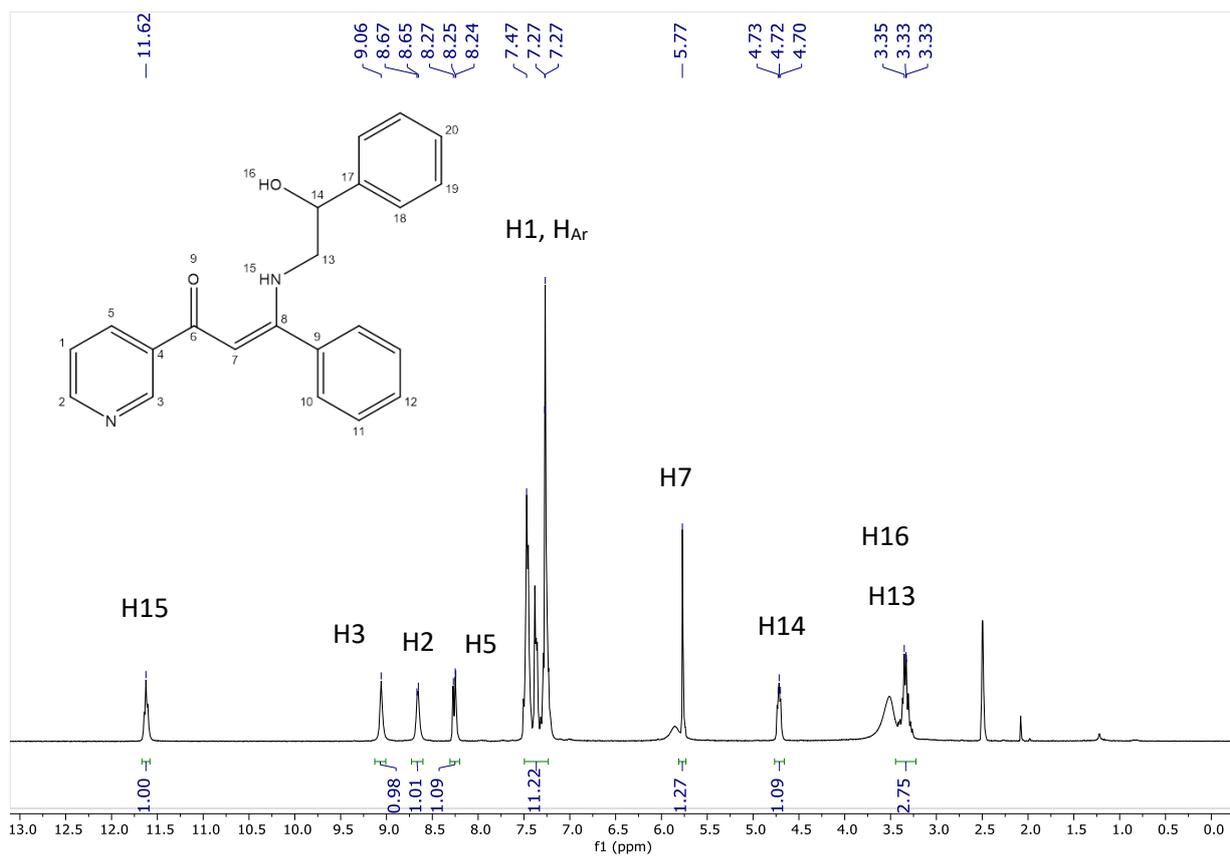


Figura 19. Espectro de resonancia magnética nuclear de ¹H para el compuesto **2c**

Espectro RMN-¹³C para el compuesto **2c**

En el espectro de ¹³C RMN para el compuesto **2c** se observa una señal en 184.7 ppm que es característica para el carbono del carbonilo, una señal en 167.3 ppm para C8 del doble enlace C=C. Después se encuentran las señales correspondientes a los carbonos aromáticos de la piridina: en 151.3 ppm asignado a C2, 148.2 ppm para C3, en 135.2 ppm para C5 y 124.1 ppm para el C1. Las señales para los carbonos de los anillos aromáticos se encuentran en 143.2 ppm para el C17 y 135.4 para C9, entre 130.1 ppm y 126.3 ppm las señales para el resto de estos carbonos.

En 93.0 ppm se encuentra la señal para C7 del doble enlace C=C.

Finalmente dos señales en zona de alifáticos, una en 71.9 ppm y la otra en 52.57 ppm corresponden a los carbonos C14 y C13 respectivamente.

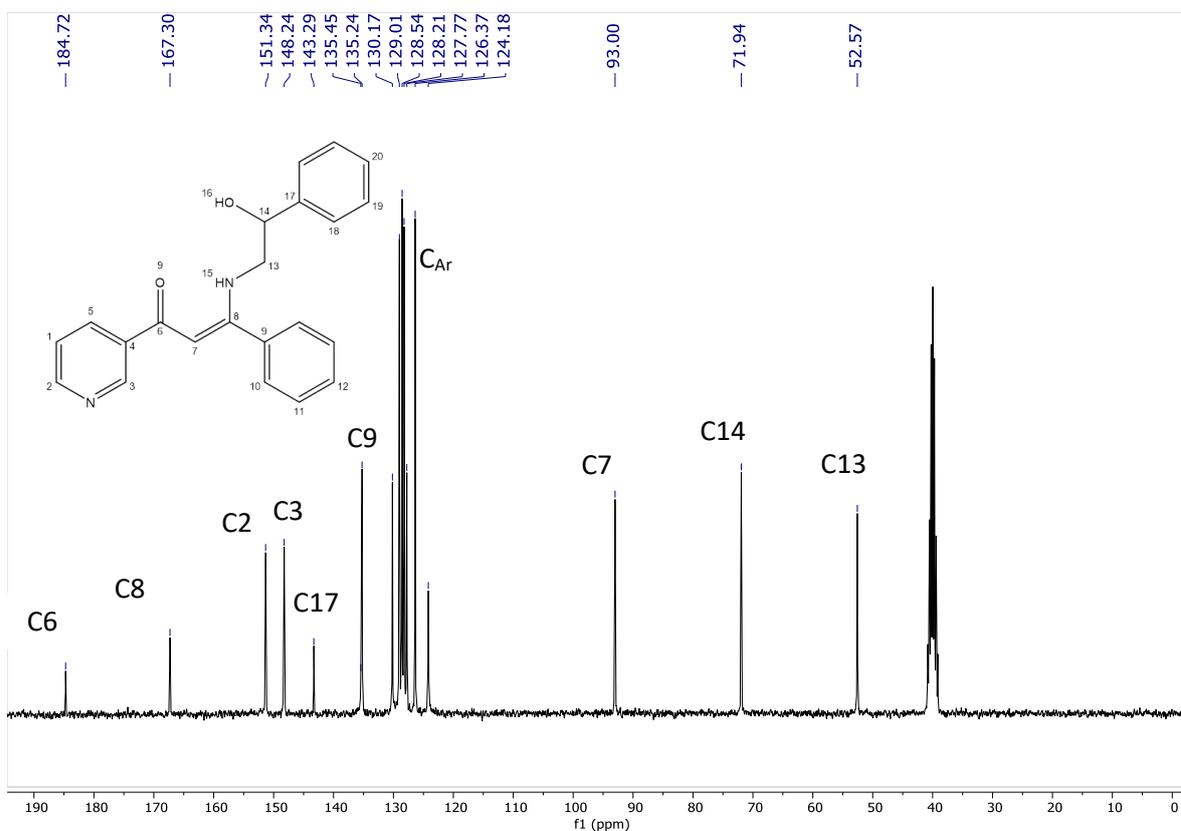
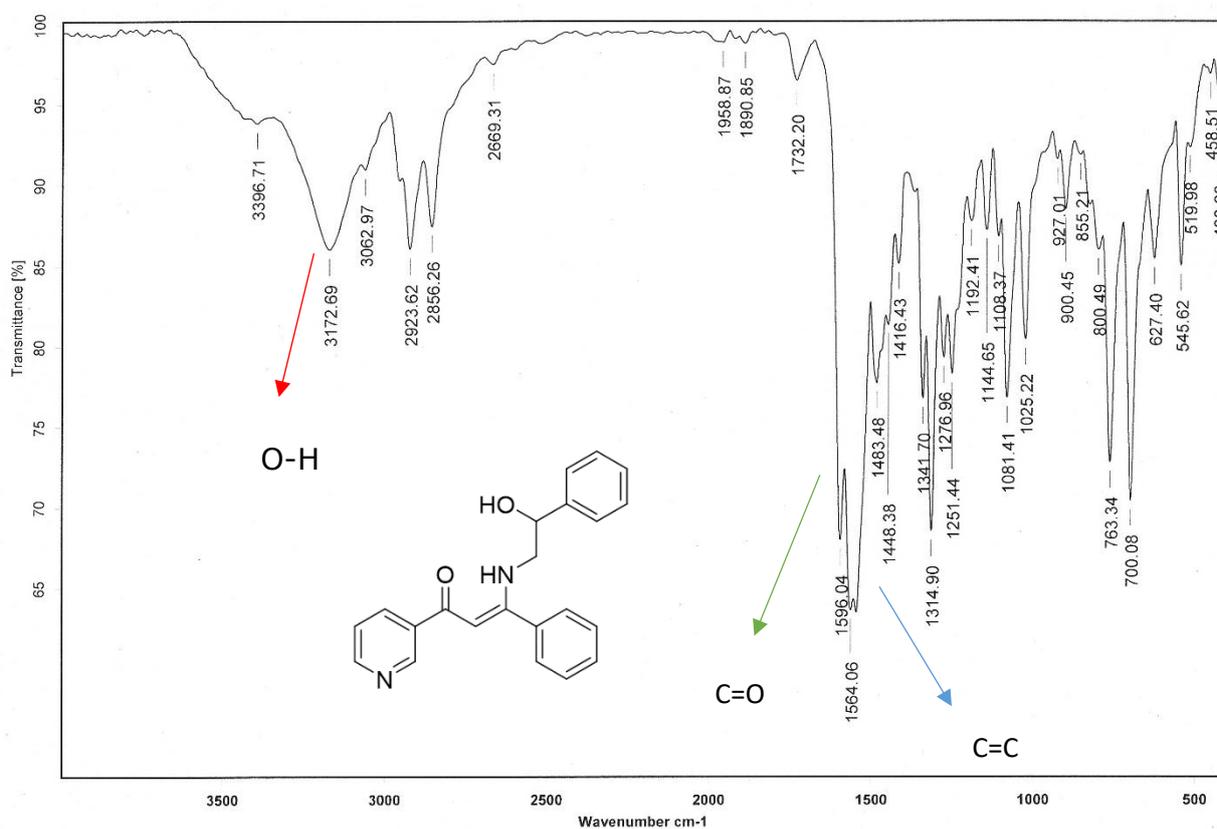


Figura 20. Espectro de resonancia magnética nuclear de ¹³C para el compuesto **2c**

4.4 Espectroscopía IR

En el espectro de infrarrojo para el compuesto **2c** se observa una banda ancha y poco intensa en 3172.69 cm^{-1} que caracteriza a la vibración del enlace **O-H**. La señal que distingue al estiramiento del enlace **C=O** se encuentra en 1596 cm^{-1} , esta banda fina y alargada se encuentra desplazada ya que se trata de un compuesto carbonílico α,β -insaturado. En 1564 cm^{-1} se observa la banda alargada que corresponde a la vibración del enlace **C=C**.

Figura 21. Espectro infrarrojo por pastilla de KBr para el compuesto **2c**



4.5 Espectrometría de masas

La espectrometría de masas **DART**⁺ para el compuesto **2c** muestra un pico $[M+1]^+$ en 345.18 m/z, lo cual coincide con el peso molecular esperado. Se observa también otro pico con una masa de 689.35 m/z lo cual corresponde a la formación de un dímero.

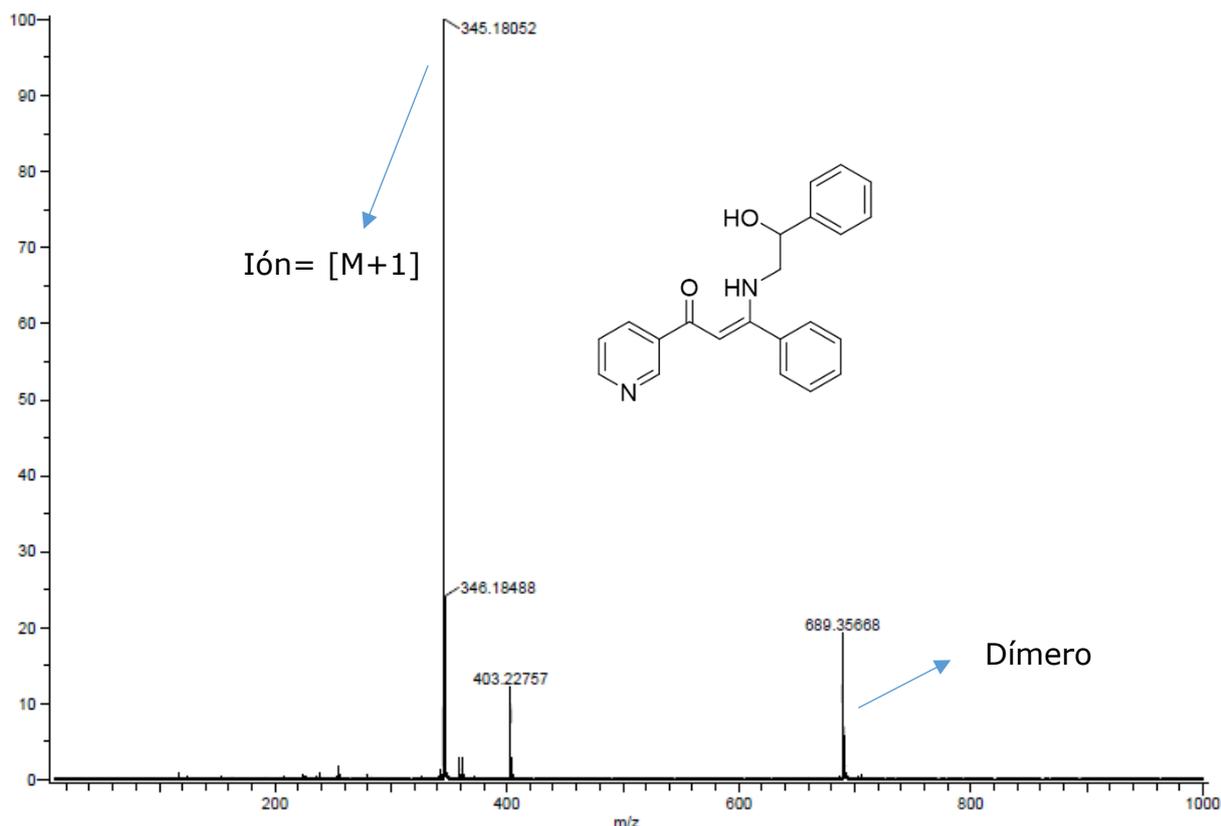


Figura 22. Espectro de masas obtenido mediante DART⁺ de baja resolución del compuesto **2c**

Se realizó la masa exacta con la técnica DART⁺ de alta resolución de **2c** encontrándose una masa de 345.1605 una que coincide con el peso molecular del compuesto analizado.

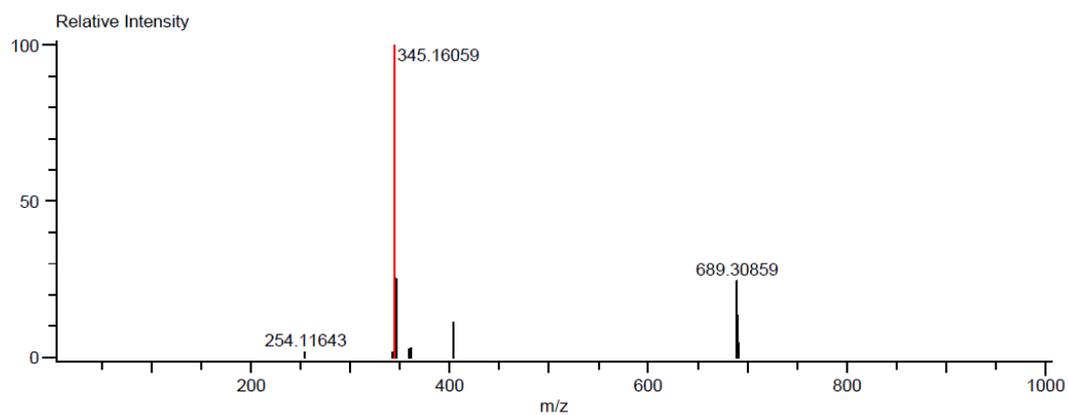


Figura 23. Espectro de masas obtenido mediante DART⁺ de alta resolución del compuesto **2c**

Tabla 7. Masa y fórmula mínima para el compuesto **2c**

Masa	Masa calculada	Diferencia de masa (ppm)	Fórmula posible	Número de insaturaciones
345.16059	345.16030	0.84	C ₂₂ H ₂₁ N ₂ O ₂	13.5

4.6 Difracción de rayos X

4.6.1 Difracción de rayos X para el compuesto **2c**

Por otro lado se obtuvo un monocristal del compuesto **2c** que confirma plenamente la estructura propuesta. Se muestra la proyección tipo ORTEP en donde las distancias de enlace entre C1=O1 y C2=C3 son 1.252 y 1.384 Å respectivamente que coinciden con lo informado en la literatura.

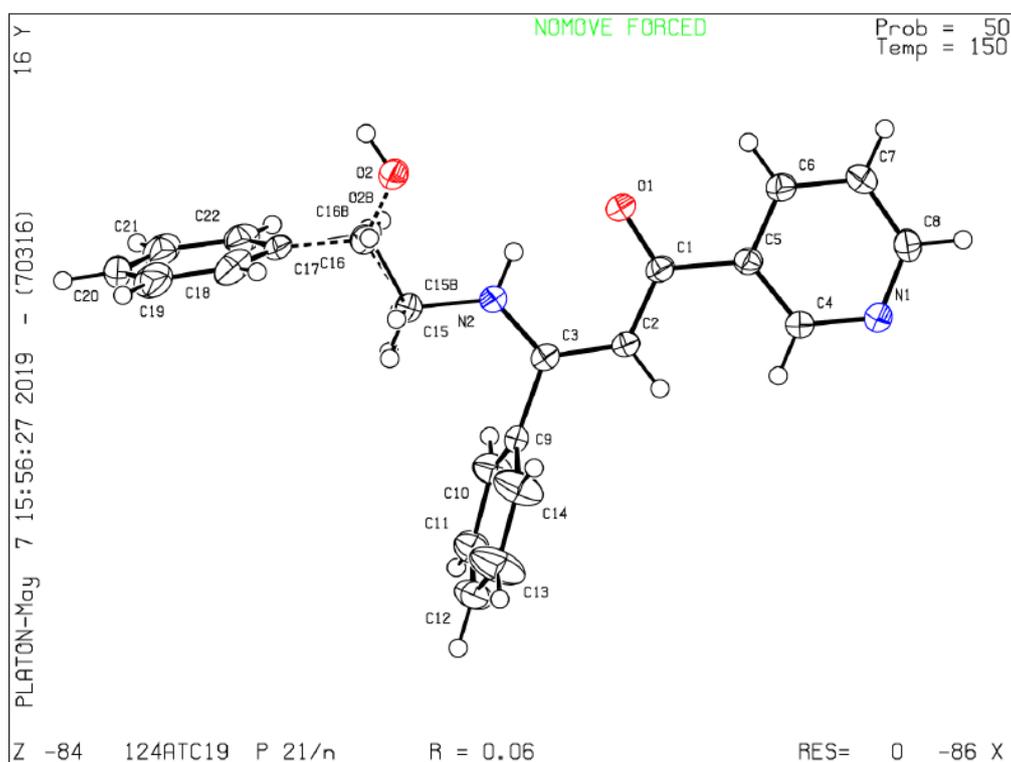


Figura 24. Proyección tipo ORTEP para el compuesto **2c**

4.6.2 Difracción de rayos X para el compuesto **2a**

De igual manera se obtuvo un monocristal de **2a** el cual se pudo analizar por difracción de rayos X. Las distancias que más destacan de la molécula son las correspondientes a los enlaces C=O, C=C y C3-N2.

Los resultados arrojan una distancia para el enlace C1=O1 de 1.254Å y C2=C3 de 1.386Å.

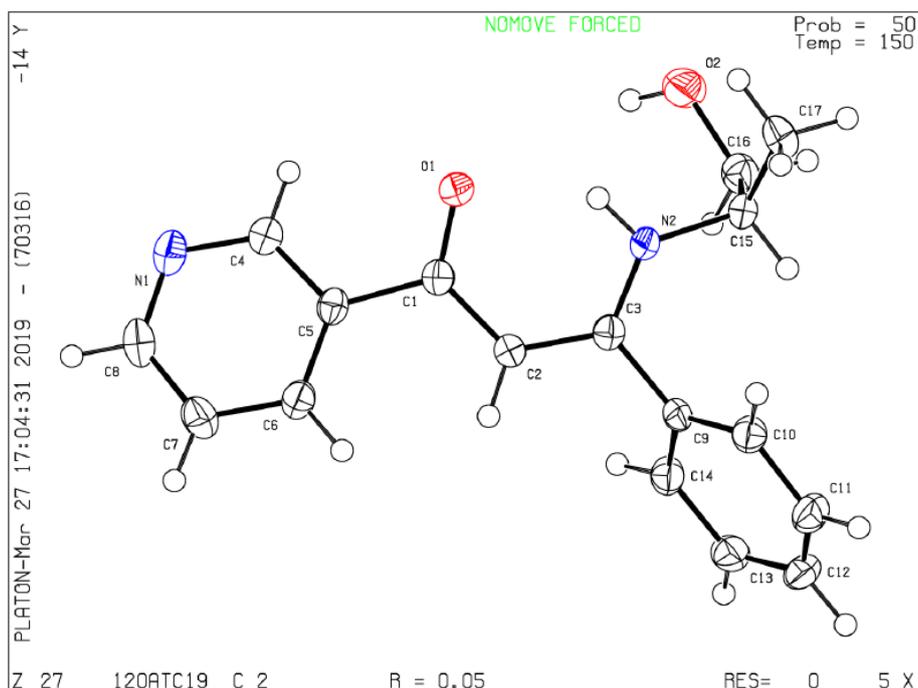
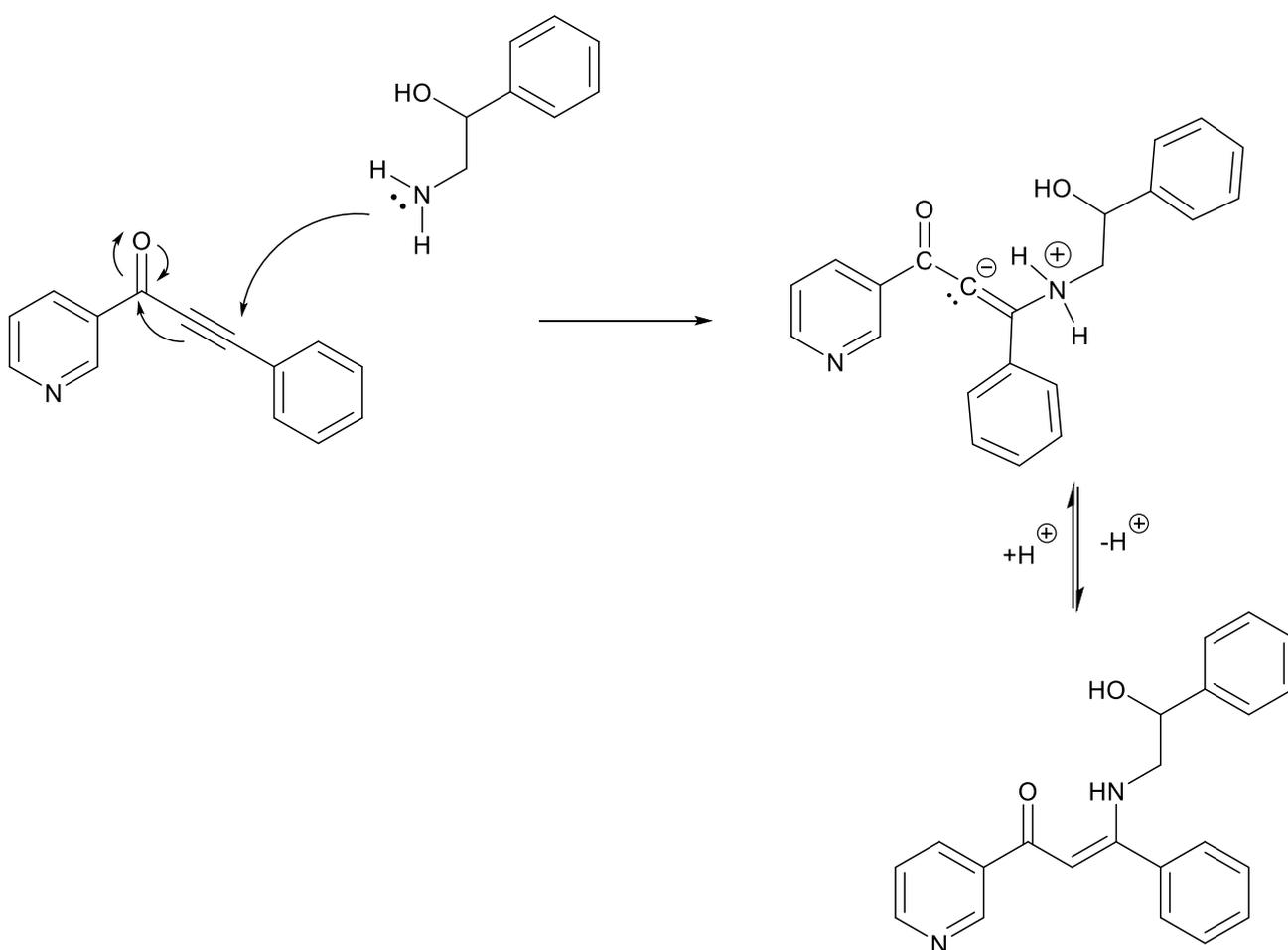


Figura 25. Proyección tipo ORTEP para el compuesto **2a**

4.7 Propuesta de mecanismo de reacción

La reacción llevada a cabo es una reacción de adición nucleofílica tipo Michael 1-4 en donde la adición procede con el ataque nucleofílico por parte de la amina del aminoalcohol hacia el sitio más blando de la inona, en este caso el carbono β al carbonilo. Este ataque genera un aleno como intermediario que es el que da paso a la formación de la enamino.



Esquema 34. Propuesta de mecanismo de reacción para la formación de enaminoas

4.8 Síntesis de enaminonas con aminoalcoholes quirales por mecanoquímica

Una vez que se confirmó la obtención de enaminonas por medio de mecanoquímica, se procedió a realizar la síntesis utilizando los enantiómeros *R* y *S* del 2-amino-1-propanol, esto con el propósito de poder formar ligantes ópticamente puros susceptibles de ser utilizados para la formación que complejos. El estudio de la rotación óptica específica de los ligantes obtenidos dio los siguientes resultados:

Tabla 8. Resultados de rotación óptica específica para los compuestos 4a-*R* y 4a-*S*

Compuesto	R1	R2	α
4a- <i>R</i>	-H	-CH ₃	+0.042
4a- <i>S</i>	-H	-CH ₃	-0.041

Dado que en la reacción de adición de Michael no interviene el centro quiral.

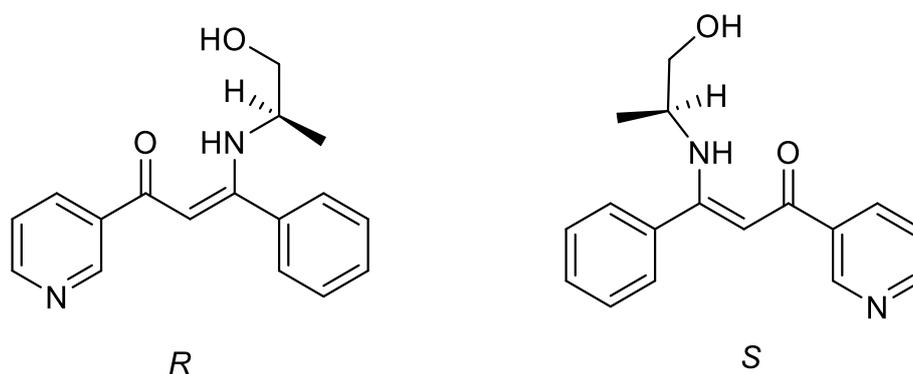
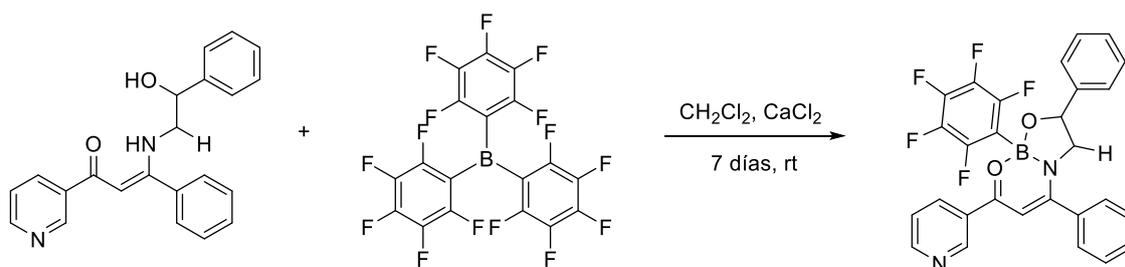


Figura 26. Estructura de los compuestos quirales sintetizados (4a-*R* y 4a-*S*)

4.9 Síntesis y caracterización de un complejo de Boro

Para esta reacción se decidió utilizar como ligante el compuesto **2c**, del cual se tiene totalmente confirmada su estructura, se utilizó como fuente de boro el Tris(pentafluorofenil) borano.



Esquema 35. Reacción de formación del complejo de boro⁶⁴

El compuesto obtenido se caracterizó parcialmente por su espectro de masas por medio de la técnica FAB^+ , que mostró el ión molecular en una relación m/z $[\text{M}+1]$ de 521. Para su caracterización total se tendrían que realizar los espectros de RMN ^{13}C , ^1H , ^{11}B , IR y rotación óptica.

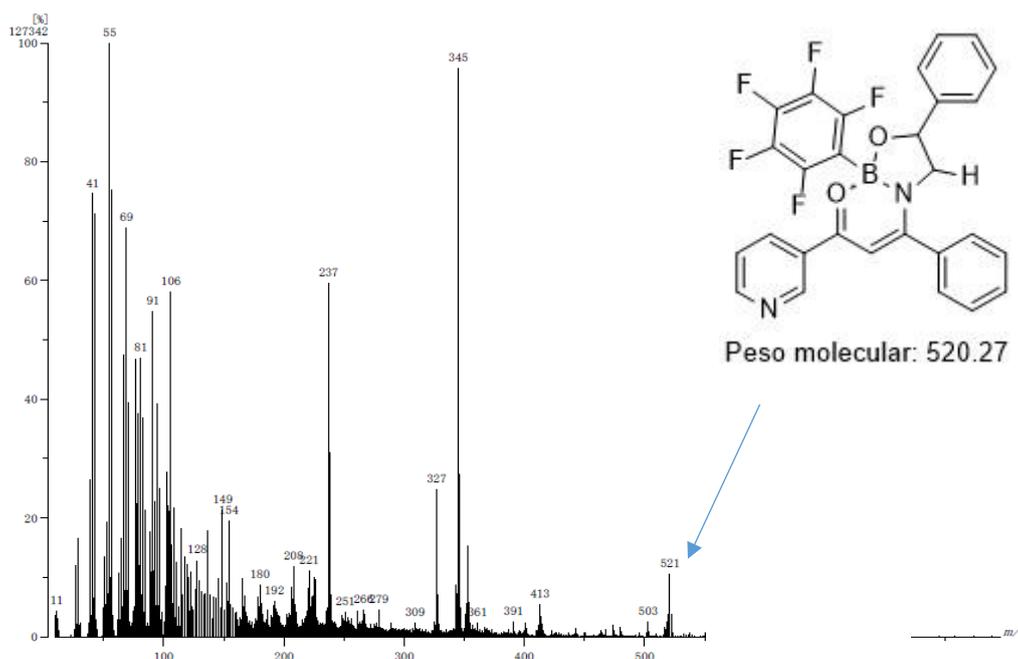


Figura 27. Espectro de masas obtenido mediante FAB^+ del compuesto **5a**

4.10 Economía atómica y ecoescala

En el presente trabajo se realizó la síntesis de una nueva familia de enamionas a través de metodologías de la química verde, por lo que es necesario saber su impacto ambiental.

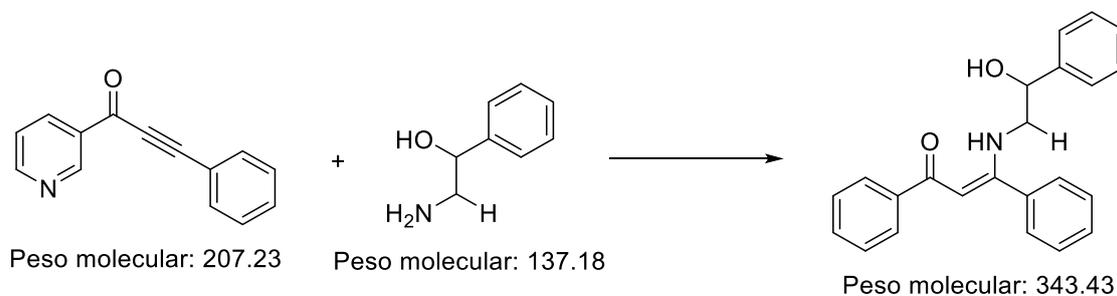
4.10.1 Economía atómica.

El segundo principio de la química verde expresa que se deben diseñar métodos que maximicen la incorporación de todos los materiales de partida en el producto final⁶².

Esto se puede determinar a partir de la siguiente ecuación:

$$\text{Economía atómica} = \frac{\text{Masa molecular de producto}}{\text{Masa molecular de reactivo}} \times 100 \dots \text{Ec. 1}$$

Tomando como ejemplo la reacción para el compuesto **2c**:

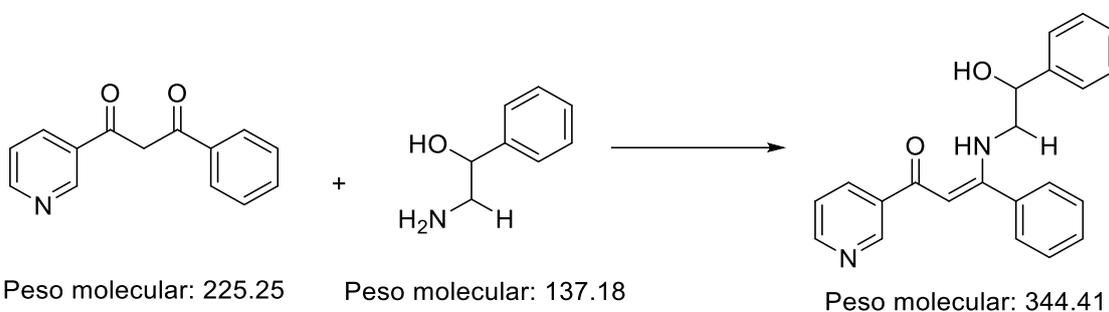


Esquema 36. Reacción de formación del compuesto 2c

Y sustituyendo en la ecuación 1:

$$\text{Economía atómica} = \frac{343.43}{207.23 + 137.18} \times 100 = 99.71\%$$

Mientras que simulando la obtención del mismo compuesto por una metodología tradicional³⁶



Esquema 37. Reacción de formación del compuesto **2c** por metodología tradicional.

Sustituyendo en ecuación 1:

$$\text{Economía atómica} = \frac{343.43}{225.25 + 137.18} \times 100 = 94.75\%$$

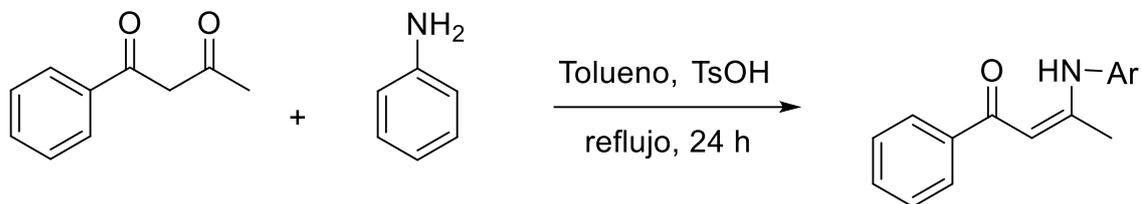
A través de estos cálculos es evidente que las metodologías propuestas para la síntesis de enaminonas en este trabajo presentan la ventaja de realizarse en una hora con una economía atómica de 99.71%, contra 24 horas por la técnica tradicional con una economía atómica de 94.75%

4.10.2 Ecoescala

Para hacer el cálculo de la ecoescala se toman como ejemplos la síntesis tradicional³⁶ y las dos metodologías realizadas en este trabajo para la obtención de enaminonas (microondas y mecanoquímica) para poder visualizar qué tan “verdes” son las condiciones de reacción

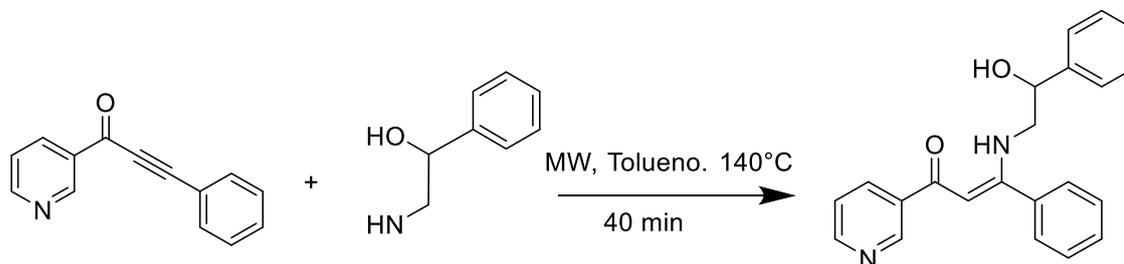
propuestas vs una síntesis tradicional. Se realizó la ecoescala conforme a los 6 parámetros propuestos por Van Aken.

Tabla 9. Ecoescala para la formación de enaminonas por síntesis tradicional



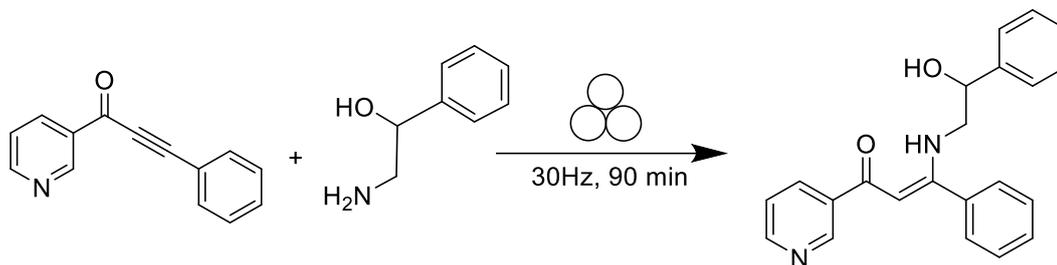
Parámetro	Disolución	Penalización
Rendimiento	83%	8.5
Costo de reactivos	1-fenil-1,3-butanodiona (12 mmol)=19.64	3
	Anilina(12mmol)=0.37	0
	Ácido <i>p</i> -toluensulfónico (0.05 mmol)= 0.054	0
Seguridad	1-fenil-1,3-butanodiona	N=5
	Anilina	T=5
	Ácido <i>p</i> -toluensulfónico	N=5 T= 5
Arreglo del equipo	Arreglo común	0
	Trampa de Dean Stark	1
Temperatura/tiempo	Calentamiento >1h	3
Aislamiento y purificación	Cristalización	1
Puntos de penalización totales	-----	36.5
Ecoescala	-----	63.5

Tabla 10. Ecoescala para la formación de enamionas por microondas



Parámetro	Microondas	Penalización
Rendimiento	98%	1
Costo de reactivos	Inona (10mmol)= 9.82	0
	2-Amino-1-feniletanol (11.66 mmol)= 17.51	3
Seguridad	2-Amino-1-feniletanol	T = 5
Arreglo del equipo	Técnicas no convencionales de activación: Microondas	2
Temperatura/tiempo	Calentamiento < 1h	2
Aislamiento y purificación	Extracción líq-líq	3
	Cromatografía clásica	10
Puntos de penalización totales	-----	26
Ecoescala	-----	74

Tabla 11. Ecoescala para la formación de enamionas por mecano-síntesis



Parámetro	Mecanoquímica	Penalización
Rendimiento	99%	0.5
Costo de reactivos	Inona (10mmol)= 9.82 2-Amino-1-feniletanol (11.66 mmol)= 17.51	0 3
Seguridad	2-Amino-1-feniletanol	T = 5
Arreglo del equipo	Técnicas no convencionales de activación: Mecanosíntesis	2
Temperatura/tiempo	T. ambiente < 1h	1
Aislamiento y purificación	Adición de disolvente Remoción de disolvente	0 0
Puntos de penalización totales	-----	11
Ecoescala	-----	89

En los cálculos para la ecoescala de la síntesis tradicional de enamionas y la síntesis por microondas de estos mismos compuestos demuestran que ambas reacciones son aceptables para la química verde teniendo como resultado 63.5 y 74 puntos respectivamente en la ecoescala.

La síntesis por mecanoquímica da un resultado de 89 puntos lo cual confirma que es una reacción con óptimas condiciones acuerdo a la ecoescala.

Pese a que la síntesis por microondas se encuentra en el límite de ser una reacción aceptable a excelente, se observa que esta metodología es por mucho más "verde" en comparación con la síntesis tradicional.

Ambas metodologías propuestas en este trabajo dan un excelente resultado de acuerdo a la química verde, siendo técnicas apropiadas para la síntesis de enaminonas.

5 CONCLUSIONES

-Se realizó la síntesis de una nueva familia de enaminonas *N*-heterocíclicas por medio de un procedimiento nuevo, a partir de inonas y aminoalcoholes, utilizando como fuente de energía la radiación de microondas y la técnica de mecanoquímica que ubicaron el trabajo dentro de la química verde.

-Se preparó un par de enaminonas enantioméricas.

-Se tiene la evidencia de que las enaminonas sintetizadas puede ser utilizadas como ligantes tridentados para la formación de complejos de boro.

-Se demostró que las metodologías utilizadas para efectuar la síntesis de enaminonas presentan ventajas en comparación con la síntesis tradicional, esto se demostró a través de dos medidas de la química verde, la economía atómica y la ecoescala.

6 SECCIÓN EXPERIMENTAL

6.1 Reactivos

Todos los reactivos y disolventes utilizados en las síntesis realizadas en este proyecto fueron marca Sigma Aldrich los cuales contaban con pureza de grado analítico por lo que no se requirió de una purificación adicional.

Las reacciones que lo requirieron se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno.

6.2 Instrumentación

Los espectros de IR que se obtuvieron a para los compuestos obtenidos en este proyecto se desarrollaron en un equipo FT-IR Bruker Tensor 27 empleando la técnica de pastilla con KBr y en película. Las bandas de los espectros están expresadas en números de onda (ν , cm^{-1}).

Todos los compuestos sintetizados fueron caracterizados por RMN para los núcleos de ^1H y ^{13}C . Estos experimentos se realizaron en un espectrómetro Bruker Advance III a 300 MHz para ^1H y 75 MHz ^{13}C . Los disolventes utilizados para disolver las muestras fueron CDCl_3 y DMSO-d_6 . En los espectros de RMN los desplazamientos químicos (δ) se encuentran reportados en partes por millón (ppm), empleando TMS como referencia.

La espectrometría de masas para los compuestos sintetizados se obtuvo en un equipo Jeol, The AccuTOP JMS-T100LC, para la técnica de análisis directo en tiempo real (DART)

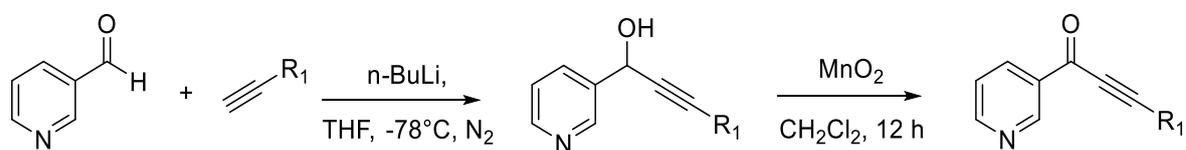
Para el análisis de polarimetría se utilizó un Polarímetro Perkín Elmer 343, la muestra fue disuelta en MeOH grado HPLC.

Los análisis de difracción de rayos X de monocristal se realizaron en un difractómetro Bruker Smart Apex CCD con detector de área de radiación monocromática y radiación de molibdeno (Mo) $K\alpha$ $\lambda=0.71073$ Å, la resolución estructural de los compuestos fue por métodos directos y la estructura fue refinada por ajuste de mínimos cuadrados mediante el programa SHELXTL v 6.10.

Las reacciones asistidas por energía de microondas, se efectuaron en un reactor cerrado modelo Monowave 300 de la marca Anton Paar.

Las reacciones efectuadas por mecanoquímica se llevaron a cabo en un molino vibratorio de balines Pulverisette 23 de la marca Fritsch. El molino utilizado tiene 15 ml de capacidad y fue provisto de 5 balines de 10 mm de diámetro. Tanto el molino como los balines están fabricados en acero inoxidable.

6.3 Procedimiento general para la síntesis de inonas



1a $R_1 = \text{Ph}$

1b $R_1 = -\text{C}_4\text{H}_9$

1c $R_1 = -\text{C}_6\text{H}_{13}$

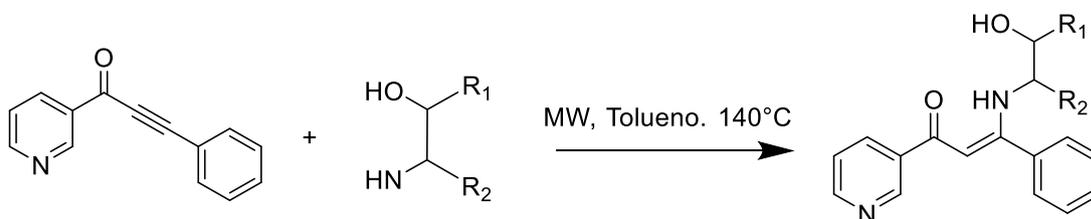
Esquema 38. Reacción general de formación de inonas

En un matraz bola de 50 ml, previamente seco y provisto de una barra de agitación magnética, se colocaron 9mmol (1 g) del alquino terminal correspondiente, se colocó bajo atmósfera inerte de nitrógeno y se adicionaron 15 ml de THF anhidro, con la ayuda de un baño de acetona/hielo seco se disminuyó la temperatura a -78°C . Posteriormente se agregaron lentamente 1.1 equivalentes de *n*-BuLi. Luego de 30 minutos se añadió gota a gota 1.1 equivalentes (0.7 ml) de 3-piridincarboxaldehído. Se dejó la reacción durante 3 horas y

después se dejó subir a temperatura ambiente. Una vez terminada la reacción se adicionaron 10 ml de una solución saturada de NH_4Cl y se extrajo con acetato de etilo por triplicado. El disolvente fue evaporado a presión reducida.

En un segundo paso se llevó a cabo la oxidación del alcohol secundario obtenido, el crudo de la reacción anterior se disolvió en 30 ml de CH_2Cl_2 y se añadieron 8 equivalentes (≈ 4 g) de MnO_2 . La reacción se dejó durante 12 horas a temperatura ambiente con agitación constante. Transcurrido este tiempo, la reacción se filtró en una columna con celita para retirar el exceso de MnO_2 y el disolvente se evaporó. El producto de interés fue purificado en columna cromatográfica con gel de sílice y eluido con mezcla de *n*-hexano/acetato de etilo en distintas proporciones.

6.4 Procedimiento para la síntesis de enamimonas por microondas

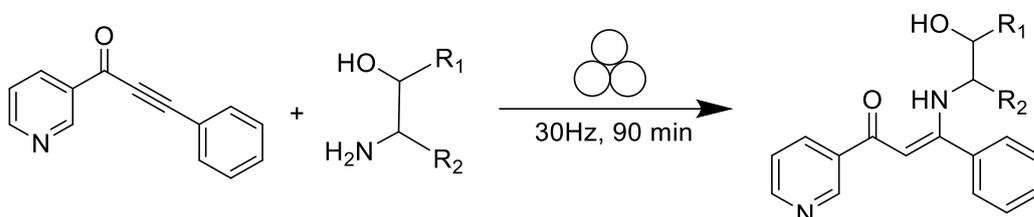


Esquema 39. Reacción general de formación de inonas por microondas

En un reactor de 10 ml para microondas provisto de un agitador magnético se colocaron 0.01 mmol (200 mg) de la inona correspondiente y se disolvió en 2 ml de tolueno, se añadió 1.1 equivalentes (145 mg) del aminoalcohol deseado y se colocó el reactor dentro del microondas en condiciones de 140°C durante 40 minutos. Transcurrido ese tiempo de reacción se realizó una placa cromatográfica que eluyó en un sistema 70:30 *n*-hexano/acetato de

etilo para verificar la formación del producto. Posteriormente el crudo de reacción se extrajo con 10 ml de agua y 10 ml de CH₂Cl₂ por triplicado, la fase orgánica se secó por medio de una columna de percolación con Na₂SO₄. El disolvente se evaporó a presión reducida. El compuesto deseado se purificó por columna cromatográfica con gel de sílice con eluyente de *n*-hexano/acetato en distintas proporciones.

6.5 Procedimiento para la síntesis de enaminoxonas por mecanoquímica.



Esquema 40. Reacción general de formación de inonas por mecanoquímica

En un molino de acero inoxidable de 15 ml se colocó 0.05 mmol (100 mg) de la inona y el 1.1 equivalentes (73 mg) del aminoalcohol correspondientes. Posteriormente se situaron dentro del molino 5 balines de acero inoxidable de 10 mm de diámetro. El molino se colocó en el reactor con una oscilación de 30 Hz durante 90 minutos. Transcurrido ese tiempo el producto se retiró de las paredes del molino con ayuda de una espátula y 1 ml de CH₂Cl₂ para retirar los residuos faltantes. El producto se purificó en placa preparativa de sílice (1mm de poro) que fue eluido en una mezcla de *n*-hexano/acetato de etilo en proporción 70:30.

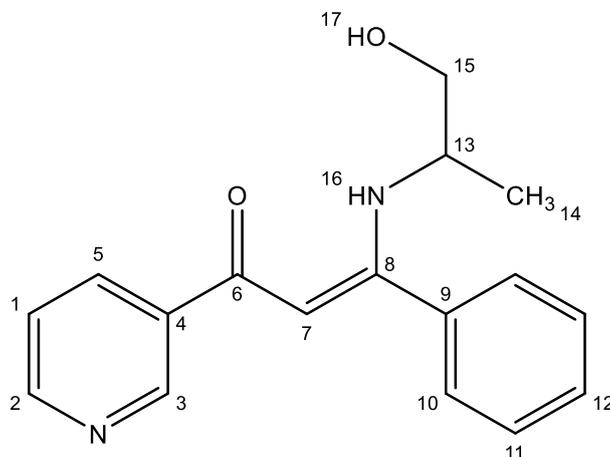
Procedimiento para la síntesis del complejo de boro.

En un matraz Schlenk previamente seco y provisto de un agitador magnético se colocó 0.176 mmol (0.09g) de tris(pentafluoro)borano,

1.45 mmol (0.5 g) del compuesto **2c** y 100 mg de CaCl₂ anhidro. El matraz se purgó y se le colocó atmósfera de argón, se añadieron 10 ml de CH₂Cl₂ anhidro. La reacción permaneció en agitación y temperatura ambiente durante 7 días. Pasado ese tiempo el disolvente se evaporó a presión reducida y el producto se purificó en placa preparativa de sílice (1mm de poro) en una mezcla de *n*-hexano/acetato de etilo en proporción 70:30.

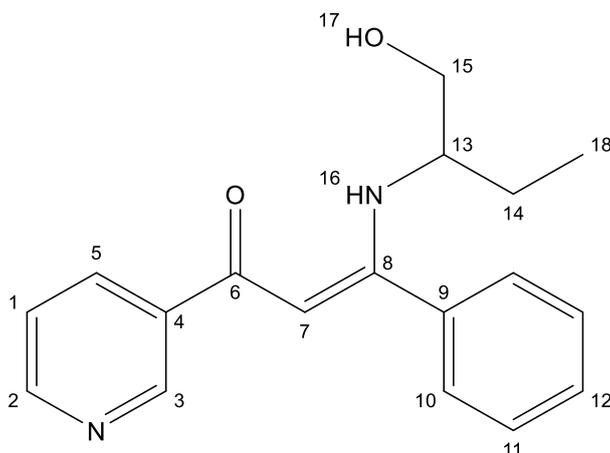
7 RESUMEN ESPECTROSCÓPICO

[2a] (Z)-3-((1-hidroxiopropan-2-il)amino)-3-fenil-1-(piridin-3-il)prop-2-en-1-ona



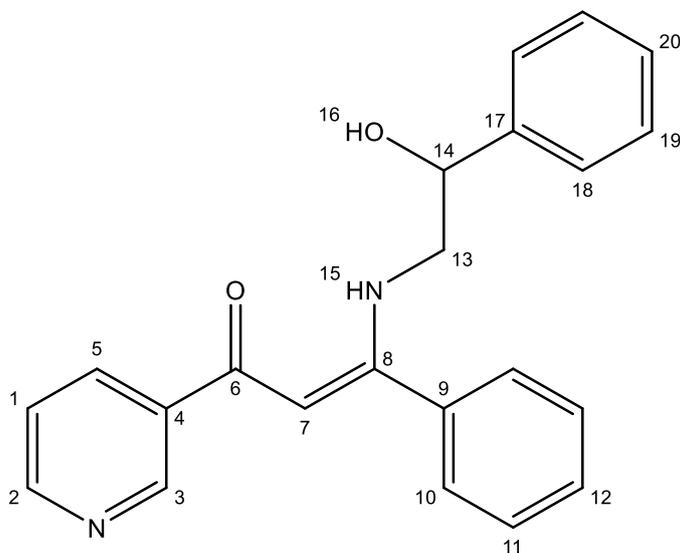
Se preparó a partir de 0.2 g (0.9651 mmol) de cetona propargílica y 0.08 g (1.1 Eq, 1.065 mmol) de 2-amino-1-propanol. Se obtuvo un sólido blanco, con rendimiento de 98% (0.9457 mmol) **IR** (pastilla) (cm^{-1}) 3418.61 (O-H), 1596.51 (C=O), 1590.18 (C=C). **RMN-¹H** (300MHz CDCl_3): δ (ppm)=11.62(s, 1H, H16), 9.09 (s, 1H, H3), 8.65 (s, 1H, H2), 8.18 (d, $J=6$ Hz, 1H, H5), 7.50-7.41 (m, 5H, H10, H11, H12), 7.36 (s, 1H, H1), 5.75 (s, 1H, H7), 4.04-3.94 (m, 1H, H13), 3.37-3.19 (m, 2H, H15), 2.74 (s, 1H, H17), 1.21 (d, $J=6.4$ Hz, 3H, H14) **RMN-¹³C** (75Hz CDCl_3): δ (ppm)= 185.58 (C=O), 167.97 (C8), 150.64 (C2), 148.11 (C3), 134.98 (C5), 129.84 (C9), 128.70 (C4), 127.81 (C12), 93.66 (C7), 66.97(C15), 52.02 (C13), 20.80 (C14) **EM-DART⁺**(19.8 eV) **m/z** (%): 283 [M+1]⁺.

[2b] (Z)-3-((1-hidroxibutan-2-il)amino)-3-fenil-1-(piridin-3-il)prop-2-en-1-ona



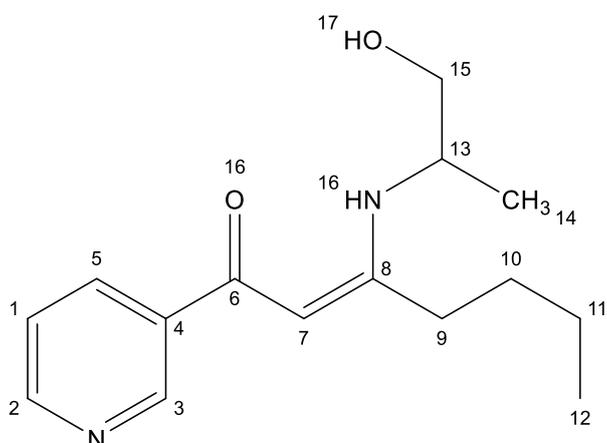
Se preparó a partir de .2 g (0.9651 mmol) de cetona propargílica y 0.095 g (1.1 Eq, 1.066 mmol) de 2-amino-1-butanol. Se obtuvo un sólido amarillo con rendimiento de 99% **IR** (pastilla) (cm^{-1}) 3383.79 (N-H), 3200.65 (O-H), 1589.42 (C=O), 1565.50 (C=C). **RMN-¹H** (300 MHz CDCl_3) δ (ppm): 11.42 (d $J=9$, 1H, H16) 9.05 (s, 1H, H3) 8.63 (s, 1H, H2), 8.16 (d $J=9$, 1H, H5), 7.45 (s, 5H, H10, H11, H12), 7.33-7.37 (m, 1H, H1) 5.68 (s, 1H, H7), 3.67 (d $J=6$, 3H, H15, H17), 3.50-3.56 (m, 1H, H13), 1.64-1.52 (m, 2H, H14), 0.91 (t $J=15$, 3H, H18) **RMN-¹³C** (75Hz CDCl_3): δ (ppm)= 185.48 (C=O), 168.53 (C8), 150.92 (C2), 148.40 (C3), 135.41 (C5), 135.37 (C9), 134.72 (C4), 129.61 (C12), 128.61 (C11), 127.89 (C10), 123.34 (C1), 93.61 (C7), 65.42 (C15), 58.17 (C13), 25.67 (C14), 10.41 (C18). **EM-DART⁺** (19.8 eV) **m/z** (%): 345 $[\text{M}+1]^+$.

[2c] (Z)-3-((2-hidroxi-2-feniletíl)amino)-3-fenil-1-(piridin-3-il)prop-2-en-1-ona



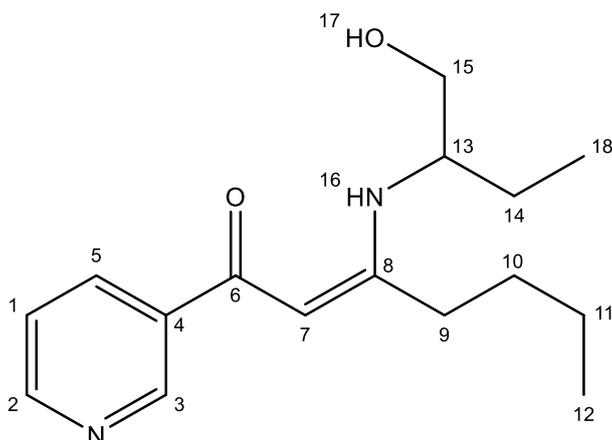
Se preparó a partir de 0.2 g (0.9651 mmol) de cetona propargílica, y 0.146 g (1.1 Eq, 1.062 mmol) de 2-amino-1-feniletanol. Se obtuvo un sólido blanco, con rendimiento de 98% (0.946 mmol) **IR** (pastilla) (cm^{-1}) 3396.71 (N-H), 3172.69 (O-H), 1596.51 (C=O), 1590.18 (C=C). **RMN-¹H** (300 MHz DMSO-D₆) δ (ppm): 11.62 (t, $J=6$, 1H, H15), 9.06 (s, 1H, H3), 8.66 (s, 1H, H2), 8.2 (m, 1H, H5), 7.51-7.42 (m, 4H, H_{Ar}) 7.39-7.35 (m, 2H, H_{Ar}), 7.30-7.20 (m, 6H, H_{Ar}), 5.85 (s, 1H, H16), 3.74-3.70 (m, 1H, H14), 3.42-3.28 (m, 2H, H13) **RMN-¹³C** (75Hz DMSO-D₆): δ (ppm)= 184.72 (C=O), 167.30 (C8), 151.34 (C2), 148.24 (C3), 143.29 (C17), 135.45 (C9), 135.24 (C5), 130.17 (C12), 129.01(C19), 128.54 (C10), 128.21 (C11), 127.77 (C20), 126.37 (C18), 124.18 (C1), 93.00 (C7), 71.94 (C14), 52.57 (C8). **EM-DART⁺** (19.8 eV) **m/z** (%): 345 [M+1]⁺.

[2d] (Z)-3-((1-hidroxiopropan-2-il)amino)-1-(piridin-3-il)hept-2-en-1-ona



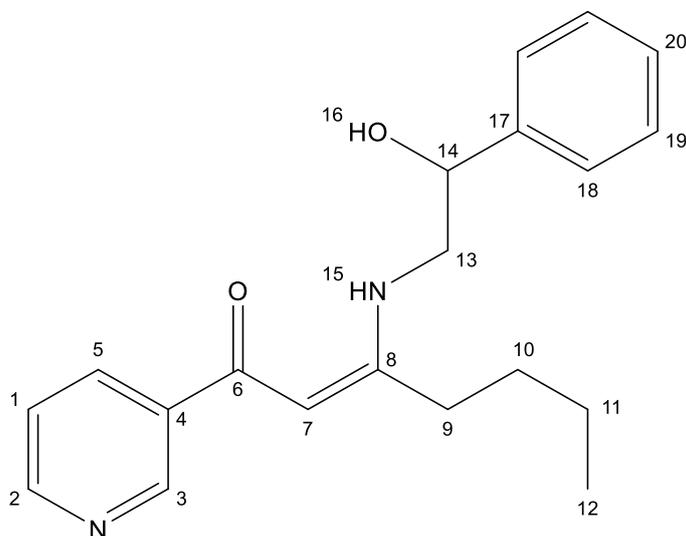
Se preparó a partir de .2 g (0.9651 mmol) de cetona propargílica y 0.095 g (1.1 Eq, 1.066 mmol) de 2-amino-1-propanol. Se obtuvo un sólido amarillo con rendimiento de 99% **IR** (pastilla) (cm^{-1}) 3381.74 (O-H), 2961.91 (-CH₂), 2932.33 (-CH₃), 1585.33 (C=O), 1548.02 (C=C). **RMN-¹H** (300 MHz CDCl₃) δ (ppm): 11.46 (d $J=9$, 1H, H16), 8.88 (d $J=3$, 1H, H3), 8.47 (dd $J=3$, 1H, H2), 7.98 (dt $J=12$, 1H, H5), 7.20-7.24 (m, 1H, H1), 5.47 (s, 1H, H7), 4.33 (s, 1H, H17), 2.13-2.42 (m, 2H, H15), 1.68-1.27 (m, 6H, H9, H10, H11) 0.94-0.84 (m, 6H, H12, H14) **RMN-¹³C** (75Hz CDCl₃): δ (ppm)= 184.34 (C=O), 170.74 (C8), 150.38 (C2), 147.97 (C3), 135.71 (C5), 134.43 (C4), 123.24 (C1), 91.17 (C7), 65.37 (C15), 57.11 (C13), 32.43 (C9), 30.54 (C10), 22.65 (C15), 13.81 (C14), 10.48 (C12).). **EM-DART⁺** (19.8 eV) **m/z** (%): 263 [M+1]⁺.

[2e] (Z)-3-((1-hidroxibutan-2-il)amino)-1-(piridin-3-il)hept-2-en-1-ona



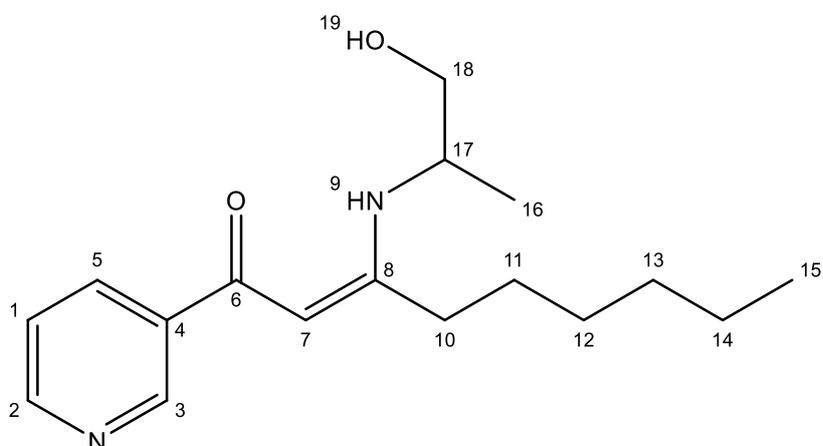
Se preparó a partir de .2 g (1.0681 mmol) de cetona propargílica y 0.104 g (1.1 Eq, 1.175 mmol) de 2-amino-1-butanol. Se obtuvo un sólido amarillo con rendimiento de 58% (0.5812 mmol) **IR** (pastilla) (cm^{-1}) 3384.86 (O-H), 2961.16 ($-\text{CH}_2$), 2930.24 ($-\text{CH}_3$), 1601.38 ($\text{C}=\text{O}$), 1585.00 ($\text{C}=\text{C}$). **RMN- ^1H** (300 MHz CDCl_3) δ (ppm): 11.64 (s, 1H, H16), 8.97 (s, 1H, H3), 8.55 (t $J=6$, 1H, H2), 8.07 (d $J=9$, 1H, H5), 7.27-7.31 (m, 1H, H1), 5.57 (s, 1H, H7), 4.05-3.99 (m, 3H, H15, H17), 3.23-3.41 (m, 2H, H16), 3.53-3.58 (m, 2H, H13), 3.28-3.36 (m, 1H, H13), 2.25-2.32 (m, 2H, H9) 2.23-2.30 (m, 2H, H9), 1.12-1.58 (m, 9H, H10, H11, H14, H18), 0.91 (t $J=12$, 3H, H12) **RMN- ^{13}C** (75Hz CDCl_3): δ (ppm)= 184.71 ($\text{C}=\text{O}$), 170.42 (C8), 150.52 (C2), 148.20 (C3), 135.81 (C5), 134.52 (C4), 123.3 (C1), 91.48 (C7), 66.4 (C15), 50.42 (C13), 32.30 (C9), 30.02 (C10), 22.58 (C14), 20.99 (C11), 20.87 (C12), 13.79 (C18).). **EM-DART $^+$** (19.8 eV) **m/z** (%): 277 $[\text{M}+1]^+$.

[2f] (Z)-3-((2-hidroxi-2-feniletil)amino)-1-(piridin-3-il)hept-2-en-1-ona



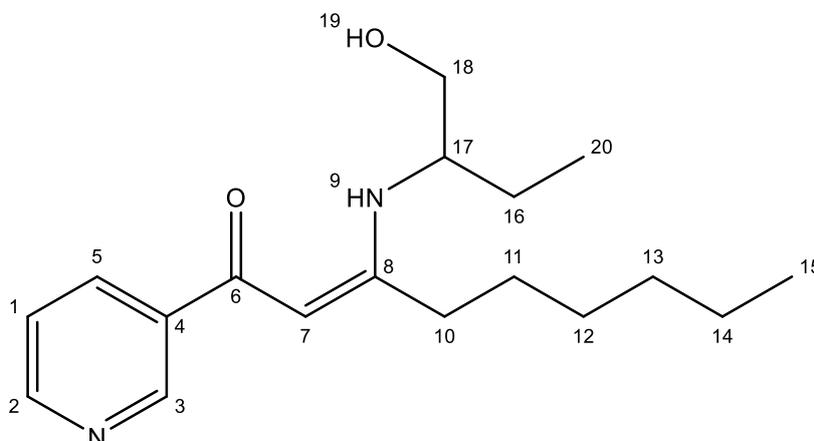
Se preparó a partir de 0.2 g (1.0681 mmol) de cetona propargílica, y 0.161 g (1.1 Eq, 1.175 mmol) de 2-amino-1-feniletanol. Se obtuvo un sólido amarillo-naranja, con rendimiento de 65% (0.7012 mmol) **IR** (pastilla) (cm^{-1}) 3170.76 (O-H), 2903.19 ($-\text{CH}_2$), 2860.55 ($-\text{CH}_3$), 1595.44 (C=O), 1566.24 (C=C). **RMN- ^1H** (300 MHz CDCl_3) δ (ppm): 11.85 (s, 1H, H15), 8.95 (s, 1H, H3), 8.55 (d $J=6$, 1H, H2), 8.00 (d $J=9$, 1H, H5), 7.21-7.44 (m, 6H, H1, H18, H19, H20), 5.6 (s, 1H, H7), 4.95-4.99 (m, 1H, H14), 4.11-4.14 (m, 1H, H16), 3.53-3.58 (m, 2H, H13), 2.23-2.30 (m, 2H, H9), 1.24-1.57 (m, 4H, H10, H11), 0.93 (t, 3H, H12) **RMN- ^{13}C** (75Hz CDCl_3): δ (ppm)= 184.85 (C=O), 170.06 (C8), 150.38 (C2), 147.99 (C3), 141.80 (C17), 135.83 (C5), 134.85 (C4), 128.64 (C19), 128.11 (C20), 125.95 (C18), 123.32 (C1), 91.53 (C7), 73.06 (C14), 50.82 (C13), 32.31 (C9), 29.96 (C10), 22.58 (C11), 13.78 (C12).). **EM-DART $^+$** (19.8 eV) **m/z** (%): 325 $[\text{M}+1]^+$.

[2g] (Z)-3-((1-hidroxiopropan-2-il)amino)-1-(piridin-3-il)non-2-en-1-ona



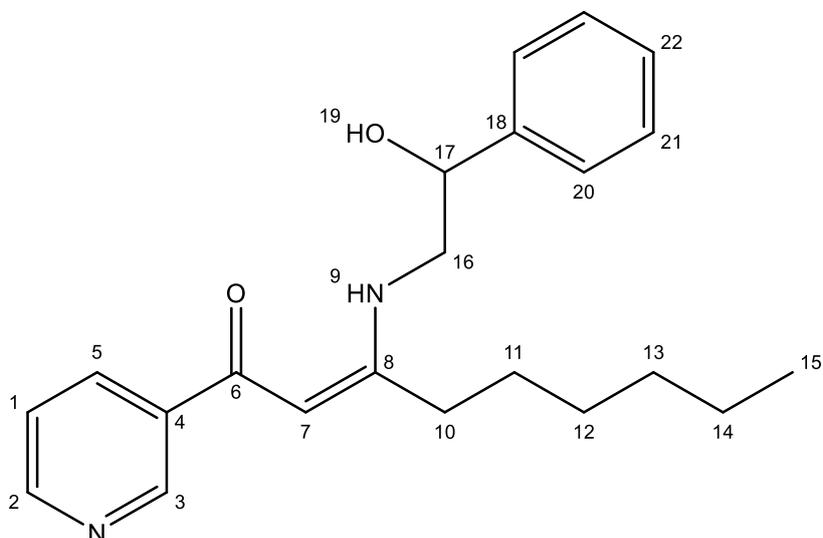
Se preparó a partir de .2 g (0.928 mmol) de cetona propargílica y 0.0767 g (1.1 Eq, 1.021 mmol) de 2-amino-1-propanol. Se obtuvo un aceite amarillo con rendimiento de 74% (0.6873 mmol) **IR** (pastilla) (cm^{-1}) 3382.67 (O-H), 2957.68 (-CH₂), 2928.21 (-CH₃), 1600.71 (C=O), 1583.69 (C=C). **RMN-¹H** (300 MHz CDCl₃) δ (ppm): 11.69 (s, 1H, H9), 9.02 (s, 1H, H3), 8.61 (d $J=6$, 1H, H2), 8.13 (d $J=9$, 1H, H5), 7.32-7.36 (m, 1H, H1), 5.62 (s, 1H, H7), 4.01-4.10 (m, 1H, H19), 3.27-3.45 (m, 2H, H18), 2.29-2.36 (m, 1H, H17), 1.52-1.63 (m, 2H, H10), 1.25-1.42 (m, 10H, H11, H12, H13, H14, H16), 0.93 (t $J=15$, 3H, H16), 0.90 (t $J=15$, 3H, H15) **RMN-¹³C** (75Hz CDCl₃): δ (ppm)= 184.80 (C=O), 170.37 (C8), 150.45 (C2), 148.04 (C3), 135.88 (C5), 134.81 (C4), 123.38 (C1), 91.47 (C7), 66.70 (C18), 50.36 (C17), 32.59 (C10), 31.49 (C13), 29.16 (C11), 27.98 (C12), 22.51 (C14), 20.96 (C16), 14.03 (C15). **EM-DART⁺** (19.8 eV) **m/z** (%): 291 [M+1]⁺.

[2h] (Z)-3-((1-hidroxibutan-2-il)amino)-1-(piridin-3-il)non-2-en-1-ona



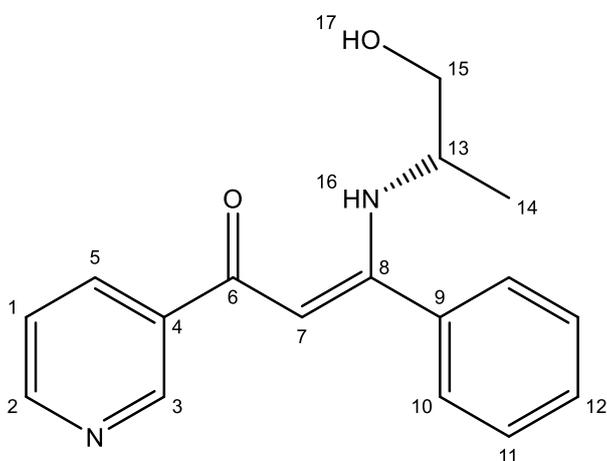
Se preparó a partir de .2 g (0.6569 mmol) de cetona propargílica y 0.0644 g (1.1 Eq, .7226 mmol) de 2-amino-1-butanol. Se obtuvo un aceite amarillo con rendimiento de 42% (0.3856 mmol) **IR** (pastilla) (cm^{-1}) 3378.76 (O-H), 2960.28 ($-\text{CH}_2$), 2929.99 ($-\text{CH}_3$), 1584.85 (C=O), 1548.51 (C=C). **RMN- ^1H** (300 MHz CDCl_3) δ (ppm): 11.47 (s, 1H, H16), 8.91 (s, 1H, H3), 8.50 (d $J=6$, 1H, H2), 8.02 (d $J=9$, 1H, H5), 7.21-7.27 (m, 1H, H1), 5.50 (s, 1H, H7), 4.05-3.99 (m, 3H, H15, H17), 3.55-3.69 (m, 3H, H18, H19), 3.29-3.31 (m, 1H, H17), 2.15-2.42 (m, 2H, H18), 1.44-1.69 (m, 4H, H10, H16), 1.01-1.37 (m, 8H, H11, H12, H13, H14), 0.93 (t $J=15$, 3H, H16), 0.83 (t $J=15$, 3H, H15) **RMN- ^{13}C** (75Hz CDCl_3): δ (ppm)= 184.59 (C=O), 170.72 (C8), 150.48 (C2), 148.13 (C3), 135.74 (C5), 134.62 (C4), 123.30 (C1), 91.29 (C7), 65.55 (C18), 57.04 (C17), 32.76 (C10), 31.51 (C13), 29.23 (C11), 28.49 (C12), 25.39 (C16), 22.51 (C14), 14.02 (C15), 10.51 (C20). **EM-DART $^+$** (19.8 eV) **m/z** (%): 305 [M+1] $^+$.

[2i] (Z)-3-((2-hidroxi-2-feniletil)amino)-1-(piridin-3-il)non-2-en-1-ona



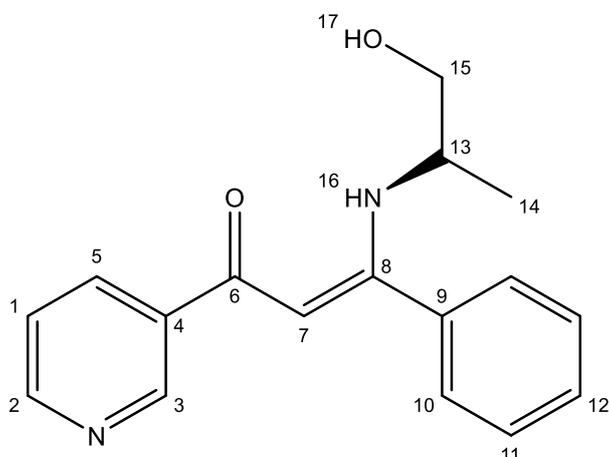
Se preparó a partir de .2 g (0.5674 mmol) de cetona propargílica y 0.0856 g (1.1 Eq, .6241 mmol) de 2-amino-1-feniletanol. Se obtuvo un aceite amarillo-naranja con rendimiento de 66% (0.6173 mmol) **IR** (pastilla) (cm^{-1}) 3321.87 (O-H), 2934.15 (-CH₂), 2932.78 (-CH₃), 1600.71 (C=O), 1571.90 (C=C) **RMN-¹H** (300 MHz CDCl₃) δ (ppm): 11.85 (s, 1H, H₉), 8.95 (s, 1H, H₃), 8.55 (d $J=6$, 1H, H₂), 8.02 (d $J=9$, 1H, H₅), 7.22-7.44 (m, 6H, H₁, H₂₀, H₂₁, H₂₂), 5.60 (s, 1H, H₇), 4.95-4.99 (m, 1H, H₁₉), 3.53-3.58 (m, 2H, H₁₆), 3.29-3.31 (m, 1H, H₁₇), 3.53-3.58 (m, 2H, H₁₆), 2.21-2.32 (m, 2H, H₁₀), 1.48-1.58 (m, 2H, H₁₁), 1.23-1.40 (m, 6H, H₁₂, H₁₃, H₁₄), 0.88 (t $J=12$, 3H, H₁₅) **RMN-¹³C** (75Hz CDCl₃): δ (ppm)= 184.76 (C=O), 170.11 (C₈), 150.24 (C₂), 147.88 (C₃), 141.82 (C₁₈), 135.88 (C₅), 134.96 (C₄), 128.64 (C₂₁), 128.12 (C₂₂), 125.95 (C₂₀), 123.37 (C₁), 91.50 (C₇), 73.06 (C₁₇), 50.83 (C₁₆), 32.60 (C₁₀), 31.47 (C₁₃), 29.13 (C₁₁), 27.87 (C₁₂), 22.49 (C₁₄), 14.03 (C₁₅). **EM-DART⁺** (19.8 eV) **m/z** (%): 353 [M+1]⁺.

[4a-R] (*S,Z*)-3-((1-hidroxiopropan-2-il)amino)-3-fenil-1-(piridin-3-il)prop-2-en-1-ona



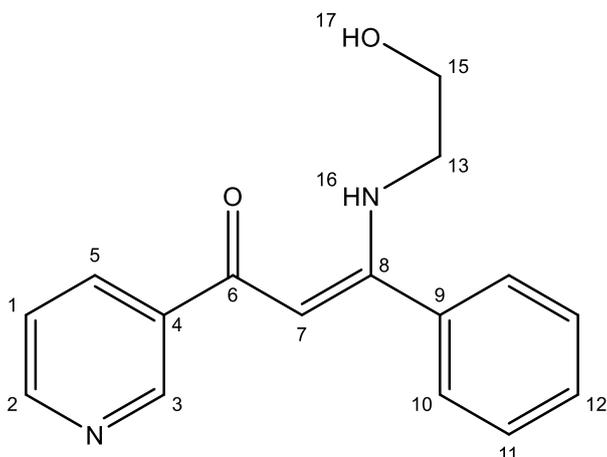
***R** Se preparó a partir de 0.1 g (0.4826 mmol) de cetona propargílica y 0.036 g (1.1 Eq, 0.531 mmol) de *R*-2-amino-1-propanol. Se obtuvo un sólido blanco, con rendimiento de 73% (0.3523 mmol) **IR** (pastilla) (cm^{-1}) 3221.94 (O-H), 1585.32 (C=O), 1560.17 (C=C) **RMN-¹H** (300 MHz CDCl_3) δ (ppm): 11.38 (d $J=6$, 1H, H16), 8.97 (s, 1H, H3), 8.56 (s, 1H, H2), 8.07 (d $J=12$, 1H, H5), 7.39 (s, 6H, H1, H10, H11, H12), 5.61 (s, 1H, H7), 4.08-4.11 (m, 1H, H17), 3.58-3.68 (m, 3H, H13, H15), 1.18 (d $J=6$, 3H, H14) **RMN-¹³C** (75Hz CDCl_3): δ (ppm)= 185.10 (C=O), 167.71 (C8), 150.66 (C2), 148.13 (C3), 135.43 (C5), 135.28 (C9), 134.87 (C4), 129.65 (C10), 128.64 (C11), 127.61 (C12), 123.43 (C1), 93.47 (C7), 66.62 (C15), 52.50 (C13), 18.65 (C14).

[4a-S] (*S,Z*)-3-((1-hidroxiopropan-2-il)amino)-3-fenil-1-(piridin-3-il)prop-2-en-1-ona



***S** Se preparó a partir de 0.1 g (0.4826 mmol) de cetona propargílica y 0.036 g (1.1 Eq, 0.531 mmol) de *R*-2-amino-1-propanol. Se obtuvo un sólido blanco, con rendimiento de 76% (0.1035 mmol) **IR** (pastilla) (cm^{-1}) 3209.05 (O-H), 1585.42 (C=O), 1560.17 (C=C) **RMN-¹H** (300 MHz CDCl_3) δ (ppm): 11.43 (d, 1H, H16), 9.03 (s, 1H, H3), 8.63 (s, 1H, H2), 8.15 (d $J=9$, 1H, H5), 7.44 (s, 6H, H1, H10, H11, H12), 5.67 (s, 1H, H7), 3.98 (s, 1H, H17), 3.64-3.75 (m, 3H, H13, H15) 1.22 (d $J=6$, 3H, H14) **RMN-¹³C** (75Hz CDCl_3): δ (ppm)= 185.14 (C=O), 167.73 (C8), 150.52 (C2), 148.01 (C3), 135.51 (C5), 135.29 (C9), 135.07 (C4), 129.70 (C10), 128.69 (C11), 127.64 (C12), 123.50 (C1), 93.57 (C7), 66.80 (C15), 52.44 (C13), 18.64 (C14).

[3e] (Z)-3-((2-hidroxietil)amino)-3-fenil-1-(piridin-3-il)prop-2-en-1-ona



Se preparó a partir de 0.1 g (0.4826 mmol) de cetona propargílica y 0.032 g (1.1 Eq, 0.531 mmol) de etilendiamina. Se obtuvo un sólido blanco, con rendimiento de 40% (0.1877 mmol) **IR** (pastilla) (cm^{-1}) 3195.58 (O-H), 2927.02 (CH_2), 1584.21 (C=O), 1561.71 (C=C) **RMN- ^1H** (300 MHz CDCl_3) δ (ppm): 11.57 (s, 1H, H16), 9.03 (s, 1H, H3), 8.61 (dd $J=6$, 1H, H2), 8.12 (dt $J=9$, 1H, H5), 7.28-7.46 (m, 6H, H1, H10, H11, H12), 3.75-3.78 (m, 3H, H15, H17), 3.39-3.45 (m, 2H, H13). **RMN- ^{13}C** (75Hz CDCl_3): δ (ppm)= 185.62 (C=O), 167.97 (C8), 150.96 (C2), 148.45 (C3), 135.46 (C5), 135.03 (C9), 134.72 (C4), 129.78 (C10), 128.67 (C11), 127.77 (C12), 123.34 (C1), 93.63 (C7), 61.65 (C15), 47.16 (C13). **EM-DART $^+$** (19.8 eV) **m/z** (%): 269 $[\text{M}+1]^+$.

8 REFERENCIAS

- ¹ Balaban, A. T., Oniciu, D. C., & Katritzky, A. R. (2004). *Chem. Rev.*, 104(5), 2777–2812.
- ² Shimizu, S., Watanabe, N., Kataoka, T., Shoji, T., Abe, N., Morishita, S., & Ichimura, H. (2000). *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*. 30, 557-589
- ³ Daly, J. W., Spande, T. F., & Garraffo, H. M. (2005). *J. Nat. Prod.*, 68(10), 1556–1575.
- ⁴ Joule, J. A., Mills, K., (2009), *Heterocyclic Chemistry*, Hoboken, New Jersey:Wiley.
- ⁵ Murakami, K., Yamada, S., Kaneda, T., & Itami, K. (2017). *Chemical Reviews*, 117(13), 9302–9332.
- ⁶ Agarwal, P. K., Saifuddin, M., & Kundu, B. (2010) *Tetrahedron*, 66(4), 862–870
- ⁷ Chupakhin, O. N., and Charushin, V. N., Nucleophilic Aromatic Substitution of Hydrogen, *Academic Press*, 2012
- ⁸ Sowmiah, S., Esperança, J. M. S. S., Rebelo, L. P. N., & Afonso, C. A. M. (2018). *Org. Chem. Frontiers*, 5(3), 453–493.
- ⁹ Bull, J. A., Mousseau, J. J., Pelletier, G., & Charette, A. B. (2012). *Chem. Rev.*, 112(5), 2642–2713.
- ¹⁰ Gajeles, G., Kim, S. M., Yoo, J.-C., Lee, K.-K., & Lee, S. H. (2020). *RSC Advances*, 10(15), 9165–9171.
- ¹¹ Den Hertog, H. J. Overhoff, J. *Rec. Trav. Chim.* (1950), 69,468
- ¹² Alford, P. E. (2011) *Progress in Heterocyclic Chemistry*, 22,3
- ¹³ Onnis, V., Cocco, M. T., Fadda, R., & Congiu, C. (2009). *Bioorg. & Med. Chem.*, 17(17), 6158-6165.
- ¹⁴ Sun, W., Wang, Y., Wu, X., & Yao, X. (2013), *Green Chemistry*, 15(9), 2356.
- ¹⁵ Boersch, C., Merkul E., & Müller, T. (2011), *Angew.Chem.* 50(44), 10448-10452
- ¹⁶ Dong, G., Whittaker, R., & Dermenci, A. (2015). *Synthesis*, 48(02), 161–183.

- ¹⁷ Alonso, A., Nájera, C., & Pacheco C. (2004) *J. Org. Chem.* 69(05), 1615-1919
- ¹⁸ Sydnes, L., & Sengee, M. (2011). *Synthesis*, 2011(23), 3899–3907
- ¹⁹ Xie, M., Li, M., Liu, C., Zhang, J., & Feng, C. (2012). *J. Heterocycl. Chem.*, 49(6), 1462–1465.
- ²⁰ Sengee, M., & Sydnes, L. K. (2011). *Pure and App. Chem.*, 83(3), 587–596.
- ²¹ Dermenci, A., Whittaker, R. E., & Dong, G. (2013). *Org. Letters*, 15(9), 2242–224.
- ²² Jeevanandam, A., Narkunan, K., Cartwright, C., & Ling, Y.-C. (1999). *Tetrahedron Lett.*, 40(26), 4841–4844.
- ²³ Tohda, Y., Sonogashida, K., & Hagihara, N., (1977) *Synthesis*, (11), 777–778.
- ²⁴ Levashov, A. S., Aksenov, N. A., Aksenov, I. V., & Konshin, V. V. (2017), *New J. Chem.* 41(16), 8297–8304.
- ²⁵ Xing, Y., & O'Doherty, G. A. (2009). *Organic Letters*, 11(5), 1107–1110.
- ²⁶ Zare Hosseinzadeh, S., Shahverdizadeh, G. H., Babazadeh, M., & Hosseinzadeh-Khanmiri, R. (2019). *New J. Chem.* 9091-9094
- ²⁷ Taylor, R. J. K., Reid, M., Foot, J., & Raw, S. A. (2005). *Accounts of Chem. Research*, 38(11), 851–869.
- ²⁸ Zeng, X., Liu, C., Yang, W., Wang, X., Wang, X., & Hu, Y. (2018). *Chem. Commun.* 54, 9517-9520.
- ²⁹ Yang, C., Yang, J.-D., Li, Y.-H., Li, X., & Cheng, J.-P. (2016). *J. Org. Chem.*, 81(24), 12357–12363.
- ³⁰ Anke, T., Giannetti, B.-M., & Steglich, W. (1982). *Zeitschrift Für Naturforschung C*, 37(1-2), 1–4.
- ³¹ Fawcett, C. H., & Spencer, D. M. (1970). *Annual Review of Phytopathology*, 8(1), 403–418.
- ³² Knight, D. W., & Nott, A. P. (1982). *J. Chem. Soc., Perkin Transactions 1*, 623.
- ³³ Delmarche, I., & Mosset, P. (1993). *Tetrahedron Lett.*, 34(15), 2465–2468.
- ³⁴ Singh, S., Samineni, R., Pabbaraja, S., & Mehta, G. (2019). *Organic Lett.*, 21(9), 3372-3376.
- ³⁵ Debnath, S., Arulsamy, N., & Mehn, M. P. (2019). *Inorg. Chim. Acta*, 486, 441–448.

- ³⁶ Liu, Z., Chen, H. X., Huang, D., Zhang, Y., & Yao, Y. M. (2014). *J. of Organomet. Chem.*, 749, 7–12.
- ³⁷ Zhang, M., Abdukader, A., Fu, Y., & Zhu, C. (2012). *Molecules*, 17(3), 2812–2822.
- ³⁸ Allison, M., Wilson, D., Pask, C.M., McGowan, P.C. and Lord, R.M. (2020), *ChemBioChem*.
- ³⁹ Lee, D. H., Park, S. E., Cho, K., Kim, Y., Athar, T., & Lee, I. M. (2007). *Tetrahedron Lett.*, 48(47), 8281–8284.
- ⁴⁰ Kaiser, K., Ganesamoorthy, C., Wölper, C., & Schulz, S. (2019). *Z. Anorg. Allg. Chem.* 1–12.
- ⁴¹ Madzivire, C. R., Caramés-Méndez, P., Pask, C. M., Phillips, R. M., Lord, R. M., & McGowan, P. C. (2019). *Inorg. Chim. Acta*, 498(July), 119025.
- ⁴² O'Donoghue, R., Rahman, S., Mallick, B., Winter, M., Rogalla, D., Becker, H. W., & Devi, A. (2018). *New J. of Chem.*, 42(5), 3196–3210.
- ⁴³ Caubere, C.; Caubere, P.; Ianelli, S.; Nardelli, M.; Jamart-Gregoire, B.. (1994). *Tetrahedron* 50, 11903–11920.
- ⁴⁴ Leopold, H., & Strassner, T. (2016). *Organometallics*, 35(24), 4050–4059.
- ⁴⁵ Bandyopadhyay, D., & Banik, B. K. (2015). Microwave-Induced Synthesis of Heterocycles of Medicinal Interests. In *Green Synthetic Approaches for Biologically Relevant Heterocycles*. Elsevier Inc.
- ⁴⁶ Gedye, R., Smith, F., Westaway, K., Ali, H., Baldisera, L., Laberge, L., & Rousell, J. (1986) *Tetrahedron Lett.*, 27(3), 279–282.
- ⁴⁷ Kitchen, H. J., Vallance, S. R., Kennedy, J. L., et al., (2014). *Chem. Reviews*, 114(2), 1170–1206.
- ⁴⁸ Kranjc, K., & Kocevar, M. (2010). *Current Organic Chemistry*, 14(10), 1050–1074.
- ⁴⁹ Kappe C.O. & A. Stadler, (2005) *Microwaves in Organic and Medicinal Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim.
- ⁵⁰ Lindström, P., Tierney, J., Watheyb, B., & Westmana, J. (2001). *Tetrahedron*, 57, 9225–9283.
- ⁵¹ Kappe, C. O. (2004). *Angew. Chem. Int. Ed.*, 43(46), 6250–6284.

- ⁵²Margetić, D., & Štrukil, V. (2016). Practical Considerations in Mechanochemical Organic Synthesis. In *Mechanochemical Organic Synthesis*.
- ⁵³Bolm, C., & Hernández, J. G. (2018). *ChemSusChem*, 11(9), 1410–1420.
- ⁵⁴Achar, T. K., Bose, A., & Mal, P. (2017). *Beilstein J. Org. Chem.*, 13, 1907–1931.
- ⁵⁵Do, J. L., & Friščić, T. (2017). *ACS Central Science*, 3(1), 13–19.
- ⁵⁶Garay, A. L., Pichon, A., & James, S. L. (2007). *Chem. Soc. Rev.*, 36(6), 846–855.
- ⁵⁷Leonardi, M., Villacampa, M., & Menéndez, J. C. (2018). *Chemical Science*, 9(8), 2042–2064.
- ⁵⁸Tan, D., & Friščić, T. (2018). *Eur. J. Org. Chem.*, 2018(1), 18–33.
- ⁵⁹Zhang, Z., Dong, Y. W., Wang, G. W., & Komatsu, K. (2004). *Chemistry Letters*, 33(2), 168–169.
- ⁶⁰Thorwirth, R., & Stolle, A. (2011). *Synlett*, 15, 2200–2202.
- ⁶¹Zhang, L., Chu, Y., Ma, P., Zhao, S., Li, Q., Chen, B., Hong, X., & Sun, J. (2020). *Organic and Biomolecular Chemistry*, 18(6), 1073–1077.
- ⁶²Dicks, A. P., & Hent, A. (2014). *Green chemistry metrics: a guide to determining and evaluating process greenness*. Springer.
- ⁶³Van Aken, K., Strekowski, L., & Patiny, L. (2006). *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 2, 1–7.
- ⁶⁴Doušová, H., Almonasy, N., et al, (2018). *Monatshefte Fur Chemie*, 149(10), 1795–1811.