



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

TESIS

**FUNCIONALIZACIÓN *meta*-C(sp^2)-H EN ADUCTOS
DE PASSERINI DERIVADOS DE ÁCIDO
HIDROCINÁMICO EMPLEANDO UN GRUPO
DIRECTOR DE TIPO NITRILO**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICA

PRESENTA:

VALERI MARTÍNEZ BARRITA

Ciudad Universitaria, CDMX. 2023





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.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: PORCEL GARCÍA SUSANA
VOCAL: Profesor: ESCÁRCEGA BOBADILLA MARTHA VERÓNICA
SECRETARIO: Profesor: POLINDARA GARCÍA LUIS ANGEL
1er. SUPLENTE: Profesor: GARCÍA GUZMÁN OSCAR LUIS
2° SUPLENTE: Profesor: MALDONADO DOMÍNGUEZ CARLOS MAURICIO

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

EL PRESENTE TRABAJO SE DESARROLLÓ EN EL LABORATORIO 2-3, PERTENECIENTE AL DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA DEL INSTITUTO DE QUÍMICA DE LA UNAM, BAJO LA ASESORÍA DEL DR. LUIS ANGEL POLINDARA GARCÍA.

ASESOR DEL TEMA:

DR. LUIS ANGEL POLINDARA GARCÍA

SUPERVISOR TÉCNICO:

SUSTENTANTE:

VALERI MARTINEZ BARRITA

PARTE DE ESTE TRABAJO SE PRESENTÓ EN EL CONGRESO INTERNO DEL INSTITUTO DE QUÍMICA DE LA UNAM EL 13 DE DICIEMBRE DEL 2022 Y EN EL CONGRESO INTERNACIONAL DE LA SOCIEDAD QUÍMICA DE MÉXICO LLEVADO A CABO DEL 2 AL 6 DE OCTUBRE DEL 2023 EN SAN LUIS POTOSÍ, EN EL CUAL SE OTORGÓ MENCIÓN HONORÍFICA.



Índice

1. Abreviaturas.....	5
2. Introducción.....	6
3. Antecedentes.....	7
3.1 Activación C-H.....	7
3.1.1 Importancia del paladio en la activación C-H.....	10
3.1.2 Mecanismos de activación C-H.....	11
3.1.3 Activación C(<i>sp</i> ³)-H.....	13
3.1.4 Activación <i>orto</i> -C(<i>sp</i> ²)-H.....	14
3.1.5 Activación <i>meta</i> -C(<i>sp</i> ²)-H dirigida por un DG de tipo nitrilo.....	17
3.2 Reacciones multicomponente.....	23
3.2.1 Reacción de Passerini.....	24
4. Planteamiento del problema.....	31
5. Objetivos.....	32
5.1 Objetivo general.....	32
5.2 Objetivos específicos.....	32
6. Resultados y discusión.....	33
6.1 Síntesis del grupo director.....	33
6.2 Evaluación y optimización del proceso de olefinación <i>meta</i> -C(<i>sp</i> ²)-H mediada por Pd(II) en el aducto de Passerini 117a.....	36
6.3 Síntesis y evaluación del proceso de olefinación <i>meta</i> -C(<i>sp</i> ²)-H en distintos aductos de Passerini.....	46
6.4 Remoción del grupo director de tipo nitrilo.....	48
7. Conclusiones.....	50
8. Procedimiento Experimental.....	51
8.1 Procedimiento general A: Síntesis de los aductos de Passerini (117a-I)...	51
8.2 Procedimiento general B: Olefinación <i>meta</i> -C(<i>sp</i> ²)-H de los aductos de Passerini (118a-I).....	59
8.3 Procedimiento general C: Hidrólisis del compuesto olefinado (118a).....	70
9. Anexo.....	72
10. Referencias.....	76

1. Abreviaturas

Abreviatura	Nombre químico	Abreviatura	Nombre químico
°C	Grados Celsius	P-3CR	Reacción de Passerini
Ac	Acetil	Pd(OAc) ₂	Acetato de paladio (II)
AcOEt	Acetato de etilo	p.f	Punto de fusión
Ar	Arilo	ppm	Partes por millón
Boc	<i>tert</i> -Butiloxicarbonilo	q	Multiplicidad cuádruple
cat.	Catalizador	RMN	Resonancia Magnética Nuclear
CCF	Cromatografía en Capa Fina	s	Multiplicidad simple
CDCl ₃	Cloroformo deuterado	t	Multiplicidad triple
CH ₂ Cl ₂	Diclorometano	t.a.	Temperatura ambiente
d	Multiplicidad doble	td	Triple de dobles
DART	Análisis Directo en Tiempo Real	<i>tert</i> -AmylOH	Alcohol <i>tert</i> -amílico
DCE	1,2-Dicloroetano		
dd	Multiplicidad doble de dobles		
dddd	Multiplicidad doble de doble de doble de dobles		
DFT	Teoría del Funcional de la Densidad		
dt	Multiplicidad doble de triples		
dtd	Multiplicidad doble de triple de dobles		
EDG*	Grupo electrodonador		
eq.	Equivalente		
EWG*	Grupo electroattractor		
DG*	Grupo director		
GF	Grupo funcional		
HMBC*	Experimento de correlación de enlace múltiple heteronuclear		
HFIP	Hexafluoroisopropanol		
HSQC*	Experimento de correlación de un simple enlace heteronuclear		
Hz	Hercios		
IR	Infrarrojo		
<i>m/z</i>	Masa/Carga		
MCR*	Reacción Multicomponente		
mmol	Milimol		
MPAA*	Aminoácidos monoprottegidos		
m	Multiplete		
MW*	Microondas		

*Por sus siglas en inglés

2. Introducción

El desarrollo de estrategias eficientes para la formación de enlaces C-C y C-Heteroátomo sigue siendo un reto dentro de la química orgánica. La introducción de una nueva funcionalidad sin recurrir a la interconversión de grupos funcionales es una de las ventajas que tiene el concepto de activación C-H.

Junto al desarrollo de la activación del enlace C(sp^2 , sp^3)-H se ha desarrollado una amplia gama de grupos directores que permiten activar selectivamente posiciones del sustrato, basándose en efectos de proximidad y efectos de quelación con ayuda de catalizadores metálicos.

De los grupos directores más predominantes se encuentran aquellos de tipo nitrilo, los cuales se ha demostrado que adoptan un estado de transición de tipo ciclofano entre el par de electrones del nitrógeno y el metal, permitiendo la activación en posiciones distantes de arenos, tal como la posición *meta*.

La síntesis y la introducción del grupo director involucra cierto número de pasos que puede llegar a restarle eficiencia a esta metodología, por ello se busca el diseño de moléculas con rutas sintéticas cortas. Ante esta problemática, las reacciones multicomponente son una vía factible dada la versatilidad y la facilidad de llevar a cabo este tipo de reacciones.

Anteriormente, en nuestro grupo de investigación se sintetizó y se llevó a cabo un ensamblaje multicomponente de un grupo director de tipo nitrilo para la posterior alquenilación en posición *meta* de aductos de Passerini derivados de ácido fenilacético, obteniendo buenos rendimientos y selectividad. En este proyecto se aborda la alquenilación *meta*-C(sp^2) de aductos de Passerini derivados de ácidos hidrocinámicos usando un grupo director de tipo nitrilo y mediante catálisis por Pd(II).

3. Antecedentes

3.1 Activación C-H

La interconversión de grupos funcionales sigue siendo la vía más recurrente para la construcción de nuevas estructuras moleculares, sin embargo, en las últimas décadas han surgido nuevas metodologías basadas en el concepto de activación C-H con el objeto de evitar numerosos pasos sintéticos y brindar nuevos horizontes en síntesis orgánica (Figura 1).

El término “Activación del enlace C-H” consiste en la introducción directa de una nueva funcionalidad o bien, un nuevo enlace C-C mediante la escisión del enlace $C(sp^2, sp^3)$ -H utilizando un catalizador metálico.¹

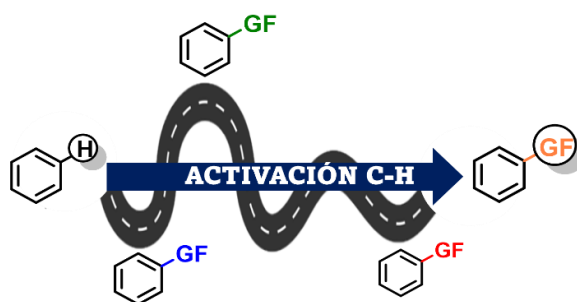
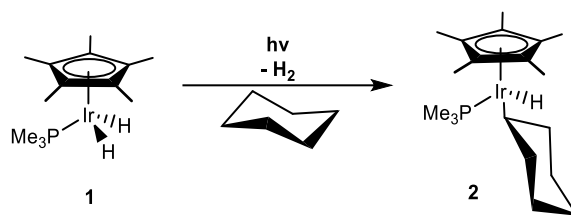


Figura 1 | Interconversión tradicional de grupos funcionales vs Activación C-H.

Los diferentes enfoques de la activación C-H permiten el acceso relativamente sencillo a una gran cantidad de compuestos que van desde moléculas pequeñas como candidatos a fármacos, hasta estructuras complejas dentro la síntesis total,² en la ciencia de los materiales y en la industria agroquímica, entre otras.³ A partir del diseño de diferentes rutas sintéticas más cortas y económicas desde el punto de vista atómico, se han logrado conexiones sintéticas que antes eran inalcanzables.

En comparación con la activación $C(sp^2)$ -H, la funcionalización de enlaces $C(sp^3)$ -H es mucho más difícil debido a la falta de asistencia de los electrones del enlace π , de modo que las moléculas no tienen orbitales vacíos de baja energía u orbitales llenos de alta energía, los cuales podrían participar fácilmente en una reacción química. Esta inactividad de los alcanos se alude por otro de sus nombres “parafina”, que significa “afinidad insuficiente”.

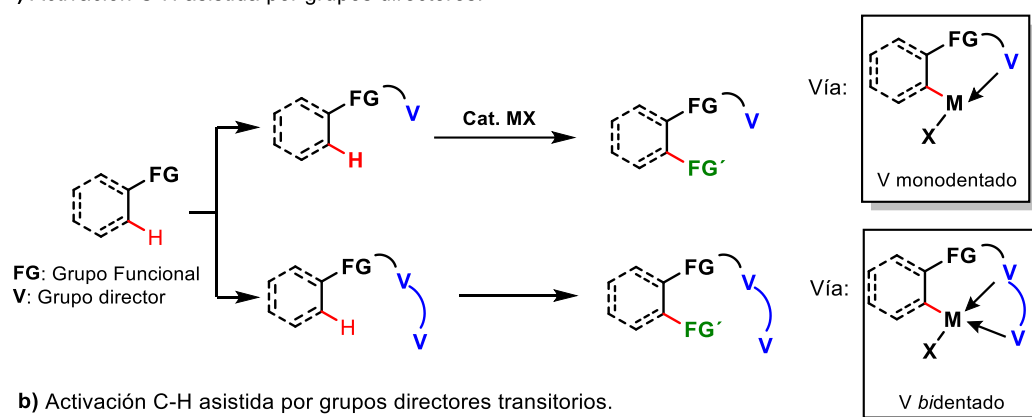
Se ha demostrado que los metales de transición pueden revertir esta naturaleza de los enlaces C-H, haciéndolos susceptibles a ser transformados mediante procesos de activación (Esquema 1).³



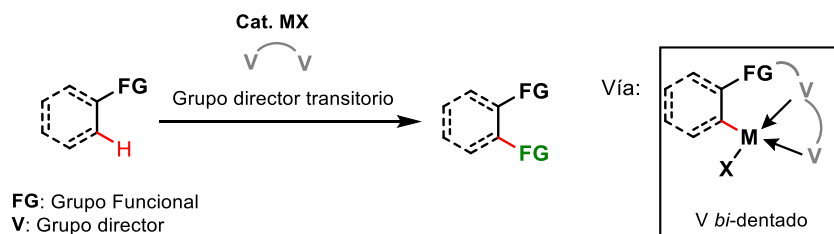
Esquema 1 | Primer ejemplo de activación en alcanos reportado por Labinger.

Para llevar a cabo la activación C-H se requiere el uso de grupos directores (por sus siglas en inglés: DG's). Esta estrategia consiste en utilizar grupos quelantes que contienen heteroátomos que pueden coordinarse a un metal de transición [M] (Esquema 2). Esta estrategia permite controlar la selectividad del sitio de activación del enlace C-H, gracias al efecto de proximidad.⁴

a) Activación C-H asistida por grupos directores.



b) Activación C-H asistida por grupos directores transitorios.



Esquema 2 | Estrategia de activación C-H usando grupos directores a) *mono* y *bi* dentados. b) transitorios.

Dentro de la estrategia de activación usando grupos directores, la instalación y la eliminación del grupo director implica una mayor cantidad de pasos que puede llegar a disminuir la eficiencia del método.

Se han desarrollado métodos que permiten diferentes interacciones entre el DG, el sustrato a activar y el centro metálico. Uno de ellos consiste en la preinstalación del DG y la remoción de este luego del proceso de activación. Dentro de este tipo se encuentran los sistemas *mono* y *bidentados*, los cuales forman un quelato que activa de forma

selectiva el enlace C-H (Esquema 2, **a**). Por otro lado, se tiene la introducción de un grupo de dirección transitoria que tiene la ventaja de unirse de forma reversible al sustrato y al centro metálico en cantidad catalítica para lograr la activación selectiva de enlaces C-H. Después, el DG se elimina fácilmente sin cambiar la funcionalidad del sustrato original (Esquema 2, **b**).⁵

Actualmente, se cuenta con una diversidad amplia de grupos directores que en su mayoría son bidentados, por ejemplo, los *N,N*-, *N,O*- y los *N,S*. Estos grupos directores permiten exclusivamente la formación del producto de *monoarilación* (Figura 2).⁴

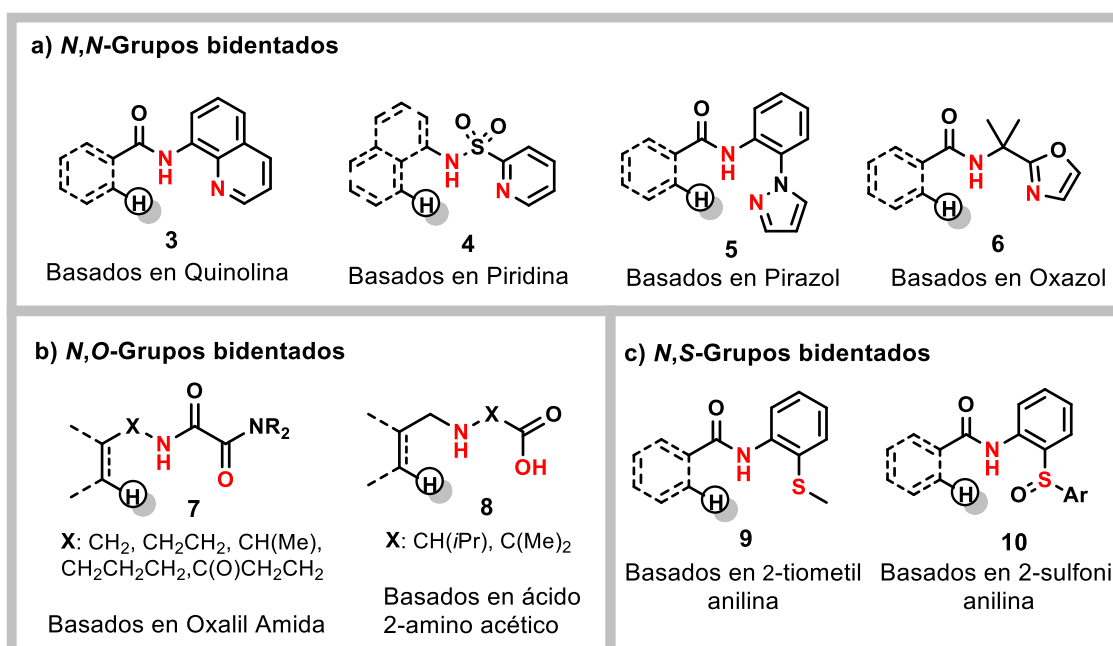


Figura 2 | Grupos directores bidentados basados en heteroátomos.

Por lo anterior, el desarrollo de nuevos sistemas que permitan la funcionalización selectiva de enlaces representa un desafío central, no solo para la formación de enlaces C-C, sino también para enlaces de tipo C-N, C-O, C-S y C-halógeno, entre otros. La amplia diversidad existente en grupos directores ha permitido la exploración de diferentes catalizadores como el Cu(II), Ni(0, II), Rh(I, III), Co(II), Ru(II) y Pd(0,II),⁶ siendo este último uno de los metales más destacados en esta área.

3.1.1 Importancia del paladio en la activación C-H

Las reacciones catalizadas por metales de transición han sido fundamentales para el avance de la síntesis orgánica. En particular, el paladio ha sido uno de los metales más socorridos por su versatilidad en la formación de enlaces C-C y C-Heteroátomo.⁶

En la activación C-H catalizada por Pd, el uso de sustratos que poseen grupos directores permite la quelación con el centro metálico de Pd y lo posicionan para la escisión selectiva del enlace C-H, formando un paladaciclo que no presenta una fuerte coordinación, evitando la formación de metalacidos muy estables.

El término “ciclometalación” fue adoptado por Trofimenco⁷ y se conoce desde hace varias décadas, en especial, por formar especies definidas [M-R]. Estos procesos se llevan a cabo mediante una variedad de mecanismos dependiendo del metal, de los sustratos y de las condiciones de reacción. Algunos de los pasos más comunes dentro de la ciclometalación son la adición oxidativa, la metalación/desprotonación concertada y la metátesis de enlaces σ .⁸

Se conocen metalacidos estables que utilizan grupos directores que permiten una coordinación fuerte y gracias a ello, se han podido definir estructuralmente. Uno de ellos es un níquelacido **11** formado entre un azobenceno y el NiCp₂ (Cp: ciclopentadienilo), el cual fue descubierto por Kleiman y Dubeck en 1963.⁹ De igual forma, Cope y Siekman observaron una reactividad similar entre el azobenceno y sales de paladio **12** y platino **13** (Figura 3).^{10,11}

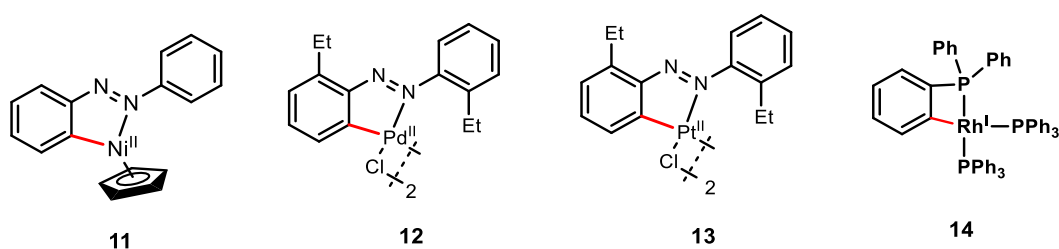


Figura 3 | Ejemplos de metalacidos formados a partir de grupos directores fuertes.

Se han reportado una diversidad de metalacidos coordinados con Pd(II) usando grupos directores basados en N, P, y S. La estabilidad de estos intermediarios permitió caracterizarlos y a su vez, fueron susceptibles a reaccionar con alquenos, alquinos, CO, halógenos y reactivos organometálicos. En comparación con los metalacidos anteriores, los sistemas **14-18** presentaron una gama más amplia de reactividad (Figura 4).^{8,11}

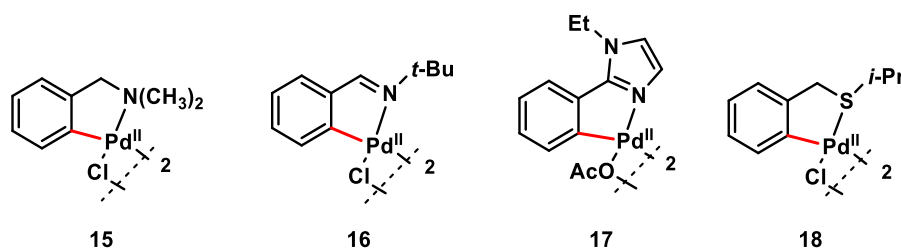
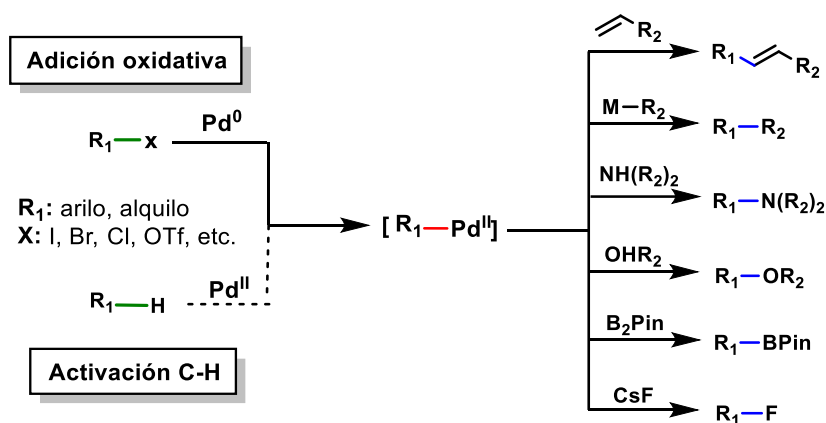


Figura 4 | Paladaciclos utilizando grupos directores medianamente fuertes.

La activación C-H catalizada por Pd(II) y dirigida por grupos directores con interacciones aún más débiles que las anteriormente descritas, permite acceder a un intermediario versátil $[R_1\text{-Pd(II)}]$ que facilita la síntesis de nuevas funcionalidades partiendo de sustratos $R_1\text{-H}$, e igualando la eficiencia de reacciones como la de Mizoroki y Heck (Esquema 3).¹¹

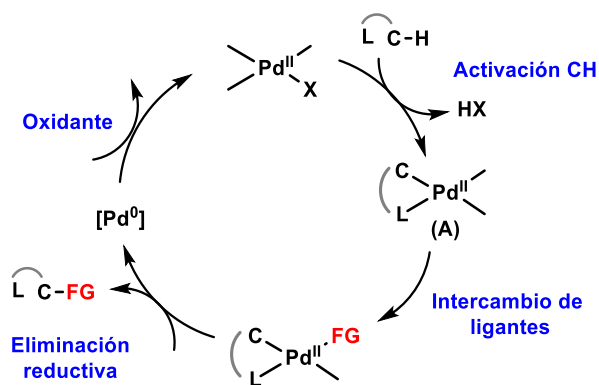


Esquema 3 | Reactividad de los intermediarios $[R_1\text{-Pd(II)}]$.

3.1.2 Mecanismos de activación C-H

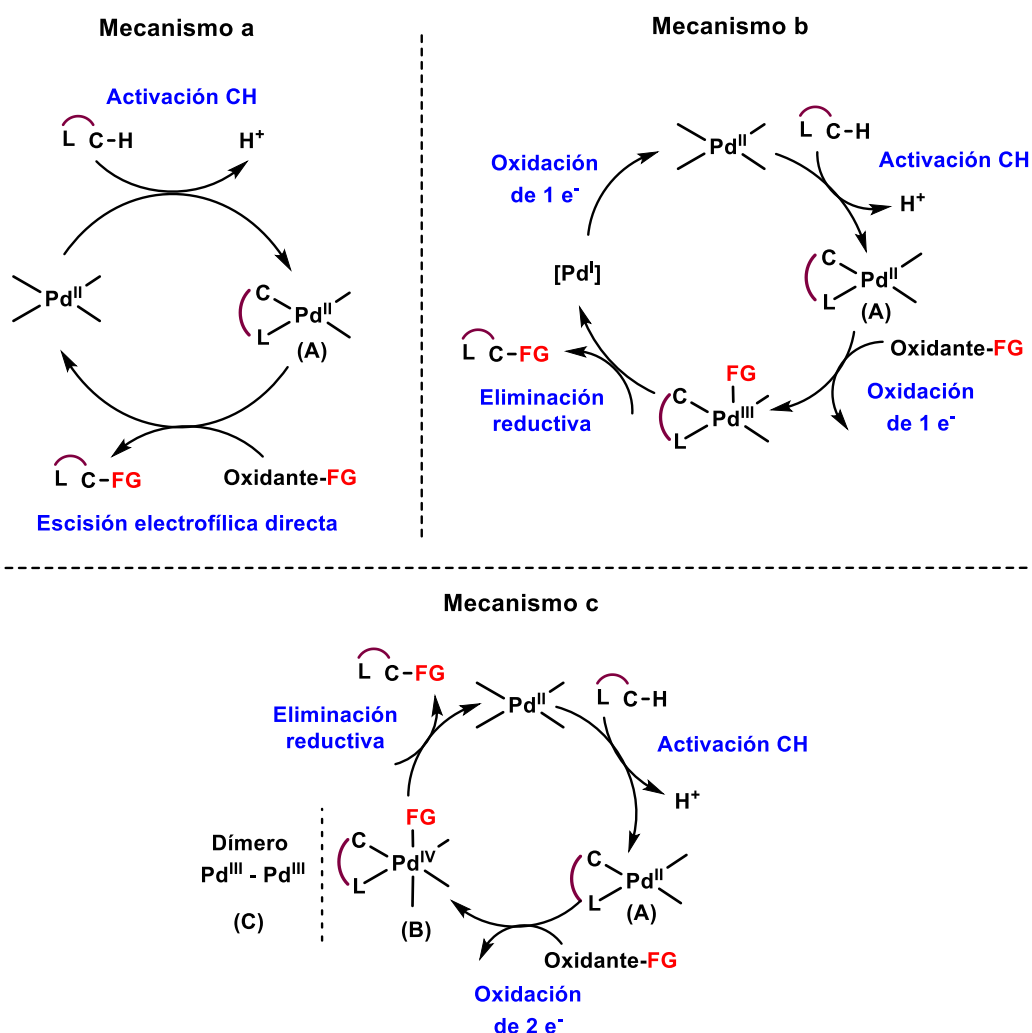
Como se mencionó anteriormente, la activación C-H asistida por grupos directores y catalizada por paladio da lugar a intermediarios ciclopaladados de estructura general A, el cual puede sufrir una funcionalización por dos vías diferentes (Esquemas 4 y 5).¹²

La primera vía involucra una ruta con las especies de Pd(II) y Pd(0), donde la funcionalización ocurre comúnmente mediante un proceso de eliminación reductora o eliminación/desprotonación de β -hidruro para liberar el producto. La especie intermedia de Pd(0) se oxida para volver a generar el catalizador de Pd(II) (Esquema 4).¹²



Esquema 4 | Funcionalización reductiva: Ciclo catalítico de $\text{Pd}^{\text{II/0}}$

En la segunda vía ocurre la funcionalización del paladaciclo A con un reactivo electrofílico que puede reaccionar por diferentes mecanismos **a-c** (Esquema 5).¹²



Esquema 5 | Funcionalización electrofílica. Mecanismo **a**: escisión directa del paladaciclo A, Mecanismo **b**: oxidación de un electrón del paladaciclo A y Mecanismo **c**: oxidación de dos electrones del paladaciclo A.

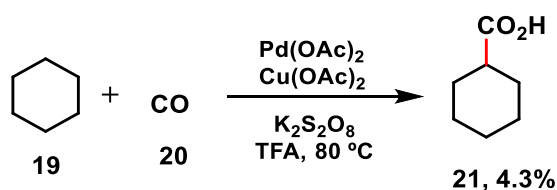
El mecanismo **a** consiste en la ruptura electrofílica directa del enlace Pd-C que mantiene el estado de oxidación del metal (Esquema 5, **a**). Por otro lado, en la oxidación de un electrón del complejo paladacíclico A ocurre el cambio de oxidación del paladio II a III y I (Esquema 5, **b**). De igual manera la oxidación de dos electrones del complejo paladacíclico genera un intermediario de Pd(IV) o bien, dependiendo de los ligandos, se puede observar la formación de un dímero de Pd(III)-Pd(III) (Esquema 5, **c**)¹²

Cabe resaltar que la funcionalidad viene dada por un reactivo externo para el mecanismo del esquema 4, mientras que en los casos **a**, **b** y **c** del esquema 5, el grupo funcional y el oxidante se encuentran en el mismo reactivo.

Las especies de paladio son catalizadores sobresalientes que permiten la funcionalización dirigida por grupos directores bajo determinadas vías catalíticas redox, permitiendo la compatibilidad de muchos catalizadores de Pd(II) con diferentes oxidantes. Además, son reacciones que en su mayoría se pueden realizar en presencia de aire y humedad ambiental, lo que las hace excepcionalmente prácticas dentro de la síntesis orgánica.¹³

3.1.3 Activación C(sp³)-H

De los primeros sistemas catalizados por Pd para la formación de nuevos enlaces C-C se encuentra el proceso de carboxilación C-H del ciclohexano reportado por Fujiwara en 1989. Esta reacción permitió la síntesis del ácido ciclohexancarboxílico **21** en un 4.3% de rendimiento usando CO a alta presión (20-40 atm), un sistema catalítico de Pd(II)/Cu(II), K₂S₂O₈ y ácido trifluoroacético (TFA) a 80 °C (Esquema 6).¹⁴

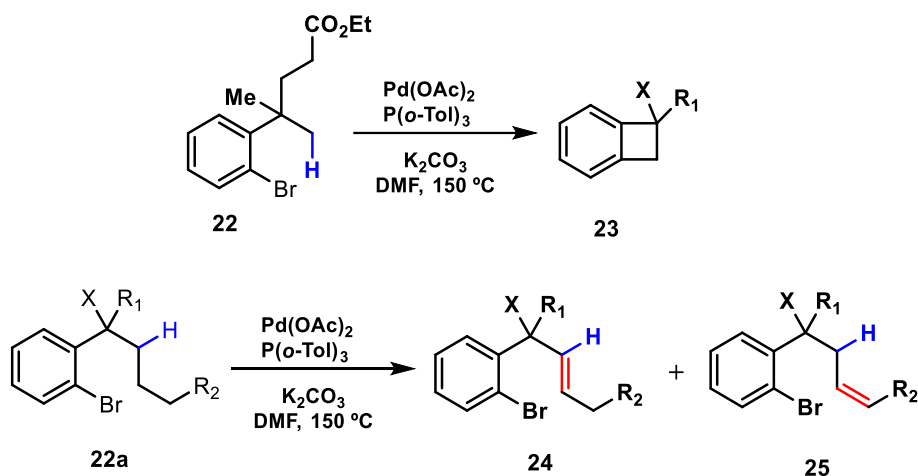


Esquema 6 | Primera carboxilación C-H reportada por Fujiwara.

Este trabajo demostró la posibilidad de poder transformar moléculas aparentemente inertes en otras de mayor utilidad.

En 2003, Baudoin y colaboradores reportaron la primera síntesis de carbociclos fusionados de cuatro miembros mediante una arilación C(sp³)-H intramolecular a partir de bromuros de arilo y mediada por un sistema de Pd(0)/fosfina. En este trabajo, se observó que la formación de especies [Ar-Pd(II)-X] eran las encargadas de llevar a cabo la activación C-H del enlace del metileno. Además, al alargar la cadena alquímica se

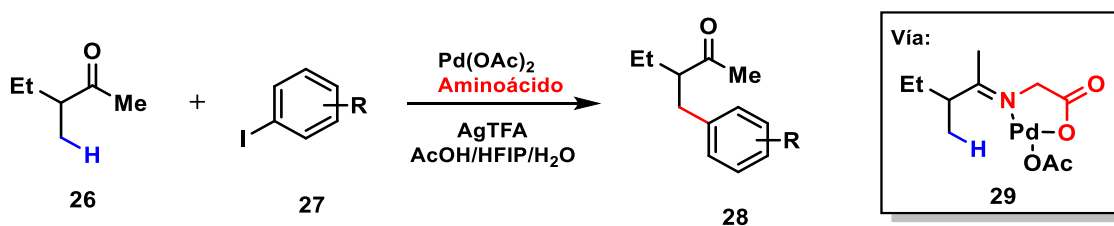
observó la formación de los productos **24** y **25** debido a la eliminación competitiva del hidrógeno en posición β (Esquema 7).¹⁵



X: Alquilo, éster, CN, OMOM

Esquema 7 | Activación C(sp^3)-H intramolecular catalizada por Pd(0)/fosfina.

Yu y colaboradores encontraron que los aminoácidos simples pueden servir como un grupo director transitorio para la funcionalización C(sp^3)-H de aldehídos y cetonas través de un enlace reversible de tipo imina. En esta reacción, la glicina forma un complejo iminopaladácico **29** que permite la activación del enlace C-H en la posición γ , para después reaccionar con el yoduro de arilo **27** y formar el sistema arilado **28** tras un proceso de hidrólisis ácida (Esquema 8).¹⁶



Esquema 8 | Activación γ -C(sp^3)-H de cetonas usando un DG transitorio y catálisis por Pd(II).

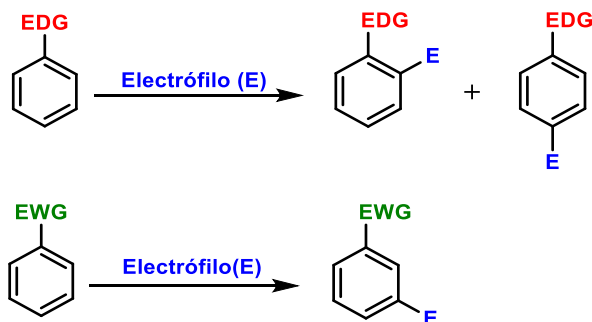
3.1.4 Activación *orto*-C(sp^2)-H

La funcionalización de arenos ha sido uno de los mayores retos en síntesis orgánica debido a que para funcionalizar selectivamente una posición del anillo, se deben considerar factores de regioselectividad y electrónicos.

La presencia de grupos impedidos estéricamente en una molécula son un factor clave que puede influir en el control de la selectividad, sin embargo, es difícil tener un sistema

aromático libre, por lo que la presencia de otros grupos funcionales es inherente y puede dar lugar a problemas de incompatibilidad.

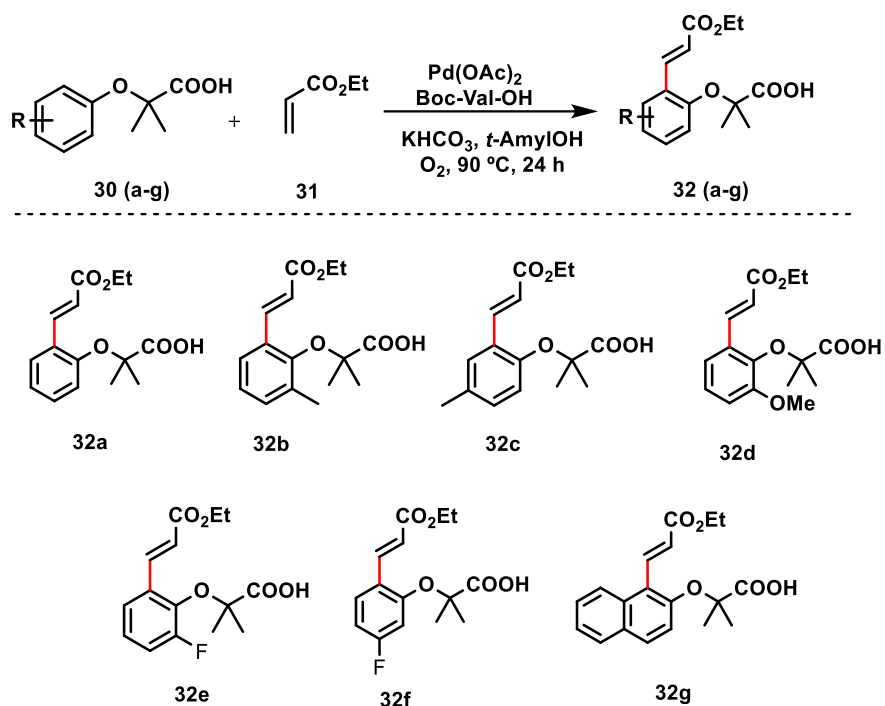
Por otro lado, los factores electrónicos vienen dados por los diferentes grupos funcionales de tipo atractor o donador de electrones. En la reacción de sustitución electrofílica aromática, la tendencia de un grupo electrodonador es dirigir hacia la posición *orto* y *para*, mientras que un grupo electroatractor orienta hacia la posición *meta* (Esquema 9).



Esquema 9 | Factores electrónicos en la sustitución electrofílica aromática.

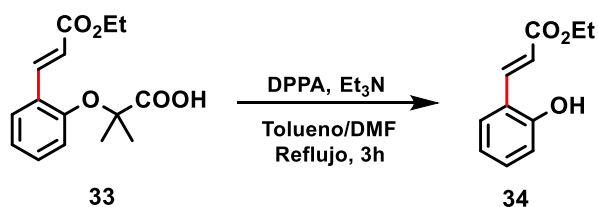
La activación C-H responde ante la problemática de poder activar selectivamente una posición bajo el sesgo electrónico que pueda tener la molécula. Los primeros reportes acerca de la activación selectiva en arenos se realizaron hacia la posición *orto*, a través de un metalaciclo de 5 a 7 miembros con ayuda de un grupo director.

Yu y colaboradores, reportaron un método de funcionalización *orto*-C(sp^2)-H de sistemas aromáticos empleando un ácido carboxílico como grupo director, logrando acceder a farmacóforos que se encuentran, por ejemplo, en fibratos de agentes reductores de lípidos. En este estudio, reportaron la *orto* olefinación selectiva de diferentes derivados de fenol **30** usando 5 mol% de Pd(OAc)₂, 10 mol% de Boc-Val-OH, 2 eq. de KHCO₃ en *tert*-AmylOH a 90°C y bajo 1 atm de O₂ durante 24 horas. La alta *monoselectividad* del proceso se atribuye al impedimento estérico que provocan los α,α -dimetilos presentes en la materia prima (Esquema 10).¹⁷



Esquema 10 | *ortho* olefinación en derivados de fenol usando un ácido carboxílico como DG.

Dentro de este estudio, también demostraron que es posible eliminar selectivamente el grupo director usando azida de difenilfosforilo (DPPA) y trietilamina (Et_3N), obteniendo el fenol *ortho* alquenilado **34** en 71% de rendimiento (Esquema 11).



Esquema 11 | Eliminación del grupo director.

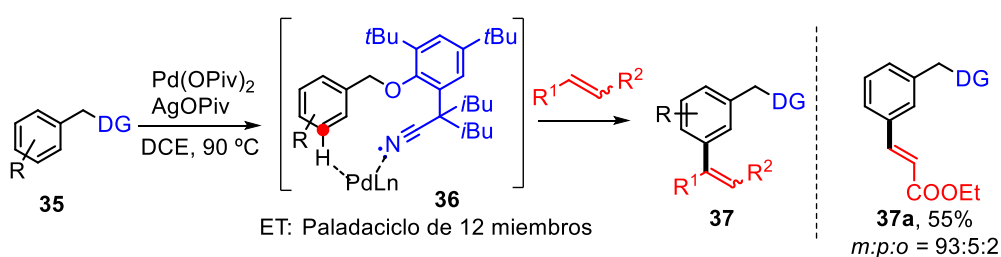
La activación en la posición *ortho* de arenos había presentado pocos inconvenientes en cuanto a rendimientos y selectividad. Pronto, diferentes grupos de investigación comenzaron a buscar la activación de sustratos más desafiantes en posiciones más distantes.¹⁸

3.1.5 Activación *meta*-C(sp²)-H dirigida por un DG de tipo nitrilo

La activación C-H distal de sistemas aromáticos presentan otros requerimientos estructurales para que pueda ser exitosa. En este tipo de procesos se necesita formar un metalaciclo de mayor tamaño, en donde, dependiendo de las sustituciones del grupo director y del sustrato, puede generar cierta tensión angular y hacer que la funcionalización en posiciones distales sea poco viable. También es importante considerar la flexibilidad que se puede generar dentro del estado de transición dada por el grupo director, por ejemplo, una cadena de metilenos da como resultado mayores grados de libertad en los estados conformacionales de rotación, disminuyendo en algunas ocasiones el rendimiento y la selectividad.

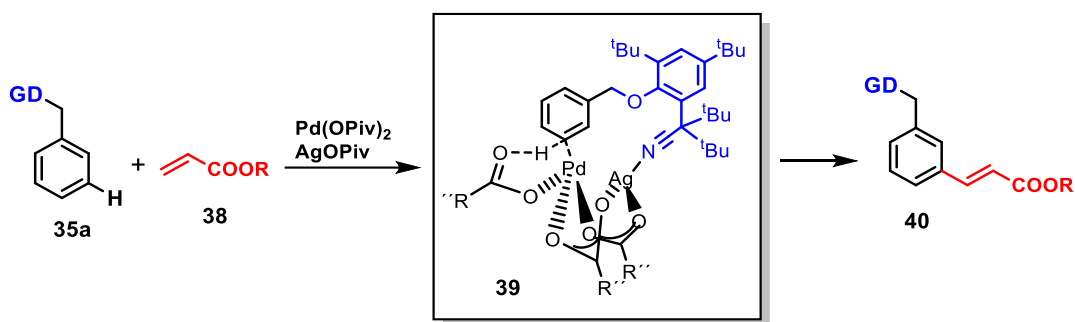
Los diferentes estados conformacionales que se pueden generar vienen dados por interacciones entre el metal, la posición a funcionalizar, los ligantes y la presencia de aminoácidos monoprotectidos, y muchas veces se puede llegar a considerar un equilibrio entre dos estados o bien, que sea un solo estado conformacional el que defina tanto el rendimiento como la selectividad.

En 2012, Yu reportó la primera activación en posición *meta* de arenos mediada por paladio y usando un grupo director a base de nitrilo. Se presume que dicho proceso transcurre vía la formación de un paladaciclo de 12 miembros. El mecanismo propuesto para esta activación involucra cuatro pasos principales: 1) activación C-H, 2) inserción de alqueno, 3) eliminación de β -hidruro y 4) eliminación reductiva (Esquema 12).¹⁹



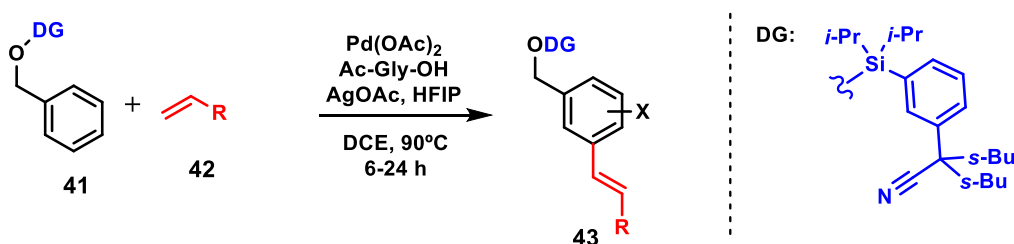
Esquema 12 | Primera activación *meta*-C(sp²)-H de arenos mediada por Pd(II) y usando un DG de tipo nitrilo.

Mediante estudios de DFT encontraron que es posible la formación de un estado de transición heterodinámico de Pd-Ag **39** entre el oxidante, el metal y el DG, el cual era determinante tanto para el mecanismo como para la selectividad. (Esquema 13).¹⁹



Esquema 13 | Intermediario dimérico clave involucrado en la funcionalización *meta*-C(sp^2)-H.

A raíz de este trabajo, surgieron nuevos diseños de grupos directores que facilitan la activación *meta* basados en nitrilos. Por ejemplo, Tan y colaboradores reportaron en 2013 el desarrollo de un grupo director de tipo nitrilo para la *meta* alqueniación de alcoholes bencílicos mediante catálisis por Pd(II). La síntesis del grupo director de Tan involucró una metodología de 4 pasos, en donde destaca el uso de un enlace O-Si como ancla entre el DG y el sustrato. El proceso catalítico generó buenos rendimientos del producto olefinado **43** y alcanzaron selectividades *meta:otros* por arriba del 80% para la posición *meta* (Esquema 14).²⁰



Esquema 14 | Activación *meta*-C(sp^2)-H asistida por un grupo director de tipo nitrilo desarrollado por Tan y colaboradores.

Dentro de las metodologías de activación C-H distales, la selectividad comenzaba a ser uno de los factores más importantes, ya que se obtenían mezclas de productos olefinados en diferentes posiciones que son difíciles de purificar por métodos convencionales.²¹⁻²³ Por lo que, autores como Yu, comenzaron a estudiar la interacción de cada reactivo dentro del mecanismo para favorecer selectivamente una sola posición.

La elección del ligando es uno de los factores cruciales dentro del uso de grupos directores, en especial, aquellos de tipo nitrilo. Yu y colaboradores encontraron que los ligandos de aminoácidos monoprottegidos (por sus siglas en inglés MPAA) tienen un papel dual como ligandos bidentados dianiónicos y como aceptores de protones, siendo esenciales para ajustar la reactividad y la selectividad.^{24,25}

Mediante estudios de DFT, demostraron que los aminoácidos monoprottegidos fungen como base interna, desfavoreciendo el mecanismo dimérico descrito anteriormente (ver Esquema 13). Reportaron que es posible que la reacción proceda a través de un complejo monomérico de Pd estabilizado por el ligante **45**. Por otro lado, la participación de un ángulo de mordida más pequeño en el caso del ligando MPAA da como resultado un menor impedimento estérico, derivando en una mejor coordinación de grupo director (Figura 5).²⁶

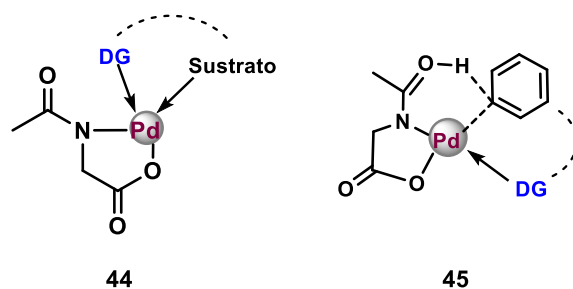


Figura 5 | Interacción metal ligando para la funcionalización *meta*-C(*sp*²)-H.

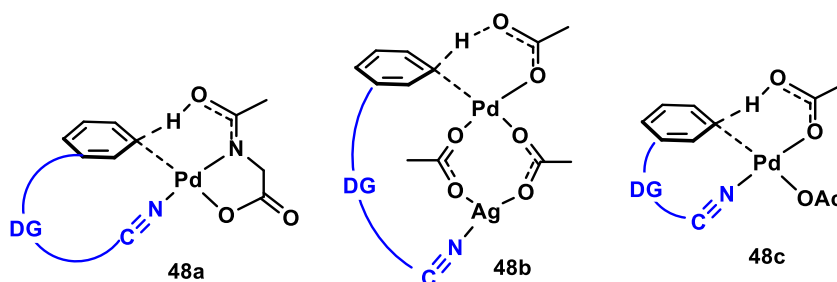
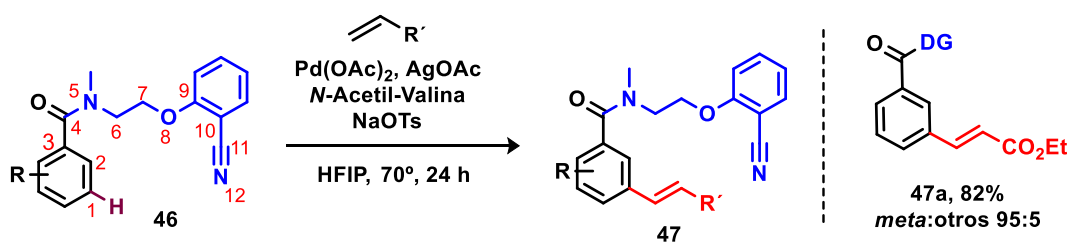
Yu, en 2017 realizó el estudio computacional del proceso de funcionalización *meta* CH en ácidos benzoicos empleando un grupo director de tipo nitrilo y estudió los posibles estados de transición que benefician la selectividad en las diferentes posiciones. (Esquema 15).²⁷

Propusieron un estado de transición monomérico de Pd-Gly **48a**, observando que el valor de ΔG obtenido indicaba que el aducto beneficiaba la posición *para* por tener la menor barrera energética, seguida de la posición *meta* y la posición *orto*. El siguiente estado de transición evaluado fue un heterodímero de Pd-Ag **48b**, en donde se favorecía la posición *meta* con un delta de energía menor al del anterior estado de transición. Por último, se estudió un aducto de paladio en ausencia del aminoácido y las energías obtenidas fueron mayores.

A partir de los resultados encontrados, se sugirió que, debido a la flexibilidad presentada por el grupo director en el estado de transición, se tenía un equilibrio entre el estado de transición monomérico y heterodimérico que definían la regioselectividad y sustentaba lo obtenido experimentalmente (Esquema 15).

Diferentes grupos de investigación se han enfocado en diseñar auxiliares que sobrelleven dichos obstáculos. En el rubro de la activación distal se han destacado los DG de tipo nitrilo, ya que han demostrado tener una gran disponibilidad, versatilidad, estabilidad y robustez, al permitir la activación selectiva en posición *meta* mediante uno o más estados conformacionales. Dicha capacidad del grupo nitrilo radica en su

ambidenticidad entre el carbono y el par electrónico del nitrógeno, la cual permite la fácil coordinación con un metal y al mismo tiempo optar una posición tal que permita la activación distal.



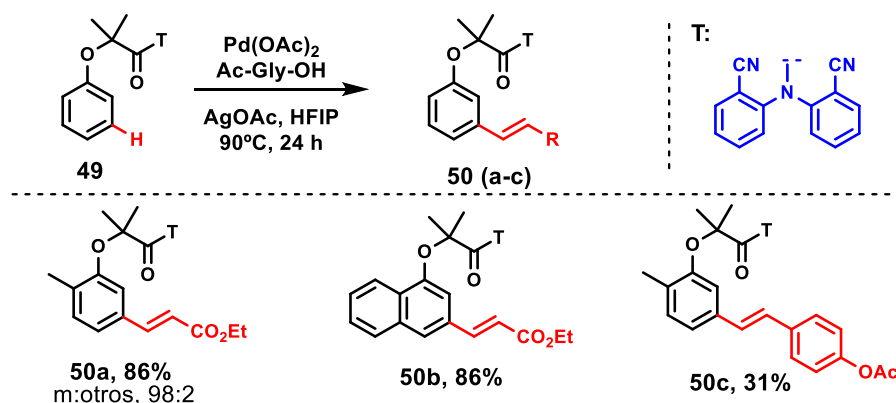
	Pd-Gly (kcal/mol)	Pd-Ag (kcal/mol)	Pd (kcal/mol)
ΔG^\ddagger_{meta}	26.1	23.2	33.1
ΔG^\ddagger_{orto}	28.7	25.5	33.1
ΔG^\ddagger_{para}	24.7	30.9	30.3
Selectividad calculada	13:0:87 <i>m:o:p</i>	98:2:0 <i>m:o:p</i>	
Selectividad combinada		94:2:4 <i>m:o:p</i>	

Esquema 15 | Cálculos computacionales sobre los diferentes estados de transición presentados por Yu.

Al entender cada vez más el funcionamiento de los grupos directores de tipo nitrilo y las diferentes condiciones que favorecen el rendimiento y la selectividad en la posición *meta*, se buscaba activar posiciones con sustratos que involucraban estados de transición de 10 a 12 miembros, y de igual forma, sustratos con ciertos factores electrónicos como los fenoles.

En 2012 y 2013, Yu y colaboradores diseñaron un grupo director de tipo biarilamina que poseía dos grupos nitrilos en posición *orto* y con el cual logró activar sustratos derivados del fenol con buenos rendimientos y selectividades por arriba de 86% hacia la posición *meta*.¹⁷ Una de las desventajas de este tipo de aproximaciones, es que el DG debe ser

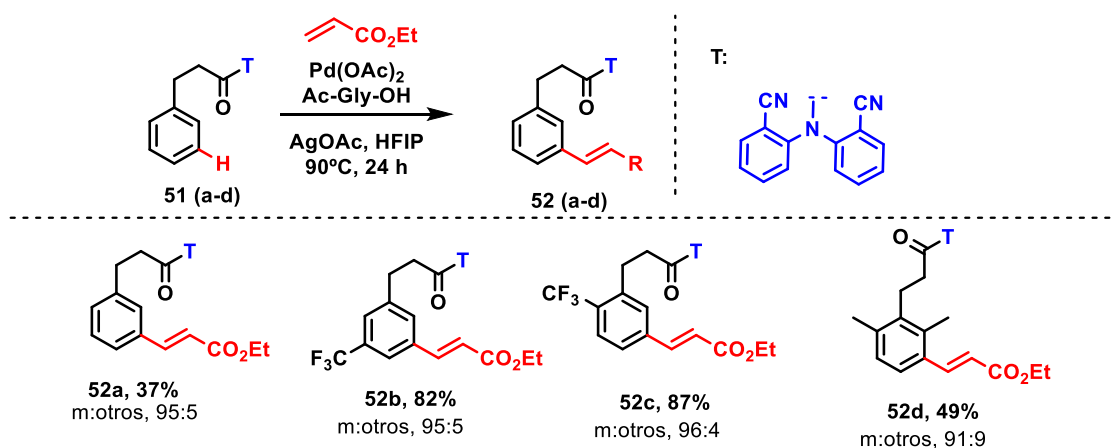
previamente sintetizado y ensamblado utilizando condiciones clásicas de acoplamiento de amida (Esquema 16).



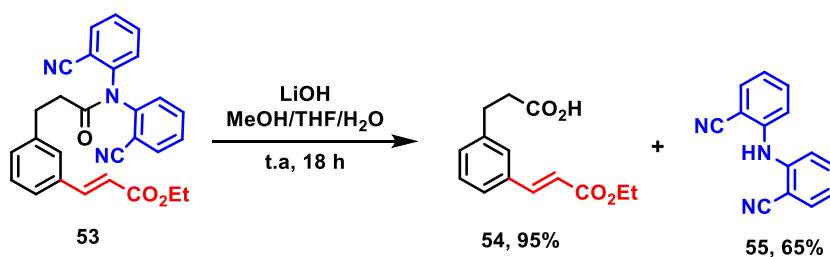
Esquema 16 | *meta* olefinación en derivados de fenol asistida por un grupo director de tipo nitrilo.

En el mismo estudio, se demostró que es posible llevar a cabo la *meta* alquenilación de sustratos derivados de ácidos hidrocínámicos, obteniendo el 37% de rendimiento para el sistema *mono* olefinado **52a** con una selectividad *meta:otros* del 95% (Esquema 17, a). De igual manera, lograron la remoción selectiva del grupo director usando LiOH en MeOH/THF/H₂O (Esquema 17, b).¹⁹

a) *meta* olefinación en derivados de ácido hidrocínámico asistida por un grupo director de tipo nitrilo



b) Remoción del grupo director



Esquema 17 | Olefinación *meta*-C(sp²)-H selectiva de derivados de ácido hidrocínámico.

Algunos de los grupos directores usados para la activación remota *meta*-C(sp²)-H se muestran en la figura 6.

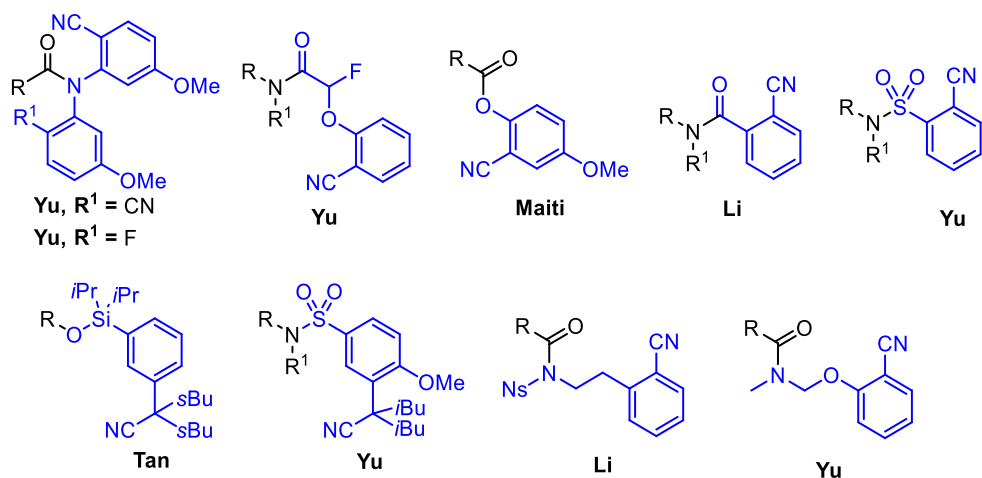
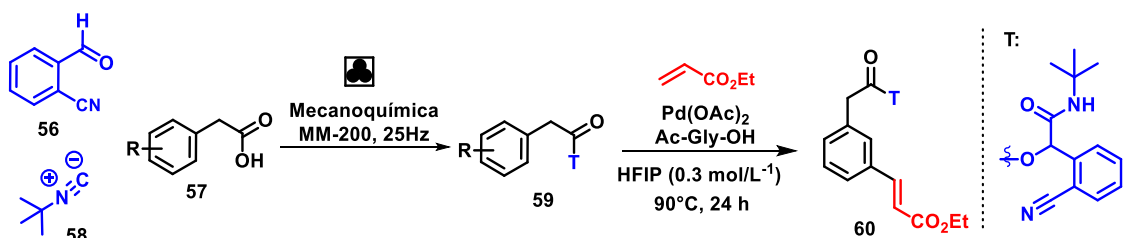


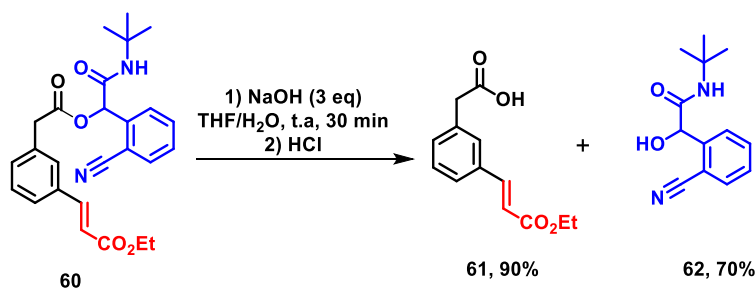
Figura 6 | Grupos directores sintetizados por diferentes grupos de investigación.

En el 2022, dentro de nuestro grupo de investigación se logró instalar mediante condiciones de mecanoquímica libres de disolvente un grupo director de tipo nitrilo en diferentes ácidos arilacéticos, esto, usando la reacción de Passerini (Esquema 18).

a)



b)



Esquema 18 | Olefinación *meta*-C(sp²)-H en derivados de ácido hidrocinámico usando el DG desarrollado en nuestro grupo de investigación.

Dicho auxiliar favoreció el proceso de *meta* alquenilación en rendimientos que van del 22% al 91% y con selectividades que alcanzan hasta el 92% hacia la posición *meta*. El método demostró ser general y fue posible sintetizar un sistema *meta* alquenilado en

escala de 1.0 g. Además, se demostró que es posible la remoción del GD, logrando acceder a un alcohol bencílico que puede ser reutilizado. Cabe mencionar que este resultado representa el primer ejemplo del uso de reacciones multicomponente a base de isonitrilo para ensamblar un DG de tipo nitrilo (Esquema 18).²⁸

3.2 Reacciones multicomponente

Las reacciones multicomponente son procesos sintéticos que producen un producto a partir de tres o más reactivos, el cual contiene todos o la mayoría de los átomos presentes de los materiales de partida (Figura 7).²⁹ Estas reacciones llevan el nombre de quien las realizó y se simbolizan con la inicial del investigador y el número de componentes involucrados.

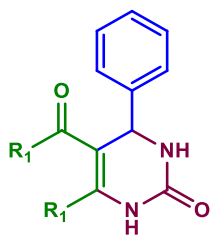


Figura 7 | Reacción multicomponente.

Este tipo de reacciones presentan muchas ventajas en comparación a los procesos de múltiples pasos, tales como alta eficiencia, economía atómica, reducción de subproductos, tiempo y energía. Estas características cumplen con la mayoría de los principios de química verde descritos por Anastas y Warner, haciendo de las reacciones multicomponente una estrategia ideal para acceder a una diversidad molecular.³⁰

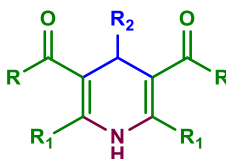
En 1850, Strecker reportó el primer ejemplo de reacción multicomponente para formar α -aminonitrilos a partir de la reacción entre un aldehído, amoníaco y cianuro de potasio. Posteriormente, dicho método se utilizó a nivel industrial para producir metionina.²⁹ Desde entonces, se han reportado una variedad de reacciones, como la síntesis de Hantzsch (1881),³¹ la reacción de Biginelli (1891),³² la reacción de Mannich (1912),³³ la reacción de Passerini (1921)³⁴ y la reacción de Ugi (1959) (Figura 8).³⁵

Reacción de Biginelli Pirimidina



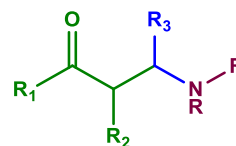
1. β -Cetoéster
2. Arilaldehído
3. Urea

Reacción de Hantzsch 1,4-Dihidropiridina



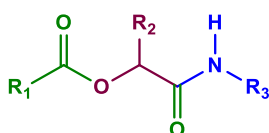
1. 1,3-Dicarbonilo
2. Aldehído
3. Amoniaco

Reacción de Mannich 3-Aminocarbonilo



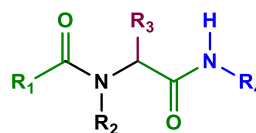
1. Carbonilo no enolizable
2. Formaldehído
3. Amoniaco o amina 1° o 2°

Reacción de Passerini α -Aciloxiamida



1. Ácido carboxílico
2. Isonitrilo
3. Aldehído o cetona

Reacción de Ugi α -Aciloxi-carboxamida



1. Ácido carboxílico
2. Isonitrilo
3. Aldehído o cetona
4. Amina

Figura 8 | Producto de las reacciones multicomponente más comunes y sus materias primas de partida

3.2.1 Reacción de Passerini

Las reacciones multicomponente a base de isonitrilos (por sus siglas en inglés: IMCRs) se han posicionado como una metodología prometedora en el área sintética.

La reacción de Passerini ha sido la reacción multicomponente basada en isonitrilos más antigua. Fue descubierta por el italiano Mario Passerini en 1921 después de haber participado en la Primera Guerra Mundial donde recibió la cruz al mérito de guerra. Para 1924, Passerini obtuvo la "Venia Legendi" lo que le permitió ser profesor de química en la Universidad de Siena y después de nueve años volvió a Florencia. Toda su carrera científica se enfocó en la química farmacéutica y a pesar de haber sentado las bases de las reacciones multicomponente basadas en isonitrilos, su reacción permaneció abandonada durante los siguientes 38 años.³⁶

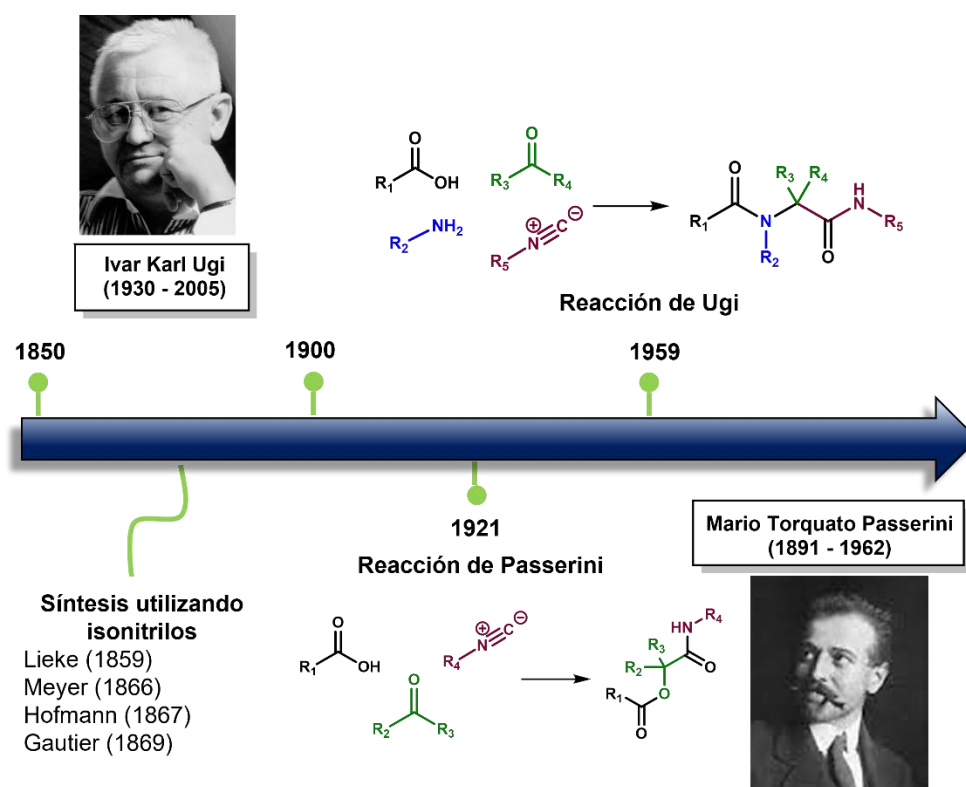


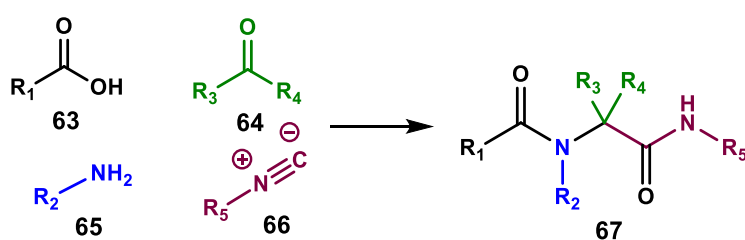
Figura 9 | Síntesis con isonitrilos y las primeras reacciones multicomponente.

Ivar Ugi, químico y matemático que contribuyó dentro de retrosíntesis computacional, la teoría de conjuntos, el reordenamiento y la estereoquímica del fósforo pentacoordinado y la química del ferroceno, añadió como cuarto componente una amina primaria a la reacción de Passerini y obtuvo una α -aciloxi-carboxamida, siendo esta su primera publicación de una reacción multicomponente y la cual lleva su nombre. Más tarde describió las principales variantes demostrando el alcance de su reacción (Figura 9).³⁶

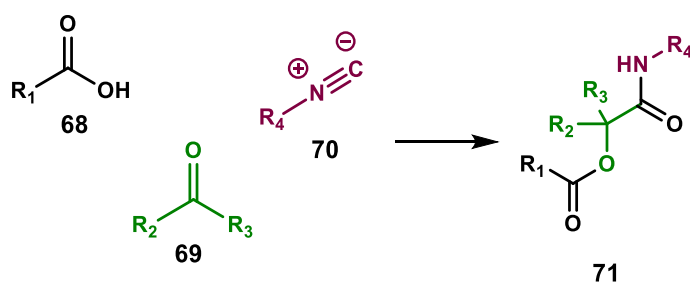
Este nuevo enfoque sentó las bases de las reacciones multicomponente y posicionó tanto la reacción de Passerini como la reacción de Ugi entre las reacciones más prominentes de la química orgánica. Posteriormente, comenzaron a surgir nuevas rutas sintéticas que ampliaron la gama de las IMCRs y dieron acceso a diversos núcleos heterocíclicos a base de nitrógeno y oxígeno, los cuales son los componentes estructurales más populares entre los productos farmacéuticos y agroquímicos.³⁷

Como se mencionó anteriormente, tanto la reacción de Ugi como la de Passerini tratan con los mismos reactivos de partida: un isonitrilo, un ácido carboxílico y un aldehído (o cetona), excepto que la reacción de Ugi involucra una amina como cuarto reactivo (Esquema 19).

a) Reacción de Ugi

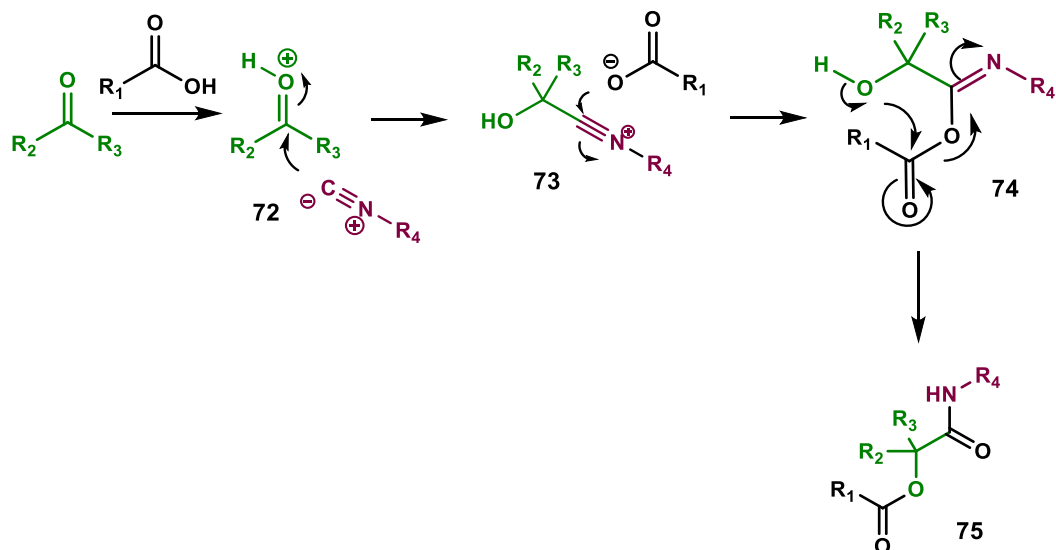


b) Reacción de Passerini



Esquema 19 | Reacciones multicomponente basadas en isonitrilos.

La reacción de Passerini se inicia con una adición nucleofílica del isonitrilo al carbonilo del aldehído (o cetona) seguido de la adición del anión carboxilato y un reordenamiento para formar una α -aciloxiamida (Esquema 20).²⁹



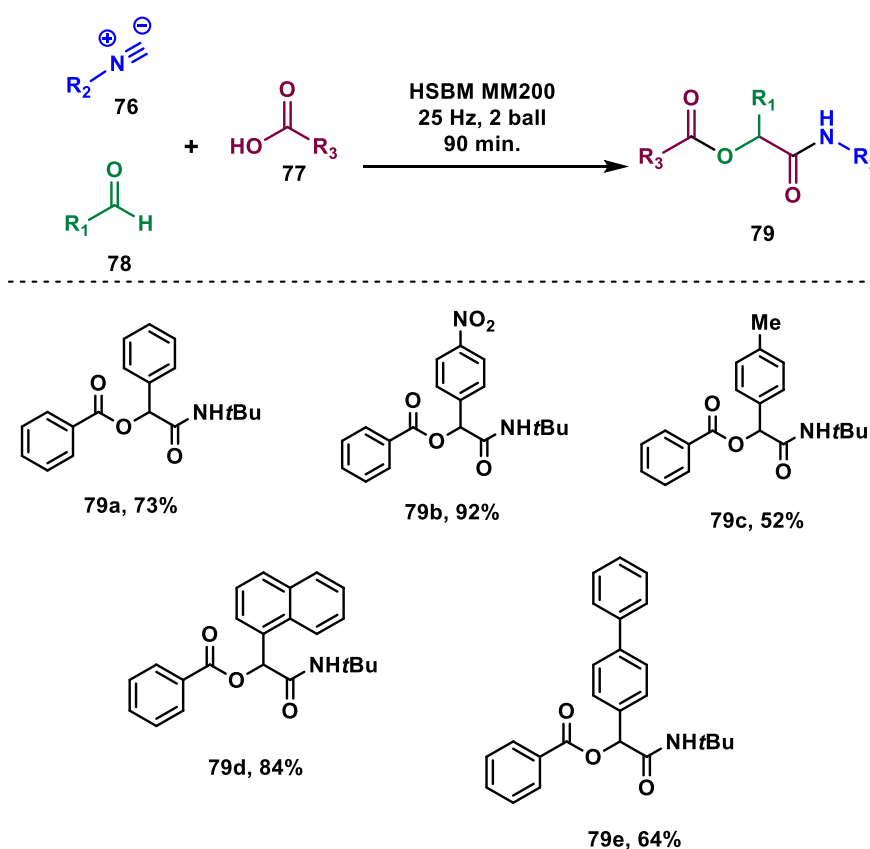
Esquema 20 | Mecanismo propuesto para la reacción de Passerini 3-CR.

El mecanismo de Passerini se lleva a cabo de forma más rápida en un medio poco polar, por lo que, disolventes como diclorometano, acetato de etilo, éter dietílico y tetrahidrofurano suelen ser los medios de reacción. La α -aciloxiamida **75** suele ser un subproducto de la reacción de Ugi que se puede suprimir con disolventes altamente polares como los alcoholes.

La reacción de Passerini, normalmente, se lleva a cabo a temperatura ambiente con tiempos de reacción que van desde horas hasta días. Cuando se utiliza una cetona y llega a ser voluminosa, la reacción puede ser lenta. Por ello, los rendimientos suelen ser mayores con aldehídos.

Las reacciones multicomponente en conjunto con la mecanoquímica son el ejemplo más acertado de química verde, ya que minimiza o elimina el uso de disolventes, acorta los tiempos de reacción y de manera general, las condiciones de reacción son sencillas y amigables con el medio ambiente. Sumado a esto, las ventajas que ofrecen las reacciones multicomponente hacen que esta metodología sea sumamente atractiva.

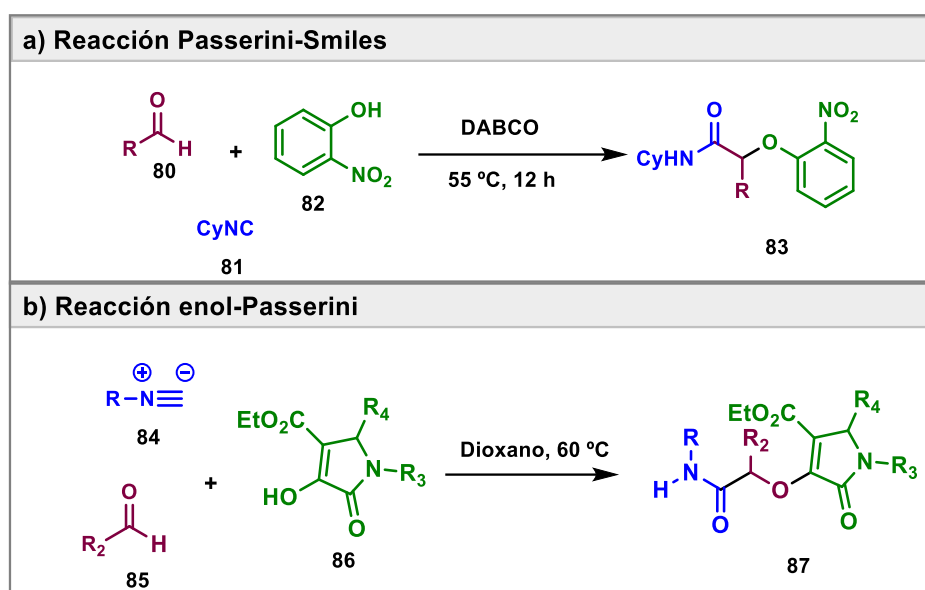
En 2016, se reportó la primera síntesis de aductos de Passerini bajo condiciones mecanoquímicas libres de disolvente. En dicho trabajo, se estudiaron diversos factores electrónicos y estéricos sobre los sustratos, obteniendo rendimientos de los aductos desde el 64% al 92% (Esquema 21).³⁸



Esquema 21 | Reacción de Passerini bajo condiciones de mecanoquímica libres de disolvente publicado por Polindara y Juaristi.

Las post-transformaciones de aductos de Passerini han permitido acceder a diversos tipos de estructuras, destacando la formación de enlaces peptídicos y sistemas heterocíclicos. Por ejemplo, se reportó que la interacción entre fenoles deficientes electrónicamente, aldehídos e isonitrilos pueden generar α -ariloxiamidas **83** mediante una variante a la reacción de Passerini denominada reacción de Passerini-Smiles (Esquema 22, a).³⁹

Neo y colaboradores describieron la reacción enol-Passerini, empleando pirrolidin-2,5-dionas enólicas como sustratos y basándose en el mismo reordenamiento de Smiles, logrando obtener sistemas de tipo enolamidas **87** (Esquema 22, b).⁴⁰

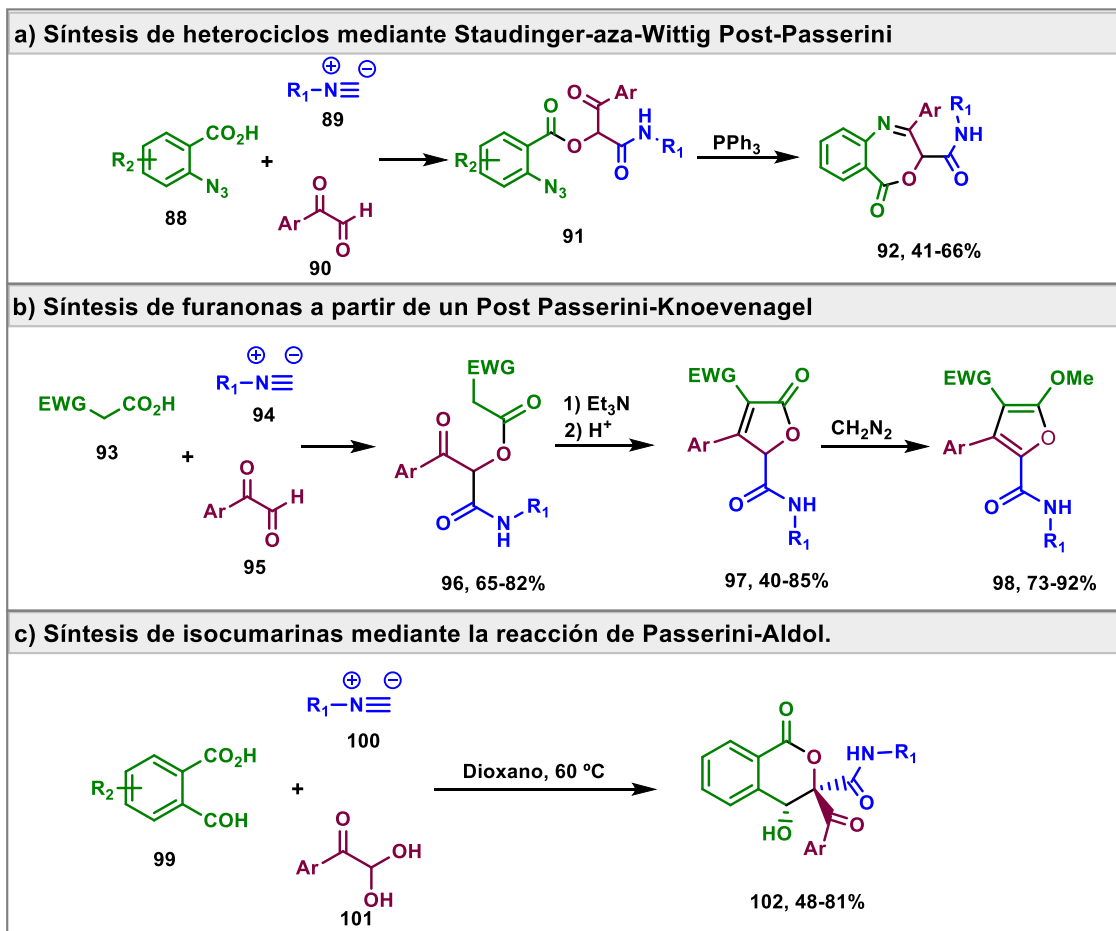


Esquema 22 | Variaciones a la reacción de Passerini 3-CR.

La reacción de Passerini también se ha empleado en la formación de anillos heterocíclicos y dentro de la síntesis de péptidos macrocíclicos, los cuales constituyen una parte importante del universo químico estructural de moléculas con actividad biológica.

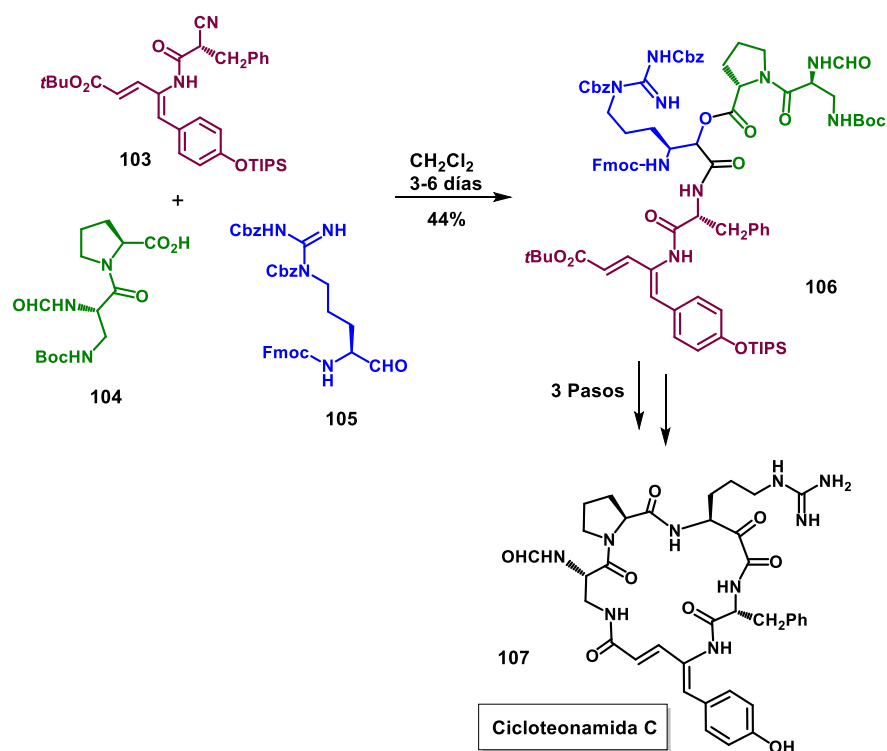
Banfi y colaboradores reportaron la síntesis de un heterociclo de 7 miembros a través de un proceso Staudinger-aza-Wittig a partir de un aducto de Passerini, logrando la síntesis del sistema heterocíclico **92** en 41-66 % de rendimiento (Esquema 23, a).⁴¹ Así mismo, el uso de un ácido carboxílico que contenga un grupo aceptor de electrones, con un aldehído y un isonitrilo generan aductos de Passerini lo suficientemente ácidos para sufrir una reacción intramolecular de tipo Knoevenagel y formar furanonas (Esquema 23, b).⁴²

Otra variante reportada es la reacción Passerini-aldol, en donde la reacción entre el ácido 2-formilbenzóico, isonitrilos y un aldehído enmascarado, pueden derivar en las isocumarinas **102** en buenos rendimientos y con una alta diastereoselectividad (Esquema 23, c).⁴³



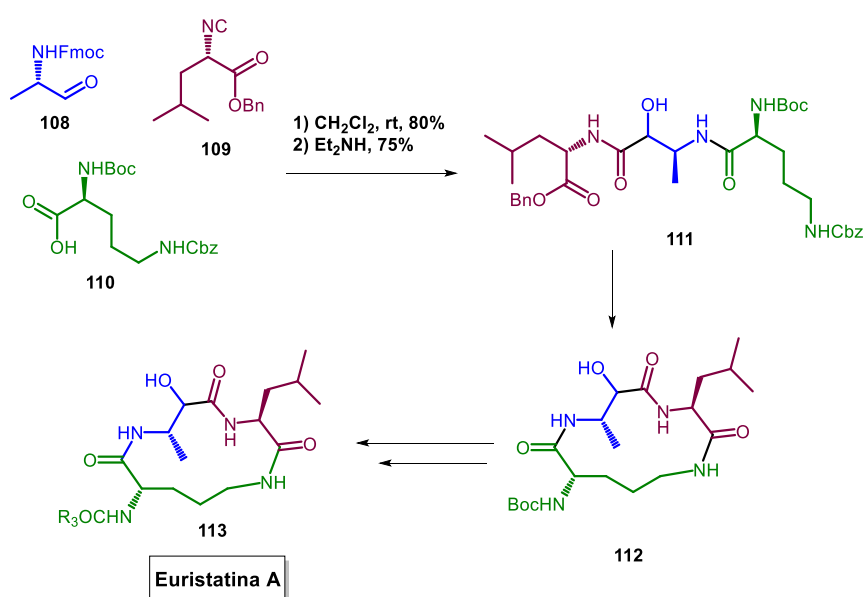
Esquema 23 | Aplicaciones de la reacción de Passerini 3-CR en la síntesis de moléculas de relevancia biológica y sintética.

En 2008, Aitken reportó la síntesis total del macrociclo de 19 miembros llamado cicloteonamida **C 107**, en donde se usó la reacción de Passerini como paso clave para la construcción del intermediario avanzado **106**, el cual sirvió para acceder al sistema cíclico **107** usando 3 etapas sintéticas adicionales (Esquema 24).⁴⁴



Esquema 24 | Síntesis de la cicloteonamida C reportada por Aitken.

Otro ejemplo de la aplicación del uso de las reacciones multicomponente se puede encontrar en la síntesis total de la euristatina A **113**, en donde también se utilizó la reacción de Passerini para acceder al sistema **111** mediante la reacción entre el aldehído **108**, el isonitrilo **109** y el ácido carboxílico **110**, seguido de un paso de desprotección-ciclación mediado por dietilamina. Luego de una serie de etapas, se accedió al sistema macrocíclico **113** (Esquema 25).⁴⁵

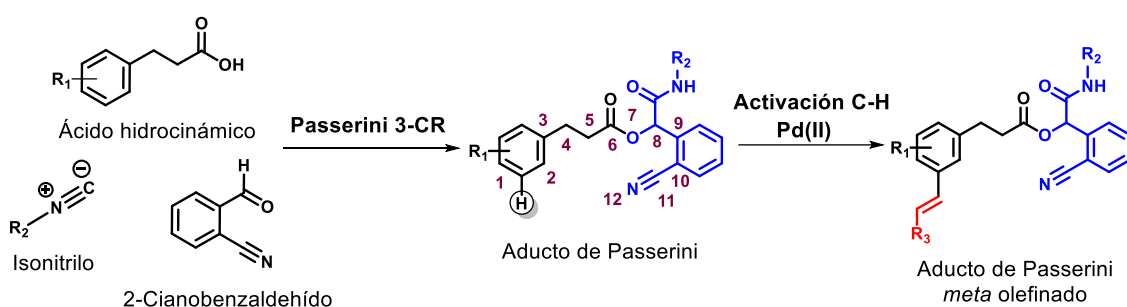


Esquema 25 | Síntesis de la euristatina A reportada por Owens.

4. Planteamiento del problema

El desarrollo de grupos directores de tipo nitrilo para la activación/funcionalización selectiva en las posiciones *meta* de arenos sigue siendo un tema relevante dentro del campo de la activación C(sp²)-H. Sin embargo, el uso de rutas sintéticas para el anclaje de los grupos directores al sustrato implica, por lo general, varios pasos de reacción que impactan de manera negativa en conceptos claves dentro de la química verde como: economía atómica y reducción de subproductos. Por lo anterior, el uso de reacciones multicomponente a base de isonitrilo se convierte en una alternativa valiosa para el diseño y construcción de nuevos DG para activaciones distales en este importante campo.

De esta manera, el presente trabajo plantea el desarrollo de un protocolo sintético de instalación de un grupo director de tipo nitrilo en ácidos hidrocinámicos mediante una reacción de Passerini 3-CR bajo condiciones mecanoquímicas libre de disolvente, además de la posterior evaluación del proceso de olefinación *meta*-C(sp²)-H usando catálisis por Pd(II) (Esquema 26).



Esquema 26 | Estrategia planteada.

5. Objetivos

5.1 Objetivo general

Desarrollar un protocolo sintético para la instalación un grupo director de tipo nitrilo en ácidos hidrocínámicos mediante una reacción de Passerini 3-CR mediante condiciones mecanoquímicas y evaluar subsecuentemente el proceso de olefinación *meta*-C(sp^2)-H mediante catálisis por Pd(II).

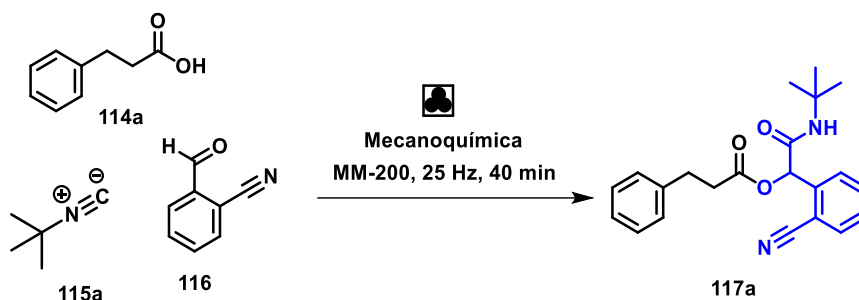
5.2 Objetivos específicos

- Instalar un grupo director de tipo nitrilo en el ácido hidrocínámico (**114a**) mediante una reacción de Passerini 3-CR bajo condiciones de mecanoquímica libre de disolvente, usando como reactivos clave el 2-cianobenzaldehído (**116**) y el *tert*-butil isonitrilo (**115a**).
- Estandarizar el proceso de olefinación *meta*-C(sp^2)-H a partir del aducto de Passerini modelo (**117a**) mediante catálisis por Pd(II).
- Evaluar el alcance de la olefinación *meta*-C(sp^2)-H en aductos de Passerini obtenidos de diversos ácidos hidrocínámicos e isonitrilos.
- Realizar la remoción del grupo director a partir del aducto de Passerini modelo (**118a**).

6. Resultados y discusión

6.1 Síntesis del grupo director

Inicialmente, se llevó a cabo la reacción de Passerini 3-CR usando cantidades equimolares de ácido hidrocínámico (**114a**), *tert*-butil isonitrilo (**115a**) y el 2-ciano-benzaldehído (**116**) bajo condiciones mecanoquímicas libres de disolvente. La molienda se realizó en un vial de acero inoxidable (equipo: MM200) y utilizando una frecuencia de 25 Hz durante 40 minutos.²⁸ La reacción procedió eficientemente, por lo que el crudo final no requirió de purificación adicional, logrando obtener el compuesto **117** en un 98% de rendimiento (Esquema 27).



Esquema 27 | Síntesis del aducto de Passerini **117a** bajo condiciones mecanoquímicas.

La caracterización del aducto de Passerini modelo (**117a**) se llevó a cabo empleando RMN de ¹H, RMN de ¹³C y espectrometría de masas de alta resolución.

En el espectro de RMN de ¹H (Figura 10), a 1.37 ppm se observa un singulete que integra para 9 hidrógenos y que son atribuibles a los metilos **1** del grupo *tert*-butilo. A 2.84 ppm y 3.02 ppm se observan dos señales que integran a 2 hidrógenos cada una y que, por su desplazamiento químico e integración, se asignaron a los metilenos **14** y **15**, respectivamente. A 6.11 ppm se observa un singulete que integra para el hidrógeno **5**, y a 6.22 ppm se tiene una singulete ancho atribuible al NH **3**. Entre 7.22 ppm y 7.32 ppm, se observa un grupo de señales múltiples que integran para 5 hidrógenos y que corresponden a los hidrógenos H-**17-19** del anillo aromático derivado del ácido hidrocínámico. Así mismo, a 7.46 ppm, 7.57 - 7.65 ppm y 7.69 ppm se observa un grupo de señales y corresponden a los hidrógenos **9**, **7-8** y **10**, respectivamente.

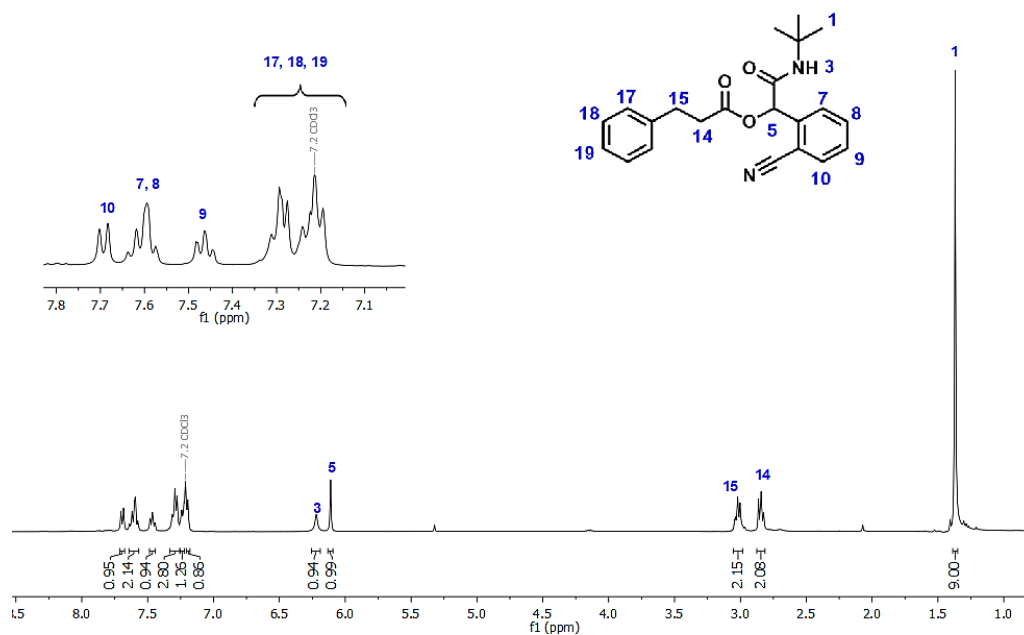


Figura 10 | Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) del aducto de Passerini modelo (117a).

En el espectro de RMN de ^{13}C (Figura 11), a 28.6 ppm se observa la señal de los metilos **1** del grupo *tert*-butilo. En 30.6 ppm se tiene la señal del carbono del metileno **15** y a 35.6 ppm, la señal del metileno **14**. El carbono cuaternario **2** se asignó al desplazamiento químico de 52.0 ppm y a 74.3 ppm, se asignó el carbono **5**. Las señales en 117.5 ppm y 111.0 ppm se atribuyen al carbono del grupo nitrilo **12** y al carbono cuaternario **11**, respectivamente.

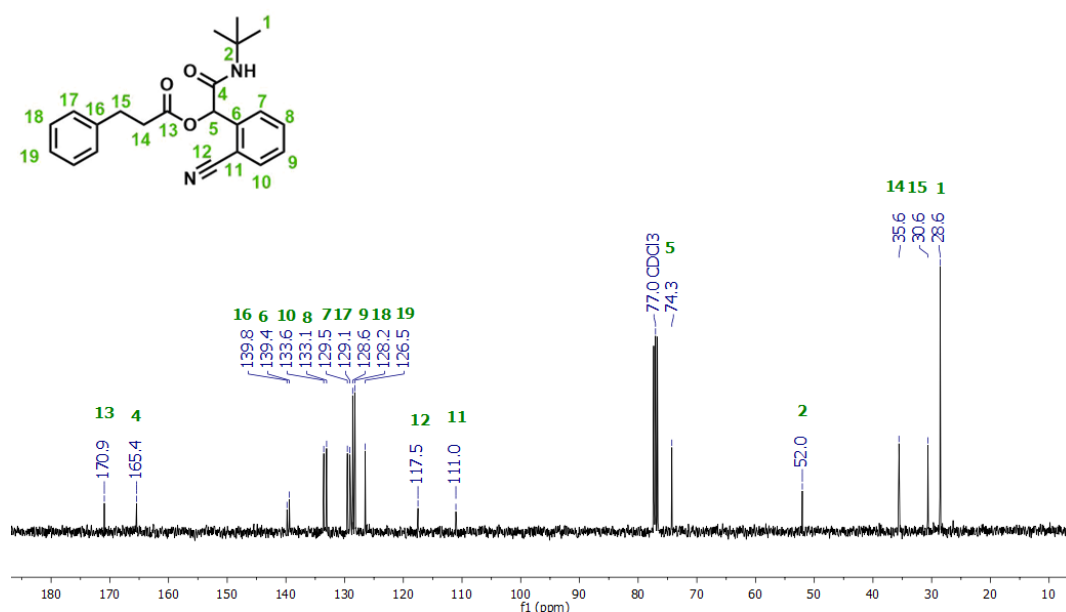


Figura 11 | Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 400 MHz) del aducto de Passerini modelo (117a).

A 129.1 y 128.2 ppm se observan las señales atribuidas a los carbonos **17** y **18**, respectivamente. El carbono *ipso* **16** se encuentra 139.8 ppm y la señal de 139.4 ppm corresponde al carbono **6**. La señal observada en 126.5 ppm pertenece al carbono **19**, mientras que, a 133.1 y 133.6 ppm se pueden observar los carbonos **8** y **10**. Además, a 129.5 ppm y 128.6 ppm se muestran los carbonos **7** y **9**, respectivamente. Por último, se tiene el carbonilo **4** a 165.4 ppm y el **13** a 170.9 ppm.

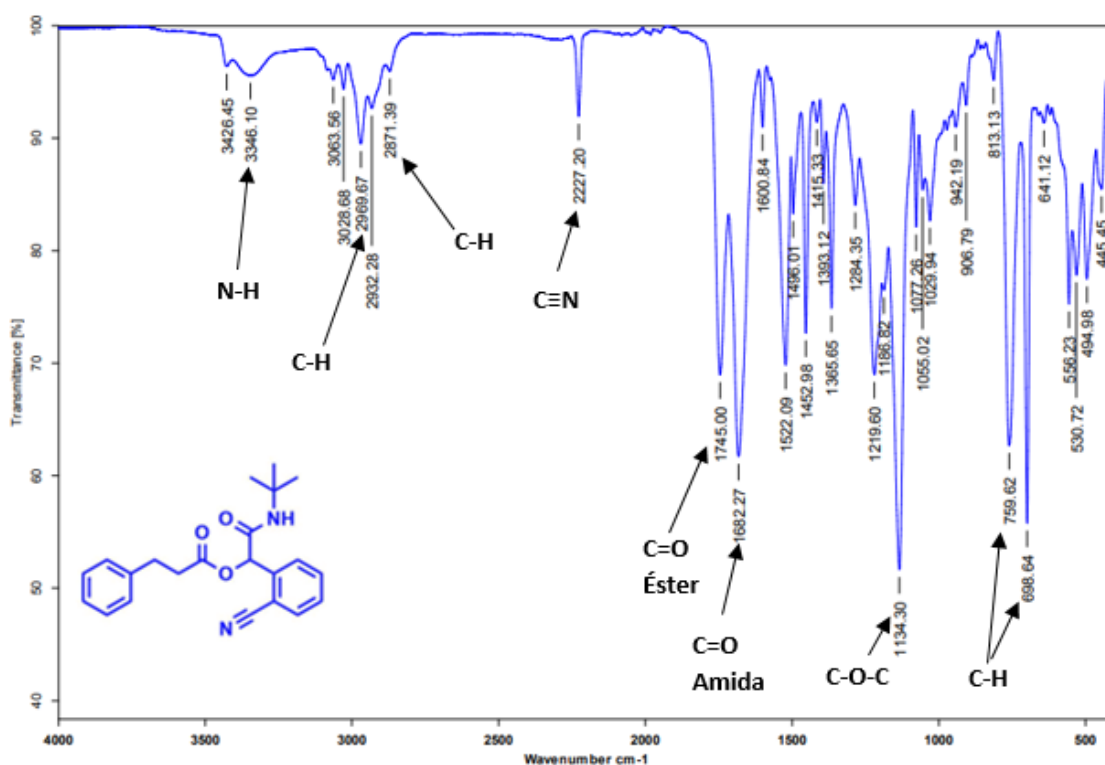


Figura 12 | Espectro de IR-ATR del aducto de Passerini modelo (**117a**).

En el espectro de IR (Figura 12), se observan en 2970 cm^{-1} y 2871 cm^{-1} el estiramiento asimétrico y simétrico de los C-H alifáticos, respectivamente. En 2227 cm^{-1} se tiene el estiramiento del grupo nitrilo, mientras que en 699 cm^{-1} y 760 cm^{-1} se tienen las bandas C-H correspondientes a las sustituciones en los anillos aromáticos.

Por otro lado, en 3346 cm^{-1} se encuentra el estiramiento N-H de la amida y en 1682 cm^{-1} se observa el estiramiento del C=O de este mismo grupo. Por último, la banda atribuible al estiramiento del C=O alifático del grupo éster se encuentran en 1745 cm^{-1} y la banda de C-O-C se observa a 1134 cm^{-1} .

Con el fin de confirmar la formación del aducto de Passerini, se obtuvo el espectro de masas de alta resolución (DART+). De esta manera, se observó un pico con relación m/z de 365.1865 que correlaciona con el ión molecular $[M+1]$ y con fórmula condensada

de $C_{22}H_{25}N_2O_3$, confirmando la obtención del compuesto **117a** (Figura 13).

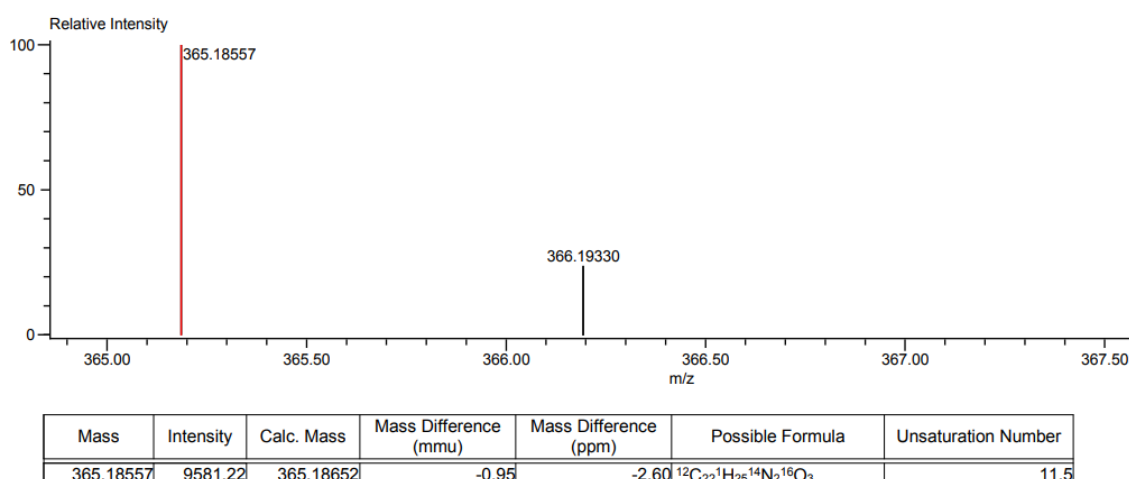


Figura 13 | Espectrometría de masas de alta resolución del aducto de Passerini modelo (**117a**).

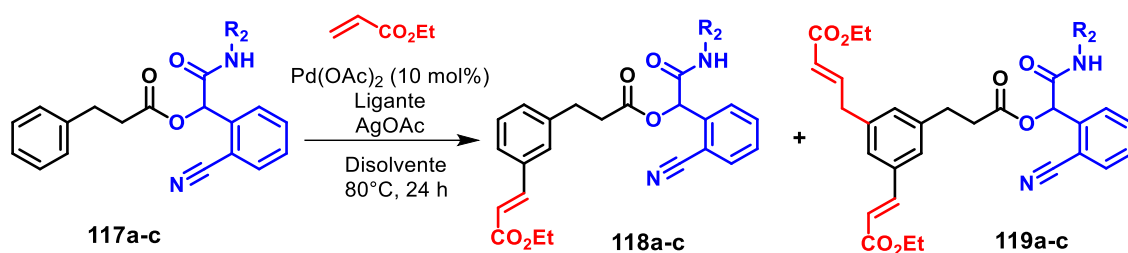
6.2 Evaluación y optimización del proceso de olefinación *meta*-C(*sp*²)-H mediada por Pd(II) en el aducto de Passerini **117a**.

Una vez caracterizado el aducto de Passerini **117a**, se procedió a evaluar el proceso de olefinación *meta*-C(*sp*²)-H partiendo de las condiciones encontradas en el grupo de investigación: *N*-Ac-Gly-OH (30%), AgOAc (2 eq), acrilato de etilo (2 eq), Pd(OAc)₂ (10%) en HFIP (0.3 mol L⁻¹) a 90 °C durante 24 horas en un baño de aceite convencional (Tabla 1, entrada 1).²⁸ Con estas condiciones se obtuvo 49% de rendimiento del aducto *mono* olefinado **118a** con una selectividad de 65:35 *meta:otros*. Además, se aisló el aducto *di* olefinado **119a** como subproducto en un 6% de rendimiento.

Con la finalidad de aumentar tanto el rendimiento como la selectividad, se evaluó la influencia de la temperatura, observando que a 70 °C el rendimiento y la selectividad *meta:otros* se mantuvieron en 44% y 68:32, respectivamente (Tabla 1, entrada 2). Mientras que al usar 80 °C, el rendimiento aumento al 53% manteniendo la misma selectividad que la entrada 2 (Tabla 1, entrada 3).

En otros experimentos, se observó que el uso de 1.0 y 3.0 equivalentes de la olefina (Tabla 1, entradas 4 y 5), así como el empleo de HFIP a una concentración de 0.4 mol L⁻¹ generan resultados desfavorables (Tabla 1, entrada 6). Interesantemente, a una concentración de 0.2 mol L⁻¹ se observó un comportamiento contrario, lográndose obtener el producto esperado **118a** en 57% de rendimiento y una selectividad *meta:otros* de 68:32, esto, sin la presencia del producto *di* olefinado **119a** (Tabla 1, entrada 7).

Tabla 1 | Estandarización del proceso de olefinación *meta*-C(sp²)-H en el aducto de Passerini modelo **117a**.



R_2 : *Tert*-Butilo (a), Ciclohexilo (b), *n*-Butilo (c)

entrada	<i>N</i> -Ac-Gly-OH (mol%)	HFIP [mol L ⁻¹]	AgOAc (eq.)	Base (0.5 eq)	118a-c (<i>m:otros</i>) ^k	118a-c/119a-c (%)
1	30	[0.3]	2.0		65:35	49/6
2 ^a	30	[0.3]	2.0		68:32	44/16
3 ^b	30	[0.3]	2.0		69:31	53/18
4 ^c	30	[0.3]	2.0		66:34	16/0
5 ^d	30	[0.3]	2.0		64:36	44/14
6	30	[0.4]	2.0		54:46	18/0
7	30	[0.2]	2.0		68:32	57/0
8 ^e	30	HFIP/DCE 1:1, [0.2]	2.0		59:41	18/41
9	30	<i>t</i> -Amyl-OH [0.2]	2.0		-	-
10 ^e	Boc-Gly-OH (30%)	[0.2]	2.0		-	-
11 ^e	Boc-Val-OH (30%)	0.2	2.0		-	-
12 ^e	<i>L</i> - <i>tert</i> -Leu (30%)	[0.2]	2.0		-	-
13 ^f	30	[0.2]	2.0	MW	59:41	34/54
14	30	[0.2]	2.0	LiOAc	64:36	41/0
15 ^e	30	[0.2]	2.0	NaOAc	63:37	33/12
16	30	[0.2]	2.0	NaOTs	-	-
17	30	[0.2]	2.0	KHCO ₃	70:30	18/0
18 ^e	30	[0.2]	2.0	Ag ₂ CO ₃	74:26	59/26
19	30	[0.2]	3.0		75:25	67/12
20	30	[0.2]	3.0	Ag ₂ CO ₃	78:22	18/33
21	20	[0.2]	3.0		76:24	40/25
22 ^g	20	[0.2]	3.0		38:62	65/0
23 ^h	20	[0.2]	3.0		52:48	60/0
24 ^{e,i}	20	[0.2]	3.0		55:45	20/0
25 ^{e,j}	20	[0.2]	3.0		53:47	19/0

Condiciones de reacción: Se trabajó a escala de 0.27 mmol, usando $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10 mol%) en un baño de aceite convencional. ^aT = 70 °C. ^bT = 90 °C. ^c1.0 Eq. Olefina. ^d3.0 Eq. Olefina. ^e48h. ^f Calentamiento por irradiación por microondas durante 2 horas. ^g R_2 : *n*-Butilo. ^h R_2 : Ciclohexilo. ⁱ Se uso una atmósfera de nitrógeno. ^j Se uso una atmósfera de argón. ^k La relación *meta:otros* fue determinada mediante RMN de ¹H.

Se observó que el uso de una mezcla entre el HFIP y el DCE como disolvente, generaron resultados negativos en la selectividad y el rendimiento, favoreciendo la formación del producto *di* olefinado **119a** (Tabla 1, entrada 8). Así mismo, el uso de *t*-amyl-OH como disolvente tampoco tuvo éxito en el proceso de activación. Por lo anterior, se determinó que el empleo de HFIP a una concentración de 0.2 mol L⁻¹, resultaron ser los parámetros más adecuados.

Conociendo que el uso de ligantes dentro del proceso de activación C-H mejora la reactividad de las especies catalíticas de Pd(II)^{19,25}, se evaluó la influencia de otros aminoácidos *N*-protegidos como ligantes (Tabla 1, entrada 10-12). En estos experimentos, se observó que el uso de ligandos más voluminosos como el *N*-Boc-Gly-OH y la *N*-Boc-Val-OH, así como aminoácidos ramificados como la *L*-*tert*-Leu, disminuyen por completo el avance de la reacción.

Se evaluó el uso de calentamiento bajo irradiación por microondas, observando que a 80 °C durante 2 horas la reacción no genera resultados sobresalientes (Tabla 1, entrada 8).

En 2017, Yu y colaboradores^{19,27} reportaron que el uso de diferentes bases influía tanto en el rendimiento como en la selectividad de la *meta* funcionalización. Por lo que se evaluó dicho efecto en las siguientes entradas.

Se utilizó acetato litio y acetato de sodio (Tabla 1, entrada 14 y 15), en ambos casos el rendimiento disminuyó y la selectividad se mantuvo alrededor de 64:36 *meta:otros*. El tosilato de sodio no permitió que se llevara a cabo la reacción (Tabla 1, entrada 16), mientras que el bicarbonato de potasio mejoró la selectividad a un 70:30 *meta:otros* aunque disminuyó el rendimiento (Tabla 1, entrada 17).

Se evaluó la influencia de carbonato de plata en la reacción, observando que el proceso necesita de un mayor tiempo de reacción (48 horas), ya que a las 24 horas se observaba un gran remanente de materia prima por ccf. En el experimento se observó una mejora en la selectividad y rendimiento, la cual puede ser atribuida a que el carbonato de plata ejerció un papel más destacado como oxidante que como base dentro del ciclo catalítico mediante la reoxidación del Pd(0) al Pd(II) (Tabla 1, entrada 18).

En otro experimento, se evaluó el uso de 3.0 equivalentes de acetato de plata en ausencia de base, obteniendo un 67% de rendimiento del producto olefinado **118a** y una selectividad *meta:otros* 75:25 (Tabla 1, entrada 19). Agregando carbonato de plata se observó un leve incremento en la selectividad y un abatimiento significativo en el rendimiento (Tabla 1, entrada 20).

En los últimos experimentos, se encontró que usando 20 mol% de *N*-Ac-Gly-OH se obtenía una selectividad de 76:24 *meta:otros* con un rendimiento del 40% (Tabla 1, entrada 21). A partir de estas condiciones se propuso un cambio estructural en el grupo director, cambiando el *tert*-butil isonitrilo por el *n*-butil isonitrilo y el ciclohexil isonitrilo (Tabla 1, entradas 22-23). En ambos casos los rendimientos fueron buenos, pero las selectividades se quedaron por debajo de lo esperado. Se estudió finalmente el efecto del uso de una atmósfera de nitrógeno y argón en el proceso catalítico, observando resultados negativos (entradas 24-25).

Finalmente, se determinó que el uso de Pd(OAc)₂ (10 mol%), *N*-Ac-Gly-OH (30 mol%), AgOAc (3 eq.), acrilato de etilo (2 eq.) en HFIP (0.2 mol L⁻¹) bajo calentamiento convencional a 80 °C durante 24 horas, generó el mejor rendimiento y selectividad del producto *mono* olefinado **118a** (67%, *meta:otros* 75:25) (Tabla 1, entrada 19).

La caracterización del producto **118a** se llevó a cabo mediante RMN de ¹H y ¹³C, además de espectrometría de masas de alta resolución.

En el espectro de RMN de ¹H se observó a 1.32 ppm un grupo de señales superpuestas que integran para 12H y que está conformada por un singulete atribuible a los metilos del grupo *tert*-butilo H-1 y un triplete del metilo H-26. A 2.83 y 2.99 ppm se observan dos multipletes que integran para 2H cada uno y que corresponden a los metilenos H-14 y H-15, respectivamente. A 4.28 ppm se observa un cuarteto que integra para 2H y que es asignado al metileno base de oxígeno H-25 (Figura 14).

El hidrógeno peptídico H-5 se atribuye al singulete de 6.06 ppm, mientras que el singulete ancho ubicado a 6.18 ppm pertenece al N-H de la amida H-3. A 6.38 ppm se observa un doblete con una constante de acoplamiento de 16.0 Hz, lo que indica que pertenece al metino de la olefina H-23 y que se encuentra como el isómero *trans*. Por otro lado, se observa un doblete a 7.59 ppm y posee una constante de acoplamiento de 16.2 Hz que es atribuible al metino H-22.

En la zona de los aromáticos, entre 7.54 – 7.65 ppm se encuentran los hidrógenos del sistema aromático que posee el grupo director H-7-10, mientras que los hidrógenos del anillo aromático derivado del ácido hidrocínámico H-17-19, 20 se observan entre 7.18 – 7.43 ppm (Figura 14).

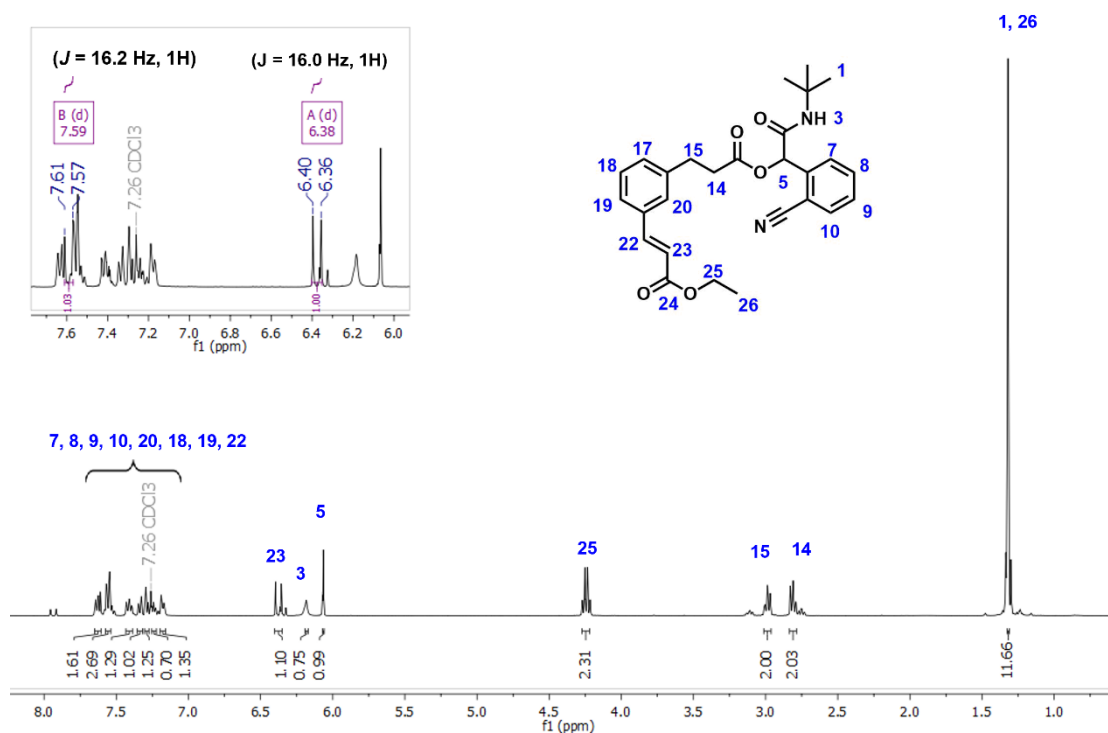


Figura 14 | Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) del producto olefinado (**118a**).

En el espectro de RMN de ^{13}C (Figura 15), a un desplazamiento de 28.6 ppm se encuentran los metilos del grupo *tert*-butilo C-1. En 14.4 ppm se observó una señal correspondiente al metilo **26**, así como a 35.4 ppm y 30.5 ppm las señales atribuibles a los metilenos **14** y **15**, respectivamente. Por otro lado, a 60.6 ppm se ubica la señal que pertenece al metileno C-**25**, más desplazado por efecto del oxígeno. También en la zona de los alifáticos, a un desplazamiento de 52.1 ppm se encuentra el carbono cuaternario **2** y a 74.4 ppm el carbono **5**.

En la zona de los aromáticos, se observaron a 111.1 ppm y 117.6 los carbonos **11** y **12**. A 118.6 y 144.4 ppm se encuentra las señales atribuibles a los carbonos C-**23** y C-**22** de la olefina, respectivamente. Las señales observadas a 139.4, 129.5, 133.2, 129.2 y 133.6 ppm se atribuyen a los carbonos **6** – **10** del sistema aromático que posee el grupo director. Ahora bien, las señales encontradas a 140.6, 130.3, 127.0, 126.3, 134.9, y 128.1 ppm pertenecen a los carbonos del sistema aromático derivado del ácido hidrocínámico **16** – **20**.

Por último, se observaron a 165.5, 170.8, 167.0 ppm las señales atribuidas a los carbonilos **4**, **13**, **24**, respectivamente (Figura 15).

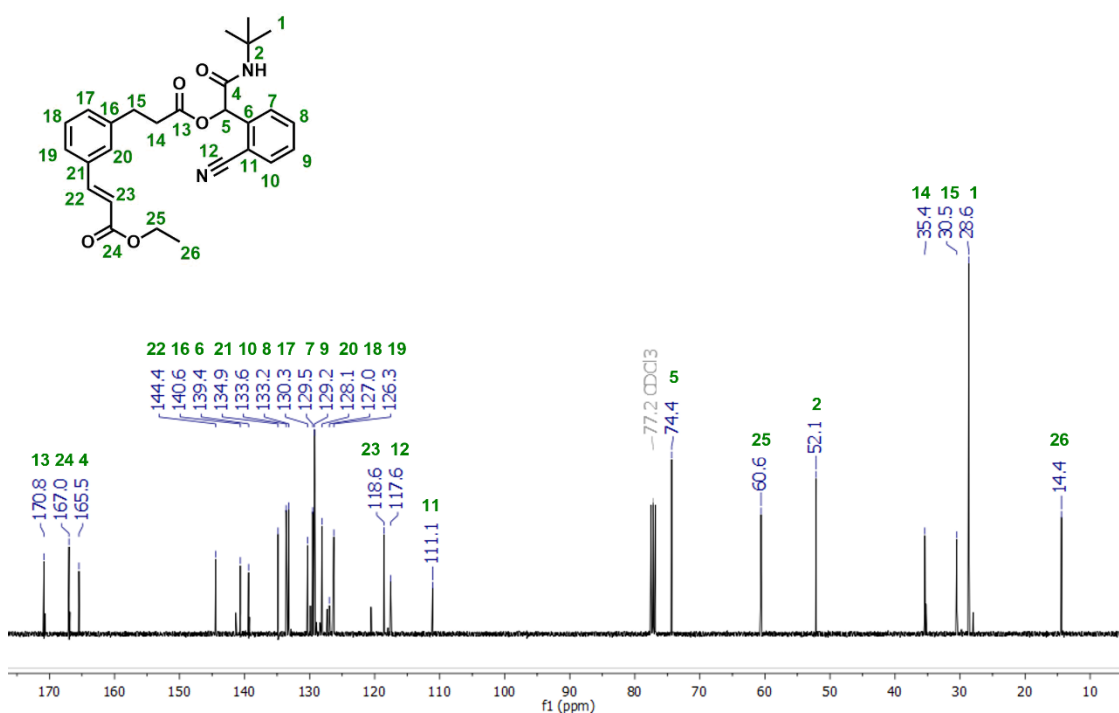


Figura 15 | Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 400 MHz) del producto olefinado (**118a**).

Mediante el espectro de dos dimensiones HSQC (acoplamiento escalar de ^1H - ^{13}C) se logró corroborar las asignaciones realizadas previamente (Figura 16). De esta manera, se evidencia en la coordenada (1.32 ppm, 14.4 ppm) la correlación del metilo H-**26** y su respectivo carbono. De igual manera, se observó a (1.32 ppm, 28.6 ppm) la correlación entre el *tert*-butilo H-**1** con su respectivo carbono. Las coordenadas (30.5 ppm, 2.99 ppm) y (35.4 ppm, 2.83 ppm) confirmaron las asignaciones de los metilenos **15** y **14**, respectivamente. De igual forma, tanto la coordenada (60.6 ppm, 4.28 ppm) como la coordenada (74.4 ppm, 6.06 ppm), confirmaron las asignaciones realizadas para el metileno H-**25** y el hidrógeno peptídico H-**5**, respectivamente (Figura 16).

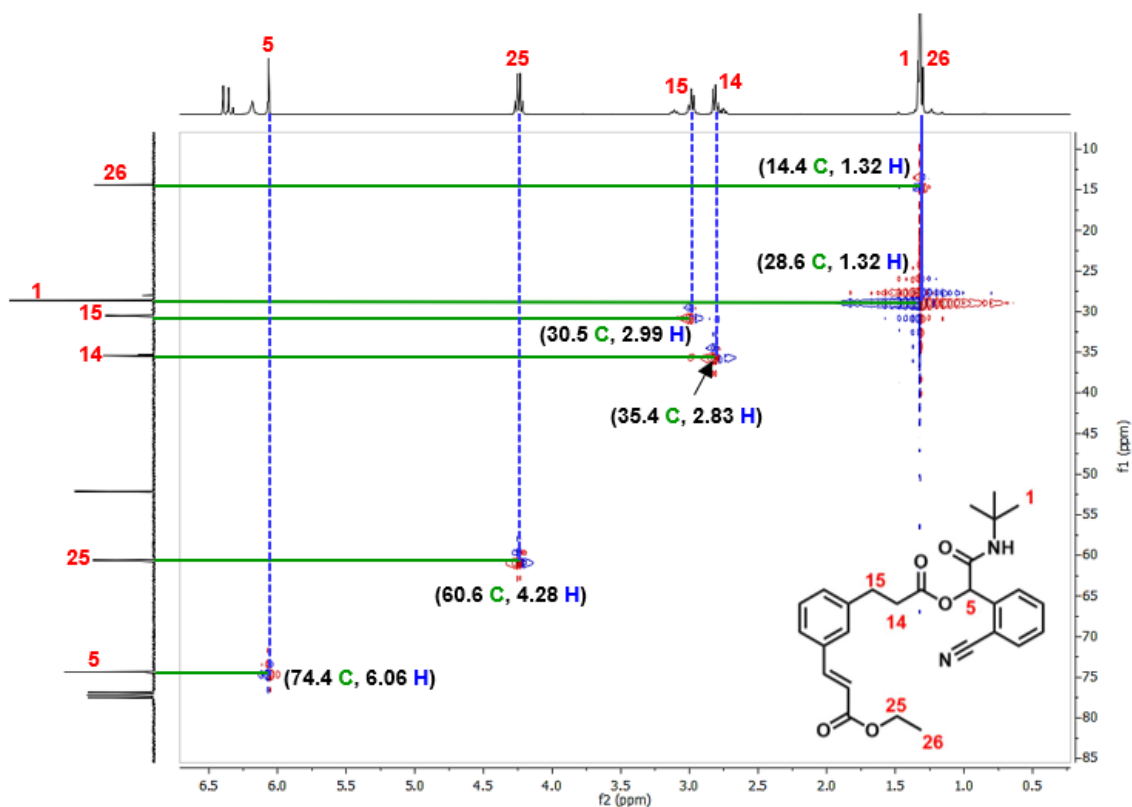


Figura 16 | Ampliación del espectro de HSQC (400 MHz, CDCl_3) del producto olefinado (**118a**).

La relación *meta:otros* del compuesto olefinado **118a** se determinó mediante la integración de la señal doble ($J = 16.0$ Hz) atribuida al metino H-23 respecto a dicha señal presente en otros isómeros, esto, en el espectro de RMN de ^1H . Dicha mezcla isomérica no se puede separar por métodos convencionales de purificación, ya que poseen el mismo R_f (Figura 17).^{27,46}

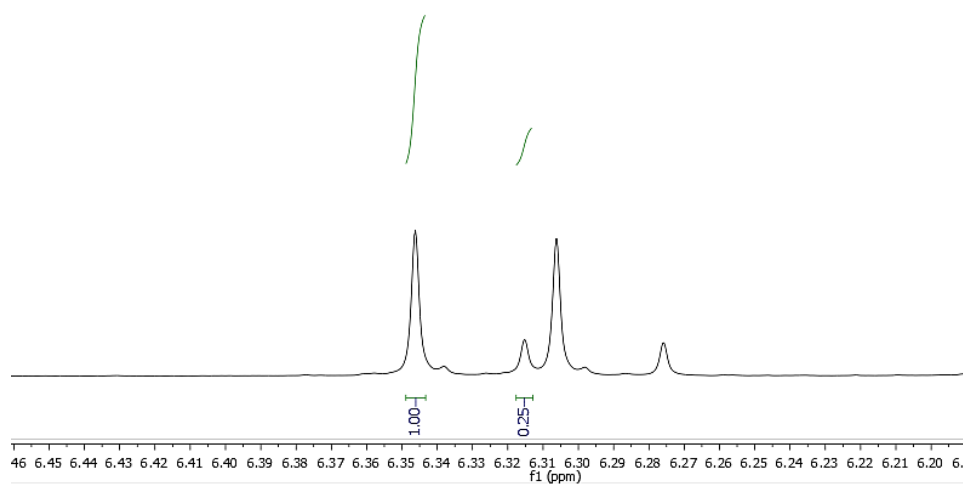


Figura 17 | Ampliación del espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) del producto olefinado (**118a**).

En el espectro de HMBC, el cual muestra el acoplamiento escalar heteronuclear entre ^1H - ^{13}C a 2 o más enlaces de distancia, se observó las correlaciones a tres enlaces de distancia entre el carbono C-15 ubicado a 30.5 ppm con los hidrógenos *orto* H-17 y H-20 a 7.18 y 7.29 ppm, respectivamente. Estas interacciones demuestran que el proceso de activación se llevó a cabo de manera predominante en la posición *meta* del sistema aromático (Figura 18).

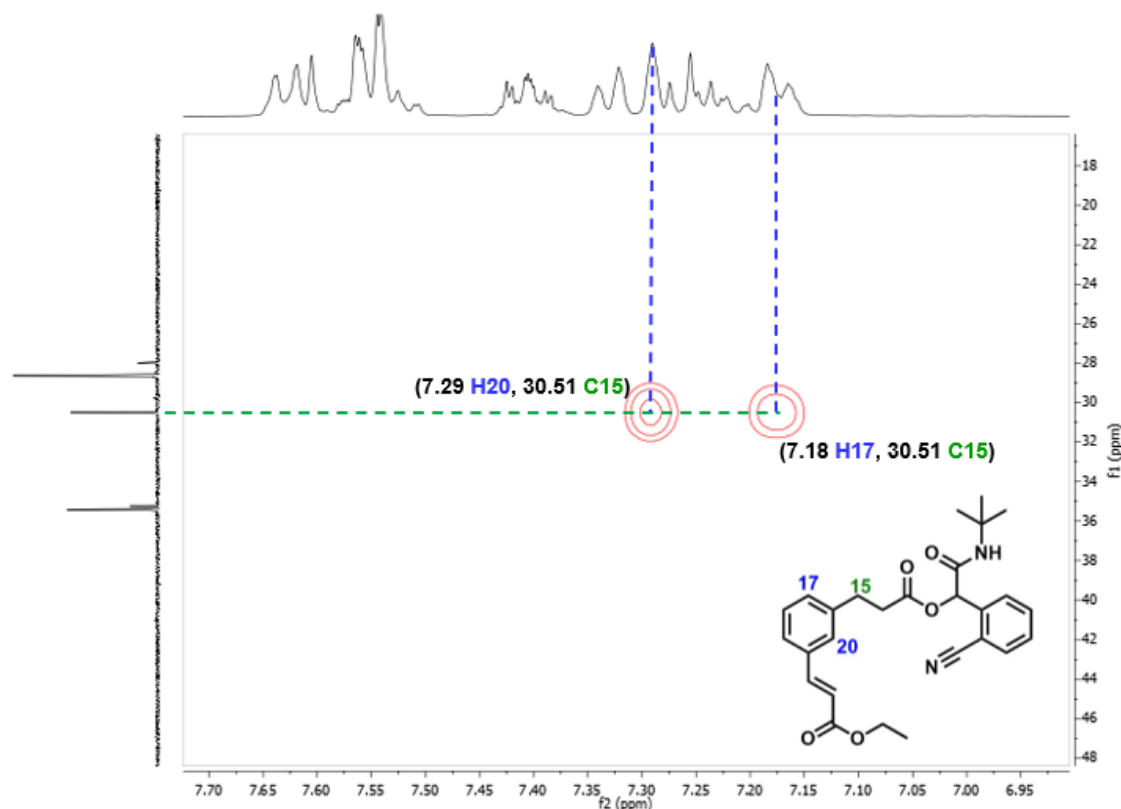


Figura 18 | Primera ampliación del espectro HMBC (400 MHz, CDCl_3) del producto olefinado (**118a**).

Otra interacción clave fue la observada a tres enlaces de distancia entre el carbono **22** con los hidrógenos aromáticos H-20 y H-19 con coordenadas (7.29 ppm, 144.5 ppm) y (7.33 ppm, 144.5 ppm), respectivamente. Lo anterior, confirma la presencia del sistema olefinado en posición *meta* (Figura 19).

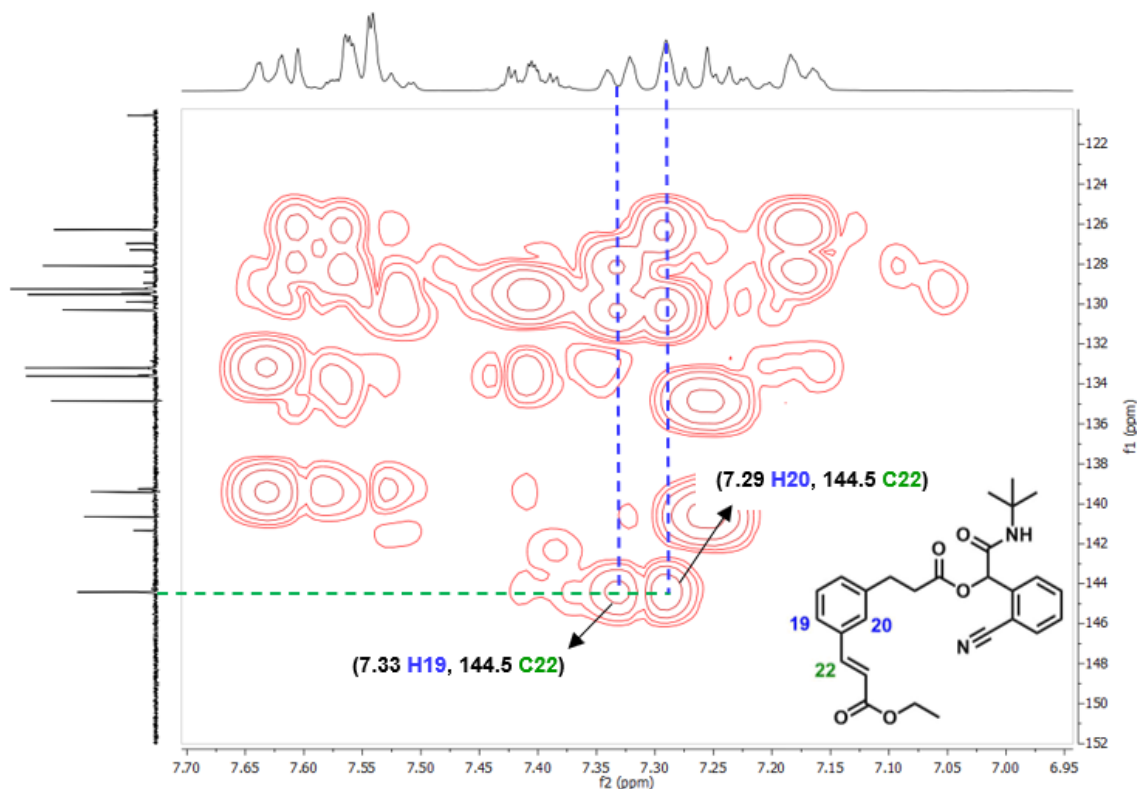


Figura 19 | Segunda ampliación del espectro HMBC (400 MHz, CDCl_3). del producto olefinado **118a**.

En el espectro de IR se observó el estiramiento de los C-H alifáticos a 2974 y 2873 cm^{-1} , así como la banda de estiramiento del grupo nitrilo a 2227 cm^{-1} . Así mismo, a 1686 cm^{-1} y 1704 cm^{-1} se observaron las bandas de estiramiento de los carbonilos de la amida y el éster, respectivamente. También, observaron las bandas pertenecientes al estiramiento C-O-C a 1138 cm^{-1} y 1177 cm^{-1} del éster formado entre el ácido hidrocínámico y el grupo director, y el éster del acrilato de etilo. Debido al cambio de sustitución en el sistema aromático, se evidenció un estiramiento C-H en 762 cm^{-1} (Figura 20).

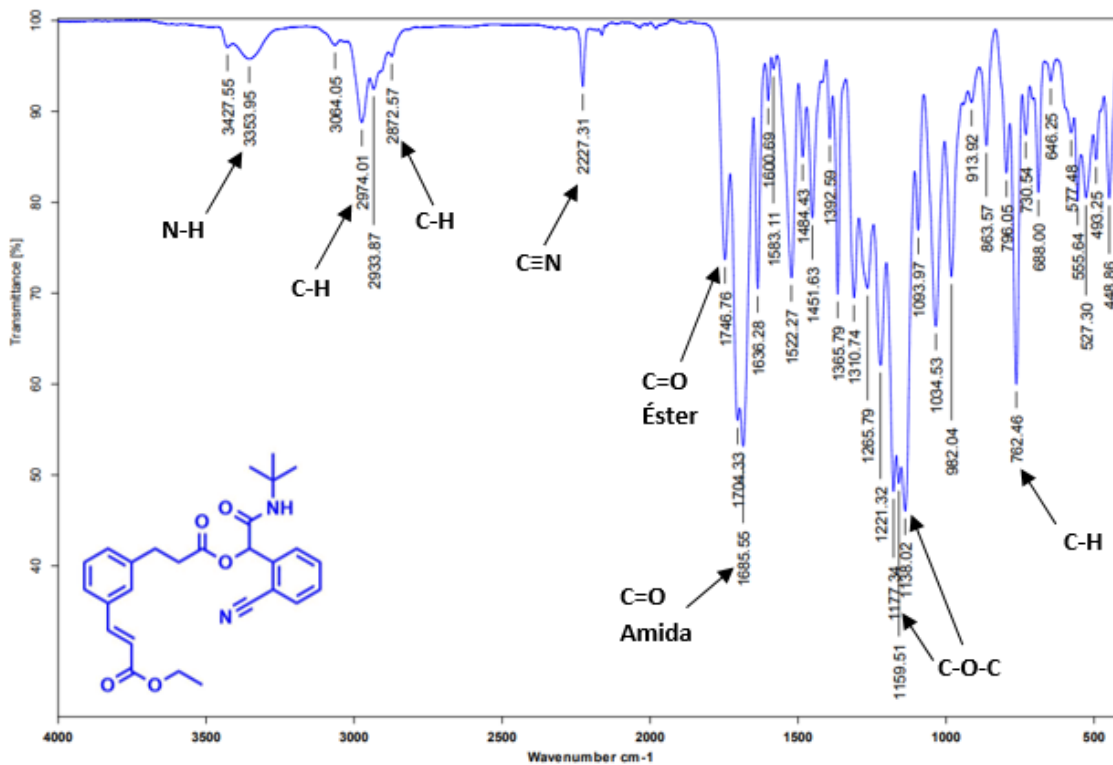
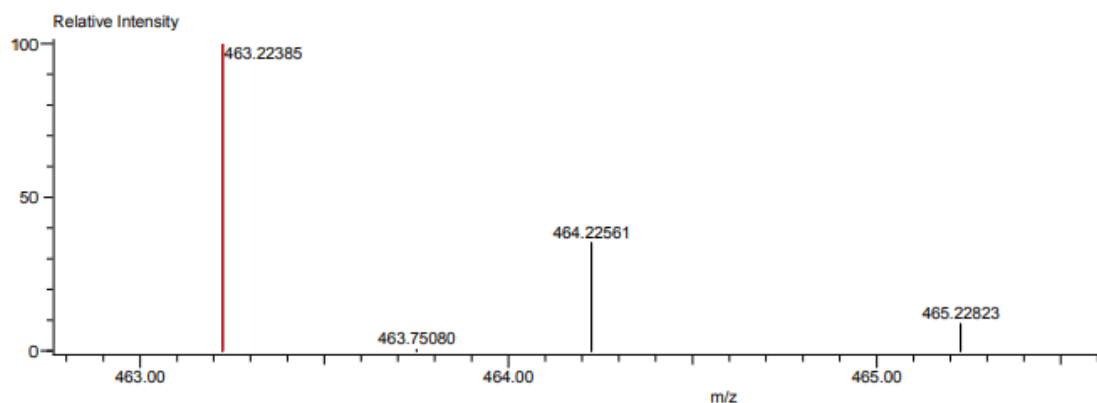


Figura 20 | Espectro de IR del producto olefinado (**118a**).

En el espectro de masas de alta resolución (DART+) del producto olefinado **118a** se observó un pico con relación m/z de 463.22385, el cual corresponde al $M + 1$ de formula molecular $C_{27}H_{31}N_2O_5$, confirmando la masa del compuesto esperado (Figura 21).



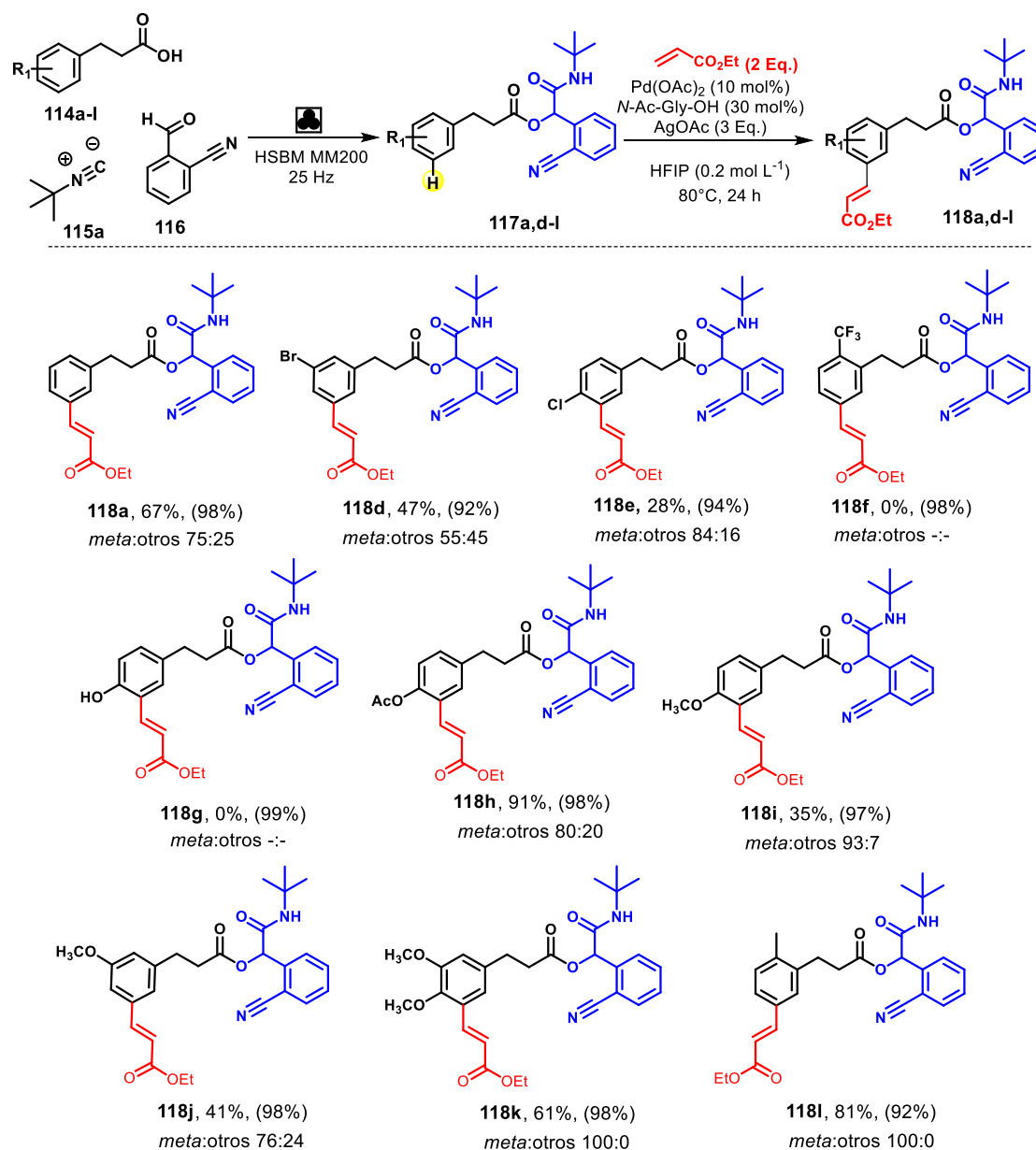
Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
463.22385	2477312.24	463.22330	0.56	1.20	$^{12}C_{27}^{1}H_{31}^{14}N_2^{16}O_5$	13.5

Figura 21 | Espectrometría de masas de alta resolución (DART+) del producto olefinado (**118a**).

6.3 Síntesis y evaluación del proceso de olefinación *meta*-C(*sp*²)-H en distintos aductos de Passerini.

Una vez encontradas las condiciones óptimas de activación, se prosiguió a sintetizar diversos aductos de Passerini **117d-I** y evaluar el alcance de la metodología (Tabla 2).

Tabla 2. Alcance de la metodología de olefinación *meta*-C(*sp*²)-H en aductos de Passerini.



Nota: En paréntesis el rendimiento de los aductos de Passerini **117a, d-I**. Relación *meta:otros* se determinó mediante integración del metino alfa al carbonilo de la olefina en el espectro de RMN de ¹H. HFIP: Hexafluoro-isopropanol.

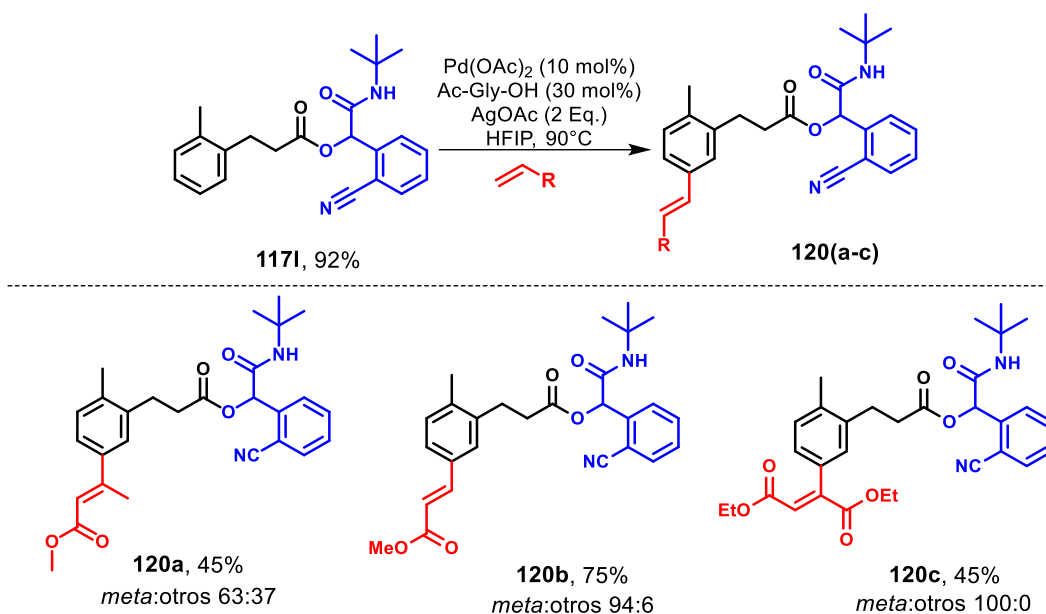
Inicialmente, se sintetizó bajo condiciones mecanoquímicas libre de disolvente diversos aductos de Passerini **117d-l** (92-98 %) a partir de ácidos hidrocínámicos que poseían grupos electroattractores y electrodonadores (Tabla 2).

Para grupos electroattractores suaves como el *m*-Br y *p*-Cl se lograron obtener los productos olefinados **118d** y **118e** en rendimientos del 47% y 28%, respectivamente. La selectividad hacia la posición *meta* se mejoró para la sustitución en *p*-Cl (84:16 *meta:otros*) respecto a la sustitución en *m*-Br (55:45 *meta:otros*). Por otro lado, se observó que la presencia de un grupo electroattractor fuerte como el CF₃ en posición *orto*, inhibe completamente la reacción. Esto puede deberse a que el anillo aromático del ácido hidrocínámico se ve fuertemente desactivado, inhibiendo la reactividad del proceso de activación del enlace C-H en el estado de transición. De igual manera, la presencia de grupos activantes fuertes como el *p*-OH en el aducto **117g** generó resultados negativos, ya que es probable que el fenol pudiera participar en una reacción ácido-base con el AgOAc. Por lo anterior, se llevó a cabo la acetilación del grupo OH hasta **117h** y la subsecuente activación, observando la formación del producto *mono* olefinado **118h** en 91% con una selectividad *meta:otros* de 80:20 (Tabla 2).

La evaluación de grupos activantes en los aductos de Passerini **117i** (*p*-MeO) y **117j** (*m*-MeO) generaron rendimientos moderados de los productos olefinados **118i** en 35% y **118j** en 41%, con selectividades de 93:7 y 76:24 hacia la posición *meta*, respectivamente. Para el caso del aducto de Passerini derivado del ácido 3,4-di-MeO-hidrocínámico **117k**, se logró obtener exclusivamente el producto *mono* olefinado **118k** en 61% de rendimiento. Por último, la olefinación del aducto de Passerini derivado del ácido 2-metil-hidrocínámico **117l**, generó exclusivamente el producto *meta* olefinado **118l** con un rendimiento del 81% (Tabla 2).

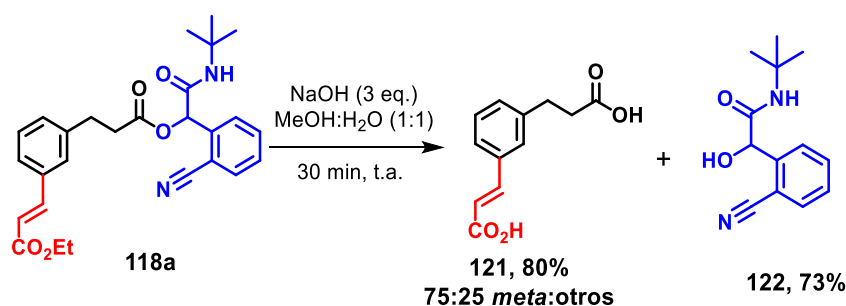
Finalmente, a partir del aducto de Passerini **117l** se evaluó el impacto de la olefinación usando tres diferentes olefinas: metil acrilato de metilo, acrilato de metilo y dietil fumarato, obteniéndose los correspondientes compuestos olefinados **120a-c** con rendimientos de regulares a buenos (45%-75%) y con selectividades *meta:otros* de hasta el 100:0 (Tabla 3).

Tabla 3. Evaluación de la activación *meta*-C(*sp*²)-H en el aducto de Passerini **117I** con diferentes olefinas.



6.4 Remoción del grupo director de tipo nitrilo

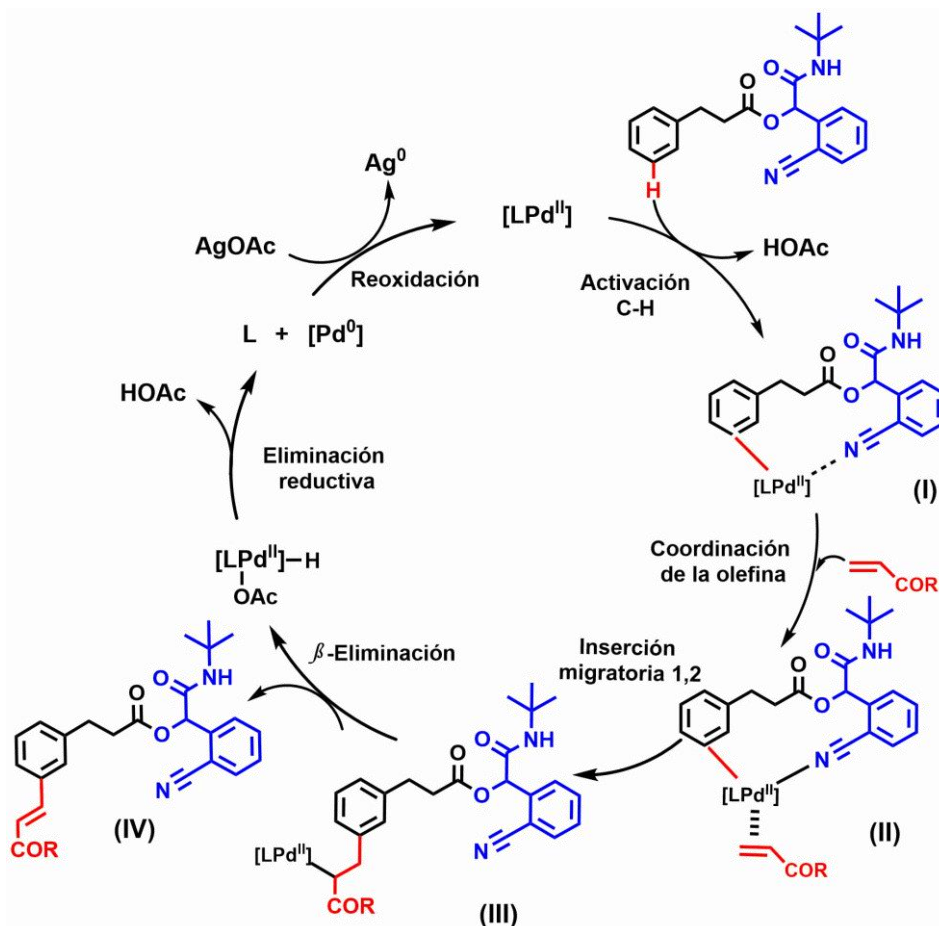
Debido a la importancia del desarrollo de nuevos métodos sintéticos que permitan la fácil instalación y remoción de los grupos directores, se exploró la posibilidad de remover nuestro DG bajo condiciones previamente investigadas en nuestro grupo.²⁸ De esta manera, se llevó a cabo la hidrólisis básica del producto olefinado **118a** usando NaOH en MeOH:H₂O a temperatura ambiente durante 30 minutos, logrando el aislamiento del ácido carboxílico olefinado **121** y de la α -hidroxiamida **122** en 80 y 73 % de rendimiento, respectivamente. Cabe mencionar que el alcohol **122** es estable y puede ser reutilizado a futuro en otros sustratos como auxiliar (Esquema 28).



Esquema 28 | Remoción del grupo director mediante condiciones básicas.

Un mecanismo plausible del proceso de activación puede ser visualizado en la Figura 18. Inicialmente, se lleva a cabo el paso de activación *meta*-C-H mediante la formación de un estado de transición de trece miembros de tipo ciclofano (I) entre el Pd(OAc)₂, el

grupo director y el sistema aromático. Después, ocurre un proceso de coordinación entre la olefina (acrilato) y el intermediario (I), generando (II). Dicho sistema experimenta un proceso de inserción migratoria 1,2 hasta el complejo (III). Posteriormente, la especie de Pd(II) experimenta una β -eliminación de hidruro, dando paso al producto *meta* olefinado (IV). Finalmente, la especie de Pd(II)-H sufre una eliminación reductiva generando el Pd(0), el cual se oxida hasta la especie activa de Pd(II) en presencia de AgOAc (Esquema 29).



Esquema 29 | Mecanismo plausible para el proceso de olefinación *meta*-C(sp^2)-H mediado por Pd(II).

7. Conclusiones

- Se desarrolló un proceso de instalación de un grupo director de tipo nitrilo en diferentes derivados de ácido hidrocínámico mediante una reacción multicomponente de Passerini bajo condiciones mecanoquímicas libre de disolvente.
- Se logró la olefinación *meta*-C(sp^2)-H mediada por Pd(II) del sistema aromático presente en el aducto de Passerini mediante un estado de transición de 13 miembros.
- Se evaluó el alcance del protocolo en diferentes aductos de Passerini derivados de ácidos hidrocínámicos que poseían grupos electroattractores y electrodonadores. En esta parte, se observó una incompatibilidad del proceso de activación en presencia de grupos activantes y desactivantes fuertes, mientras que, para grupos de moderados a suaves, se lograron rendimientos variados con selectividades *meta:otros* de buenos a excelentes.
- Se evaluó el efecto del uso de otras olefinas en el proceso de activación *meta*-C-H a partir del aducto de Passerini **117I**, observando un buen comportamiento en los rendimientos y selectividades en los productos **120a-c**.
- Se demostró que es posible llevar a cabo la remoción del grupo director bajo condiciones básicas suaves, obteniendo el correspondiente ácido carboxílico **121** y de la α -hidroxiamida **122** en buenos rendimientos.

8. Procedimiento Experimental

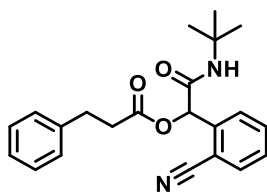
Metodología General

El progreso de las reacciones fue monitoreado por cromatografía en capa fina usando sílica gel 60 (ALUGRAM SIL G/UV) y fueron visualizadas bajo luz UV (254 nm) y reveladas con vainillina. La purificación de los crudos de reacción fue realizada por cromatografía en columna usando gel de sílice Macherey-Nagel 60 (malla 230-400). Las reacciones realizadas bajo condiciones de mecanoquímica se llevaron a cabo en un molino mezclador Retsch modelo MM200. Se emplearon dos reactores de acero inoxidable (largo: 6.5 cm, diámetro interno 1.2 cm) provistos con un balín de acero inoxidable (6 mm) cada uno. Los puntos de fusión (p.f) se determinaron con un instrumento Fisher-Jonhs y no están corregidos. Las reacciones asistidas por microondas se llevaron a cabo en un microondas de marca CEM Discover Synthesis TM unit (CEM corp., Mathews,NC). Los espectros de masas de alta resolución se obtuvieron en un equipo JEOL SX-102a (DART+), mientras que los espectros de IR fueron medidos en un equipo varían 640-IR FTIR con ATR usando el método de disolución. Los espectros de RMN fueron obtenidos en equipos Bruker Avance (300 MHz), Bruker Avance III (400 MHz) y Bruker (500 MHz) empleando tetrametilsilano (TMS) como estándar interno. Los desplazamientos químicos en RMN de ^1H y las constantes de acoplamiento fueron determinadas al asumir un comportamiento de primer orden.

8.1 Procedimiento general A: Síntesis de los aductos de Passerini (117a-I)

En un reactor de acero inoxidable provisto con un balín (6 mm) del mismo material, se adicionó el 2-cianobenzaldehído **116** (1.0 eq.), el correspondiente ácido hidrocínámico (1.0 eq) y el isonitrilo (1 eq). La mezcla se sometió a molienda bajo condiciones mecanoquímicas a 25 Hz durante el tiempo indicado. Posteriormente, el crudo de reacción se transfirió del reactor a un matraz bola usando AcOEt (2 - 5 mL) y se evaporó el disolvente a presión reducida.

3-Fenilpropanoato de 2-(*tert*-butilamino)-1-(2-cianofenil)-2-oxoetilo (117a).



Utilizando el procedimiento general A, se obtuvo este compuesto como un aceite amarillo en 98% de rendimiento (escala 50 mg) luego de 40 minutos de molienda. R_f : 0.4 (20% AcOEt-Hexano).

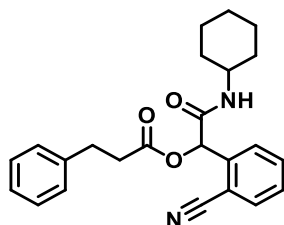
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.69 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.65 – 7.57 (m, 2H), 7.46 (td, $J = 7.3, 1.8$ Hz, 1H), 7.32 – 7.27 (m, 3H), 7.22 (m, 2H), 6.22 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 3.02 (dd, $J = 8.1, 5.9$ Hz, 2H), 2.84 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 1.37 (s, 9H).

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 170.9, 165.4, 139.8, 139.4, 133.6, 133.1, 129.5, 129.1, 128.6, 128.3, 126.5, 117.5, 111.0, 74.3, 52.0, 35.6, 30.6, 28.6.

IR ν (cm^{-1}): 3426, 3346, 3064, 3029, 2970, 2932, 2871, 2227, 1745, 1683, 1522, 1453, 1366, 1220, 1134, 1030, 760, 699, 495.

HRMS (DART, M^+) calc. Para $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 365.1865, encontrado: 365.1855.

3-Fenilpropanoato de 1-(2-cianofenil)-2-(ciclohexilamino)-2-oxoetilo (117b).



Utilizando el procedimiento general A, se obtuvo este compuesto luego de 4.6 horas de molienda como un sólido blanco en 60% de rendimiento (escala 100 mg) y después de purificación por CCF (30% AcOEt-Hexano). R_f : 0.4 (30% AcOEt-Hexano). P.f.: 93 - 94 $^{\circ}\text{C}$.

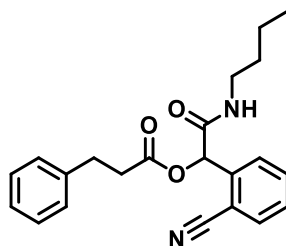
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.67 – 7.63 (m, 1H), 7.60 – 7.54 (m, 2H), 7.42 (ddd, $J = 7.7, 6.5, 2.3$ Hz, 1H), 7.29 – 7.23 (m, 2H), 7.22 – 7.15 (m, 3H), 6.19 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 3.74 (dddd, $J = 14.5, 10.6, 8.1, 3.9$ Hz, 1H), 2.99 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.84 – 2.79 (m, 2H), 1.95 – 1.78 (m, 2H), 1.75 – 1.63 (m, 2H), 1.59 (dt, $J = 12.6, 3.7$ Hz, 1H), 1.38 – 1.06 (m, 5H).

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171.0, 165.5, 139.9, 139.3, 133.6, 133.2, 129.6, 129.2, 128.7, 128.3, 126.6, 117.6, 111.2, 74.1, 48.7, 35.5, 32.8, 30.7, 25.5, 24.8.

IR v (cm⁻¹): 3353, 3064, 3031, 2928, 2851, 2225, 1743, 1660, 1530, 1445, 1374, 1317, 1181, 1142, 1043, 894.78, 763, 744, 697, 547, 491, 433.

HRMS (DART, M+) calc. Para C₂₄H₂₇N₂O₃ [M+H]⁺ 391.2021, encontrado: 391.2033.

3-Fenilpropanoato de 2-(butilamino)-1-(2-cianofenil)-2-oxoetilo (117c).



Utilizando el procedimiento general A, obtuvo este compuesto luego de 4.6 h de molienda como un aceite amarillo en 65% de rendimiento (escala 100 mg) después de la purificación por CCF (30% AcOEt-Hexano). *R_f*: 0.3 (30% AcOEt-Hexano).

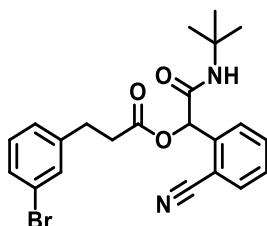
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.64 (dd, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.60 – 7.51 (m, 2H), 7.44 – 7.39 (m, 1H), 7.29 – 7.23 (m, 2H), 7.18 (td, J = 7.1, 1.2 Hz, 3H), 6.19 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 3.25 (dtd, J = 13.3, 7.2, 6.0 Hz, 1H), 3.16 (dtd, J = 13.3, 7.2, 5.8 Hz, 1H), 2.99 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.84 – 2.79 (m, 2H), 1.44 (dtd, J = 8.6, 7.7, 6.2 Hz, 2H), 1.34 – 1.23 (m, 2H), 0.88 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171.0, 166.4, 139.9, 139.3, 133.6, 133.2, 129.6, 129.3, 128.7, 128.3, 126.6, 117.5, 111.3, 74.0, 39.5, 35.5, 31.5, 30.7, 20.1, 13.8.

IR v (cm⁻¹): 3339, 3064, 3029, 2987, 2932, 2872, 2227, 1747, 1664, 1530, 1452, 1134, 1035, 760, 698, 556, 490.

HRMS (DART, M+) calc. Para C₂₂H₂₄N₂O₃ [M+H]⁺ 365.1865, encontrado: 365.1860.

3-(3-Bromofenil)propanoato de 2-(*tert*-butilamino)-1-(2-cianofenil)-2-oxoetilo (117d).



Utilizando el procedimiento general A, se obtuvo este compuesto luego de 4 horas de molienda como un aceite amarillo en 92% de rendimiento (escala 50 mg). R_f : 0.2 (20% AcOEt-Hexano).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.67 (dd, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 1H), 7.62 – 7.55 (m, 2H), 7.44 (td, $J = 7.4, 1.8$ Hz, 1H), 7.32 (dt, $J = 5.3, 2.0$ Hz, 2H), 7.15 – 7.08 (m, 2H), 6.17 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 2.96 (td, $J = 7.4, 2.4$ Hz, 2H), 2.81 (dd, $J = 7.9, 6.5$ Hz, 2H), 1.35 (s, 9H).

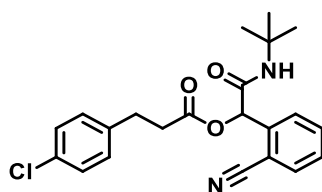
RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 170.7, 165.4, 142.2, 139.4, 133.6, 133.2, 131.5, 130.3, 129.7, 129.6, 129.3, 127.1, 122.7, 117.6, 111.0, 74.4, 52.2, 35.3, 30.3, 28.6.

IR ν (cm^{-1}): 3349, 3061, 2969, 2932, 2871, 2227, 1746, 1681, 1520, 1452, 1365, 1219, 1137, 1056, 882, 761, 690, 521, 441.

HRMS (DART, M^+) calc. Para $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{BrN}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 443.0970, encontrado: 443.0968.

3-(4-Clorofenil)propanoato de 2-(*tert*-butilamino)-1-(2-cianofenil)-2-oxoetilo (117e).

Utilizando el procedimiento general A durante 3.3 h, se obtuvo este compuesto como un aceite amarillo en 94% de rendimiento (escala 50 mg). R_f : 0.6 (30% AcOEt-Hexano).



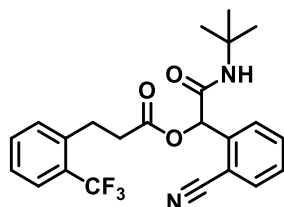
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.65 (dd, $J = 7.9, 1.3$ Hz, 1H), 7.56 (dtd, $J = 15.8, 7.9, 1.5$ Hz, 2H), 7.43 (td, $J = 7.5, 1.6$ Hz, 1H), 7.21 – 7.17 (m, 2H), 7.11 – 7.07 (m, 2H), 6.17 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 2.95 (td, $J = 7.4, 1.9$ Hz, 2H), 2.81 – 2.76 (m, 2H), 1.34 (s, 9H).

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 170.8, 165.5, 139.4, 138.3, 133.6, 133.2, 132.3, 129.8, 129.6, 129.2, 128.8, 117.6, 111.1, 74.3, 52.1, 35.5, 30.1, 28.6.

IR v (cm⁻¹): 3427, 3349, 2969, 2935, 2871, 2227, 1747, 1682, 1521, 1492, 1453, 1366, 1219, 1135, 1091, 1015, 817, 761, 517, 445.

HRMS (DART, M+) calc. Para C₂₂H₂₄ClN₂O₃ [M+H]⁺ 399.1475, encontrado: 399.1472.

3-(2-(Trifluorometil)fenil)propanoato de 2-(*tert*-butilamino)-1-(2-cianofenil)-2-oxoetilo (117f).



Utilizando el procedimiento general A, se obtuvo este compuesto luego de 2.6 horas de molienda como un aceite amarillo en 98% de rendimiento (escala 50 mg). *R_f*: 0.7 (30% AcOEt-Hexano).

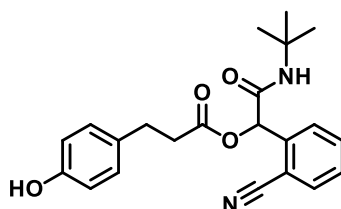
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.71 – 7.56 (m, 4H), 7.45 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.24 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 3.18 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.80 (td, *J* = 7.7, 2.9 Hz, 2H), 1.36 (s, 9H).

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170.6, 165.5, 139.4, 138.6, 133.6, 133.2, 132.2, 131.1, 129.5, 129.3, 128.8, 128.5, 126.8, 126.3, 117.6, 111.2, 74.4, 52.2, 35.6, 28.6, 27.7.

IR v (cm⁻¹): 3432, 3349, 3073, 2971, 2934, 2874, 2227, 1748, 1684, 1522, 1453, 1366, 1312, 1220, 1108, 1038, 764, 652, 555, 445.

HRMS (DART, M+) calc. Para C₂₃H₂₄F₃N₂O₃ [M+H]⁺ 433.1739, encontrado: 433.1735.

3-(4-Hidroxifenil)propanoato de 2-(*tert*-butilamino)-1-(2-cianofenil)-2-oxoetilo (117g).



Utilizando el procedimiento general A, se obtuvo este compuesto luego de 1 hora de molienda como un aceite amarillo en 98% de rendimiento (escala 50 mg). *R_f*: 0.3 (40% AcOEt-Hexano).

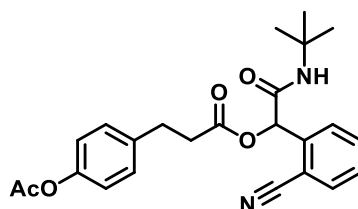
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.66 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 6.5, 1.5 Hz, 2H), 7.43 (ddd, *J* = 7.7, 6.4, 2.4 Hz, 1H), 7.01 – 6.95 (m, 2H), 6.74 – 6.67 (m, 2H), 6.25 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 2.89 (dd, *J* = 8.0, 5.8 Hz, 2H), 2.74 (dd, *J* = 8.1, 6.4 Hz, 2H), 1.35 (s, 9H).

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171.2, 165.9, 154.7, 139.3, 133.6, 133.3, 131.5, 129.6, 129.4, 129.3, 117.6, 115.6, 111.0, 74.2, 52.3, 36.0, 29.9, 28.6.

IR ν (cm⁻¹): 3339, 3072, 3015, 2971, 2933, 2873, 2228, 1746, 1666, 1515, 1451, 1366, 1217, 1132, 1100, 1034, 829, 758, 533, 445.

HRMS (DART, M+) calc. Para C₂₂H₂₅N₂O₄ [M+H]⁺ 381.1814, encontrado: 381.1808.

3-(4-Acetoxifenil)propanoato de 2-(*tert*-butilamino)-1-(2-cianofenil)-2-oxoetilo (117h).



A una disolución enfriada (0° C) del aducto de Passerini **117g** (0.46 mmol, 1 eq.) en CH₂Cl₂ (0.026 mol L⁻¹), se le adicionó lentamente Et₃N (0.69, 1.5 eq.) y después AcCl (0.46 mmol, 1 eq.). La reacción se mantuvo en agitación durante 40 min. Posteriormente, se adicionó a la mezcla resultante 10 mL de agua destilada y se realizó una primera extracción. La fase orgánica resultante se sometió a tres extracciones adicionales con 10 mL de salmuera. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se obtuvo el compuesto acetilado **117h** como un aceite amarillo en un 90% de rendimiento. R_f: 0.2 (30% AcOEt-Hexano).

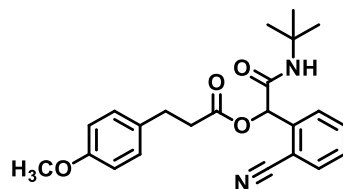
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.67 (ddd, *J* = 7.7, 1.4, 0.7 Hz, 1H), 7.59 (dt, *J* = 8.8, 1.5 Hz, 2H), 7.44 (ddd, *J* = 7.7, 6.8, 2.0 Hz, 1H), 7.20 – 7.17 (m, 2H), 7.00 – 6.96 (m, 2H), 6.20 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 3.02 – 2.95 (m, 2H), 2.84 – 2.77 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.35 (s, 9H).

RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170.8, 169.5, 165.4, 149.2, 139.4, 137.4, 133.6, 133.1, 129.5, 129.3, 129.1, 121.7, 117.5, 111.0, 74.3, 52.1, 35.5, 30.0, 28.6, 21.1.

IR ν (cm⁻¹): 3426, 3369, 2970, 2932, 2872, 2227, 1749, 1682, 1509, 1366, 1193, 1136, 1016, 911, 763, 532.

HRMS (DART, M+) calc. Para $C_{24}H_{27}N_2O_5$ $[M+H]^+$ 423.1920, encontrado: 423.1916.

3-(4-Metoxifenil)propanoato de 2-(tert-butilamino)-1-(2-cianofenil)-2-oxoetilo (117i).



Utilizando el procedimiento general A, se obtuvo este compuesto luego de 2.6 horas de molienda como un aceite amarillo en 97% de rendimiento (escala 50 mg). R_f : 0.2 (20% AcOEt-Hexano).

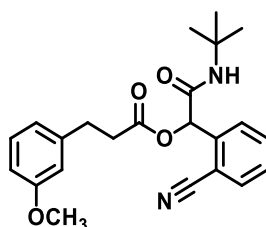
RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.65 (dd, $J = 7.7, 1.3$ Hz, 1H), 7.61 – 7.53 (m, 2H), 7.43 (td, $J = 7.4, 1.8$ Hz, 1H), 7.10 – 7.06 (m, 2H), 6.81 – 6.77 (m, 2H), 6.20 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.93 (dd, $J = 8.0, 5.8$ Hz, 2H), 2.77 (dd, $J = 7.9, 6.5$ Hz, 2H), 1.34 (s, 9H).

RMN ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 171.1, 165.6, 158.3, 139.5, 133.6, 133.1, 131.9, 129.6, 129.3, 129.2, 117.6, 114.1, 111.2, 74.2, 55.3, 52.1, 36.0, 29.9, 28.6.

IR ν (cm^{-1}): 3427, 3349, 2967, 2934, 2872, 2836, 2227, 1746, 1682, 1612, 1512, 1452, 1365, 1299, 1245, 1134, 1032, 825, 762, 706, 521.

HRMS (DART, M+) calc. Para $C_{23}H_{27}N_2O_4$ $[M+H]^+$ 395.1970, encontrado: 395.1956.

3-(3-Metoxifenil)propanoato de 2-(tert-butilamino)-1-(2-cianofenil)-2-oxoetilo (117j).



Utilizando el procedimiento general A, se obtuvo este compuesto luego de 3.6 horas de molienda como un aceite amarillo en 98% de rendimiento (escala 50 mg). R_f : 0.4 (30% AcOEt-Hexano).

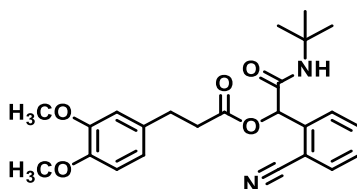
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.66 (ddt, *J* = 7.7, 1.4, 0.7 Hz, 1H), 7.61 – 7.54 (m, 2H), 7.45 – 7.41 (m, 1H), 7.21 – 7.15 (m, 1H), 6.78 – 6.71 (m, 3H), 6.19 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 3.76 – 3.76 (m, 3H), 2.97 (td, *J* = 7.3, 2.2 Hz, 2H), 2.84 – 2.78 (m, 2H), 1.34 (s, 9H).

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171.0, 165.5, 159.8, 141.5, 139.5, 133.6, 133.2, 129.7, 129.6, 129.2, 120.6, 117.6, 114.1, 112.0, 111.1, 74.3, 55.2, 52.1, 35.6, 30.7, 28.6.

IR v (cm⁻¹): 3428, 3356, 2967, 2935, 2836, 2227, 1747, 1684, 1600, 1521, 1489, 1453, 1365, 1259, 1136, 1041, 763, 695, 555, 453.

HRMS (DART, M+) calc. Para C₂₃H₂₇N₂O₄ [M+H]⁺ 395.1970, encontrado: 395.1968.

3-(3,4-Dimetoxifenil)propanoato de 2-(*tert*-butilamino)-1-(2-cianofenil)-2-oxoetilo (117k).



Utilizando el procedimiento general A, se obtuvo este compuesto luego de 3.0 horas de molienda como un aceite amarillo en 98% de rendimiento (escala 50 mg). R_f: 0.2 (30% AcOEt-Hexano).

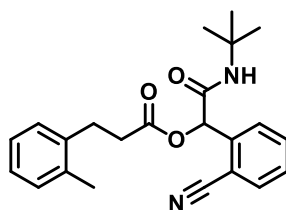
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.65 (dd, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.61 – 7.52 (m, 2H), 7.43 (td, *J* = 7.4, 1.8 Hz, 1H), 6.79 – 6.66 (m, 3H), 6.17 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 3.83 (d, *J* = 9.0 Hz, 6H), 2.93 (td, *J* = 7.4, 2.4 Hz, 2H), 2.82 – 2.76 (m, 2H), 1.34 (s, 9H).

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171.1, 165.5, 149, 147.7, 139.5, 133.6, 133.1, 132.5, 129.6, 129.2, 120.2, 117.6, 111.7, 111.4, 111.1, 74.3, 56.0, 55.9, 52.1, 36, 30.4, 28.6.

IR v (cm⁻¹): 3426, 3347, 2967, 2935, 2836, 2227, 1745, 1682, 1514, 1452, 1365, 1259, 1233, 1134, 1026, 809, 762, 555, 493.

HRMS (DART, M+) calc. Para C₂₄H₂₉N₂O₅ [M+H]⁺ 425.2076, encontrado: 425.2069.

3-(*o*-Tolil)propanoato de 2-(*tert*-butilamino)-1-(2-cianofenil)-2-oxoetilo (117I).



Utilizando el procedimiento general A, se obtuvo este compuesto luego de 2.6 horas de molienda como un aceite amarillo en 92% de rendimiento (escala 50 mg). R_f : 0.3 (20% AcOEt-Hexano).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.69 – 7.65 (m, 1H), 7.61 – 7.58 (m, 2H), 7.44 (ddd, $J = 7.7, 6.0, 2.8$ Hz, 1H), 7.14 – 7.09 (m, 4H), 6.23 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 3.02 – 2.96 (m, 2H), 2.81 – 2.75 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.35 (s, 9H).

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171.1, 165.6, 139.5, 138, 136, 133.7, 133.2, 130.5, 129.7, 129.2, 128.5, 126.8, 126.3, 117.6, 111.1, 74.4, 52.1, 34.4, 28.6, 28.1, 19.4.

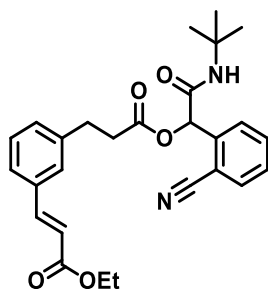
IR ν (cm^{-1}): 3428, 3339, 3066, 2969, 2932, 2873, 2226, 1746, 1683, 1521, 1453, 1365, 1221, 1139, 1029, 934, 757, 555, 452.

HRMS (DART, M^+) calc. Para $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 379.2021, encontrado: 379.2014.

8.2 Procedimiento general B: Olefinación *meta*-C(sp^2)-H de los aductos de Passerini (118a-I)

En un vial de microondas provisto de una barra magnética se mezcló el correspondiente aducto de Passerini (**117a-I**) (0.1000 g, 1 eq.), el acrilato de etilo (2 eq.), el acetato de paladio (II) (0.1 eq.), el acetato de plata (3 eq.), la *N*-Acetil-glicina (0.3 eq.) y HFIP (0.2 mol L^{-1}). El vial se selló y se calentó en un baño de aceite convencional a 80 °C durante 24 horas. Posteriormente, la mezcla resultante se filtró sobre una capa de celita y se realizaron lavados con AcOEt (5 mL). La disolución se concentró a presión reducida y el crudo se purificó por cromatografía en columna flash.

(E)-3-(3-(3-(2-(*tert*-butilamino)-1-(2-cianofenil)-2-oxoetoxi)-3-oxopropil)fenil)-acrilato de etilo (118a).



Utilizando el procedimiento general B, se obtuvo este compuesto como un aceite amarillo en 67% de rendimiento (escala 0.24 mmol) después de la purificación por CCF (20% AcOEt-Hexano). R_f : 0.3 (30% AcOEt-Hexano). *meta:otros* 75:25

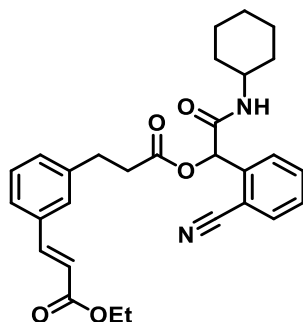
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.65 – 7.60 (m, 2H), 7.57 – 7.54 (m, 3H), 7.43 – 7.39 (m, 1H), 7.34 (dt, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 1H), 7.30 – 7.28 (m, 1H), 7.18 (dt, $J = 7.3, 1.5$ Hz, 1H), 6.38 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.28 – 4.21 (m, 2H), 2.99 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.83 – 2.78 (m, 2H), 1.32 (d, $J = 1.3$ Hz, 12H).

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 170.8, 167.0, 165.5, 144.4, 140.6, 139.4, 134.9, 133.6, 133.2, 130.3, 129.5, 129.3, 128.1, 127.3, 126.3, 118.6, 117.6, 111.1, 74.4, 60.6, 52.1, 35.4, 30.5, 28.6, 14.4.

IR ν (cm^{-1}): 3427, 3354, 3064, 2974, 2227, 1747, 1685, 1636, 1522, 1452, 1366, 1266, 1138, 1034, 982, 762, 688, 527, 449.

HRMS (DART, M^+) calc. Para $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 463.2233, encontrado: 463.2238.

(E)-3-(3-(3-(1-(2-cianofenil)-2-(ciclohexilamino)-2-oxoetoxi)-3-oxopropil)fenil)-acrilato de etilo (118b).



Utilizando el procedimiento general B, se obtuvo este compuesto usando 20 mol% *N*-acetil-glicina como un aceite amarillo en 60% de rendimiento (escala 0.24 mmol),

después de la purificación por CCF (30% AcOEt-Hexano). *R_f*: 0.3 (30% AcOEt-Hexano).
meta: otros 52:48

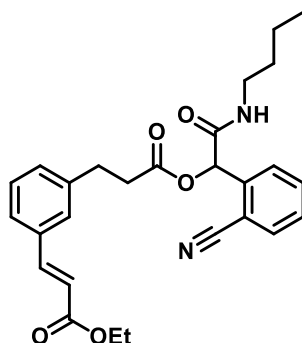
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.63 – 7.58 (m, 2H), 7.56 – 7.52 (m, 3H), 7.39 (tdd, *J* = 6.7, 2.8, 1.3 Hz, 1H), 7.34 – 7.22 (m, 4H), 6.36 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.21 (dd, *J* = 8.3, 5.0 Hz, 1H), 6.12 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 4.26 – 4.19 (m, 3H), 2.97 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.80 (tt, *J* = 7.3, 1.4 Hz, 2H), 1.92 – 1.74 (m, 3H), 1.71 – 1.51 (m, 4H), 1.30 (td, *J* = 7.1, 1.6 Hz, 4H), 1.20 – 1.09 (m, 1H).

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170.8, 167.0, 165.5, 144.4, 140.6, 139.2, 134.9, 133.6, 133.2, 130.3, 129.9, 129.5, 129.3, 128.1, 126.3, 118.6, 117.5, 111.2, 74.1, 60.6, 48.7, 35.3, 32.8, 30.5, 25.5, 24.8, 14.4.

IR ν (cm⁻¹): 3341, 3064, 2978, 2931, 2855, 2227, 1706, 1675, 1525, 1449, 1367, 1310, 1264, 1177, 1138, 1033, 762, 679, 553.

HRMS (DART, M⁺) calc. Para C₂₉H₃₃N₂O₅ [M+H]⁺ 489.2389, encontrado: 489.2381.

(*E*)-3-(3-(3-(2-(Butilamino)-1-(2-cianofenil)-2-oxoetoxi)-3-oxopropil)fenil)acrilato de etilo (118c).



Utilizando el procedimiento general B, se obtuvo este compuesto usando 20 mol% *N*-Acetil-glicina como un aceite amarillo en 65% de rendimiento (escala 0.24 mmol), después de la purificación por CCF (20% AcOEt-Hexano). *R_f*: 0.2 (30% AcOEt-Hexano).
meta: otros 38:62

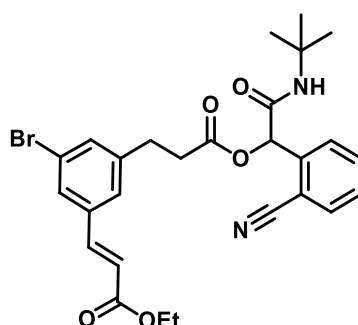
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.69 – 7.64 (m, 1H), 7.61 – 7.54 (m, 2H), 7.47 – 7.38 (m, 1H), 7.39 – 7.29 (m, 2H), 7.21 (dt, *J* = 7.6, 1.9 Hz, 1H), 6.40 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.27 (qd, *J* = 7.1, 1.7 Hz, 2H), 3.36 – 3.10 (m, 2H), 3.02 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.85 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 1.53 – 1.43 (m, 2H), 1.37 – 1.32 (m, 5H), 0.90 (td, *J* = 7.3, 1.8 Hz, 3H).

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170.8, 167.0, 166.4, 144.4, 140.6, 139.3, 139.1, 134.9, 133.6, 133.2, 130.3, 129.3, 128.1, 127.3, 126.3, 118.6, 117.5, 111.2, 74.1, 60.6, 39.5, 35.3, 31.5, 30.5, 20.1, 14.4, 13.8.

IR v (cm⁻¹): 3351, 3064, 2959, 2933, 2872, 2228, 1747, 1706, 1673, 1530, 1447, 1310, 1267, 1226, 1137, 1035, 981, 762, 687, 531.

HRMS (DART, M+) calc. Para C₂₇H₃₁N₂O₅ [M+H]⁺ 463.2233, encontrado: 463.2231.

(E)-3-(3-bromo-5-(3-(2-(*tert*-butilamino)-1-(2-cianofenil)-2-oxoetoxi)-3-oxopropil)-fenil)acrilato de etilo (118d).



Utilizando el procedimiento general B, se obtuvo este compuesto como un aceite amarillo en 47% de rendimiento (escala 0.24 mmol), después de la purificación por CCF (20% AcOEt-Hexano). R_f: 0.3 (30% AcOEt-Hexano). *meta:otros* 55:45

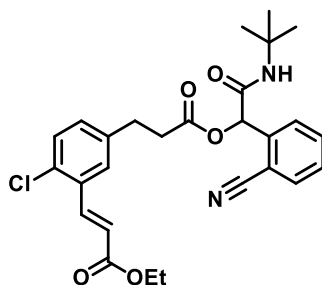
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.68 – 7.65 (m, 1H), 7.60 – 7.56 (m, 2H), 7.50 – 7.47 (m, 1H), 7.46 – 7.41 (m, 1H), 7.37 – 7.32 (m, 2H), 7.16 – 7.10 (m, 1H), 6.38 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.28 – 4.23 (m, 2H), 3.00 – 2.95 (m, 2H), 2.84 – 2.80 (m, 2H), 1.35 (m, 12H).

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 128.9, 129.5, 52.2, 60.8, 132.8, 133, 133.3, 133.6, 139.3, 110.9, 117.6, 14.4, 120.1, 142.7, 28.6, 121.2, 30.1, 165.4, 126.9, 35.1, 166.5, 129.3, 170.5, 128.4, 74.5

IR v (cm⁻¹): 3424, 3059, 2969, 2933, 2225, 1755, 1684, 1519, 1200, 1141, 1029, 904, 756, 687, 538, 446.

HRMS (DART, M+) calc. Para C₂₇H₃₀BrN₂O₅ [M+H]⁺ 541.1338, encontrado: 541.1343.

(E)-3-(5-(3-(2-(*tert*-butilamino)-1-(2-cianofenil)-2-oxoetoxi)-3-oxopropil)-2-clorofenil)acrilato de etilo (118e).



Utilizando el procedimiento general B, se obtuvo este compuesto luego de 48 horas de reacción como un aceite amarillo en 29% de rendimiento (escala 0.24 mmol), después de la purificación por CCF (25% AcOEt-Hexano). R_f : 0.3 (30% AcOEt-Hexano). *meta*: otros 84:16

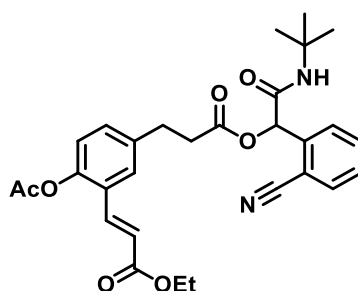
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.99 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.65 (td, $J = 8.0, 1.4$ Hz, 1H), 7.58 – 7.53 (m, 2H), 7.43 (ddt, $J = 7.5, 5.5, 1.6$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.13 – 7.09 (m, 1H), 6.37 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.28 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.97 (td, $J = 7.5, 2.4$ Hz, 2H), 2.83 – 2.78 (m, 2H), 1.34 (d, $J = 1.9$ Hz, 12H).

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 170.7, 166.5, 165.4, 140.2, 139.3, 139, 133.6, 133.2, 133.1, 132.8, 131.1, 130.3, 129.6, 129.3, 128.8, 127.6, 121.2, 117.6, 74.4, 60.8, 52.2, 35.3, 30.1, 28.6, 14.4.

IR ν (cm^{-1}): 3427, 3362, 2976, 2227, 1688, 1523, 1453, 1367, 1180, 1039, 764, 556, 454.

HRMS (DART, M^+) calc. Para $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{ClN}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 497.1843, encontrado: 497.1849.

(E)-3-(2-acetoxi-5-(3-(2-(*tert*-butilamino)-1-(2-cianofenil)-2-oxoetoxi)-3-oxopropil)-fenil)acrilato de etilo (118h).



Utilizando el procedimiento general B, se obtuvo este compuesto como un aceite naranja en 91% de rendimiento (escala 0.24 mmol) después de la purificación por CCF (40% AcOEt-Hexano). R_f : 0.3 (30% AcOEt-Hexano). *meta:otros* 80:20

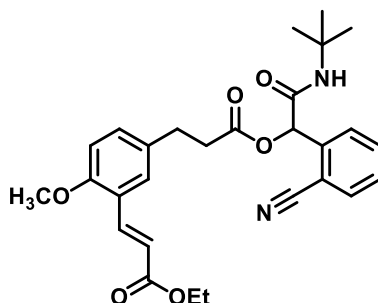
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.68 – 7.63 (m, 2H), 7.58 – 7.55 (m, 2H), 7.44 – 7.40 (m, 2H), 7.20 (dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.38 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.25 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.98 (dd, $J = 7.9, 6.0$ Hz, 2H), 2.81 (ddd, $J = 8.4, 7.1, 1.6$ Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.34 (d, $J = 1.3$ Hz, 12H).

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 170.8, 169.3, 166.7, 165.5, 148.0, 139.3, 138.1, 137.8, 133.6, 133.2, 131.1, 129.5, 129.3, 127.5, 127.2, 123.3, 120.6, 117.6, 111.1, 74.4, 60.7, 52.2, 35.4, 30.0, 28.6, 21.0, 14.4.

IR ν (cm^{-1}): 3426, 3364, 2975, 2935, 2227, 1752, 1687, 1636, 1523, 1367, 1178, 1034, 982, 903, 762, 555.

HRMS (DART, M^+) calc. Para $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 521.2287, encontrado: 521.2278.

(E)-3-(5-(3-(2-(*tert*-butilamino)-1-(2-cianofenil)-2-oxoetoxi)-3-oxopropil)-2-metoxifenil)acrilato de etilo (118i).



Utilizando el procedimiento general B, se obtuvo este compuesto como un aceite amarillo en 35% de rendimiento (escala 0.24 mmol), después de la purificación por CCF (25% AcOEt-Hexano). R_f : 0.2 (30% AcOEt-Hexano). *meta:otros* 93:07

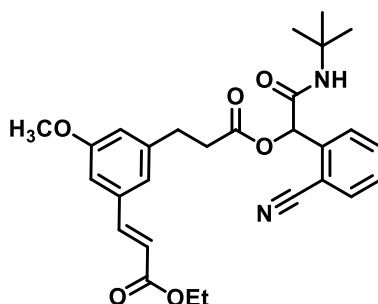
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.88 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 7.63 (ddd, $J = 7.7, 1.4, 0.7$ Hz, 1H), 7.59 – 7.52 (m, 2H), 7.44 – 7.37 (m, 1H), 7.29 – 7.25 (m, 1H), 7.14 (dd, $J = 8.4, 2.3$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.46 (dd, $J = 16.2, 0.6$ Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.25 (qd, $J = 7.1, 0.7$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.92 (dd, $J = 9.3, 7.1$ Hz, 2H), 2.81 – 2.75 (m, 2H), 1.33 (m, 12H).

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170.90, 167.5, 165.5, 157.1, 139.9, 139.4, 133.6, 133.1, 132.0, 131.3, 129.5, 129.2, 128.8, 123.5, 119.1, 117.6, 111.4, 111.1, 74.3, 60.4, 55.6, 52.1, 35.8, 29.8, 28.6, 14.5.

IR v (cm⁻¹): 3427, 3352, 2973, 2935, 2839, 2227, 1746, 1685, 1630, 1498, 1453, 1366, 1250, 1174, 1029, 988, 814, 759, 556, 452.

HRMS (DART, M+) calc. Para C₂₈H₃₃N₂O₆ [M+H]⁺ 493.2338, encontrado: 493.2335.

(E)-3-(3-(3-(2-(*tert*-butilamino)-1-(2-cianofenil)-2-oxoetoxi)-3-oxopropil)-5-metoxifenil)acrilato de etilo (118j).



Utilizando el procedimiento general B, se obtuvo este compuesto como un aceite amarillo en 41% de rendimiento (escala 0.24 mmol) después de la purificación por CCF (30% AcOEt-Hexano). *R_f*: 0.2 (30% AcOEt-Hexano). *meta:otros* 76:24

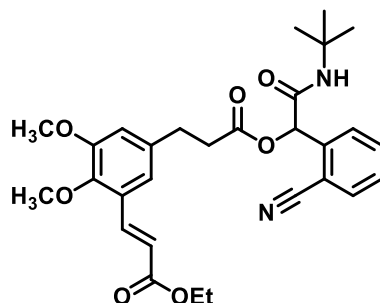
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.68 – 7.62 (m, 1H), 7.60 – 7.53 (m, 4H), 7.43 (ddq, *J* = 5.8, 2.5, 1.2 Hz, 1H), 6.88 (dt, *J* = 13.0, 1.7 Hz, 2H), 6.72 (ddd, *J* = 13.0, 2.4, 1.4 Hz, 2H), 6.37 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.30 – 4.20 (m, 2H), 3.78 (s, 2H), 2.96 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.87 – 2.75 (m, 2H), 1.34 (d, *J* = 1.0 Hz, 12H).

RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170.7, 166.9, 165.4, 160.1, 144.3, 142, 140.7, 133.5, 133.1, 129.5, 128.4, 120.8, 118.7, 117.5, 116.2, 114.9, 113.1, 110.9, 74.3, 60.5, 55.3, 52.1, 35.3, 30.5, 28.5, 14.3.

IR v (cm⁻¹): 3428, 3356, 2973, 2935, 2840, 2227, 1747, 1687, 1601, 1522, 1454, 1366, 1257, 1160, 1140, 1036, 982, 763, 556, 474.

HRMS (DART, M+) calc. Para C₂₈H₃₃N₂O₆ [M+H]⁺ 493.2338, encontrado: 493.2356.

(E)-3-(5-(3-(2-(*tert*-butilamino)-1-(2-cianofenil)-2-oxoetoxi)-3-oxopropil)-2,3-dimetoxifenil)acrilato de etilo (118k).



Utilizando el procedimiento general B, se obtuvo este compuesto como un aceite amarillo en 61% de rendimiento (escala 0.24 mmol), después de la purificación por CCF (30% AcOEt-Hexano). R_f : 0.2 (30% AcOEt-Hexano). *meta:otros* 100:00

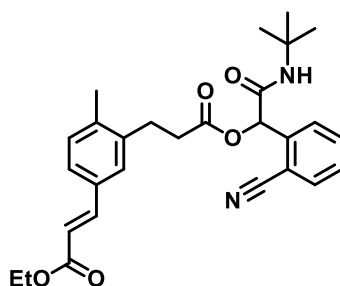
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.89 (dd, $J = 16.2, 0.5$ Hz, 1H), 7.64 (dtd, $J = 7.7, 1.6, 0.7$ Hz, 1H), 7.58 – 7.54 (m, 2H), 7.45 – 7.40 (m, 1H), 6.92 (dd, $J = 2.0, 0.6$ Hz, 1H), 6.76 – 6.73 (m, 1H), 6.41 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.26 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.82 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.95 – 2.90 (m, 2H), 2.83 – 2.78 (m, 2H), 1.33 (d, $J = 1.0$ Hz, 12H).

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171.1, 170.9, 167.2, 153.1, 149.0, 139.2, 133.6, 133.2, 133.1, 129.6, 129.5, 129.3, 129.2, 120.2, 118.8, 114.2, 111.7, 111.4, 74.3, 61.4, 60.5, 56.0, 52.1, 36.0, 30.5, 28.6, 14.4

IR ν (cm^{-1}): 3427, 3349, 2968, 2935, 2227, 1745, 1685, 1634, 1516, 1452, 1366, 1278, 1225, 1137, 1028, 761, 537.

HRMS (DART, M^+) calc. Para $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 523.2444, encontrado: 523.2435.

(E)-3-(3-(3-(2-(*tert*-butilamino)-1-(2-cianofenil)-2-oxoetoxi)-3-oxopropil)-4-metilfenil)acrilato de etilo (118l).



Utilizando el procedimiento general B, se obtuvo este compuesto como un aceite amarillo en 81% de rendimiento (escala 0.24 mmol), después de la purificación por CCF (20% AcOEt-Hexano). R_f : 0.4 (30% AcOEt-Hexano). *meta:otros* 100:00

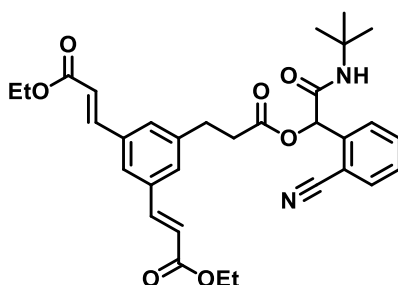
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.67 – 7.62 (m, 1H), 7.59 – 7.56 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.45 – 7.40 (m, 1H), 7.29 – 7.22 (m, 2H), 7.14 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.34 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.25 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.98 (dd, $J = 8.2, 6.4$ Hz, 2H), 2.81 – 2.75 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.35 – 1.30 (m, 12H).

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 170.9, 167.2, 165.5, 144.5, 139.4, 138.8, 138.7, 133.6, 133.2, 132.6, 131.1, 129.6, 129.3, 128.4, 126.3, 117.6, 117.5, 111.1, 74.4, 60.5, 52.1, 34.1, 28.6, 27.9, 19.4, 14.4.

IR ν (cm^{-1}): 3429, 3353, 2974, 2934, 2873, 2227, 1747, 1687, 1634, 1522, 1452, 1366, 1314, 1226, 1157, 1034, 983, 819, 762, 556.

HRMS (DART, M^+) calc. Para $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 477.2389, encontrado: 477.2386.

3,3'-(5-(3-(2-(*tert*-butilamino)-1-(2-cianofenil)-2-oxoetoxi)-3-oxopropil)-1,3-fenileno)(2*E*,2'*E*)-diacrilato de dietilo (119a).



Utilizando el procedimiento general B, se obtuvo este compuesto como subproducto en un aceite amarillo en rendimientos variados (Ver Tabla 1) (escala 0.24 mmol). R_f : 0.28 (30% AcOEt-Hexano).

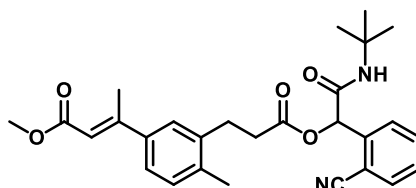
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.84 (dd, $J = 15.8, 2.3$ Hz, 1H), 7.60 – 7.54 (m, 1H), 7.53 – 7.48 (m, 3H), 7.42 – 7.29 (m, 2H), 6.38 – 6.30 (m, 2H), 6.15 – 6.10 (m, 1H), 6.00 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 4.20 (qt, $J = 7.2, 1.8$ Hz, 4H), 3.01 (ddt, $J = 47.9, 7.3, 3.3$ Hz, 2H), 2.80 – 2.68 (m, 2H), 1.26 (q, $J = 3.3, 2.7$ Hz, 15H).

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 170.7, 170.5, 166.7, 165.4, 143.5, 143.4, 140.3, 139.3, 135.6, 133.6, 133.2, 129.8, 129.5, 129.3, 127.5, 126.6, 125.8, 121.4, 119.6, 117.5, 111, 74.4, 60.7, 52.2, 35.2, 35, 30.3, 28.6, 27.9, 14.4

IR ν (cm^{-1}): 3427, 3356, 2977, 2935, 2227, 1704, 1635, 1523, 1451, 1366, 1266, 1161, 1034, 979, 855, 762, 525, 449.

HRMS (DART, M+) calc. Para $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 561.2600, encontrado: 561.2600.

(E)-3-(3-(3-(2-(*tert*-butilamino)-1-(2-cianofenil)-2-oxoetoxi)-3-oxopropil)-4-metilfenil)but-2-enoato de metilo (120a)



Utilizando el procedimiento general B, se obtuvo este compuesto como un aceite amarillo en 75% de rendimiento (escala 0.19 mmol) después de la purificación por CCF (25% AcOEt-Hexano). R_f : 0.2 (30% AcOEt-Hexano). *meta*: otros 63:37

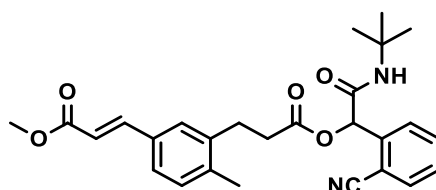
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.69 – 7.65 (m, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.47 – 7.42 (m, 1H), 7.18 – 7.13 (m, 1H), 7.06 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.25 – 6.22 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 2.99 (m, 2H), 2.82 – 2.74 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.36 (d, $J = 0.5$ Hz, 9H).

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171.1, 167.5, 165.5, 140.2, 139.6, 138.8, 138.0, 136.6, 134.0, 133.7, 133.2, 130.6, 129.6, 129.2, 127.3, 126.3, 117.6, 111.0, 74.4, 52.1, 52.0, 37.7, 34.4, 28.6, 28.1, 18.9.

IR ν (cm^{-1}): 3429, 3362, 2968, 2227, 1747, 1686, 1521, 1437, 1204, 1137, 1030, 947, 817, 762, 529, 454.

HRMS (DART, M+) calc. Para $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 477.2389, encontrado: 477.2394

(E)-3-(3-(3-(2-(*tert*-butilamino)-1-(2-cianofenil)-2-oxoetoxi)-3-oxopropil)-4-metilfenil)acrilato de metilo (120b).



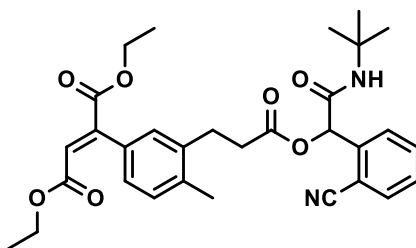
Utilizando el procedimiento general B, se obtuvo este compuesto como un aceite amarillo en 75% de rendimiento (escala 0.19 mmol), después de la purificación por CCF (25% AcOEt-Hexano). R_f : 0.2 (30% AcOEt-Hexano). *meta:otros* 94:06

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.93 – 7.86 (m, 1H), 7.63 (dt, $J = 7.7, 0.9$ Hz, 1H), 7.57 – 7.53 (m, 2H), 7.41 (ddd, $J = 7.6, 6.5, 2.3$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J = 8.4, 2.3$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.92 (dd, $J = 7.9, 5.7$ Hz, 2H), 2.78 (ddd, $J = 8.4, 6.9, 1.2$ Hz, 2H), 1.32 (s, 9H).

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 170.9, 167.9, 165.5, 157.1, 140.2, 139.4, 133.6, 133.2, 132.0, 131.4, 129.5, 129.2, 128.8, 123.4, 118.6, 117.6, 111.4, 111.1, 74.3, 55.6, 52.1, 51.7, 35.8, 29.8, 28.6.

IR ν (cm^{-1}): 3427, 3352, 3071, 2969, 2840, 2227, 1747, 1688, 1500, 1453, 1366, 1252, 1171, 1029, 816, 764, 556.

2-(3-(3-(2-(*tert*-butilamino)-1-(2-cianofenil)-2-oxoetoxi)-3-oxopropil)-4-metilfenil)-fumarato de dietilo (120c).



Utilizando el procedimiento general B, se obtuvo este compuesto como un aceite amarillo en 45% de rendimiento (escala 0.19 mmol) después de la purificación por CCF (25% AcOEt-Hexano). R_f : 0.2 (30% AcOEt-Hexano). *meta:otros* 100:00

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.66 (dt, $J = 7.7, 0.8$ Hz, 1H), 7.61 – 7.56 (m, 2H), 7.43 (ddd, $J = 7.7, 6.0, 2.8$ Hz, 1H), 7.27 – 7.14 (m, 3H), 6.22 (d, $J = 3.0$ Hz, 2H), 6.08 (s, 1H), 4.41 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.23 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.98 (dd, $J = 9.2, 7.4$ Hz, 2H), 2.79 – 2.72 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.40 – 1.28 (m, 15H).

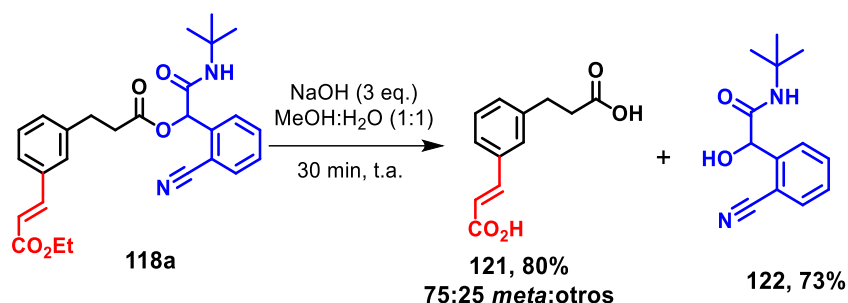
RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 170.8, 168.1, 165.4, 165.1, 148.6, 139.4, 139.2, 138.9, 133.6, 133.2, 131.4, 131.2, 129.5, 129.3, 126.8, 125.2, 117.6, 116.6, 111.0, 74.5, 61.9, 60.9, 52.2, 34.2, 28.6, 28.1, 19.3, 14.3, 14.1.

IR ν (cm^{-1}): 3428, 2976, 2933, 2227, 1715, 1687, 1522, 1452, 1368, 1339, 1158, 1031, 820, 761, 451.

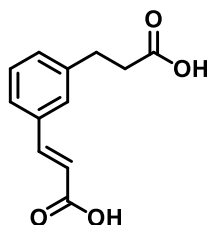
HRMS (DART, M+) calc. Para $C_{31}H_{37}N_2O_7$ $[M+H]^+$ 549.2600, encontrado: 549.2582.

8.3 Procedimiento general C: Hidrólisis del compuesto olefinado (118a).

Una disolución del aducto de Passerini **81a** (0.21 mmol, 1 eq.) y NaOH (0.64 mmol, 3 eq.) en MeOH:H₂O (1:1, 0.25 mol L⁻¹) se mantuvo en agitación durante 40 min a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le agregaron 2 mL de agua y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 3 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se les evaporó el disolvente a presión reducida, lográndose obtener el ácido carboxílico olefinado **121** en un 80%. Por otro lado, la fase acuosa se llevó a un pH de aproximadamente 1.0 mediante la adición de HCl (6 mol L⁻¹), observando la formación de **122** como un sólido blanco en 73 % de rto.



Ácido (*E*)-3-(3-(2-carboxietil)fenil)acrílico (121).



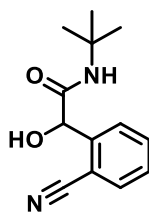
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12.27 (s, 2H), 7.86 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.58 – 7.48 (m, 2H), 7.35 – 7.25 (m, 2H), 6.51 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.84 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.57 (t, J = 7.7 Hz, 2H).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 174.2, 168.1, 144.5, 142.1, 134.7, 130.8, 129.3, 128.5, 126.6, 119.6, 35.4, 30.6.

IR ν (cm⁻¹): 2912, 2600, 1682, 1629, 1412, 1307, 1212, 919, 867, 808, 691, 546, 440.

HRMS (DART, M+) calc. Para $C_{12}H_{13}O_4$ $[M+H]^+$ 221.0813, encontrado: 221.0806.

***N*-(*tert*-butil)-2-(2-cianofenil)-2-hidroxiacetamida (122).**



73% de rendimiento, sólido blanco, R_f : 0.2 (40% AcOEt-Hexano). P.f.: 170 °C.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.79 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.57 (td, $J = 7.5, 1.1$ Hz, 1H), 7.49 (td, $J = 7.5, 0.9$ Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 1.31 (s, 9H).

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 166.5, 132.8, 129.5, 123.5, 80.7, 51.7, 28.6.

IR ν (cm^{-1}): 3267, 3151, 3079, 2969, 2927, 1657, 1541, 1467, 1363, 1221, 1037, 988, 829, 722, 654, 516, 431.

HRMS (DART, M^+) calc. Para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 233.1290, encontrado: 233.1280.

9. Anexo

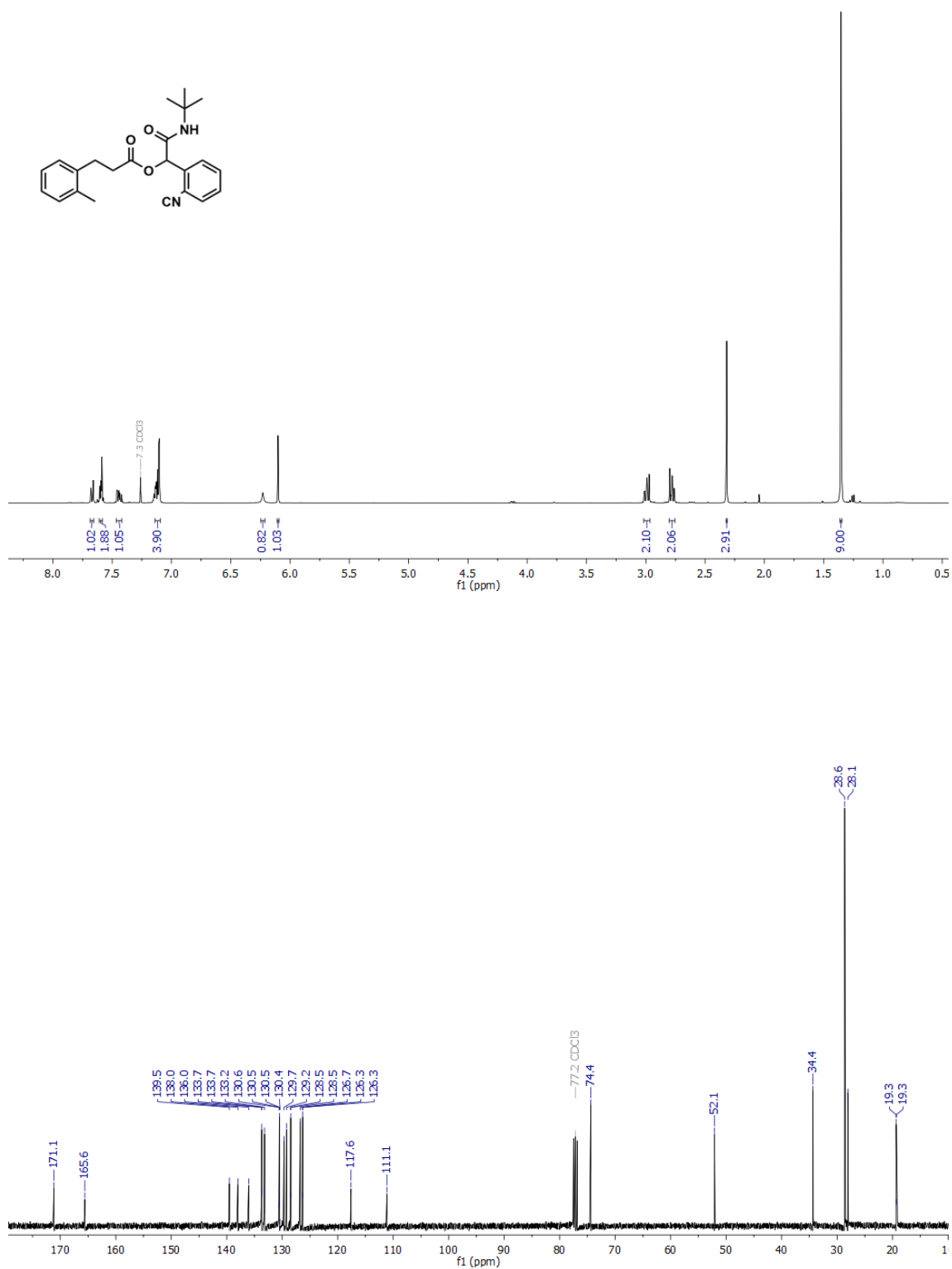


Figura 22 | Espectro de RMN de ^1H y ^{13}C (CDCl_3 , 400 MHz) del 3-(*o*-Tolil)propanoato de 2-(*tert*-butilamino)-1-(2-cianofenil)-2-oxoetilo (1171).

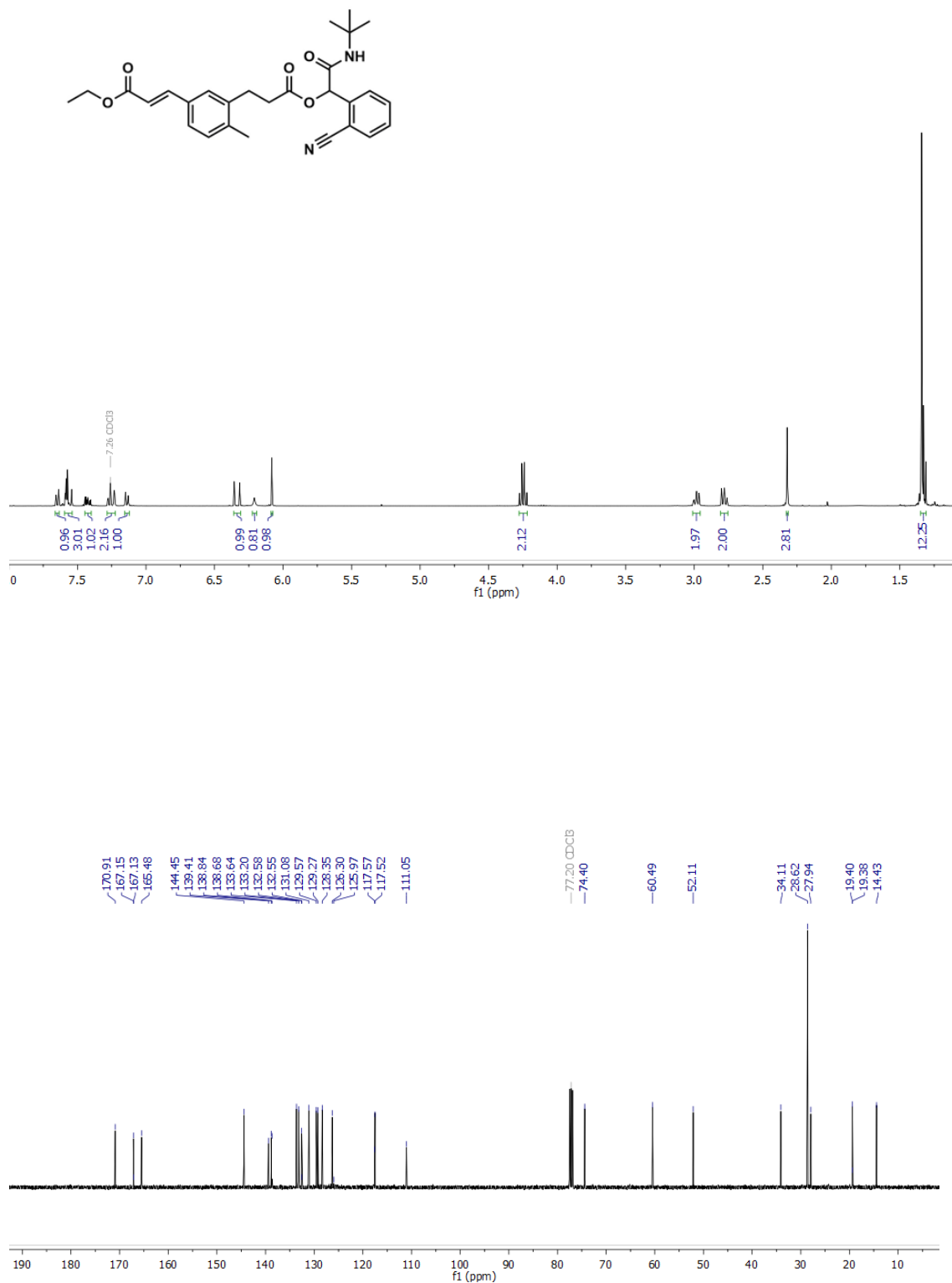


Figura 23 | Espectro de RMN de ^1H y ^{13}C (CDCl_3 , 400 MHz) del (*E*)-3-(3-(3-(2-(*tert*-butilamino)-1-(2-cianofenil)-2-oxoetoxi)-3-oxopropil)-4-metilfenil)acrilato de etilo (**117I**).

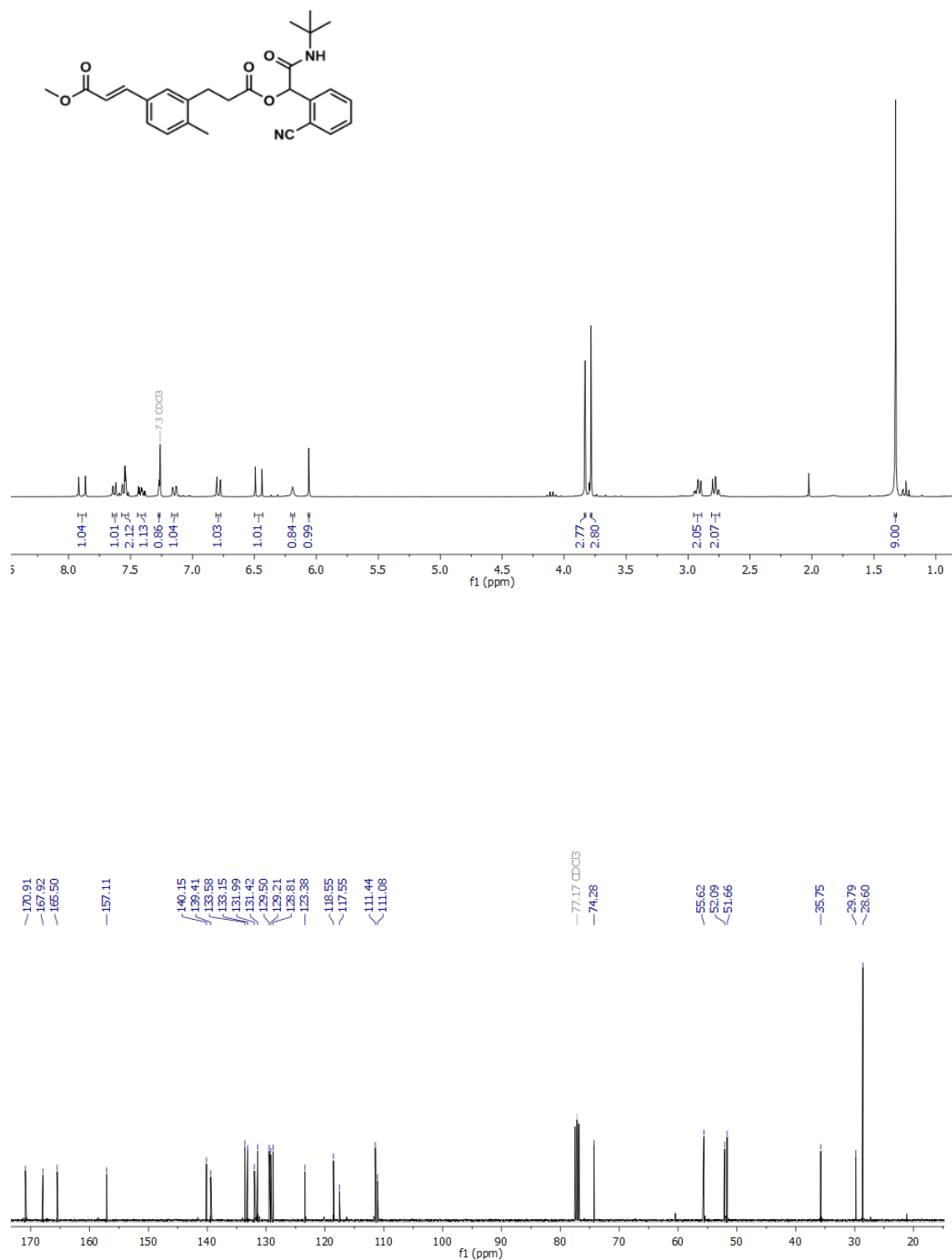


Figura 24 | Espectro de RMN de ¹H y ¹³C (CDCl₃, 400 MHz) del (*E*)-3-(3-(3-(2-(*tert*-butilamino)-1-(2-cianofenil)-2-oxoetoxi)-3-oxopropil)-4-metilfenil)acrilato de metilo (**120b**).

10. Referencias

- [1] Dyker, G. *Handbook of C-H Transformations: Applications in Organic Synthesis*; Wiley-VCH, 2005.
- [2] Okano, A.; Isley, N. A.; Boger, D. L. *Chem. Rev.* **2017**, *117* (18), 11952–11993.
- [3] Labinger, J. A.; Bercaw, J. E. *Nature* **2002**, *417* (6888), 507–514.
- [4] Rej, S.; Ano, Y.; Chatani, N. *Chem. Rev.* **2020**, *120* (3), 1788–1887.
- [5] Kim, D.-S.; Park, W.-J.; Jun, C.-H. *Chem. Rev.* **2017**, *117* (13), 8977–9015.
- [6] He, J.; Wasa, M.; Chan, K. S. L.; Shao, Q.; Yu, J.-Q. *Chem. Rev.* **2017**, *117* (13), 8754–8786.
- [7] Trofimenko, S. *Inorg. Chem.* **1973**, *12* (6), 1215–1221.
- [8] Ryabov, A. D. *Synthesis Stuttg.* **1985**, *1985* (03), 233–252.
- [9] Kleiman, J. P.; Dubeck, Michael. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85* (10), 1544–1545.
- [10] Cope, A. C.; Siekman, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87* (14), 3272–3273.
- [11] Engle, K. M.; Mei, T.-S.; Wasa, M.; Yu, J.-Q. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45* (6), 788–802.
- [12] Lyons, T. W.; Sanford, M. S. *Chem. Rev.* **2010**, *110* (2), 1147–1169.
- [13] Engle, K. M.; Yu, J.; Davies, H. M. L.; Xi, Z.; You, S.; Shi, Z. *Organic Chemistry-Breakthroughs and Perspectives*, Wiley-VCH. **2012**, 279–333.
- [14] Fujiwara, Y.; Jintoku, T.; Uchida, Y. *New J. Chem.* **1989**, *13*, 649–650.
- [15] Baudoin, O.; Herrbach, A.; Guéritte, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42* (46), 5736–5740
- [16] Zhang, F.-L.; Hong, K.; Li, T.-J.; Park, H.; Yu, J.-Q. *Science* **2016**, *351* (6270), 252–256.
- [17] Dai, H.-X.; Li, G.; Zhang, X.-G.; Stepan, A. F.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (20), 7567–7571.
- [18] Sinha, S. K.; Guin, S.; Maiti, S.; Biswas, J. P.; Porey, S.; Maiti, D. *Chem. Rev.* **2022**, *122* (6), 5682–5841.
- [19] Leow, D.; Li, G.; Mei, T.-S.; Yu, J.-Q. *Nature* **2012**, *486* (7404), 518–522.
- [20] Lee, S.; Lee, H.; Tan, K. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (50), 18778–18781.
- [21] Dey, A.; Sinha, S. K.; Achar, T. K.; Maiti, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58* (32), 10820–10843.
- [22] Bera, M.; Modak, A.; Patra, T.; Maji, A.; Maiti, D. *Org. Lett.* **2014**, *16* (21), 5760–5763.
- [23] Li, S.; Ji, H.; Cai, L.; Li, G. *Chem. Sci.* **2015**, *6* (10), 5595–5600.
- [24] Engle, K. M.; Wang, D.-H.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (40), 14137–14151.

- [25] Wang, D.-H.; Engle, K. M.; Shi, B.-F.; Yu, J.-Q. *Science* **2010**, 327(5963), 315–319.
- [26] Cheng, G.-J.; Yang, Y.-F.; Liu, P.; Chen, P.; Sun, T.-Y.; Li, G.; Zhang, X.; Houk, K. N.; Yu, J.-Q.; Wu, Y.-D. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136(3), 894–897.
- [27] Fang, L.; Saint-Denis, T. G.; Taylor, B. L. H.; Ahlquist, S.; Hong, K.; Liu, S.; Han, L.; Houk, K. N.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139(31), 10702–10714.
- [28] García, P. Olefinación *meta*-C(sp²)-H En Aductos de Passerini 3-CR Derivados de Ácidos Arilacéticos Asistida Por un Grupo Director de Tipo Nitrilo. Tesis de maestría. Universidad Nacional Autónoma de México, México, agosto 2022.
- [29] Török, B.; Schäfer, C.; Kokel, A. En *Heterogeneous Catalysis in Sustainable Synthesis*; Elsevier, 2022; pp 443–489.
- [30] Fan, W.; Verrier, C.; Wang, L.; Ahmar, M.; Tan, J.-N.; Popowycz, F.; Queneau, Y. En *Recent Trends in Carbohydrate Chemistry*; Elsevier, 2020; pp 73–100.
- [31] Hantzsch, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1881**, 14, 1637–1638.
- [32] Biginelli, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, 24(2), 2962–2967.
- [33] Mannich, C.; Krösche, W. *Arch. Pharm.* **1912**, 250(1), 647–667.
- [34] Passerini, M.; Simone, L. *Chem. Ital.* **1921**, 51(2), 126–129.
- [35] Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1959**, 71(11), 386–386.
- [36] Dömling, A. *J. Org. Chem.* **2023**, 88(9), 5242–5247.
- [37] Dömling, A. *Chem. Rev.* **2006**, 106(1), 17–89.
- [38] Polindara-García, L. A.; Juaristi, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, (6), 1095–1102.
- [39] Martinand-Lurin, E.; Dos Santos, A.; Robineau, E.; Retailleau, P.; Dauban, P.; Grimaud, L.; El Kaïm, L. *Molecules* **2016**, 21(9), 1257.
- [40] G. Neo, A.; F. Marcos, C. *Org. Lett.* **2018**, 20(13), 3875–3878.
- [41] Banfi, L.; Basso, A.; Lambruschini, C.; Moni, L.; Riva, R. *Chem. Heterocycle Compd.* **2017**, 53(4), 382–408.
- [42] Bossio, R.; Marcaccini, S.; Pepino, R.; Torroba, T. *Synthesis Stuttg.* **1993**, (08), 783–785.
- [43] Ma, G.-H.; Jiang, B.; Tu, X.-J.; Ning, Y.; Tu, S.-J.; Li, G. *Org. Lett.* **2014**, 16(17), 4504–4507.
- [44] Roche, S. P.; Faure, S.; El Blidi, L.; Aitken, D. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, (30), 5067–5078.
- [45] Owens, T. D.; Araldi, G.-L.; Nutt, R. F.; Semple, J. E. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42(36), 6271–6274.
- [46] Srinivas, D.; Satyanarayana, G. *Org. Lett.* **2021**, 23(19), 7353–7358.