



**UNIVERSIDAD JUÁREZ AUTÓNOMA DE TABASCO**  
**DIVISIÓN ACADÉMICA DE CIENCIAS BÁSICAS**



---

---

**SÍNTESIS DE ALQUINILSULFONAS Y  
OBTENCIÓN DE LA N,N-DIISOPROPIL-2-  
FENILACETAMIDA. UNA NUEVA SÍNTESIS DE  
AMIDAS**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE  
MAESTRO EN CIENCIAS  
CON ORIENTACIÓN EN  
QUÍMICA ORGÁNICA**

**PRESENTA**

**MARCO ANTONIO GUERRERO ROBLES**

**DIRECTORES**

**DR. CUAUHTÉMOC ALVARADO SÁNCHEZ  
DR. MIGUEL ANGEL VILCHIS REYES**

Cunduacán, Tab.

Septiembre 2019



UNIVERSIDAD JUÁREZ  
AUTÓNOMA DE TABASCO

"ESTUDIO EN LA DUDA. ACCIÓN EN LA FE"



División  
Académica  
de Ciencias  
Básicas



DIRECCIÓN


8 de agosto de 2019

Lic. Marco Antonio Guerrero Robles  
Pasante de la Maestría en Ciencias  
con Orientación en Química Orgánica  
Presente.

Por medio del presente y de la manera más cordial, me dirijo a Usted para hacer de su conocimiento que proceda a la impresión del trabajo titulado **"Síntesis de Alquil sulfonas y Obtención de la *N,N*-Diisopropil-2-Fenilacetamida. Una Nueva Síntesis de Amidas"**, en virtud de que reúne los requisitos para el EXAMEN PROFESIONAL POR TESIS DE MAESTRÍA para obtener el grado de Maestro en Ciencias con Orientación en Química Orgánica.

Sin otro particular, reciba un cordial saludo.

Atentamente.

  
Dr. Gerardo Delgadillo Piñón  
Director



DIVISIÓN ACADÉMICA DE  
CIENCIAS BÁSICAS

C.c.p.- Archivo  
Dr'GDP/Dr'JGPS/emt

## CARTA DE AUTORIZACIÓN

El que suscribe, autoriza por medio del presente escrito a la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco para que utilice tanto física como digitalmente la tesis de grado denominada **"SÍNTESIS DE ALQUINILSULFONAS Y OBTENCIÓN DE LA N,N-DIISOPROPIL-2-FENILACETAMIDA. UNA NUEVA SÍNTESIS DE AMIDAS"**, de la cual soy autor y titular de los Derechos de Autor.

La finalidad del uso por parte de la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco de la tesis antes mencionada, será única y exclusivamente para difusión, educación y sin fines de lucro; autorización que se hace de manera enunciativa mas no limitativa para subirla a la Red Abierta de Bibliotecas Digitales (RABID) y a cualquier otra red académica con las que la Universidad tenga relación institucional.

Por lo antes manifestado, libero a la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco de cualquier reclamación legal que pudiera ejercer respecto al uso y manipulación de la tesis mencionada y para los fines estipulados en este documento.

Se firma la presente autorización en la ciudad de Cunduacán, Tabasco a los veintiocho días del mes de agosto del año 2019.

AUTORIZÓ



LQ. MARCO ANTONIO GUERRERO ROBLES

172A18003

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.  
México.

*“Con la Sabiduría fundó Yahveh la tierra, consolidó  
los cielos con inteligencia; con su ciencia se  
abrieron océanos y las nubes destilan el rocío.”*

*Proverbios 3, 19-20*

El presente trabajo de tesis se desarrolló en el laboratorio de química orgánica del Centro de Investigación de Ciencia y Tecnología Aplicada de Tabasco (CICTAT) de la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco (UJAT), bajo la dirección de los doctores Cuauhtémoc Alvarado Sánchez y Miguel Angel Vilchis Reyes.

Se agradece en gran medida el apoyo económico de la beca CONACyT con número 492925, otorgada durante el periodo septiembre 2017 – agosto 2019.

## **Dedicatoria**

Dedico la presente tesis a Dios; al Padre por haber creado y consentirme, al Hijo por su sacrificio para expiación de mis errores y al Espíritu Santo por guiarme sabiamente. También a la Virgen María por cuidarme y enseñarme a adorar a Dios y seguir a Jesús.

También dedico este trabajo a mis padres Marco Antonio y María Dolores por ser mis héroes y ser un ejemplo de lucha y amor.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.  
México.

## **Agradecimientos**

Le agradezco a mis padres Marco Antonio y María Dolores por su amor, su apoyo y por todas las cosas valiosas que me han enseñado. A mis hermanos Carla Ivonne, Fernando y a nuestro hermano adoptivo, Erick Alejandro, por su cariño y las buenas experiencias que hemos pasado juntos.

Agradezco a mis asesores, los doctores Cuauhtémoc Alvarado y Miguel Vilchis, por guía, los conocimientos que me han otorgado, sus consejos, apoyo y, sobre todo, por su amistad. Le agradezco también a los miembros del comité revisor, los doctores Nancy Romero, Carlos Lobato, Oswaldo Hernández, Ever Blé y Miguel Vilchis por sus valiosas correcciones, que mejoraron sustancialmente este trabajo.

Quiero agradecer a Alam Hidalgo, Jesús Arias y Erick Escobar por acompañarme durante este camino de experiencias y aprendizaje, por sus consejos y por su valiosa amistad, que aprecio con mucho cariño. También a Erika Ramos por alentarme a seguir adelante, su apoyo y su gran aprecio hacia mí.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.  
México.



# Índice

Índice de Esquemas .....	III
Índice de Figuras .....	IV
Índice de Tablas .....	V
Índice de productos .....	VI
Resumen .....	1
Abstract .....	2
Introducción .....	3
I. Antecedentes.....	4
1.1. Alquinilsulfonas: nueva estrategia para la alquilación de alquinos .....	5
1.2. Uso de CAN para la síntesis de alquinilsulfonas.....	8
1.3. Síntesis de amidas a partir de alquinos .....	9
1.3.1. Aminocarbonilación .....	10
1.3.2. Alquilación terminal - oxidación.....	11
1.4. Inaminas.....	12
II. Marco Teórico.....	14
2.1. Nuevos métodos de síntesis de amidas.....	16
2.1.1. Amidación por acilación de aminas enmascaradas .....	16
2.1.2. Nuevas reacciones de acilación de aminas.....	17
2.2. Espectros $^1\text{H}$ de las amidas en RMN.....	20
III. Justificación .....	22
IV. Objetivos .....	23
4.1. Objetivo general .....	23
4.2. Objetivos específicos.....	23
V. Resultados y discusión .....	24
5.1. Diseño de síntesis .....	24
5.1.1. Síntesis de alquinilsulfonas.....	24
5.1.2. Síntesis de la <i>N,N</i> -diisopropil-2-fenilacetamida ( <b>8</b> ) .....	30
5.2. Espectros de resonancia magnética nuclear.....	32
5.2.1. Espectros de RMN del 4-((feniletinil)sulfonyl)-1-metilbenceno .....	32
5.2.2. Espectros de RMN del <i>N,N</i> -diisopropil-2-fenilacetamida ( <b>8</b> ) .....	38
VI. Conclusiones.....	47
VII. Perspectivas .....	48
VIII. Parte experimental .....	49

8.1.	Métodos generales .....	49
8.2.	Métodos de preparación .....	50
8.2.1.	Método de preparación general de las alquilisulfonas.....	50
8.2.2.	Método de preparación de la <i>N,N</i> -diisopropil-2-fenilacetamida ( <b>8</b> ).....	52
IX.	Anexo.....	53
X.	Referencias .....	86

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.  
México.

## Índice de Esquemas

<b>Esquema 1.</b> Logros generales para el acoplamiento $Csp-Csp^2$ .....	5
<b>Esquema 2.</b> Alquilación del anisol usando una alquiniilsulfona .....	6
<b>Esquema 3.</b> Síntesis de 1,3-diinos. Rendimientos entre paréntesis .....	7
<b>Esquema 4.</b> Adición de un sulfinato a una oleofina promovida por CAN. ....	9
<b>Esquema 5.</b> Procedimiento general para la síntesis de alquiniilsulfonas. ....	9
<b>Esquema 6.</b> Categorías generales de síntesis de aminas a partir de alquinos. ....	10
<b>Esquema 7.</b> Síntesis de acrilamidas usando un catalizador de paladio.....	10
<b>Esquema 8.</b> Cambio de las condiciones de la aminocarbonilación para dirigir la reacción a un solo producto. ....	11
<b>Esquema 9.</b> Síntesis de amidas a partir de un alquino terminal, una sulfonilazida y agua catalizada por yoduro de cobre (CuI). ....	12
<b>Esquema 10.</b> Uso de diacetato de iodobenceno para la síntesis de amidas .....	12
<b>Esquema 11.</b> Efecto resonante de las inamidas.....	13
<b>Esquema 12.</b> Mecanismo de hidrólisis de las inaminas.....	13
<b>Esquema 13.</b> Método general para síntesis de amidas. ....	14
<b>Esquema 14.</b> Representación de la síntesis de péptidos en fase sólida.....	15
<b>Esquema 15.</b> Síntesis de péptidos por ligación química nativa. Los fragmentos 1 y 2 precursores generalmente se obtienen usando la técnica de fase sólida.....	15
<b>Esquema 16.</b> Síntesis de amidas secundarias y terciarias a partir de isonitrilos y ácidos carboxílicos.....	16
<b>Esquema 17. a)</b> Síntesis de amidas a partir de un tioácido y una azida. <b>b)</b> Reacción entre un tioácido y un isocianato para la producción de amidas. ....	17
<b>Esquema 18.</b> Esquema general de la síntesis de amidas usando ácidos borónicos. Abajo algunos de los ácidos más empleados. ....	17
<b>Esquema 19.</b> Síntesis de amidas usando un organocatalizador NHC.....	18
<b>Esquema 20.</b> Síntesis de amidas por oxidación de aminas usando un organocatalizador NHC.....	19
<b>Esquema 21.</b> Ejemplo del uso de metales en la oxidación de aminas.....	19
<b>Esquema 22.</b> Uso de alquinos para la formación de amidas con el uso de un catalizador metálico. ....	20
<b>Esquema 23.</b> Resonancia en las amidas. ....	20
<b>Esquema 24.</b> Mecanismo anti-Michael de adición de un nucleófilo a una alquiniilsulfona.....	22
<b>Esquema 25.</b> Mecanismo de formación de alquiniilsulfonas .....	29
<b>Esquema 26.</b> Resonancia de los radicales en el anillo de benceno sustituido .....	30
<b>Esquema 27.</b> Resonancia de la amida en la <i>N,N</i> -diisopropil-2-fenilacetamida ( <b>8</b> ).....	40

## Índice de Figuras

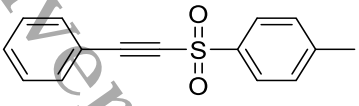
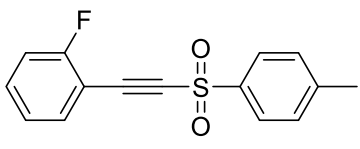
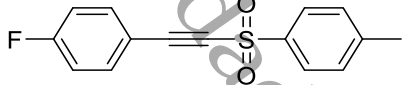
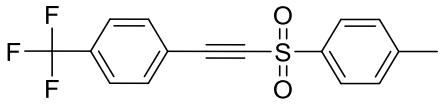
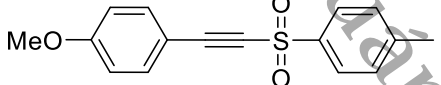
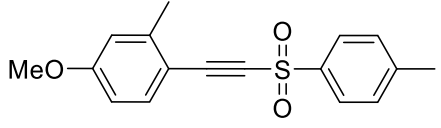
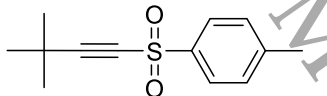
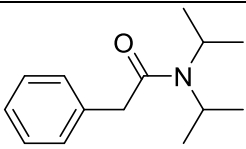
<b>Figura 1.</b> Productos alquilados por García y Alemán con su rendimiento.....	6
<b>Figura 2.</b> Heterociclos de interés biológico sintetizados por García y Alemán.....	7
<b>Figura 3.</b> Moléculas sintetizadas por Ruano y Yuste y ejemplos de ciclos intramoleculares.....	8
<b>Figura 4.</b> Espectro de $^1\text{H}$ de la <i>N,N</i> -dimetilformamida a 300 MHz.....	21
<b>Figura 5.</b> Desplazamiento químico (Hz) vs temperatura de la <i>N,N</i> -diisopropilformamida (DIPF) y <i>N,N</i> -dietilformamida (DEF); □, desplazamiento químico de CH en DIPF; ○ desplazamiento químico de $\text{CH}_3$ en DEF; △ desplazamiento químico de $\text{CH}_2$ en DEF.....	21
<b>Figura 6.</b> $\beta$ -yodosulfona, intermediario en la síntesis de alquinilsulfonas.....	26
<b>Figura 7.</b> Espectro de $^1\text{H}$ del 4-((feniletinil)sulfonyl)-1-metilbenceno.....	33
<b>Figura 8.</b> Espectro DEPTQ del 4-((feniletinil)sulfonyl)-1-metilbenceno.....	35
<b>Figura 9.</b> Espectro HSQC del 4-((feniletinil)sulfonyl)-1-metilbenceno.....	37
<b>Figura 10.</b> Ampliación del espectro HSQC del 4-((feniletinil)sulfonyl)-1-metilbenceno.....	38
<b>Figura 11.</b> Espectro de $^1\text{H}$ de la <i>N,N</i> -diisopropil-2-fenilacetamida ( <b>8</b> ).....	39
<b>Figura 12.</b> Ampliación de los dobletes del espectro $^1\text{H}$ de la <i>N,N</i> -diisopropil-2-fenilacetamida ( <b>8</b> ).....	40
<b>Figura 13.</b> Ampliación de los multipletes del espectro $^1\text{H}$ de la <i>N,N</i> -diisopropil-2-fenilacetamida ( <b>8</b> ).....	41
<b>Figura 14.</b> Espectro DEPTQ de la <i>N,N</i> -diisopropil-2-fenilacetamida ( <b>8</b> ).....	43
<b>Figura 15.</b> Espectro HSQC de la <i>N,N</i> -diisopropil-2-fenilacetamida ( <b>8</b> ).....	45
<b>Figura 16.</b> Ampliación del espectro HSQC de la <i>N,N</i> -diisopropil-2-fenilacetamida ( <b>8</b> )....	46
<b>Figura 17.</b> Espectro RMN HSQC de la alquinilsulfona <b>1</b> .....	56
<b>Figura 18.</b> Ampliación del espectro del experimento HSQC de la alquinilsulfona <b>1</b> .....	57
<b>Figura 19.</b> Espectro RMN de $^1\text{H}$ y ampliación de la alquinilsulfona <b>2</b> .....	58
<b>Figura 20.</b> Espectro RMN DEPTQ de la alquinilsulfona <b>2</b> .....	59
<b>Figura 21.</b> Espectro RMN HSQC de la alquinilsulfona <b>2</b> .....	60
<b>Figura 22.</b> Ampliación del espectro del experimento HSQC de la alquinilsulfona <b>2</b> .....	61
<b>Figura 23.</b> Espectro RMN de $^1\text{H}$ y ampliación de la alquinilsulfona <b>3</b> .....	62
<b>Figura 24.</b> Espectro RMN DEPTQ de la alquinilsulfona <b>3</b> .....	63
<b>Figura 25.</b> Espectro RMN HSQC de la alquinilsulfona <b>3</b> .....	64
<b>Figura 26.</b> Ampliación del espectro del experimento HSQC de la alquinilsulfona <b>3</b> .....	65
<b>Figura 27.</b> Espectro RMN de $^1\text{H}$ y ampliación de la alquinilsulfona <b>4</b> .....	66
<b>Figura 28.</b> Espectro RMN DEPTQ de la alquinilsulfona <b>4</b> .....	67
<b>Figura 29.</b> Espectro RMN HSQC de la alquinilsulfona <b>4</b> .....	68

<b>Figura 30.</b> Ampliación del espectro del experimento HSQC de la alquinilsulfona <b>4</b> .....	69
<b>Figura 31.</b> Espectro RMN de <sup>1</sup> H y ampliación de la alquinilsulfona <b>5</b> .....	70
<b>Figura 32.</b> Espectro RMN DEPTQ de la alquinilsulfona <b>5</b> .....	71
<b>Figura 33.</b> Espectro RMN HSQC de la alquinilsulfona <b>5</b> .....	72
<b>Figura 34.</b> Ampliación del espectro del experimento HSQC de la alquinilsulfona <b>5</b> .....	73
<b>Figura 35.</b> Espectro RMN de <sup>1</sup> H y ampliación de la alquinilsulfona <b>6</b> .....	74
<b>Figura 36.</b> Espectro RMN DEPTQ de la alquinilsulfona <b>6</b> .....	75
<b>Figura 37.</b> Espectro RMN HSQC de la alquinilsulfona <b>6</b> .....	76
<b>Figura 38.</b> Ampliación del espectro del experimento HSQC de la alquinilsulfona <b>6</b> .....	77
<b>Figura 39.</b> Espectro RMN de <sup>1</sup> H y ampliación de la alquinilsulfona <b>7</b> .....	78
<b>Figura 40.</b> Espectro RMN DEPTQ de la alquinilsulfona <b>7</b> .....	79
<b>Figura 41.</b> Espectro RMN HSQC de la alquinilsulfona <b>7</b> .....	80
<b>Figura 42.</b> Ampliación del espectro del experimento HSQC de la alquinilsulfona <b>7</b> .....	81
<b>Figura 43.</b> Espectro RMN HSQC de la <i>N,N</i> -diisopropil-2-fenilacetamida ( <b>8</b> ).....	84
<b>Figura 44.</b> Ampliación del espectro del experimento HSQC de la <i>N,N</i> -diisopropil-2-fenilacetamida ( <b>8</b> ).....	85

## Índice de Tablas

<b>Tabla 1.</b> Primeros ensayos de la síntesis de alquinilsulfonas usando la metodología de Nair modificada. Rendimientos entre paréntesis.....	24
<b>Tabla 2.</b> Pruebas realizadas para mejorar las condiciones de reacción iniciales. ....	25
<b>Tabla 3.</b> Primeras alquinilsulfonas sintetizadas con su rendimiento. ....	26
<b>Tabla 4.</b> Alquinilsulfonas obtenidas al finalizar el proyecto con su rendimiento.....	28
<b>Tabla 5.</b> Optimización de la síntesis de la <i>N,N</i> -diisopropil-2-fenilacetamida ( <b>8</b> ). ....	31
<b>Tabla 6.</b> Análisis del espectro de <sup>1</sup> H del 4-((feniletinil)sulfonyl)-1-metilbenceno.....	34
<b>Tabla 7.</b> Análisis del espectro de DEPTQ del 4-((feniletinil)sulfonyl)-1-metilbenceno .....	36
<b>Tabla 8.</b> Análisis del espectro de <sup>1</sup> H de la <i>N,N</i> -diisopropil-2-fenilacetamida ( <b>8</b> ).....	39
<b>Tabla 9.</b> Análisis del espectro DEPTQ de la <i>N,N</i> -diisopropil-2-fenilacetamida ( <b>8</b> ).....	43

## Índice de productos

 <b>1</b>	 <b>2</b>
 <b>3</b>	 <b>4</b>
 <b>5</b>	 <b>6</b>
 <b>7</b>	 <b>8</b>

## Resumen

El grupo funcional amida es de gran interés en la industria y en diversas áreas de la ciencia; como biología, química, bioquímica y farmacología. La síntesis de amidas ha seguido una metodología muy general y bastante conocida durante mucho tiempo. Sin embargo, actualmente se aboga por la necesidad de desarrollar nuevos métodos de síntesis, con alta economía atómica, como el principal reto de la química orgánica sintética.

Las alquínilsulfonas son compuestos azufrados que recientemente han llamado la atención de los químicos sintéticos por su capacidad de ser añadidas a otras estructuras orgánicas y, posteriormente, ser transformadas en otro grupo funcional. Recientemente se ha redescubierto que estas moléculas pueden sufrir reacciones anti-Michael cuando se hacen reaccionar con nucleófilos fuertes, por lo cual, en esta tesis se dan los primeros pasos en el diseño de una nueva metodología para la síntesis de amidas, utilizando alquínilsulfonas como materia prima.

En la primera parte de este proyecto se optimizó la síntesis de alquínilsulfonas utilizando CAN como iniciador radicalario, lográndose obtener siete diferentes alquínilsulfonas. Utilizando una de las alquínilsulfonas sintetizadas como materia prima, se sintetizó la *N,N*-diisopropil-2-fenilacetamida. La obtención de esta amida representa un primer paso importante en el desarrollo de una nueva síntesis de amidas, que permite su obtención a partir de materias primas poco convencionales y libre de metales de transición. Los resultados obtenidos durante el desarrollo del trabajo, demuestran la factibilidad para el desarrollo de una nueva síntesis de amidas.

## Abstract

The amide functional group is of great interest in industry and various areas of science; such as biology, chemistry, biochemistry and pharmacology. The synthesis of amides has followed a very general and well-known methodology for a long time. However, nowadays the need for the development of new synthetic methodologies, with high atom-economy as the main challenge of synthetic organic chemistry has been advocated.

Alkynyl sulfones are sulfur-containing compounds that have recently attracted the attention of synthetic organic chemists, for their ability of addition to diverse organic structures, and posterior transformation into different functional groups. Recently, it was rediscovered that these molecules can suffer *anti*-Michael reactions when reacting with strong nucleophiles. Therefore, in this thesis the first steps for the development of a new methodology for the synthesis of amides using alkynyl sulfones as starting material is shown.

In this project, the synthesis of alkynyl sulfones was optimized using CAN as a radical initiator, wherewith seven different alkynyl sulfones were obtained. Thus, when using one of them as starting material, *N,N*-diisopropyl-2-phenylacetamide was synthesized. Obtention of this amide represents an important first step in the development of a new methodology for the synthesis of amides, using unconventional starting materials and transition metals free. Results obtained during the development of this work, demonstrate the feasibility for the development of a new amide synthesis.



## Introducción

En esta tesis se presenta el trabajo de investigación que se llevó a cabo para la obtención de siete alquínilsulfonas y la *N,N*-diisopropil-2-fenilacetamida. Las alquínilsulfonas se sintetizaron con la intención de desarrollar una nueva metodología para la síntesis de amidas. Aunque no se logró desarrollar completamente la metodología, los resultados muestran que sí es posible obtener amidas a partir de alquínilsulfonas.

La tesis está dividida en nueve secciones principales que se describirán a continuación.

- Antecedentes: en esta sección se destaca la importancia sintética de las alquínilsulfonas, se describen algunos métodos existentes de síntesis de amidas a partir de alquinos y se explica lo que son las inaminas.
- Marco teórico: se centra en la importancia de las amidas, la necesidad de nuevos métodos de síntesis y los nuevos métodos que han surgido en respuesta a esa necesidad.
- Justificación: se exponen las razones por las cuáles se pensó que la realización del proyecto era factible. Estas suposiciones se confirmaron al finalizar el mismo.
- Objetivos: se describen los objetivos del proyecto.
- Resultados y discusión: se presentan los resultados obtenidos durante el proyecto; se analizan y se justifican. También se demuestra que se obtuvo la amida **8** comparando los espectros de RMN de la alquínilsulfona **1** y la amida.
- Conclusiones: se muestran las conclusiones a las que se llegaron al finalizar el proyecto.
- Perspectivas: se hacen recomendaciones para el seguimiento del proyecto a futuro.
- Parte experimental: se explican los métodos de síntesis llevados a cabo durante el proyecto.
- Anexos: en esta sección se encuentra el conjunto de espectros de RMN de todos los productos sintetizados.

## I. Antecedentes

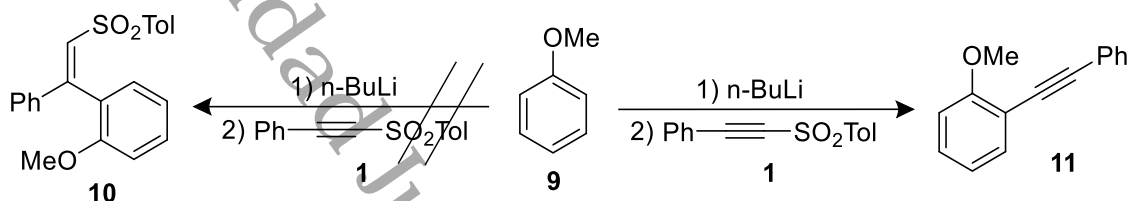
Los alquinos son hidrocarburos insaturados que se caracterizan por su enlace triple  $C\equiv C$ . Son ampliamente utilizados en el área de síntesis de compuestos orgánicos por su capacidad de generar enlaces  $C-C$ ,  $C-H$ ,  $C-OH$  o  $C-X$  (donde X representa un halógeno) que después pueden ser transformados en otros grupos funcionales.<sup>[1]</sup> Quizás el alquino más conocido en la industria es el acetileno, usado en combinación con oxígeno para soldar, hacer cortes a metales o aleaciones de metales.<sup>[2]</sup>

Un problema presente en las síntesis es la necesidad de activar los alquinos, pues con una energía total de enlace de 839 kJ/mol, el enlace  $C\equiv C$  de los alquinos es altamente estable y poco reactivo termodinámicamente.<sup>[1]</sup>

Recientemente, se ha incrementado el interés de estos compuestos en la síntesis de productos naturales bioactivos; ya que pueden ser insertados en estructuras biológicas y después ser transformados en otros grupos funcionales.<sup>[3]</sup> Por ello, han surgido distintas estrategias para el acoplamiento  $Csp-Csp^3$  y  $Csp-Csp^2$ . Los métodos para producir acoplamientos  $Csp-Csp^3$ , de forma general, consisten en reacciones de adición entre un halogenuro de alquilo y un alquino,<sup>[4]</sup> siendo muy efectivos cuando se utilizan compuestos alquílicos primarios, pero no así para los secundarios y terciarios.<sup>[5]</sup> Para la formación de enlaces  $Csp-Csp^2$  existen tres procedimientos (Esquema 1);<sup>[3]</sup> la reacción de Sonogashira es de las más estudiadas y conocidas (Esquema 1a). Consiste en la reacción entre un halogenuro de arilo o vinilo con un alquino terminal en presencia de un catalizador de paladio (0) y una fuente de cobre como co-catalizador. Su desventaja es que se limita a los halogenuros disponibles y necesita de condiciones especiales para los acoplamientos; por ejemplo, los componentes aromáticos deben ser ricos en electrones.<sup>[6]</sup>



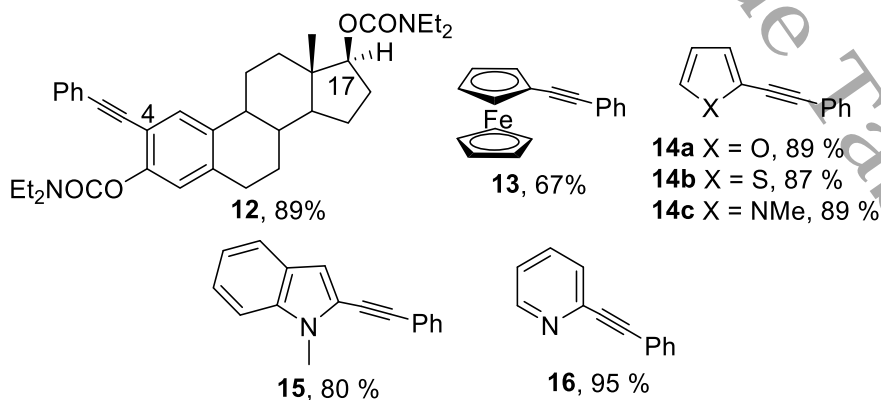
En el 2012, García y Alemán tuvieron la intención de sintetizar el producto **10** (Esquema 2), por medio de una adición tipo Michael entre el anisol **9** y la alquiniilsulfona **1** usando  $n\text{-BuLi}$  como agente activante de la posición *orto* del anisol. Sin embargo, se obtuvo el producto anti-Michael **11**, redescubriendo (antes reportada por Truce y Eisch en 1979 y 1985 respectivamente)<sup>[15,16]</sup> una estrategia no explorada antes para llevar a cabo alquilaciones del tipo  $Csp-Csp^2$ .<sup>[3]</sup>



**Esquema 2.** Alquilación del anisol usando una alquiniilsulfona.<sup>[3]</sup>

Las ventajas de esta síntesis, como su corto tiempo de reacción (5 min) y el uso de condiciones suaves de reacción ( $-78^\circ\text{C}$ , THF), la han convertido en una forma atractiva de alquilar compuestos aromáticos.<sup>[3]</sup>

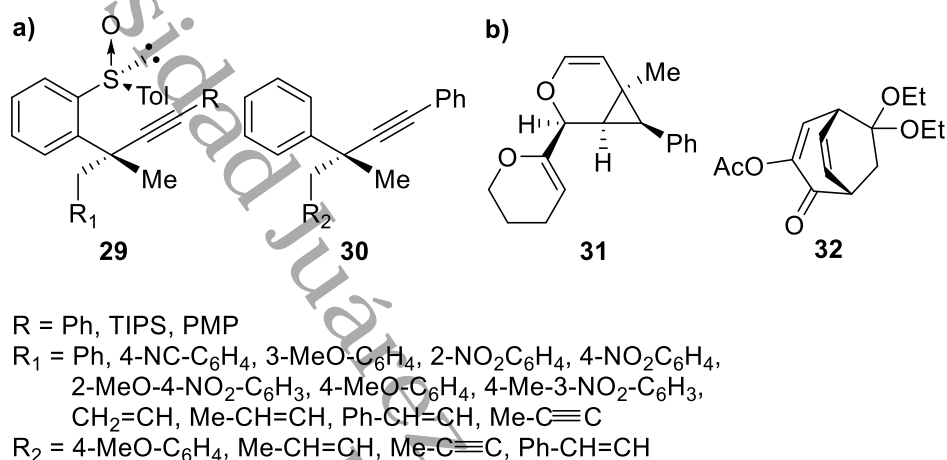
Algunos compuestos sintetizados por García y Alemán son los que se muestran en la Figura 1. El compuesto **12** es el estradiol funcionalizado en el C-4, una posición no explorada antes. El producto **13** se trata de un ferroceno, utilizado para la síntesis de nuevos materiales. Por último, se muestran los productos de la alquilación de heterociclos, los compuestos **14a-c**, **15** y **16**. Los heterociclos son importantes por ser intermediarios sintéticos de biomoléculas activas, y su alquilación aporta más opciones de funcionalización y acoplamientos.<sup>[17]</sup>



**Figura 1.** Productos alquilados por García y Alemán con su rendimiento.<sup>[17]</sup>



Un trabajo colaborativo entre García y Yuste del mismo año presentó la síntesis de 1,5-eninos, 1,5-diinos y 1,4-arilalquinos (derivados de **30**) con centros cuaternarios propargílicos enantiopuros (Figura 3a).<sup>[21]</sup> Estos compuestos son interesantes sintéticamente por su capacidad para formar ciclos intramoleculares, como los que se observan en la Figura 3b (**31** y **32**).<sup>[22,23]</sup>



**Figura 3.** Moléculas sintetizadas por Ruano y Yuste y ejemplos de ciclos intramoleculares.<sup>[21–23]</sup>

## 1.2. Uso de CAN para la síntesis de alquinilsulfonas

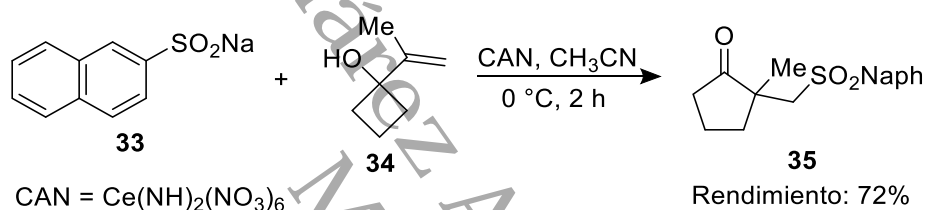
Los acoplamientos carbono-carbono y carbono-heteroátomo son las reacciones centrales en la síntesis orgánica, pues permiten el desarrollo de nuevas moléculas. Entre los diversos métodos existentes para conseguir este tipo de acoplamientos, las reacciones de transferencia de un solo electrón (SET por sus siglas en inglés) son las más importantes.<sup>[24]</sup>

Muchos procedimientos SET en química, electroquímica y fotoquímica<sup>[25–28]</sup> involucran el uso de sales de metales de gran valencia como el manganeso (III), cerio (IV), cobalto (III), vanadio (V) e hierro (III); siendo el manganeso el metal más empleado y con mayor interés por parte de los químicos sintéticos. En este contexto, los reactivos de cerio surgen como remplazo del manganeso en las reacciones SET.<sup>[24]</sup>

El reactivo derivado de cerio más utilizado en la química orgánica es el nitrato de amonio cerio IV (CAN). Su aceptación es atribuida a su potencial de +1.61 V

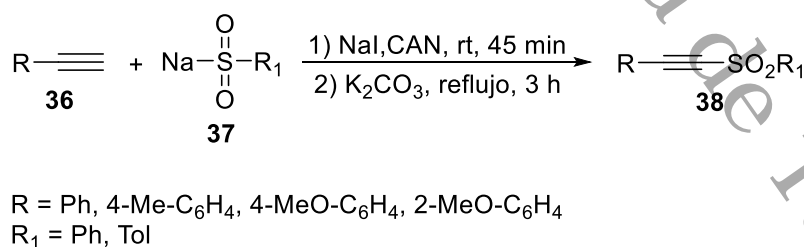
(tomando como referencia un electrodo de hidrógeno), baja toxicidad, estabilidad al aire, fácil manejo y capacidad de disolverse en diversos disolventes orgánicos.<sup>[29]</sup>

Los sulfinatos pueden oxidarse fácilmente en condiciones suaves de reacción con CAN para generar radicales sulfonilo, los cuales sólo podrían obtenerse con el uso de condiciones fotolíticas o por la acción de peróxidos. En 1994, Narasaka y colaboradores estudiaron la adición de sulfinatos a diferentes olefinas, comparando la eficiencia del uso de manganeso y cerio como agentes de transferencia.<sup>[30]</sup> En 1996, el mismo grupo evaluó reacciones de adición de sulfinatos a éteres vinílicos y a alcoholes 1-vinilcíclicos (**34**) usando CAN como iniciador radicalario (Esquema 4).<sup>[31]</sup>



**Esquema 4.** Adición de un sulfinato a una olefina promovida por CAN.<sup>[31]</sup>

Más recientemente Nair, en el 2002, describió la reacción entre una sal de sulfinato y un alquino terminal promovida por CAN como agente iniciador para la síntesis de yodovinilsulfonas. En un segundo paso, estos intermediarios son sometidos a una deshidrohalogenación con carbonato de potasio que da lugar a las alquiniilsulfonas **38** (Esquema 5).<sup>[32]</sup>



**Esquema 5.** Procedimiento general para la síntesis de alquiniilsulfonas.<sup>[32]</sup>

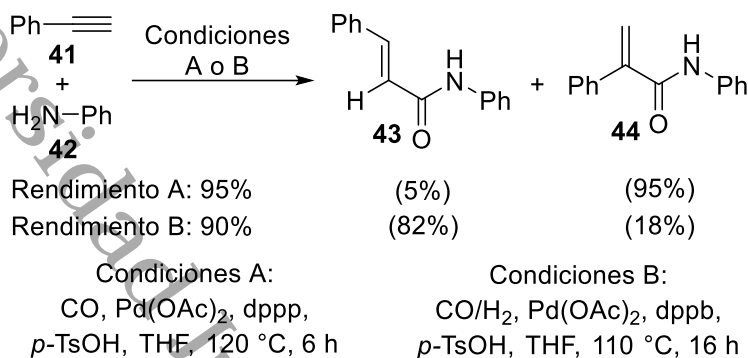
### 1.3. Síntesis de amidas a partir de alquinos

Actualmente, los químicos sintéticos se han visto en la necesidad de desarrollar rutas de síntesis de amidas que partan de materias primas distintas de las que se





hacia sólo uno de los productos variando las condiciones de reacción. Los trabajos de El Ali y colaboradores son un ejemplo de estos esfuerzos, logrando obtener uno de los dos productos de forma selectiva, como se muestra en la Esquema 8.<sup>[36,37]</sup>



**Esquema 8.** Cambio de las condiciones de la aminocarbonylación para dirigir la reacción a un solo producto.<sup>[36,37]</sup>

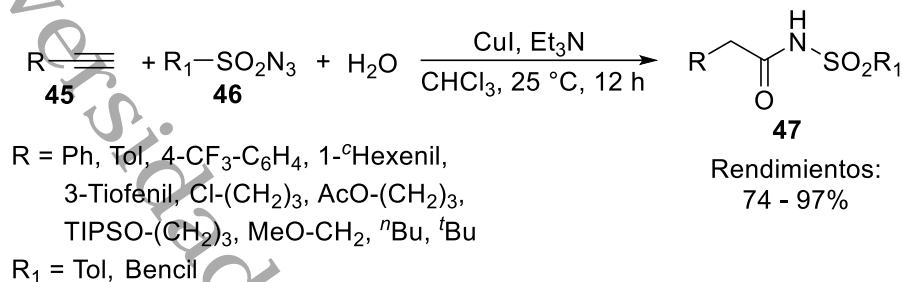
Las desventajas de estas rutas de reacciones son las condiciones de presión drásticas a la que son sometidas las materias primas, tiempo de reacción largos, el uso de metales de transición como catalizadores.

### 1.3.2. Alquinilación terminal - oxidación

Si bien es cierto que Gabriele y colaboradores fueron los primeros en conseguir la síntesis de amidas por la vía alquinilación-oxidación en el 2001, sus fuertes condiciones de reacción, como altas presiones (20 atm), altas temperaturas (100 °C), uso de catalizadores de metales de transición de alto costo como el yoduro de paladio II (PdI<sub>2</sub>) y largos tiempos de reacción (hasta 12 horas), no hicieron destacar a la técnica de síntesis salvo por el hecho de que esta vía de síntesis permite obtener amidas lineales.<sup>[38]</sup> No obstante, han aparecido diferentes metodologías que muestran claras ventajas sobre la aminocarbonylación al utilizar condiciones de reacción más suaves.

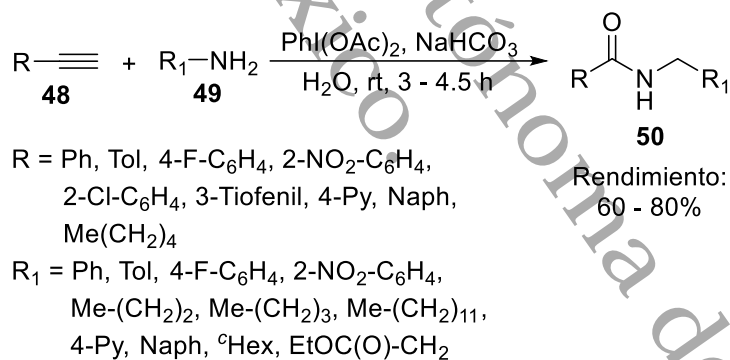
En el 2005, el equipo de Chang desarrolló una nueva metodología para la síntesis de amidas. En ella, hacen reaccionar un alquino terminal con una sulfonilazida (**46**) y agua en presencia de un catalizador de yoduro de cobre (CuI) para obtener *N*-sulfonilamidas (**47**) (Esquema 9).<sup>[39]</sup> Los autores admiten no tener suficiente

evidencia para proponer un mecanismo por el cual explicar la reacción, aunque es probable que se forme una *N*-sulfonilamida intermediaria que sufre hidratación cuando toma su forma tautomérica de alenamida.



**Esquema 9.** Síntesis de amidas a partir de un alquino terminal, una sulfonilazida y agua catalizada por yoduro de cobre (CuI).<sup>[39]</sup>

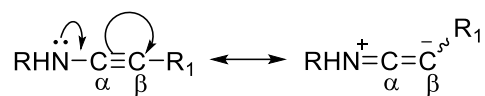
Un gran progreso relativamente reciente (2015) es el de Maiti y colaboradores. Su proceso de síntesis de amidas no requiere de catalizadores metálicos, en su lugar utilizan diacetato de yodobenceno [ $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ ], el cual actúa como ácido de Lewis y agente oxidante. El proceso ocurre en un solo paso en presencia de una base usando medio acuoso a temperatura ambiente (Esquema 10).<sup>[40]</sup>



**Esquema 10.** Uso de diacetato de yodobenceno para la síntesis de amidas.<sup>[40]</sup>

## 1.4. Inaminas

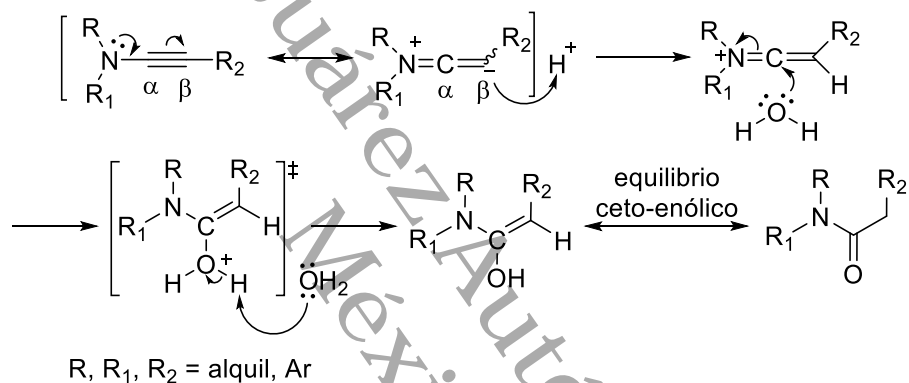
Una inamina es una molécula que posee un grupo funcional formado por una amina unida al carbono terminal de un alquino. Las inaminas se caracterizan por su alta reactividad y regioselectividad, explicada por el efecto resonante que provoca la incorporación del par libre de electrones de la amina al acetileno (Esquema 11).<sup>[41]</sup>



R, R1 = alquil, Ar

**Esquema 11.** Efecto resonante de las inaminas.<sup>[41]</sup>

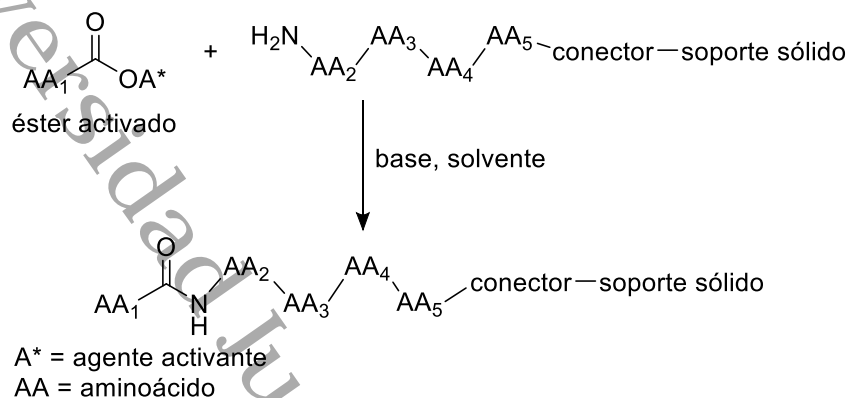
La inaminas se hidrolizan con facilidad produciendo amidas (Esquema 12). Por mesomería, el carbono  $\beta$  en la amina posee carácter electrofílico, mientras que el carbono  $\alpha$  adquiere carácter nucleofílico. En el caso de una hidrólisis, el carbono  $\beta$  puede protonarse con facilidad, mientras que el carbono  $\alpha$  se vuelve susceptible al ataque nucleofílico del oxígeno del agua.



**Esquema 12.** Mecanismo de hidrólisis de las inaminas.<sup>[41]</sup>

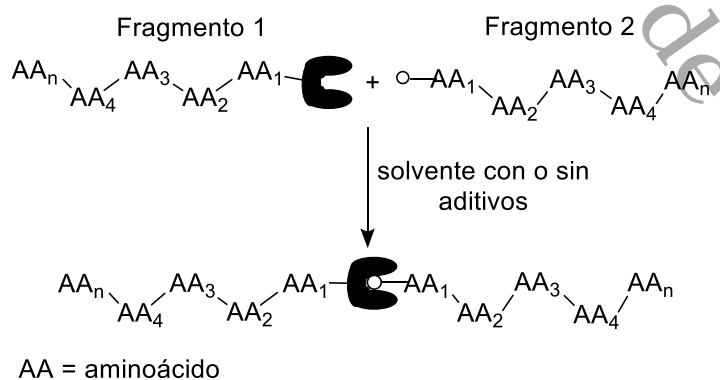


A diferencia de la síntesis de amidas convencionales, las técnicas existentes para la síntesis de péptidos no se han visto en la necesidad de cambiar sus metodologías centrales.<sup>[42]</sup>



**Esquema 14.** Representación de la síntesis de péptidos en fase sólida.<sup>[42]</sup>

La primera técnica de síntesis de péptidos importante en aparecer fue la síntesis en fase sólida (Esquema 14), esta permitió la obtención de péptidos de tamaño moderado (de 30 a 50 residuos).<sup>[44]</sup> Mucho tiempo después se desarrollaría la técnica de formación de amidas por ligación química nativa (NCL por sus siglas en inglés).<sup>[45]</sup> Ambas técnicas han transformado el campo de la síntesis de péptidos (Esquema 15), haciendo posible el desarrollo de moléculas tales como péptidos enantioméricos formados por una gran cantidad de residuos. El paso de ser técnicas innovadoras a convertirse en procedimientos comunes en los laboratorios de síntesis de péptidos, es un reflejo de su alta eficiencia y alcance.<sup>[42]</sup>



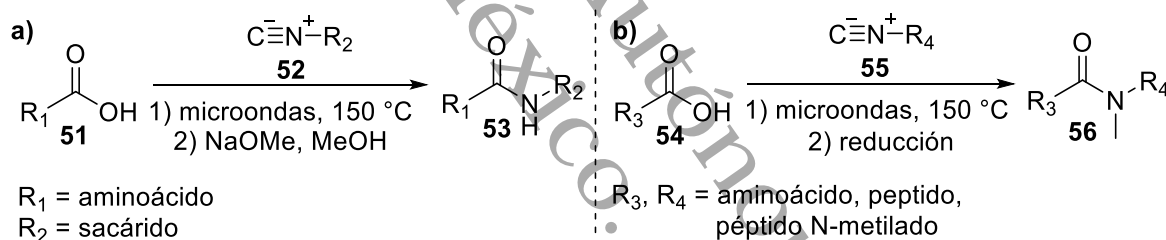
**Esquema 15.** Síntesis de péptidos por ligación química nativa. Los fragmentos 1 y 2 precursores generalmente se obtienen usando la técnica de fase sólida.<sup>[42]</sup>

## 2.1. Nuevos métodos de síntesis de amidas

La búsqueda de nuevos métodos de síntesis se ha desarrollado en dos enfoques principales: la amidación por acilación con derivados de amina y el desarrollo de nuevas técnicas para la acilación directa de aminas. Dentro de cada enfoque existen diversas estrategias para llegar al objetivo.<sup>[42]</sup>

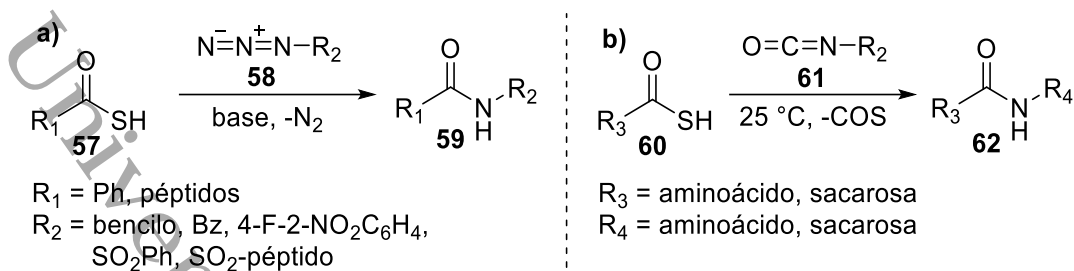
### 2.1.1. Amidación por acilación de aminas enmascaradas

Así como se han usado derivados de ácidos carboxílicos para llevar a cabo la síntesis de amidas, también se ha buscado utilizar sustitutos de las aminas tradicionales. Un ejemplo de este tipo de reacciones es el trabajo de Danishefsky y colaboradores publicado en el 2008, en el cual hacen reaccionar isonitrilos (**52** y **55**) (como sustituto de aminas) con ácidos carboxílicos (**51** y **54**) para generar amidas secundarias (**53**) o terciarias (**56**), dependiendo de las condiciones de reacción (Esquema 16a y 16b).<sup>[46,47]</sup>



**Esquema 16.** Síntesis de amidas secundarias y terciarias a partir de isonitrilos y ácidos carboxílicos.<sup>[46]</sup>

Otro grupo funcional común en esta estrategia de síntesis son las azidas. El uso de derivados de amina puede combinarse con el uso de derivados de ácidos carboxílicos, como lo hicieron Greenberg y Williams en el 2003, quienes utilizaron un tioácido (**57**) en presencia de diferentes azidas (**58**), obteniendo amidas (**59**) hasta con un 98% de rendimiento (Esquema 17a).<sup>[48]</sup> Por otra parte Crich, en el 2009, usando tioácidos (**60**), pero reemplazando a las azidas por isonitrilos e isocianatos (**61**), consiguió la síntesis de amidas (**62**) hasta con un 76% de rendimiento. Sus rendimientos aumentaron hasta el 96% cuando, en vez de emplear un tioácido, hizo uso de un tioanhídrido (Esquema 17b).<sup>[49]</sup>



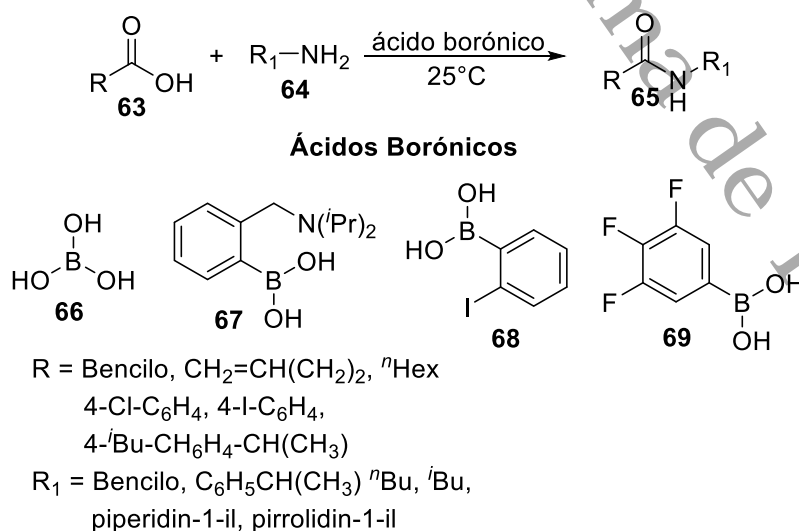
**Esquema 17.** a) Síntesis de amidas a partir de un tioácido y una azida.<sup>[48]</sup> b) Reacción entre un tioácido y un isocianato para la producción de amidas.<sup>[49]</sup>

## 2.1.2. Nuevas reacciones de acilación de aminas

### 2.1.2.1. Acilación catalítica de aminas con ácidos carboxílicos

Los catalizadores son extensamente usados en todas las áreas de la química para llevar a cabo reacciones que de otra forma tomarían demasiado tiempo en llevarse a cabo. Es por eso que no es sorprendente encontrarlos en novedosas y eficientes estrategias de síntesis.

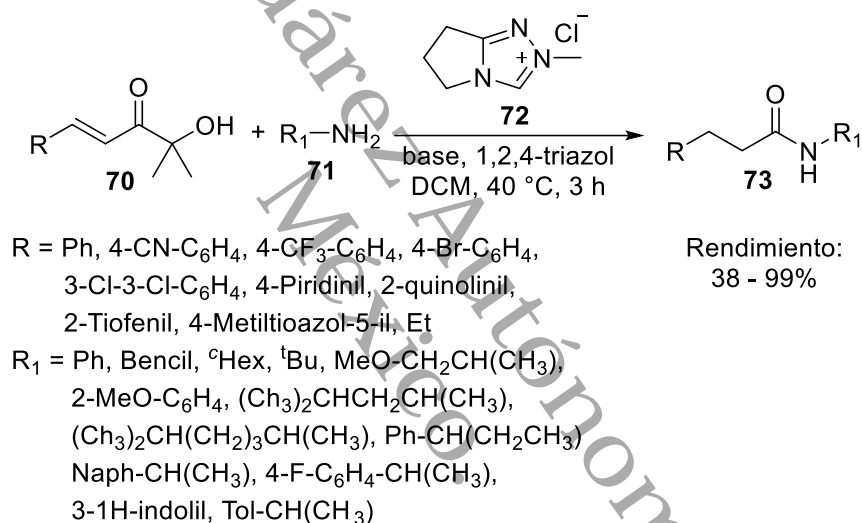
Los ácidos borónicos han aparecido como una opción interesante de catálisis por permitir la síntesis directa de amidas sin el uso de agentes acoplantes o activadores. Hall evaluó diferentes ácidos borónicos **66** – **69** en el 2008, logrando rendimientos de hasta 99% para amidas primarias, usando un equivalente de ácido carboxílico y amina (Esquema 18).<sup>[50]</sup>



**Esquema 18.** Esquema general de la síntesis de amidas usando ácidos borónicos. Abajo algunos de los ácidos más empleados.<sup>[50]</sup>

### 2.1.2.2. Amidación por generación catalítica de carboxilatos activados

Esta técnica emplea el uso de aldehídos o alcoholes y aminas en presencia de un agente redox como catalizador. El alcohol o aldehído forma un carboxilato intermediario que posteriormente se transforma en una amida. Para esta catálisis se han empleado distintos tipos de *N*-carbenos heterocíclicos (NHC). Un ejemplo de este tipo de catálisis es el trabajo que realizaron Bode y colaboradores en el 2009, quienes sintetizaron amidas a partir de aminas y  $\alpha$ -hidroxienonas (**70**) utilizando el NHC **72** como catalizador. Sus rendimientos en general fueron de buenos a excelentes (Esquema 19).<sup>[51]</sup>

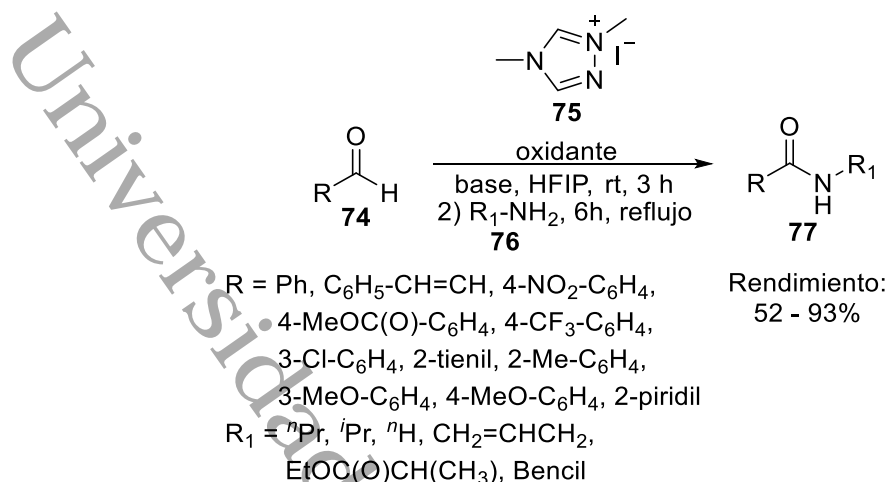


Esquema 19. Síntesis de amidas usando un organocatalizador NHC.<sup>[51]</sup>

### 2.1.2.3. Amidación oxidativa de aminas catalizada

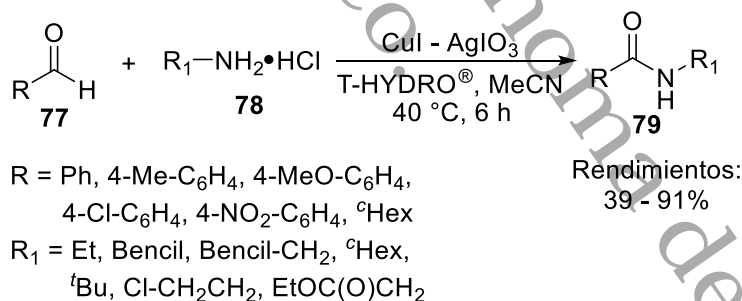
Los NHC no sólo se han usado para generar carboxilatos intermediarios, también se han empleado para catalizar oxidaciones de aminas. En 2010 Studer hizo reaccionar aldehídos (**74**) y aminas empleando un derivado de triazol (**75**) como catalizador, obteniendo muy buenos rendimientos (Esquema 20).<sup>[52]</sup>





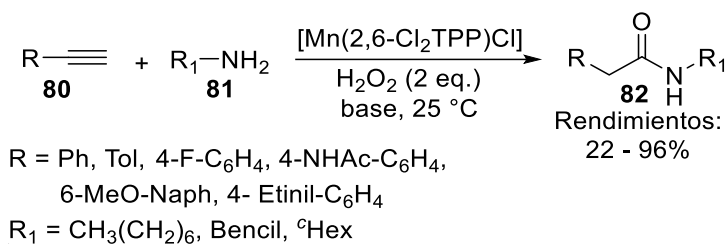
**Esquema 20.** Síntesis de amidas por oxidación de aminas usando un organocatalizador NHC.<sup>[52]</sup>

Los catalizadores metálicos son opción en el desarrollo de nuevas rutas sintéticas; en este caso, siendo empleados como promotores de la oxidación de amidas. Los catalizadores más destacados cuando se utilizan aldehídos en vez de ácidos carboxílicos son los derivados de Pd y la combinación de Cu y Ag. Li y Yoo hicieron uso de esta última combinación en conjunto con un aldehído (**77**) y sales de aminas hidrocioradas (**78**) para producir amidas. Sus rendimientos variaron entre regulares y muy buenos (Esquema 21).<sup>[53]</sup>



**Esquema 21.** Ejemplo del uso de metales en la oxidación de aminas.<sup>[53]</sup>

Un sustituto de ácido carboxílico menos empleado en la síntesis de amidas son los alquinos. En el año 2006, Wong, Che y colaboradores sintetizaron amidas a partir de aminas y alquinos terminales aromáticos (**81**) con la ayuda de un catalizador de manganeso (Esquema 22). Sus rendimientos van de regulares a excelentes (22-96%).<sup>[54]</sup>

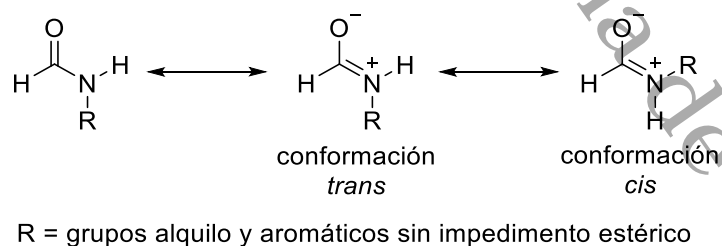


**Esquema 22.** Uso de alquinos para la formación de amidas con el uso de un catalizador metálico.<sup>[54]</sup>

## 2.2. Espectros <sup>1</sup>H de las amidas en RMN

Las amidas son unas de las moléculas más estudiadas en espectroscopía de resonancia magnética nuclear por el estudio de sus espectros en el análisis químico cualitativo de moléculas, en el estudio conformacional de moléculas y en la verificación de predicciones mecano-cuánticas de enlaces de valencia.<sup>[55]</sup>

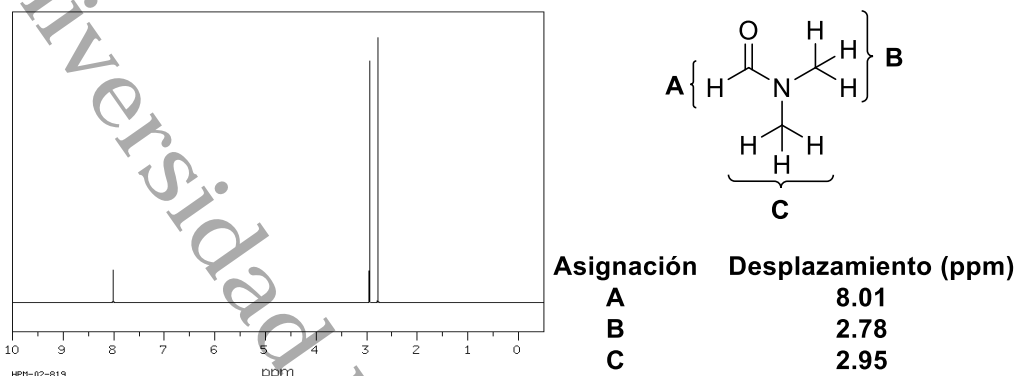
La mayoría de estos estudios están relacionados con el carácter de doble enlace parcial del enlace carbono-nitrógeno en la amida (Esquema 23). Esta propiedad produce fenómenos conformacionales interesantes observables en RMN, tales como la geometría rígida, casi plana, del enlace amida. La no equivalencia geométrica y magnética de los sustituyentes del nitrógeno y una gran barrera para la rotación alrededor del enlace amida. La no equivalencia en los sustituyentes del nitrógeno está relacionada con las conformaciones *cis* y *trans* del enlace amida (Esquema 23).<sup>[55]</sup>



**Esquema 23.** Resonancia en las amidas.<sup>[56]</sup>

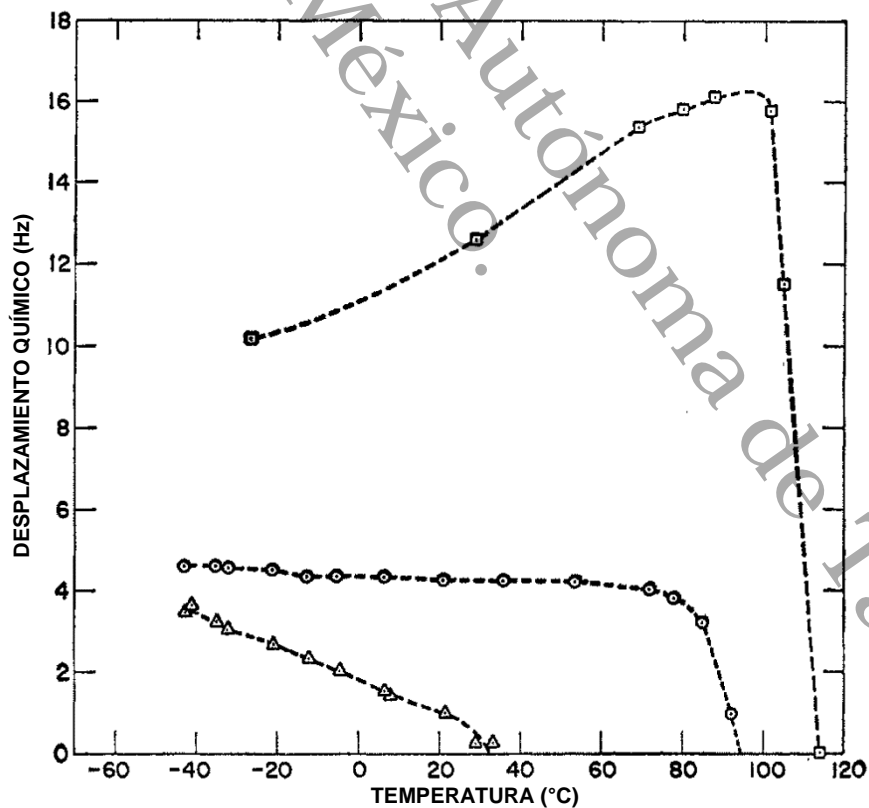
Una de las moléculas más estudiadas respecto al tema es la *N,N*-dimetilformamida,<sup>[56]</sup> cuya restricción rotacional es observada en su espectro de <sup>1</sup>H (Figura 4). Esta restricción se manifiesta en el desdoblamiento de la señal de

hidrógenos de los metilos B y C, indicando que cada conjunto tiene ambientes químicos distintos al estar más cerca o alejados al oxígeno.<sup>[57]</sup>



**Figura 4.** Espectro de  $^1\text{H}$  de la *N,N*-dimetilformamida a 300 MHz.<sup>[57]</sup>

El desplazamiento que existe entre las señales desdobladas puede ser reducido al calentar la amida, pues al suministrar la suficiente energía, el enlace amida tendrá la capacidad de rotar, observándose una sola señal promedio (Figura 5).<sup>[58]</sup>

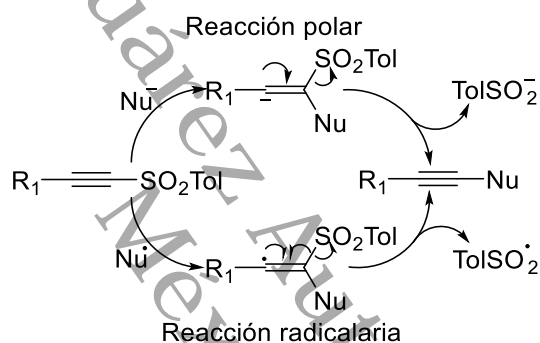


**Figura 5.** Desplazamiento químico (Hz) vs temperatura de la *N,N*-diisopropilformamida (DIPF) y *N,N*-dimetilformamida (DMF);  $\square$ , desplazamiento químico de CH en DIPF;  $\circ$ , desplazamiento químico de  $\text{CH}_3$  en DMF;  $\triangle$ , desplazamiento químico de  $\text{CH}_2$  en DMF.<sup>[58]</sup>

### III. Justificación

En respuesta a la necesidad de encontrar nuevas rutas sintéticas para la obtención de amidas, en este proyecto se planteó la posibilidad de llegar a ellas a partir de alquiniilsulfonas con base en las siguientes razones:

- Las sulfonas de las alquiniilsulfonas pueden sustituirse por medio de una reacción anti-Michael, que consiste en una reacción de adición de nucleófilo al carbono  $\alpha$  con respecto a la sulfona seguido de la eliminación de la toluensulfona, tal como se observa en el Esquema 24. El mecanismo propuesto por Nair puede ocurrir por vía iónica o radicalaria.<sup>[32]</sup>



**Esquema 24.** Mecanismo anti-Michael de adición de un nucleófilo a una alquiniilsulfona.<sup>[32]</sup>

- Las aminas litiadas son conocidas por ser buenos nucleófilos, por lo que es posible adicionarse a las alquiniilsulfonas por medio de una reacción anti-Michael para obtener inaminas.
- Dada la naturaleza inestable de las inaminas, es factible su hidratación para obtener amidas.

Las suposiciones anteriores fueron confirmadas al término de esta tesis.

## **IV. Objetivos**

### **4.1. Objetivo general**

- Sintetizar siete diferentes alquililsulfonas (**1 – 7**) y explorar las condiciones para el desarrollo de una nueva síntesis de amidas a partir de una de ellas.

### **4.2. Objetivos específicos**

- Sintetizar siete alquililsulfonas.
- Explorar las condiciones para la síntesis de la *N,N*-diisopropil-2-fenilacetamida (**8**) a partir de la alquililsulfona **1**.
- Evaluar rendimientos de reacción y caracterizar los productos por medio de resonancia magnética nuclear (RMN).

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.  
México.

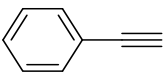
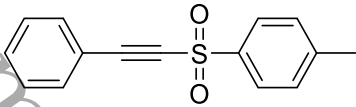
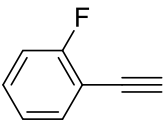
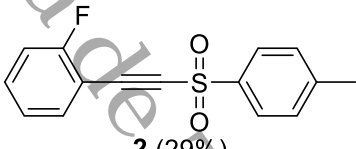
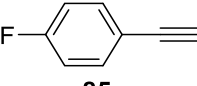
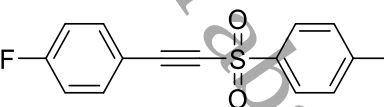
## V. Resultados y discusión

### 5.1. Diseño de síntesis

A continuación, se muestran los retos que se presentaron durante la síntesis y los resultados obtenidos. También se presenta una justificación de los resultados de la síntesis de las alquinilsulfonas y la amida.

#### 5.1.1. Síntesis de alquinilsulfonas

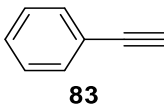
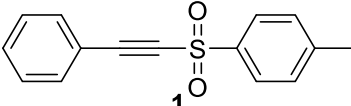
Al comenzar el proyecto, se llevó a cabo una reacción modelo empleando el fenilacetileno (**83**) como reactivo estándar, pues tiene un anillo aromático sin sustituyentes. Se prosiguió con los ensayos 2 y 3 usando como materias primas los alquinos **84** y **85**, obteniendo rendimientos de 29% y 12% respectivamente como se muestra en la Tabla 2. Estas síntesis se llevaron a cabo conforme la metodología antes citada. En un principio, se tuvo la intención de llevar a cabo la síntesis tal y como es reportada por Nair;<sup>[32]</sup> sin embargo, fueron sustituidos el yoduro de sodio por yoduro de potasio y el argón usado como atmósfera de reacción por nitrógeno en el primer paso debido a que no se contaba con esos reactivos en el laboratorio.

Ensayo	Alquino	Condiciones de reacción	Alquinilsulfona
1	 <b>83</b>		 <b>1 (54%)</b>
2	 <b>84</b>	+ NaSO <sub>2</sub> Tol 1) KI, CAN, CH <sub>3</sub> CN, rt, 45 min 2) K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , acetona, reflujo, 3 h	 <b>2 (29%)</b>
3	 <b>85</b>		 <b>3 (12%)</b>

**Tabla 1.** Primeros ensayos de la síntesis de alquinilsulfonas usando la metodología de Nair modificada.<sup>[32]</sup> Rendimientos entre paréntesis.

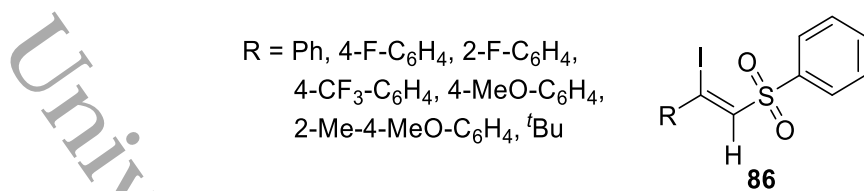
Al observar que los rendimientos de las alquinilsulfonas **2** y **3** eran bajos, se decidió ajustar las condiciones de reacción realizando tres ensayos, los cuales fueron

monitoreados mediante resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$  y evaluados de forma cualitativa (Tabla 3). En el experimento **1**, se secaron muy bien los disolventes empleados en cada paso y el material de las reacciones. Para el segundo paso, se observó que, a las tres horas de reflujo, aún había materia prima sin reaccionar, por lo que se prolongó el tiempo de reacción hasta 5 horas. En el experimento **2** se usaron disolventes anhidros, materiales secos y, en vez de usar atmósfera de nitrógeno en el primer paso, se optó por helio. En el experimento **3** se emplearon las condiciones de los primeros dos ensayos sumando la disminución de la temperatura hasta los  $0\text{ }^\circ\text{C}$  en el primer paso.

Experimento	Alquino	Condiciones de reacción	Alquinilsulfona
<b>1</b>		+ NaSO <sub>2</sub> Tol 1) KI, CAN, CH <sub>3</sub> CN, rt, 45 min 2) K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , acetona, reflujo, 5 h	
<b>2</b>		+ NaSO <sub>2</sub> Tol 1) KI, CAN, CH <sub>3</sub> CN, atm He, rt, 45 min 2) K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , acetona, reflujo, 5 h	
<b>3</b>		+ NaSO <sub>2</sub> Tol 1) KI, CAN, CH <sub>3</sub> CN, atm He, $0\text{ }^\circ\text{C}$ , 45 min 2) K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , acetona, reflujo, 5 h	

**Tabla 2.** Pruebas realizadas para mejorar las condiciones de reacción iniciales.

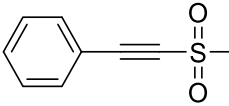
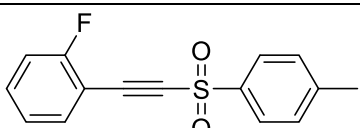
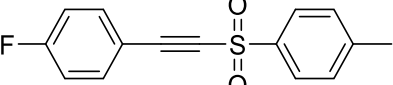
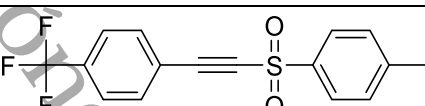
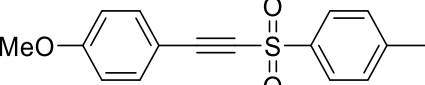

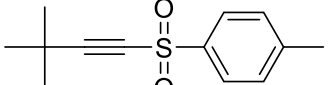
Se pudo distinguir una mejora cualitativa al observar los espectros de resonancia del crudo de reacción al haber finalizado el primer paso, los cuales fueron disminuyendo en subproductos siendo el producto del experimento **3** el más limpio. También esto se apreció en la coloración del crudo de reacción final, el cual pasó de marrón en el experimento **1**, a naranja (el color del CAN) en el experimento **3**. Esto se debió a la disminución en la formación de yodo molecular en el medio, el cual es un subproducto abundante cuando no se formaba el intermediario  $\beta$ -yodosulfonado (Figura 6).<sup>[32]</sup>



**Figura 6.** β-yodosulfona, intermediario en la síntesis de alquiniulfonas.<sup>[32]</sup>

Después de los ensayos, se llevó a cabo una reacción usando el alquino **83** y las condiciones de reacción del experimento **3**, obteniendo la alquiniulfona **1** con un rendimiento del 82%.

Una vez encontradas las mejores condiciones, se procedió a sintetizar las alquiniulfonas restantes. En Tabla 4 se pueden observar las alquiniulfonas sintetizadas con sus respectivos rendimientos.

Alquiniulfona (rendimiento)	
 <b>1 (82%)</b>	 <b>2 (29%)</b>
 <b>3 (12%)</b>	 <b>4 (54%)</b>
 <b>5 (30%)</b>	 <b>6 (18%)</b>
 <b>7 (14%)</b>	

**Tabla 3.** Primeras alquiniulfonas sintetizadas con su rendimiento.

Al analizar los rendimientos, se observó que la mayoría eran bajos e inconsistentes con respecto a los resultados esperados. Por ejemplo, se esperaba obtener un rendimiento mayor de **3** con respecto a **2** por tener **2** mayor impedimento estérico, y que el rendimiento de **5** sería mayor al de **2** y **3** con base en el reporte del mismo

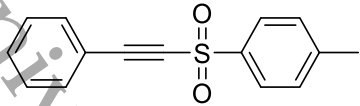
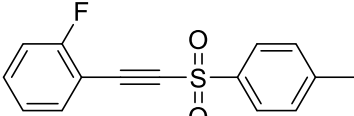
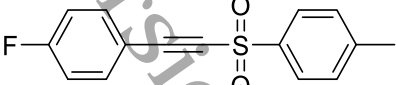
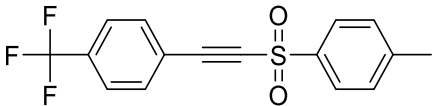

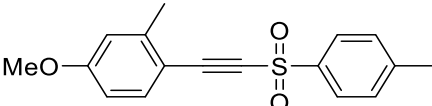
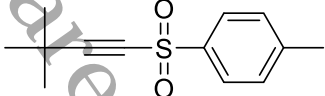


Nair, en el cual se aprecia que los alquinos aromáticos con sustituyentes electrodonadores son favorecidos.<sup>[32]</sup> Este hecho dio pie a suponer que algo podía estar afectando de forma negativa a las reacciones; por ello, se decidió realizar una prueba con el alquino estándar **83** con las condiciones utilizadas hasta ese momento. Al finalizar la síntesis, se obtuvo **1** con un rendimiento del 51%, uno mucho menor al obtenido en un principio (82%).

Después de realizar varios ensayos con el alquino estándar, en los cuáles se modificó la forma de realizar los lavados, la purificación, la concentración de los reactivos y la cantidad de los mismos, se determinó que lo que estaba afectando el rendimiento de las reacciones era la humedad de los disolventes utilizados; por lo que el acetonitrilo y la acetona se secaron y almacenaron en recipientes sellados que contenían mallas moleculares. Posteriormente, se realizó una reacción de ensayo de la que se obtuvo el alquino **1** con un rendimiento del 85%.

Luego de haber encontrado el problema que causaba los bajos rendimientos, se repitió la reacción del alquino **84**, obteniendo la alquiniilsulfona **2** con un 40% de rendimiento. Con la intención de verificar la hipótesis de que se obtendría mayor rendimiento de **5** que de **2** y **3**, se llevó a cabo la síntesis de la alquiniilsulfona **5** en vez de **3** y **4**. Los resultados no fueron alentadores, pues se obtuvo el mismo rendimiento que en la primera ronda de síntesis (30%). Esto llevó a realizar un nuevo ensayo con el alquino **83**, del cual se obtuvo **1** en un 51% de rendimiento; indicando que los disolventes se habían hidratado nuevamente a pesar de las precauciones tomadas.

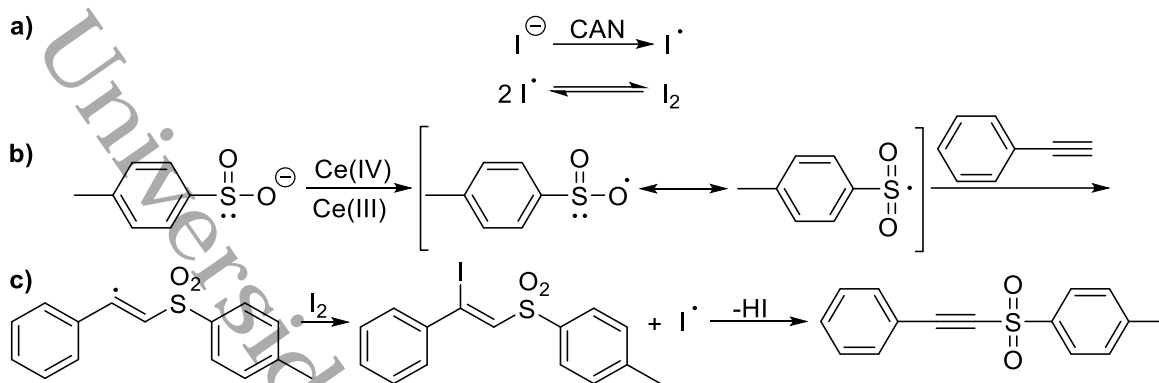
Por cuestiones de tiempo no se continuó con la segunda ronda de síntesis, obteniendo las alquiniilsulfonas mostradas en la Tabla 4.

Alquinilsulfona (rendimiento)	
 1 (85%)	 2 (40%)
 3 (12%)	 4 (54%)
 5 (30%)	 6 (18%)
 7 (14%)	

**Tabla 4.** Alquinilsulfonas obtenidas al finalizar el proyecto con su rendimiento.

De acuerdo con la Tabla 4, la síntesis de alquinilsulfonas se ve favorecida si el alquino precursor está unido a un anillo aromático sin sustituciones. Los grupos electroattractores en la posición 4 y desactivantes en la posición 2 también favorecen la formación de productos. El alquino con grupo metoxi (electrodonador) en la posición 4 tuvo un bajo rendimiento, mientras que el alquino con grupos electrodonadores en las posiciones 2 y 4, el alquino con un grupo desactivante en la posición 4 y el alquino unido a una cadena alifática presentaron rendimientos muy bajos.

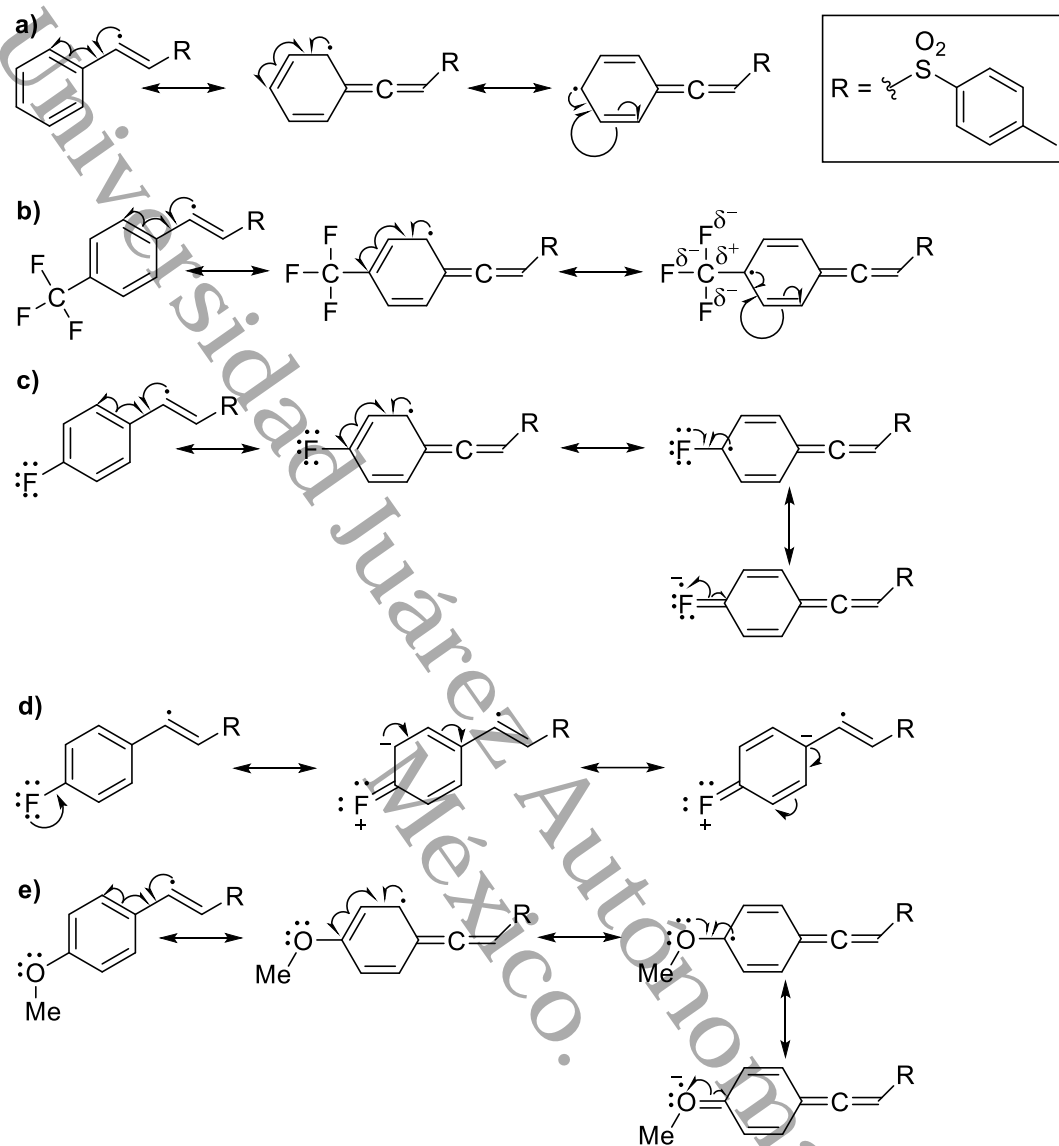
De acuerdo con la bibliografía,<sup>[32]</sup> la formación de las alquinilsulfonas se da por el mecanismo descrito en el Esquema 25.



**Esquema 25.** Mecanismo de formación de alquinilsulfonas.<sup>[32]</sup>

Con base en el mecanismo de reacción anterior, la especie que ayuda a explicar la reactividad del anillo aromático con respecto a los sustituyentes es el radical de la parte 'c)' del Esquema 25.

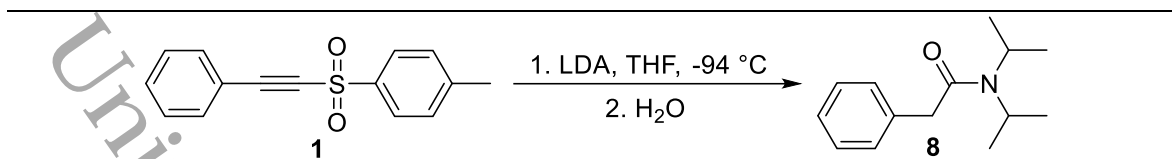
En el Esquema 26 se resumen las estructuras resonantes del radical en el anillo aromático. Se observa que, sin sustituyentes (Esquema 26a), el radical se deslocaliza libremente por el anillo. Los grupos electroattractores (Esquema 26b) generan una carga parcialmente positiva adyacente al anillo aromático que podría interactuar con el radical durante su paso por el anillo, aumentando la estabilidad del radical. Los grupos electrodonadores, como el grupo metoxi (Esquema 26e), pueden participar de forma directa con el radical en la resonancia, reduciendo la reactividad del radical aún más que los grupos electroattractores. Los grupos desactivantes podrían interactuar participando en la resonancia del radical (Esquema 26c) o donando electrones al anillo (Esquema 26d), aumentando o reduciendo la reactividad del radical. El bajo rendimiento del alquino con sustituyente *t*-butilo se debe al impedimento estérico.



Esquema 26. Resonancia de los radicales en el anillo de benceno sustituido.

### 5.1.2. Síntesis de la *N,N*-diisopropil-2-fenilacetamida (8)

Al tener la suficiente cantidad de materia prima, se comenzaron los ensayos para el desarrollo de la nueva síntesis de amidas. Los resultados de los ensayos se encuentran en la Tabla 6.



Experimento	Equivalentes de LDA	Rendimiento (%)
<b>1<sup>a</sup></b>	2.5	21
<b>2<sup>b</sup></b>	1.5	37
<b>3<sup>b</sup></b>	1.5	27
<b>4<sup>b</sup></b>	2	40
<b>5<sup>a</sup></b>	1.2	30
<b>6<sup>a</sup></b>	1.1	27

Optimización de la síntesis de la *N,N*-diisopropil-2-fenilacetamida (**8**). <sup>a</sup>La alquiniilsulfona **1** se adicionó al LDA. <sup>b</sup>El LDA se adicionó a la alquiniilsulfona **1**.

**Tabla 5.** Optimización de la síntesis de la *N,N*-diisopropil-2-fenilacetamida (**8**).

En el primer experimento, se tomaron 0.5 mmol de **1** y se hizo el cálculo pertinente para llevar a cabo la reacción. En este primer ensayo se diluyó LDA en THF y se añadió la materia prima disuelta también en THF, obteniendo un rendimiento del 21%.

En el segundo ensayo, se decidió cambiar el orden de adición y la cantidad de LDA. Se colocó la materia prima diluida y se añadió el LDA directamente. El rendimiento aumentó de 21% a 37%.

Para el tercer ensayo, se decidió reducir la cantidad de materia prima de 0.5 mmol a 0.25 mmol. El resultado de esto fue la reducción del rendimiento. Se piensa que esto pudo deberse a la dificultad de manejar una cantidad menor de muestra y a la disminución en la cantidad de LDA utilizado, por lo que para los siguientes ensayos se siguió utilizando 0.5 mmol de materia prima.

En el cuarto experimento se aumentaron los equivalentes de LDA de 1.5 a 2, obteniendo un rendimiento del 40%, en mayor en toda la serie de experimentos.

Aun cuando el rendimiento había aumentado, se consideró que 40% era un porcentaje que podía mejorarse. Conociendo que la causa de los bajos rendimientos durante la síntesis de alquiniilsulfonas era la humedad, se planteó formar el LDA *in*

*situ*. De esta forma se tenía la seguridad que el reactivo de la solución no se viera afectado por la humedad. Para ello se secó diisopropilamina, se colocó en un matraz y se disolvió en THF. Luego se le añadió un equivalente de butil-litio y se dejó en agitación para que se formara el LDA. Finalmente, se añadió la materia prima disuelta en THF al matraz con LDA, retomando el orden de adición planteado en un principio. Los rendimientos de estos ensayos no fueron superiores al 40%, por lo que se determinó que el reactivo de LDA no era la causa del bajo rendimiento. Se piensa que la causa sea el volumen de la amina, la cual tiene gran impedimento estérico.

## **5.2. Espectros de resonancia magnética nuclear**

En este espacio se discuten los aspectos más relevantes de los espectros de RMN del 4-((feniletinil)sulfonyl)-1-metilbenceno (**1**) y de la *N,N*-diisopropil-2-fenilacetamida (**8**) y las diferencias que permitieron determinar la transformación de una molécula a otra.

El anexo de la presente tesis contiene el conjunto de los espectros de RMN de todos los compuestos sintetizados. En caso de ser requerido, los espectros pueden ser consultados en esa sección.

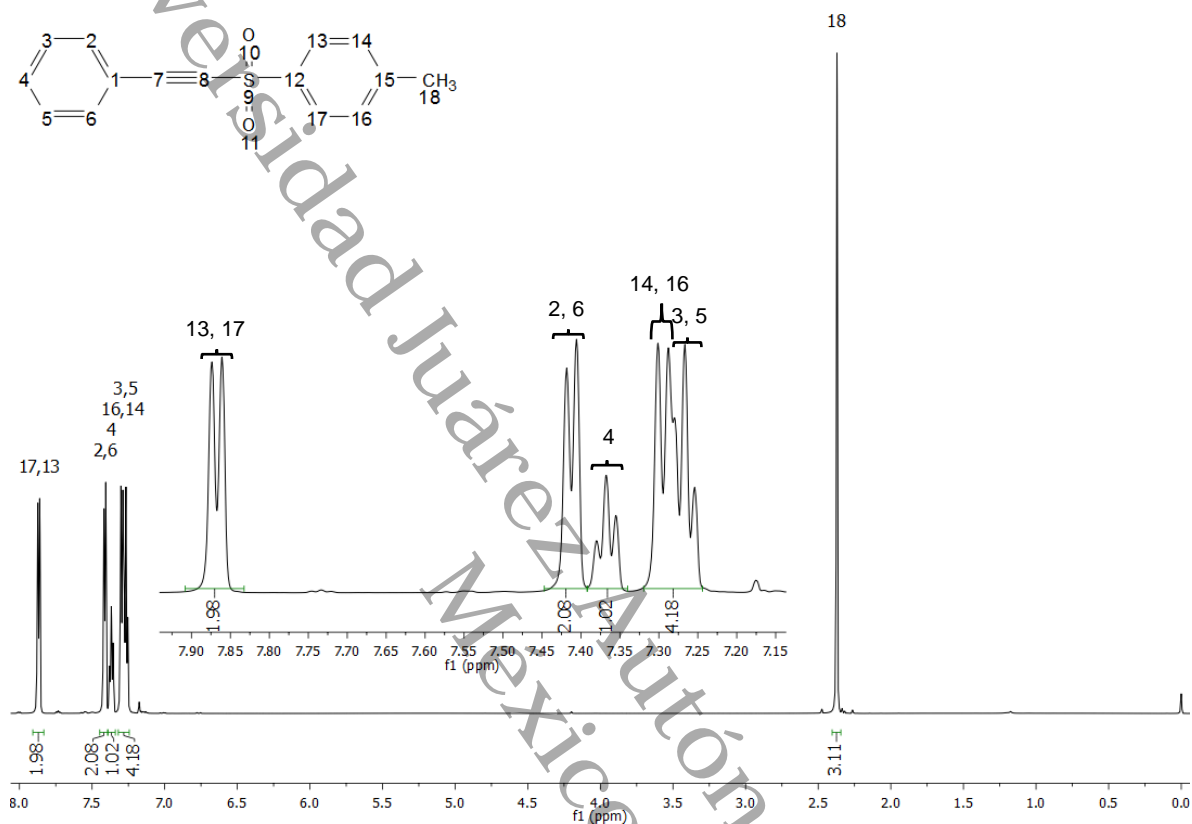
### **5.2.1. Espectros de RMN del 4-((feniletinil)sulfonyl)-1-metilbenceno**

Se escogió el análisis de los espectros del 4-((feniletinil)sulfonyl)-1-metilbenceno (**1**) por ser la alquiniilsulfona representativa y el precursor de la amida sintetizada. Este análisis servirá como muestra de cómo se realizó la revisión de los espectros de las demás alquiniilsulfonas.

#### **5.2.1.1. Espectro $^1\text{H}$ del 4-((feniletinil)sulfonyl)-1-metilbenceno**

En la Figura 7 se observa el espectro de  $^1\text{H}$  de la alquiniilsulfona. Lo que resalta a primera vista es un singulete en 2.37 ppm. Las señales de metilos suelen aparecer en el rango de 0.7 a 1.0 ppm; sin embargo, el metilo de la alquiniilsulfona es un sustituyente aromático y, a su vez, el anillo aromático está unido a una sulfona, por

lo que la señal debía aparecer en desplazamientos más altos. Sumado a esto, la señal en 2.37 ppm integra para tres hidrógenos; por lo que debía pertenecer al único metilo presente en la molécula, el metilo 18 en el tolueno.



**Figura 7.** Espectro de <sup>1</sup>H del 4-((feniletinil)sulfonyl)-1-metilbenceno.

En la ampliación del espectro se observan las señales de los aromáticos que, como se esperaba, se encuentran desplazadas por arriba de 7 ppm. En esta zona se observan dos tripletes y tres dobletes.

La información obtenida del espectro de la Figura 7 se resume en la Tabla 7. Esta fue de utilidad a la hora de asignar las señales de los protones aromáticos.

Desplazamiento (ppm)	Integración (H)	Constante de acoplamiento (J)	Multiplicidad	Asignación (carbono)
2.37	3	-	(s)	18
7.27	2	7.2	(t)	3, 5
7.29	2	7.8	(d)	14, 16
7.37	1	7.2	(t)	4
7.41	2	7.2	(d)	2, 6
7.87	2	7.8	(d)	13, 17

**Tabla 6.** Análisis del espectro de  $^1\text{H}$  del 4-((feniletinil)sulfonyl)-1-metilbenceno.

La asignación de las señales en los aromáticos fue más fácil de realizar al analizar el espectro de izquierda a derecha. En la molécula se observa que uno de los aromáticos se encuentra sustituido en las posiciones 1 y 4. Es típico de estas sustituciones observar sistemas AX, por lo que dos dobletes debían encontrarse acoplados. En 7.87 ppm se encuentra un doblete que integra para dos hidrógenos y podía corresponder a los hidrógenos de los carbonos 2 y 6, 13 y 17 o 14 y 16. Los hidrógenos de los carbonos 13 y 17 se encuentran muy cercanos a la sulfona, la cual es un grupo electroattractor fuerte, por lo que su señal debía encontrarse en frecuencias altas. Siendo la señal de 7.87 ppm la más desplazada en frecuencias altas, estos hidrógenos fueron asignados a esta señal. La siguiente señal se trataba de un doblete en 7.41 ppm que integra para dos hidrógenos, que podía corresponder a los hidrógenos de los carbonos 2 y 6 o 14 y 16. Al observar que su constante de acoplamiento era diferente a la del doblete en 7.87 ppm, se presumió que esta señal era de los hidrógenos de los carbonos 2 y 6. El triplete en 7.37 ppm fue muy fácil de asignar, pues integraba para un hidrógeno, y el único hidrogeno que podía observarse como un triplete era el del carbono 4. Por deducción, el doblete en 7.29 se asignó a los hidrógenos de los carbonos 14 y 16. La correcta asignación de esta señal y la que se encuentra en 7.87 ppm fue confirmada al haber correspondencia en las constantes de acoplamiento de estas señales (7.87 y 7.29 ppm), y por observarse el “efecto tejado” con la misma inclinación entre estas dos señales, lo que también ayudó a confirmar su acoplamiento. Por último, el triplete en 7.27 ppm fue asignado a los hidrógenos de los carbonos 3 y 5.



### 5.2.1.2. Espectro DEPTQ del 4-((feniletinil)sulfonil)-1-metilbenceno

El experimento DEPTQ permite observar y diferenciar señales de  $^{13}\text{C}$ . Las señales de carbonos de primarios y terciarios se observan hacia arriba de la línea base, mientras que la señales de los carbonos secundarios y cuaternarios hacia debajo de la línea base.

En la Figura 8 se observa el espectro DEPTQ de la alquiniilsulfona derivada del fenilacetileno. Se observan seis señales hacia arriba y cinco hacia debajo de la línea base. La molécula tiene nueve carbonos terciarios y uno primario, por lo que podrían esperarse diez señales en vez de cinco; no obstante, la molécula es simétrica, por lo que los carbonos simétricos generan una sola señal. De esta forma en vez de apreciarse diez señales, se observan seis.

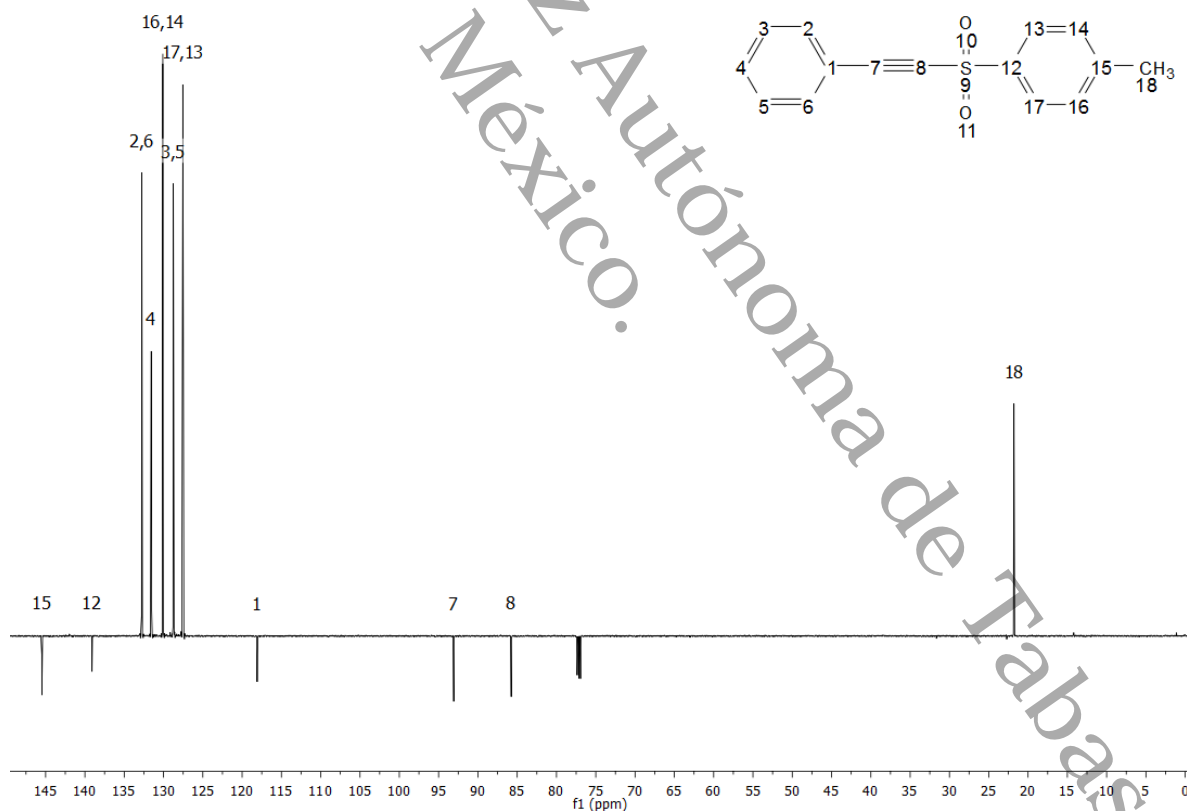


Figura 8. Espectro DEPTQ del 4-((feniletinil)sulfonil)-1-metilbenceno.

Desplazamiento (ppm)	Carbono asignado	Desplazamiento (ppm)	Carbono asignado
21.8	18	130.1	14, 16
85.8	8	131.6	4
93.1	7	132.8	2, 6
118.1	1	139.1	12
127.5	13, 17	145.5	15
128.8	3, 5		

**Tabla 7.** Análisis del espectro de DEPTQ del 4-((feniletinil)sulfonil)-1-metilbenceno.

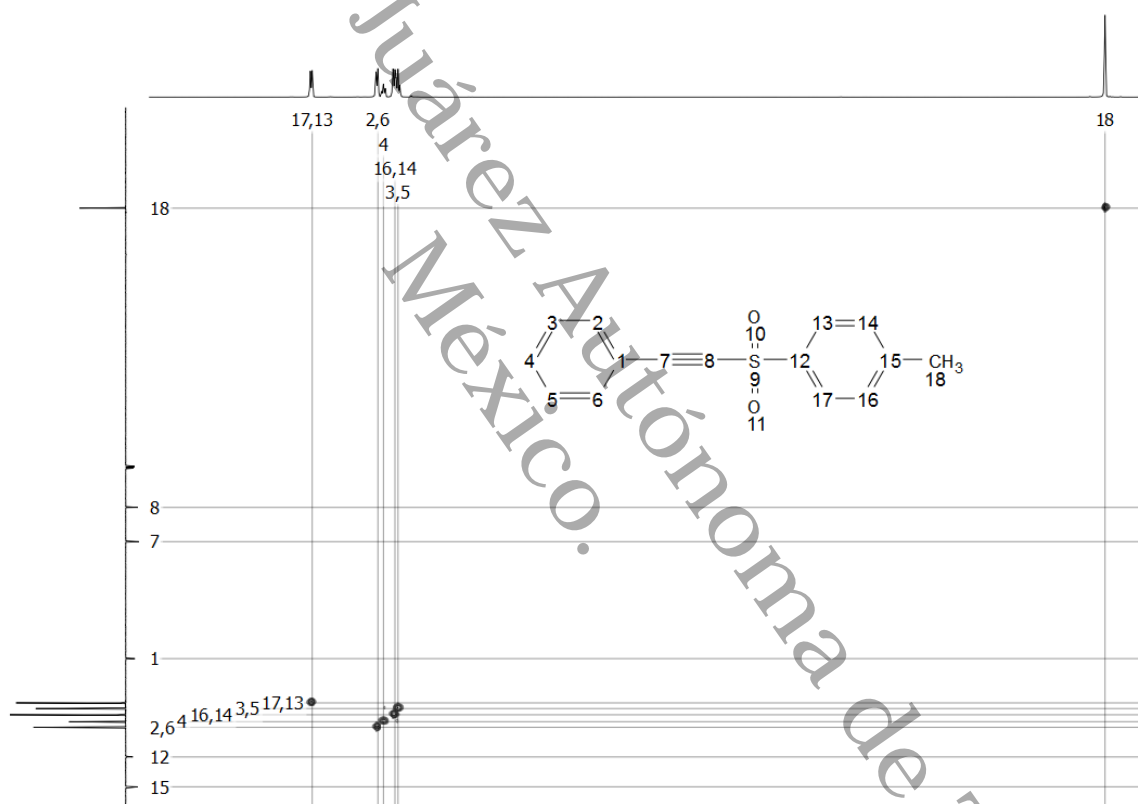
En la Tabla 8 se observan las asignaciones de las señales del espectro DEPTQ. El presuponer que las señales de cada carbono aparecieran en posiciones homólogas a la de sus hidrógenos ayudó a la asignación de los átomos. La señal con mayor apantallamiento, que se encuentra a 21.8 ppm, corresponde al carbono primario 18.

Con respecto a las señales de carbonos cuaternarios, primero se observan dos señales en 85.8 y 93.1 ppm que poseen intensidad similar y fueron asignadas a los carbonos del alquino 8 y 7 respectivamente. La razón es que son los carbonos cuaternarios con mayor apantallamiento, el cual es común en los carbonos de alquinos debido al efecto anisotrópico del triple enlace. Al carbono 8 se le asignó la señal con mayor apantallamiento por el efecto electroattractor de la sulfona. La señal de carbono en 118.1 ppm se asignó al carbono 1, por ser el cuaternario más cercano al triple enlace. Las señales en 139.1 y 145.5 ppm se atribuyen a los carbonos 12 y 15 respectivamente, lo anterior debido a que el carbono 12 está más apantallado por el efecto del grupo electroattractor.

En las señales de los carbonos terciarios de los aromáticos aparecen cinco señales, de las cuales cuatro poseen gran intensidad. Dada su intensidad, estas pudieron agruparse en dos pares. El primer par son las señales con desplazamientos en 127.5 y 130.1 ppm. La señal a 127.5 ppm se asignó a los carbonos 13 y 17; mientras que la señal a 130.1 ppm se atribuyó a los carbonos 14 y 16. El orden se determinó por el apantallamiento, siendo los carbonos 13 y 17 los más apantallados al estar más cerca de la sulfona. El siguiente par son las señales con desplazamiento de

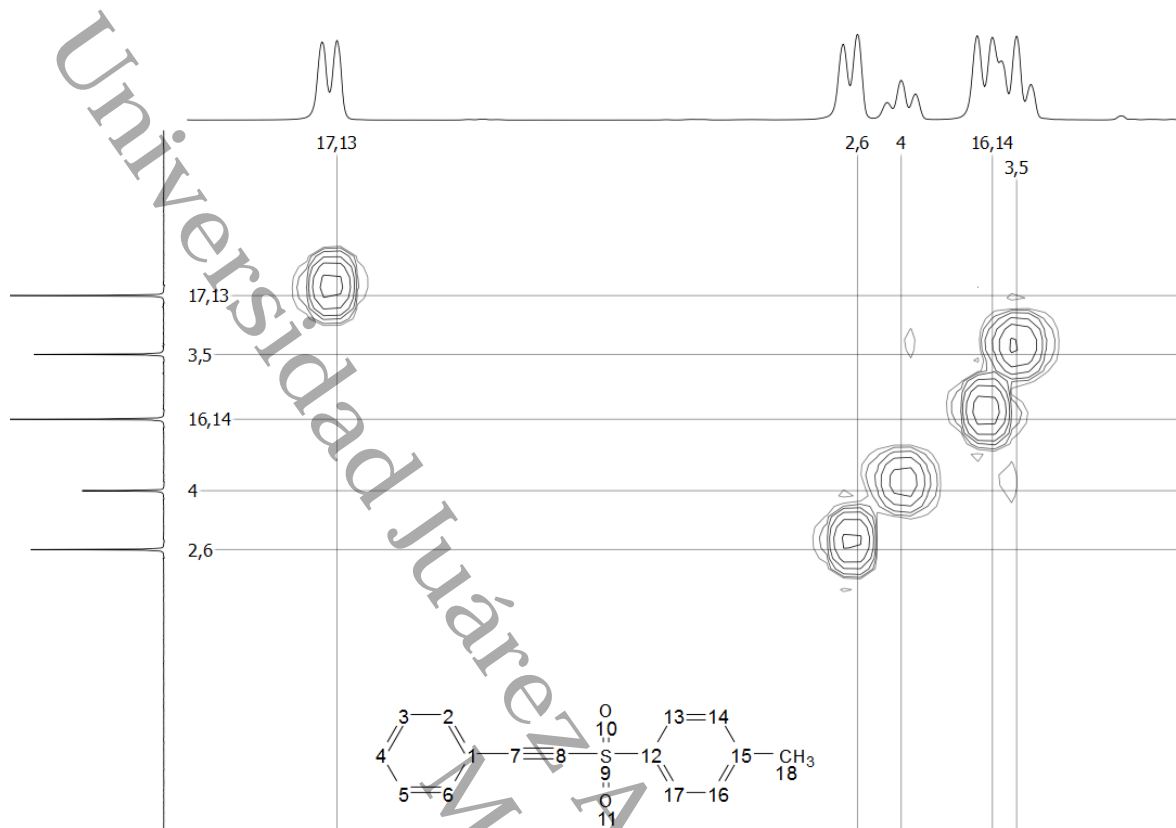
128.8 y 132.8 ppm que, en un principio, se correspondieron con los carbonos 2 y 6 y 3 y 5. Lo anterior debido a que se pensó que el efecto anisotrópico del triple enlace podría apantallar a los carbonos aromáticos más cercanos. Gracias al espectro HSQC que se muestra en la siguiente sección se invirtieron las asignaciones en este par de señales. Finalmente, la señal aromática de carbono terciario con menor intensidad fue asignada al carbono 4.

### 5.2.1.3. Espectro HSQC del 4-((feniletinil)sulfonyl)-1-metilbenceno



**Figura 9.** Espectro HSQC del 4-((feniletinil)sulfonyl)-1-metilbenceno.

Los espectros HSQC muestran la correspondencia de señales entre  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  y ayudan a corroborar que las asignaciones en los espectros de  $^1\text{H}$  y DEPTQ son correctas. En la Figura 9 se observa con claridad que la asignación del carbono 18 e hidrógenos en 18 es correcta. Sin embargo, las demás asignaciones no se aprecian a simple vista.



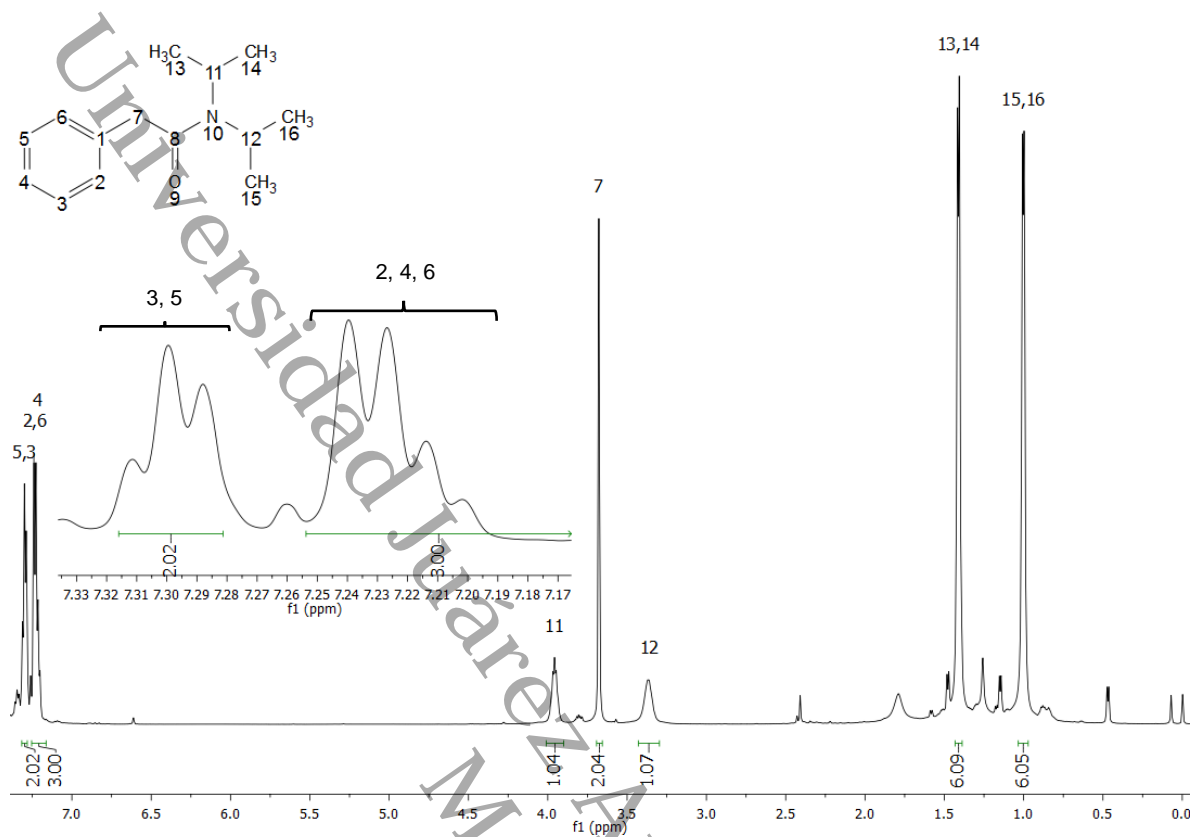
**Figura 10.** Ampliación del espectro HSQC del 4-((feniletinil)sulfonyl)-1-metilbenceno.

En la Figura 10 se aprecia con mayor claridad las correspondencias entre hidrógenos y carbonos aromáticos. Se puede observar que las señales fueron asignadas correctamente.

## 5.2.2. Espectros de RMN del *N,N*-diisopropil-2-fenilacetamida (8)

### 5.2.2.1. Espectro $^1\text{H}$ del *N,N*-diisopropil-2-fenilacetamida (8)

En el espectro de  $^1\text{H}$  (Figura 11) se observan tres conjuntos de señales principales, dos dobletes de 1 a 1.5 ppm, tres señales entre 3.2 y 4.1 ppm y las señales aromáticas por arriba de 7 ppm.

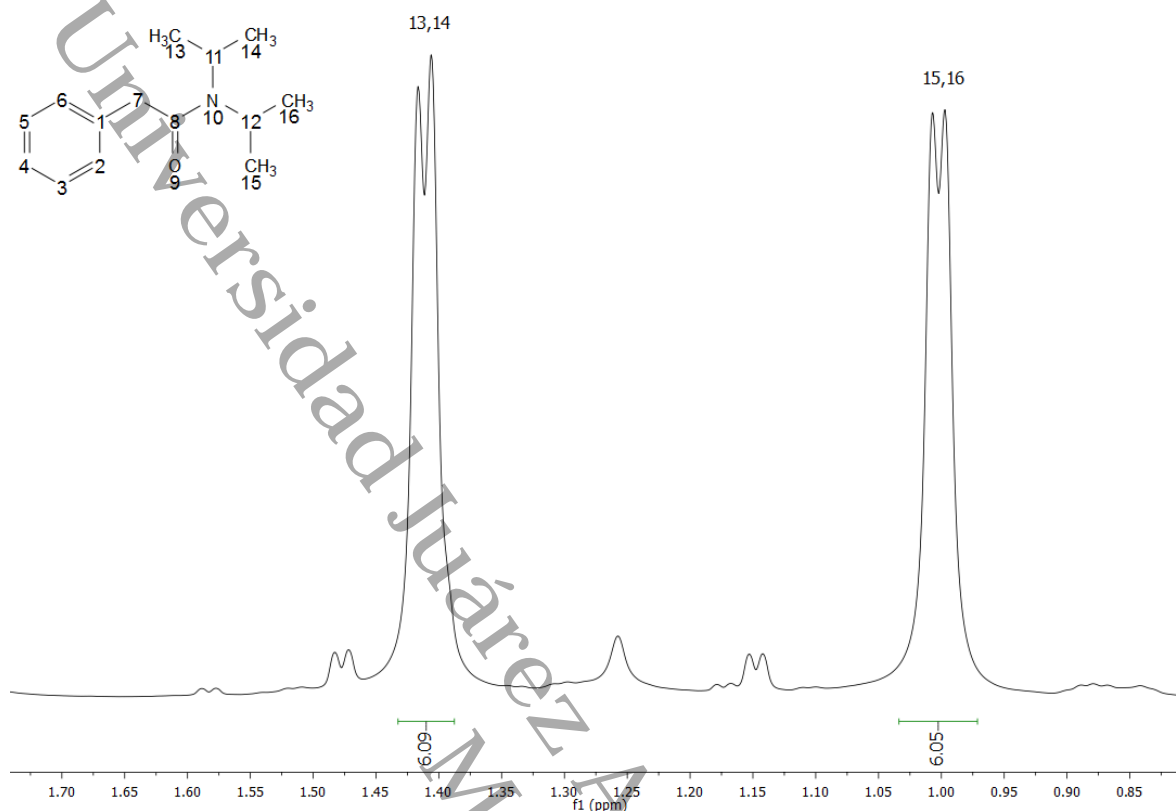


**Figura 11.** Espectro de  $^1\text{H}$  de la *N,N*-diisopropil-2-fenilacetamida (**8**).

En la Tabla 9 se encuentra resumida la información obtenida del espectro de  $^1\text{H}$ , la cual es de utilidad para identificar y asignar las señales.

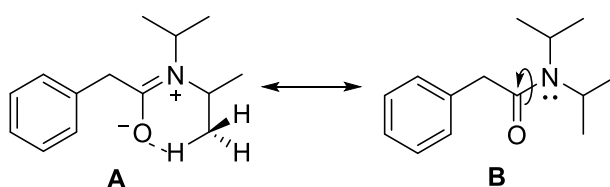
Desplazamiento (ppm)	Integración (H)	Constante de acoplamiento (J)	Multiplicidad	Asignación (carbono)
1.01	6	6.7	(d)	15, 16
1.41	6	6.9	(d)	13, 14
3.29 – 3.44	1	-	(m)	12
3.68	2	-	(s)	7
3.90 – 4.01	1	-	(m)	11
7.20 – 7.25	3	-	(m)	2, 4, 6
7.30	2	7.2	(t)	3, 5

**Tabla 8.** Análisis del espectro de  $^1\text{H}$  de la *N,N*-diisopropil-2-fenilacetamida (**8**).



**Figura 12.** Ampliación de los dobletes del espectro  $^1\text{H}$  de la *N,N*-diisopropil-2-fenilacetamida (**8**).

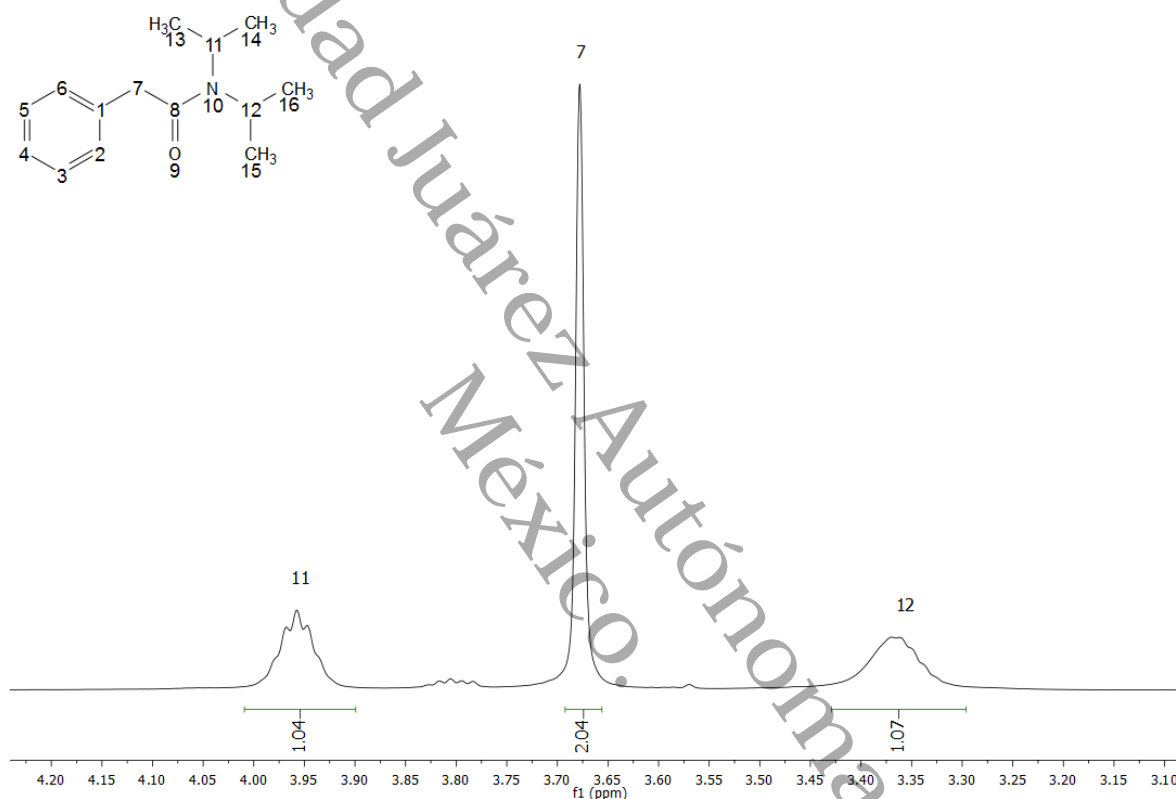
El primer conjunto de señales son dos dobletes en 1.01 y 1.41 ppm (Figura 12) que integran para seis hidrógenos cada uno. La integración y el desplazamiento demostró que cada señal correspondía a los hidrógenos de los metilos de los isopropilos. Tal vez se piense que ambas señales deberían aparecer como una sola por la simetría de la molécula; no obstante, las amidas presentan un comportamiento conformacional peculiar que es observado en resonancia.



**Esquema 27.** Resonancia de la amida en la *N,N*-diisopropil-2-fenilacetamida (**8**).

A bajas energías, predomina la conformación **A** que se observa en el Esquema 27, donde el par de electrones libres del nitrógeno está en resonancia con el carbonilo. En el estado, el enlace entre el carbono de carbonilo y el nitrógeno adquiere carácter

parcial  $sp^2$ . En este estado, el ambiente químico de los hidrógenos del isopropilo cercano al oxígeno es distinto al de los hidrógenos del isopropilo alejado del oxígeno, por lo que aparecen dos dobletes en vez de uno. Tomando en cuenta lo anterior, la señal en 1.01 ppm, más apantallada, fue asignada a los hidrógenos de los carbonos 15 y 16, pues son los carbonos más cercanos al carbonilo; por otro lado, el doblete en 1.41 ppm fue correspondida con los carbonos 13 y 14.



**Figura 13.** Ampliación de los multipletes del espectro  $^1H$  de la *N,N*-diisopropil-2-fenilacetamida (**8**). En el segundo conjunto de señales se observan dos multipletes que integran para un hidrógeno cada uno. Estos pueden apreciarse mejor en la Figura 13. Al igual que en el caso anterior, la aparición de dos señales se debe a que estos hidrógenos se encuentran en diferente ambiente químico. Fue, pues, asignada la señal que va de 3.29 a 3.44 ppm al hidrógeno del carbono 12, que se encuentra más cerca del oxígeno, y el multiplete en el rango de 3.90 a 4.01 ppm al hidrógeno del carbono 11. El singulete en 3.68 ppm que integra para dos hidrógenos fue asignado a los hidrógenos del único  $CH_2$  de la molécula, el carbono 7.

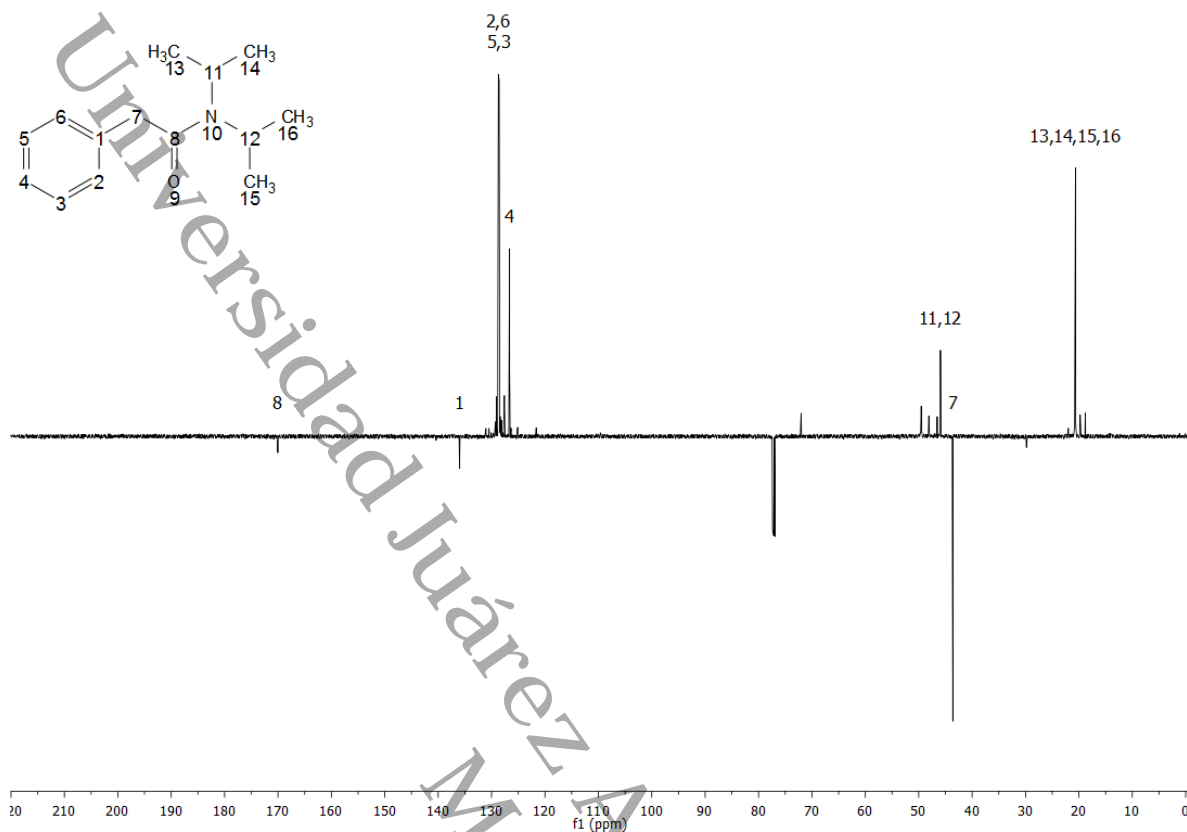
En la Figura 11 se observa una ampliación del tercer conjunto de señales, las señales de los aromáticos. Aparece un multiplete de 7.20 a 7.25 ppm y un triplete en 7.30 ppm. Los hidrógenos que podrían observarse como multipletes son los del carbono 4 y los carbonos 3 y 5. Debido a que la señal integra para dos hidrógenos, el triplete fue asignado a los carbonos 3 y 5. Finalmente, el multiplete que integra para tres hidrógenos fue asignado a los carbonos 2, 4 y 6.

La comparación de este espectro con el de la alquil sulfona precursora permitió determinar que la materia prima se había transformado. En la Figura 11 se observa la desaparición del singulete en 2.37 ppm y de dos dobletes en la zona de los aromáticos que sí están en la Figura 7. Esto demostró que la toluensulfona ya no se encontraba en la estructura final. Por otra parte, la aparición de los dobletes de los isopropilos, el singulete de CH<sub>2</sub> y los multipletes indican la introducción de la diisopropilamina en el producto. El desdoblamiento de señales sirvió como evidencia para proponer que los hidrógenos de los isopropilos no eran químicamente equivalentes por la influencia de un carbonilo, lo que apoyaba la proposición de que la transformación se había completado hasta la amida y no en la inamina intermediaria. Lo anterior se confirmaría contundentemente al analizar al comparar los espectros de DEPTQ en la siguiente sección.

#### **5.2.2.2. Espectro DEPTQ de la *N,N*-diisopropil-2-fenilacetamida (8)**

En el espectro del DEPTQ (Figura 14) se observan las señales de los <sup>13</sup>C, cinco hacia arriba que serán de carbonos primarios y terciarios, y tres hacia abajo que serán de carbonos secundarios y cuaternarios.





**Figura 14.** Espectro DEPTQ de la *N,N*-diisopropil-2-fenilacetamida (**8**).

Desplazamiento (ppm)	Carbono asignado	Desplazamiento (ppm)	Carbono asignado
20.6	13, 14, 15, 16	128.6	3, 5
43.6	7	128.7	2, 6
45.9	11, 12	136.0	1
126.6	4	170.0	8

**Tabla 9.** Análisis del espectro DEPTQ de la *N,N*-diisopropil-2-fenilacetamida (**8**).

En la Tabla 10 se encuentra el desplazamiento de las señales y a qué carbono fue asignado cada señal. La señal en 20.6 ppm fue correspondida con los carbonos 13, 14, 15 y 16 debido a que son carbonos primarios y, por tanto, se encuentran apantallados. En seguida, se observa una señal a 43.6 ppm que fue asignada al carbono 7 debido a que es la señal más intensa de las tres señales que se dirigen

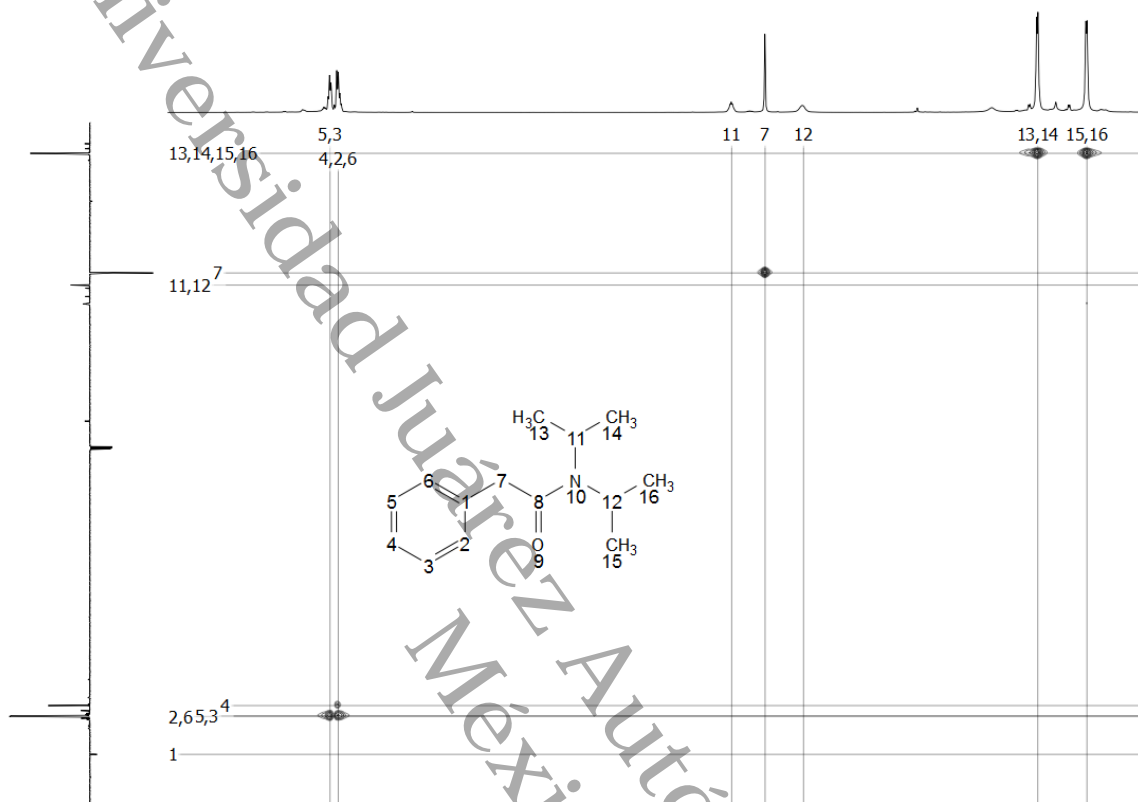
que apuntan hacia abajo con respecto de la línea base y porque su desplazamiento indica que el carbono está apantallado. Luego se observa la señal de los carbonos 11 y 12. Podría pensarse que la señal también podía corresponder a los carbonos terciarios del anillo aromático, pero normalmente estas señales se observan en frecuencias altas. En la zona de los aromáticos se encuentran tres señales, en los desplazamientos 126.6, 128.6 y 128.7. La señal menos intensa fue asignada al carbono 4, mientras que las otras dos debían pertenecer a los carbonos simétricos 3 y 5 y 2 y 6. Los carbonos 2 y 6 están más próximos a la acetamida, la cual es un sustituyente electroattractor, por lo que estos carbonos fueron asignados a la señal con menor apantallamiento, la señal en 128.7 ppm; mientras que los carbonos 3 y 5 fueron correspondidos con la señal en 128.6 ppm. Finalmente, se observan dos señales de carbonos cuaternarios. Se sabe que las señales de carbonos cuaternarios de carbonilo se observan en desplazamientos cercanos a 170 ppm, por lo que el carbono 8 se asignó a la señal en el desplazamiento a 170.0 ppm. Por deducción, la señal en 136.0 ppm debía pertenecer al carbono 1.

En comparación con el DEPTQ de la alquil sulfona, se comprueba la transformación de la molécula al desaparecer dos señales de carbonos terciarios aromáticos y dos de carbonos cuaternarios, que corresponderían a los carbonos de la toluensulfona, en el espectro de la Figura 14. Otra señal interesante es la del carbono secundario en 43.6 ppm, pues la materia prima no tiene carbonos secundarios. Por último, la señal más importante es la señal de carbono de carbonilo en 170.0 ppm, que corrobora la transformación de la alquil sulfona en amida y no una inamina.

### **5.2.2.3. Espectro HSQC de la *N,N*-diisopropil-2-fenilacetamida (8)**

En el espectro HSQC, que se observa en la Figura 15, se aprecia con claridad que la asignación de los carbonos 7, 13, 14, 15 y 16 son correctas. Sin embargo, las demás asignaciones no se aprecian a simple vista. Además, no se observa correlación entre los hidrógenos de los carbonos 11 y 12 con su asignación en

DEPTQ ni con la de ningún otro carbono. Se cree que esto es debido a que hizo falta tiempo de adquisición durante el experimento.



**Figura 15.** Espectro HSQC de la *N,N*-diisopropil-2-fenilacetamida (**8**).

En la Figura 16 se aprecia con mayor claridad las correlaciones entre hidrógenos y carbonos aromáticos. Se puede observar que las señales fueron asignadas correctamente.

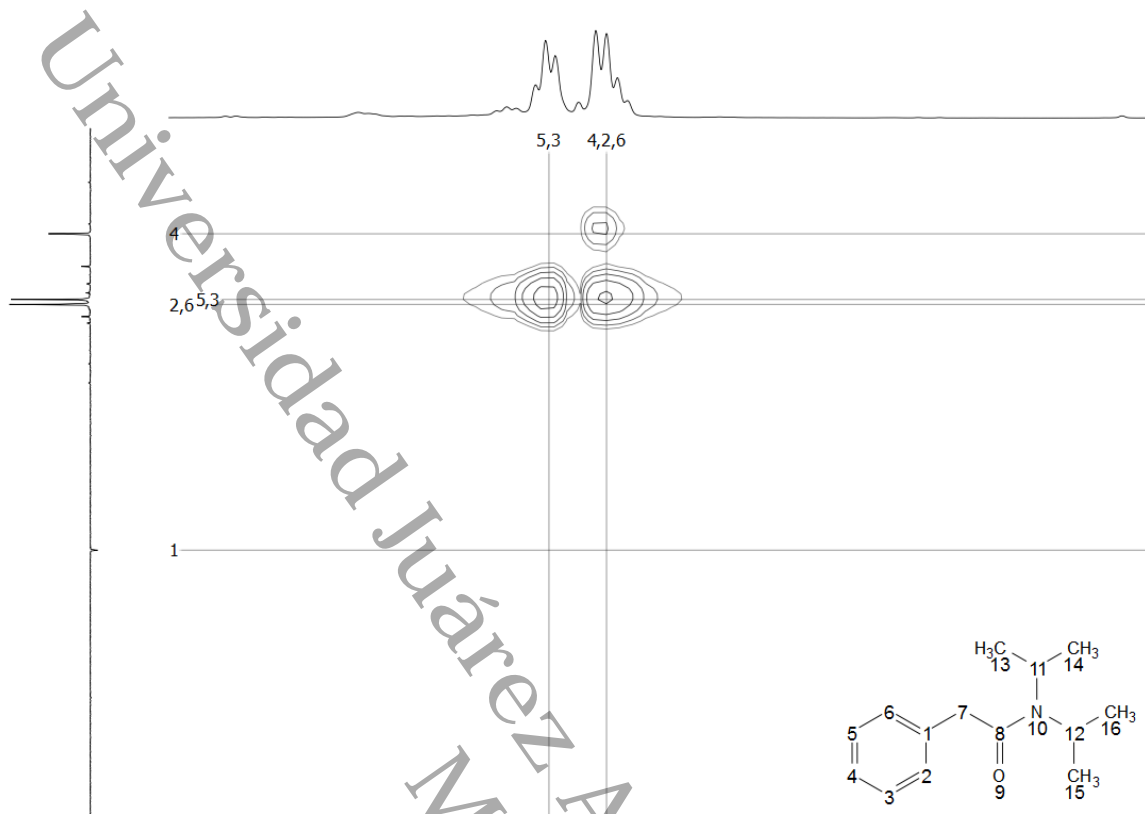


Figura 16. Ampliación del espectro HSQC de la *N,N*-diisopropil-2-fenilacetamida (8).

## VI. Conclusiones

Por medio de la modificación y optimización de la metodología de Nair, fue posible sintetizar siete derivados diferentes de alquinilsulfonas. De acuerdo a los resultados obtenidos, la síntesis de las alquinilsulfonas es mayormente favorecida cuando el grupo unido al alquino es aromático y no posee sustituyentes. También lo es cuando el grupo aromático tiene grupos electroattractores en la posición 4. La síntesis no es favorecida cuando se parte de alquinos con grupos aromáticos que poseen sustituyentes electrodonadores en la posición 4, desactivantes en la posición 4 y con impedimento estérico (sustituidos en la posición 2), y cuando el alquino está unido a una cadena alifática. Los espectros de resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$ , DEPTQ y HSQC de los productos obtenidos coincidieron con los espectros encontrados en la bibliografía, corroborando que los productos corresponden con las estructuras propuestas.

A partir de la alquinilsulfona **1**, se logró la síntesis de la *N,N*-diisopropil-2-fenilacetamida (**8**) con un rendimiento máximo del 40%. Con lo anterior, se concluye que es posible la síntesis de amidas a partir de alquinilsulfonas. La síntesis de este compuesto representa los primeros pasos en el desarrollo de una nueva síntesis de amidas. La ventaja de esta síntesis es que parte de materias primas poco convencionales y es libre de metales de transición. Las desventajas encontradas son: que la síntesis puede verse afectada por la humedad y está limitada al uso de aminas sin impedimento estérico. Los espectros de resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$ , DEPTQ y HSQC de la amida coincidieron con los espectros encontrados en la bibliografía, corroborando que el producto corresponde con la estructura propuesta.

## VII. Perspectivas

En este proyecto se ha comprobado que es posible la síntesis de amidas a partir de alquinilsulfonas. A partir de las experiencias adquiridas, es posible hacer sugerencias que serán de utilidad para continuar con el proyecto.

Si bien los alquinos utilizados para explorar el efecto de los sustituyentes aromáticos en la síntesis de alquinilsulfonas fueron suficientes para analizar las interacciones más importantes, puede expandirse el alcance utilizando alquinos aromáticos sustituidos en posición 3 y alquinos alifáticos de cadena lineal.

Se considera que el rendimiento obtenido en la síntesis de amidas puede ser optimizado si se utiliza una amina con poco impedimento estérico. Después de optimizar la síntesis, será posible analizar el alcance de la nueva metodología utilizando alquinilsulfonas con diferentes grupos aromáticos sustituidos y alifáticos sin y con impedimento estérico como materia prima.

Finalmente, llevar a cabo las reacciones de síntesis, tanto de alquinilsulfonas como de amidas, en condiciones libres de humedad, permitirá mejorar los rendimientos de reacción.

## VIII. Parte experimental

### 8.1. Métodos generales

El avance de las reacciones fue seguido por cromatografía en capa fina (CCF), usando como adsorbente gel de sílice 60 F<sub>254</sub> de 0.2 mm de espesor y gel de alúmina 60 F<sub>254</sub> de 0.2 espesor de Merck. Para revelar las placas, se usó una lámpara de luz ultravioleta o vapores de yodo.

La purificación de los productos se llevó a cabo por dos métodos:

- a) Cromatografía en columna utilizando gel de alúmina activada neutra Brockmann I de 58 Å como adsorbente, en cantidades de 20 a 50 g de alúmina por gramo de compuesto.
- b) Cristalización por par de disolventes. El producto a purificar se colocó en un vial y se disolvió con un disolvente en el que fuera muy soluble (diclorometano). En un frasco con tapa se colocó un disolvente en el que no se disolvían los productos (hexano) y se introdujo el vial con el producto disuelto. Se cerró y se esperó hasta la formación de cristales. Una vez formados los cristales, se sacó el vial y se retiró el líquido sobrenadante. Finalmente, se dejó secar el producto al aire colocando el vial en un lugar seco.

Todos los experimentos de resonancia se llevaron a cabo en un espectrómetro Bruker Ascend® 600. Se utilizó tetrametilsilano (TMS) como estándar interno en todos los experimentos; el disolvente empleado fue cloroformo deuterado (CDCl<sub>3</sub>) en todos los casos.

Los puntos de fusión se determinaron en un equipo Stuart SMP10, y no están corregidos.

## 8.2. Métodos de preparación

### 8.2.1. Método de preparación general de las alquinilsulfonas.

Como se siguió el mismo procedimiento de síntesis para todas las alquinilsulfonas, solamente se describirá el proceso de síntesis del alquino estándar; entendiéndose que las cantidades de reactivos variaron en función del peso del alquino usado y que en todos los casos se usaron los mismos equivalentes de reactivos.

**4-((feniletinil)sulfonil)-1-metilbenceno (1).** En un matraz bola de 50 mL equipado con agitador magnético y septum se colocaron sulfonato de sodio (0.214 g, 1.2 mmol) y yoduro de potasio (0.200 g, 1.2 mmol). En un segundo matraz bola de 25 mL equipado con agitador magnético y septum se colocó el CAN (1.370 g, 2.5 mmol). Ambos matraces fueron calentados y purgados al vacío tres veces, sustituyendo el aire contenido por una atmósfera de helio. Al matraz con CAN se le añadieron 10 mL de acetonitrilo seco y se dejó en agitación hasta disolver por completo el CAN; mientras que en un vial se pesaba el fenilacetileno (0.102 g, 1 mmol). Al vial se le añadió 1 mL de acetonitrilo seco, se disolvió el alquino y se añadió al matraz de 50 mL. Se repitió el procedimiento anterior dos veces más para lavar el vial y se añadieron 2 mL de acetonitrilo al matraz de 50 mL para completar 5 mL. El matraz de 50 mL fue colocado en agitación suave bajo atmósfera de helio dentro un baño de hielo, se cubrió con papel aluminio y se esperaron 10 minutos para que el contenido del matraz tuviera la misma temperatura del medio. Al pasar el tiempo establecido se agregó el CAN, con ayuda de una jeringa, en cuatro dosis (2.5 mL) con un intervalo de 5 minutos. Después de añadir el CAN se aumentó un poco la fuerza de agitación y se dejó así durante 30 minutos. A partir de los 30 minutos se comenzaron a tomar muestras cada 10 minutos para seguir el avance de la reacción en cromatografía en capa fina (CCF) con TLC de alúmina, usando como eluyente una mezcla hexano/AcOEt en proporción 9:1. En todos los casos esta reacción no tardó más de 50 minutos en completarse. La única reacción que no pudo seguirse por CCF fue la del alquino **26g** debido a que, por su alta volatilidad, la muestra de materia prima se perdía después de aplicar en la placa. Esta única reacción fue seguida por RMN de  $^1\text{H}$ . Al completarse la reacción, el crudo se diluyó en AcOEt



(20 mL) y se lavó con salmuera (50 mL). Se extrajo la fase orgánica y se lavó la fase acuosa con AcOEt (2x20 mL). Las fases orgánicas fueron colocadas en un solo recipiente, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se evaporó el disolvente en un matraz bola de 50 mL y se dejó secar al vacío.

El matraz con el concentrado fue equipado con un agitador magnético y se le añadió carbonato de potasio anhidro (0.276 g, 2 mmol) y acetona seca (10 mL). Luego, el matraz se colocó a reflujo con agitación fuerte durante 3 horas. A partir de las 3 horas se comenzó a tomar muestras de la reacción cada 30 minutos hasta que la reacción se completara. Generalmente, las reacciones terminaron alrededor de las 4 horas; ninguna reacción tardó en completarse más de 5 horas. Cuando la reacción finalizó, el crudo se lavó con H<sub>2</sub>O (50 mL) y se extrajo con AcOEt (3x20 mL). Después la fase orgánica se lavó con salmuera (50 mL) y se secó sobre Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> y Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se evaporó el disolvente y secó al vacío. El producto obtenido se purificó con columna cromatográfica de alúmina y se cristalizó por el método de par de disolventes, obteniéndose 0.1085 g (85%) de un sólido blanco, p.f. 84 – 85 °C (78 – 79 °C). **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz) δ (ppm): 7.87 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz), 7.41 (d, 2H, *J* = 7.2 Hz), 7.37 (t, 1H, *J* = 7.2 Hz), 7.29 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz), 7.27 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz), 2.37 (s, 3H).<sup>[32]</sup>

**1-fluoro-2-(tosiletinil)benceno (2)**. Se obtuvieron 0.547 g (40%) de un sólido blanco, p.f. 83 – 84 °C (80 – 81 °C). **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz) δ (ppm): 7.96 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz), 7.49 (t, 1H, *J* = 7.4 Hz), 7.45 (t, 1H, *J* = 6.7 Hz), 7.39 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz), 7.15 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz), 7.10 (t, 1H, *J* = 8.8 Hz), 2.47 (s, 3H).<sup>[59]</sup>

**1-fluoro-4-(tosiletinil)benceno (3)**. Se obtuvieron 0.0162 g (12%) de un sólido blanco, p.f. 85 – 86 °C (75 – 77 °C). **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz) δ (ppm): 7.95 (d, 2H, *J* = 7.7 Hz), 7.52 (t, 2H, *J* = 6 Hz), 7.39 (d, 2H, *J* = 7.7 Hz), 7.06 (t, 2H, *J* = 8 Hz), 2.47 (s, 3H).<sup>[9]</sup>

**4-(tosiletinil)-1-trifluorometilbenceno (4)**. Se obtuvieron 0.0873 g (54%) de un sólido blanco, p.f. 112 – 113 °C (112 – 113 °C). **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz) δ (ppm): 7.96 (d, 2H, *J* = 7.7 Hz), 7.63 (s, 4H), 7.41 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz), 2.48 (s, 1H).<sup>[9]</sup>

**1-metoxi-4-(tosiletinil)benceno (5).** Se obtuvieron 0.0435 g (30%) de un sólido amarillo, p.f. 59 – 61 °C (77 °C). **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz) δ (ppm): 7.94 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz), 7.45 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz), 7.37 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz), 6.86 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz), 3.82 (s, 3H), 2.46 (s, 3H).<sup>[9]</sup>

**2-metil-4-metoxi-1-(tosiletinil)benceno (6).** Se obtuvieron 0.0271 g (18%) de un sólido amarillo, p.f. 63 °C. **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz) δ (ppm): 7.95 (d, 2H, *J* = 7.7 Hz), 7.39 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz), 7.37 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz), 6.73 (s, 1H), 6.69 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz), 3.80 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).<sup>[60]</sup>

**1-((3,3-dimetilbut-1-in-1-il)sulfonil)-4-metilbenceno (7).** Se obtuvieron 0.0167 g (14%) de un sólido blanco, p.f. 99 °C (99 – 100 °C). **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz) δ (ppm): 7.87 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz), 7.35 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz), 2.46 (s, 3H), 1.24 (s, 9H).<sup>[61]</sup>

### 8.2.2. Método de preparación de la *N,N*-diisopropil-2-fenilacetamida (8)

En un matraz de dos bocas de 10 mL equipado con agitador magnético y septum se colocó la alquinilsulfona **1** (0.128 g, 0.5 mmol), se purgó usando N<sub>2</sub> como atmósfera y se le añadió 1 mL de THF seco. Posteriormente el matraz fue colocado en un baño de acetona/nitrógeno líquido bajo una atmósfera de N<sub>2</sub>, se puso en agitación suave y se esperaron 10 min para que el solvente bajara a la temperatura del baño. Pasado el tiempo, se añadió LDA (la cantidad varió con respecto al experimento) y se esperaron otros 10 min. Pasados los 10 min se tomó una muestra cada 5 min para seguir la reacción por CCF. De acuerdo con la CCF, la reacción había finalizado a los 15 min. Al finalizar, se agregó 1 mL de H<sub>2</sub>O para eliminar el exceso de LDA y se dejó agitando durante 1 hora. Al haber pasado la hora, los disolventes fueron evaporados y el crudo absorbido en sílica. Se purificó el crudo de reacción por columna cromatográfica y cristalización por par de disolventes, obteniendo 0.0492 g (40%) de un sólido blanco, p.f. 55 °C. **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz) δ (ppm): 7.30 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz), 7.25 – 7.20 (m, 3H), 3.90 – 4.01 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.29 – 3.44 (m, 1H), 1.41 (d, 6H, *J* = 6.9 Hz), 1.01 (d, 6H, *J* = 6.7 Hz).<sup>[62]</sup>

## IX. Anexo

### Índice de anexo

Espectros de RMN de la alquinilsulfona 1.....	54
Espectros de RMN de la alquinilsulfona 2.....	58
Espectros de RMN de la alquinilsulfona 3.....	62
Espectros de RMN de la alquinilsulfona 4.....	66
Espectros de RMN de la alquinilsulfona 5.....	70
Espectros de RMN de la alquinilsulfona 6.....	74
Espectros de RMN de la alquinilsulfona 7.....	78
Espectros de RMN de la <i>N,N</i> -diisopropil-2-fenilacetamida (8).....	82

Universidad Autónoma de Tabasco.  
México.

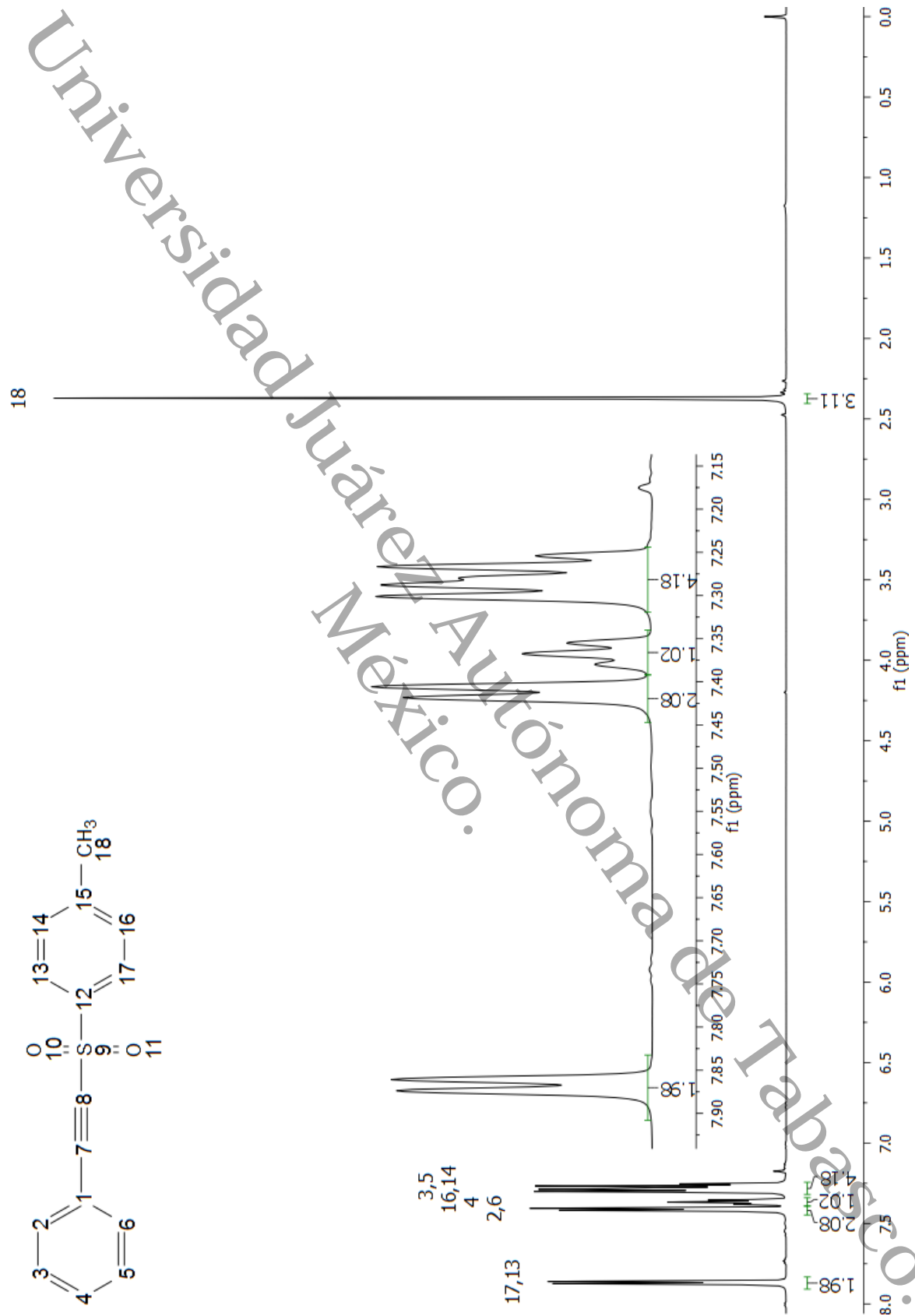


Figura 6. Espectro RMN de  $^1\text{H}$  y ampliación de la alquinilsulfona 1.

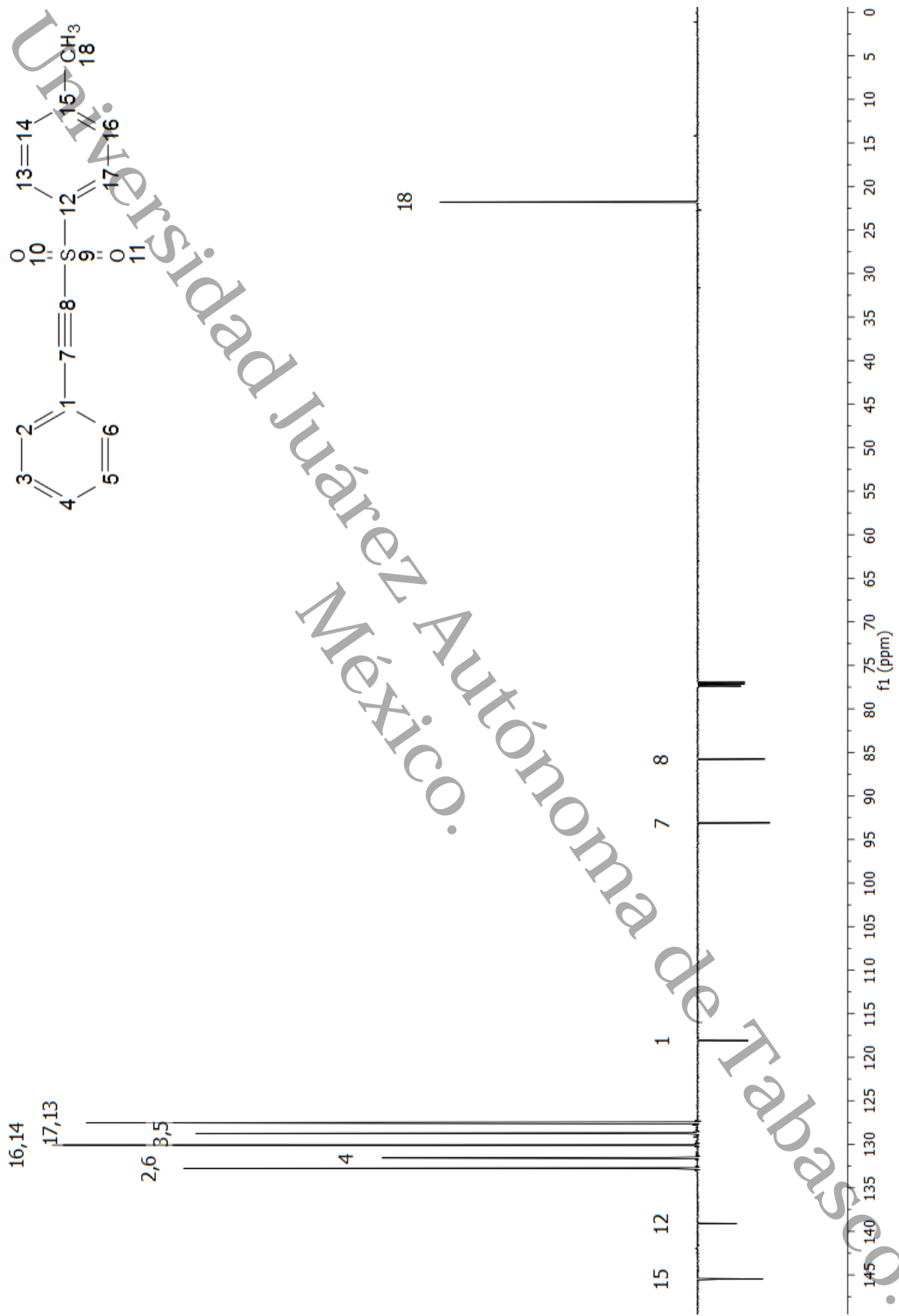


Figura 7. Espectro RMN DEPTQ de la alquinilsulfona 1.



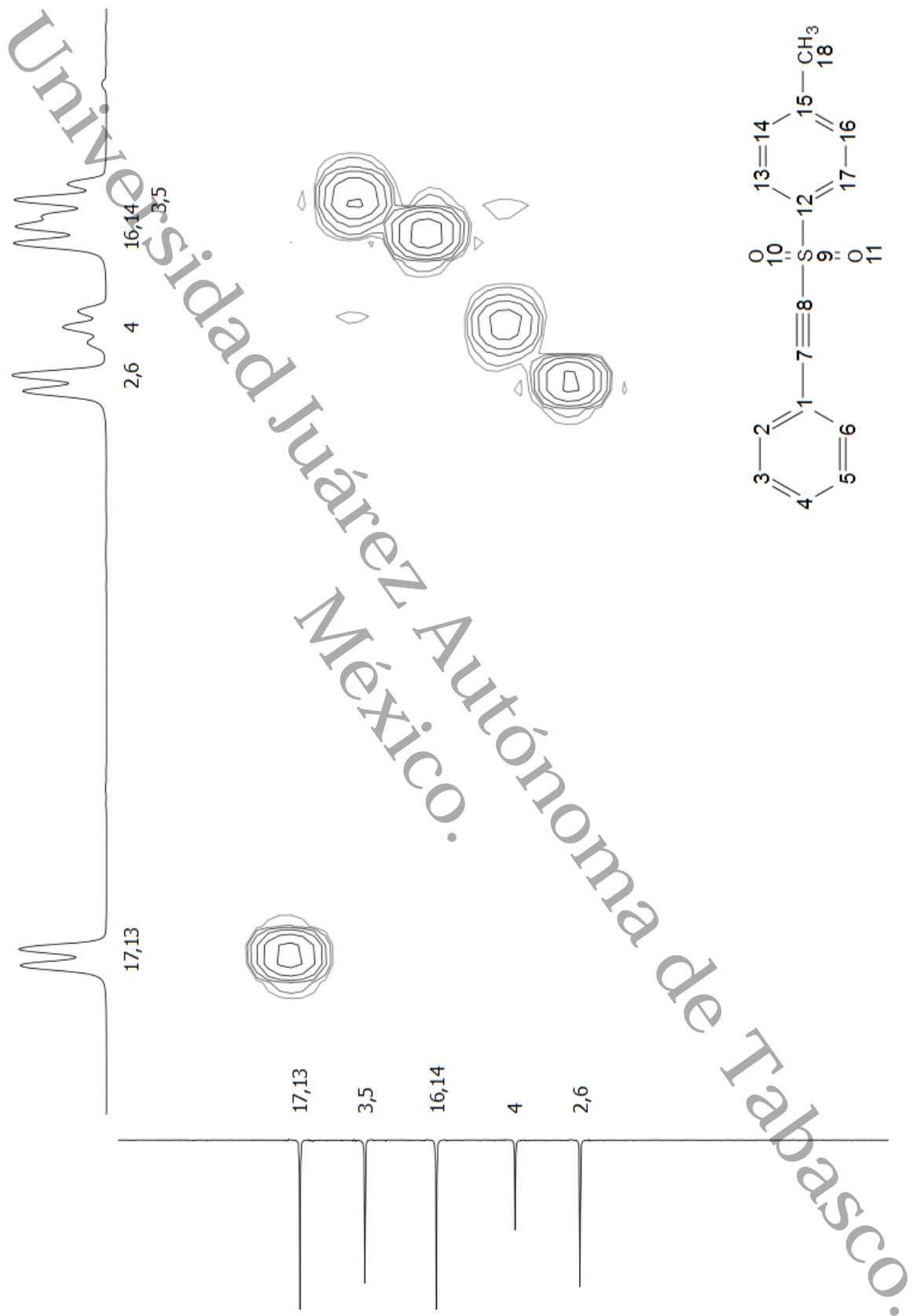


Figura 18. Ampliación del espectro del experimento HSQC de la alquinilsulfona 1.

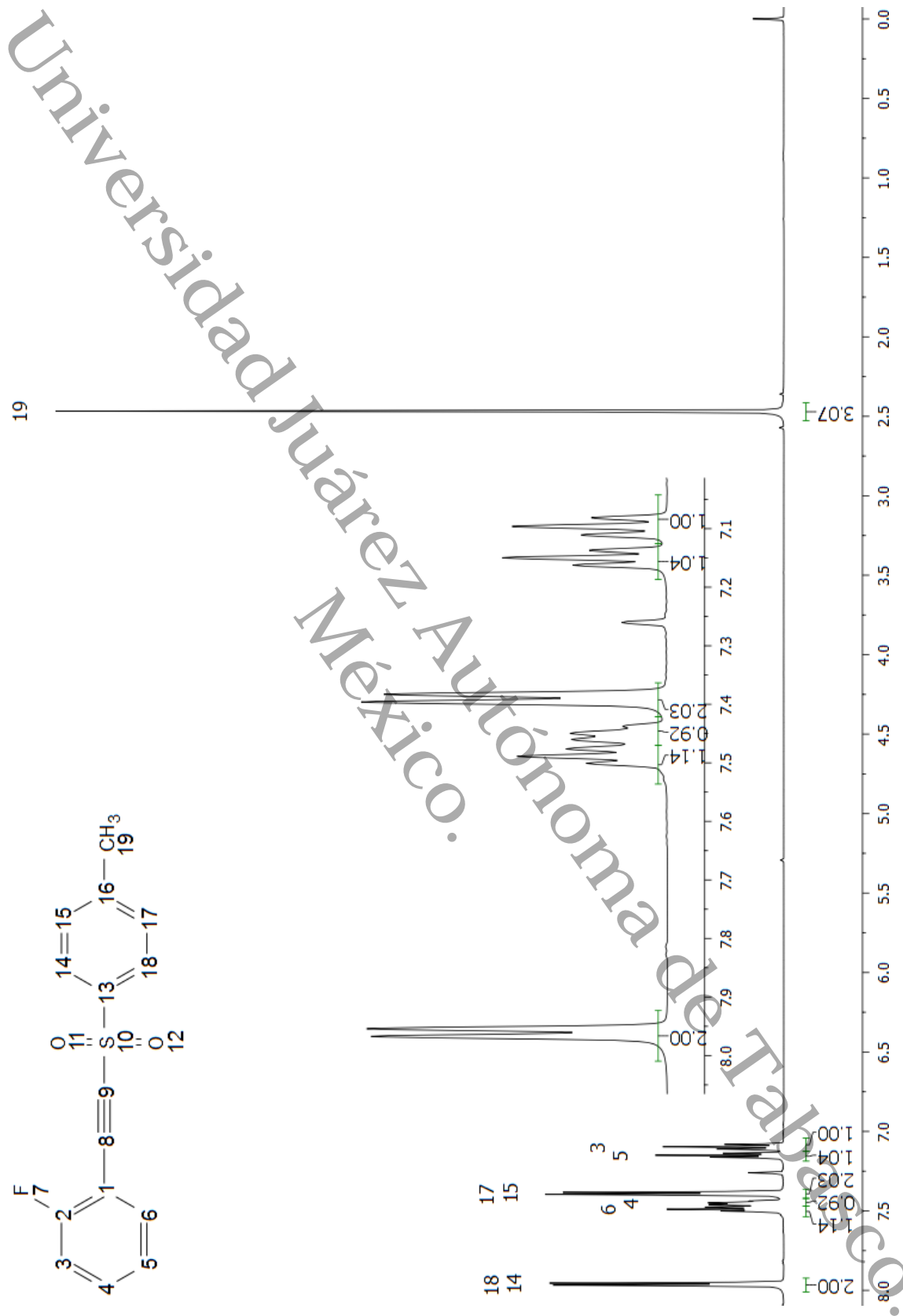


Figura 19. Espectro RMN de  $^1\text{H}$  y ampliación de la alquini sulfona **2**.



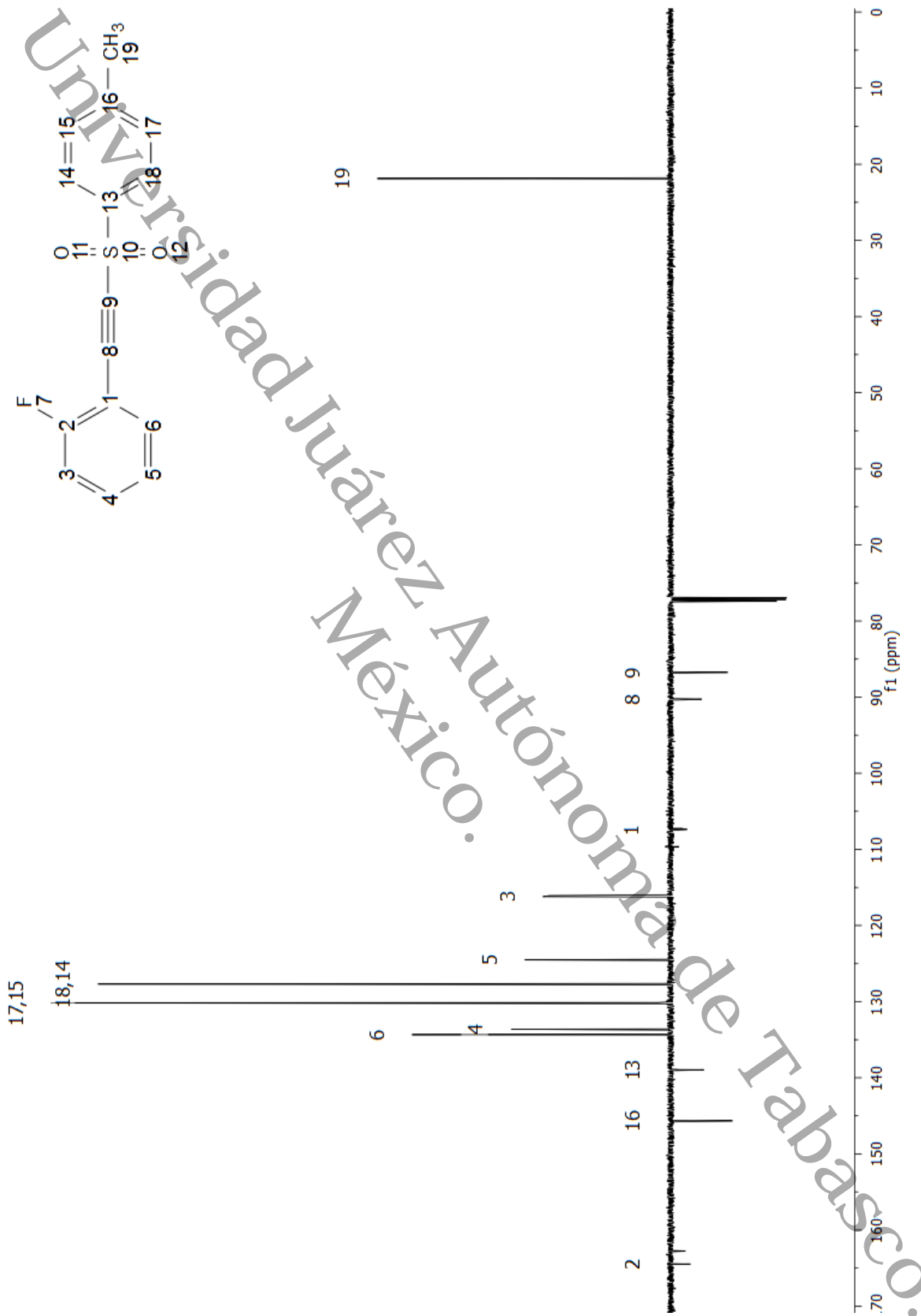


Figura 20. Espectro RMN DEPTQ de la alquinilsulfona 2.

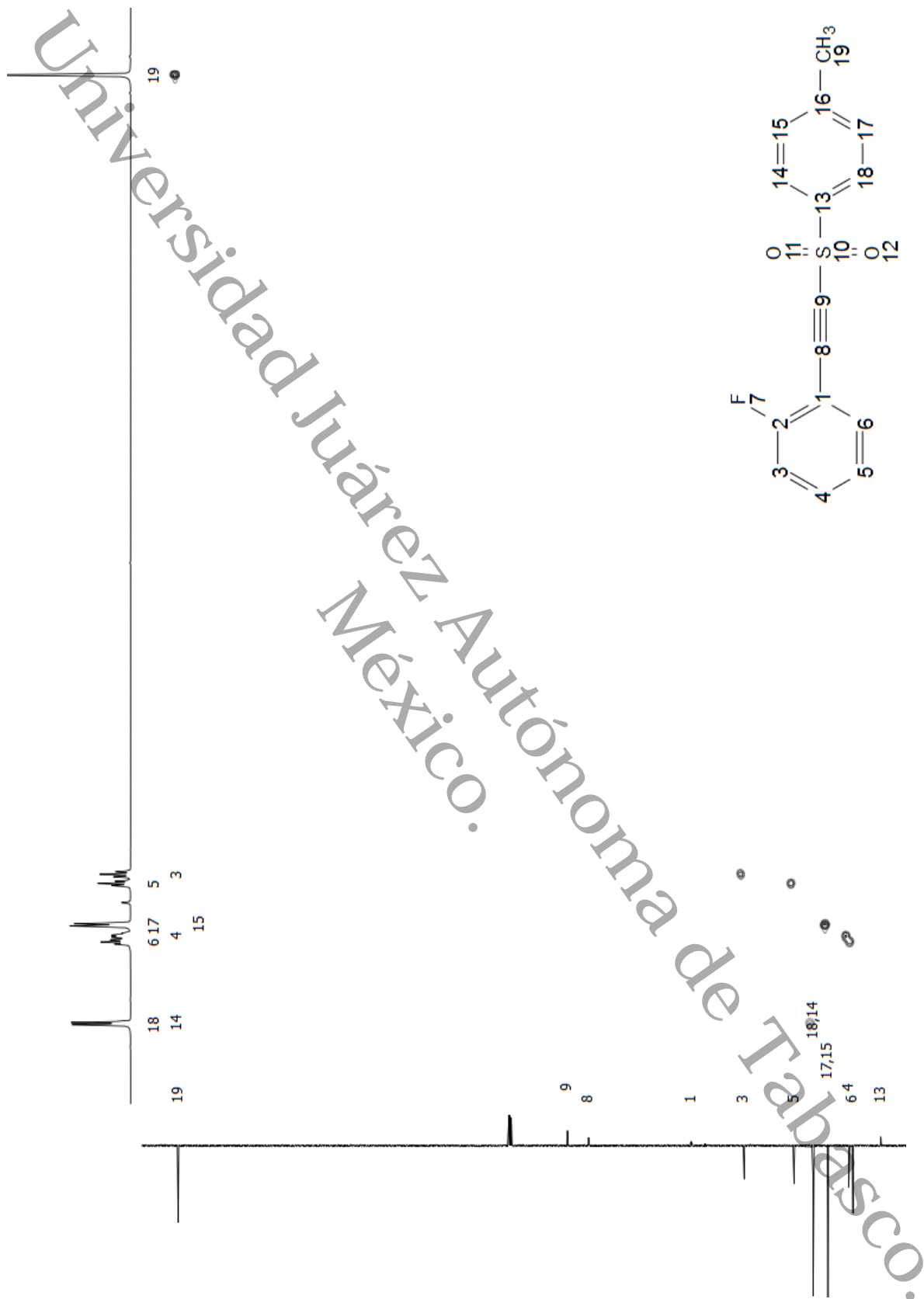
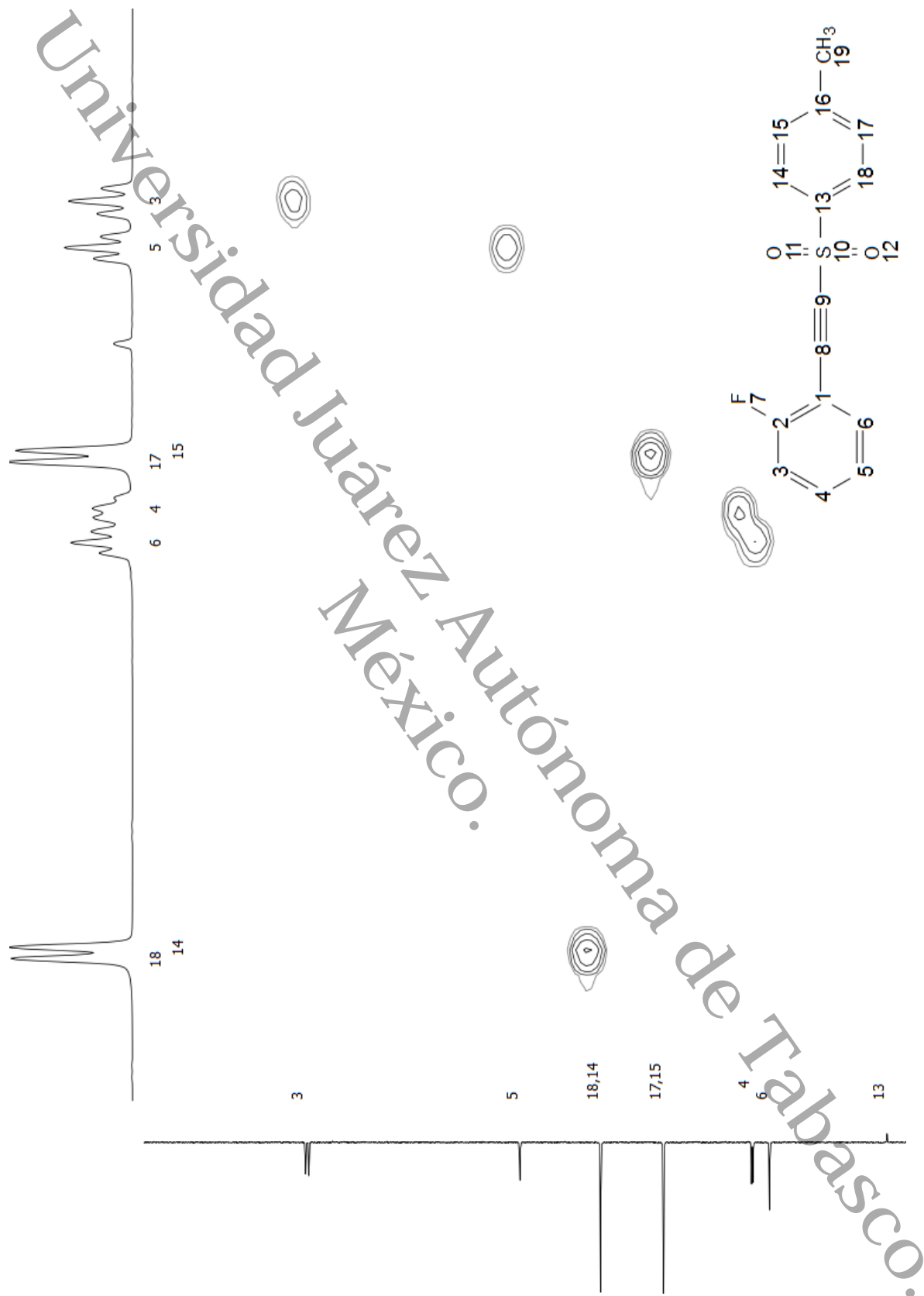


Figura 21. Espectro RMN HSQC de la alquini sulfona 2.



**Figura 22.** Ampliación del espectro del experimento HSQC de la alquinilsulfona 2.

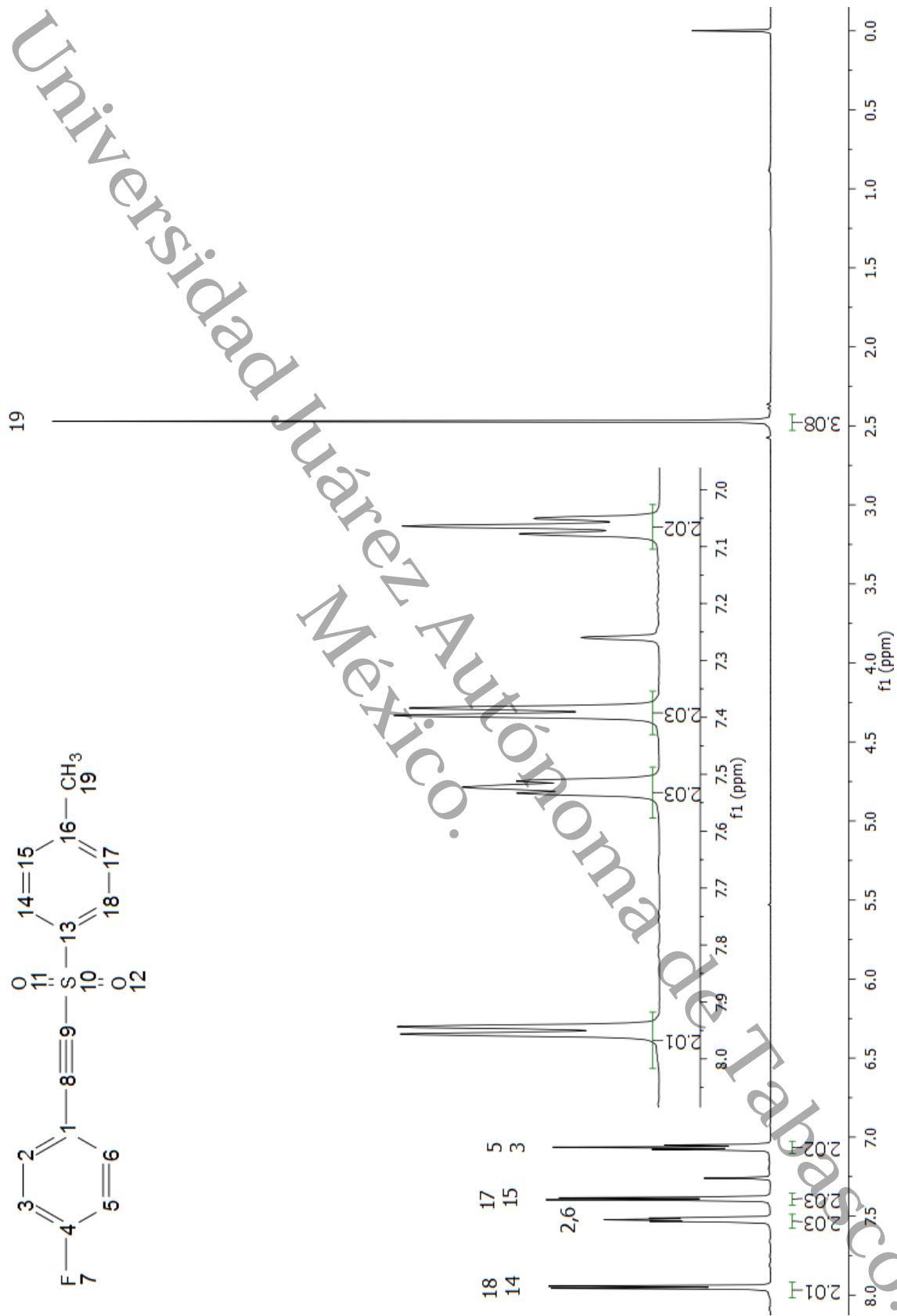


Figura 23. Espectro RMN de <sup>1</sup>H y ampliación de la alquinilsulfona 3.

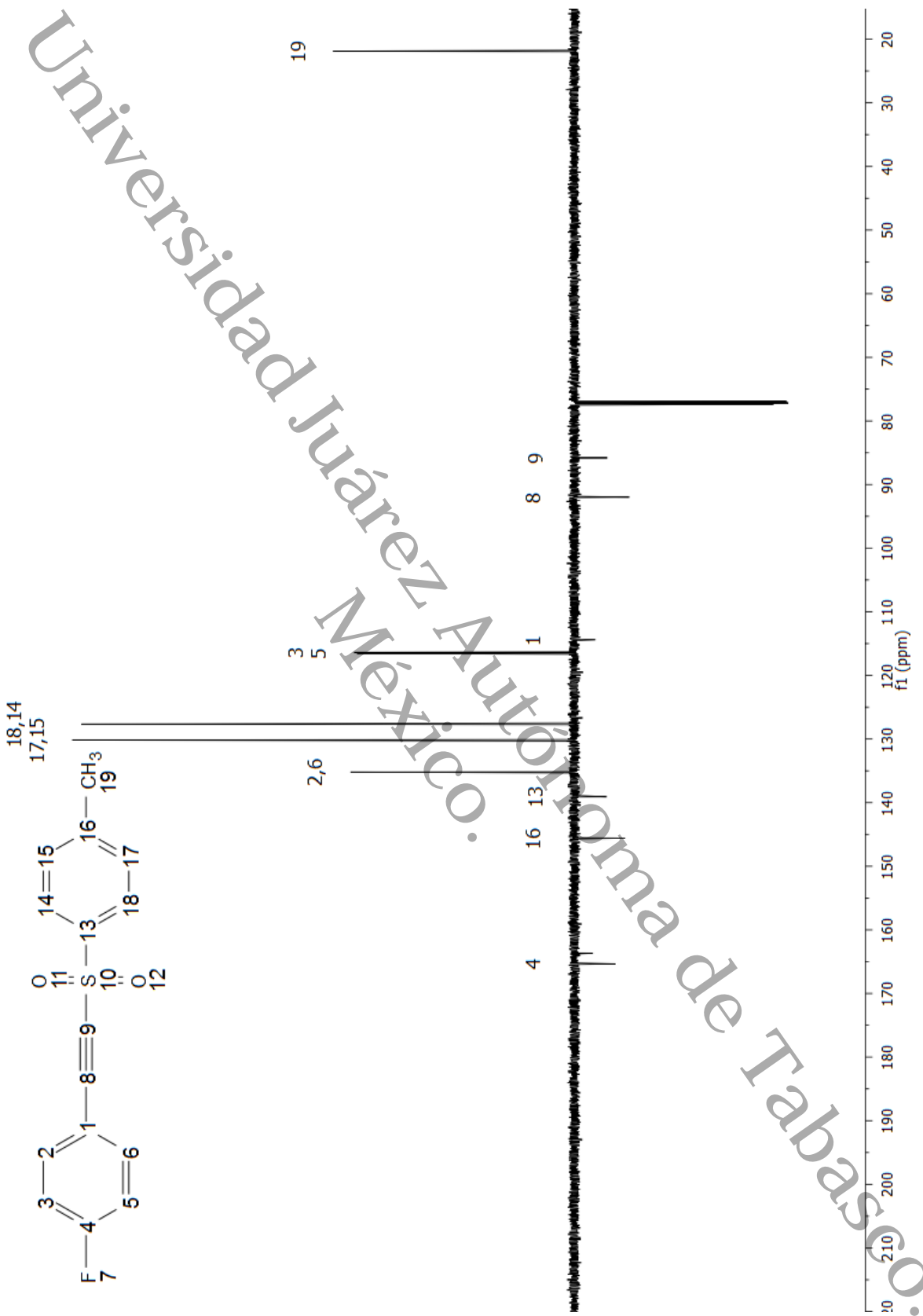


Figura 24. Espectro RMN DEPTQ de la alquinilsulfona 3.

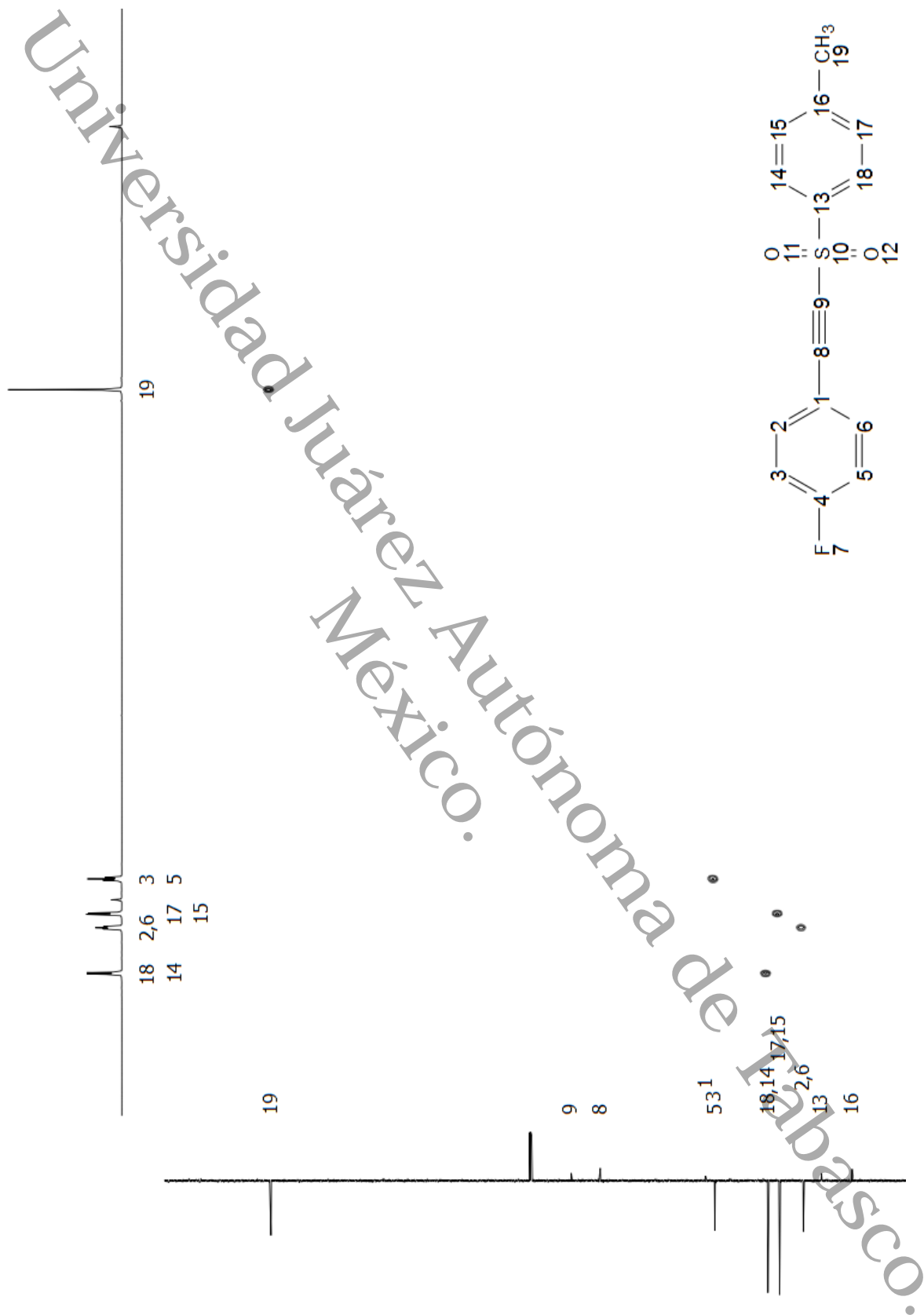
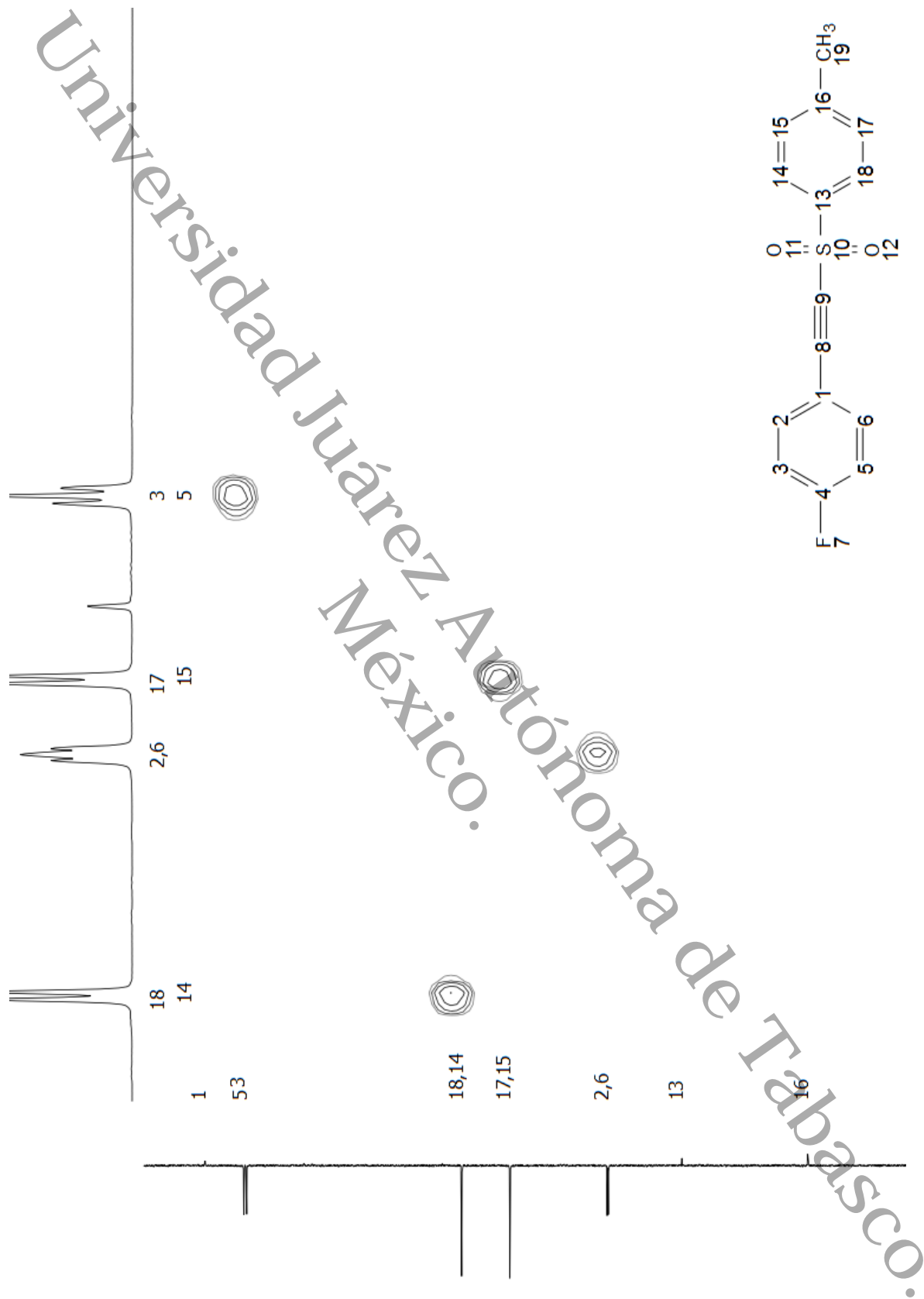


Figura 25. Espectro RMN HSQC de la alquiniilsulfona 3.



**Figura 26.** Ampliación del espectro del experimento HSQC de la alquinilsulfona 3.

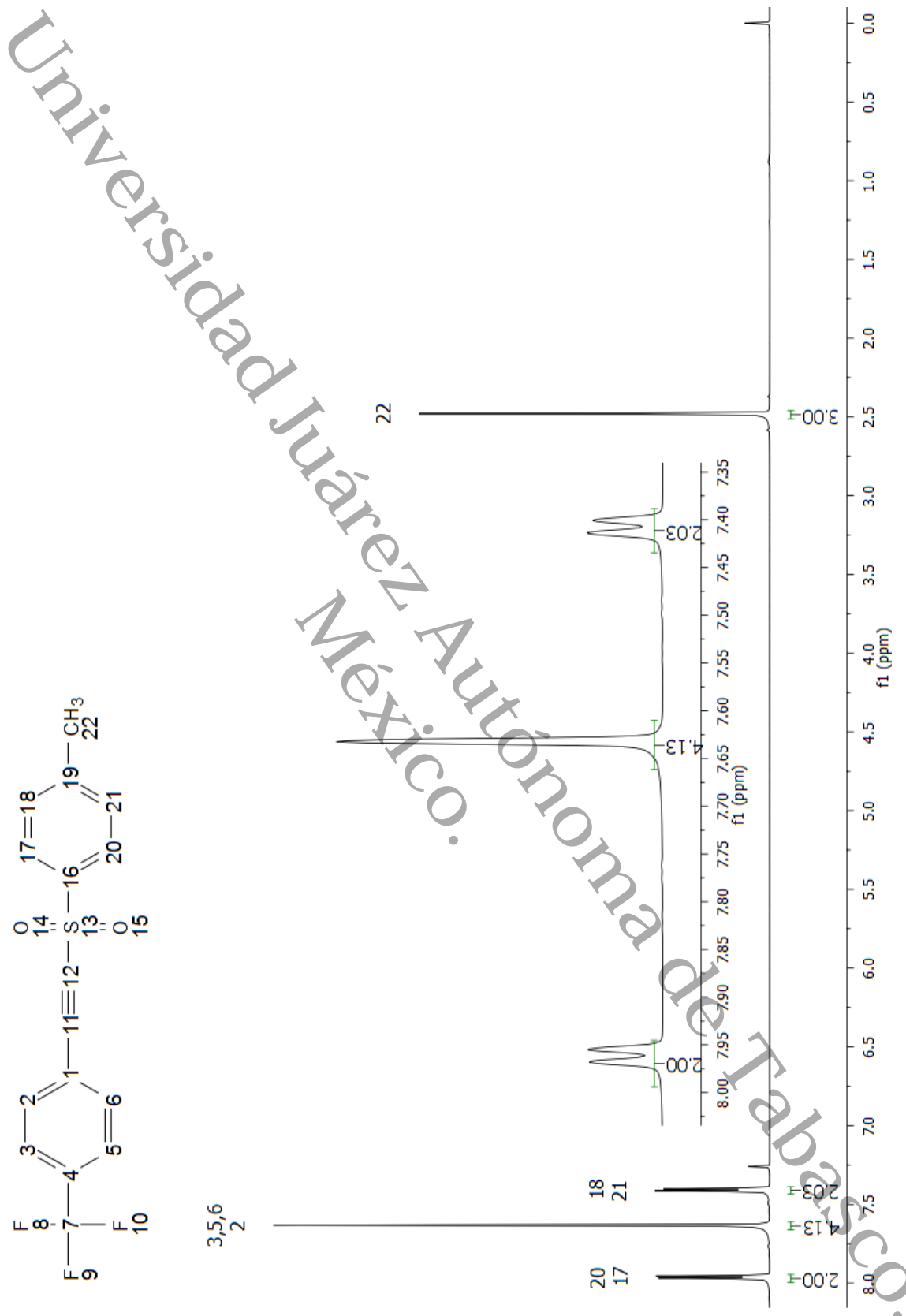


Figura 27. Espectro RMN de <sup>1</sup>H y ampliación de la alquiniilsulfona 4.



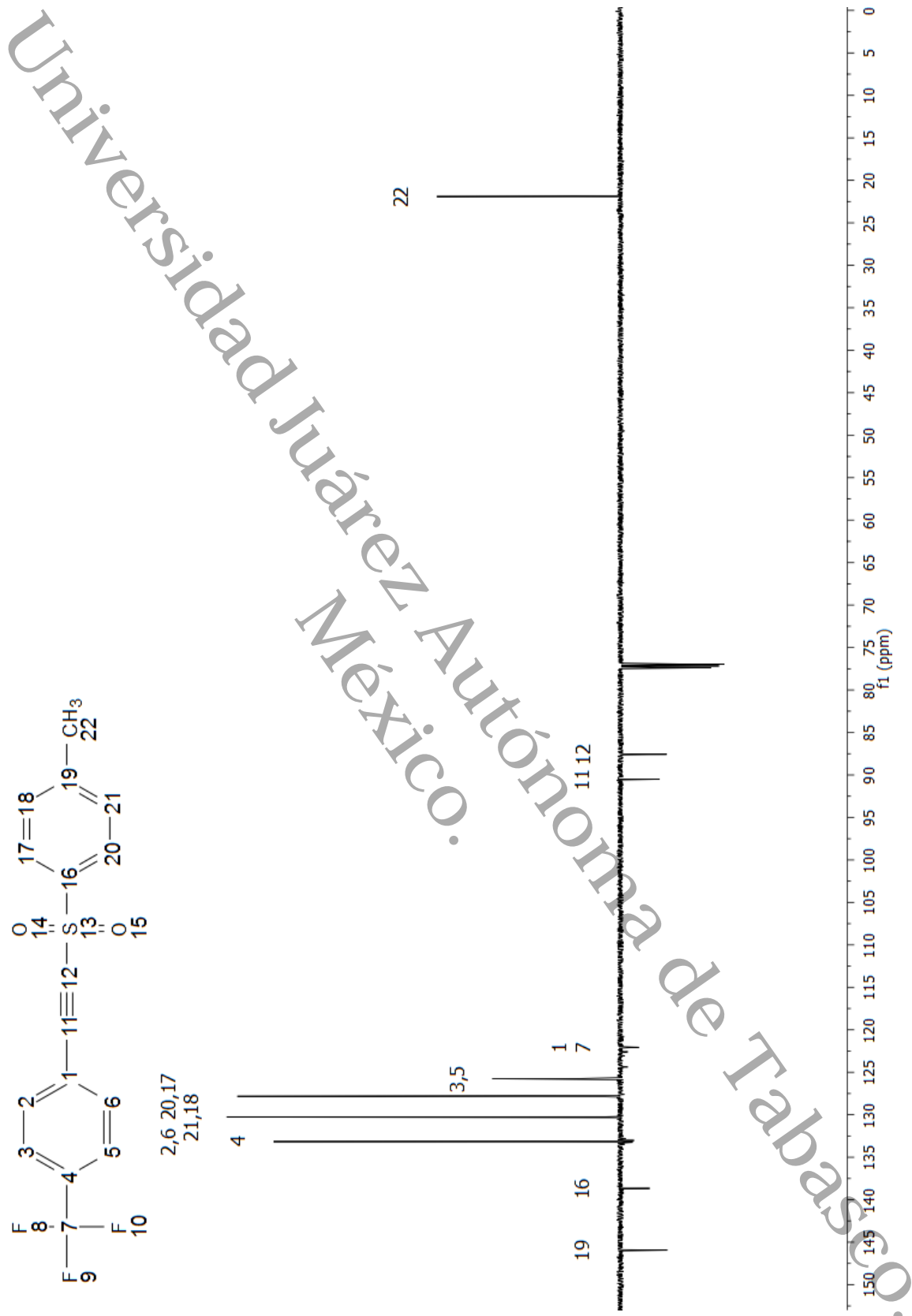


Figura 28. Espectro RMN DEPTQ de la alquinilsulfona 4.

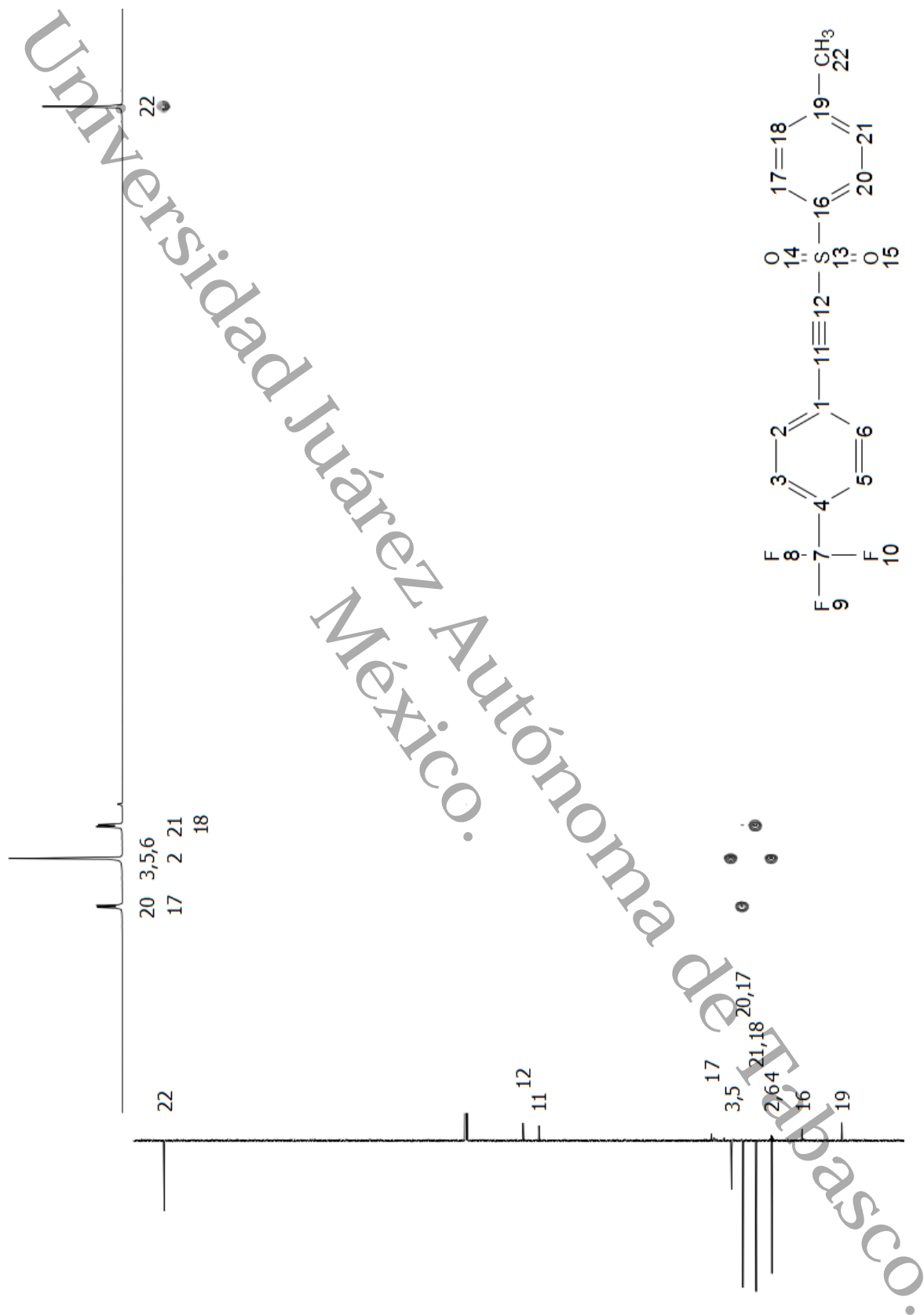


Figura 29. Espectro RMN HSQC de la alquinilsulfona 4.

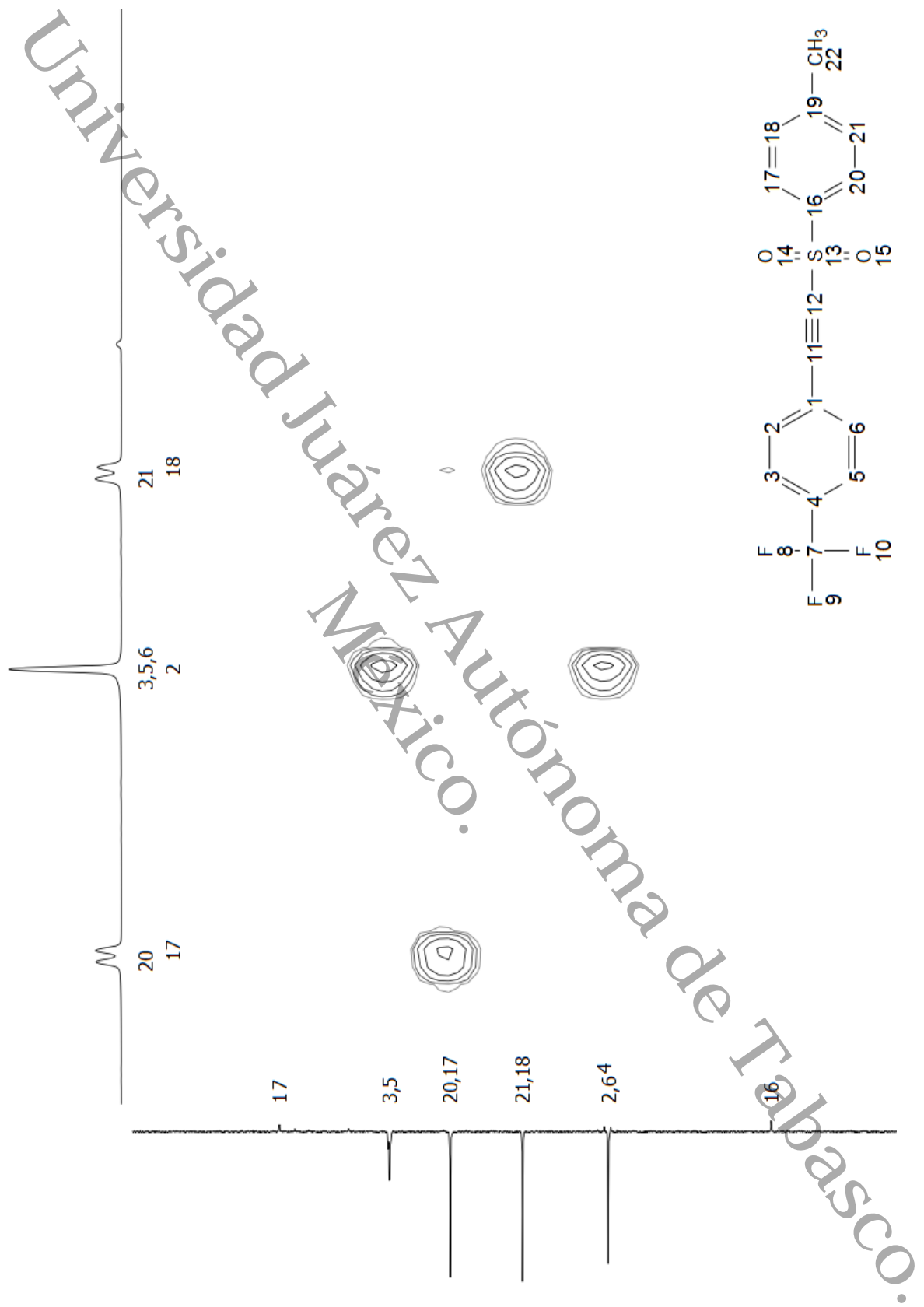


Figura 30. Ampliación del espectro del experimento HSQC de la alquinilsulfona 4.

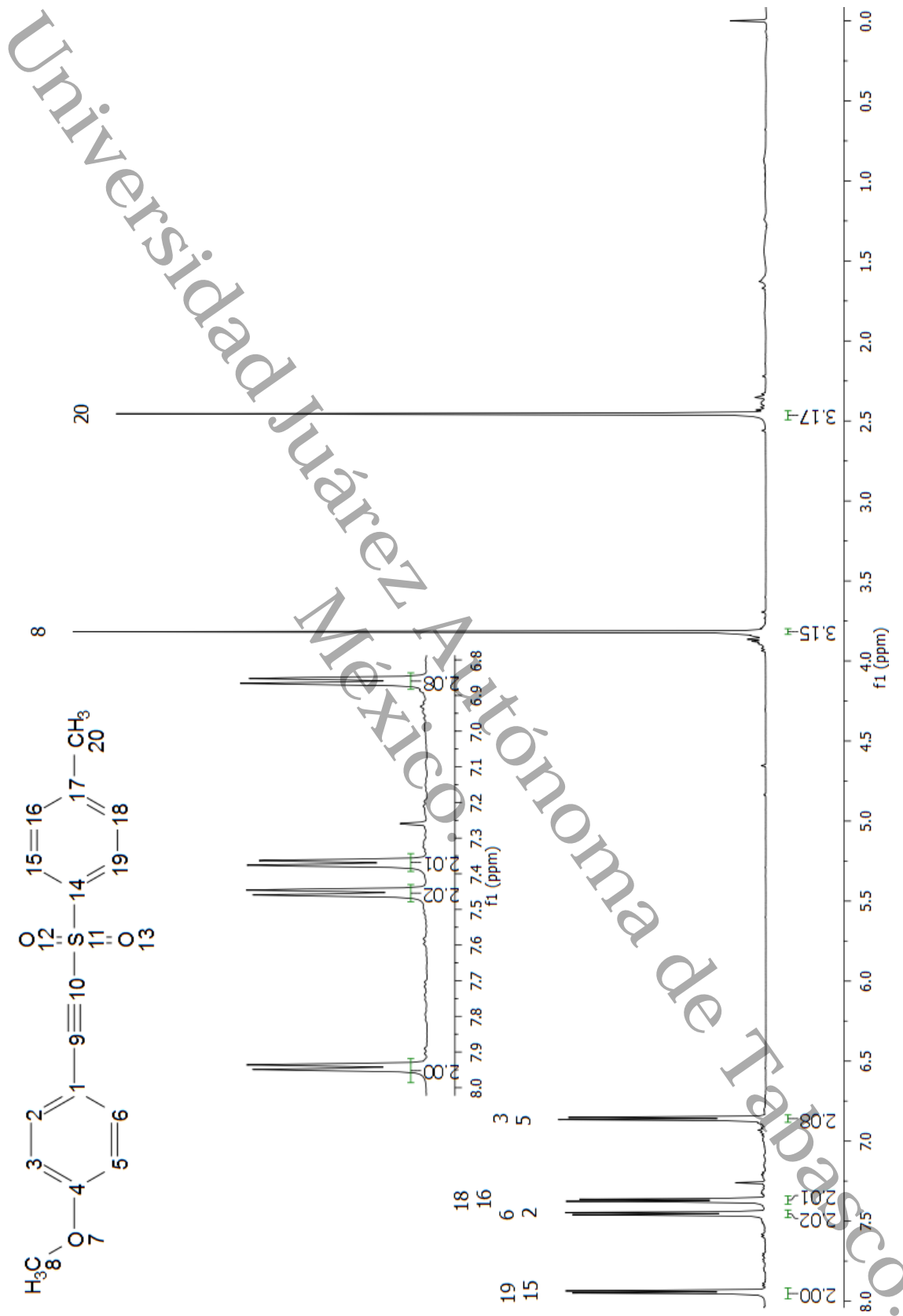


Figura 31. Espectro RMN de <sup>1</sup>H y ampliación de la alquinilsulfona 5.

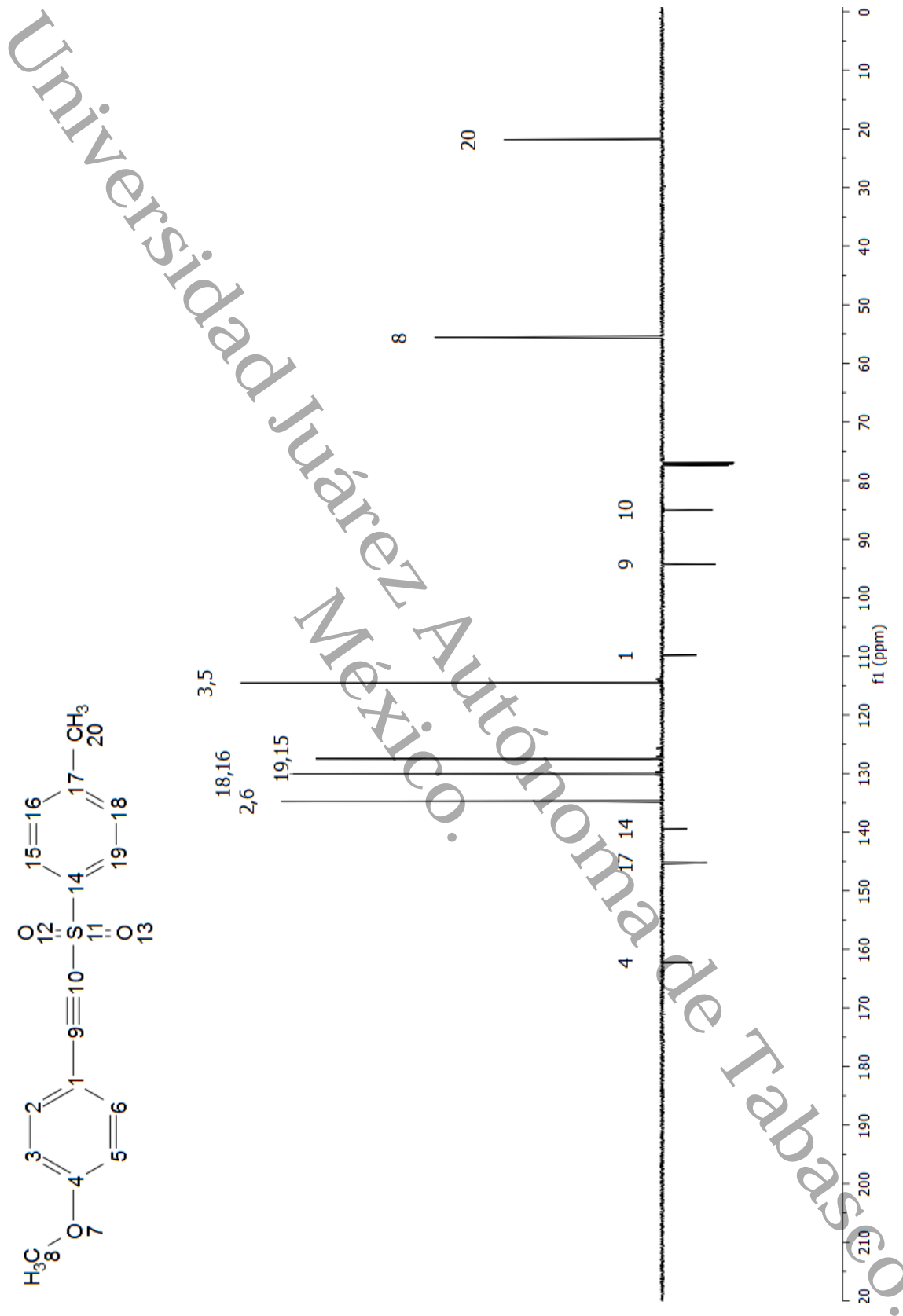


Figura 32. Espectro RMN DEPTQ de la alquiniilsulfona 5.

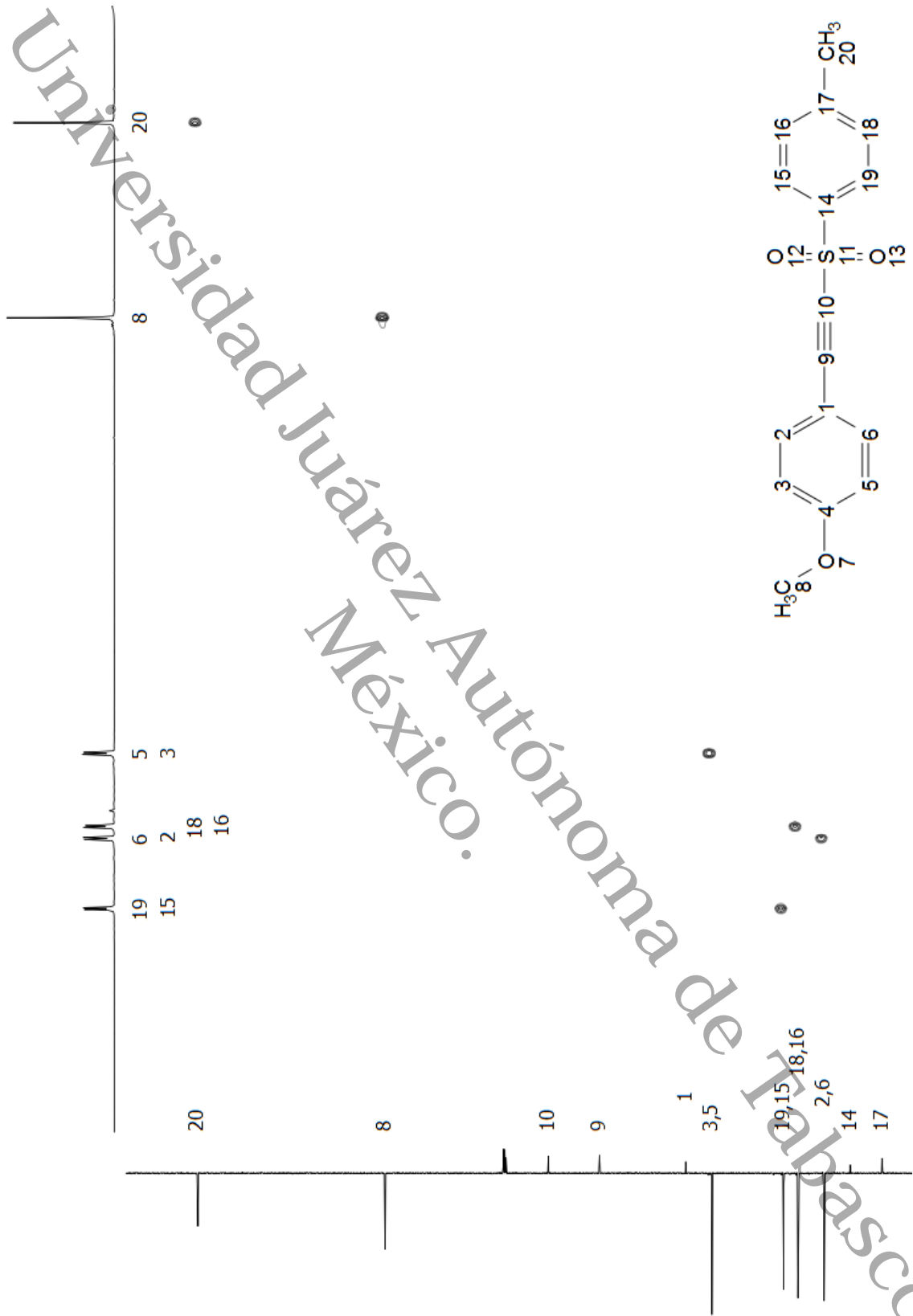
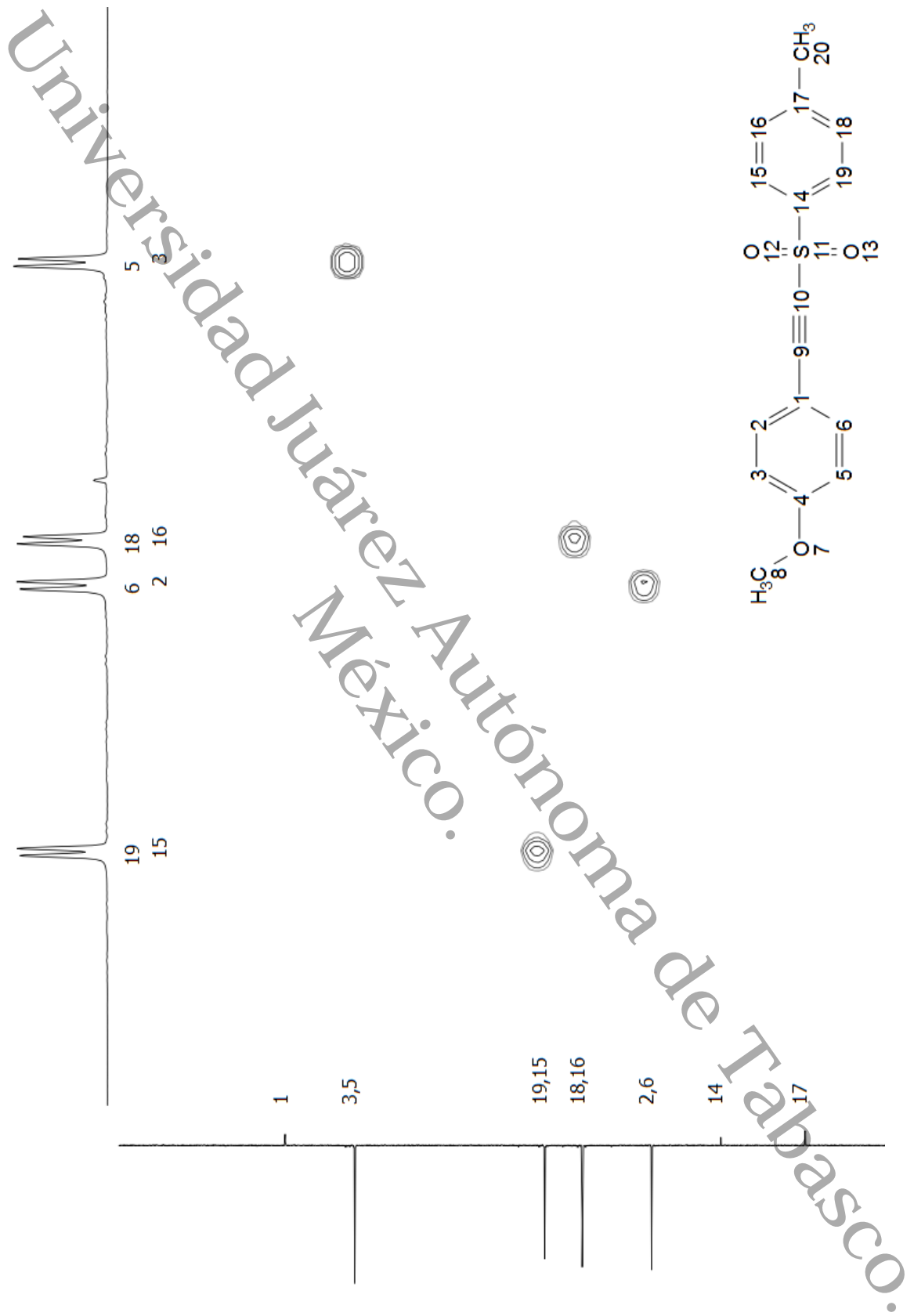


Figura 33. Espectro RMN HSQC de la alquinilsulfona 5.



**Figura 34.** Ampliación del espectro del experimento HSQC de la alquinilsulfona 5.

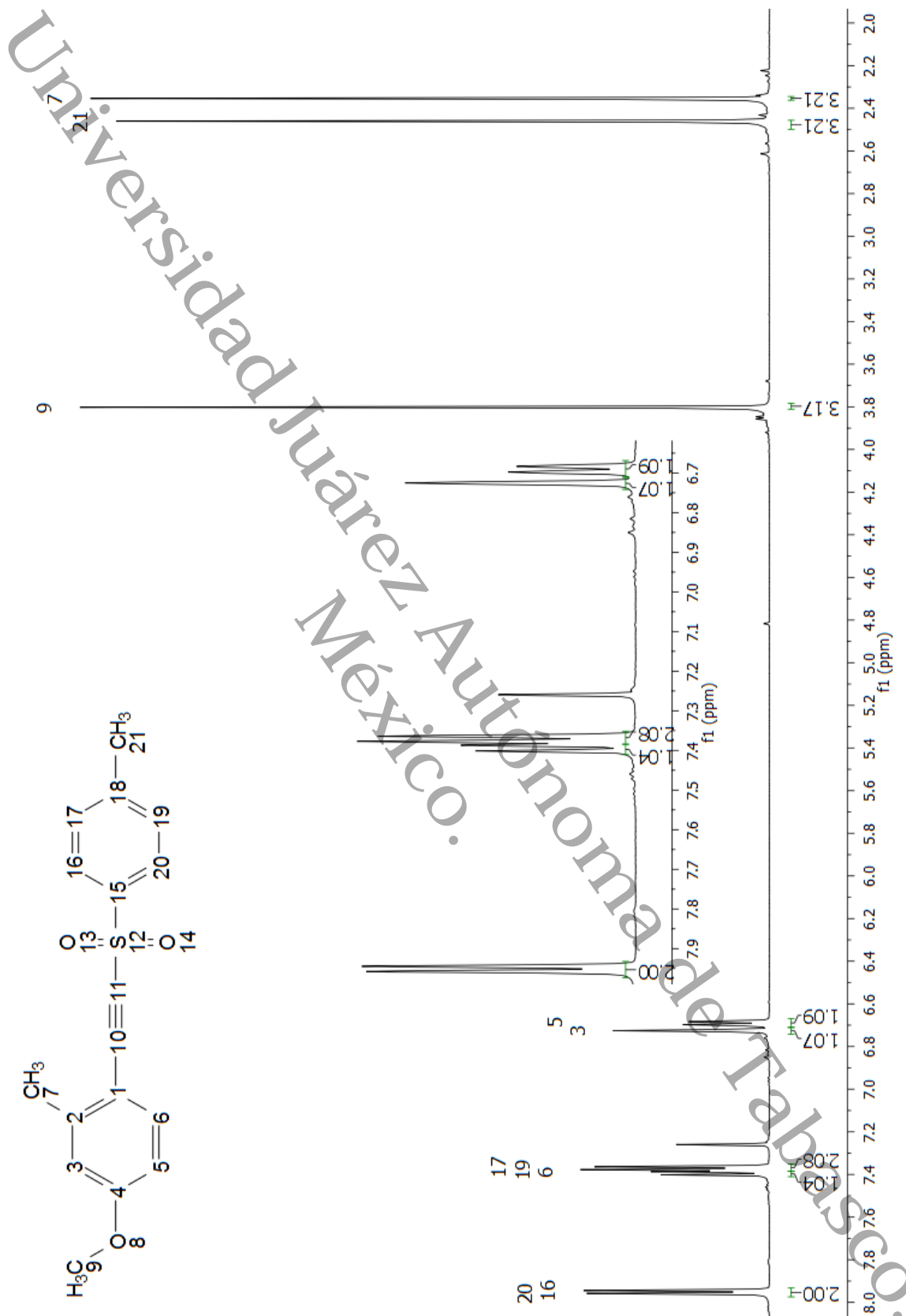


Figura 35. Espectro RMN de <sup>1</sup>H y ampliación de la alquinilsulfona 6.



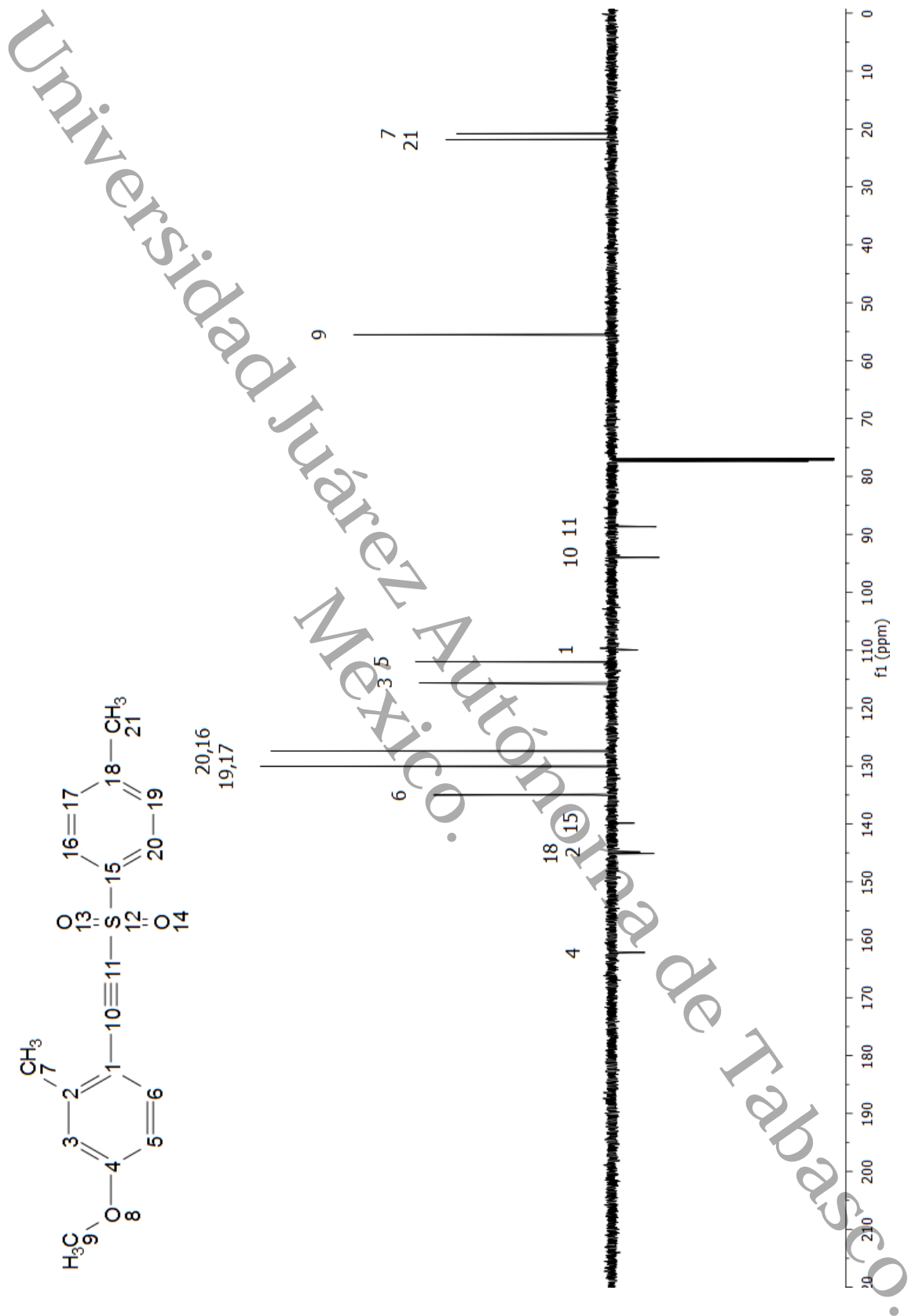


Figura 36. Espectro RMN DEPTQ de la alquinilsulfona 6.

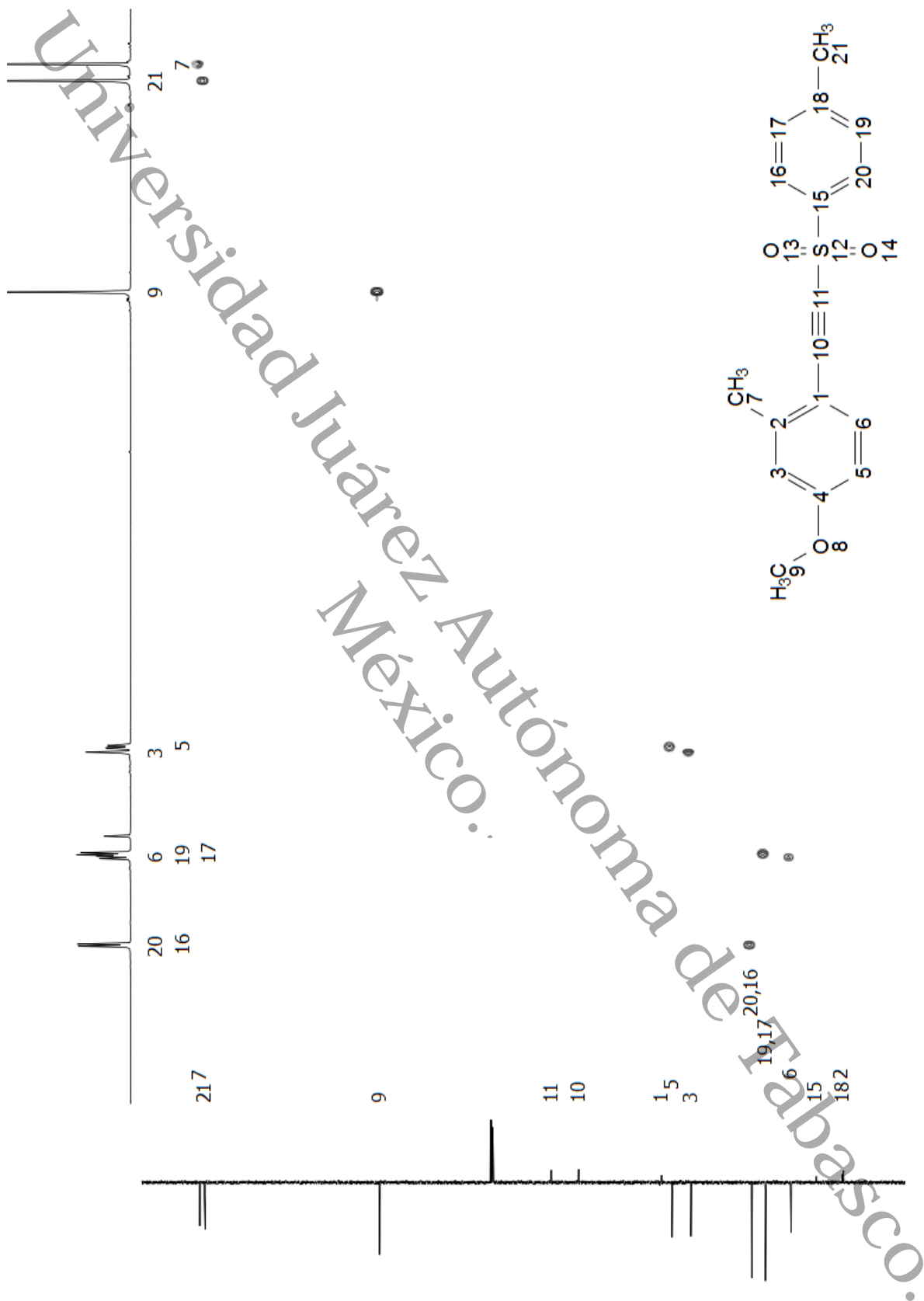
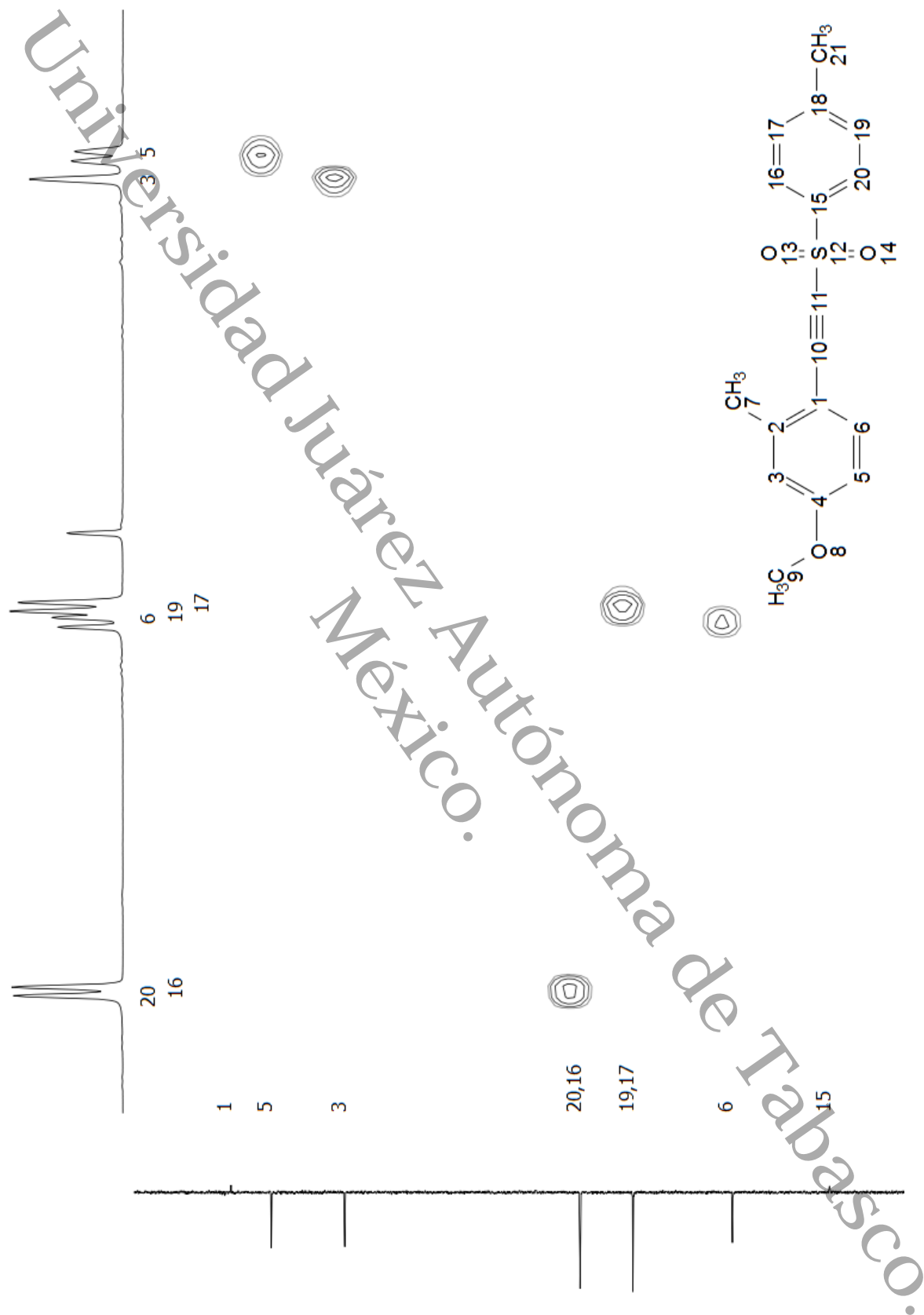


Figura 37. Espectro RMN HSQC de la alquiniilsulfona 6.



**Figura 38.** Ampliación del espectro del experimento HSQC de la alquinilsulfona **6**.

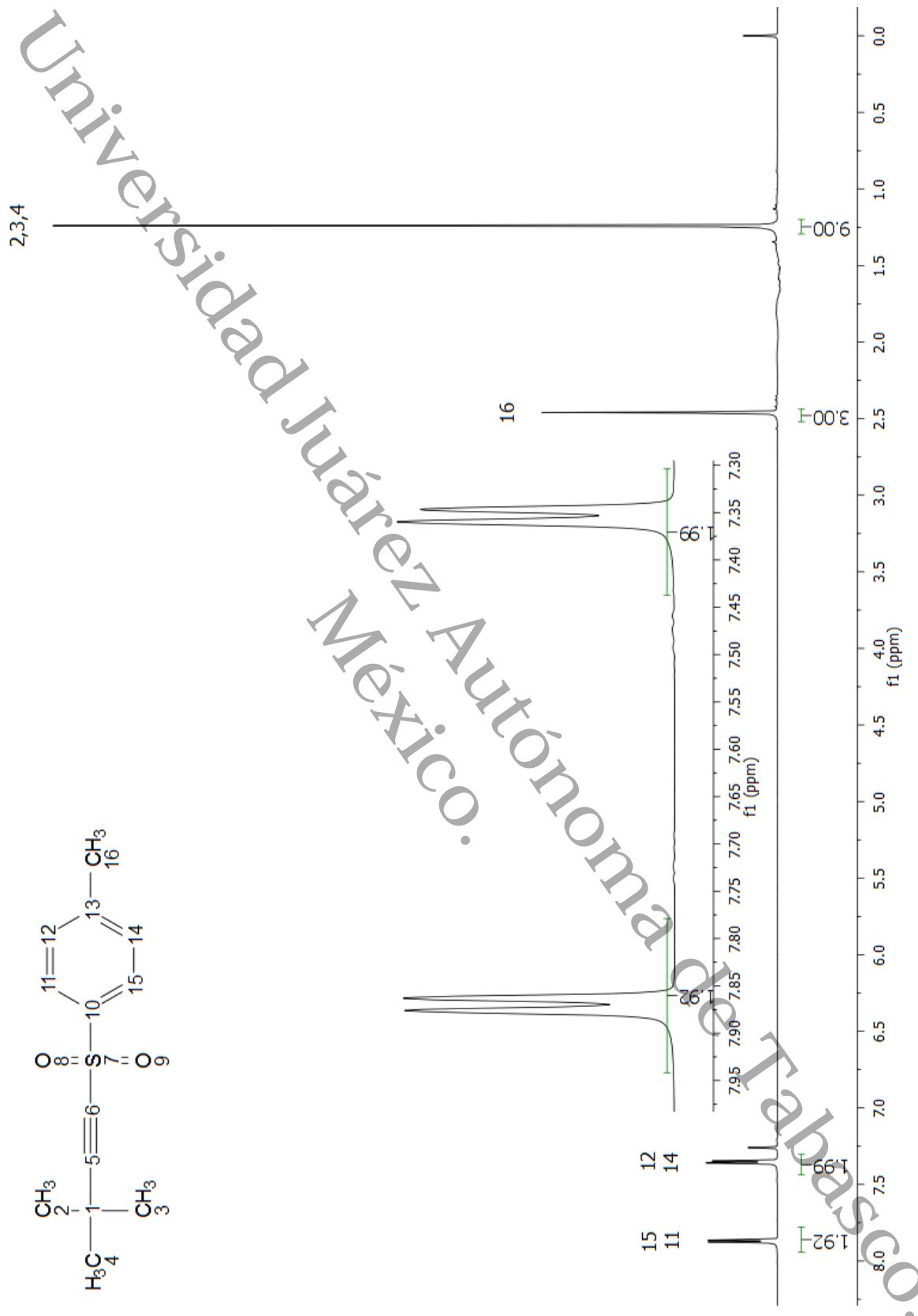


Figura 39. Espectro RMN de <sup>1</sup>H y ampliación de la alquiniulfona 7.

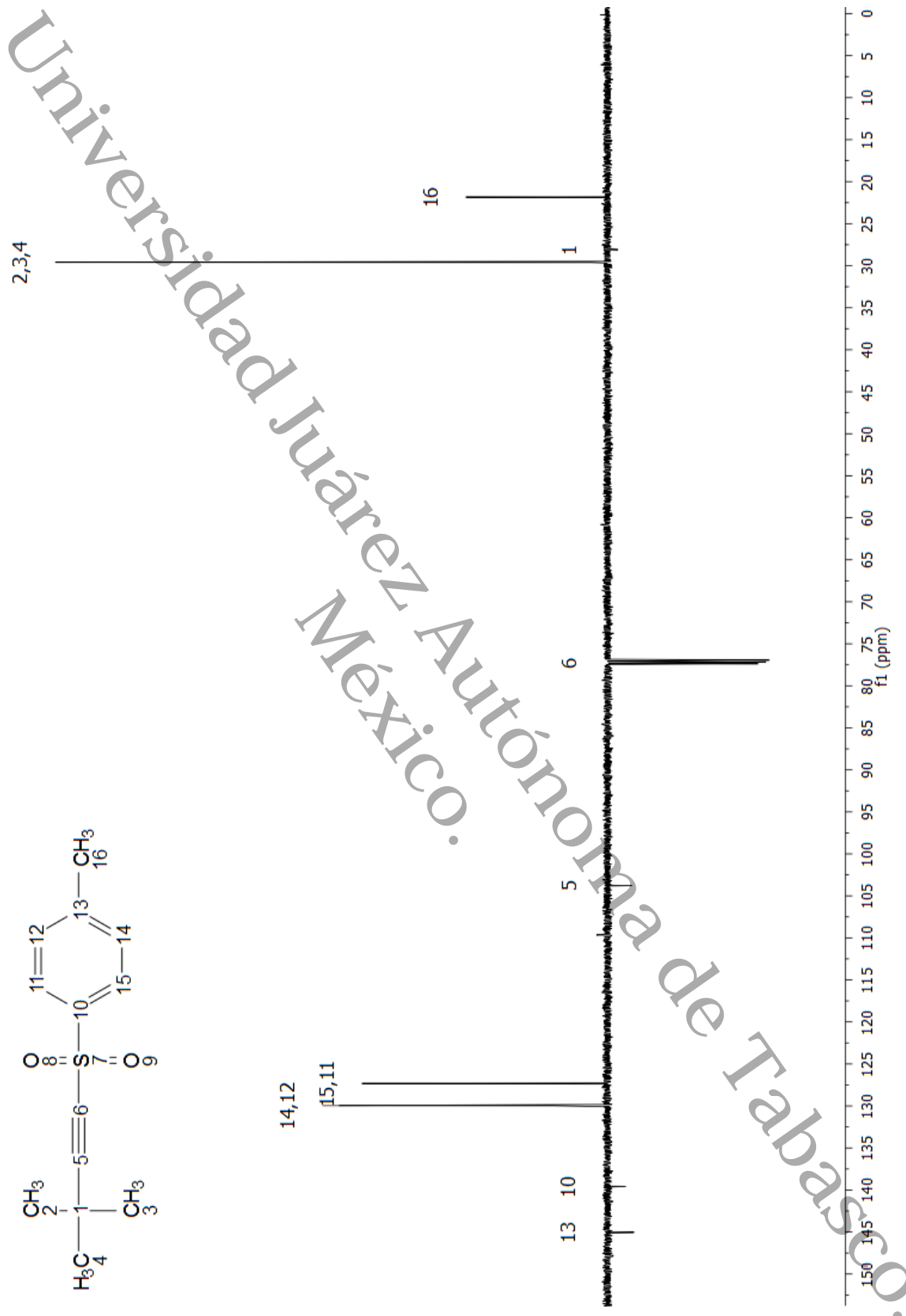


Figura 40. Espectro RMN DEPTQ de la alquinilsulfona 7.

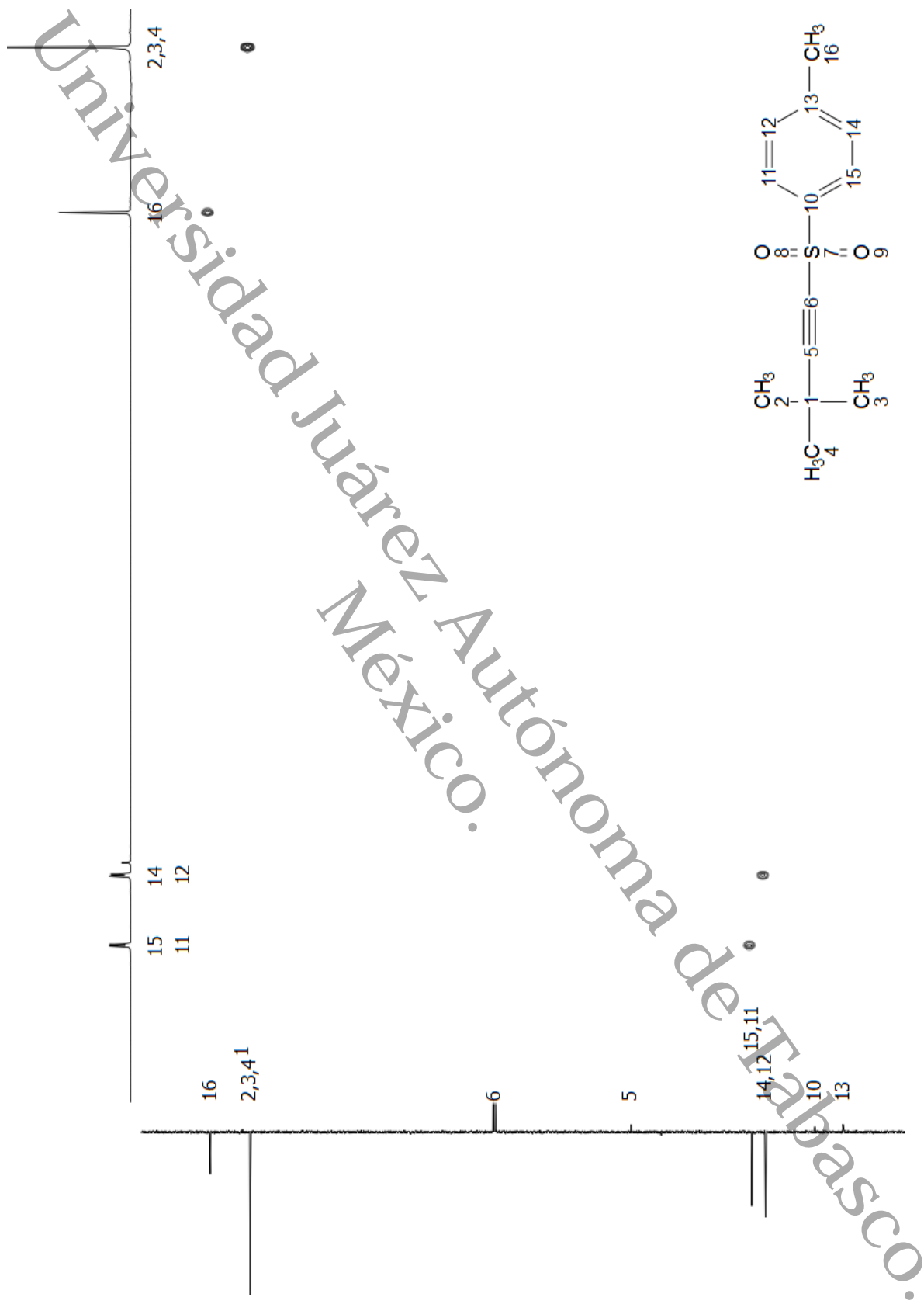


Figura 41. Espectro RMN HSQC de la alquiniilsulfona 7.

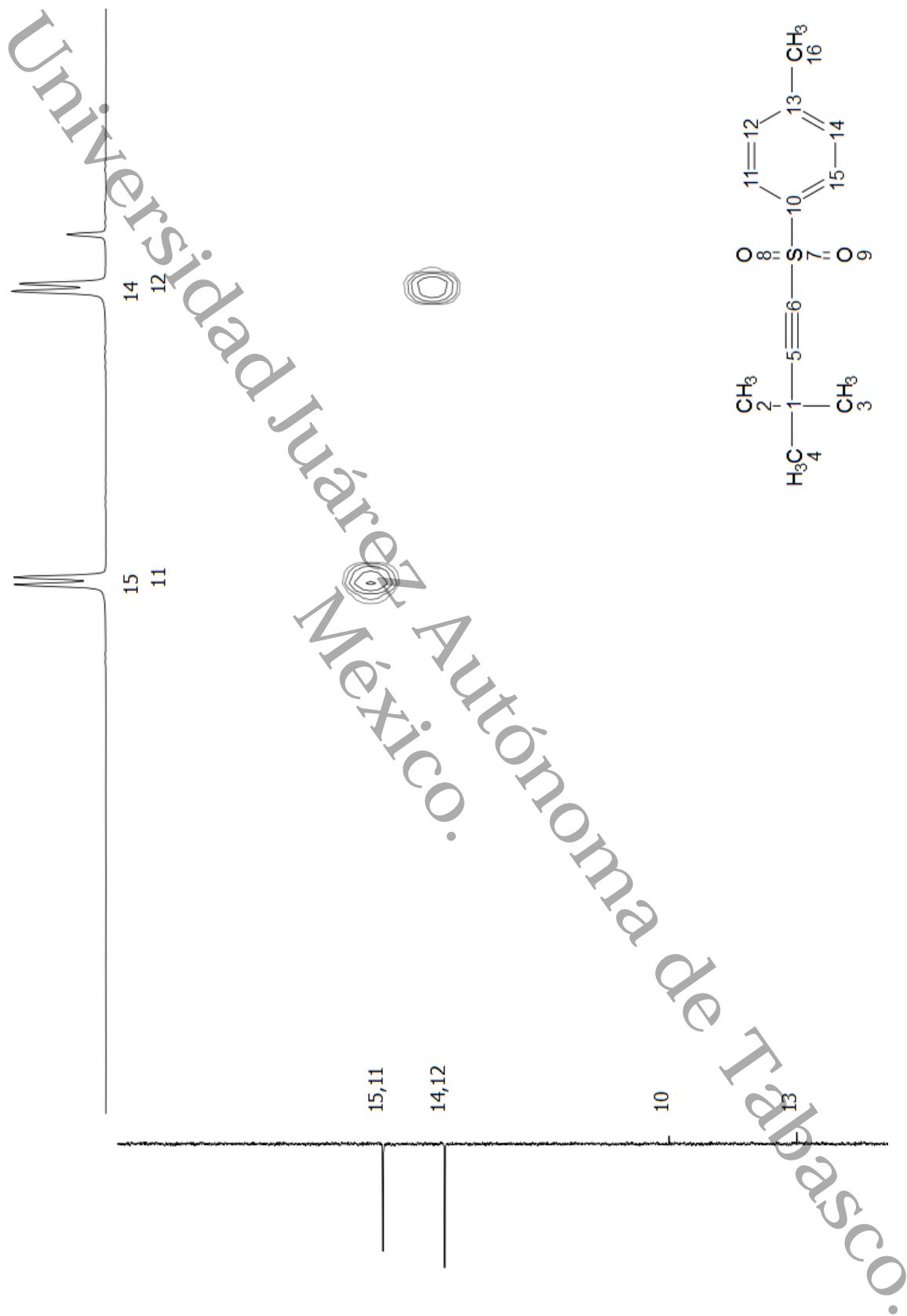


Figura 42. Ampliación del espectro del experimento HSQC de la alquinilsulfona 7.

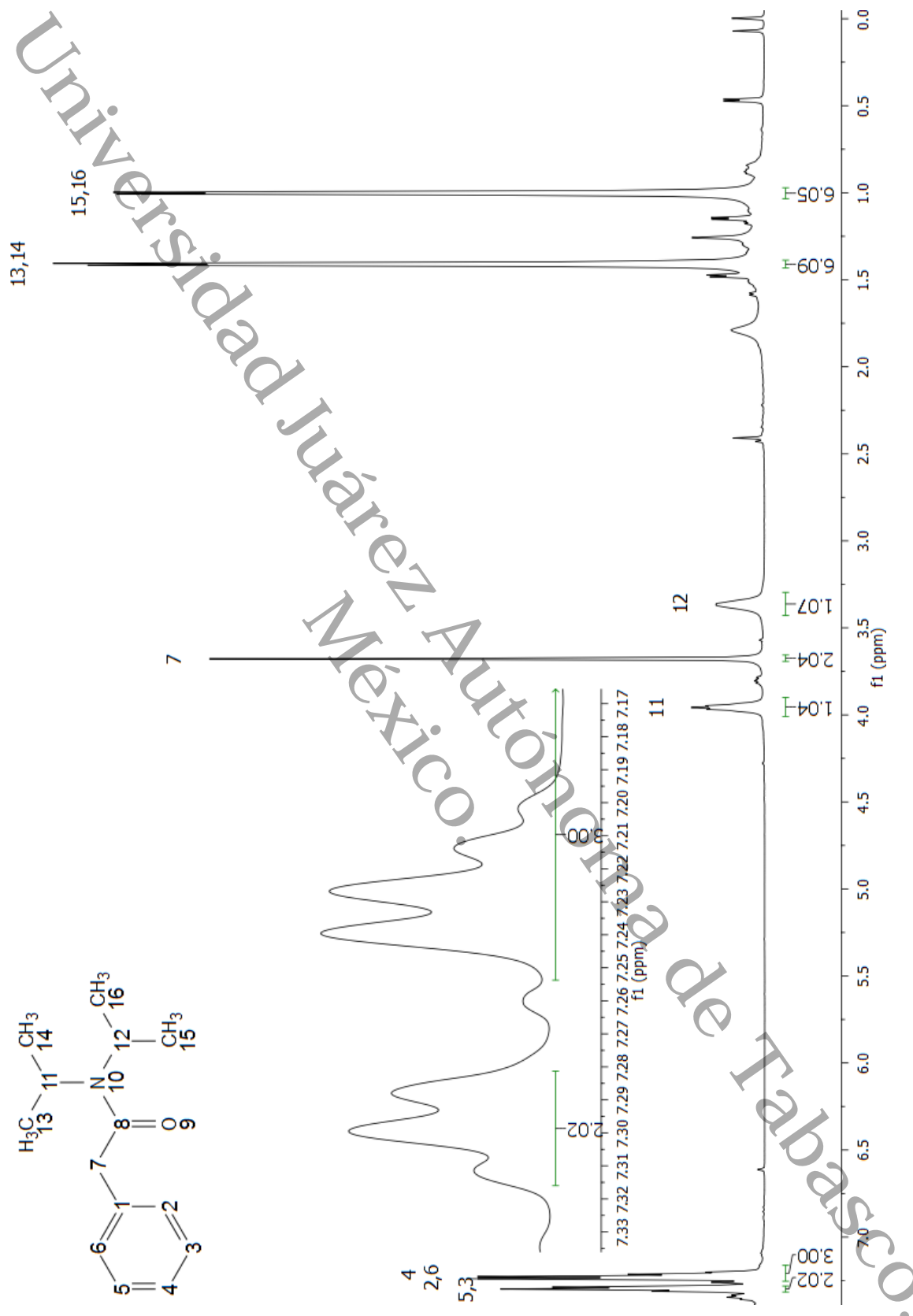


Figura 10. Espectro RMN de <sup>1</sup>H y ampliación de la *N,N*-diisopropil-2-fenilacetamida (8).



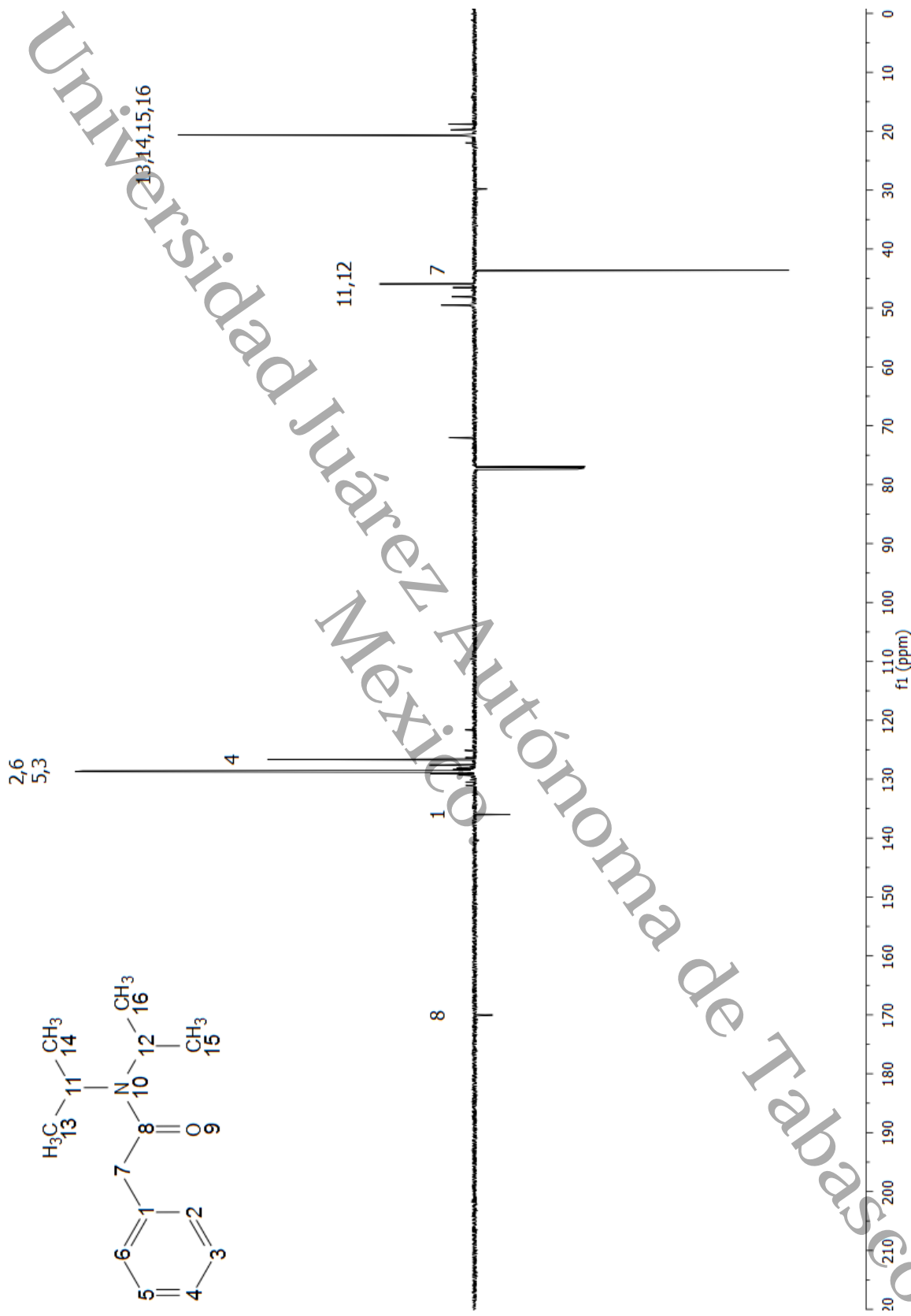


Figura 13. Espectro RMN DEPTQ de la *N,N*-diisopropil-2-fenilacetamida (8).

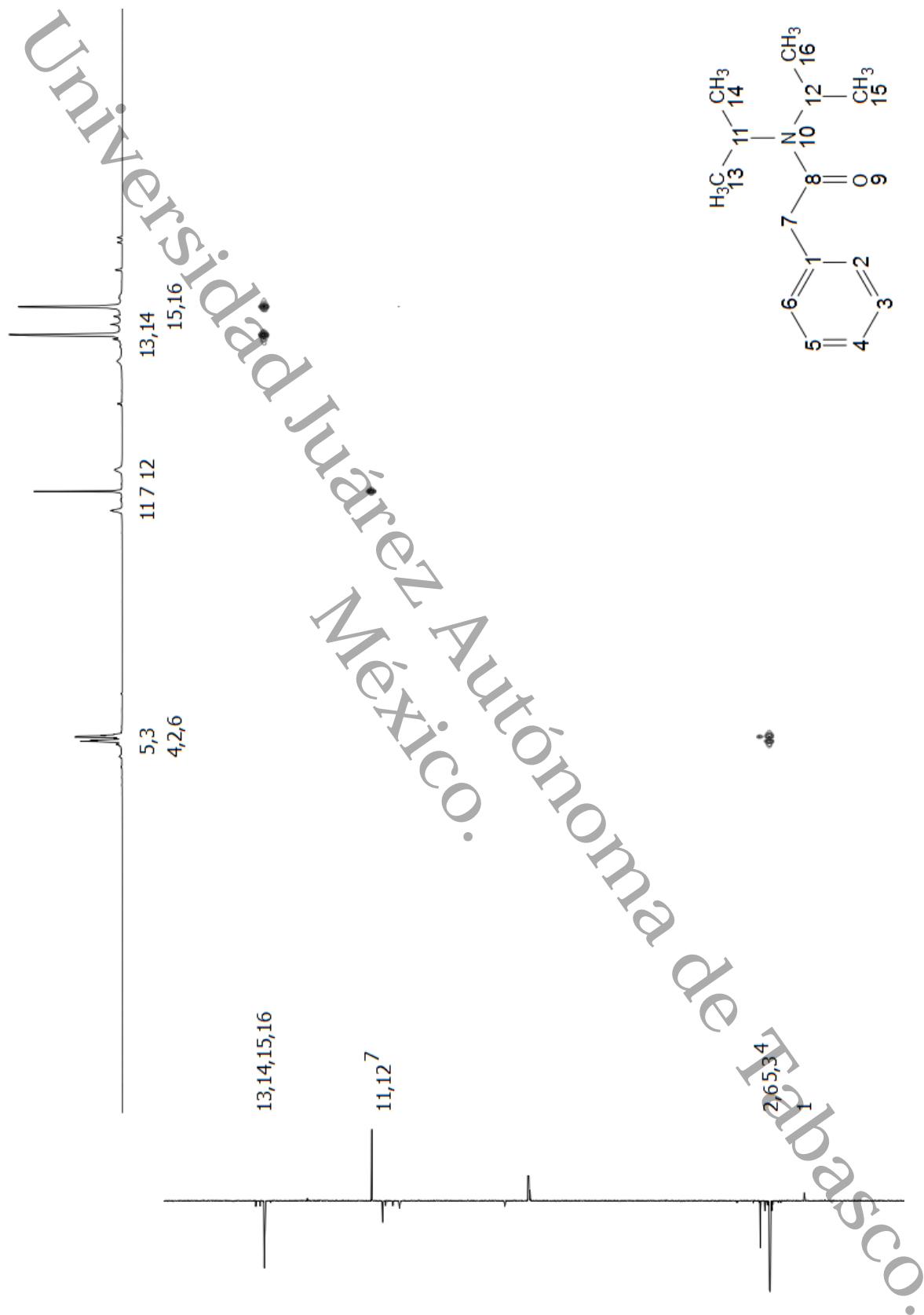
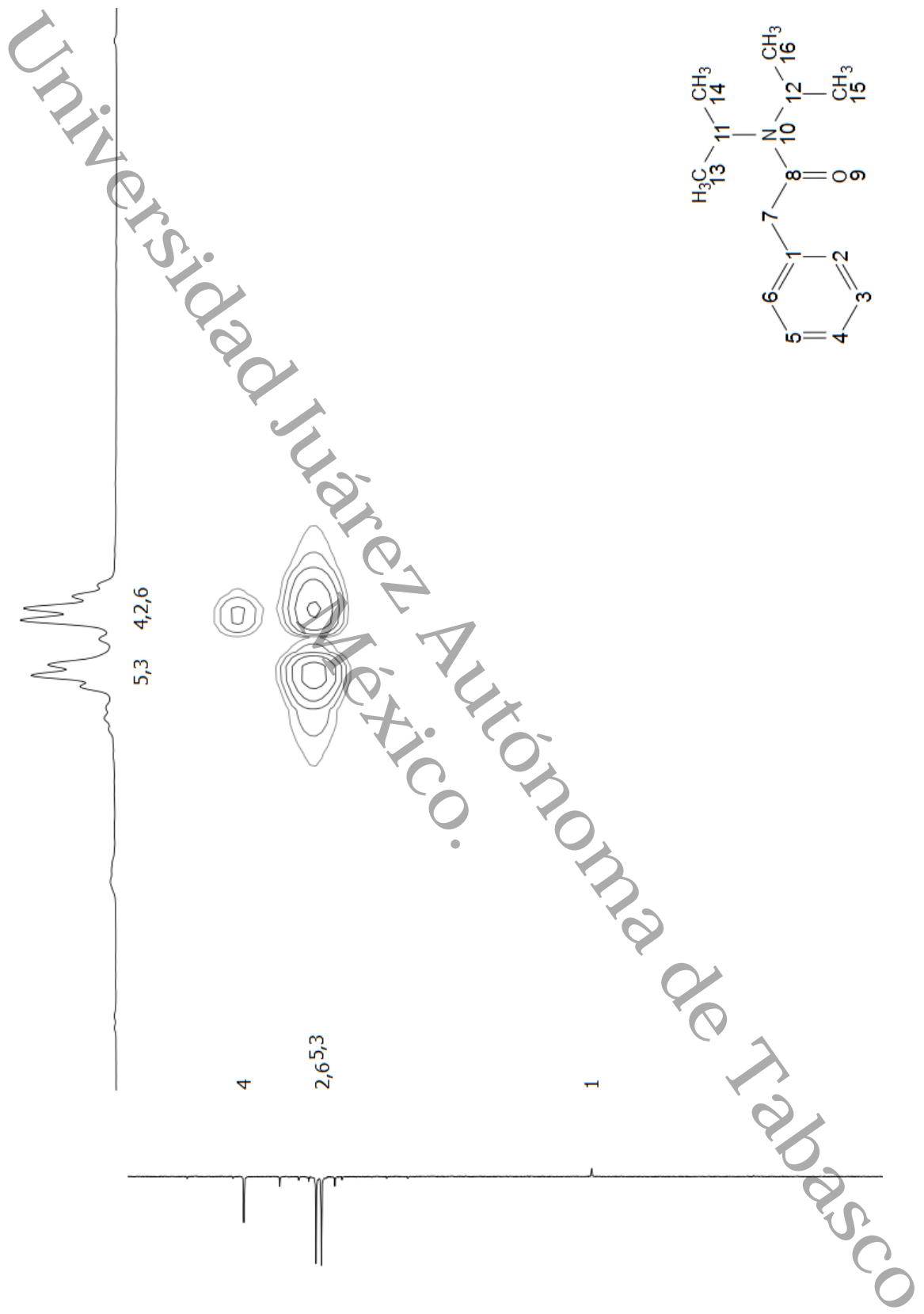


Figura 43. Espectro RMN HSQC de la *N,N*-diisopropil-2-fenilacetamida (8).



**Figura 44.** Ampliación del espectro del experimento HSQC de la *N,N*-diisopropil-2-fenilacetamida (8).

## X. Referencias

- [1] J. Lei, L. Su, K. Zeng, T. Chen, R. Qiu, Y. Zhou, C.-T. Au, S.-F. Yin, *Chem. Eng. Sci.* **2017**, *171*, 404–425.
- [2] L. G. Wade, *Química Orgánica. Volumen 1*, Pearson Educación S.A., México, **2012**.
- [3] J. L. García Ruano, J. Alemán, L. Marzo, C. Alvarado, M. Tortosa, S. Díaz-Tendero, A. Fraile, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2012**, *51*, 2712–2716.
- [4] M. M. Heravi, S. Sadjadi, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 7761–7775.
- [5] M. Buck, J. M. Chong, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5825–5827.
- [6] M. M. Heravi, S. Sadjadi, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 7761–7775.
- [7] A. S. Dudnik, V. Gevorgyan, *Angew. Chemie* **2010**, *122*, 2140–2142.
- [8] A. Sun, D. C. Lankin, K. Hardcastle, J. P. Snyder, *Chem. - A Eur. J.* **2005**, *11*, 1579–1591.
- [9] J. Meesin, P. Katrun, C. Pareseecharoen, M. Pohmakotr, V. Reutrakul, D. Soorukram, C. Kuhakarn, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 2744–2752.
- [10] D. Gao, T. G. Back, *Chem. - A Eur. J.* **2012**, *18*, 14828–14840.
- [11] X. Huang, D. Duan, W. Zheng, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1958–1963.
- [12] N. Riddell, W. Tam, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1934–1937.
- [13] H. Zhao, W. Yang, S. Xie, M. Cai, *European J. Org. Chem.* **2012**, 831–836.
- [14] H. Huang, G. Zhang, L. Gong, S. Zhang, Y. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 2280–2283.
- [15] R. L. Smorada, W. E. Truce, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3444–3445.
- [16] J. J. Eisch, M. Behrooz, S. K. Dua, *J. Organomet. Chem.* **1985**, *285*, 121–136.
- [17] J. L. García Ruano, J. Alemán, L. Marzo, C. Alvarado, M. Tortosa, S. Díaz-Tendero, A. Fraile, *Chem. - A Eur. J.* **2012**, *18*, 8414–8422.
- [18] K. Fang, M. Xie, Z. Zhang, P. Ning, G. Shu, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 3819–3821.
- [19] F. Esteban, L. Boughani, J. L. G. Ruano, A. Fraile, J. Alemán, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, 3901–3908.
- [20] L. Marzo, I. Pérez, F. Yuste, J. Alemán, J. L. García Ruano, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 346–349.
- [21] I. Pérez, F. Yuste, R. Sánchez-Obregón, R. A. Toscano, J. Alemán, L. Marzo, A. M. Martín Castro, I. Alonso, J. L. García Ruano, *European J. Org.*

- Chem.* **2015**, *2015*, 3314–3319.
- [22] E. Jiménez-Núñez, A. M. Echavarren, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3326–3350.
- [23] P. Li, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16628–16629.
- [24] V. Nair, A. Deepthi, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 1862–1891.
- [25] A. L. J. Beckwith, *Angew. Chemie* **1987**, *99*, 824–825.
- [26] L. Becking, H. J. Schäfer, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2801–2802.
- [27] C. P. Jasperse, D. P. Curran, T. L. Fevig, *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1237–1286.
- [28] A. L. J. Beckwith, *Chem. Soc. Rev.* **1993**, *22*, 143–151.
- [29] V. Sridharan, J. C. Menendez, *ChemInform* **2010**, 3805–3849.
- [30] K. Narasaka, T. Mochizuki, S. Hayakawa, *Chem. Lett.* **1994**, *23*, 1705–1708.
- [31] T. Mochizuki, S. Hayakawa, K. Narasaka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1996**, *69*, 2317–2325.
- [32] V. Nair, A. Augustine, T. D. Suja, *Synthesis (Stuttg.)* **2002**, 2259–2265.
- [33] D. J. C. Constable, P. J. Dunn, J. D. Hayler, G. R. Humphrey, J. L. Leazer, Jr., R. J. Linderman, K. Lorenz, J. Manley, B. A. Pearlman, A. Wells, et al., *Green Chem.* **2007**, *9*, 411–420.
- [34] R. M. de Figueiredo, J.-S. Suppo, J.-M. Campagne, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 12029–12122.
- [35] S. Torii, H. Okumoto, M. Sadakane, L. H. Xu, *Chem. Lett.* **1991**, *20*, 1673–1676.
- [36] B. El Ali, J. Tijani, A. M. El-Ghanam, *J. Mol. Catal. A Chem.* **2002**, *187*, 17–33.
- [37] B. El Ali, J. Tijani, *Appl. Organomet. Chem.* **2003**, *17*, 921–931.
- [38] B. Gabriele, G. Salerno, L. Veltri, M. Costa, *J. Organomet. Chem.* **2001**, *622*, 84–88.
- [39] S. H. Cho, E. J. Yoo, I. Bae, S. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16046–16047.
- [40] S. Khamarui, R. Maiti, D. K. Maiti, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 384–387.
- [41] K. a DeKorver, H. Li, A. G. Lohse, R. Hayashi, Z. Lu, Y. Zhang, R. P. Hsung, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 5064–5106.
- [42] V. R. Pattabiraman, J. W. Bode, *Nature* **2011**, *480*, 471–479.
- [43] A. K. Ghose, V. N. Viswanadhan, J. J. Wendoloski, *J. Comb. Chem.* **1999**, *1*, 55–68.

- [44] R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2149–2154.
- [45] P. Dawson, T. Muir, I. Clark-Lewis, S. Kent, *Science (80-. )*. **1994**, *266*, 776–779.
- [46] X. Li, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5446–5448.
- [47] X. Wu, J. L. Stockdill, P. Wang, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4098–4100.
- [48] N. Shangguan, S. Katukojvala, R. Greenberg, L. J. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7754–7755.
- [49] D. Crich, K. Sasaki, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3514–3517.
- [50] R. M. Al-Zoubi, O. Marion, D. G. Hall, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2008**, *47*, 2876–2879.
- [51] P.-C. Chiang, Y. Kim, J. W. Bode, *Chem. Commun.* **2009**, 4566.
- [52] S. De Sarkar, A. Studer, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1992–1995.
- [53] W. J. Yoo, C. J. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13064–13065.
- [54] W.-K. Chan, C.-M. Ho, M.-K. Wong, C.-M. Che, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14796–14797.
- [55] W. E. Stewart, T. H. Siddall, *Chem. Rev.* **1970**, *70*, 517–551.
- [56] W. D. Phillips, *J. Chem. Phys.* **1955**, *23*, 1363–1364.
- [57] A. J. R. Bourn, E. W. Randall, *J. Mol. Spectrosc.* **1964**, *13*, 29–33.
- [58] A. G. Whittaker, D. W. Moore, S. Siegel, *J. Phys. Chem.* **1964**, *68*, 3431–3433.
- [59] C. Dai, J. Wang, S. Deng, C. Zhou, W. Zhang, Q. Zhu, X. Tang, *RSC Adv.* **2017**, *7*, 36112–36116.
- [60] M. Ociepa, J. Turkowska, D. Gryko, *ACS Catal.* **2018**, *8*, 11362–11367.
- [61] R. R. Tykwinski, B. L. Williamson, D. R. Fischer, P. J. Stang, A. M. Arif, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5235–5237.
- [62] T. C. Malig, D. Yu, J. E. Hein, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 9167–9173.