



INSTITUTO DE
TECNOLOGÍA
QUÍMICA



CSIC
CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA

Reacciones tipo click para la síntesis de ésteres y amidas de manera más sostenible a partir de derivados de la ciclopropenona

TRABAJO FINAL DE MÁSTER EN QUÍMICA SOSTENIBLE

Presentado por:

BRENDA PALOMAR DE LUCAS

Dirigido por:

ANTONIO LEYVA PÉREZ

Septiembre 2021

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, me gustaría agradecer a mi director de TFM, Antonio Leyva, por permitirme formar parte de su grupo brindándome plena confianza y por conseguir motivarme con todos los resultados obtenidos incluso cuando yo no tenía esperanzas, pero, sobre todo, por devolverme la pasión por la química en un momento difícil de mi vida.

También quiero dar las gracias a mis compañeros de equipo Cristina, Paloma, Jordi, Judith y Susi por cederme un hueco en el laboratorio y hacerme sentir una más del equipo, pero en particular, quiero dar las gracias a Rossella por su apoyo incondicional y por todo lo que me ha enseñado, tanto profesional como personalmente, sin ella esta experiencia no hubiese sido igual, y ahora hay un pedacito de Italia en mí.

Por último, quiero dar las gracias a mi grupiño de Máster, Alessandro, Quique, Isiña, Ander, Marta, Ali, Byron y los Benjis porque a pesar del año que nos ha tocado vivir, conseguimos formar una familia, y hacer que el año fuese menos duro con todos los momentos vividos, incluidos los viajes a Castellón. Solo por conocerlos, este Máster ya ha merecido la pena, gracias chicos.

“Me encantaba la posibilidad de descubrimiento que ofrecía la química. Me encantaba la emoción de los experimentos, el desafío de los ensayos. Me encantaba porque la entendía como enigma. También he de admitir que sentía una atracción absurda por todo el material que conlleva. La química tiene algo primario, algo que desafía toda explicación. Lo sientes o no”

El temor de un hombre sabio, P. Rothfuss

RESUMEN

La cicloadición 1,3-dipolar entre alquinos y azidas catalizada por cobre (I) (reacción "click"), para formar 1,2,3-triazoles, es una de las reacciones más populares debido a su fiabilidad, especificidad y biocompatibilidad. Las reacciones "click" tienen el potencial de acortar los procedimientos y optimizarlos consiguiendo una economía atómica del 100%, además tienen la posibilidad de llevar a cabo la reacción en distintas condiciones y en un gran número de disolventes distintos, incluyendo el agua. Esta combinación de factores hace que las reacciones tipo "click" sean de gran utilidad para el diseño y la síntesis de una gran variedad de compuestos en condiciones óptimas de reacción. Un gran avance sería el descubrimiento de una reacción tipo "click" para amidas y esterés, que son compuestos químicos que se encuentran tanto en la naturaleza como en los laboratorios y de los cuales se conocen numerosos métodos sintéticos, sin embargo, estos no suelen ser sostenibles y generalmente requieren de reactivos peligrosos y condiciones violentas de reacción.

Por estos motivos, en este trabajo se ha propuesto la síntesis de esterés y amidas a partir de la apertura de anillo de derivados de la ciclopropenona en presencia de aminas y alcoholes según los mecanismos de "Click Chemistry".

ABSTRACT

1,3-dipolar cycloaddition between alkynes and azides catalyzed by copper (I) (click reaction), to form 1,2,3-triazoles, is one of the most popular reactions due to its reliability, specificity, and biocompatibility. Click reactions have the potential to perform shorter procedure and optimize them, achieving an atomic economy of 100%, and operate in different conditions and in many conventional solvents, including water. This combination of factors makes click reactions of great utility for the design and synthesis of a plethora compounds under optimal reaction conditions. A great advance would be the discovery of a click reaction for amides and esters synthesis, which are common chemicals in Nature, industry and academic laboratories. Indeed, a plethora of synthetic methods have been developed over the years, however, these methods are not sustainable and generally require harsh reagents or reaction conditions.

For these reasons, in this work has been proposed the synthesis of esterés and amides form the ring-opening of cyclopropenones derivatives in the presence of amines and alcohols according to the mechanisms of Click Chemistry.

ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN.....	10
1.1.	Química verde.....	10
1.2.	Química Fina.....	12
1.3.	<i>Click Chemistry</i>	13
1.4.	Síntesis de cinamidas y esteres cinámicos.....	15
1.4.1.	Ciclopropenonas.....	16
2.	OBJETIVOS.....	18
3.	MÉTODO EXPERIMENTAL.....	20
3.1.	Materiales y reactivos.....	20
3.2.	Técnicas de caracterización.....	21
3.3.	Procedimiento experimental.....	24
4.	RESULTADOS.....	30
4.1.	Síntesis de ciclopropenonas.....	30
4.2.	Investigación previa.....	31
4.3.	Reacción de hidroaminación en ciclopropenonas sintetizadas.....	34
4.4.	Reacción de hidroalcoxilación en ciclopropenonas sintetizadas.....	37
4.5.	Reactividad de aminas primarias vs aminas secundarias en ciclopropenonas asimétrica.....	39
5.	CONCLUSIONES.....	42
6.	BIBLIOGRAFÍA.....	44
	Anexo: Caracterización de las cinamidas y los ésteres cinámicos.....	50

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Química verde

El concepto de química verde se basa en doce principios que tienen como objetivo disminuir o eliminar materiales peligrosos de la síntesis, producción y aplicación de productos químicos y, en consecuencia, el uso de materiales que son peligrosos para la salud humana y el medio ambiente, los cuales deben reducirse o eliminarse.

Los primeros en hablar de química sostenible fueron Paul Anastas y John Warner en 1998, los cuales postularon los doce principios de la *Química Verde* [1,2] donde se plantean conceptos como el desarrollo de procesos que maximicen el rendimiento de los productos deseados, el empleo de sustancias medioambientalmente más seguras, el uso de proceso energéticamente más eficientes o el empleo de catalizadores.

Los 12 principios de la *Química Verde* son:

1. Prevención. Es preferible evitar la formación de los residuos que tratarlos una vez que se han producido.
2. Economía atómica. Los métodos de síntesis se diseñarán aprovechando al máximo todos los materiales usados minimizando los subproductos.
3. Procesos químicos menos peligrosos. Se debe intentar que las metodologías sintéticas se diseñen de forma que se usen y generen sustancias con poca o ninguna toxicidad para la salud humana y el medio ambiente.
4. Productos finales más seguros. Se deben diseñar productos químicos para mantener eficazmente su función mientras que se reduce su toxicidad.
5. Reducción del uso de sustancias auxiliares. Se debe intentar evitar o reducir el uso de sustancias auxiliares (como disolventes o agentes de separación). Si son necesarios, deberían ser inocuos.
6. Reducción del consumo energético. Se debe minimizar el consumo de energía. Para ello se debe intentar realizar las reacciones químicas a presión atmosférica y temperatura ambiente.

7. Uso de materias primas renovables. Se deben utilizar materias primas renovables siempre que sea técnica y económicamente viable.
8. Reducción de la derivatización. Se debe intentar evitar etapas de protección/desprotección, modificaciones temporales etc., ya que las etapas adicionales implican reactivos adicionales que pueden generar residuos.
9. Uso de catalizadores. Se debe de priorizar el uso de sistemas catalíticos frente a estequiométricos.
10. Diseño para la degradación. Los productos químicos deben diseñarse de forma que al final de la vida útil de estos no persistan en el entorno y se puedan degradar a productos inocuos.
11. Análisis en tiempo real para la prevención de contaminación. Se deben desarrollar tecnologías analíticas que permitan el seguimiento y el control de los procesos en tiempo real para ver los productos que se forman y si son tóxicos o no.
12. Minimización del riesgo de accidentes químicos. Las sustancias químicas y las formas en que se usan dichas sustancias en un proceso químico deben escogerse para minimizar el potencial de accidentes químicos, incluyendo vertidos, explosiones e incendios.

Anastas y Kirchhoff [3] destacan la catálisis como pilar fundamental en la *Química Verde*. En la mayoría de los casos, el empleo de catalizadores permite reducir los gastos energéticos, aumentar la selectividad, facilitar la separación de los productos en el caso de los catalizadores heterogéneos y permiten sustituir reactivos tóxicos por otros más inocuos.

1.2. Química Fina

Una de las mayores industrias que menos ha cumplido con los 12 principios de la *Química verde* es la de la *Química Fina*, la cual se caracteriza por obtener productos de alto valor añadido, que pueden ser fármacos, agroquímicos, fragancias y aromas, productos intermedios, etc., los cuales presentan unas características en común detalladas a continuación que hace que estos sean diferentes de los productos obtenidos en las industrias de química de base [4].

- Moléculas complejas con limitada estabilidad térmica (diferentes grupos funcionales, isómeros, estereoisómeros).
- Síntesis con varios pasos sintéticos: 5-10 etapas para fármacos, 3-7 agroquímicos.
- Reacciones orgánicas clásicas. El uso de catalizadores es limitado.
- La producción es generalmente en disolución, presión atmosférica y temperaturas moderadas. Reactores discontinuos relativamente pequeños.
- Se fabrican en pequeña escala: 1-1000 t/a en fármacos.
- Se requiere que sean compuestos de elevada pureza. Fármacos > 99% y < 10 ppm de residuos metálicos.
- En cada etapa se requiere una alta quimio-, regio, e incluso estereoselectividad.
- Compuestos de alto valor añadido ya que el proceso de producción es caro.
- Compuestos con una vida de producción corta.
- El tiempo de desarrollo de producción es muy corto.
- Un factor E elevado. Con producción de grandes cantidades de productos no deseados (disolventes, sales) que deben ser eliminados o reciclados.

Debido a estos factores los productos de *Química Fina* se han obtenido tradicionalmente mediante rutas sintéticas de química orgánica clásica, donde lo más importante era la obtención del producto deseado con una alta pureza sin importar la ruta sintética, motivo por el cual el factor E es tan elevado y la economía atómica tan baja, generando así un gran impacto ambiental. [5]

En los últimos años, la legislación ambiental se ha endurecido lo que ha obligado a la industria a buscar procesos sintéticos alternativos más sostenibles con el medio ambiente, procurando que sean más limpios y eficaces, centrándose así en los siguientes puntos clave:

- Sustituir los procesos estequiométricos por los catalíticos, evitando así el uso de ácidos y bases de Brønsted o de Lewis, y de los reactivos de oxidación y reducción que presentan problemas de corrosión y la formación de grandes cantidades de sales como residuos.
- Empleo de reactivos más económicos, intentando evitar en la mayoría de lo posible productos tóxicos y peligrosos.
- Aumentar la selectividad de las reacciones para reducir los productos secundarios y los residuos, para reducir el factor E y aumentar la economía atómica.
- Uso de condiciones suaves de reacción.
- Reducir las etapas del proceso.

Esto explica la importancia y justifica la inversión para el continuo desarrollo de nuevas rutas sintéticas con una economía atómica del 100%, con el empleo de catalizadores más sostenibles.

1.3. *Click Chemistry*

Dentro de las reacciones de la química orgánica, un tipo de reacción que puede considerarse como *Química Verde* es la denominada "*Click Chemistry*", cuyo término fue introducido por KB Sharpless en 2001, el cual decía, que para darse una "reacción ideal = reacción click", debían de cumplirse una serie de condiciones que presentasen las siguientes características:

- Tener amplia aplicabilidad.
- Facilidad de ejecución.
- No deben presentarse subproductos problemáticos.
- Debe estar cerca de su finalización o molécula objetivo.

Este concepto se desarrolló en paralelo con el interés dentro de la industria farmacéutica, de materiales y otras industrias con la capacidad de generar grandes bibliotecas de compuestos para el cribado en la investigación de descubrimiento.

La revisión de Sharpless, ya enumeraba como buenos candidatos de reacción a la cicloadición 1,3-dipolar de Huisgen y a la reacción de Diels-Alder, [6] debido a que muchos de los alquinos y azidas orgánicas monosustituidas de partida están disponibles comercialmente, muchos otros pueden sintetizarse fácilmente con una amplia gama de grupos funcionales, y su reacción de cicloadición da selectivamente 1,2,3-triazoles.

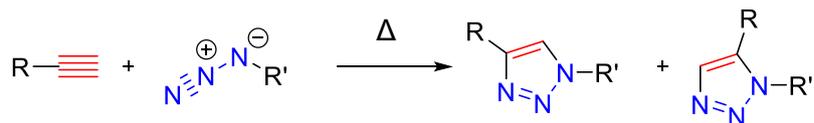


Figura 1. Reacción de Huisgen 1,3-dipolar

Desafortunadamente, la cicloadición térmica 1,3-dipolar de Huisgen de alquinos a azidas requiere temperaturas elevadas y a menudo produce mezclas de los dos regioisómeros cuando se usan alquinos asimétricos. En este sentido, la cicloadición 1,3-dipolar clásica falla como una verdadera reacción de click. [7]

Irónicamente, fue una reacción catalizada por la que inició el gran avance del concepto “*Click Chemistry*”. En 2002 Sharpless publicó sus primeros informes sobre cicloadiciones azida-alquino catalizadas por cobre, la cual se conoce ahora como la clásica reacción de “*Click Chemistry*” o CuAAC. Las suaves condiciones de reacción los altos rendimientos y la formación de un solo regioisómero fueron decisivos para este gran éxito. Mientras que las cicloadiciones térmicas de Huisgen azida-alquino generalmente proporcionan mezclas de regioisómeros, las reacciones catalizadas por cobre proporcionan solo los derivados de 1,2,3-triazol 1,4 disustituidos. La importancia de las cicloadiciones azida-alquino también está respaldada por la fácil disponibilidad de los dos componentes requeridos, su inercia general a reaccionar entre dos grupos funcionales distintos, las condiciones suaves de reacción, que incluso permiten transformaciones a temperatura ambiente, en diferentes pHs, en presencia de otros grupos funcionales orgánicos e inorgánicos (iclick), y en presencia de muchos disolventes convencionales, incluida el agua. [8,9,15]

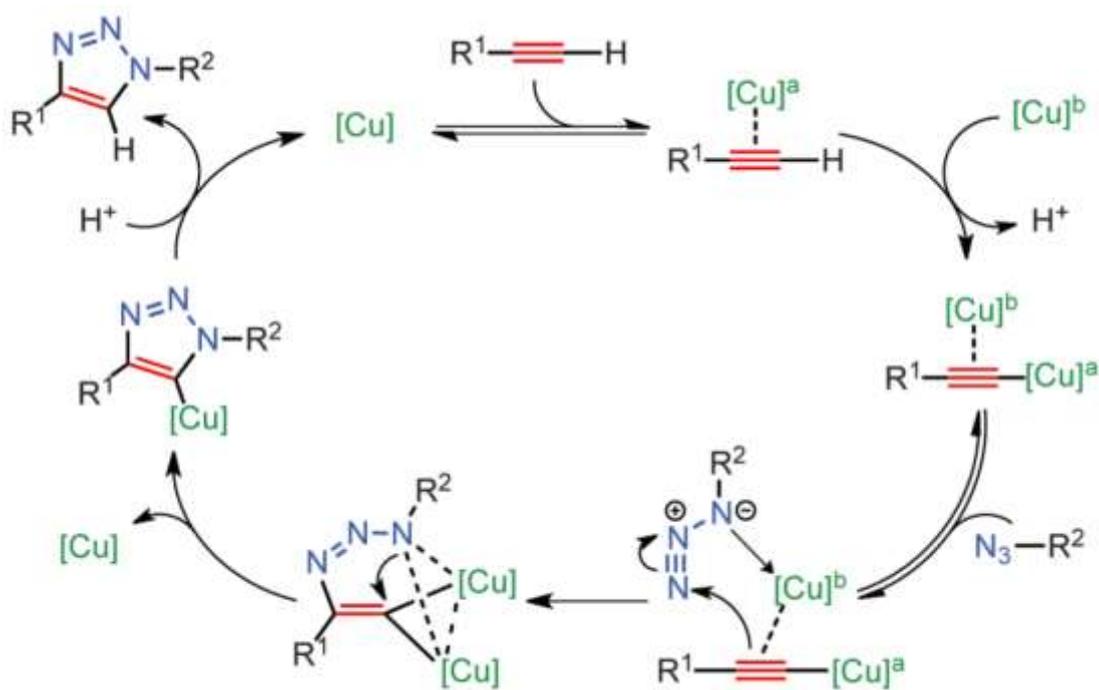


Figura 2. Mecanismo de reacción click de azidas orgánicas con alquinos terminales catalizada por cobre para dar 1,2,3-triazoles 1,4-disustituídos (CuACC). [16]

Esta combinación de alta especificidad de producto junto con condiciones suaves de reacción hace que las reacciones tipo click sean de gran utilidad para el diseño y la construcción de una forma más sostenible de reacciones bio-ortogonales [10,11,12] y de librerías químicas [13,14], que están siendo de gran interés en la actualidad.

1.4. Síntesis de cinamidas y esteres cinámicos

Las amidas y los ésteres son una parte fundamental de la química, sin embargo, es difícil encontrar un protocolo de síntesis para estos grupos funcionales que sea rápido y que tenga una economía atómica del 100%. En las últimas décadas, los ácidos cinámicos y sus derivados han resultado de gran interés en el campo de la investigación en farmacia y medicina debido a su eficacia demostrada como agentes antitumorales [17,18] y como potenciales agentes en el tratamiento de enfermedades inflamatorias [19]. Por tanto, un ejemplo paradigmático de estudio sería la síntesis de cinamidas y de esteres cinámicos, debido a que esta requiere de métodos clásicos como la condensación de tipo Claisen y la alquenilación de tipo Wittig a partir de aldehídos como reactivos de partida [20-23], las transamidaciones y esterificaciones de los esteres

y ácidos prefabricados [24], o del acoplamiento de Heck intermolecular de acrilamidas y acrilatos [25-29].

Sin embargo, estos protocolos comienzan por una amida o un éster ya preformado, normalmente usan un alto exceso de reactivo (es decir, una base fuerte o la amina / alcohol de partida) para poder desplazar el equilibrio hacia el derivado carboxilato deseado, y en muchos casos, no toleran grupos funcionales delicados en la molécula.

1.4.1. Cicloproponas

Un reactivo interesante para la síntesis de estos derivados cinámicos, y que se ajuste a una química sostenible, son las cicloproponas, que se tratan de cetonas altamente energéticas pero estables, las cuales en los últimos años se encuentran fácilmente disponibles con un alto número de protocolos de síntesis [30-36]. Es interesante utilizarlas en síntesis debido a que se espera que, en presencia de nucleófilos duros, estas reaccionen preferentemente a través del carbonilo tensionado en lugar del alqueno conjugado, al contrario de lo que sucede con las enonas típicas [31,37-39]. Además, otra característica que las hace realmente interesantes es que las cicloproponas no sufrirían cambios de equilibrio durante la reacción como les ocurre a los ésteres o a los ácidos después de adicionar una amina o un alcohol para la posterior transamidación o transesterificación, ya que la apertura del anillo de ciclopropeno está termodinámicamente muy favorecida (-67 kcal/mol) debido a la tensión del anillo, lo cual conducirá a una reacción irreversible hacia el derivado cinámico deseado. [40]

Esta hipótesis de reactividad, hasta donde sabemos, ha sido poco estudiada en la literatura de libre acceso [41-43], principalmente para generar iminas y desencadenar reordenamientos cíclicos, [31,44,45] y solo se utilizó esporádicamente durante una apertura de anillo en el esqueleto de la ciclopropeno. [46]

Atendiendo a los factores clave que hacen tan interesantes a las cicloproponas como reactivos de partida y basándonos en la reacción arquetípica de click (CuAAC), es de gran interés plantear el desarrollo de una nueva síntesis general de cinamidas y ésteres cinámicos, a partir de la apertura del anillo de cicloproponas, con aminas y alcoholes para conseguir una economía atómica del 100%. Esta nueva ruta de síntesis también podría ser conocida como hidroaminación e hidroalcoxilación de cicloproponas.

2. OBJETIVOS

En base a la gran necesidad de realizar química más sostenible a nivel farmacéutico e industrial y de la cantidad de reactivos que se fabrican hoy en día, en cuya estructura molecular hay presentes grupos funcionales como las amidas o los ésteres, en este trabajo se plantean los siguientes objetivos:

- Encontrar una ruta sintética más sostenible y con una economía atómica del 100% para la síntesis de ésteres y amidas, distinta a los métodos clásicos que se muestran en la Figura 3.
- Encontrar una ruta sintética alternativa a la cicloadición catalizada por Cu que cumpla los principios de la "Click Chemistry" como, por ejemplo, la apertura de anillo de ciclopropenonas con ésteres y amidas para sintetizar una gran variedad de ésteres cinámicos y cinamidas.
- Sintetizar diversas ciclopropenonas de la forma más sostenible posible para su posterior utilización como reactivo

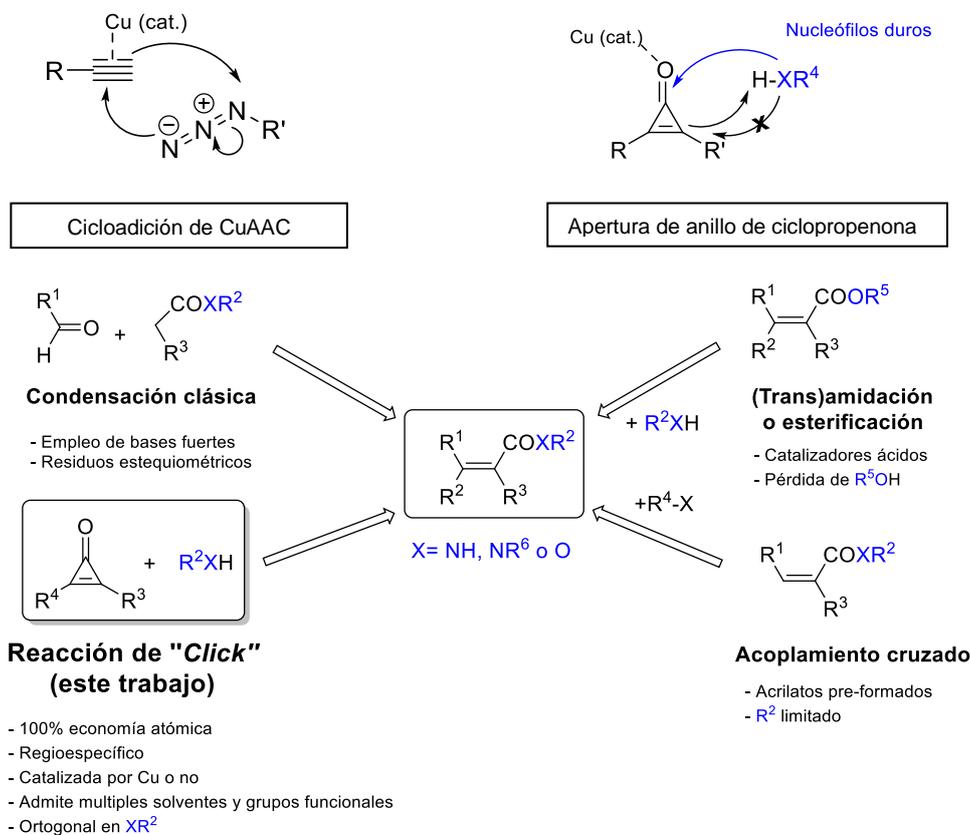


Figura 3. Reacción de CuAAC y su paralelismo con la apertura de anillo de la ciclopropenona (reacción de "Click") y la comparación con los principales métodos sintéticos de cinamidas y cinamatos.

3. MÉTODO EXPERIMENTAL

3.1. Materiales y reactivos

Todos los reactivos utilizados en las síntesis fueron comerciales, de la marca Aldrich, y se emplearon sin mayor purificación. Se utilizaron disolventes secos en los procesos en que así fue requerido. Los reactivos empleados en la realización de este proyecto fueron los siguientes:

- 2-fenilbutanona
- Bromo
- Diclorometano
- NaHCO₃ sat.
- Trietilamina
- Iodobenceno
- Acetilacetona
- DMSO
- K₃PO₄·3H₂O
- CuI
- Cu(OAc)₂
- HCl 2M
- AcOEt
- Tolueno
- Fenilacetona
- Cloruro de sulfurilo
- Neopentil glicol
- Ácido *p*-toluensulfónico
- *n*-hexano

- erbromuro de piridinio hidrobromado
- Tetraclorociclopropeno
- DMF
- Terbutóxido de potasio
- Metóxido de sodio
- Metanol
- AlCl_3
- 1,3-dimetoxibenceno
- Piperidina
- Morfolina
- Myrtanilamina
- Dipentilamina
- Dioctilamina
- 2-furiletilamina
- Butilamina
- Ciclohex-2-enamina
- Butanol
- 3-(dimetilamino)propanol
- Alcohol propargílico
- Mentol

3.2. Técnicas de caracterización

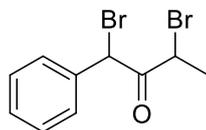
Los productos fueron caracterizados por GC-MS, ^1H - y ^{13}C -NMR, y DEPT, y fueron comparados con la literatura descrita. Para las cromatografías en capa fina (CCF) se utilizó sílica gel F254 de la marca comercial Merck como adsorbente sobre láminas de aluminio. La purificación se llevó a cabo por cromatografía en columna utilizando sílica gel 60, con la mezcla de elución de disolvente apropiada. Los análisis de cromatografía

de gases (GC) se llevaron a cabo en un instrumento equipado con una columna capilar de 25 m con un 5% de fenilmetilsilicona. Los análisis de GC/MS se realizaron en un espectrómetro equipado con la misma columna que en GC y se operó bajo las mismas condiciones. Los espectros de $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ y DEPT se realizaron en espectrómetros de 300 o 400 MHz. En todos ellos se referenció a la señal residual del disolvente utilizado, que fue CDCl_3 . Los análisis de infrarrojos se llevaron a cabo en el equipo de IR JASCO con disco de germanio para impregnaciones.

3.3. Procedimiento experimental

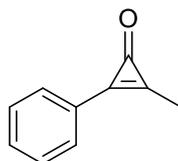
Síntesis de ciclopropenonas.

- Etapa 1a: Síntesis de 2,4-dibromo-2-fenilbutanona.



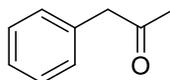
Se disuelven 17 mmol de 2-fenilbutanona en CH_2Cl_2 (0.5 M) bajo atmósfera de nitrógeno. Después de 30 minutos, se añade gota a gota Br_2 (55.7 mmol) durante 30 minutos a 0 °C. Después, se aumenta la temperatura a 25 °C y la mezcla de reacción se deja 24 h. La reacción se sigue por GC, y al finalizar, la solución se para con una solución de NaHCO_3 sat. (50 ml) y se extrae con dietil eter (3 x 50 ml). La fase orgánica se recoge y se lava con una solución saturada de NaHCO_3 (50 ml) y salmuera (50 ml). Seguidamente, la fase orgánica se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra a vacío, obteniendo un líquido amarillo correspondiente al producto con un rendimiento del 85%, el cual no necesitó de mayor purificación. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.80 – 7.65 (m, 3H), 7.54 (td, $J = 4.7, 2.9$ Hz, 2H), 6.07 (s, 1H), 4.48 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.89 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H). GC-MS (m/z , M^+ 306): picos mayoritarios encontrados: 225, 169 (100%), 118, 89, 63.

- Etapa 2a: Síntesis de 2-metil-3-fenilciclopropenona.



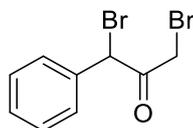
15 mmol de 2,4-dibromo-2-fenilbutanona se disuelven en CH_2Cl_2 (0.3 M) y se añade trietilamina (12 eq, 0.2 mol). La reacción tiene lugar a temperatura ambiente y se realiza el “work up” después de 1 h con una solución de NaHCO_3 sat. (50 ml). Seguidamente, la mezcla se extrae con dietil eter (3x 50 mL) y la fase orgánica se junta y se lava con una solución de NaHCO_3 sat. (50 ml) y salmuera (50 ml). Después, la fase orgánica se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra a vacío. Se obtuvo un sólido marrón con un rendimiento del 99%. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.73 – 7.66 (m, 2H), 7.49 – 7.40 (m, 3H), 2.40 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H). GC-MS (m/z , M^+ 144): picos mayoritarios encontrados: 115 (100%), 89, 63.

- Etapa 1b: Síntesis de 1-fenilpropanona.



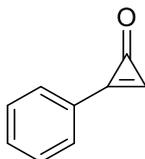
9 mmol de yodobenceno se disuelven en DMSO (0.3M) y de forma secuencial se añade acetilacetona (3 eq, 18 mmol), $K_3PO_4 \cdot 3H_2O$ (3 eq, 18 mmol) y CuI (10 mol%) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calienta a 90 °C durante 24 h. La reacción se sigue por GC y al terminar se trata con HCl 2M (30 ml). La mezcla se extrae con $AcOEt$ (3 x 50 ml) y la fase orgánica se lava con salmuera (30 ml). Después, la fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se concentra a vacío. El crudo de reacción se purifica por columna cromatográfica haciendo uso como eluyente de una mezcla de hexano: $AcOEt$ de 90:10 hasta 70:30. Se obtuvo un aceite amarillo correspondiente al producto deseado con un rendimiento del 90%. 1H NMR (401 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35 – 7.29 (m, 2H), 7.29 – 7.24 (m, 1H), 7.22 – 7.16 (m, 1H), 3.69 (s, 2H), 2.14 (s, 3H).

- Etapa 2b: Síntesis de 1,3-dibromo-2-fenilpropanona.



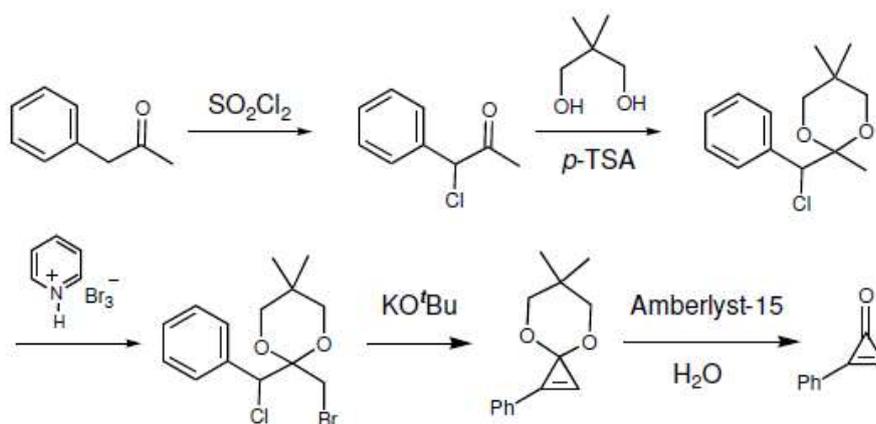
2.2 mmol de 1-fenilpropanona se disuelven en CH_2Cl_2 (0.5 M) y la mezcla se agita durante 30 minutos bajo atmósfera de nitrógeno. Después, el Br_2 (6 mmol) se añade gota a gota durante 30 minutos a 0 °C. Pasado este tiempo, la temperatura se mantiene constante a temperatura ambiente con agitación y la reacción se controla por GC. Después de 24 h, la mezcla se trata con una solución saturada de $NaHCO_3$ (5 ml) y se extrae con CH_2Cl_2 (3 x 5 ml). La fase orgánica se junta y se lava con una solución saturada de $NaHCO_3$ (5 ml) seguido de salmuera (5 ml). A continuación la fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se concentra a vacío. Se obtiene un aceite naranja correspondiente al producto deseado con un rendimiento del 90%. GC-MS (m/z, M^+ 291): picos mayoritarios encontrados: 291, 213, 169 (100%), 118, 89, 63.

- Etapa 3b: Síntesis de fenilciclopropenona.

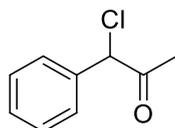


15 mmol de 1,3-dibromo-2-fenilpropanona se disuelven en CH_2Cl_2 (0.3 M) y se añade trietilamina (12 eq, 0.2 mol). La reacción tiene lugar a temperatura ambiente y se detiene después de 24 h con una solución de NaHCO_3 sat. (50 ml). Seguidamente, la mezcla se extrae con dietil eter (3x 50 mL) y la fase orgánica se junta y se lava simultáneamente con una solución de NaHCO_3 sat. (50 ml) y salmuera (50 ml). Después, la fase orgánica se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra a vacío. Se obtuvo un aceite marrón correspondiente a una mezcla de subproductos.

Síntesis de fenilciclopropenona. Ruta 2 [47]



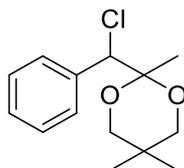
-Etapa 1c: Síntesis de 1-cloro-1-fenilpropanona



2,75 mmol de fenilacetona se disuelven en CH_2Cl_2 (0.1 M). La solución se enfría a 0°C , y se añade cloruro de sulfurilo (1.08 eq, 3mmol) lentamente durante 30 minutos. La solución resultante se agita durante una hora a temperatura ambiente hasta que la TLC (AcOEt/ PE, 10:90) muestra completa reacción. Seguidamente se añade agua (2 mL) a la mezcla de reacción y esta se extrae con CH_2Cl_2 (2 x 2 mL). Se juntan las fases

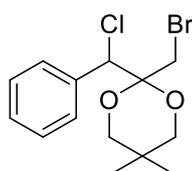
orgánicas y se lavan con NaCl sat. (5 mL). La fase orgánica se seca con MgSO₄, se filtra y se concentra a vacío para dar un aceite amarillo correspondiente al producto deseado con un rendimiento del 99%, el cual se usa directamente en el siguiente paso de reacción sin mayor purificación.

-Etapa 2c: 2-(cloro(fenil)metil)-2,5,5-trimetil-1,3-dioxano



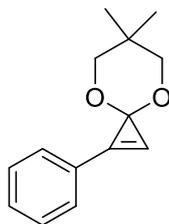
A 2.8 mmol del crudo de la α -clorocetona disuelto en tolueno (3 mL) se le añade neopentil glicol (1.5 eq) y ácido *p*-toluensulfónico (8.4 μ L). La mezcla resultante se calienta a reflujo durante 19 h en un aparato Dean-Stark hasta que deja de observarse la producción de agua. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añade n-hexano (6 mL) y el sólido resultante se elimina por filtración y lavado con n-hexano (5 mL). Las aguas madre se juntan y se lavan con NaHCO₃ sat. (15 mL), agua (15 mL) y salmuera (15 mL). Después la fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra a vacío para dar el producto correspondiente al crudo del acetal, con un rendimiento del 80%, el cual se utiliza en el paso siguiente sin necesidad de purificación.

-Etapa 3c: Síntesis de 2- bromometil-2- cloro(fenil)metil-5,5-dimetil-1,3-dioxano



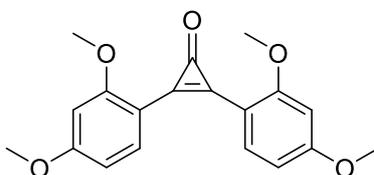
A una solución del crudo del acetal (1.3 mmol) en CHCl₃ (3 mL), se le añade perbromuro de piridinio hidrobromado (430 mg) y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante media hora, y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añade agua (1 mL) al completarse la reacción, y la fase acuosa se extrae con CHCl₃ (2 x 4 mL), y las fases orgánicas combinadas se lavan secuencialmente con agua (10 ml) NaHCO₃ sat.(10 ml) y NaCl sat. (10 ml). La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ se filtra y se concentra a vacío obteniendo el producto deseado con un 93% de rendimiento.

-Etapa 4c: Síntesis de 6,6- dimetil-1-fenil-4,8-dioxaspiro [2.5] octeno



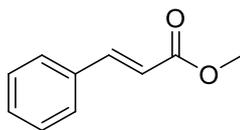
0.3 mmol del crudo del dihaluro se disuelven en THF seco (0.5 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. Seguidamente se añade DMF (3 eq) y una solución de KO^tBu en THF (2 eq, 1M) gota a gota durante un periodo de 30 minutos sobre la disolución de dihaluro, y la mezcla de reacción resultante se agita durante 3h a 0°C. Después, se añade agua (0.5 mL) y la fase acuosa se extrajo con THF (3 x 1 mL) Las fases orgánicas recolectadas se lavaron con una solución de NaCl sat. (3 mL) y se secaron sobre MgSO₄. Seguidamente se filtra y se concentra a vacío. No se obtuvo el producto deseado.

-Etapa 1d: Síntesis de 2,3-bis(2,4-dimetoxifenil) ciclopropenona [48]



En un matraz de tres bocas, se añade AlCl₃ (410 mg, 3.12 mmol) y DCM seco (20 mL) en atmósfera de nitrógeno. La solución se enfría a -20 °C y se van añadiendo gota a gota 0.78 mmol de tetraclorociclopropeno durante un periodo de 5 minutos. La suspensión resultante se vuelve amarilla y se mantiene la agitación a -20°C durante 10 minutos. A esta suspensión, se le añade 1,3-dimetoxibenceno (0.179 mL, 1.56 mmol) lentamente durante un periodo de 5 minutos. Al terminar la adición se observa un cambio fuerte de color a verde oscuro. La reacción se mantiene a temperatura ambiente y se sigue por TLC hasta la completa desaparición del reactivo de partida. Después de una hora de reacción, se realiza el "work up" lentamente con una solución de NH₄Cl sat. (30 mL) se extrae con DCM (2 x 15 mL) y las fases orgánicas recogidas se lavan con NaCl sat. (40 mL). La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra a vacío, obteniendo un aceite marrón amarillento. ¹H NMR (401 MHz, CDCl₃) δ 6.65 (dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz, 2H), 6.53 – 6.47 (m, 4H), 3.98 (s, 6H), 3.91 (d, *J* = 4.2 Hz, 6H).

Procedimiento general para la síntesis del cinamato de metilo



1 mmol de 3-dibromo-2-fenilpropanona se disuelve en MeOH (0,5M) y se añade metóxido de sodio (12 eq, 12 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente, y se trata pasados 10 minutos con NaHCO₃ sat.(5 ml). Seguidamente, la mezcla se extrae con CH₂Cl₂ (3 x 5 ml) y la fase orgánica recogida se lava simultáneamente con NaHCO₃ sat. (50 ml) y salmuera (50 ml). Después, la fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra a vacío, obteniéndose un aceite marrón correspondiente al cinamato de metilo con un rendimiento del 25%. ¹H NMR (401 MHz, CD₃CN) δ 7.61 – 7.55 (m, 2H), 7.41 – 7.35 (m, 3H), 7.00 (d, *J* = 15.2, 7.9 Hz, 1H), 6.00 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H). DEPT ¹³C NMR (75 MHz, CD₃CN) δ 142.31, 129.52, 128.97, 128.06, 119.48, 50.95. GC-MS (m/z, M⁺ 162): picos mayoritarios encontrados: 162, 131 (100%), 108, 77, 51

Procedimiento general para la síntesis de cinamatos y cinamidas.

Se añaden 7 mmol de la correspondiente ciclopropanona en un vial de cristal con Cu(OAc)₂ (1-2 mol%), tolueno (0,5 M) y el correspondiente alcohol o amina (0,5 mmol). La solución se deja 24h a 100 °C y al final se realiza el "work up" con agua (5 mL). La mezcla se extrae con AcOEt (3 x 5 mL) y la fase orgánica se lava con agua (5 mL) y salmuera (5mL). Después, la fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra a vacío. El crudo de reacción se purifica mediante columna de sílica con la elución apropiada de AcOEt/*n*-hexano.

Los estudios que se llevan a cabo sin catalizador siguen el mismo procedimiento, pero sin el uso de Cu(OAc)₂.

4. RESULTADOS

4.1. Síntesis de cicloproponas

En primer lugar, en este trabajo, se intentó realizar la síntesis de diversas cicloproponas para poder tener un estudio comparativo, entre cicloproponas disustituidas, una asimétrica y otra simétrica, y una ciclopropona monosustituida. Las cicloproponas elegidas se muestran a continuación en la Figura 4.

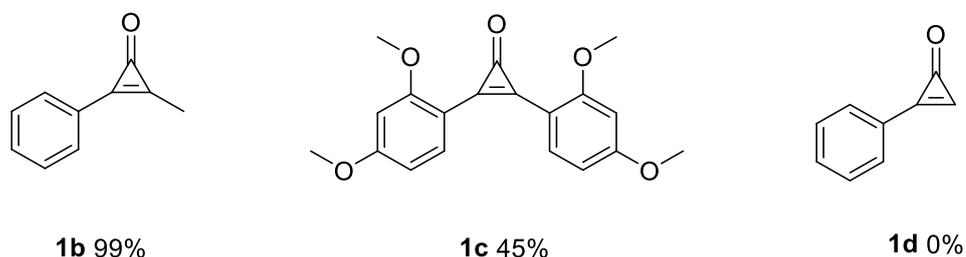


Figura 4. Síntesis de cicloproponas a partir de distintos reactivos de partida.
Rendimientos aislados.

En vista de los resultados, la síntesis de **1b** fue la que tuvo lugar de manera más satisfactoria, puesto que la síntesis transcurre en tan solo dos simples pasos y con unos rendimientos muy buenos, sin embargo, debido a su inestabilidad en columna, esta no pudo ser purificada, y este hecho debe tenerse en cuenta para los futuros rendimientos de las siguientes reacciones a partir de este reactivo.

Continuando con los resultados, la síntesis de **1c** no fue la más sostenible de las tres, debido al AlCl_3 utilizado, sin embargo, cabe destacar que esta ocurre en tan solo una etapa de reacción con un rendimiento bajo pero satisfactorio.

Por último, la síntesis de **1d** se intentó a partir de varias rutas distintas, una de ellas descrita en la literatura, sin embargo, no se logró llegar a la ciclopropona deseada, posiblemente por tratarse de una molécula muy inestable, pero si se logró sintetizar un éster cinámico en "one pot" a partir de un precursor de esta ciclopropona de manera eficaz.

4.2. Investigación previa

En el grupo de investigación, se llevó a cabo un estudio previo con una ciclopropenona comercial, para conocer la viabilidad de la síntesis de derivados cinámicos a partir de "Click Chemistry" y encontrar las condiciones óptimas de reacción.

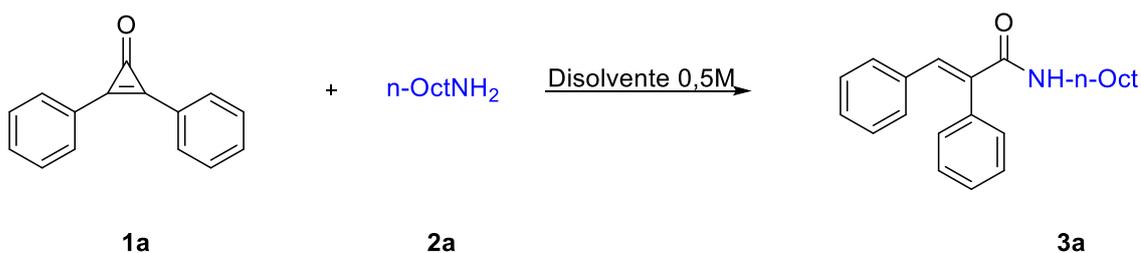
La primera reacción estudiada se muestra en la Tabla 1, en la cual tiene lugar la reacción entre la difenilciclopropenona **1a** y la n-octilamina **2a**. La reacción de acoplamiento entre ambos reactivos da como resultado la cinamida deseada **3a**, obteniéndose rendimientos cuantitativos pasadas las 2-3 h de reacción en condiciones de presión y temperatura ambiente. Se realizó un estudio previo de esta reacción en distintos disolventes, incluyendo el agua a pHs entre 4.8 y 14.0, y una solución saturada de NaCl, para poder incluir la posibilidad de realizar este tipo de reacciones en sistemas biológicos [12, 49, 50] para futuras investigaciones. Para todos los disolventes utilizados, se obtuvo un tiempo de reacción similar (0.03 s^{-1}).

Además de los disolventes, también se estudiaron otras variables, como la cantidad de catalizador y la variación de temperatura, y se observó que la adición de cantidades catalíticas de $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ o el incremento de temperatura, acortan el tiempo de reacción de manera considerable (velocidad de reacción 0.15 s^{-1}) mientras se mantiene una selectividad completa hacia la cinamida.

Por otro lado, también se llevó a cabo la reacción sin catalizador, y la E_a calculada para esta reacción fue de 5 kcal/mol, mientras que para la reacción con $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ como catalizador se obtuvo una E_a inferior a 1 kcal/mol, lo cual quiere decir que el catalizador en esta reacción disminuye la E_a al menos 5 veces más.

Además, cabe destacar, que no fue necesario la utilización de agentes reductores tales como el ácido ascórbico, en contraste con el protocolo de reacción de CuAAC más representativo.

Tabla 1. Reacción de acoplamiento de la difenilciclopropenona **1a** con la n-octilamina **2a** para dar un producto cinámico mediante apertura de anillo. ^a Cu(OAc)₂ (2 mol%) como catalizador. ^b Los pHs se fijaron a los valores indicados con las mezclas HOAc/KOAc, excepto para el p 11.5 (Na₂CO₃) y el pH 14 (KOH). Rendimientos de GC.



Entrada	Disolvente	T (°C)	Tiempo (min)	3a (%)	
1	Tolueno	25	210	94	
2 ^a		25	10	91	
3		50	210	99	
4		75	60	99	
5		100	10	98	
6	n-hexano	25	135	>99	
7	DCM			71	
8	eter			>99	
9	ACN			93	
10	DMF			>99	
11	EtOH			36	
12	Agua			99	
13 ^a	Agua			10	99
14 ^b	Agua pH 2.4			135	22
15 ^b	Agua pH 4.8				99
16 ^b	Agua pH 9.3				92
17 ^b	Agua pH 11.5				99
18 ^b	Agua pH 14.0				99
18	Salmuera	82			

Una vez conseguidas las condiciones idóneas de reacción, se llevó a cabo la síntesis de derivados cinámicos con distintas ciclopropenonas, aminas y alcoholes, para obtener una variedad diversa de productos cinámicos y realizar un estudio apropiado.

El grupo de investigación consiguió sintetizar las siguientes cinamidas y ésteres cinámicos con los rendimientos que se indican en la Figura 5.

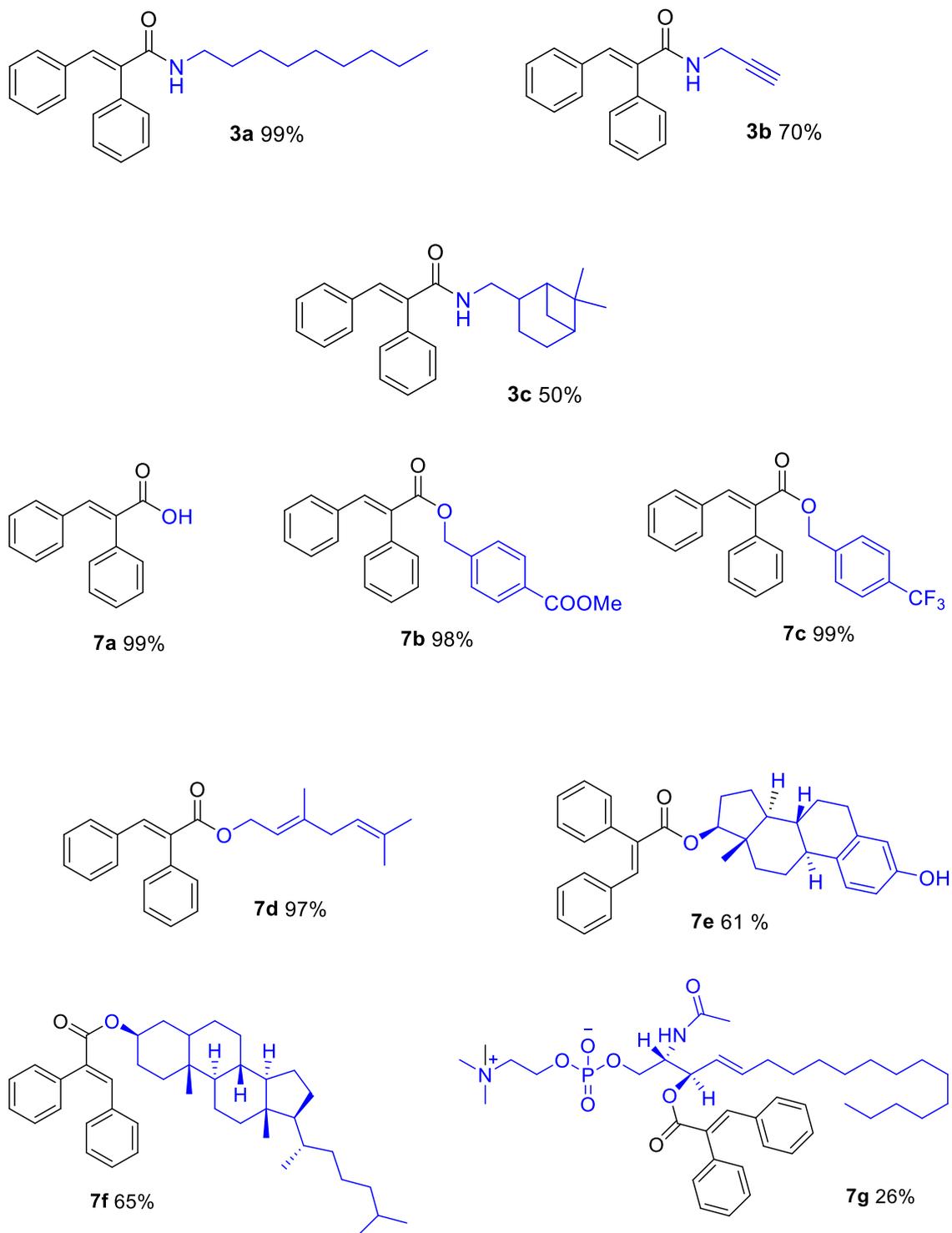


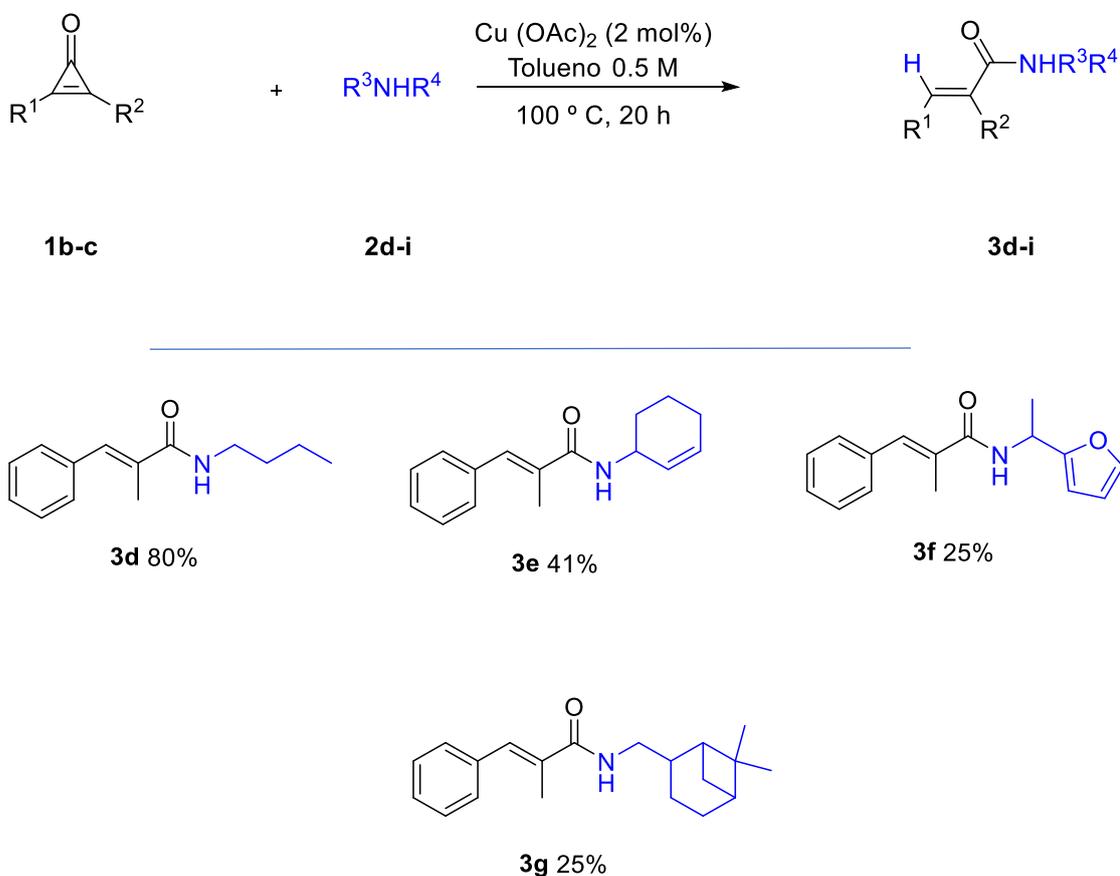
Figura 5. Apertura de anillo de la ciclopropenona **1a** con las aminas alquílicas **2a-c** y los alcoholes **6a-g** en presencia de Cu(OAc)₂ (2 mol%). Rendimientos aislados.

4.3. Reacción de hidroaminación en ciclopropenonas sintetizadas

En base a la investigación previa llevada a cabo por el grupo de investigación, en este trabajo en primer lugar, se decidió probar la apertura de las distintas ciclopropenonas sintetizadas con diversas aminas alquílicas, puesto que en el trabajo previo se observó que para aminas aromáticas la cantidad de catalizador necesaria para unos rendimientos óptimos era 5 veces mayor.

En la Figura 6 se muestran los productos obtenidos a partir de las dos ciclopropenonas sintetizadas **1b-c**, y las diferentes aminas alquílicas secundarias empleadas **2d-i**, que reaccionan con las correspondientes ciclopropenonas en presencia del catalizador $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (2mol%) para dar las cinamidas **3d-i**, con rendimientos moderados pero considerablemente significativos.

En este caso, la presencia del catalizador de Cu no solo fue necesario para acelerar la velocidad de reacción, sino también para el aumento de selectividad hacia los productos cinámicos, de lo contrario, se observó que predominaba la obtención de una mezcla de isómeros.



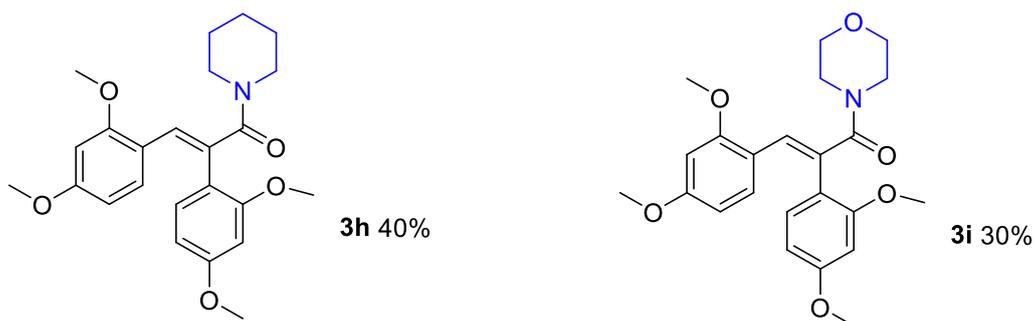


Figura 6. Apertura de anillo de las ciclopropenonas **1b-c** con aminas alquílicas **2a-g** en presencia de $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (2 mol%). Rendimientos aislados.

Por otro lado, si comparamos los rendimientos obtenidos para **3c** y para **3g**, en los que la amina de partida fue la misma, podemos observar que el rendimiento disminuye, pasando de un 50% a un 25 %, pero esto puede ser debido a diversos factores, como por ejemplo, el hecho de que la ciclopropenona **1a** sea comercial, y además, que sea una ciclopropenona simétrica, lo cual garantiza que no podrán obtenerse otros isómeros en la apertura de anillo, sin embargo, para las ciclopropenonas asimétricas como es el caso de **1b**, siempre habrá mayor posibilidad de que se forme un producto no cinámico, aunque sea minoritario, y por tanto, el rendimiento final de nuestro derivado cinámico siempre será menor.

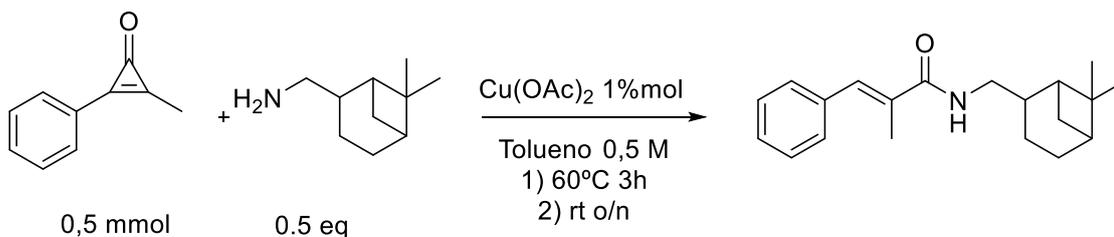
Este hecho es interesante, ya que al comparar ambos derivamos cinámicos, podemos corroborar que en ciclopropenonas asimétricas se forman dos tipos distintos de productos, lo cual, puede ser objeto de estudio, empleando para ello distintos catalizadores.

Por último, se realizó un breve estudio comparando la eficacia de la reacción con y sin catalizador, a distintas temperaturas, puesto que por cromatografía de gases se observó que, en la mayoría de los casos, pasada una hora de reacción, ya se podía observar producto.

Como ejemplo, se llevó a cabo la síntesis del producto **3g** con y sin catalizador a una temperatura más moderada, y por cromatografía de gases se vio que a tiempo 0 ya se observa la aparición de producto incluso sin catalizador, y en ambos casos, al enfriar la reacción hasta temperatura ambiente, esta se detiene, por lo que la temperatura es un factor clave en este tipo de reacción. Además, es interesante el hecho de que las aminas primarias sean tan reactivas que no necesiten catalizador para llevar a cabo la reacción,

sin embargo, como podemos observar en la Gráfica 1, la adición del catalizador, en este caso mejora el rendimiento de reacción, obteniéndose el doble de producto en el mismo periodo de tiempo. Además, como se comentó previamente, en la síntesis sin catalizador, se observó la formación de ambos isómeros.

a)



b)

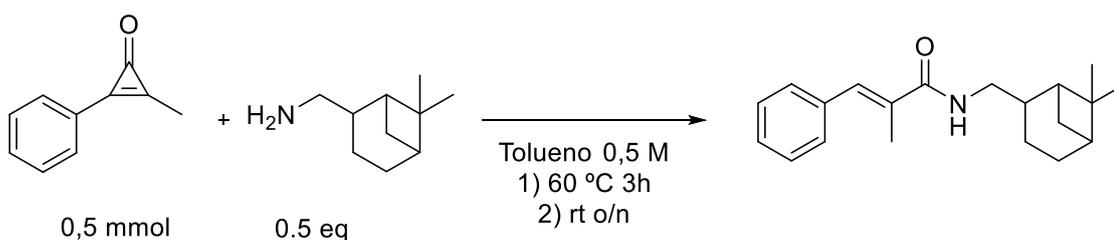
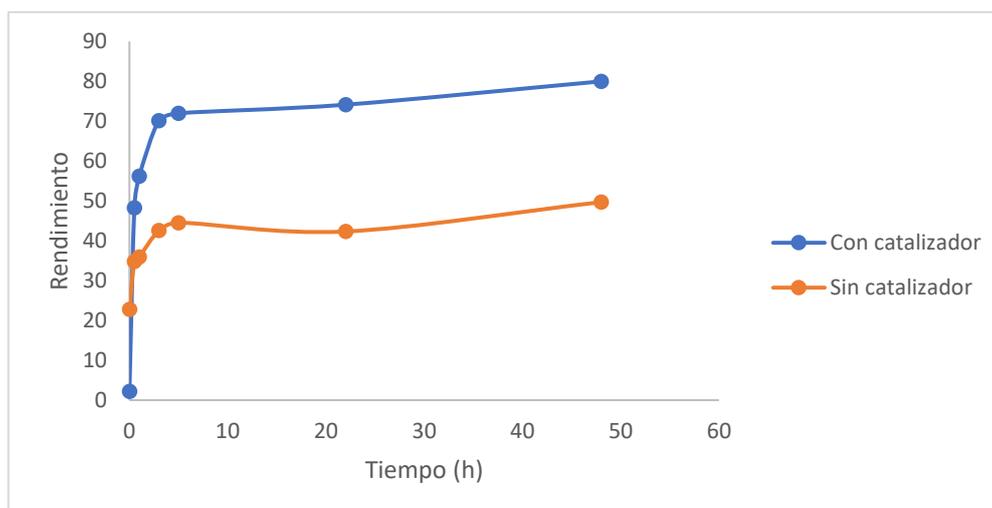


Figura 7. Síntesis de la cinamida **3g** con catalizador a) y sin catalizador b).



Gráfica 1. Rendimientos de las reacciones representadas en la Figura 7, calculados a partir de las áreas de los picos de reactivo y producto obtenidos por CG.

4.4. Reacción de hidroalcoxilación en ciclopropenonas sintetizadas

Al igual que con las aminas, se realizó un estudio de hidroalcoxilación de las ciclopropenonas con distintos tipos de alcoholes, cuyos resultados se muestran en la Figura 8.

De nuevo, si observamos los resultados obtenidos por el grupo de investigación con la ciclopropenona **1a** (Figura 5), podemos comprobar que la síntesis tanto con agua (reacción de hidratación, producto **7a**), como con diferentes alcoholes bencílicos (**7b** y **7c**) o con un alcohol alquílico (**7d**), fue muy satisfactoria en todos los casos, obteniéndose rendimientos por encima del 97%. Incluso al emplear alcoholes de productos naturales presentes en los seres vivos, tales como el estradiol (**6e**), el colesterol (**6f**) o la esfingomielina (**6g**), con el objetivo de obtener ésteres de interés en la industria farmacéutica, los resultados fueron satisfactorios, a pesar de obtenerse un rendimiento menor, pero cabía esperar este resultado al tratarse de moléculas mucho más complejas.

En este trabajo, se llevó a cabo la apertura de la ciclopropenona asimétrica que lleva un grupo metilo en lugar de un grupo fenilo (**1b**), la cual también demostró ser reactiva con una variedad de alcoholes, incluidos los alcoholes alquílicos (**6j**, **6l**), un alcohol con un alquino terminal (**6h**), uno con una amina terciaria sustituida (**6i**) y uno con un grupo cetal protegido (**6k**). En este caso, los rendimientos obtenidos fueron muy similares a los de la reacción de hidroaminación con aminas alquílicas.

La síntesis de **7m** se llevó a cabo en *one pot* debido a la inestabilidad de la ciclopropenona con un solo fenilo, la cual no conseguimos aislar. Sin embargo, al utilizar uno de los precursores sintetizados de la ciclopropenona **1d**, el 3-dibromo-2-fenilpropanona, en presencia de una base y del alcohol deseado, conseguimos formar como intermedio de reacción la ciclopropenona **1d** y seguidamente la formación del éster cinámico **7m**, en un tiempo muy breve de reacción y con un rendimiento óptimo.

En el caso de los alcoholes, al ser menos reactivos que las aminas, siempre fue necesaria la presencia del catalizador para obtener el producto deseado, a excepción de la síntesis de **7m**, pero los resultados fueron igual de satisfactorios que los obtenidos con las aminas alquílicas.

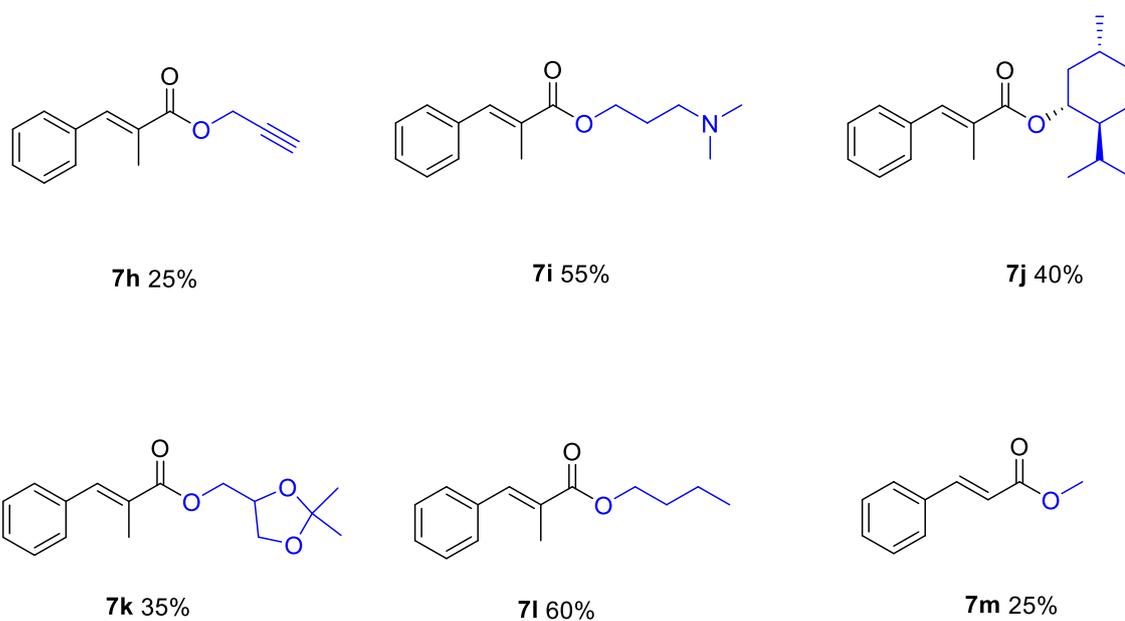
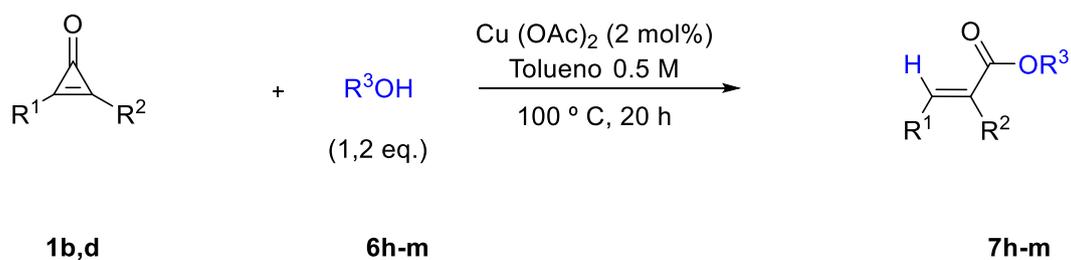


Figura 8. Síntesis de productos cinámicos mediante hidroalcoxilación de cicloproponas catalizada por Cu(OAc)₂. Rendimientos aislados.

4.5. Reactividad de aminas primarias vs aminas secundarias en ciclopropenonas asimétrica

Durante el estudio de hidroaminación con aminas alquílicas, se realizó la apertura de anillo con varias aminas secundarias, y en todos los casos el producto obtenido era el isómero no deseado, los cuales se muestran en la Figura 8.

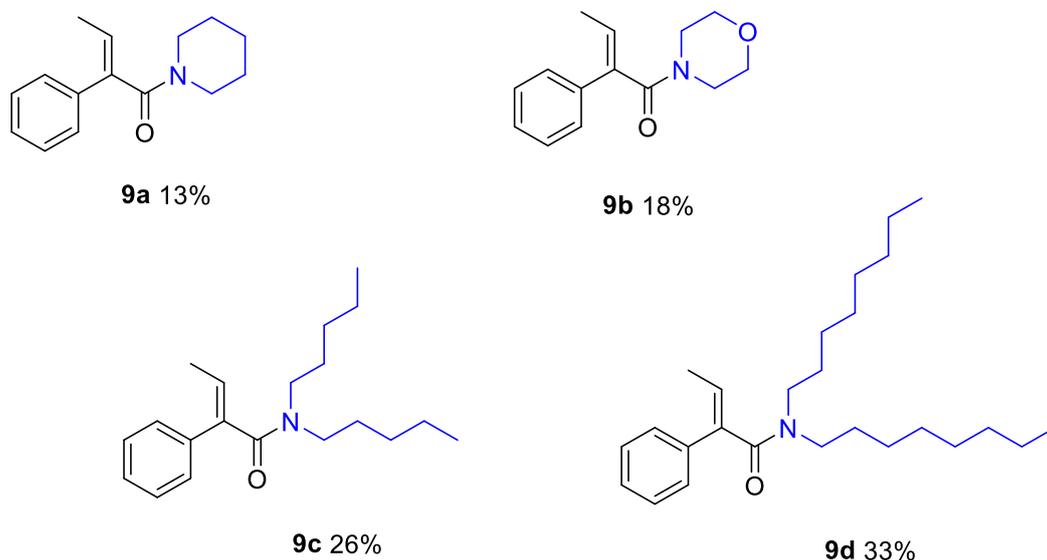
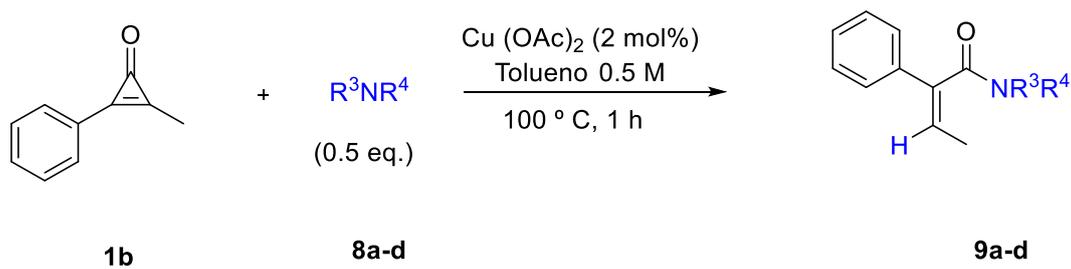


Figura 9. Síntesis de isómeros no cinámicos mediante apertura de ciclopropenonas con aminas alquílicas secundarias. Rendimientos aislados.

Además, se realizó un estudio a distintas temperaturas y con distintas cantidades de catalizador con la ciclopropenona **1b** y la amina **8a** para intentar conseguir el derivado

cinámico, y se observó que la amina secundaria **8a** reaccionaba con la ciclopropanona **1b** incluso sin catalizador (figura 10b), obteniéndose el isómero no deseado en tiempos muy cortos de reacción.

Al modificar la temperatura, y llevar la reacción a 0°C (figura 10c) se consiguió obtener una mezcla de isómeros, pero el derivado cinámico seguía siendo muy minoritario. A través de RMN se pudo obtener una relación de ambos isómeros, siendo solo del 25% la proporción de cinamida obtenida.

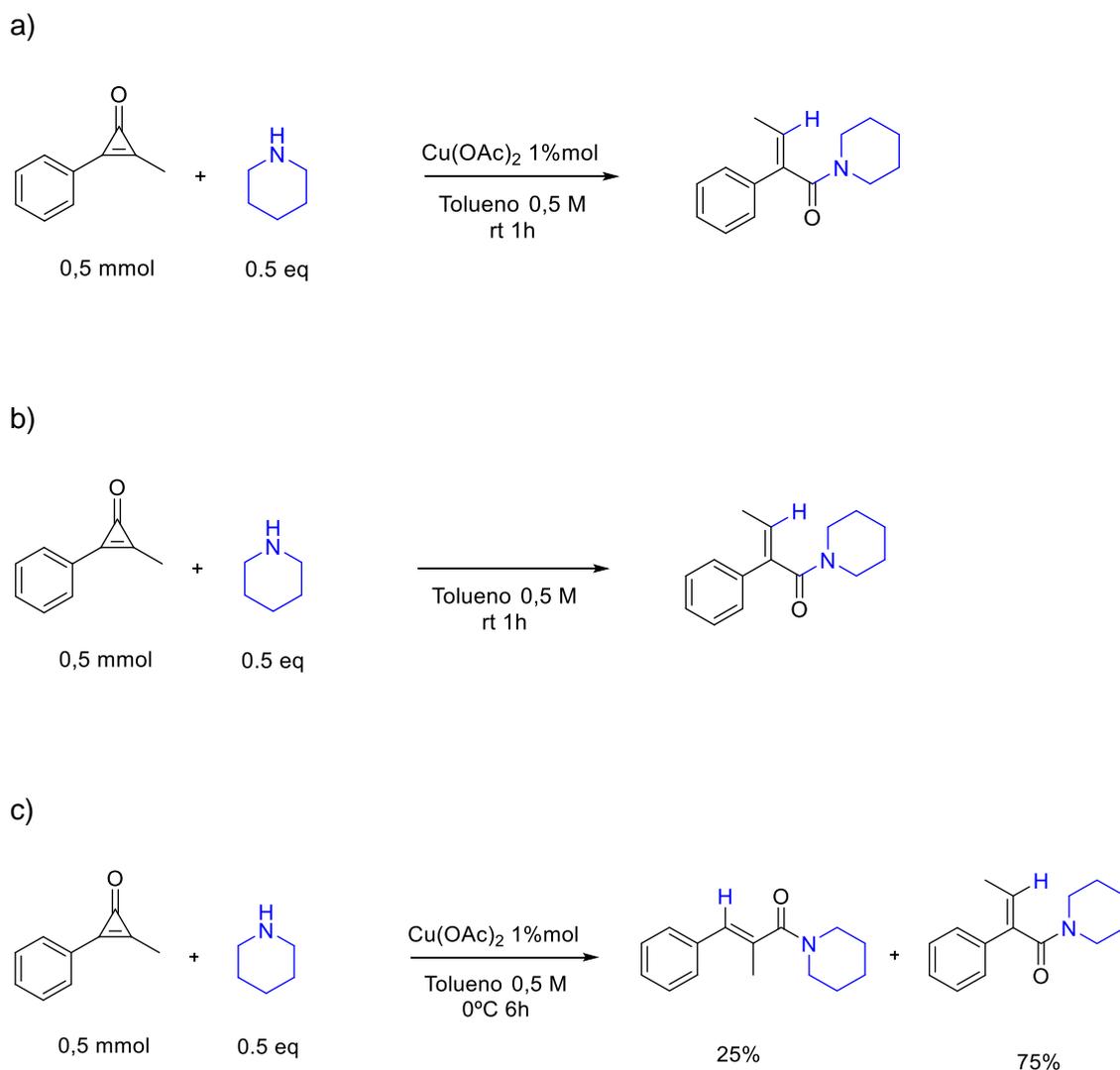


Figura 10. a) Reacción tipo click con Cu(OAc)_2 como catalizador. b) Reacción tipo click sin catalizador. c) Síntesis de ambos isómeros a partir de reacción tipo click con Cu(OAc)_2 como catalizador y a 0° C.

5. CONCLUSIONES

Al inicio del desarrollo del presente trabajo, se plantearon dos grandes objetivos: la obtención de varias moléculas orgánicas que contuviesen una ciclopropenona en su estructura química, y a partir de estos compuestos, la creación de una ruta sintética más sostenible para la formación de ésteres y amidas mediante "*Click Chemistry*", con especial interés en conseguir derivados cinámicos debido a sus propiedades farmacéuticas demostradas.

Para alcanzar el primero de ellos, se propuso la síntesis de tres ciclopropenonas distintas (**1b**, **1c** y **1d**), y de las tres moléculas objetivo, solo se sintetizaron de manera satisfactoria las ciclopropenonas disustituidas **1b** y **1c**, no logrando sintetizar, por tanto, la única ciclopropenona monosustituida. La ruta sintética empleada para **1b** transcurre en tan solo dos simples pasos de reacción y se obtiene con un rendimiento del 99%. Por otro lado, la síntesis de **1c** demostró ser muy útil para sintetizar ciclopropenonas simétricas en tan solo un paso de reacción.

En relación con el segundo objetivo, se logró encontrar una ruta sintética que se adaptase a una química más sostenible para la síntesis de ésteres y amidas, consiguiendo una economía atómica del 100% y empleando un catalizador muy económico y sin metales pesados, que es soluble en una gran cantidad de disolventes.

Además, para la obtención de derivados cinámicos, se ha demostrado que para formar cinamidas alquílicas, siempre fue necesaria la presencia del catalizador, de lo contrario, se obtenía una mezcla de isómeros. En el caso de la síntesis de los ésteres, sin catalizador no se llevó a cabo la reacción de apertura de anillo, por lo que el catalizador en estos casos siempre fue necesario. En último lugar, se observó que, al emplear aminas secundarias en la apertura de anillo, se producía prioritariamente la síntesis del isómero no cinámico, y solo se consiguió obtener una pequeña cantidad de cinamida cuando la reacción tiene lugar a bajas temperaturas.

En conclusión, se ha conseguido mediante una sal de Cu^{2+} catalizar las reacciones de hidroalcoxilación e hidroaminación de ciclopropenonas para dar los correspondientes ésteres y amidas con buenos rendimientos y sin necesidad de adicionar otros reactivos. Estos resultados amplían significativamente las metodologías sintéticas disponibles para sustancias esenciales como ésteres y amidas y abren una nueva línea de investigación en el campo de la "*Click Chemistry*".

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Anastas, P. T.; Warner, J. C., "Green Chemistry: Theory and Practice". *Oxford Univ. Press*. New York. **1998**.
2. Anastas, P.; Eghbali, N., "Green Chemistry: Principles and Practice". *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, 39(1), pp. 301-312.
3. Anastas, P.; Kirchoff, M.; Williamson, T., *Applied Catalysis A: General*. **2001**, 221: 3-13.
4. Sheldon, R.A.; Van Bekkum, H., *Fine chemicals Through Heterogeneous Catalysis*, Wiley-VCH, Ed. **2001**, pp.178-183.
5. Sheldon, R.A., Selective catalytic synthesis of fine chemicals: opportunities and trends. *Journal of molecular catalysis. A, Chemical*. 1996;107(1):75-83.
6. Kolb, Hartmuth C.; Finn, M.G.; Sharpless, K.Barry..Click chemistry: diverse chemical function from a few good reactions. *Angewandte Chemie (International ed.)* **2001**;40(11): 2004-2021
7. Breugst M, Reissig H. The huisgen reaction: Milestones of the 1,3-Dipolar cycloaddition. *Angewandte Chemie (International ed.)*. **2020**;59(30):12293-12307. doi: 10.1002/anie.202003115.
8. Jewett, J. C.; Bertozzi, C. R., Cu-free click cycloaddition reactions in chemical biology. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39 (4), 1272–1279.
9. Xu, L.; Dong, J., Click chemistry: Evolving on the fringe. *Chin. J. Chem.* **2020**, 38 (4), 414–419.
10. Sletten, E. M.; Bertozzi, C. R., Bioorthogonal chemistry: Fishing for selectivity in a sea of functionality. *Angew. Chem. Ed. Engl.* **2009**, 48 (38), 6974–6998.
11. Row, R. D.; Prescher, J. A., Constructing new bioorthogonal reagents and reactions. *Acc. Chem. Res.* **2018**, 51 (5), 1073–1081.
12. Gutiérrez-González, A.; Destito, P.; Couceiro, J. R.; Pérez-González, C.; López, F.; Mascareñas, J. L., Bioorthogonal Azide–Thioalkyne Cycloaddition Catalyzed by Photoactivatable Ruthenium (II) Complexes
13. Musumeci, F.; Schenone, S.; Desogus, A.; Nieddu, E.; Deodato, D.; Botta, L., Click chemistry, a potent tool in medicinal sciences. *Curr. Med. Chem.* **2015**, 22 (17), 2022–50.

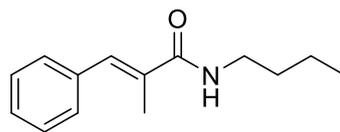
14. Agnew, H. D.; Coppock, M. B.; Idso, M. N.; Lai, B. T.; Liang, J.; McCarthy-Torrens, A. M.; Warren, C. M.; Heath, J. R., Protein-catalyzed capture agents. *Chem. Rev.* **2019**, *119* (17), 9950–9970.
15. Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V. V.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V., Copper(I)-catalyzed synthesis of azoles. DFT study predicts unprecedented reactivity and intermediates. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (1), 210–6.
16. Worrell, B. T.; Malik, J. A.; Fokin, V. V., Direct evidence of a dinuclear copper intermediate in Cu(I)-catalyzed azide-alkyne cycloadditions. *Science* **2013**, *340* (6131), 457–460.
17. De, P.; Baltas, M.; Bedos-Belval, F., Cinnamic Acid Derivatives as Anticancer Agents-A Review. *Current medicinal chemistry.* **2011** Apr;18(11):1672-703.
18. Donthiboina, K.; Anchi, P.; Gurram, S.; Sai Mani G, Lakshmi Uppu J, Godugu C, et al. Synthesis and biological evaluation of substituted N-(2-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl) phenyl) cinnamides as tubulin polymerization inhibitors. *Bioorganic chemistry.* **2020** Oct; 103:104191.
19. Liu, G.; Huth, JR.; Olejniczak, ET.; Mendoza, R.; DeVries, P.; Leitza, S.; et al. Novel p-Arylthio Cinnamides as Antagonists of Leukocyte Function-Associated Antigen-1/Intracellular Adhesion Molecule-1 Interaction. 2. Mechanism of Inhibition and Structure-Based Improvement of Pharmaceutical Properties. *Journal of medicinal chemistry.* **2001** Apr 12; 44(8):1202-10.
20. Grasa, G. A.; Güveli, T.; Singh, R.; Nolan, S. P., Efficient transesterification/acylation reactions mediated by N-heterocyclic carbene catalysts. *J. Org. Chem.* **2003**, *68* (7), 2812–9.
21. Arthuis, M.; Lecup, A.; Roulland, E., Pd⁰-catalyzed carbonylation of 1,1-dichloro-1-alkenes, a new selective access to Z- α -chloroacrylates. *Chem. Commun.* **2010**, *46* (41), 7810–7812.
22. Weng, S.-S.; Ke, C.-S.; Chen, F.-K.; Lyu, Y.-F.; Lin, G.-Y., Transesterification catalyzed by iron (III) β -diketonate species. *Tetrahedron* **2011**, *67* (9), 1640–1648.
23. Lloret, V.; Rivero-Crespo, M.; Vidal-Moya, J. A.; Wild, S.; Doménech-Carbó, A.; Heller, B. S. J.; Shin, S.; Steinrück, H. P.; Maier, F.; Hauke, F.; Varela, M.; Hirsch, A.; Leyva-Pérez, A.; Abellán, G., Few layer 2D pnictogens catalyze the alkylation of soft nucleophiles with esters. *Nat. Commun.* **2019**, *10* (1), 509.
24. Nakatake, D.; Yazaki, R.; Ohshima, T., Chemoselective transesterification of acrylate derivatives for functionalized monomer synthesis using a hard zinc alkoxide generation

- strategy. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 2016 (22), 3696–3699.
25. Narasimhan, B.; Belsare, D.; Pharande, D.; Mourya, V.; Dhake, A., Esters, amides and substituted derivatives of cinnamic acid: Synthesis, antimicrobial activity and QSAR investigations. *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, 39 (10), 827–34.
26. de Vries, A. H. M.; Mulders, J. M. C. A.; Mommers, J. H. M.; Henderickx, H. J. W.; de Vries, J. G., Homeopathic Ligand-Free Palladium as a Catalyst in the Heck Reaction. A Comparison with a Palladacycle. *Org. Lett.* **2003**, 5 (18), 3285–3288.
27. Leyva-Pérez, A.; Oliver-Meseguer, J.; Rubio-Marqués, P.; Corma, A., Water-stabilized three- and four-atom palladium clusters as highly active catalytic species in ligand-free C–C cross-coupling reactions. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2013**, 52 (44), 11554–11559.
28. Fernández, E.; Rivero-Crespo, M. A.; Domínguez, I.; Rubio-Marqués, P.; Oliver-Meseguer, J.; Liu, L.; Cabrero-Antonino, M.; Gavara, R.; Hernández-Garrido, J. C.; Boronat, M.; Leyva-Pérez, A.; Corma, A., Base-controlled heck, suzuki, and sonogashira reactions catalyzed by ligand-free platinum or palladium single atom and sub-nanometer clusters. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141 (5), 1928–1940.
29. Francais, A.; Leyva, A.; Etxebarria-Jardi, G.; Ley, S. V., Total synthesis of the anti-apoptotic agents iso- and bongkreic acids. *Org. Lett.* **2010**, 12 (2), 340–3.
30. Breslow, R.; Posner, J.; Krebs, A., Synthesis of cyclopropenones by a modified Favorskii reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85 (2), 234–234.
31. Komatsu, K.; Kitagawa, T., Cyclopropenylium cations, cyclopropenones, and heteroanalogues—recent advances. *Rev.* **2003**, 103 (4), 1371–427.
32. Nakamura, M.; Isobe, H.; Nakamura, E., Cyclopropenone acetals: Synthesis and reactions. *Chem. Rev.* **2003**, 103 (4), 1295–1326.
33. Wang, F.; Zhang, W.; Zhu, J.; Li, H.; Huang, K.-W.; Hu, J., Chloride ion-catalyzed generation of difluorocarbene for efficient preparation of gem-difluorinated cyclopropenes and cyclopropanes. *Chem. Commun.* **2011**, 47 (8), 2411–2413.
34. Rullière, P.; Cyr, P.; Charette, A. B., Difluorocarbene addition to alkenes and alkynes in continuous flow. *Org. Lett.* **2016**, 18 (9), 1988–1991.
35. Row, R. D.; Shih, H.-W.; Alexander, A. T.; Mehl, R. A.; Prescher, J. A., Cyclopropenones for metabolic targeting and sequential bioorthogonal labeling. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139 (21), 7370–7375.

36. Curnow, O. J.; Fern, G. M.; Pipal, R. J., Synthesis of diisopropylcyclopropenone and X-ray structure of its dichlorodimethyltin(IV) adduct. *ARKIVOC* **2006**, *iii*, 43–47.
37. Ciabattoni, J.; Berchtold, G. A., Cycloaddition reaction of enamines with diphenylcyclopropenone. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87* (6), 1404–1405.
38. Cunha, S.; Kascheres, A., A semiempirical quantum mechanical approach towards understanding of cyclopropenone reactivity. *J. Mol. Struct.: THEOCHEM* **1996**, *364* (1), 45–49.
39. Li, X.; Han, C.; Yao, H.; Lin, A., Organocatalyzed [3 + 2] annulation of cyclopropenones and β -ketoesters: An approach to substituted butenolides with a quaternary center. *Org. Lett.* **2017**, *19* (4), 778–781.
40. Greenberg, A.; Tomkins, R. P. T.; Dobrovolny, M.; Liebman, J. F., The strain energy of diphenylcyclopropenone: a reexamination. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105* (23), 6855–6858.
41. Kascheres, A.; Rodrigues, J. A. R., Reaction of diphenylcyclopropenone with 2-aminopyridines. Synthetic and mechanistic implications. *J. Org. Chem.* **1975**, *40* (10), 1440–1444.
42. Eicher, T.; Graf, R.; Konzmann, H.; Pick, R., Synthese und reaktionen von 2,3-diaryl- und 2,3-dialkylcyclopropenonimininen. *Synthesis* **1987**, *1987* (10), 887–892.
43. Nanda, T.; Ravikumar, P. C., A Palladium-catalyzed cascade c–c activation of cyclopropenone and carbonylative amination: easy access to highly functionalized maleimide derivatives. *Org. Lett.* **2020**, *22* (4), 1368–1374.
44. Kascheres, C.; Kascheres, A.; Pilli, P. S. H., Reaction of diphenylcyclopropenone with primary and secondary enamines. Synthetic and mechanistic implications. *J. Org. Chem.* **1980**, *45* (26), 5340–5343.
45. Heiss, T. K.; Prescher, J. A., Cyclopropeniminium ions exhibit unique reactivity profiles with bioorthogonal phosphines. *J. Org. Chem.* **2019**, *84* (11), 7443–7448.
46. Eicher, T.; Böhm, S.; Ehrhardt, H.; Harth, R.; Lerch, D., Zur reaktion von diphenylcyclopropenon, seinen funktionellen derivaten und imoniumsalzen mit aminen. *Liebigs Ann.* **1981**, *1981* (5), 765–788.

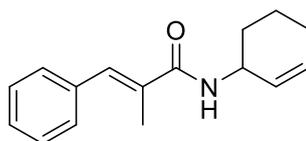
47. Hemming, K.; Khan, M.N.; Kondakal, V.V.R.; Pitard, A.; Qamar, M.I.; Rice, C.R.; Pyridines from Azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-4-ones through a Proposed Azacyclopentadienone. *Organic letters*. **2012** Jan 06;14(1):126-9.
48. Syu, J.; Lin, C.; Kuo, C.; Yang, D., Synthesis of benzofuran-containing spirolactones from diarylcyclopropanones. *Tetrahedron letters*. **2014** Feb 05;55(6):1207-11.
49. Friscourt, F.; Fahrni, C. J.; Boons, G.-J., A fluorogenic probe for the catalyst-free detection of azide-tagged molecules. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134 (45), 18809–18815.
50. Favre, C.; de Cremoux, L.; Badaut, J.; Friscourt, F., Sydnone reporters for highly fluorogenic copper-free click ligations. *J. Org. Chem.* **2018**, 83 (4), 2058–2066

Anexo: Caracterización de las cinamidas y los ésteres cinámicos



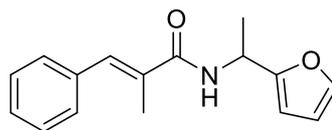
3d

N-Butyl α -methylcinnamamide (3d) ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.49 – 7.27 (m, 6H), 3.38 (dd, $J = 12.9, 7.0$ Hz, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.65 – 1.53 (m, 2H), 1.40 (dd, $J = 15.2, 7.2$ Hz, 2H), 0.95 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 169.58, 136.23, 133.53, 132.29, 129.29, 128.83, 128.76, 128.52, 128.31, 128.22, 128.04, 127.72, 126.83, 39.72, 31.74, 20.17, 14.30, 13.79. DEPT ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 133.53, 129.29, 128.83, 128.52, 128.31, 127.94, 127.72, 39.72, 31.74, 20.18, 14.30, 13.80. IR (μ , cm^{-1}): 405, 417, 437, 512, 602, 617, 668, 758, 801, 824, 846, 868, 876, 901, 924, 945, 994, 1002, 1027, 1073, 1116, 1148, 1179, 1209, 1222, 1262, 1279, 1301, 1380, 1442, 1463, 1491, 1531, 1577, 1615, 1644, 1714, 2870, 2929, 2957, 3028, 3058, 3300, 3309. GC-MS (m/z , M^+ 217), picos mayoritarios encontrados: 217, 202, 175, 160, 145, 115 (100%), 91.



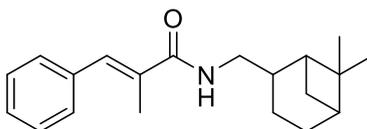
3e

N-(Cyclohex-2-en-1-yl) α -methylcinnamamide (3e) ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.39 – 7.27 (m, 5H), 5.96 – 5.78 (m, 2H), 5.66 (dd, $J = 9.9, 2.7$ Hz, 1H), 4.61 (s, 1H), 2.09 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H), 2.06 – 2.02 (m, 2H), 1.77 – 1.61 (m, 4H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 168.78, 136.21, 133.71, 132.26, 131.20, 129.29, 128.83, 128.53, 128.31, 128.22, 127.68, 44.97, 29.44, 24.87, 19.78, 14.29. DEPT ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 133.72, 131.20, 129.29, 128.53, 128.32, 127.75, 127.67, 44.97, 29.44, 24.87, 19.78, 14.29. GC-MS (m/z , M^+ 241), picos mayoritarios encontrados: 241, 162, 145 (100%), 115, 96.



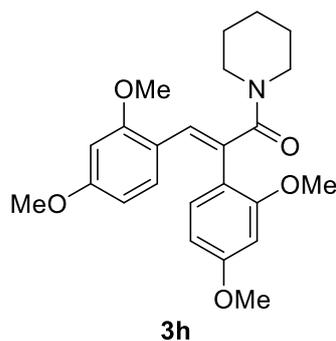
3f

1-(Furanyl)ethyl α -methylcinnamamide (3f) ^1H NMR (401 MHz, CDCl_3) δ 7.41 – 7.28 (m, 8H), 6.34 (dd, $J = 3.2, 1.9$ Hz, 1H), 6.25 (dt, $J = 3.2, 0.7$ Hz, 1H), 5.36 (p, $J = 7.1$ Hz, 1H), 2.11 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 1.57 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 168.97, 155.67, 142.27, 136.37, 134.48, 132.18, 129.62, 128.64, 128.15, 110.56, 106.07, 43.63, 19.94, 14.56. IR (μ, cm^{-1}): 406, 448, 476, 511, 537, 563, 600, 615, 626, 676, 693, 734, 760, 807, 844, 853, 885, 900, 923, 953, 992, 1002, 1018, 1037, 1075, 1110, 1145, 1208, 1237, 1253, 1281, 1315, 1339, 1357, 1384, 1401, 1429, 1445, 1498, 1520, 1575, 1616, 1651, 1683, 1728, 2853, 2874, 2918, 2935, 2980, 3031, 3058, 3286. GC-MS ($m/z, M^+$ 255): picos mayoritarios encontrados: 255, 145 (100%), 117, 110, 95.

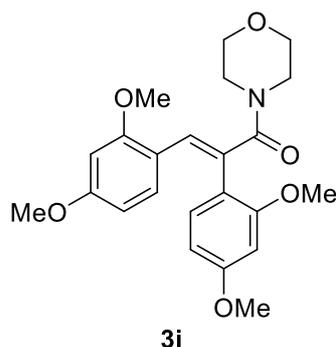


3g

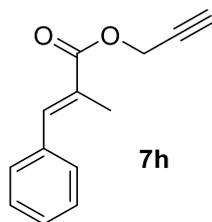
(((6,6-Dimethylbicyclo[3.1.1]heptan-2-yl)methyl) α -methylcinnamamide (3g) ^1H NMR (401 MHz, CDCl_3) δ 7.40 – 7.28 (m, 6H), 5.88 (s, 1H), 3.47 – 3.32 (m, 2H), 2.43 – 2.35 (m, 1H), 2.34 – 2.25 (m, 1H), 2.10 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 2.02 – 1.89 (m, 4H), 1.66 (t, $J = 13.3$ Hz, 2H), 1.58 – 1.51 (m, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.08 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 169.97, 136.53, 133.82, 132.66, 129.62, 128.63, 128.05, 45.88, 44.20, 41.75, 41.69, 39.05, 33.62, 28.32, 26.34, 23.52, 20.20, 14.66. IR (μ, cm^{-1}): 517, 587, 619, 703, 739, 760, 812, 844, 869, 924, 951, 967, 1003, 1029, 1058, 1074, 1099, 1116, 1185, 1210, 1219, 1273, 1317, 1338, 1364, 1384, 1406, 1447, 1469, 1492, 1539, 1615, 1651, 2866, 2908, 2980, 3025, 3057, 3080, 3301. GC-MS ($m/z, M^+$ 297): picos mayoritarios encontrados: 297, 175, 146 (100%), 115, 91.



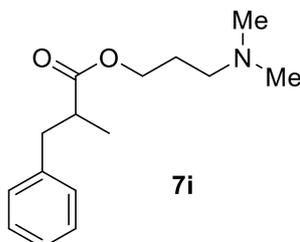
2,3-Bis(2,4-dimethoxyphenyl)-1-piperidinypropenone (3h) ^1H NMR (401 MHz, CDCl_3) δ 7.19 – 7.12 (m, 2H), 6.52 – 6.36 (m, 5H), 3.90 – 3.77 (m, 12H), 3.76 – 3.69 (m, 4H), 1.60 (dd, $J = 26.9, 5.6$ Hz, 6H). IR (μ, cm^{-1}): 404, 439, 452, 466, 486, 553, 584, 641, 663, 728, 750, 802, 831, 850, 923, 935, 953, 986, 1024, 1158, 1207, 1255, 1280, 1304, 1353, 1370, 1416, 1438, 1453, 1504, 1575, 1601, 1715, 2202, 2853, 2935.



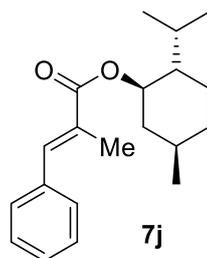
2,3-Bis(2,4-dimethoxyphenyl)-1-morpholynopropenone (3i) ^1H NMR (401 MHz, CDCl_3) δ 7.95 – 7.80 (m, 1H), 7.26 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 2.9$ Hz, 4H), 4.01 – 3.95 (m, 6H), 3.81 (d, $J = 5.2$ Hz, 6H), 3.65 (dddd, $J = 25.0, 22.1, 7.9, 5.3$ Hz, 8H). IR (μ, cm^{-1}): 406, 427, 451, 533, 551, 581, 639, 704, 726, 800, 832, 924, 935, 978, 992, 1024, 1066, 1110, 1159, 1251, 1270, 1280, 1358, 1387, 1419, 1436, 1456, 1505, 1574, 1601, 1684, 1716, 1732, 1851, 2202, 2854, 2924, 2956.



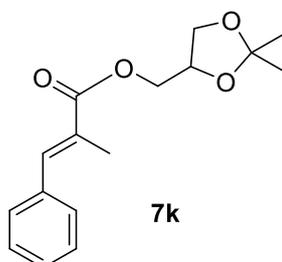
Propynyl α -methylcinnamate (7h). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.75 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 4.5$ Hz, 5H), 4.83 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H), 2.50 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H), 2.14 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 140.36, 130.06, 128.88, 128.76, 128.63, 128.15, 77.78, 77.56, 77.36, 76.94, 75.11, 52.74, 30.05, 14.39. GC-MS (m/z , M^+ 200): major peaks found: 200, 115 (100%), 141, 91, 39.



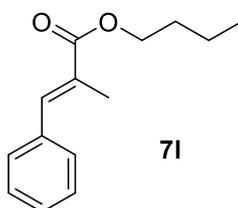
3-(Dimethylamino)propyl α -methylcinnamate (7i) ^1H NMR (401 MHz, CDCl_3) δ 7.67 (d, $J = 1.1$ Hz, 5H), 7.38 (d, $J = 4.3$ Hz, 24H), 4.25 (t, $J = 6.0$ Hz, 11H), 2.29 (s, 27H), 2.10 (t, $J = 4.9$ Hz, 17H), 1.99 – 1.87 (m, 13H), 1.35 – 1.22 (m, 16H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 168.87, 139.13, 136.15, 129.91, 128.64, 128.57, 128.30, 128.21, 128.05, 63.43, 45.38, 27.02, 14.33, 10.35. DEPT ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 137.84, 128.61, 128.34, 127.96, 62.13, 44.08, 25.72, 13.03, 9.05. IR (μ , cm^{-1}): 404, 417, 426, 448, 457, 478, 514, 535, 562, 571, 595, 606, 616, 694, 701, 738, 764, 807, 841, 903, 923, 951, 969, 991, 1003, 1039, 1060, 1075, 1116, 1154, 1183, 1200, 1214, 1250, 1293, 1312, 1355, 1385, 1446, 1461, 1492, 1576, 1602, 1633, 1704, 1737, 2764, 2816, 2856, 2928, 3025, 3057, 3081. GC-MS (m/z , M^+ 247), picos mayoritarios encontrados: 247, 145, 115, 91, 58 (100%).



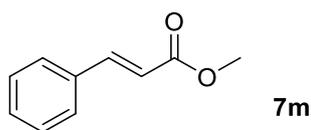
2-Isopropyl-5-methylcyclohexyl- α -phenylcinnamate (7j). ^1H NMR (401 MHz, CDCl_3) δ 7.71 (dd, $J = 5.7, 3.3$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.55 – 7.51 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.39 (t, $J = 2.4$ Hz, 2H), 4.82 (td, $J = 10.9, 4.4$ Hz, 1H), 2.11 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H), 1.25 (s, 9H), 0.93 – 0.88 (m, 9H). GC-MS (m/z , M^+ 300): picos mayoritarios encontrados: 300, 162, 138 (100%), 115, 95.



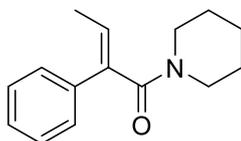
(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl α -methylcinnamate (7k). ^1H NMR (401 MHz, CDCl_3) δ 7.73 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.42 – 7.39 (m, 5H), 4.46 – 4.38 (m, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.28 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 4.13 (dd, $J = 8.4, 6.4$ Hz, 1H), 3.88 – 3.81 (m, 1H), 2.12 (dd, $J = 5.5, 2.5$ Hz, 3H), 1.25 (s, 6H). GC-MS (m/z , M^+ 276), picos mayoritarios encontrados: 261 (100%), 218, 162, 145, 115, 101, 91, 71, 43.



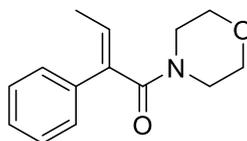
Butyl α -methylcinnamate (7l). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.69 (s, 2H), 7.40 (d, $J = 4.4$ Hz, 4H), 4.22 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.11 (t, $J = 3.2$ Hz, 3H), 1.74 – 1.68 (m, 2H), 1.58 (s, 2H), 0.97 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 138.78, 136.16, 130.10, 129.78, 128.86, 128.72, 128.50, 128.37, 64.95, 30.95, 19.44, 14.19, 13.91. GC-MS (m/z , M^+ 218), picos mayoritarios encontrados: 218, 162 (100%), 145, 91.



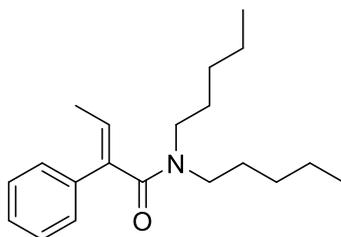
Methyl cinnamate (7m). ^1H NMR (401 MHz, CD_3CN) δ 7.61 – 7.55 (m, 2H), 7.41 – 7.35 (m, 3H), 7.00 (d, J = 15.2, 7.9 Hz, 1H), 6.00 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H). DEPT ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3CN) δ 142.31, 129.52, 128.97, 128.06, 119.48, 50.95. GC-MS (m/z , M^+ 162): picos mayoritarios encontrados: 162, 131 (100%), 108, 77, 51.



(E)-2-fenil-(piperidinil) but-2-enona (9a). ^1H NMR (401 MHz, CDCl_3) δ 7.39 – 7.30 (m, 5H), 6.51 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 3.56 (s, 4H), 2.10 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 1.59 (s, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 171.25, 135.15, 132.58, 127.99, 127.72, 127.28, 126.26, 23.66, 15.20. DEPT ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 127.99, 127.72, 127.27, 126.26, 23.66, 15.21. GC-MS (m/z , M^+ 229): picos mayoritarios encontrados: 229, 152, 117 (100%), 91.

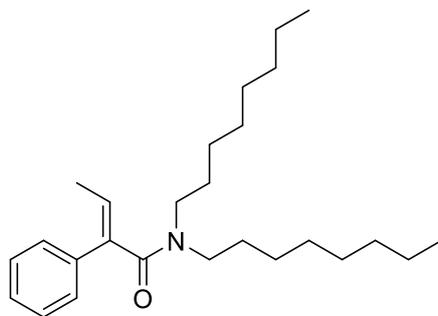


(E)-morfolina-2-fenilbut-2-enona (9b). ^1H NMR (401 MHz, CDCl_3) δ 7.39 – 7.29 (m, 5H), 6.55 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 3.73 – 3.64 (m, 8H), 2.11 (d, J = 1.6 Hz, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 172.87, 136.04, 132.69, 130.55, 129.36, 128.74, 127.97, 67.29, 16.54. GC-MS (m/z , M^+ 231): picos mayoritarios encontrados: 231, 145 (100%), 117, 91.



9c

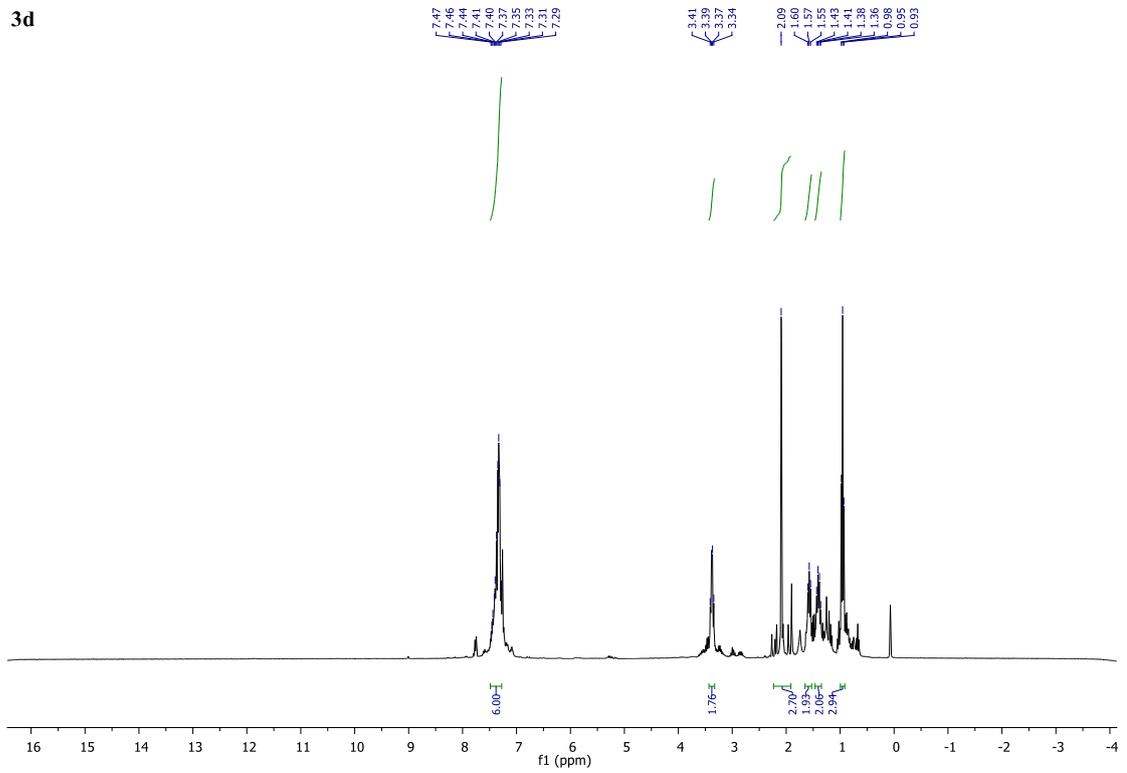
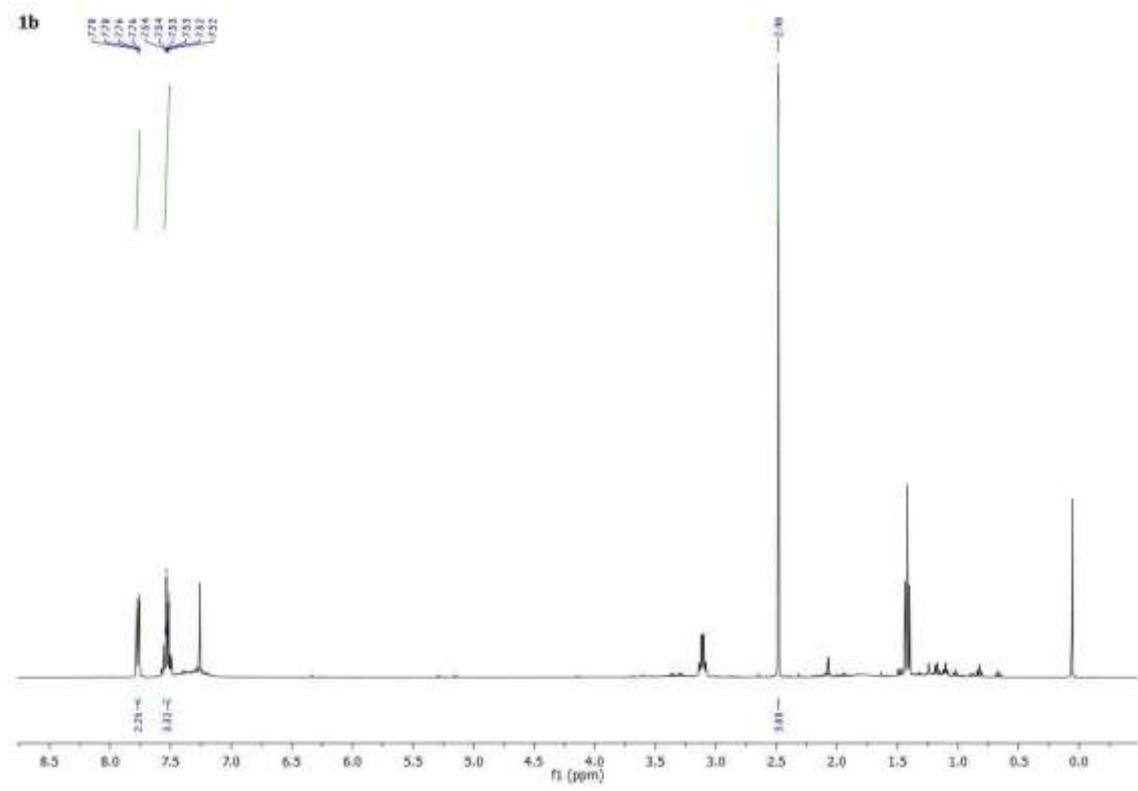
(E)-N,N-dipentyl-2-phenylbut-2-enamide (9c). ^1H NMR (401 MHz, CDCl_3) δ 7.39 – 7.24 (m, 2H), 7.26 – 7.06 (m, 3H), 6.38 (s, 1H), 3.48 – 3.13 (m, 4H), 1.88 (d, $J = 27.3$ Hz, 3H), 1.50 (s, $J = 26.6$ Hz, 4H), 1.33 – 1.02 (m, 8H), 0.80 (s, 6H).

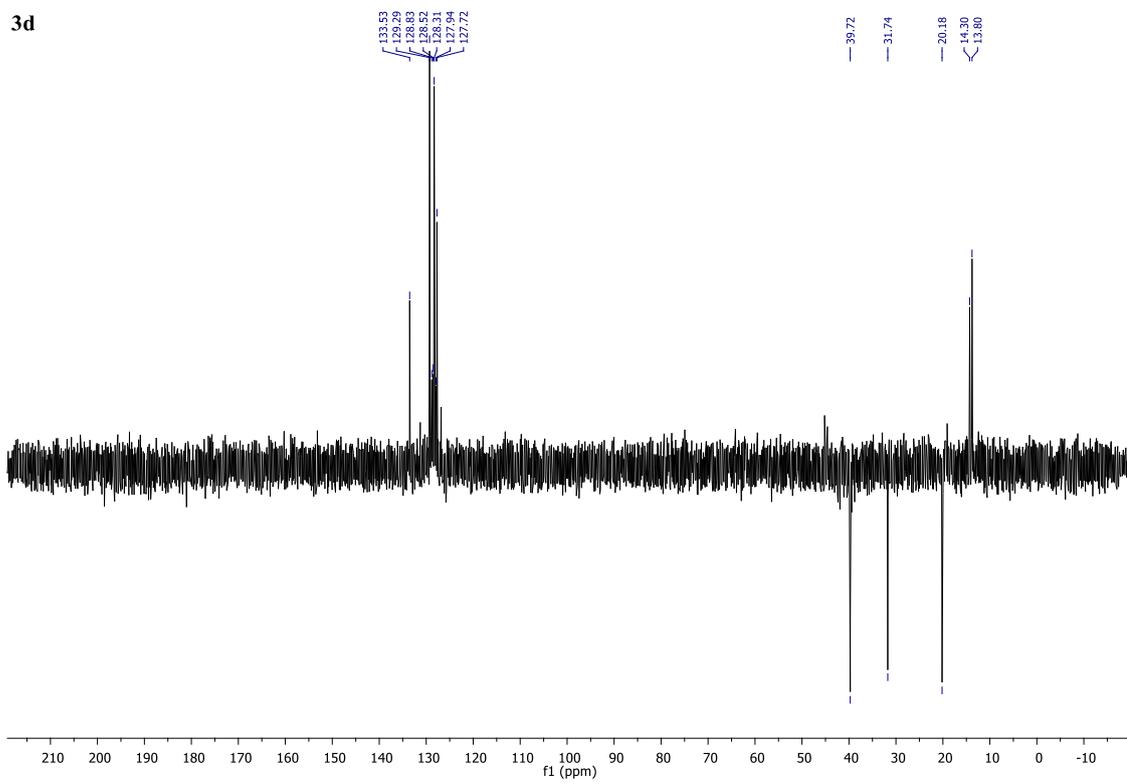
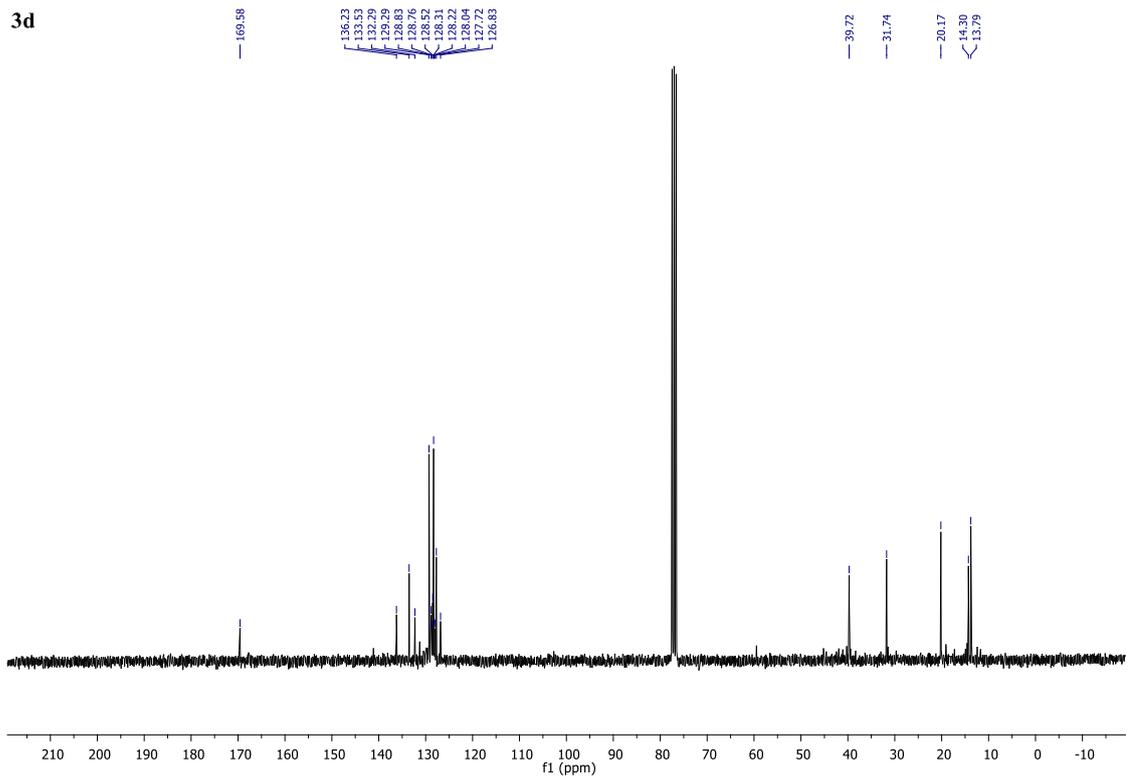


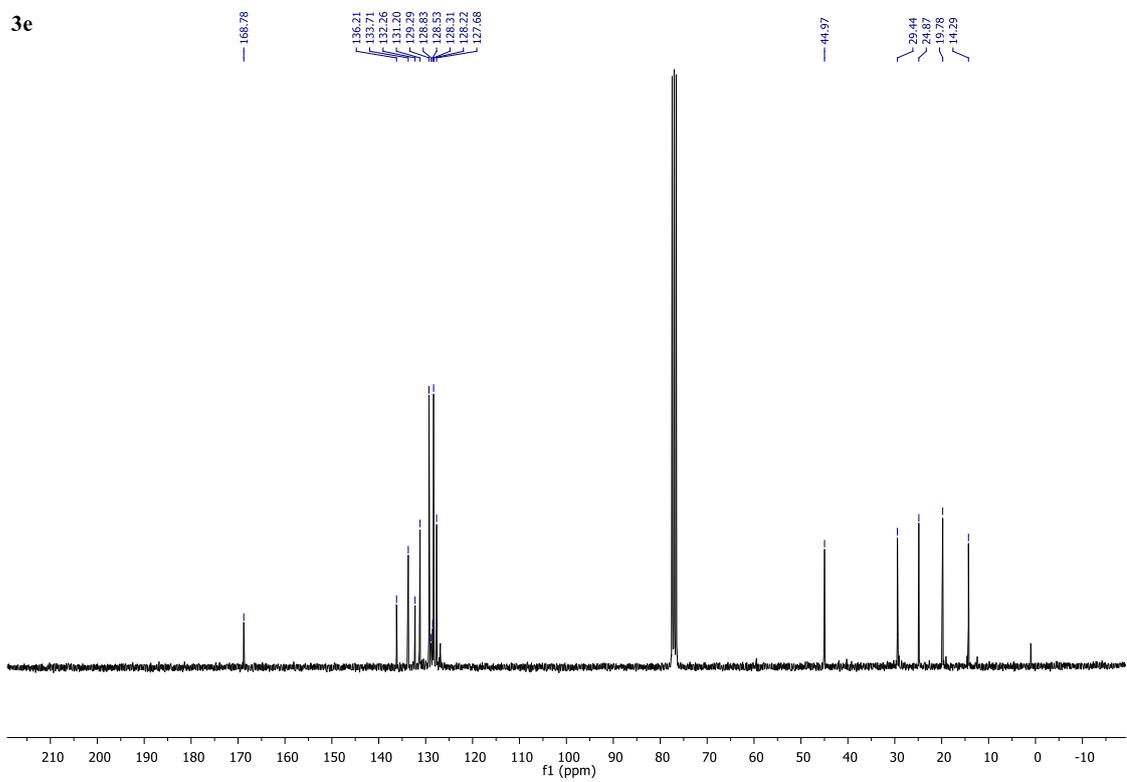
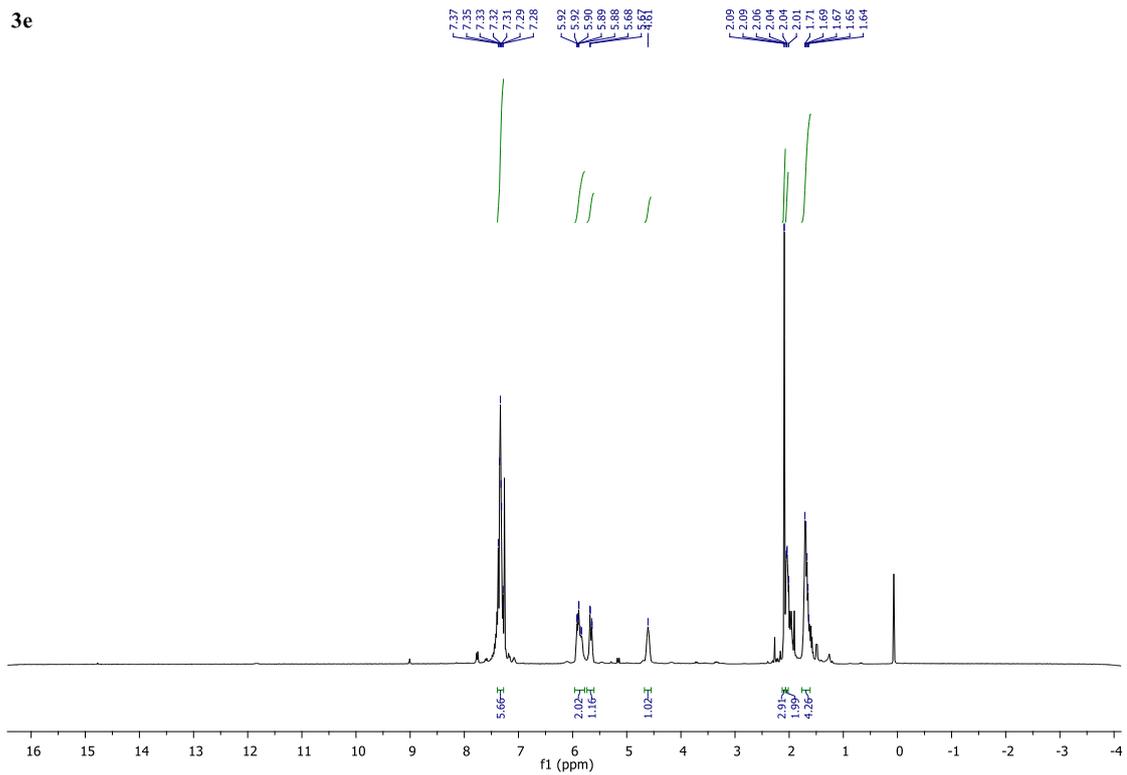
9d

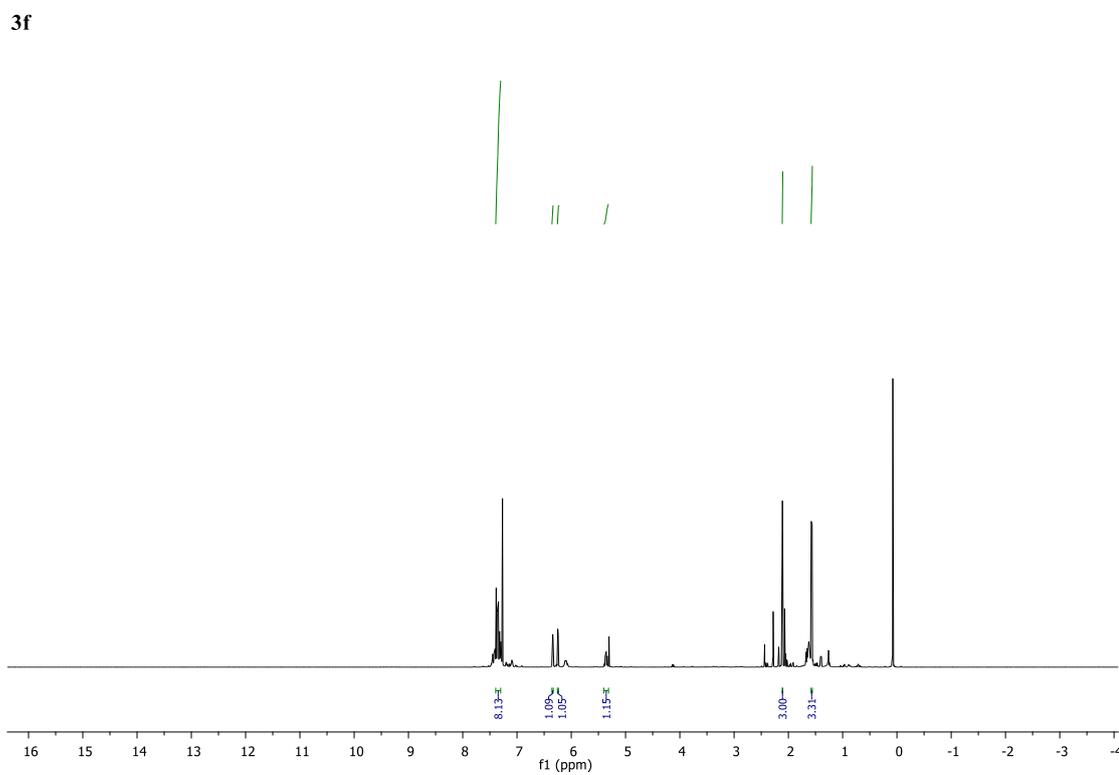
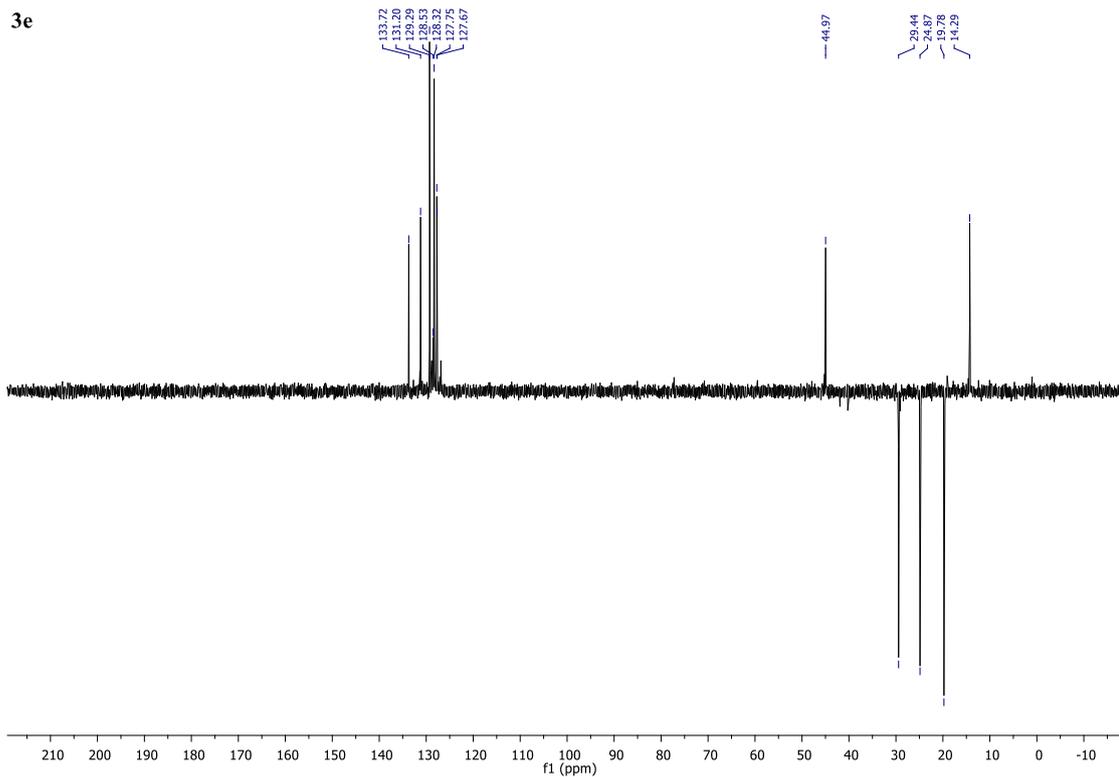
(E)-N,N-dioctyl-2-phenylbut-2-enamide (9d). ^1H NMR (401 MHz, CDCl_3) δ 7.42 – 7.10 (m, 5H), 6.42 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 3.51 – 3.13 (m, 4H), 2.03 (d, $J = 1.6$ Hz, 3H), 1.58 – 1.44 (m, 4H), 1.22 (m, 20H), 0.88 – 0.73 (m, 6H). GC-MS (m/z , M^+ 385): major peaks found: 385, 286, 145 (100%), 117, 91.

RMN

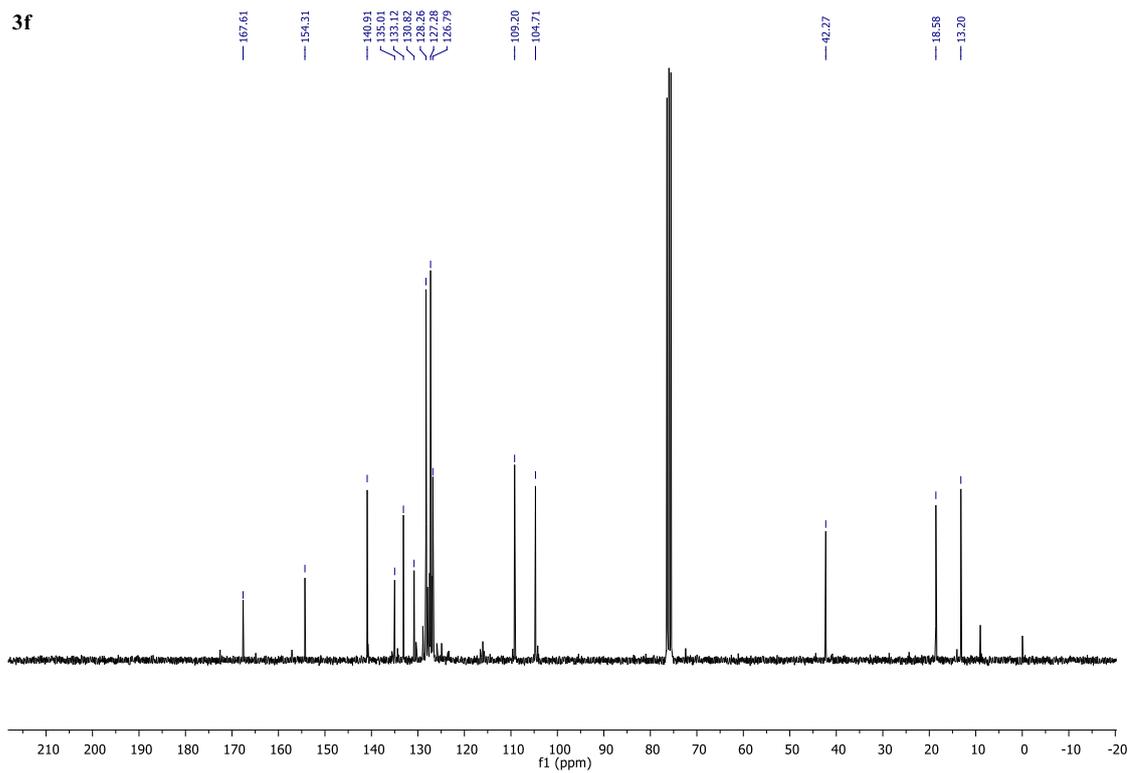




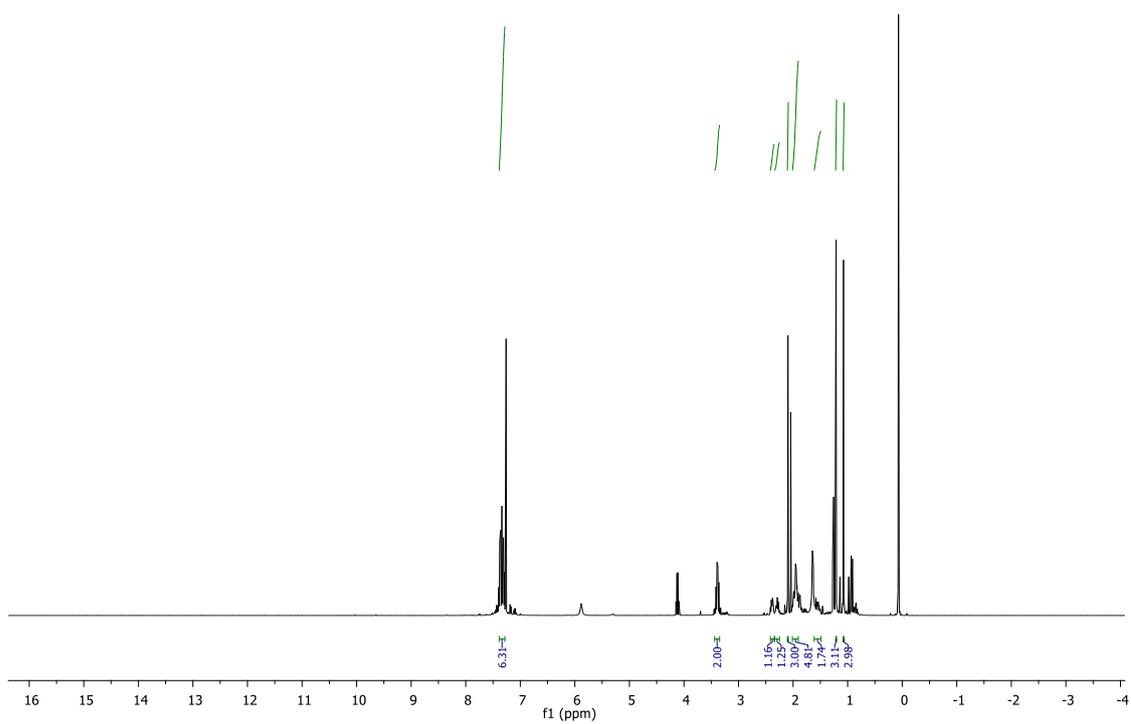


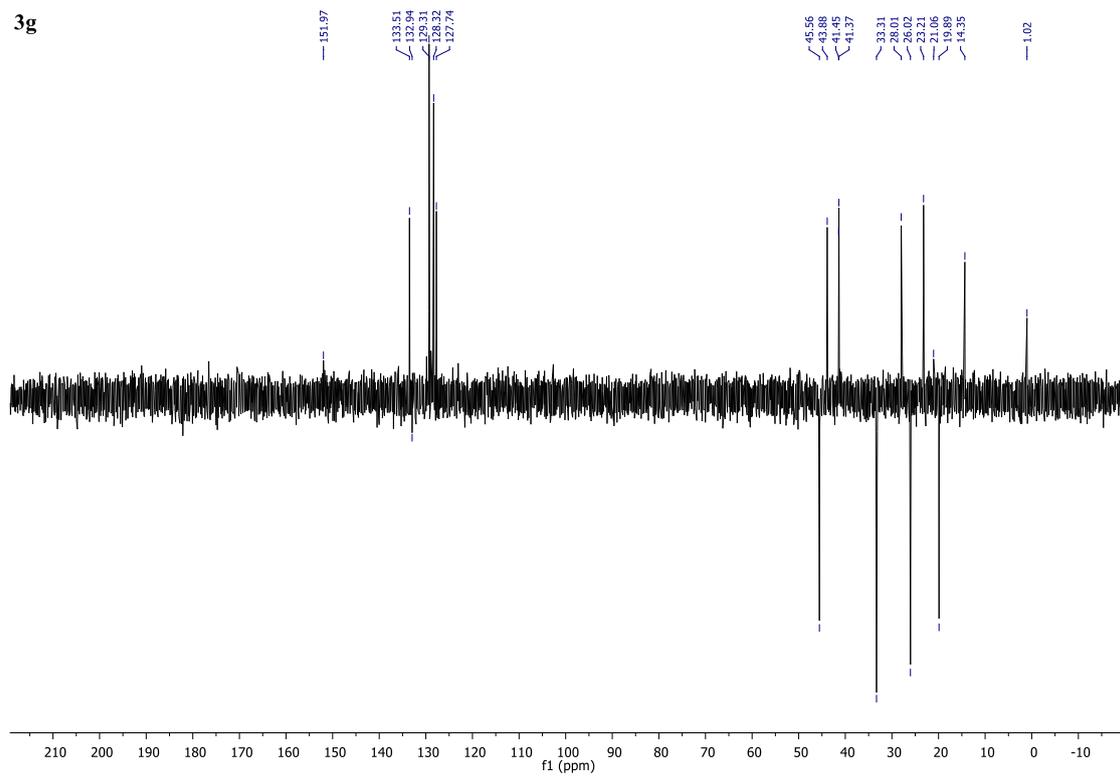
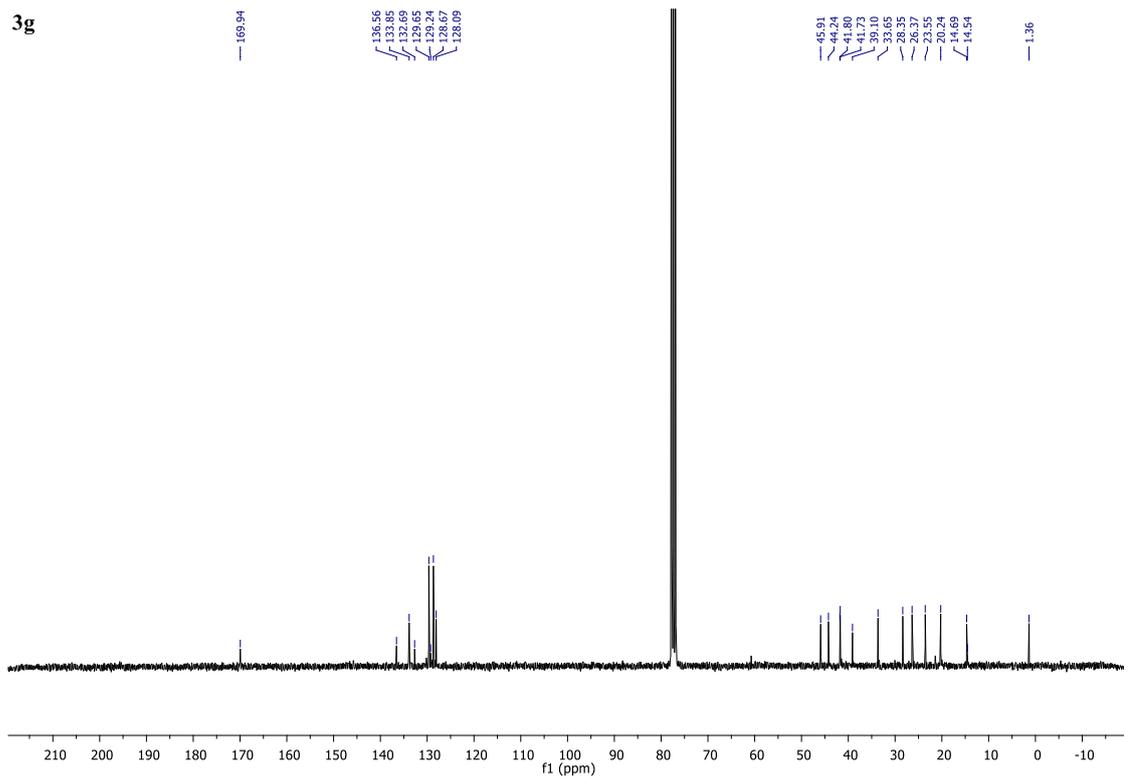


3f

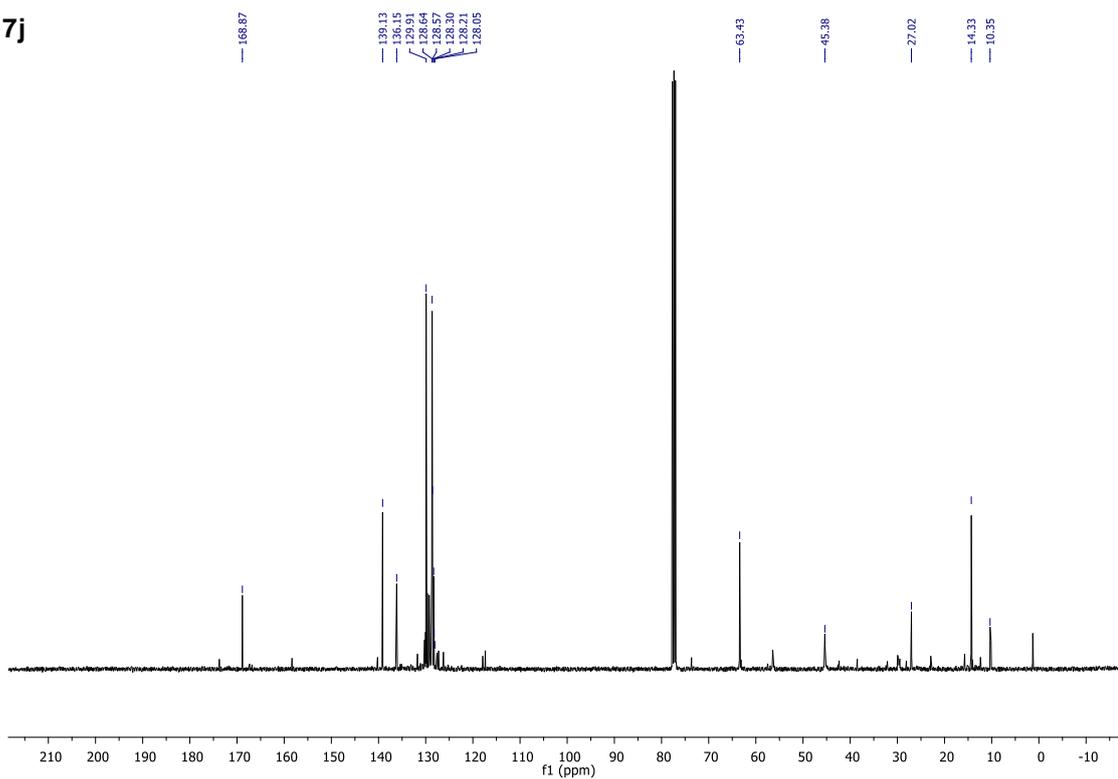


3g

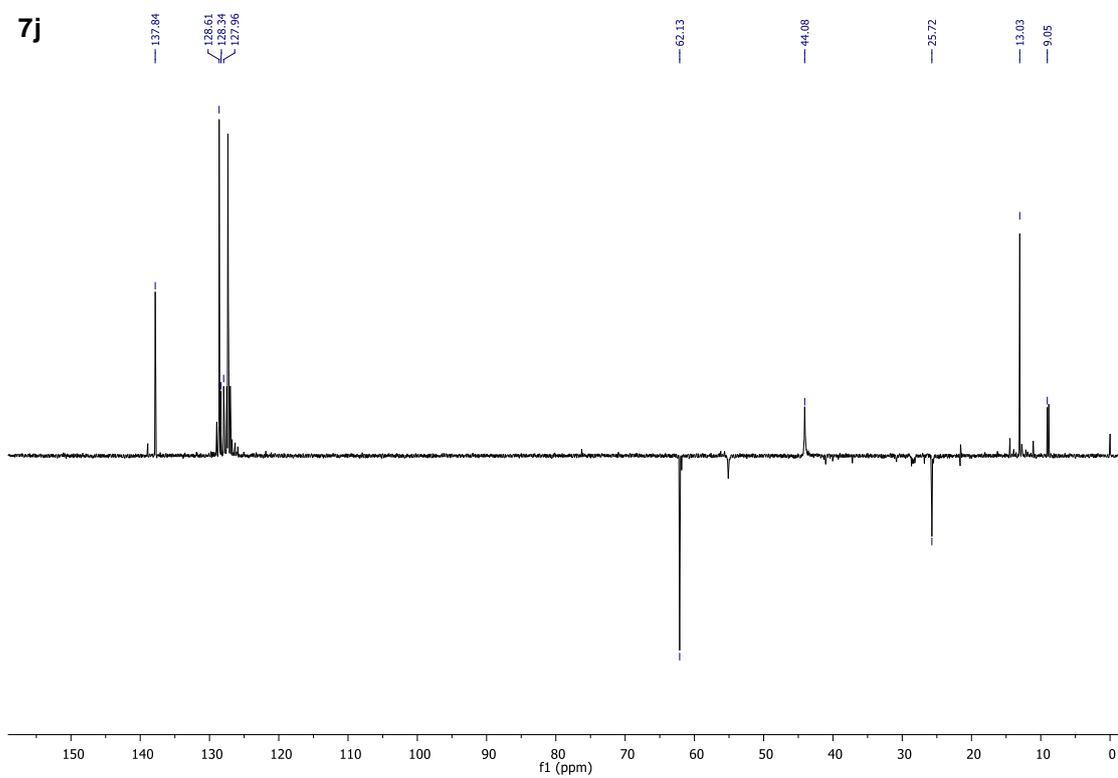


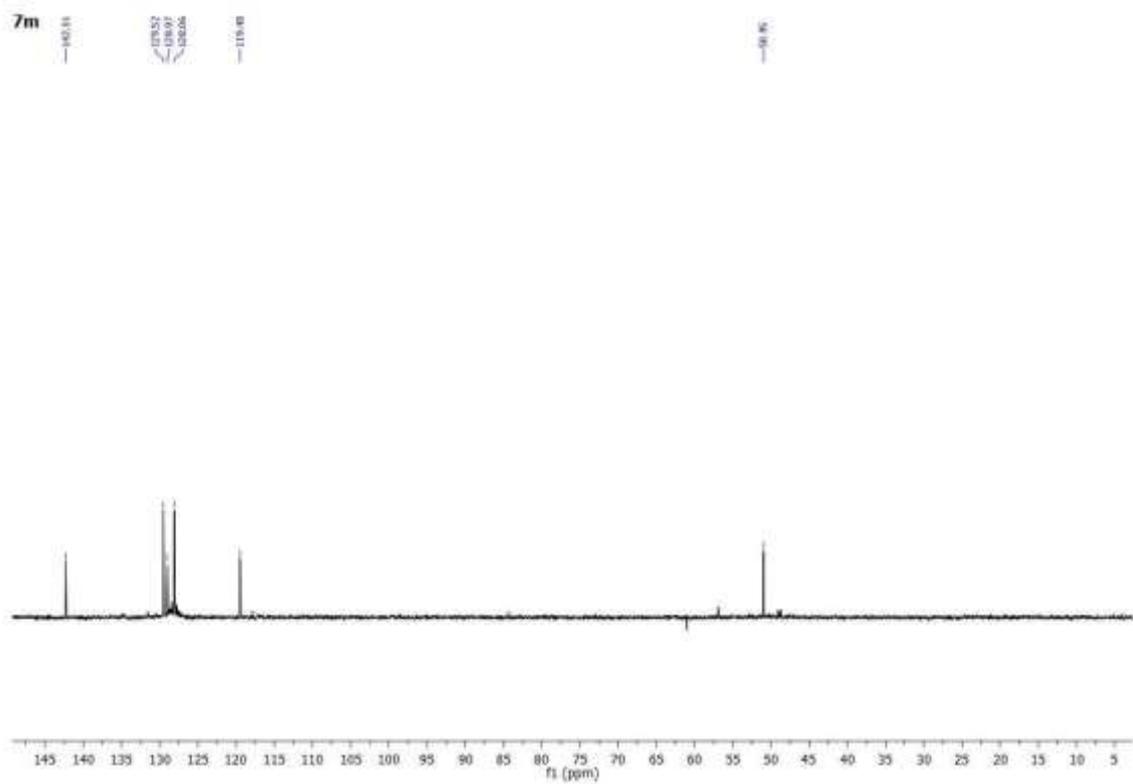
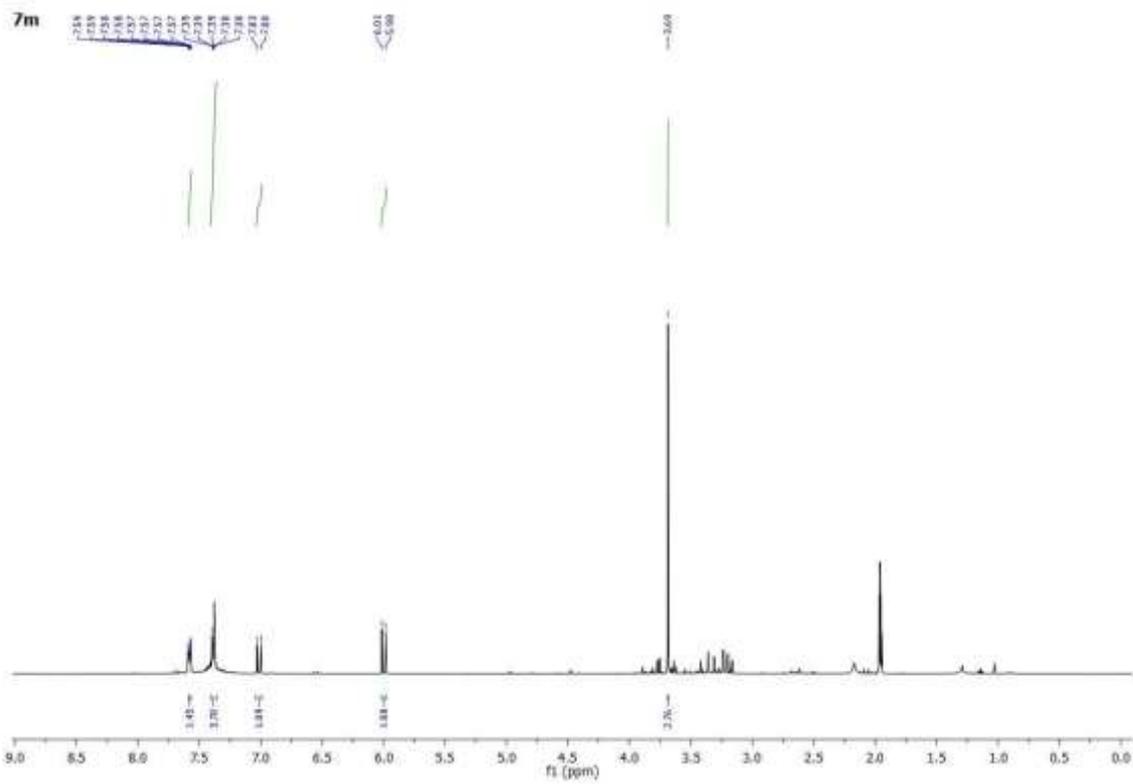


7j

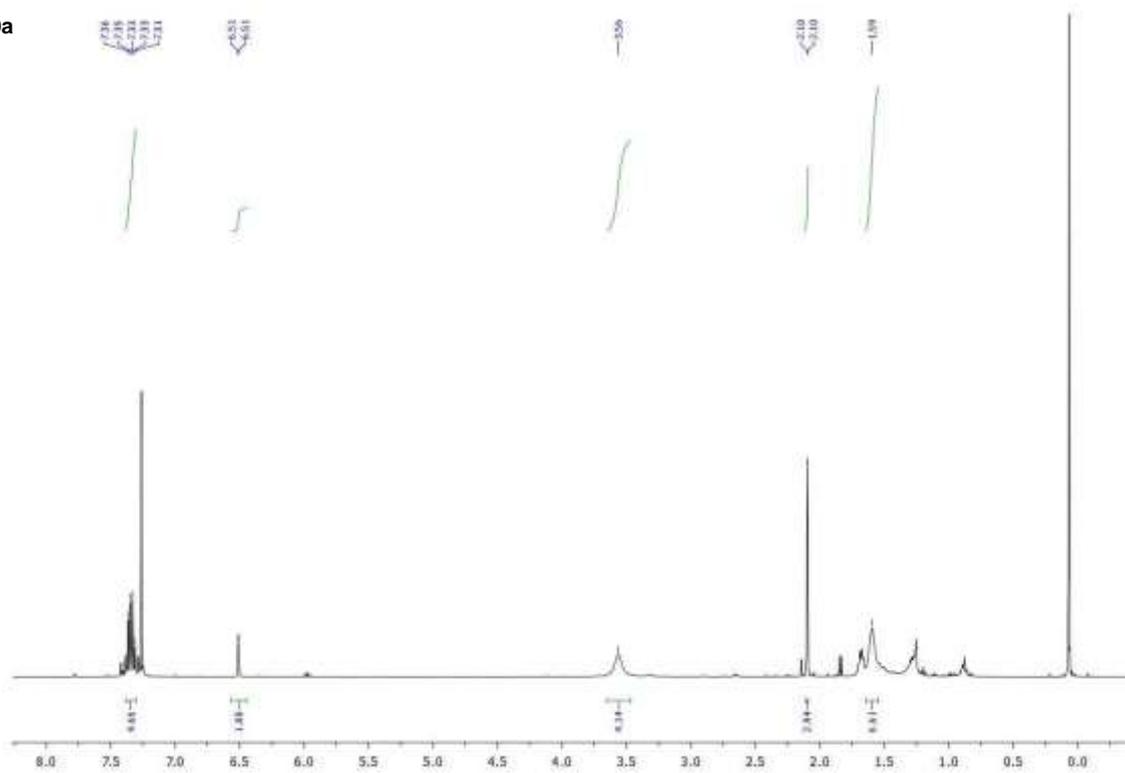


7j

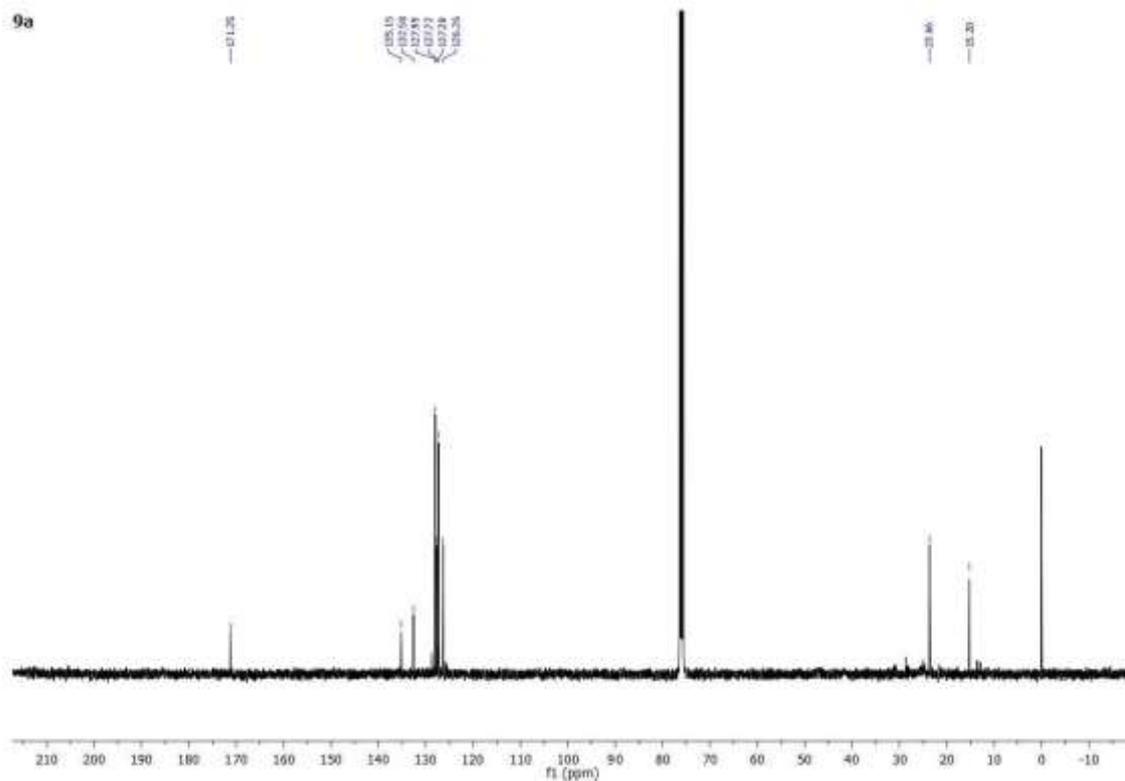




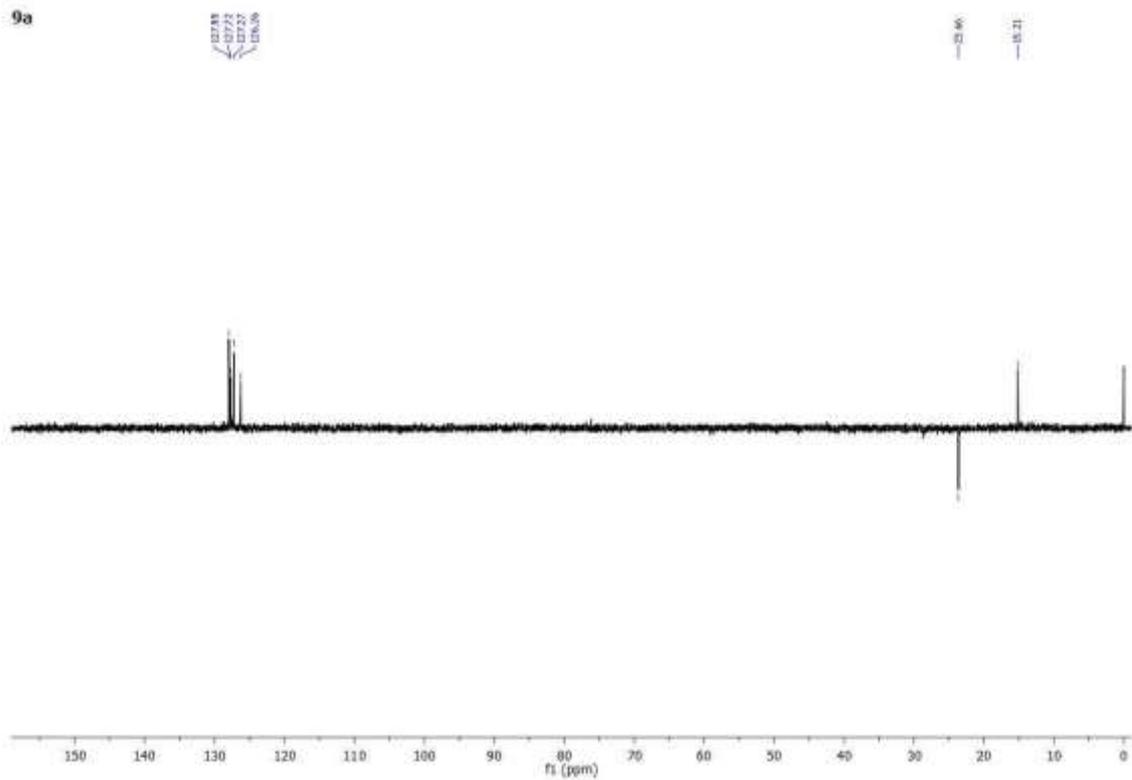
9a



9a



9a



9b

