

1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS

Síntesis y caracterización de metoxiderivados de la 1,2-diaril-2-hidroxi-etanona preparados a partir de acoplamiento catalizado de benzaldehídos usando el líquido iónico [Bmim]BF₄

Andrés Felipe Villamizar Mogotocoro

Trabajo de grado para optar al título de
Químico

Director

Juan Manuel Urbina González,

Dr. Rer. Nat.

Universidad industrial de santander

Facultad de ciencias

Escuela de química

Bucaramanga

2019

Dedicatoria

A mi familia, a quienes todo debo. GRACIAS

Agradecimientos

El autor expresa sus agradecimientos:

El más especial agradecimiento al profesor **Juan Manuel Urbina González**, a quien le guardo gran admiración y respeto profesional. Por enseñarme que hasta en el más sencillo de los procedimientos hay un sinnúmero de hechos inesperados que deben ser rigurosamente estudiados. Por permitirme hacer parte del LQOBio y al privilegiado grupo de estudiantes que han trabajado bajo su supervisión. A modo personal, le agradezco su amistad, consejos, enseñanzas y buenos momentos.

Al profesor **Vladimir Kouznetsov** por su valioso y desinteresado apoyo en el desarrollo de este trabajo. Por ser una persona digna de mi admiración, al enseñarme -no solo a mí sino a todo el LQOBio- el empeño que debe tener el científico en formación.

El profesor **Enrique Mejía Ospino** por su importante colaboración en la toma de los espectros de infrarrojo y Raman. Por la ayuda brindada en el análisis de los datos computacionales y experimentales de las moléculas preparadas.

A la Universidad Industrial de Santander y a la Dirección de Investigación y Extensión de la Facultad (DIEF) por el apoyo económico suministrado mediante el proyecto 1870. Así mismo, a la **Escuela de Química** por su colaboración en la adquisición de los datos de cromatografía de gases.

1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS

A mis compañeras del LQOBio, en especial a **Katherin Soto, Mayra García, Laura E. Díaz, Francy A. Olivar**, por su amistad y compañía incondicional en el laboratorio. A todos mis amigos: Daniel Quintero, Jesús Oñate, José Beltrán, Wilmar Capacho, Jennifer Cáceres por su presencia y amistad en los últimos años. A Carlos M. Sanabria y Manuel Roa por su amistad y sus consejos.

A **Diana L. Urbina**, por su apoyo, paciencia y comprensión en este camino. Por llenar mis días de ternura y amor incondicional. Eres la felicidad encajada en persona y espero seguir acompañándote siempre.

Abreviaturas

[Bmim]BF ₄	Tetrafluoroborato de 1-butil-3-metilimidazolio
[M]L _n	Metal de transición con <i>n</i> ligandos
AACC	(Alquil)(amino)carbenos cíclicos
AcOEt	Acetato de etilo
APT	Prueba de protones adjuntos (Attached Proton Test)
Ar	Anillo aromático
ATR	Reflectancia total atenuada (Attenuated Total Reflectance)
CC	Cromatografía de columna
CCF	Cromatografía de capa fina
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
CG-EM	Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas
COSY	Espectroscopía de correlación homonuclear (¹ H- ¹ H Correlated Spectroscopy)
d	Doblete
DAC	Diaminocarbeno
Et	Etilo
eV	Electrón-voltio
FTasa	Farnesiltransferasa
FT-IR	Espectroscopía de infrarrojo con transformada de Fourier
g	gramos
g/mol	Gramos por mol
HMBC	Correlación heteronuclear a múltiples enlaces (Heteronuclear Multiple Bond Correlation)

1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS

HOMO	Orbital molecular de mayor energía ocupado (Highest Occupied Molecular Orbital)
HSQC	Coherencia cuántica heteronuclear sencilla (Heteronuclear Single Quantum Coherence)
Hz	Hertzios
<i>i</i> Pr	<i>iso</i> -Propilo
IE	Impacto electrónico
IL's	Líquidos iónicos (Ionic Liquids)
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
LQOBio	Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular
LUMO	Orbital molecular de menor energía desocupado (Lowest Unoccupied Molecular Orbital)
M ⁺	Ion molecular
m	Multiplete
mL	Mililitros
<i>m/z</i>	Relación masa-carga
Me	Metilo
min	Minutos
NHC	Carbeno <i>N</i> -heterocíclico
NOESY	Espectroscopia de mejoramiento de efecto nuclear Overhauser (Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy)
P.f.	Punto de fusión
Ph	Fenilo
ppm	Partes por millón
R _f	Factor de retención

1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS

RMN	Resonancia magnética nuclear
s	Singulete
SET	Transferencia de un solo electrón (Single Electron Transfer)
t	Triplete
t_R	Tiempo de retención
TIC	Corriente iónica total (Total Ion Current)
UV	Ultravioleta
YR_n	Elementos del bloque p de la tabla periódica

Tabla de contenido

	Pág.
Introducción	18
1. Marco teórico y estado del arte.....	23
1.1 Aspectos generales de la 1,2-diaril-2-hidroxi-etanona (benzoína).....	23
1.2 Aspectos generales de los <i>N</i> -heterociclocarbonos: estabilidad relativa, obtención y uso en síntesis orgánica.....	32
2. Planteamiento del problema	40
3. Objetivos.....	43
3.1 Objetivo general.....	43
3.2 Objetivos específicos	43
4. Sección experimental.....	44
4.1 Preparación de las 1,2-diaril-2-hidroxi-etanonas (derivados benzoínicos) implementando una modificación de la reacción de condensación benzoínica.....	45
4.1.1 1,2-difenil-2-hidroxi-etanona 2a (benzoína)	46
4.1.2 2-hidroxi-1,2-bis(4-metoxifenil)etanona 2b (<i>p</i> -anisoína)	47
4.1.3 2-hidroxi-1,2-bis(3,4-dimetoxifenil)etanona 2c (veratroína).....	48
4.1.4 2-hidroxi-1,2-bis(3,4,5-trimetoxifenil)etanona 2d (3,3',4,4',5,5'-hexametoxibenzoína) ...	49
4.1.5 2-hidroxi-1,2-bis(3,4-metilendioxfenil)etanona 2e (piperoína)	50
5. Discusión de resultados	51
5.1 Estudio de las condiciones óptimas de reacción para la síntesis de las 1,2-diaril-2-hidroxi-etanonas 2a-e, empleando una modificación de la reacción de condensación benzoínica:	

1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS

influencia de la carga catalítica	
.....	53
5.2 Preparación y obtención de derivados metoxilados de la 1,2-diaril-2-hidroxietaona (benzoína) por modificación de la reacción de condensación benzoínica	60
5.3 Caracterización estructural de los derivados benzoínicos 2a-e por espectroscopia infrarroja, CG-EM, RMN ¹ H, ¹³ C-APT, COSY, NOESY, HSQC, HMBC.....	63
6. Conclusiones.....	83
7. Divulgación de resultados	85
Referencias bibliográficas.....	86
Apéndices.....	95

Lista de esquemas

	Pág.
Esquema 1. La 1,2-diaril-2-hidroxi-etanona como precursor en la síntesis de sistemas carbo(hetero)cíclicos con diversas aplicaciones.	24
Esquema 2. La 1,2-diaril-2-hidroxi-etanona alquiloxi-sustituida en la formación de entes moleculares de complejidad estructural para la fabricación de cristales líquidos de fase discótica.	25
Esquema 3. Descripción retrosintética de las estrategias químicas para la síntesis de α -hidroxi-cetonas.	27
Esquema 4. Mecanismo de reacción de condensación benzoínica catalizada por el ion cianuro propuesto por <i>Lapworth</i>	29
Esquema 5. Mecanismo de reacción de condensación benzoínica catalizada por el ion tiazolio propuesto por <i>Breslow</i>	31
Esquema 6. Principales reacciones de aldehídos (e iminas) catalizadas por NHC.....	39
Esquema 7. Metodología general para la preparación de las 1,2-diaril-2-hidroxi-etanonas por reacción de condensación benzoínica.	45
Esquema 8. Representación de los diferentes tópicos que reúne el concepto de organocatálisis, de los cuales se destaca el uso de <i>N</i> -heterociclocarbenos (NHC).	52
Esquema 9. Estrategia sintética para acceder a una pequeña serie de 1,2-diaril-2-hidroxi-etanonas. Los sintones A y B son idénticos y su equivalente sintético es el correspondiente benzaldehído.	53
Esquema 10. Comparativa entre las diferentes metodologías empleadas en el LQOBio para acceder a benzoínas.....	54

1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS

Esquema 11. Reacción modelo para la evaluación de las condiciones óptimas de reacción.....	55
Esquema 12. Productos de oxidación-reducción de <i>Canizzaro</i>	56
Esquema 13. Base mecanística propuesta por <i>Breslow</i> y posteriormente demostrada por <i>Berkessel</i> para la formación del intermediario enamínol.....	57
Esquema 14. Mecanismo de reacción propuesto para la generación de benzoínas usando el ion 1-butil-3-metilimidazolio como catalizador.....	59
Esquema 15. Síntesis de 1,2-diaril-2-hidroxiestanonas metoxi-sustituidas catalizada por el líquido iónico [Bmim]BF ₄ vía reacción de condensación benzoínica.	60
Esquema 16. Proceso de ruptura α para las α -hidroxicetonas dando lugar a la formación de los iones [C ₇ H ₅ O] ⁺ <i>m/z</i> 105 y [C ₇ H ₇ O] ⁺ <i>m/z</i> 107, respectivamente.	67
Esquema 17. Patrones de fragmentación que han sido reportados para los derivados del ácido mandélico y la tropona, los cuales derivan en el mismo ion [C ₇ H ₇ O] ⁺ de <i>m/z</i> 107, precursor promisorio de los iones [C ₆ H ₇] ⁺ <i>m/z</i> 79 y [C ₆ H ₅] ⁺ <i>m/z</i> 77.	69
Esquema 18. Ruta de fragmentación propuesta para las 1,2-diaril-2-hidroxiestanonas 2a-e.....	70

Lista de figuras

	Pág.
Figura 1. Ejemplos de compuestos que contienen el rasgo estructural de α -hidroxicetonas.....	26
Figura 2. Evolución en el tiempo de los estudios de NHC y la catálisis de tipo <i>umpolung</i>	33
Figura 3. Las principales aplicaciones de los NHCs en la química moderna se dividen en las tres categorías mostradas. En los dos primeros, se muestran las características y usos de los NHCs coordinados a metales y elementos del bloque <i>p</i> , mientras que la tercera hace referencia a las aplicaciones de los NHCs como organocatalizadores.	34
Figura 4. Características estructurales generales del 3-di(adamantil)imidazol-2-ilideno 7 , que detallan los efectos del tamaño del anillo, los heteroátomos de nitrógeno y los sustituyentes de nitrógeno en la estabilidad y reactividad del NHC.	35
Figura 5. Estructura electrónica del estado fundamental de imidazol-2-ilidenos. Los efectos de electroatracción vía σ y electrodonación π de los heteroátomos de nitrógeno ayudan a estabilizar la estructura de carbeno singlete.	35
Figura 6. Estructuras de algunas de las clases de NHCs más aplicados.	37
Figura 7. Principales aplicaciones de NHCs coordinados a metales de transición.....	38
Figura 8. Comparación entre las metodologías anteriormente desarrolladas en el LQOBio (KCN/Tiamina) con la metodología descrita en este Trabajo de Investigación ([Bmim]BF ₄).....	62
Figura 9. Espectro infrarrojo de la 1,2-bis(3,4,5,-trimetoxifenil)-2-hidroxi-etanona 2d . Se presentan los modos vibracionales más importantes (ν = vibración de tensión; γ = vibración de flexión)..	64
Figura 10. Perfil cromatográfico (TIC) de la <i>p</i> -anisoína 2b . El tiempo de retención en la separación del compuesto se muestra en color rojo (22.199 min).	66
Figura 11. Espectro de masas (IE, 70 eV) de la <i>p</i> -anisoína 2b correspondiente al pico cromatográfico (t_R = 22.199 min, <i>fullscan</i>).	66

1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS

Figura 12. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de la hexametoxibenzoína 2d.....	73
Figura 13. Expansión de la región 3.6-7.4 ppm en F1 y 3.5-7.5 en F2 del espectro ^1H - ^1H COSY de la benzoína 2d.	75
Figura 14. Espectro NOESY, junto con la expansión en la zona de 3.7-3.9 ppm en F1 y 6.5-7.5 ppm en F2, del derivado benzoínico 2d.....	76
Figura 15. Espectro de RMN ^{13}C -APT (CDCl_3 , 100 MHz) de 2d.....	77
Figura 16. Espectro de RMN de correlación heteronuclear HSQC, junto con la expansión de la zona 3.6-4.0 ppm en F1 y 50-65 ppm en F2, del derivado 2d.	79
Figura 17. Espectro de RMN de correlación heteronuclear HMBC, junto con la expansión de la zona alifática en 3.60-3.95 ppm en F1 y 130-160 ppm en F2, del derivado 2d.....	80
Figura 18. Correlaciones heteronucleares ^1H - ^{13}C a través de múltiples enlaces (HMBC) y correlaciones homonucleares ^1H - ^1H en el espacio (NOESY), encontradas para el derivado benzoínico 2d.....	80
Figura 19. Expansión de la zona alifática del espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de la piperoina 2e.....	82
Figura 20. Influencia de los átomos sustituyentes, la rigidez y la asimetría del anillo B en la piperoina 2e.....	82

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 1. Resultados de las diferentes condiciones evaluadas en la síntesis de la 1,2-difenil-2-hidroxietano (benzoína) 2a.....	55
Tabla 2. Características físicas, tiempos de reacción y rendimientos para la síntesis de los productos 2a-e.....	61
Tabla 3. Modos vibracionales más relevantes de las benzoínas 2a-e.	65
Tabla 4. Relación masa/carga (m/z) de los respectivos iones moleculares obtenidos a partir del espectro de masas de las benzoínas 2a-e y sus correspondientes porcentajes de intensidad relativos.	71

Lista de apéndices

	Pág.
Apéndice A. Espectro IR, RMN, CG-EM de la benzoína 2a.....	96
Apéndice B. Espectro IR, CG-EM y espectros de RMN de la <i>p</i> -anisoína (2b)	104
Apéndice C. Espectro IR, CG-EM y espectros de RMN de la veratroína (2c).....	114
Apéndice D. Espectro IR, CG-EM y espectros de RMN de la 3,3',4,4',5,5'-hexametoxibenzoína (2d) .	125
Apéndice E. Espectro IR, CG-EM y espectros de RMN de la piperoína (2e)	132

TÍTULO: SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE METOXIDERIVADOS DE LA 1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONA PREPARADOS A PARTIR DE ACOPLAMIENTO CATALIZADO DE BENZALDEHÍDOS USANDO EL LÍQUIDO IÓNICO [BMIM]BF₄.*

Autor: VILLAMIZAR MOGOTOCORO, Andrés Felipe**

Palabras clave: 1,2-diaril-2-hidroxietanona, benzoínas, α -hidroxicetonas, líquidos iónicos, N-heterociclocarbenos, organocatálisis.

Resumen:

Las α -hidroxicetonas (también conocidas como aciloínas) hacen parte constitutiva de las estructuras de diversos productos naturales y sintéticos, que se caracterizan por la amplia gama de bio-actividades que revelan. De las metodologías que se han desarrollado para acceder a éste importante núcleo, se destaca la reacción de condensación benzoínica, la cual consiste en la generación de un nuevo acople C-C que tiene lugar durante la condensación de dos aldehídos aromáticos, empleando como catalizador el ion cianuro o un carbeno *N*-heterocíclico (*NHC*, por sus siglas en inglés).

Durante los últimos años, el Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular-LQOBio, ha dirigido sus esfuerzos hacia la exploración del espacio químico de derivados de la 1,2-diaril-2-hidroxietanona (aciloína), comúnmente conocida como benzoína, un núcleo estructural de altísima relevancia e intermediario clave en la construcción de moléculas más complejas de importancia farmacéutica, así como en la fabricación de nuevos materiales optoelectrónicos.

Sobre la base del conocimiento y la experticia que posee el LQOBio en la construcción de sistemas derivados benzoínicos, se llevó a cabo la síntesis y caracterización estructural de una pequeña serie de derivados metoxilados de la 1,2-diaril-2-hidroxietanona (derivados benzoínicos), por medio de una modificación de la reacción clásica de condensación benzoínica, empleando como catalizador el líquido iónico [Bmim]BF₄. Esta metodología involucra condiciones suaves libres de disolvente, una carga catalítica baja (5 mol%) y tiempos de reacción cortos.

*Proyecto de grado

**Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Director: Juan Manuel Urbina González, *Dr. rer. nat.*

1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS

TITLE: SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF 1,2-DIARYL-2-HYDROXYETHANONE METOXIDERIVATES PREPARED FROM CATALYZED COUPLING OF BENZALDEHYDES USING IONIC LIQUID [BMIM] BF₄.*

Author: VILLAMIZAR MOGOTOCORO, Andrés Felipe**

Keywords: 1,2-diaril-2-hidroxiestanona, benzoínas, α -hidroxicetonas, líquidos iónicos, N-heterociclocarbenos, organocatálisis.

Abstract:

The α -hydroxy ketones (also known as acyloins) are a constitutive part of the structures of various natural and synthetic products, which are characterized by the wide range of bio-activities they reveal. Of the methodologies that have been developed to access this important core, the benzoin condensation reaction stands out, which consists in the generation of a new C-C coupling that takes place during the condensation of two aromatic aldehydes, using the cyanide ion as a catalyst or an N-heterocyclic carbene (NHC).

During the last years, our group (LQOBio) has directed its efforts towards the exploration of the chemical space of derivatives of 1,2-diaryl-2-hydroxyethanone (acyloin), commonly known as benzoin, a structural nucleus of high relevance and key intermediate in the construction of more complex molecules of pharmaceutical importance, as well as in the manufacture of new optoelectronic materials.

Based on the knowledge and expertise of the LQOBio in the construction of benzoin derivative systems, the synthesis and structural characterization of a small series of methoxylated derivatives of 1,2-diaryl-2-hydroxyethanone (benzoin derivatives) was carried out, by means of a modification of the classical benzoin condensation reaction, using ionic liquid [Bmim] BF₄ as catalyst. This methodology involves gentle solvent-free conditions, a low catalytic load (5 mol%) and short reaction times.

*Bachelor thesis

**Faculty of Science. School of Chemistry. Director: Juan Manuel Urbina González, *Dr. rer. nat.*

Introducción

El reconocimiento de la síntesis orgánica como ciencia es reciente y se remonta a los tiempos en los que el vitalismo propuesto por *Jöns Jacob Berzelius* era la doctrina que se utilizaba durante la transición del siglo XVIII al XIX. Desde entonces, con la primera síntesis de la urea llevada a cabo por *Wöhler* y sus colaboradores, en 1828, siguiendo con la síntesis del ácido acético por *Kolbe*, en 1845, o la determinación estructural de la D-(+)-glucosa por *Fischer*, en 1890, enormes progresos han tenido lugar en este campo: desde estudios de síntesis orgánica avanzados, de síntesis total y elucidación estructural de productos naturales, hasta el interés creciente en la producción de compuestos de importancia farmacéutica y su potencial aplicación. Todos estos avances se han basado en la capacidad de los químicos orgánicos para desarrollar nuevos métodos de construcción de enlaces carbono-carbono y/o carbono-heteroátomo. Descubrimientos como los reactivos de Grignard, en 1900, la ciclo-adición de Diels-Alder, en 1928, la reacción de Wittig, en los años 50, las reacciones de metátesis con metalocarbenos, en los años 90, y los acoplamientos mediados por paladio, en los años 80, son algunos de los trabajos que han llevado a definir la síntesis orgánica tal y como la conocemos hoy.

El desarrollo de nuevas metodologías para la obtención de compuestos de interés y la accesibilidad a materias primas poco costosas, han sido los pilares que más han contribuido al crecimiento de la síntesis orgánica durante el último siglo. Es notable destacar que los avances en las diferentes industrias químicas han impulsado también el desarrollo de investigaciones que conducen a la preparación de compuestos líderes (*lead compounds*) con diversidad de actividades (biológica, óptica) mediante la extracción y posterior modificación estructural de moléculas presentes en la naturaleza y/o a través de su obtención sintética. En su gran mayoría, dichas

1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS

entidades moleculares suelen tener en su andamiaje estructural, alguna subunidad a la cual se le atribuye su actividad.

Existen, actualmente, reportes que describen la importancia que tienen las aciloínas (α -hidroxicetonas), siendo las 1,2-diaril-2-hidroxiestanonas, también conocidas como benzoínas, compuestos que han despertado gran interés en la comunidad científica y particularmente de los químicos orgánicos, debido al amplio espectro de actividades que revelan, y como precursores versátiles de entes moleculares más complejos. Muchos derivados de las benzoínas, especialmente aquellos que presentan sustituyentes alcoxilo en sus anillos aromáticos, han resultado ser efectivos precursores en el diseño de macromoléculas que presentan actividad óptica, así como también en la síntesis de agentes citotóxicos, entre las más importantes. Estas interesantes manifestaciones de actividad es lo que ha motivado el diseño e implementación del arsenal sintético disponible para su obtención: rutas de síntesis versátiles y novedosas que conducen al desarrollo de derivados estructuralmente más ricos con mejoradas actividades biológicas y ópticas.

El Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular, LQOBio, durante los últimos años, ha contribuido al estudio de sistemas oxigenados de las benzoínas, en la exploración del espacio químico que éstas ocupan para la preparación de compuestos de interés biológico, mediante la creación de una pequeña quimioteca de metoxi/metilendioxi-benzoínas, empleando para ello diferentes condiciones en la reacción de condensación benzoínica.

Con base en la experiencia que ha adquirido el LQOBio en el estudio de dicha metodología sintética, se ha planteado como objeto de estudio de este Trabajo de Grado, dar extensión y continuidad al alcance sintético y, de paso, demostrar que los derivados alcoxilados (metoxi/metilendioxi) de la 1,2-diaril-2-hidroxiestanona pueden ser obtenidos bajo condiciones de reacción siguiendo algunos de los postulados de la química verde, empleando, por ejemplo, el

1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS

líquido iónico [Bmim]BF₄ como catalizador de la reacción, a través de procedimientos de extracción y purificación sencillos, evitando el uso de columnas cromatográficas y el uso excesivo de disolventes.

1. Marco teórico y estado del arte

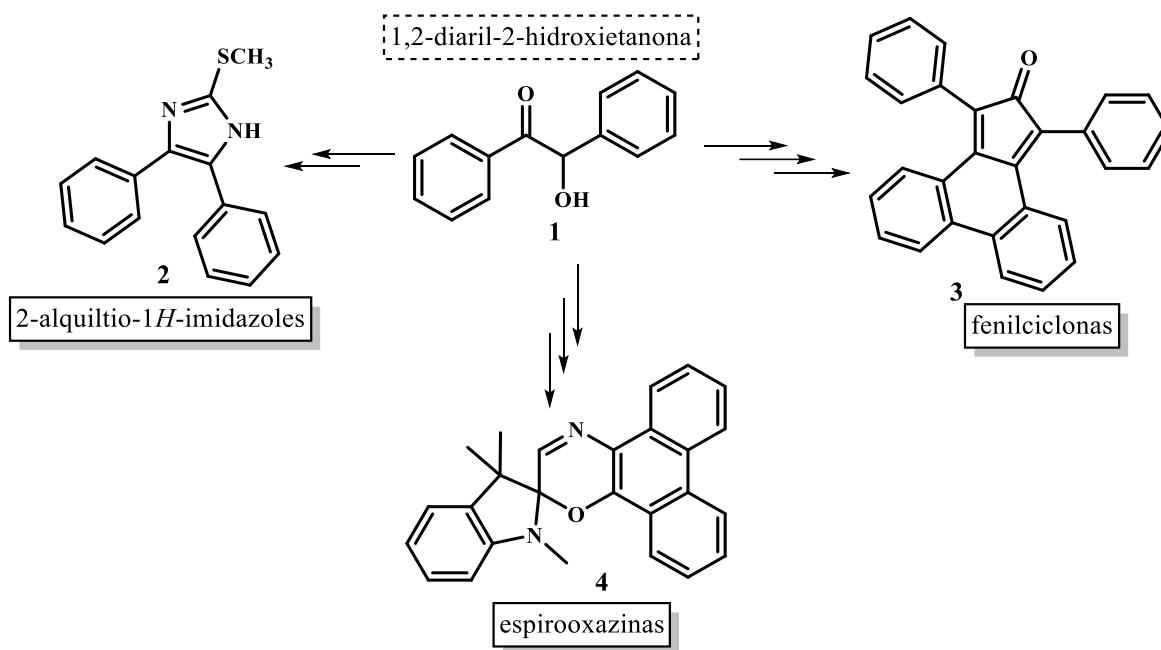
En la presente revisión bibliográfica se presenta una sinopsis de las rutas de síntesis empleadas en la construcción del núcleo de las α -hidroxicetonas, con énfasis en las 1,2-diaril-2-hidroxiestanonas (benzoínas), y se citarán algunos ejemplos de compuestos con actividad anticancerígena construidos sobre este sistema. Adicionalmente, se mencionarán los aspectos generales sobre la obtención, estabilidad relativa y empleo de los *N*-heterociclocarbenos (NHC, por sus siglas en inglés) en la reacción de condensación benzoínica.

1.1 Aspectos generales las 1,2-diaril-2-hidroxiestanonas (benzoínas)

La 1,2-difenil-2-hidroxiestanona **1** (ver Esquema 1), también conocida como benzoína, es una α -hidroxicetona (aciloína) diaril-sustituída (Ide & Buck, 2004), que, por sus interesantes propiedades, ha sido estudiada como sintón molecular clave en la construcción de diversos sistemas de interés. Dentro de estos, se destaca el uso de benzoínas metoxi-sustituídas para la síntesis de 4-aril-5-(3,4,5-trimetoxifenil)-2-alkil-1*H*-imidazoles **2**, los cuales presentaron una potente actividad citotóxica frente a cuatro líneas celulares diferentes. (Assadieskandar *et.al.*, 2013) También se ha empleado el sistema de la benzoína como sustrato clave en la preparación de feniliclonas **3**, compuestos que demostraron tener una modesta actividad fluorogénica, obtenidos a través de sucesivas transformaciones, en cuya discusión, se destaca la importancia de los grupos sustituyentes (alcoxilo) en los anillos aromáticos de la benzoína de partida y el rol que estos juegan en el mejoramiento de la actividad fluorescente. (Aydin & Altenbach, 2013) El sintón de la 1,2-

1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS

diaril-2-hidroxietaona también ha sido empleado en la obtención de 1,4-espirooxazinas **4** para la posterior determinación de sus propiedades fotocromáticas. (Louis, Kahan, Morley, Peti, & Murphy, 2007)

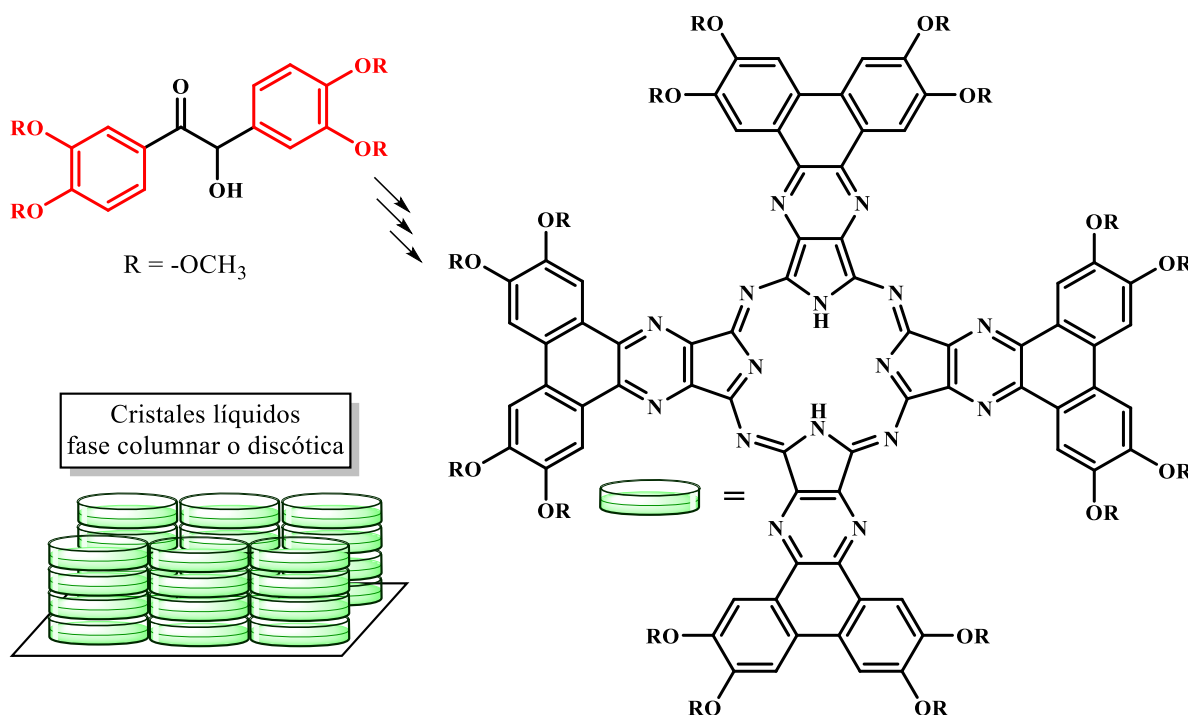


Esquema 1. La 1,2-diaril-2-hidroxietaona como precursor en la síntesis de sistemas carbo(hetero)cíclicos con diversas aplicaciones.

Además de las aplicaciones anteriormente mencionadas, en las que la benzoína juega un papel relevante, resalta el hecho de que este último sea considerado como un andamio molecular útil en el diseño y desarrollo de nuevos materiales como los cristales líquidos de fase discótica o fase columnar, ampliamente utilizados en la fabricación de pantallas líquidas para dispositivos electrónicos; su diseño está básicamente regido por la geometría en forma de “disco” de un sistema molecular con un alto grado de deslocalización electrónica π , el cual posteriormente da lugar a la formación de aglomerados moleculares en forma de columnas de “discos” (ver Esquema 2). (Sato, Itoh, & Aida, 2011) La participación de 1,2-diaril-2-hidroxietaonas en la formación de estos

1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS

“discos moleculares” es lo que ha dado importancia a este núcleo, principalmente cuando se encuentra sustituido por grupos alcoxilo. (Ichihara, Miida, Mohr, & Ohta, 2006)



Esquema 2. La 1,2-diaril-2-hidroxiacetona alquiloxi-sustituida en la formación de entes moleculares de complejidad estructural para la fabricación de cristales líquidos de fase discótica.

El núcleo de las α -hidroxiacetonas (no el sistema de las benzoínas como tal) hace parte constitutiva del esqueleto molecular de varios productos naturales, y también como una subunidad en estructuras complejas y grandes que se encuentran en algunos antidepresivos y en inhibidores selectivos de proteínas encargadas de la producción de β -amiloides (componentes asociados con la enfermedad de Alzheimer); aparece también en inhibidores de la farnesiltransferasa (FTasa), enzima involucrada en la transferencia de señales para el crecimiento en la superficie de células cancerígenas, como las Kurasoinas A **5** y B **6** (ver Figura 1). (Patil & Tilve, 2016; Sunazuka *et al.*, 1997)

1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS

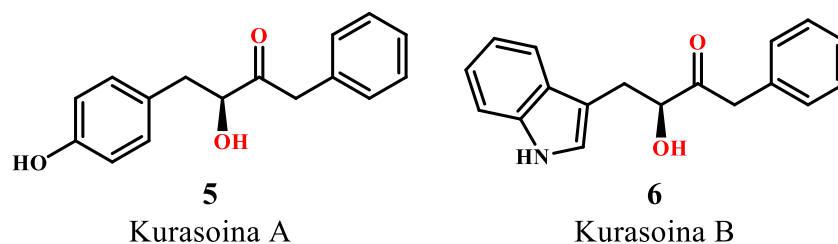
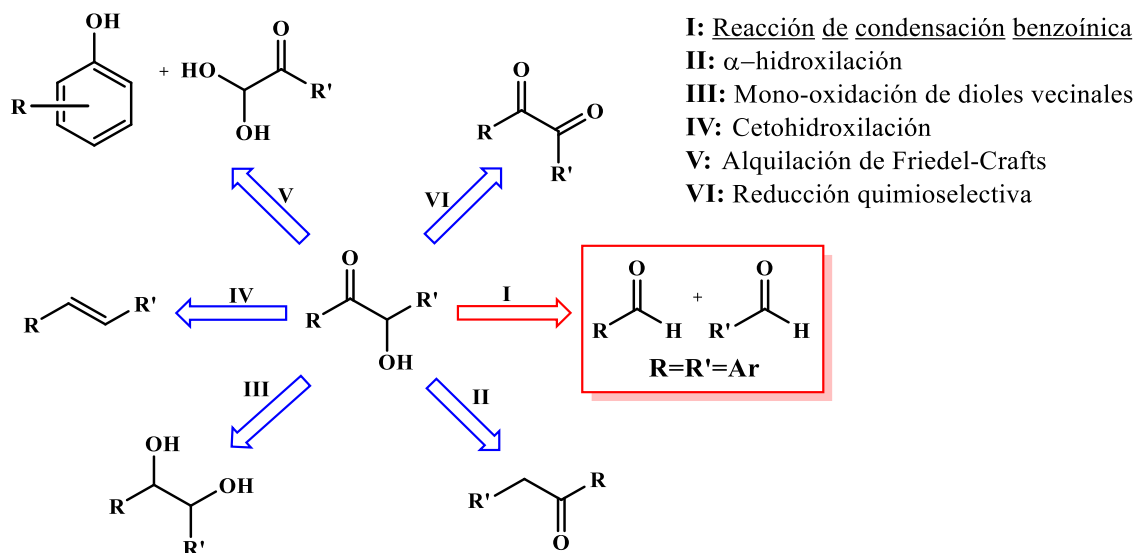


Figura 1. Ejemplos de compuestos que contienen el rasgo estructural de α -hidroxicetonas.

El sistema de las aciloínas en sí se suele construir utilizando diferentes precursores y enfoques metodológicos; estos últimos se pueden clasificar de acuerdo con el tipo de enlace que se forma y/o dependiendo de la reactividad de los grupos funcionales presentes en los reactivos de partida, incluso se encuentran reportadas diversas revisiones bibliográficas sobre estrategias biocatalíticas para la síntesis de α -hidroxicetonas.(Hoyos, Sinisterra, Molinari, Alcántara, & Domínguez de María, 2009) De las metodologías que se han desarrollado para acceder a éste, se destacan el acoplamiento reductivo de aldehídos promovido por el sistema catalítico Cu(I)/Sm(Liu, Wang, Fu, Qi, & Yang, 2014), la α -hidroxilación de cetonas, la reacción de condensación benzoínica simétrica y cruzada(Baragwanath, Rose, Zeitler, & Connon, 2009; Enders, Niemeier, & Balensiefer, 2006; Shimakawa, Morikawa, & Sakaguchi, 2010; Villamizar-Mogotocoro & Urbina-González, 2018), la oxidación de enolatos o enol éteres, la mono-oxidación de dioles vecinales, la reducción quimioselectiva de 1,2-dicetonas(Procuranti & Connon, 2007), la α -hidroxilación de etanonas disustituidas(Hamed et al., 2012), la α -oxidación de silil-enol éteres(Susanto & Lam, 2011), la 1,2-adición de ácidos borónicos a 1,2-dicetonas(Zhu, Jin, & Xu, 2012), la ceto-hidroxilación de olefinas(Plietker, 2004), entre las más importantes (ver Esquema 3).

1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS



Esquema 3. Descripción retrosintética de las estrategias químicas más empleadas para la síntesis de α -hidroxicetonas.

La formación de enlaces carbono-carbono y/o carbono-heteroátomo son las llaves fundamentales para llevar a cabo la construcción de marcos moleculares de interés. En las últimas décadas se ha descubierto una miríada de procedimientos que involucran la formación de enlaces carbono-carbono y/o carbono-heteroátomo, y sus aplicaciones en química orgánica están bien documentadas en la literatura. De los enfoques metodológicos antes mencionados (Esquema 3), el primero de ellos (I) consiste en la construcción de la α -hidroxicetona mediante la generación de un nuevo acople C-C que tiene lugar durante la condensación de dos aldehídos aromáticos, enfoque conocido como reacción de condensación benzoínica.

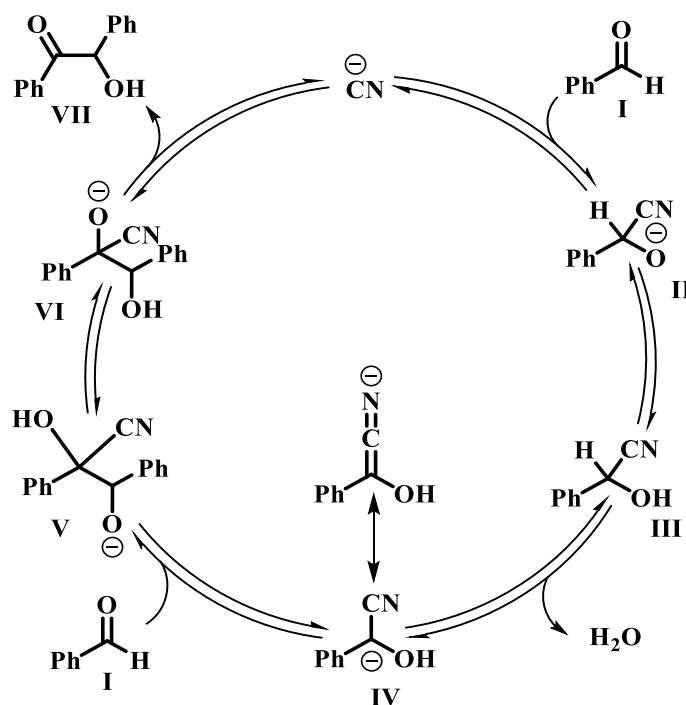
La reacción de condensación benzoínica (denominada como una reacción de condensación por razones históricas) es un tipo especial de condensación que se lleva a cabo entre dos aldehídos aromáticos para proporcionar la respectiva α -hidroxicetona en presencia de un mediador de carácter nucleofílico, tal como el ion cianuro (en su versión clásica) o un carbeno *N*-heterocíclico (NHC). La reacción de condensación benzoínica es el ejemplo más importante de inversión del modo normal de polaridad del enlace C=O de compuestos carbonílicos, generando un anión acilo

1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS

equivalente, de carácter nucleofílico. Esta inversión de la reactividad (en contraste con la reactividad polar más común) se conoce como *umpolung*, un concepto descrito por *Wittig*, en 1951, y popularizado más adelante por *Seebach*.(Seebach, 1979)

Cronológicamente, la investigación de la reacción de condensación benzoínica puede remontarse a 1822, cuando *Liebig* y *Wöhler* intentando la formación de cianohidrinas, llevaron a cabo el acoplamiento catalizado por cianuro a partir del benzaldehído del aceite de almendra, para dar paso a la formación de la benzoína.(Wohler & Liebig, 1832) Posteriormente, el grupo de *Zinin* desarrolló la versión catalítica de esta reacción, a finales de 1830.(Zinin, 1840) Sin embargo, fue hasta 1903, cuando *Lapworth* propone por primera vez el mecanismo de la condensación, el cual, a día de hoy, es generalmente aceptado (ver Esquema 4).(Lapworth, 1903) El primer paso de esta reacción implica la adición nucleofílica del anión cianuro sobre el carbono carbonílico del benzaldehído **I**, para formar un aducto aniónico **II**, que por medio de un equilibrio ácido-base y la transferencia de un hidrógeno lábil genera la cianohidrina **III**. La acidez del hidrógeno α adyacente al grupo nitrilo es intensificada debido a la estabilización por resonancia, lo que conlleva a la formación del carbanión **IV**. Posteriormente, se lleva a cabo la adición de **IV** a otra molécula de benzaldehído **I**, formando **V**, el cual transfiere un protón para generar la cianohidrina de la benzoína inestable **VI** y por medio de un equilibrio ácido-base, dar paso a la formación de la benzoína **VII**.

1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS



Esquema 4. Mecanismo de reacción de condensación benzoínica catalizada por el ion cianuro propuesto por Lapworth.

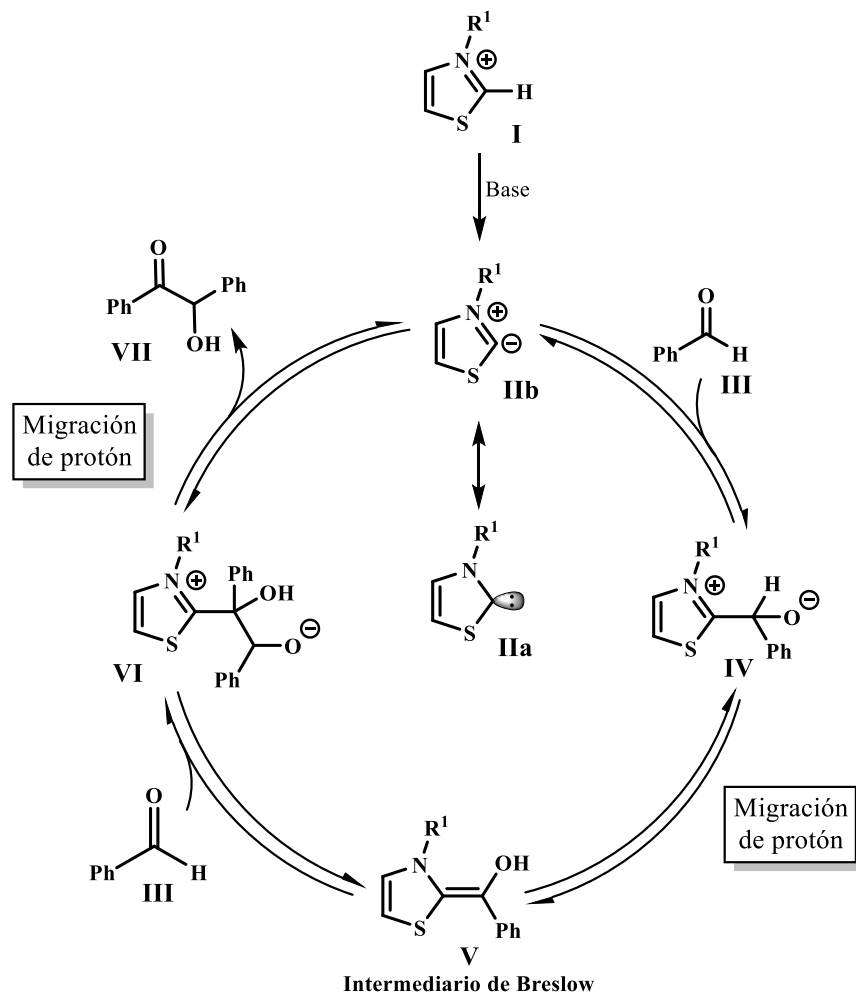
Más de 100 años después, *Ukai* y colaboradores, quienes esperaban obtener un producto de la condensación entre el benzaldehído y una sal de tiazolio, incluyendo el clorhidrato de tiamina, mostraron que con una cantidad catalítica de esta sal en presencia de una base se lograba la misma transformación. (*Ukai, Tanaka, & Dokawa, 1943*) Basándose en este trabajo, *Breslow* postuló un modelo mecanístico para la condensación benzoínica catalizada con sales de tiazolio, el cual está directamente relacionado con el mecanismo de reacción propuesto por *Lapworth*, y que desde entonces ha proporcionado la directriz para la mayoría de los desarrollos en las reacciones catalizadas por carbenos *N*-heterocíclicos (ver Esquema 6). (*Breslow, 1958*) El primer paso del mecanismo de reacción involucra la formación *in situ* del carbeno **II** por desprotonación de la sal de tiazolio **I**. La adición nucleofílica de **II** a una molécula de arilaldehído **III** conlleva a la formación de **IV**, el cual, seguido por una transferencia de protón, proporciona un intermedio de tipo hidroxienamina **V**, denominado *intermediario de Breslow*, en el que el átomo de carbono

1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS

electrofílico del aldehído adquiere un carácter nucleofílico. A continuación, tiene lugar un ataque de **V** a otra molécula de aldehído **III** para producir el intermediario tetraédrico **VI**, el cual transfiere un protón para subsecuentemente formar la α -hidroxicetona **VII**, y liberar el catalizador **II**.

El estudio de la reacción de condensación benzoínica de *Breslow* catalizado por la sal de cloruro de tiamina determinó, sin duda alguna, el antes y después de la organocatálisis de tipo covalente, específicamente la catálisis con inversión de polaridad (*umpolung*). Un sinnúmero de estudios y revisiones han sido publicadas a día de hoy en esta área. A partir del uso del cloruro de tiamina, se demostró que los *N*-heterociclocarbenos (NHC por sus siglas en inglés), obtenidos a partir del tiazol, triazol e imidazol, también tenían la capacidad de generar el anión acilo equivalente del que hizo referencia *Lapworth*.

1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS



Esquema 5. Mecanismo de reacción de condensación benzoínica catalizada por el ion tiazolio propuesto por Breslow. (Ren, Li, Yuan, & Wang, 2017)

En las secciones siguientes se dará una descripción general acerca de los aspectos en los que se ve envuelto el empleo de carbenos *N*-heterocíclicos en algunas transformaciones químicas importantes, su estabilidad relativa y su obtención. Cabe destacar, sin embargo, que la principal mención que tienen los NHCs en el presente documento hace referencia a su uso en la reacción de condensación benzoínica.

1.2 Aspectos generales de los *N*-heterociclocarbenos: estabilidad relativa, obtención y uso en síntesis orgánica

Definidos como compuestos neutros que contienen un átomo de carbono divalente con seis electrones de valencia, los carbenos son una clase intrigante de compuestos que han resaltado por sus interesantes propiedades en diversas áreas de la síntesis orgánica. Sin embargo, su octeto electrónico incompleto y su insaturación coordinativa hacen que los carbenos libres sean inherentemente inestables. Tradicionalmente se han considerado como intermedios transitorios reactivos en transformaciones orgánicas como la ciclopropanación. La génesis de la reactividad en este campo, como se ha mencionado anteriormente, se puede atribuir a la demostración de *Ukai*, en 1943, de que las sales de tiazolio catalizan la reacción de condensación benzoínica, y la posterior determinación de su mecanismo por *Breslow*, en 1958 (ver Figura 2).

A pesar de los intentos de síntesis a partir de 1835, el aislamiento y la caracterización inequívoca de un carbeno libre permaneció esquiva por más de 150 años hasta los estudios pioneros a finales de los años 80 y principios de los 90. En su trabajo, *Bertrand* y colaboradores, en 1988, publicaron la síntesis del primer carbeno aislado y estabilizado por interacciones con sustituyentes adyacentes de fósforo y silicio.(*Igau, Grutzmacher, Baceiredo, & Bertrand, 1988*) Tres años después, *Arduengo* y colaboradores, publicaron la síntesis de un carbeno aislable incorporado en un heterociclo nitrogenado.(*Arduengo III, Harlow, & Kline, 1991*) Con características estructurales inspiradas en estudios previos de *Wanzlick* y *Ofele* sobre complejos carbeno-metal, la notable estabilidad y la síntesis del primer carbeno *N*-heterocíclico (NHC), 3-di(adamantil)imidazol-2-ilideno, condujo a una miríada de estudios experimentales y teóricos con generación de bibliotecas de nuevos NHCs.(*Wanzlick & Schönherr, 1968*) Como resultado de estas investigaciones, los

1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS

NHCs han “renacido” desde simples curiosidades de laboratorio para convertirse en compuestos de enorme importancia práctica a medida que los aspectos químicos de éstos han sido revelados y explotados. Los NHCs han demostrado ser excelentes ligandos para metales de transición, encontrando múltiples aplicaciones en algunas de las transformaciones catalíticas más importantes en la industria química.

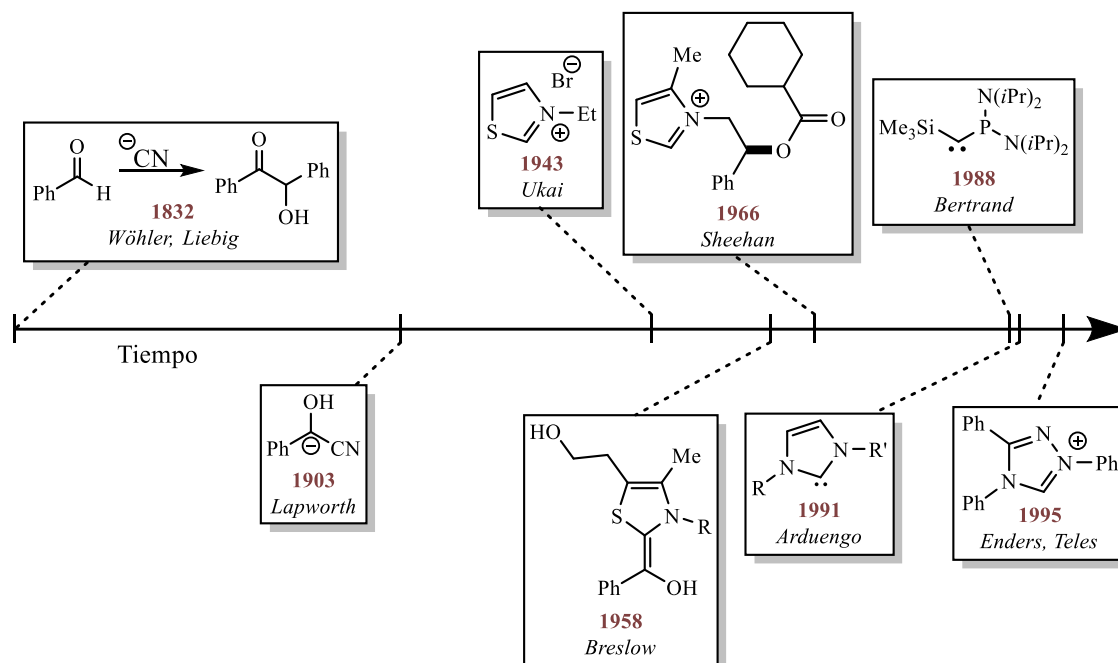


Figura 2. Evolución en el tiempo de los estudios de NHCs y la catálisis de tipo *umpolung*. (Flanigan, Romanov-Michailidis, White, & Rovis, 2015)

La estructura general y las propiedades de los NHCs, la reactividad y las aplicaciones en la química moderna les clasifican principalmente en tres secciones: *i*) como ligandos para metales de transición, *ii*) en coordinación con los elementos del bloque *p*, y *iii*) como organocatalizadores (ver Figura 3). Cada tópico ha sido ampliamente descrito en numerosas publicaciones fundamentales y revisiones especializadas completas. (Flanigan *et.al.*, 2015) En el marco de este Trabajo de Grado, el fundamento teórico y la discusión de resultados están intercalados con descripciones detalladas de estudios recientes seleccionados, que demuestran el estado actual y las tendencias futuras en las ciencias químicas para los NHCs.

1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS

Dentro de los criterios estructurales que gobiernan la reactividad de los NHCs, se incluyen muchas clases diferentes de compuestos propensos a formar un carbeno con diversos patrones de sustitución, tamaños de anillo y grados de estabilización con heteroátomos. (Herrmann & Koecher, 1997)

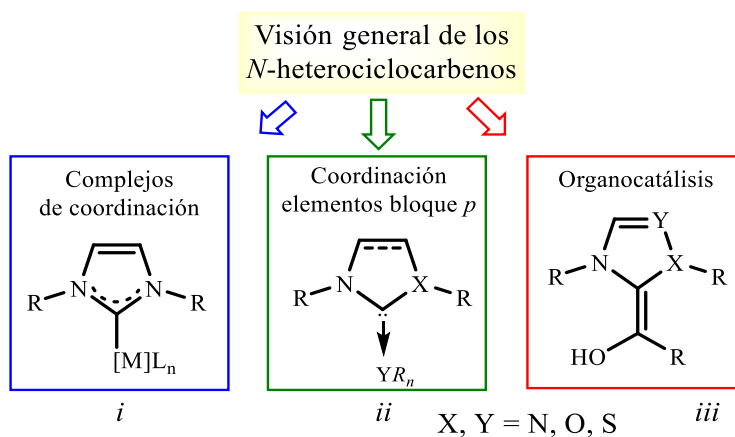


Figura 3. Las principales aplicaciones de los NHCs en la química moderna se dividen en las tres categorías mostradas. En los dos primeros se muestran las características y usos de los NHCs coordinados a metales y elementos del bloque *p*, mientras que la tercera hace referencia a las aplicaciones de los NHCs como organocatalizadores.

En la Figura 4 se muestra la estructura del primer NHC sintetizado y aislado (1,3-di(adamantil)imidazol-2-ilideno, **7**), como una representación de las estructuras generales de los NHCs. Los efectos electrónicos y estéricos globales de estas estructuras moleculares explican de alguna manera la notable estabilidad del carbeno en la posición C-2 del anillo de imidazol. La inclusión de sustituyentes voluminosos adyacentes al carbono carbenoide, como en el caso particular de (**7**), ayudan a estabilizar cinéticamente la especie, desfavoreciendo su dimerización a la correspondiente olefina (equilibrio de Wanzlick). (Hopkinson, Richter, Schedler, & Glorius, 2014)

1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS

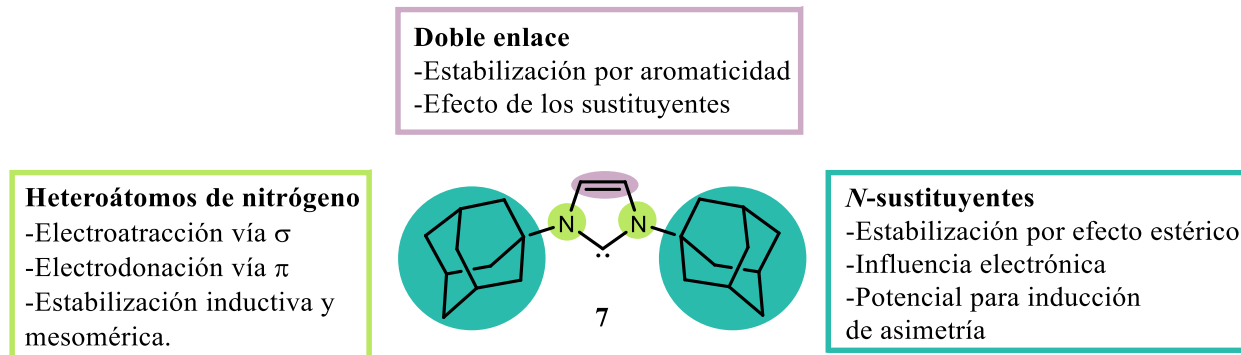


Figura 4. Características estructurales generales del 1,3-di(adamantil)imidazol-2-ilideno **7**, que detallan los efectos del tamaño del anillo, los heteroátomos de nitrógeno y los sustituyentes de nitrógeno en la estabilidad y reactividad del NHC.

La estabilización electrónica proporcionada por los átomos de nitrógeno, sin embargo, es un factor mucho más importante. A diferencia de los carbenos clásicos, los NHCs, como **7**, presentan una configuración electrónica de estado fundamental singlete con el orbital molecular más alto ocupado (HOMO) y el orbital molecular no ocupado más bajo (LUMO) descritos como un par solitario hibridado sp^2 y un p desocupado en el carbono C-2, respectivamente (Figura 5). Los átomos de nitrógeno adyacentes σ -electroattractores/ π -electrodonadores estabilizan esta estructura inductivamente al disminuir la energía del orbital σ ocupado y mesoméricamente donando densidad de electrones al orbital p vacío. La naturaleza cíclica de los NHCs también ayuda a favorecer el estado de singlete al forzar al carbono carbeno en una disposición sp^2 .

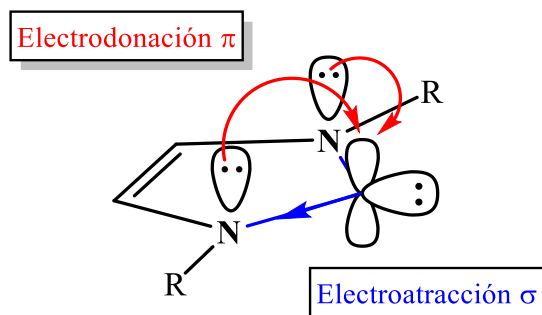


Figura 5. Estructura electrónica del estado fundamental de imidazol-2-ilidenos. Los efectos de electroatracción vía σ y electrodonación π de los heteroátomos de nitrógeno ayudan a estabilizar la estructura de carbeno singlete.

1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS

Estos principios generales de estabilización de carbenos se aplican a todas las clases de NHCs, aunque la importancia relativa de cada efecto varía de un compuesto a otro (ver Figura 6). Los NHCs derivados de compuestos heteroaromáticos se benefician de un mayor grado de estabilización en virtud de su aromaticidad parcial. Este efecto, que se calcula está alrededor de 25 kcal/mol, permite una menor demanda de masa estérica y, en consecuencia, el NHC 1,3-dimetil-sustituido **8**, por ejemplo, es persistente en solución.(Arduengo III, Dias, Harlow, & Kline, 1992; Heinemann, Müller, Apeloig, & Schwarz, 1996) Existen, sin embargo, muchos carbenos estables que no se benefician de la estabilidad por aromaticidad, como el 1,3-di(mesil)imidazolin-2-ilideno **9**, reportado por *Arduengo* y colaboradores, en 1995.(Arduengo III, Goerlich, & Marshall, 1995) No es, sin embargo, un requisito fundamental el hecho de que dos átomos de nitrógeno adyacentes estabilicen el centro de carbeno(Melaimi, Soleilhavoup, & Bertrand, 2010); los NHCs que tienen heteroátomos alternativos como el azufre y el oxígeno **10** son también accesibles, mientras que los carbenos estables que contienen solo un átomo de nitrógeno, como la serie de (alquil)(amino) carbenos cíclicos (AACC, **13**) reportados por *Bertrand* y colaboradores, también han recibido considerable atención.(Lavallo, Canac, Präsang, Donnadiou, & Bertrand, 2005)

Especies similares estabilizadas por un solo átomo de nitrógeno pueden formarse luego de la generación del carbeno en posiciones alternativas al C-2. Estos carbenos mesoiónicos o "anormales" (**14**), para los cuales no se puede dibujar una estructura de resonancia neutra, no zwitteriónica, generalmente son más donadores de electrones que sus análogos "normales".(Aldeco-Perez *et.al.*, 2009; Schuster, Yang, Raubenheimer, & Albrecht, 2009)

El tamaño y el patrón de sustitución del heterociclo de nitrógeno pueden tener un gran efecto sobre las propiedades del carbeno. Si bien los anillos de 5 miembros constituyen la clase más amplia de NHCs, ejemplos que contienen tamaños de anillos más pequeños o más grandes como

1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS

los N,N' -diamidocarbenos (DAC, **15**) también se han reportado. También vale la pena señalar que se conocen varias clases relacionadas de carbenos estables que, aunque no se definen como NHCs, se benefician de modos de estabilización similares. Éstos incluyen derivados acíclicos y especies cíclicas con diferentes heteroátomos en el anillo, como el fósforo en lugar de nitrógeno (Figura 2).

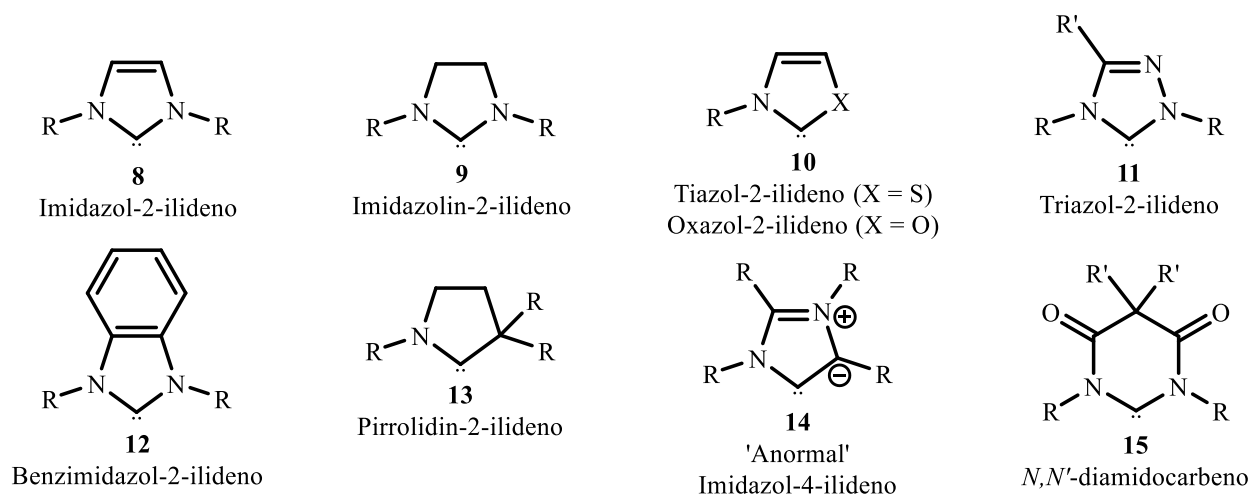
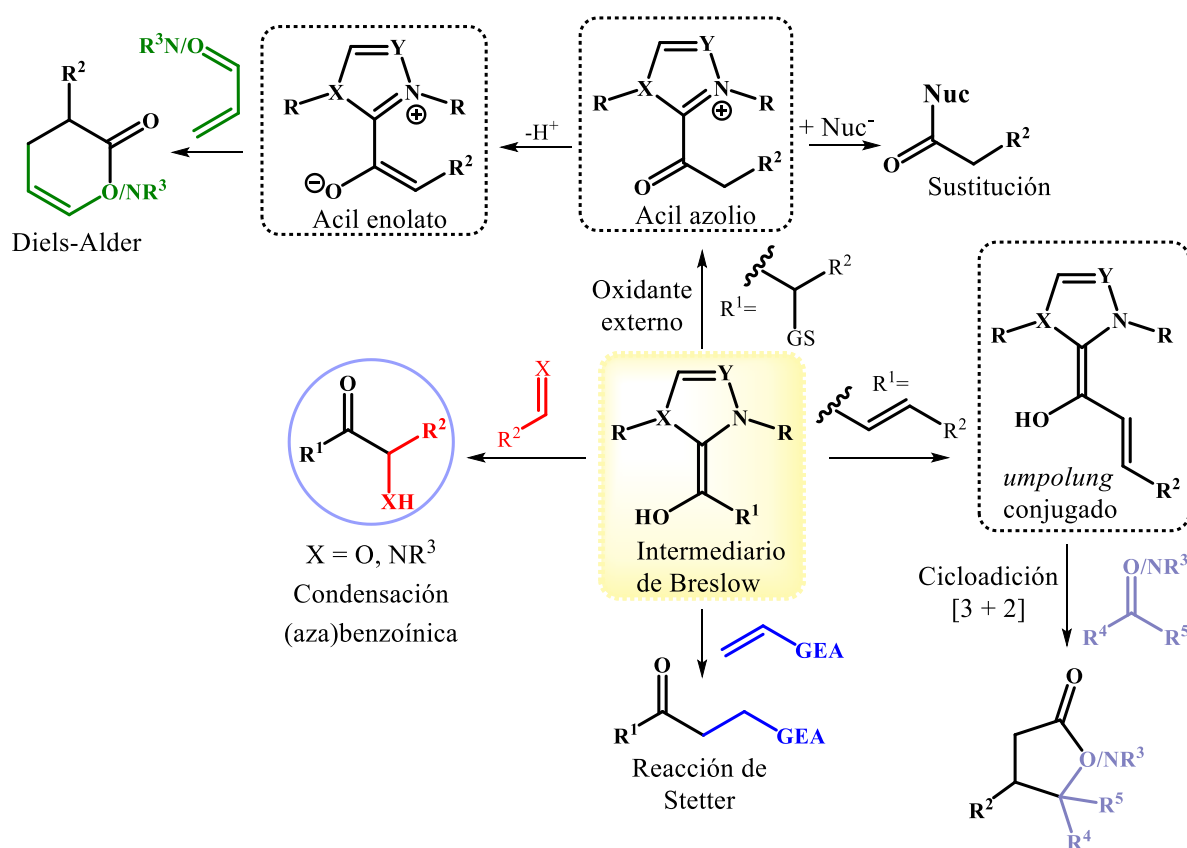


Figura 6. Estructuras de algunas de las clases de NHCs más usados.

Su propensión por enlazarse con átomos de carbono de naturaleza electrofílica los ha llevado a una clase importante de aplicaciones, en las que los NHCs actúan como organocatalizadores (ver Figura 7). La mayoría de estos procesos se inician por el ataque nucleofílico del carbeno en los grupos carbonilo presentes en sustratos orgánicos. La serie más grande y diversa de reacciones catalizadas con NHCs implica, en la mayoría de los casos, el ataque nucleofílico del NHC a aldehídos. Aunque no se entendió bien en ese momento, el primer ejemplo de este tipo de transformación se remonta a 1943, cuando *Ukai* y sus colaboradores reportaron lo que se denominó como homodimerización de aldehídos para dar formación a benzoínas, catalizada por una sal de tiazolio (ver Esquema 5).

1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS

insaturados. Los intermedios de tipo Breslow formados con estos sustratos poseen un sistema π extendido que, en consecuencia, pueden llevar a cabo un ataque nucleofílico para dar formación a productos resultantes de *umpolung* en la posición β (denominado "*umpolung conjugado*"). (Nair et al., 2011) Otra clase de reacciones con compuestos carbonílicos α,β -insaturados implica la adición inicial del NHC a la posición β en lugar de al grupo carbonilo. Los aductos resultantes pueden reaccionar para obtener productos funcionalizados de tipo Morita-Baylis-Hillman (ver Esquema 6). (X.-Y. Chen & Ye, 2013)



Esquema 6. Principales reacciones de aldehídos (e iminas) catalizadas por NHCs. (Hopkinson *et al.*, 2014)

El uso de NHC como catalizadores covalentes es, sin duda, un acontecimiento que ha tomado gran relevancia durante las últimas décadas, llegando incluso a desplazar algunos catalizadores en transformaciones químicas clásicas. Ejemplo de ello se evidencia en la reacción de condensación benzoínica (que en su versión clásica emplea el ion cianuro). Adicionalmente, un factor que le da

1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS

un valor agregado a los NHCs es que muchas de las estructuras de éstos, mencionados en la Figura 6, se encuentran en su forma catiónica en las fórmulas de diversos líquidos iónicos (ILs) e incluso en soportes sólidos.(Storey & Williamson, 2005) Este hecho abre la posibilidad de llevar a cabo todas las transformaciones químicas anteriormente mencionadas de una manera más “verde”.

En el marco de este Trabajo de Grado se empleó el [Bmim]BF₄, un líquido iónico de tipo NHC que permitió catalizar la formación de 1,2-diaril-2-hidroxietanonas metoxi/metilendioxi-sustituídas a partir del acoplamiento de los correspondientes benzaldehídos. Son varias las metodologías que se encuentran reportadas en la literatura especializada acerca del uso de líquidos iónicos (ILs) en la síntesis de benzoínas. El uso de estos ILs como pre-catalizadores tipo NHC se resume en la revisión bibliográfica que los autores del presente documento llevaron a cabo.

2. Planteamiento del problema y justificación

De todo lo expuesto en la revisión bibliográfica, se constata que la 1,2-diaril-2-hidroxietanona (benzoína) se ha utilizado como horma estructural básica para el desarrollo de nuevos compuestos de interés. Esto hace pensar que el acceso a derivados funcionalizados partiendo de este sintón en una única entidad estructural, a través de transformaciones químicas sencillas, es una estrategia que podría abrir nuevas posibilidades para la creación de compuestos, que, muy seguramente, estarían dotados de ricas manifestaciones de actividad tanto biológica como en ciencia de materiales ópticos. Infortunadamente, el acceso a esta clase de compuestos a través de estas metodologías representa una tarea dispendiosa, porque su preparación involucra el empleo de

1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS

catalizadores de complejos metálicos, e incluso el empleo del tóxico ion cianuro en la reacción de condensación benzoínica en su versión clásica.

Con base en lo anterior, la síntesis de estos compuestos se convierte en una tarea interesante de cara a la exploración del espacio químico que éstos ocupan, principalmente como precursores de sistemas moleculares más complejos. En consecuencia, sentar las bases experimentales para superar este reto, a través de la ampliación de los alcances sintéticos de las metodologías de síntesis ya establecidas en el LQOBio para acceder a derivados benzoínicos es, justamente, el objetivo principal del presente Trabajo de Grado, con cuya realización se pretende responder positivamente al siguiente interrogante: ¿será posible acceder a una pequeña serie de compuestos de los tipos 1,2-diaril-2-hidroxietanonas metoxi/metilendioxi-sustituidas a través de una modificación sustancial de la reacción de condensación benzoínica?

La presente investigación está justificada plenamente sobre la base de los siguientes hechos:

1. Las rutas de síntesis utilizadas para acceder a esta clase de compuestos, principalmente a través de la reacción de condensación benzoínica en su versión clásica, involucra el uso del tóxico ión cianuro (ambientalmente no favorable) y el clorohidrato de tiamina (baja reproducibilidad en la síntesis). En el LQOBio ya se ha llevado a cabo el estudio de las dos metodologías.
2. La modificación sintética alterna que se propone para acceder a los compuestos objetos de estudio involucra el uso del líquido iónico [Bmim]BF₄, en una metodología poco dispendiosa, ambientalmente amigable, empleando reactivos de partida comercialmente accesibles, con lo cual se logra una adecuada funcionalización de los productos.

1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS

3. Algunos de los compuestos preparados no se encuentran reportados en la literatura química especializada, por lo que la descripción de su síntesis, así como la de sus propiedades fisicoquímicas y espectroscópicas allanarían, en parte, el vacío de información que existe sobre esta clase de compuestos.
4. El acceso a los productos de interés con la nueva modificación propuesta destaca por su sencillez en los procesos de extracción y purificación, garantizando así rendimientos de reacción entre moderados y buenos, con altos grados de pureza de las moléculas finales.

De esta manera, la principal hipótesis de este trabajo consiste en comprobar que, a partir de cuatro (4) benzaldehídos metoxilados/metilendioxilados comerciales y el [Bmim]BF₄, un líquido iónico de tipo NHC, se puede acceder a los correspondientes derivados alcoxilados de 1,2-diaril-2-hidroxiestanonas.

Con el fin de validar los argumentos anteriormente mencionados, se establecieron los objetivos que se numeran a continuación.

3. Objetivos

3.1 Objetivo general

Sintetizar y caracterizar una pequeña serie de 1,2-diaril-2-hidroxiestanonas metoxi/metilendioxi-sustituidas (α -hidroxicetonas) a través de una modificación de la reacción de condensación benzoínica empleando el líquido iónico [Bmim]BF₄ como catalizador.

3.2 Objetivos específicos

Estudiar y evaluar las condiciones de reacción para la preparación de una serie de 1,2-diaril-2-hidroxiestanonas a partir de los aldehídos aromáticos por reacción de condensación benzoínica empleando el líquido iónico [Bmim]BF₄.

Caracterizar estructuralmente las 1,2-diaril-2-hidroxiestanonas metoxi/metilendioxi-sustituidas (α -hidroxicetonas) mediante las técnicas analíticas de IR, RAMAN, RMN de ¹H, ¹³C y sus variantes bidimensionales, y CG-EM.

4. Sección experimental

Todos los materiales empleados en los procesos sintéticos fueron adquiridos de las marcas Merck y Aldrich, de grado para síntesis. Éstos fueron utilizados con o sin previa purificación. Procedimientos usuales se utilizaron para la purificación de los disolventes utilizados.

La composición y monitoreo de las reacciones, al igual que el análisis preliminar de la pureza de los compuestos sintetizados, se realizó mediante cromatografía en capa fina (CCF) sobre cromatofolios de Silufol UV254 de 0.25 mm de espesor, revelados en una cámara de luz UV de 254 nm. La purificación de los productos sintetizados, en su mayoría, se efectuó mediante técnicas de recristalización. De igual forma, para los compuestos que lo requirieron, la purificación se efectuó mediante cromatografía en columna (CC), utilizando como fase estacionaria (soporte sólido) gel de sílice 60 Mesh y como eluyentes mezclas pertinentes de éter de petróleo/acetato de etilo.

Los puntos de fusión de los productos fueron determinados en un fusiómetro Electrothermal IA 9000, los valores no fueron corregidos, reportando el promedio de tres mediciones; la elucidación de las estructuras moleculares se realizó mediante métodos instrumentales. Los espectros de infrarrojo (FT-IR) fueron obtenidos en un espectrofotómetro is50 FT-IR Nicolet Thermo Scientific con transformada de Fourier, con módulo de Reflectancia Total Atenuada (ATR), rango de adquisición: $4000-400\text{cm}^{-1}$ (256 scans, 2 cm^{-1} de resolución).

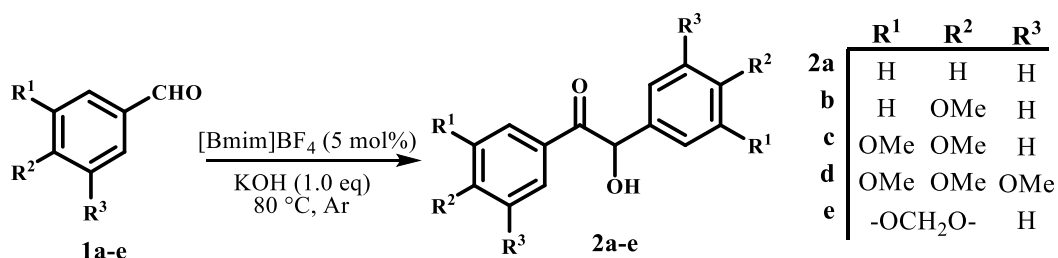
Los perfiles cromatográficos y los espectros de masas se obtuvieron en un cromatógrafo de gases Agilent 7890B (columna HP-5MS ultra inerte, 30 m x 250 μm x 0.25 μm) acoplado a un detector selectivo de masas Agilent 5977B (analizador monopolo operado en *full scan*, rango de adquisición de datos m/z 50-550) con ionización por impacto de electrones (70 eV, modo positivo),

1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS

la interface CG/EM a 280 °C, utilizando la siguiente programación de temperatura en la columna: 150 °C (15 min) hasta 250 °C (25 min) a 10 °C/min; teniendo como gas portador N₂ (99.9995 %). Inyector tipo *split*, modo de inyección automático, siendo el volumen de inyección de 0.5 µL.

La toma de los espectros de resonancia magnética nuclear ¹H, ¹³C-APT y variantes 2D se realizó en un espectrómetro Bruker Avance-400 (400 MHz para ¹H y 100 MHz para ¹³C) utilizando cloroformo deuterado (CDCl₃, 99.8 % Merck®). Los valores de desplazamiento químico (δ) se expresan en ppm. En algunos espectros ¹H RMN se utilizó como patrón interno el tetrametilsilano, TMS, y en otros la escala se ajustó a partir de la señal del cloroformo residual. De manera similar, la escala en los espectros de ¹³C RMN APT se ajustó a partir de la señal característica del disolvente (CDCl₃). Las constantes de acoplamiento (ⁿJ) se describen a *n* enlaces y se dan en Hz; la multiplicidad de las señales está expresada mediante las siguientes abreviaturas: (s) singulete, (d) doblete, (dd) doblete de dobletes y (m) multiplete.

4.1 Preparación de las 1,2-diaril-2-hidroxiestanonas (derivados benzoínicos) implementando una modificación de la reacción de condensación benzoínica



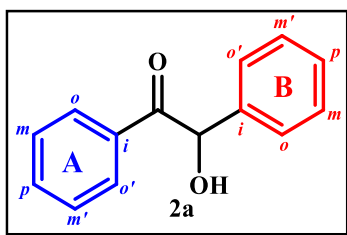
Esquema 7. Metodología general para la preparación de las 1,2-diaril-2-hidroxiestanonas por reacción de condensación benzoínica.

Metodología general

La preparación de las correspondientes 1,2-diaril-2-hidroxiestanonas **2a-e** se llevó a cabo a partir de cinco (5) benzaldehídos comerciales **1a-e**, utilizando una modificación a las condiciones

1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS

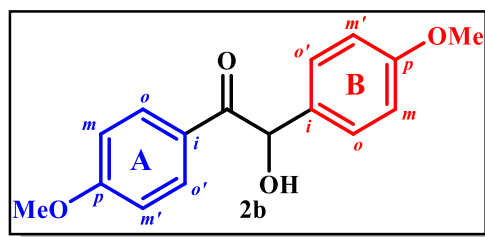
experimentales que habían sido establecidas en anteriores trabajos realizados en el LQOBio. Se sintetizó una serie de cinco (5) moléculas mediante la combinación del líquido iónico [Bmim]BF₄ (pre-catalizador de tipo *N*-heterociclocarbena) activado con KOH, y los cinco benzaldehídos (H, metoxi y metilendioxi-sustituidos) **1a-e**. Esta pequeña serie fue sintetizada de manera individual bajo las siguientes condiciones de reacción: en un balón de Schlenk de fondo redondo de 25 mL se depositó el líquido iónico [Bmim]BF₄ (5 mol%) y 1 equivalente de KOH (respecto al líquido iónico). La mezcla líquido iónico-base se dejó en agitación constante durante 10 minutos bajo atmósfera de argón. Posteriormente, se adicionó el benzaldehído correspondiente. El reactor se selló con un septum y se purgó con argón. Se calentó a 80 °C manteniendo agitación constante entre 20 y 40 minutos. Se adicionó 10 mL de agua a la masa de reacción y se extrajo con acetato de etilo (AcOEt, 5x10 mL), recolectando primero la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro, para luego ser filtrada y concentrada por rotoevaporación. El crudo obtenido fue purificado por recristalización en etanol (EtOH, 96%), a excepción de **2c**, el cual se presentó como un líquido viscoso y, por consiguiente, su purificación se llevó a cabo por cromatografía de columna (CC).

4.1.1 1,2-Difenil-2-hidroxietanona **2a** (benzoína)

Compuesto preparado de acuerdo con la metodología general a partir de 1.00 g (9.42 mmol) de benzaldehído **1a**. Pasados 15 minutos de reacción y una vez finalizado el calentamiento se procedió a extraer el crudo como un sólido blanco amorfo, el cual fue purificado por recristalización. Se obtuvo 0.78 g de **2a** (3.67 mmol, 78 %) como agujas blancas.

1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS

Benzoína (**2a**): Agujas incoloras. $C_{14}H_{12}O_2$ (212,25 g/mol). *Rf*: 0.40 (éter de petróleo: acetato de etilo, 5:1). *P.f*: 134 °C [Lit.:133-135 °C](Shimakawa et al., 2010). *IR* [ATR, $\bar{\nu}$ (cm^{-1})] = 3403 y 3377 (w) [ν (O-H)], 3061 (vw) [ν (C_{sp^2} -H)], 2934 (vw) [ν (C_{sp^3} -H)], 1678 (m) [ν (C=O)], 1068 (m) [ν (C-O)], 754 y 695 (vs) [γ (C_{sp^2} -H_{Ar}); anillo de benceno monosustituido]. *RMN* 1H (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm) = 7.92 - 7.94 (m, 2 H, *o*-H_A, *o'*-H_A), 7.52 (m, 1 H, *p*-H_A), 7.39 (m, 2 H, *m*-H_A, *m'*-H_A), 7.36 - 7.23 (m, 5 H, H_B), 5.97 (s, 1 H, CH), 4.61 (br s, 1 H, OH). *RMN* ^{13}C -APT (100 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm) = 199.02 (C=O, +), 139.06 (*i*-C_A, +), 134.05 (*p*-C_A, -), 133.48 (*i*-C_B, +), 129.26 (*o*-C_A, *o'*-C_A, -), 129.24 (*m*-C_A, *m'*-C_A, -), 128.79 (*o*-C_B, *o'*-C_B, -), 128.69 (*p*-C_B, -), 127.87 (*m*-C_B, *m'*-C_B, -), 76.28 (CH, -). *CG-EM* (IE, 70 eV) = t_R = 12 min; m/z (%) = 212 (1), 105 (100), 77 (57), 51 (16), 107 (49), 79 (28).

4.1.2 2-Hidroxi-1,2-bis(4-metoxifenil)etanona **2b** (*p*-anisoína)

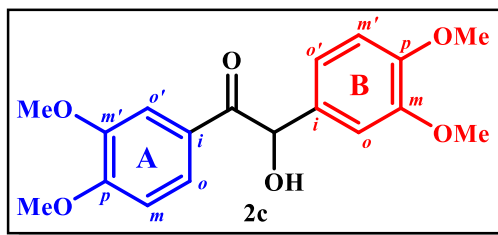
Compuesto preparado de acuerdo con la metodología general a partir de 1.451 g (10.65 mmol) de *p*-anisaldehído **1b**. Pasados 20 minutos de reacción y una vez finalizado el calentamiento se procedió a extraer el crudo como un sólido blanco amorfo, el cual fue purificado por recristalización. Se obtuvo 0.812 g de **2b** (2.98 mmol, 56 %) como agujas incoloras.

p-Anisoína (**2b**): Agujas incoloras. $C_{16}H_{16}O_4$ (272,30 g/mol). *Rf*: 0.33 (éter de petróleo: acetato de etilo, 3:1); *P.f*: 110 °C [Lit.: 109-110 °C](Baragwanath et al., 2009). *IR* [ATR, $\bar{\nu}$ (cm^{-1})] = 3464 (vw) [ν (O-H)], 3078 (vw) [ν (C_{sp^2} -H)], 2983 (vw) [ν (C_{sp^3} -H)], 2939 (vw) [ν^a (C_{sp^3} -H); -OMe], 2843 (vw) [ν^s (C_{sp^3} -H); -OMe] 1663 (m) [ν (C=O)], 1168 (s) [ν (C-O)], 821 (m) [γ (C_{sp^2} -H_{Ar});

1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS

anillo de benceno 1,4-disustituido]. **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm) = 7.93 (d, 2 H, $^3J = 9.0$ Hz, $o\text{-H}_A$, $o'\text{-H}_A$), 7.29 (d, 2 H, $^3J = 8.7$ Hz, $m\text{-H}_B$, $m'\text{-H}_B$), 6.89 (d, 2 H, $^3J = 9.0$ Hz, $m\text{-H}_A$, $m'\text{-H}_A$), 6.88 (d, 2 H, $^3J = 8.7$ Hz, $o\text{-H}_B$, $o'\text{-H}_B$), 5.89 (d, 1 H, $^3J = 6.0$ Hz, CH), 4.66 (d, 1 H, $^3J = 6.0$ Hz, OH), 3.84 (s, 3 H, $p\text{-OMe}$ anillo A), 3.78 (s, 3 H, $p\text{-OMe}$ anillo B). **RMN ^{13}C -APT (100 MHz, CDCl_3), δ (ppm) = 197.37 (C=O, +), 164.03 ($p\text{-C}_A$, +), 159.66 ($p\text{-C}_B$, +), 131.89 ($i\text{-C}_A$, +), 131.64 ($o\text{-C}_A$, -), 129.08 ($m\text{-C}_B$, -), 126.29 ($i\text{-C}_B$, +), 114.55 ($o\text{-C}_B$, -), 113.97 ($m\text{-C}_A$, -), 75.29 (CH, -), 55.55 ($p\text{-OMe}$ Anillo A, -), 55.29 ($p\text{-OMe}$ Anillo B, -). **CG-EM (IE, 70 eV) = $t_R = 22$ min; m/z (%) = 272 (1), 135 (87), 107 (8), 81 (1), 137 (100), 109 (15).******

4.1.3 2-Hidroxi-1,2-bis (3,4-dimetoxifenil)etanona **2c** (veratroína)



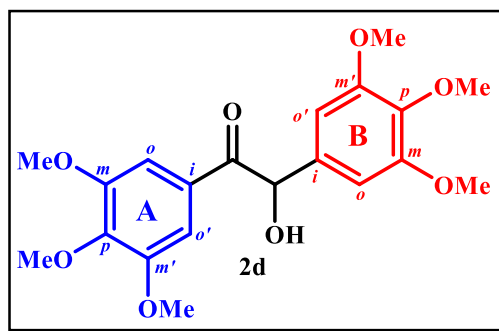
A partir de 1.778 g (10.7 mmol) de veratraldehído **1c**. Finalizado el calentamiento se procedió a extraer el crudo, el cual fue purificado pasándolo a través de una pequeña columna cromatográfica empleando como eluyente una mezcla de éter de petróleo/AcOEt 1:1. Se obtuvo 1.08 g de **2d** (3.26 mmol, 61 %) como un aceite naranja.

Veratroína (**2c**): Aceite naranja. **C₁₈H₂₀O₆** (332,13 g/mol). **Rf**: 0.30 (éter de petróleo: acetato de etilo, 1:1). **IR** [ATR, $\bar{\nu}$ (cm^{-1})] = 3455 (vw) [ν (O-H)], 3080 (vw) [ν ($\text{C}_{\text{sp}2}\text{-H}$)], 2937 (vw) [ν^a ($\text{C}_{\text{sp}3}\text{-H}$); -OMe], 2838 (vw) [ν^s ($\text{C}_{\text{sp}3}\text{-H}$); -OMe], 1675 (m) [ν (C=O)], 1262 (s) [ν (C-O)], 807, 866 (w) [γ ($\text{C}_{\text{sp}2}\text{-H}_{\text{Ar}}$); anillo de benceno 1,3,4-trisustituido]. **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm) = 7.51 (dd, 1 H, $^3J = 8.3$, $^4J = 2.0$ Hz, $o\text{-H}_A$), 7.49 (d, 1 H, $^4J = 2.0$ Hz, $o'\text{-H}_A$), 6.89 (dd, 1 H, $^3J = 8.2$, $^4J = 2.0$ Hz, $o'\text{-H}_B$), 6.78 (d, 1 H, $^3J = 8.2$ Hz, $m'\text{-H}_B$), 6.77 (d, 1 H, $^4J = 2.0$ Hz, $o\text{-H}_B$), 6.77**

1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS

(d, 1 H, $^3J = 8.3$ Hz, m' -H_A), 5.83 (d_{ap}, 1 H, $^3J = 5.3$ Hz, CH), 4.60 (d_{ap}, 1 H, $^3J = 5.8$ Hz, OH), 3.86 (s, 3 H, p -OMe anillo A), 3.85 (s, 3 H, m -OMe anillo A), 3.80 (s, 3 H, m - o p -OMe anillo B), 3.80 (s, 3 H, m - o p -OMe anillo B). **RMN ^{13}C -APT (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm) = 197.31 (C=O, +), 153.84 (p -C_A, +), 149.42 (m -C_B, +), 149.15 (p -C_B, +), 148.96 (m -C_A, +), 132.25 (i -C_B, +), 126.29 (i -C_A, +), 124.28 (o' -C_A, -), 120.50 (o' -C_B, -), 111.27 (m' -C_B, -), 111.02 (o -C_A, -), 110.08 (m' -C_A, -), 110.05 (o -C_B, -), 75.58 (CH, -), 56.09 (p -OMe anillo A, -), 55.95 (m - o p -OMe anillo B, -), 55.89 (m -OMe anillo A, -), 55.85 (m - o p -OMe anillo B, -). **CG-EM (IE, 70 eV) = t_R = 8 min; m/z (%) = 332 (1), 166 (100), 138 (2), 165 (63), 137 (5).****

4.1.4 2-Hidroxi-1,2-bis(3,4,5-trimetoxifenil)etanona 2d (3,3',4,4',5,5'-hexametoxibenzoína)



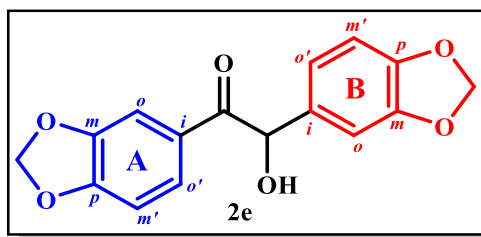
Compuesto preparado de acuerdo con la metodología general a partir de 1.00 g (5.09 mmol) de 3,4,5-trimetoxibenzaldehído **1d**. Pasados 60 minutos de reacción y una vez finalizado el calentamiento se procedió a extraer el crudo como un sólido blanco amorfo, el cual fue purificado por cristalización empleando etanol (EtOH, 96%) como disolvente. Se obtuvo 0.80 g de **2d** (2.03 mmol, 80 %) como agujas incoloras.

3,3',4,4',5,5'-hexametoxibenzoína (**2d**): Agujas incoloras. **C₂₀H₂₄O₈** (392,40 g/mol). **R_f**: 0.33 (éter de petróleo: acetato de etilo, 1:1). **P.f.**: 150 °C; **IR** [ATR, $\bar{\nu}$ (cm⁻¹)] = 3469 (vw) [ν (O-H)], 3026 (vw) [ν (C_{sp2}-H)], 3009 (vw) [ν (C_{sp3}-H)], 2957 (vw) [ν^a (C_{sp3}-H); -OMe], 2870 (vw) [ν^s (C_{sp3}-

1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS

H); -OMe], 1686 (w) [ν (C=O)], 1116 (s) [ν (C-O)], 838 (w) [γ (C_{sp2} -H_{Ar}); anillo de benceno 1,3,4,5-tetrasustituido]. **RMN 1H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm)** = 7.16 (s, 2 H, *o*-H_A, *o*'-H_A), 6.52 (s, 2 H, *o*-H_B, *o*'-H_B), 5.75 (d, 1 H, 3J = 5.6 Hz, CH), 4.59 (d, 1 H, 3J = 5.7 Hz, OH), 3.86 (s, 3 H, *p*-OMe anillo A), 3.79 (s, 6 H, *m*-OMe, *m*'-OMe anillo A), 3.78 (s, 6 H, *m*-OMe, *m*'-OMe anillo B), 3.77 (s, 3 H, *p*-OMe anillo B). **RMN ^{13}C -APT NMR (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm)** = 197.32 (C=O, +), 153.85 (*m*-C_B, *m*'-C_B, +), 152.94 (*m*-C_A, *m*'-C_A, +), 143.20 (*p*-C_A, +), 138.20 (*p*-C_B, +), 135.06 (*i*-C_B, +), 128.20 (*i*-C_A, +), 106.77 (*o*-C_A, *o*'-C_A, -), 104.61 (*o*-C_B, *o*'-C_B, -), 76.43 (CH, -), 61.00 (*p*-OMe anillo A, -), 60.85 (*p*-OMe anillo B, -), 56.19 (*m*-OMe, *m*'-OMe anillo A, -), 56.16 (*m*-OMe, *m*'-OMe anillo B, -). **CG-EM (IE, 70 eV)** = t_R = 21.935 min; m/z (%) = 392 (1), 195 (100), 167 (1), 141 (1), 197 (87), 169 (70).

4.1.5 2-Hidroxi-1,2-bis(3,4-metilendioxfenil)etanona 2e (piperoína)



Compuesto preparado de acuerdo con la metodología general a partir de 1.00 g (6.66 mmol) de piperonal **1e**. Pasados 40 minutos de reacción y una vez finalizado el calentamiento se procedió a extraer el crudo como un sólido blanco amorfo, el cual fue purificado por cristalización empleando etanol (EtOH, 96%) como disolvente. Se obtuvo 0.75 g de **2e** (2.49 mmol, 75 %) como pequeñas agujas incoloras.

Piperoína (**2e**): Pequeñas agujas incoloras. **C₁₆H₁₂O₆** (300,27 g/mol). **R_f**: 0.33 (éter de petróleo: acetato de etilo, 3:1). **P.f.**: 119-120 °C [Lit.: 118-120 °C](Rozwadowska, 1985); **IR** [ATR, $\bar{\nu}$ (cm⁻¹)] = 3427 (w) [ν (O-H)], 3075 (vw) [ν (C_{sp2} -H)], 2988 (vw) [ν (C_{sp3} -H)], 2900 (vw) [ν^a (C_{sp3} -H)];

1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS

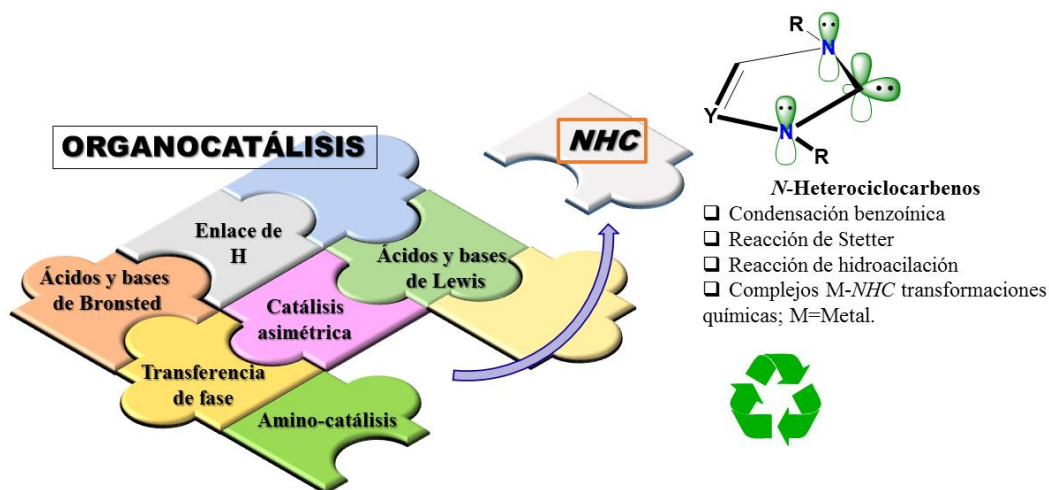
-OMe], 2789 (vw) [ν^s (C_{sp^3} -H); -OMe], 1658 (m) [ν (C=O)], 1249 (s) [ν (C-O)], 878 (w) [γ (C_{sp^2} -H_{Ar}); anillo de benceno 1,3,4-trisustituido]. **RMN 1H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm)** = 7.52 (dd, 1 H, $^3J = 8.2$, $^4J = 1.6$ Hz, *o*'-H anillo A), 7.39 (d, 1 H, $^4J = 1.6$ Hz, *o*-H anillo A), 6.83 (dd, 1 H, $^3J = 8.0$, $^4J = 1.7$ Hz, *o*'-H anillo B), 6.78 (d, 1 H, $^3J = 8.2$ Hz, *m*'-H anillo A), 6.75 (d, 1 H, $^3J = 8.0$ Hz, *m*'-H anillo B), 6.73 (d, 1 H, $^4J = 1.7$ Hz, *o*-H anillo B), 6.01 (s, 2 H, -OCH₂O- anillo A), 5.92 (d, 1 H, $^2J = 1.2$ Hz, -OCH_aH_bO- anillo B), 5.90 (d, 1 H, $^2J = 1.2$ Hz, -OCH_aH_bO- anillo B), 5.76 (s, 1 H, CH), 4.57 (s, 1 H, OH). **RMN ^{13}C -APT (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm)** = 196.80 (C=O, +), 152.55 (*p*-C_A, +), 148.29 (*m*-C_B, +), 148.25 (*m*-C_A, +), 147.89 (*p*-C_B, +), 133.37 (*i*-C_A, +), 127.92 (*i*-C_B, +), 125.99 (*o*'-C_A, -), 121.81 (*o*'-C_B, -), 108.86 (*o*-C_A, -), 108.77 (*m*'-C_B, -), 108.21 (*o*-C_B, -), 107.78 (*m*'-C_A, -), 102.13 (-OCH₂O-, +, anillo A), 101.36 (-OCH₂O-, +, anillo B), 75.56 (CH, -). **CG-EM (IE, 70 eV)** = $t_R = 9$ min; m/z (%) = 300 (1), 149 (75), 121 (25), 95 (1), 151 (100), 123 (14).

5. Discusión de resultados

La catálisis con pequeñas moléculas orgánicas se ha convertido en un área altamente dinámica en la investigación química. Aunque en los últimos años han aparecido varios tópicos especiales en revistas científicas, capítulos de libros, e incluso monografías completas sobre este tema, no hace mucho tiempo el campo de la organocatálisis no existía. Esta visión se ha alterado significativamente, y ya está claro que la catálisis moderna se basa en tres pilares, a saber: la biocatálisis, la catálisis empleando metales y la organocatálisis. El interés científico por esta última

1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS

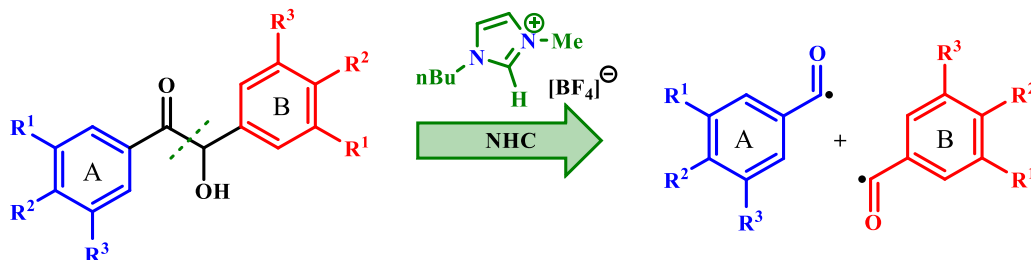
nace de la posibilidad de orientar la química hacia la construcción de moléculas complejas por la simple incorporación de un ente molecular que sirva como catalizador y que cumpla su función, ya sea como ácido o base (Bronsted; Lewis), como dador (o aceptor) de enlace de hidrógeno, por transferencia de fase, o de tipo covalente como los *N*-heterociclocarbenos (Esquema 8).(Nolan, 2006)



Esquema 8. Representación de los diferentes tópicos que reúne el concepto de organocatálisis, de los cuales se destaca el uso de *N*-heterociclocarbenos (NHC).

Con el propósito de evaluar el concepto de la organocatálisis empleando *N*-heterociclocarbenos, aplicada a la síntesis de 1,2-diaril-2-hidroxiestanonas (benzoínas), se planteó el uso de benzaldehídos metoxi-sustituidos y el líquido iónico tetrafluoroborato de 1-butil-3-metilimidazolio, [Bmim]BF₄, los cuales permitieron la construcción del núcleo de interés envolviendo la definición de catálisis de tipo *umpolung* (Esquema 9).

1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS



Esquema 9. Estrategia sintética para acceder a una serie de 1,2-diaril-2-hidroxiestanonas. Los sintones A y B son idénticos y su equivalente sintético es el correspondiente benzaldehído.

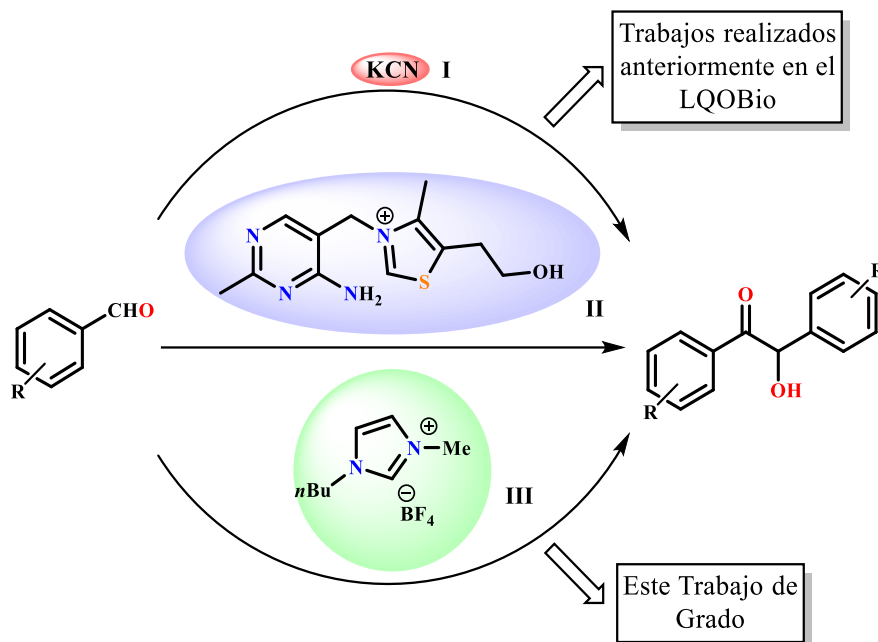
5.1 Estudio de las condiciones óptimas de reacción para la síntesis de las 1,2-diaril-2-hidroxiestanonas 2a-e, empleando una modificación de la reacción de condensación benzoínica: influencia de la carga catalítica

Como se expuso anteriormente, diversas metodologías se han desarrollado para la formación de las aciloínas, entre las cuales se encuentran el acoplamiento reductivo de aldehídos promovido por el sistema catalítico Cu(I)/Sm(Liu *et.al.*, 2014), la reducción quimioselectiva de 1,2-dicetonas(Procuranti & Connon, 2007), la α -hidroxilación de etanonas disustituidas(Hamed *et.al.*, 2012), la α -oxidación de silil-enol éteres(Susanto & Lam, 2011), la 1,2-adición de ácidos borónicos a 1,2-dicetonas(Zhu *et.al.*, 2012), la cetohidroxilación de olefinas(Plietker, 2004), la condensación benzoínica(Villamizar-Mogotocoro & Urbina-González, 2018), o por medio de la formación de cianohidrinias a partir de aldehídos, y la subsecuente adición nucleofílica de un anión acilo equivalente.(Reddy, Hymavathi, & Swamy, 2013)

Desde hace algunos años, el LQOBio ha incluido dentro de sus líneas de investigación el estudio de la síntesis, caracterización y reactividad del fragmento α -hidroxicarbonílico (-carboxílico), a través de diferentes estrategias sintéticas, de las cuales resalta la reacción de condensación benzoínica.(Leon Rojas, A, 2015; Marin, 2011) Teniendo en cuenta esto, se llevó a cabo una modificación sustancial de las dos metodologías clásicas que se han establecido: la primera de

1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS

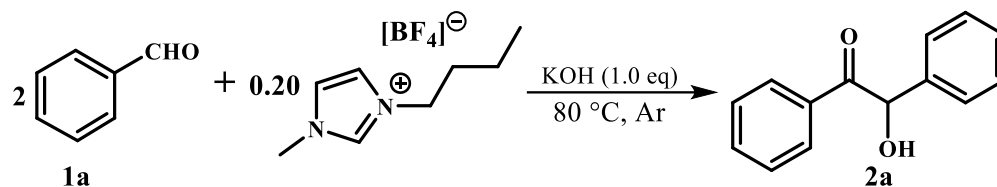
ellas implica el uso del ion cianuro (empleando principalmente KCN) **I**, y la segunda involucra el cloruro de tiamina **II** (primer NHC empleado en este tipo de reacciones) como mediadores de la condensación. En el marco de este Trabajo de Grado, se empleó el tetrafluoroborato de 1-butil-3-metilimidazolio, [Bmim]BF₄ **III**, un líquido iónico de tipo *N*-heterociclocarbeno, el cual actuó como catalizador y disolvente (a la vez) en la reacción (Esquema 10).



Esquema 10. Comparativa entre las diferentes metodologías empleadas en el LQOBio para acceder a benzoínas.

A partir de estas nuevas condiciones se esperaba optimizar los resultados obtenidos previamente en cuanto a rendimientos y tiempos de reacción e inclusión de principios de la química verde. Se utilizó el benzaldehído como sistema modelo, un sustrato económico y ampliamente usado en la optimización de condiciones para esta reacción. Teniendo en cuenta la metodología reportada anteriormente en el LQOBio, se empleó una carga catalítica inicial de 20 mol% del [Bmim]BF₄ y un equivalente (1.0 eq.) de KOH para activar el respectivo catalizador, bajo condiciones de atmósfera de argón (Esquema 11).

1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS



Esquema 11. Reacción modelo para la evaluación de las condiciones óptimas de reacción.

En la Tabla 1 se muestran los resultados obtenidos para la síntesis. Se empleó benzaldehído nuevo (99% pureza, PanReac®), partiendo de las mismas cargas catalíticas en ensayos sucesivos, las cuales se fueron disminuyendo de forma gradual de 20 mol% (experimentos 1 y 2) hasta un mínimo de 2.5 mol%, evidenciando la reproducibilidad de la reacción en la síntesis de **2a**, en donde los mejores rendimientos alcanzados estuvieron sobre 70% (experimentos 2-5). La carga catalítica para la cual se evidenció el mejor de los resultados fue del 5 mol% en un tiempo breve (15 minutos, experimento 4); cuando se disminuyó la carga del catalizador a la mitad, se observó una disminución considerable en el rendimiento de la reacción (experimento 5, 2.5 mol%).

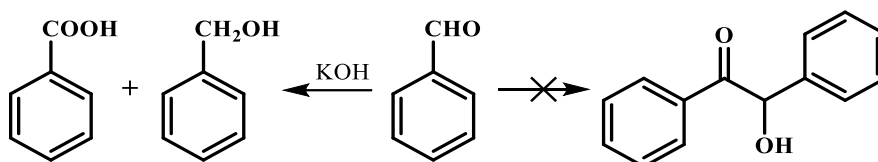
Tabla 1. Resultados de las diferentes condiciones evaluadas en la síntesis de la 1,2-difenil-2-hidroxi-etanona (benzoína) **2a**.

Experimento	Catalizador	Carga (mol%)	Tiempo (min)	Temperatura (°C)	Rto (%)
1		20	15		50
2		20	25		71
3	[Bmim]BF ₄	15	25	80	75
4		5	15		78
5		2.5	15		47

Los rendimientos moderados obtenidos de la síntesis se debieron a la oxidación del precursor **1a**. Esto se fundamenta en que el benzaldehído es fácilmente oxidable a su derivado ácido cuando no se encuentra protegido de manera adecuada (condiciones de atmósfera inerte), lo que causa un desplazamiento en el equilibrio de reacción hacia los productos de oxidación-reducción del tipo

1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS

Canizzaro (ver Esquema 12), es decir, cuando se trabaja con condiciones muy básicas (en nuestro caso se empleó KOH), obteniendo el correspondiente ácido benzoico. Lo anterior fue corroborado por cromatografía de capa fina cuando se llevó a cabo el correspondiente control de la reacción. Cabe aclarar que estos productos de oxidación-reducción no fueron aislados ni estudiados.



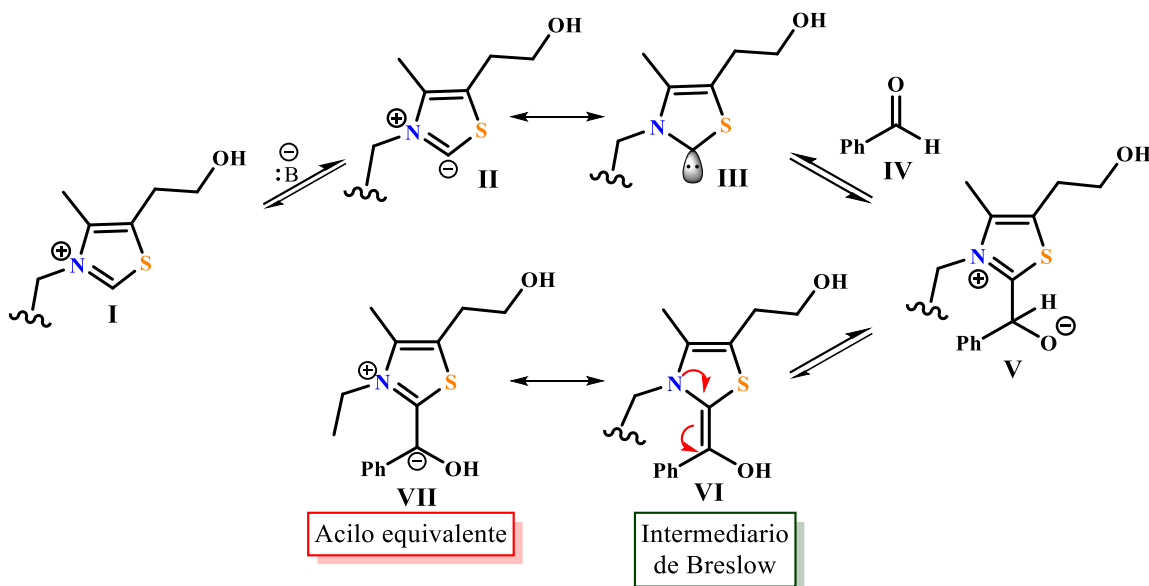
Esquema 12. Productos de oxidación-reducción de *Canizzaro*.

La estrategia de la catálisis tipo *umpolung* abarca todos los métodos que hacen que las moléculas orgánicas reaccionen de manera inversa en comparación con la reactividad impulsada por su polaridad innata. Este concepto entró en el campo de la organocatálisis cuando se reconoció que los carbenos *N*-heterocíclicos podían proporcionar el acceso catalítico a aniones acilo equivalentes desde sus directos precursores carbonílicos. Desde entonces, se han realizado enormes esfuerzos para desarrollar una amplia variedad de reacciones catalizadas por NHCs. Además, los desarrollos de investigaciones más recientes han demostrado que otras familias de organocatalizadores también pueden mediar transformaciones en las que está involucrada la inversión de polaridad.

La reacción de condensación benzoínica catalizada por NHCs no solo tiene un alto valor sintético (Bugaut & Glorius, 2012; De Sarkar, Biswas, Samanta, & Studer, 2013; Dröge & Glorius, 2010; Grossmann & Enders, 2012; Kluger & Tittmann, 2008; Marion, Díez- González, & Nolan, 2007), sino que también ha desafiado a generaciones de químicos-físicos orgánicos con sus características mecanísticas. (Barletta, Zou, Huskey, & Jordan, 1997; Y.-T. Chen, Barletta, Haghjoo, Cheng, & Jordan, 1994; He & Xue, 2011; White & Leeper, 2001) Desde el trabajo

1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS

inicial de *Breslow* sobre la naturaleza catalítica de la sal de cloruro de tiamina, (*Breslow*, 1958) el estudio de los procesos que involucran un anión acilo ha sido un área de gran interés. Sobre la base de su estudio, *Breslow* describió que el fragmento tiazolidínico de la tiamina **I** podría ser desprotonado en condiciones relativamente suaves, formando un iluro **II** o carbeno **III** (ver Esquema 13). La reacción de esta especie activa con una unidad de ácido pirúvico en sistemas biológicos, o un aldehído **IV**, daría lugar a un enamínol **VI** de carácter nucleofílico (zwitterion acilo **VII**), similar al mecanismo propuesto originalmente por *Lapworth* de la reacción de condensación benzoínica catalizada por el ion cianuro. Desafortunadamente, *Breslow* no pudo aislar este intermedio propuesto, hecho que significó la conversión del *intermediario de Breslow* en un “fantasma de caza” durante los años posteriores.



Esquema 13. Base mecanística propuesta por *Breslow* y posteriormente demostrada por *Berkessel* para la formación del intermediario enamínol.

Berkessel y colaboradores, en 2012 y 2013, publicaron estudios de RMN de ^1H , ^{13}C y de difracción de rayos X de monocristal para una serie de 2,2-diaminoenoles (*intermediarios de Breslow*) obtenidos a partir de *N*-heterociclocarbenos de imidazol e imidazolidina. El notable

1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS

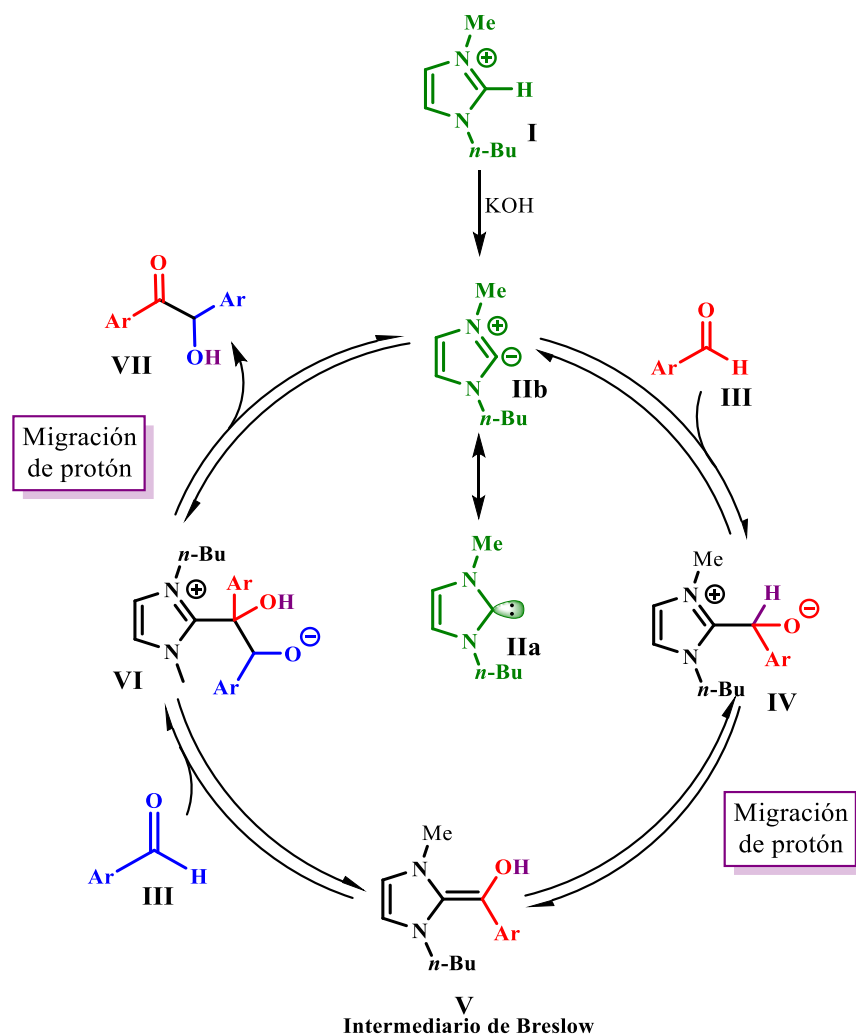
estudio de *Berkessel* proporcionó los datos que vinculan el enamino con la formación de la benzoína. Sin embargo, los pasos elementales del ciclo catalítico aún ofrecen espacio para la discusión: la fuerza motriz que impulsa la transformación del zwitterion **II** en el enamino **VI**; la 1,2-migración de hidrógeno para dar formación al propio *intermediario de Breslow*; la posibilidad de un ciclo catalítico de tipo radicalario *SET* (single electron transfer) ha sido objeto de estudio adicional. (Rehbein, Ruser, & Phan, 2015)

Con base en el trabajo de *Breslow*, el trabajo de *Berkessel* y sus colaboradores, y respecto al mecanismo de reacción, en el Esquema 14 se postula que el primer paso involucra la formación *in situ* del carbeno **IIa** por desprotonación de la sal de imidazolio **I**, dando paso a la formación del iluro **IIb**. La adición nucleofílica de **II** a una molécula de arilaldehído **III** conlleva a la formación de **IV**, el cual, seguido por una migración de protón, proporciona un intermediario de tipo hidroxienamina **V**, denominado *intermediario de Breslow*, en el que el átomo de carbono electrofílico del aldehído adquiere un carácter nucleofílico (*umpolung*). A continuación, tiene lugar el ataque de **V** a otra molécula de aldehído **III** para generar **VI** como un intermediario tetraédrico, el cual transfiere un hidrógeno para subsecuentemente formar la benzoína **VII**, y liberar el catalizador **II**.

Apoyados en los resultados obtenidos en la búsqueda de las condiciones óptimas de reacción, se seleccionó la carga del catalizador adecuada en nuestra investigación (5 mol%) (Tabla 1, experimento 4). Esto permitió obtener la benzoína deseada **2a** con un rendimiento del 78%, en condiciones de reacción suaves y tiempos breves (15 minutos). En contraste con el tóxico ion cianuro y el clorohidrato de tiamina empleados en trabajos anteriores, el líquido iónico [Bmim]BF₄ es de fácil manipulación, de baja toxicidad y de fácil separación en el proceso de extracción. La recopilación bibliográfica hecha por los autores de este Trabajo de Grado, acerca de las

1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS

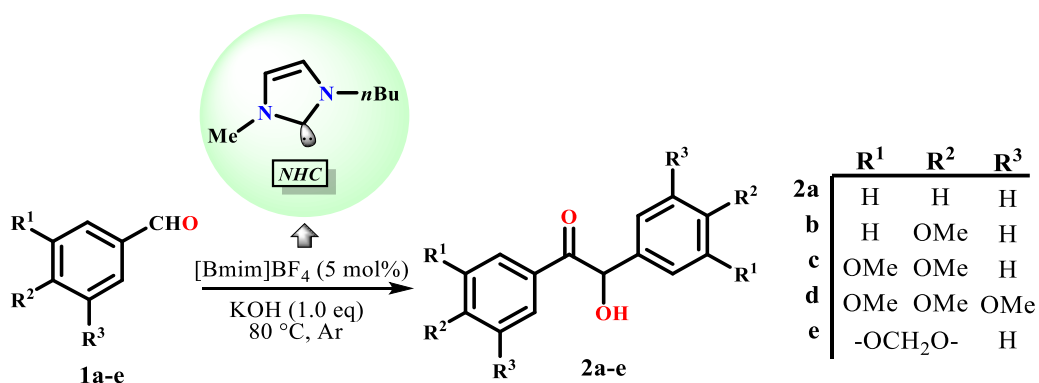
aplicaciones y ventajas del uso de líquidos iónicos que contienen en su composición iones orgánicos de tipo tiazolio, imidazolio y triazolío, cataloga a los líquidos iónicos como catalizadores verdes en las reacciones de condensación benzoínica. (Villamizar-Mogotocoro & Urbina-González, 2018)



Esquema 14. Mecanismo de reacción propuesto para la generación de benzoínas usando el ion 1-butil-3-metilimidazolio como catalizador.

5.2 Preparación y obtención de derivados metoxilados de la 1,2-diaril-2-hidroxi-etanona (benzoína) por modificación de la reacción de condensación benzoínica

Establecidas las condiciones óptimas de reacción, se llevó a cabo la preparación de las respectivas benzoínas metoxi/metilendioxi-sustituidas **2b-e** siguiendo el concepto de la organocatálisis de tipo *umpolung* (Esquema 15). La elección (y la cantidad) de los sustituyentes metoxilo/metilendioxilo en los precursores de partida **1b-e** se hizo con base en la presencia de estos grupos en compuestos de origen natural y sintético que han demostrado tener relevante bio-actividad y un importante uso en el área de materiales foto-electrónicos.



Esquema 15. Síntesis de 1,2-diaril-2-hidroxi-etanonas metoxi-sustituidas catalizada por el líquido iónico [Bmim]BF₄ vía reacción de condensación benzoínica.

Los productos **2a-e** fueron obtenidos como sólidos cristalinos, los cuales presentaron un punto de fusión relativamente alto y bien definido, a excepción de **2c** (veratroína) que se obtuvo como un aceite amarillo. Los rendimientos de reacción obtenidos respecto al precursor fueron moderados (Tabla 2), con tiempos de reacción breves en todos los casos (60 minutos; alcance máximo de la reacción indicado por CCF) y con operaciones de extracción y purificación sencillas. La benzoína **2a** se obtuvo como un sólido blanco amorfo, para los primeros experimentos; luego de su purificación por cromatografía en columna (CC), se determinó llevar a cabo la recrystalización de

1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS

una pequeña fracción del producto usando etanol (EtOH; 96%) para su respectiva toma de punto de fusión. El procedimiento convencional de cristalización usando etanol al 96% se empleó con los demás derivados benzoínicos, y esto facilitó en gran medida la purificación de los demás productos **2b**, **2d-e**, evitando el uso de columnas cromatográficas, el exceso de disolventes, y produciendo un ahorro en el tiempo de purificación.

Tabla 2. Características físicas, tiempos de reacción y rendimientos para la síntesis de los productos **2a-e**.

Comp.	R ¹	R ²	R ³	Tiempo (min)	Estado físico	P.f. (°C)	Rendimiento (%) ^a
2a	H	H	H	15	Agujas incoloras	134	78
2b	H	-OMe	H	20	Agujas incoloras	110	56
2c	-OMe	-OMe	H	30	Aceite amarillo	-	61 ^b
2d	-OMe	-OMe	OMe	60	Agujas incoloras	149	80
2e	-OCH ₂ O-		H	40	Agujas incoloras	119	75

^aRendimiento obtenido después de la cristalización. ^bRendimiento obtenido después de purificación por cromatografía de columna (CC).

Con respecto al efecto de los sustituyentes en los rendimientos de la reacción, se observó que, a excepción de **2a**, el incremento del número de grupos metoxilo en el anillo aromático del arilaldehído condujo a un ligero aumento gradual en los rendimientos de la reacción. El estado de agregación del producto (**2c**; aceite) y de los precursores (**1a-b**; líquidos) no parece tener un papel importante en el transcurso de la reacción. Por otra parte, la diferencia en los rendimientos respecto a **2a** se debe a la naturaleza electrodonadora de los sustituyentes metoxilo del arilaldehído **1b-e**, lo cual hace más reactivo al *intermediario de Breslow* descrito en el mecanismo de reacción propuesto en el Esquema 14.

Al comparar las condiciones de reacción empleadas en el presente Trabajo de Investigación con los respectivos antecedentes del LQOBio para la preparación de las 1,2-diaril-2-hidroxietanonas

1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS

2a-e (ver Figura 8), se comprueba que el mejor método de síntesis es aquel que implica el uso del líquido iónico [Bmim]BF₄, lo cual representa no solo un método ambientalmente favorable, sino una ventaja para nuestro grupo de investigación y para la comunidad interesada en el estudio de este núcleo estructural.

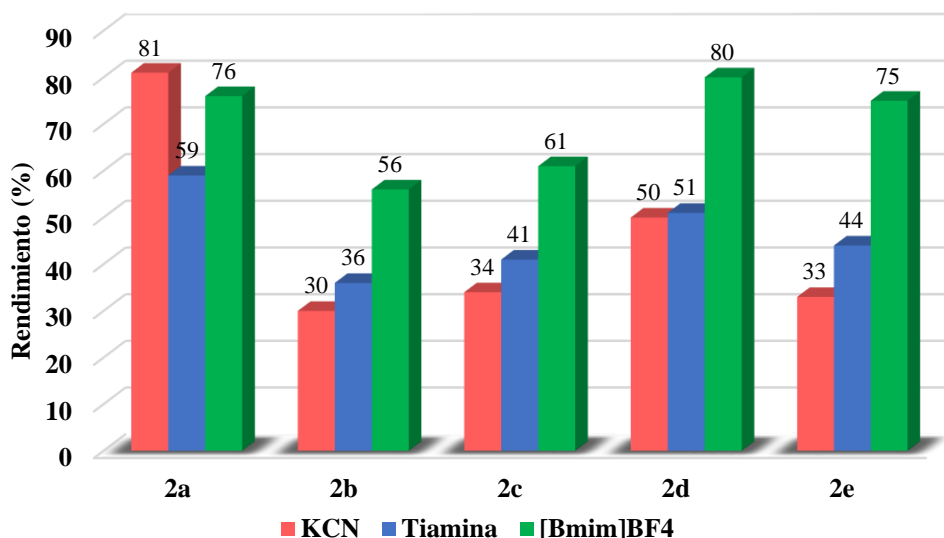


Figura 8. Comparación entre las metodologías anteriormente desarrolladas en el LQOBio (KCN/Tiamina) con la metodología descrita en este Trabajo de Investigación ([Bmim]BF₄).

La metodología establecida sigue algunos de los postulados de la química verde, los cuales se listan a continuación:

1. El uso del líquido iónico [Bmim]BF₄ en la preparación de las 1,2-diaril-2-hidroxietanonas metoxi-sustituidas representa una metodología más amigable con el ambiente, ya que se sustituye el uso del tóxico ion cianuro (CN⁻) (reacción de condensación benzoínica en su versión clásica).
2. La cantidad de catalizador a emplear (5 mol%) supone una ventaja sintética con respecto a las metodologías clásicas, en donde se suelen emplear cargas catalíticas de hasta el 100 mol%.

1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS

3. Los productos obtenidos son de fácil acceso en tiempos de reacción breves (15 a 60 minutos) con rendimientos entre moderados y buenos.
4. Las propiedades de los productos obtenidos permitieron que su purificación fuera en extremo sencilla por el método de cristalización, evitando así el uso de columnas cromatográficas, el gasto excesivo de disolventes y el tiempo propio de la purificación.

5.3 Caracterización estructural de los derivados benzoínicos 2a-e por espectroscopia vibracional (IR Y RAMAN), CG-EM, RMN ¹H, ¹³C-APT, COSY, NOESY, HSQC, HMBC

El análisis por espectroscopía de infrarrojo permitió, en primera instancia, corroborar rasgos estructurales de los núcleos benzoínicos **2a-e** y sus respectivos sustituyentes. La inspección de las señales en los espectros IR exhiben el desplazamiento de la señal en la región de absorción propia del grupo hidroxilo, entre 3469-3403 cm^{-1} , correspondiente a la vibración de tensión (ν) del enlace O-H, principal evidencia de la formación de los productos. El estado de agregación de los compuestos ejerce la influencia esperada sobre la banda correspondiente a la vibración de tensión del grupo O-H; para los compuestos sólidos **2a**, **2b**, **2d** y **2e** se evidenciaron unas bandas agudas a diferencia del único compuesto líquido **2c**, el cual exhibió una banda ancha. La aparición de la banda fuerte y aguda, característica de la vibración de tensión del grupo carbonilo (C-C=O) en 1686-1658 cm^{-1} para todos los miembros de la serie, constituye una evidencia de la condensación ocurrida en la formación del núcleo benzoínico.

La naturaleza alifática de los sustituyentes alquil éteres de los anillos aromáticos se pudo apreciar debido a las bandas de vibración de tensión simétricas y asimétricas en la región

1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS

comprendida entre $2789\text{-}2870\text{ cm}^{-1}$ y $2900\text{-}3001\text{ cm}^{-1}$, respectivamente. Igualmente, la sustitución sobre el anillo aromático de los derivados benzoínicos **2b-e** se pudo apreciar en la región comprendida entre $878\text{-}695\text{ cm}^{-1}$. Todos los compuestos mostraron también bandas de tensión en la región de $3080\text{-}2922\text{ cm}^{-1}$ propias de los enlaces C-H_{Ar} , y -CH . A modo de ejemplo, en la Figura 19 se ilustra la asignación de las bandas de absorción más relevantes en el espectro IR del compuesto **2d**. Los espectros IR de los otros miembros de la serie (**2a-e**) se muestran en los anexos.

Los modos vibracionales activos en los espectros de infrarrojo para los derivados benzoínicos **2a-e** que permitieron corroborar algunos de sus rasgos estructurales característicos más relevantes debido a la información obtenida a partir de estos, se presentan en la Tabla 3.

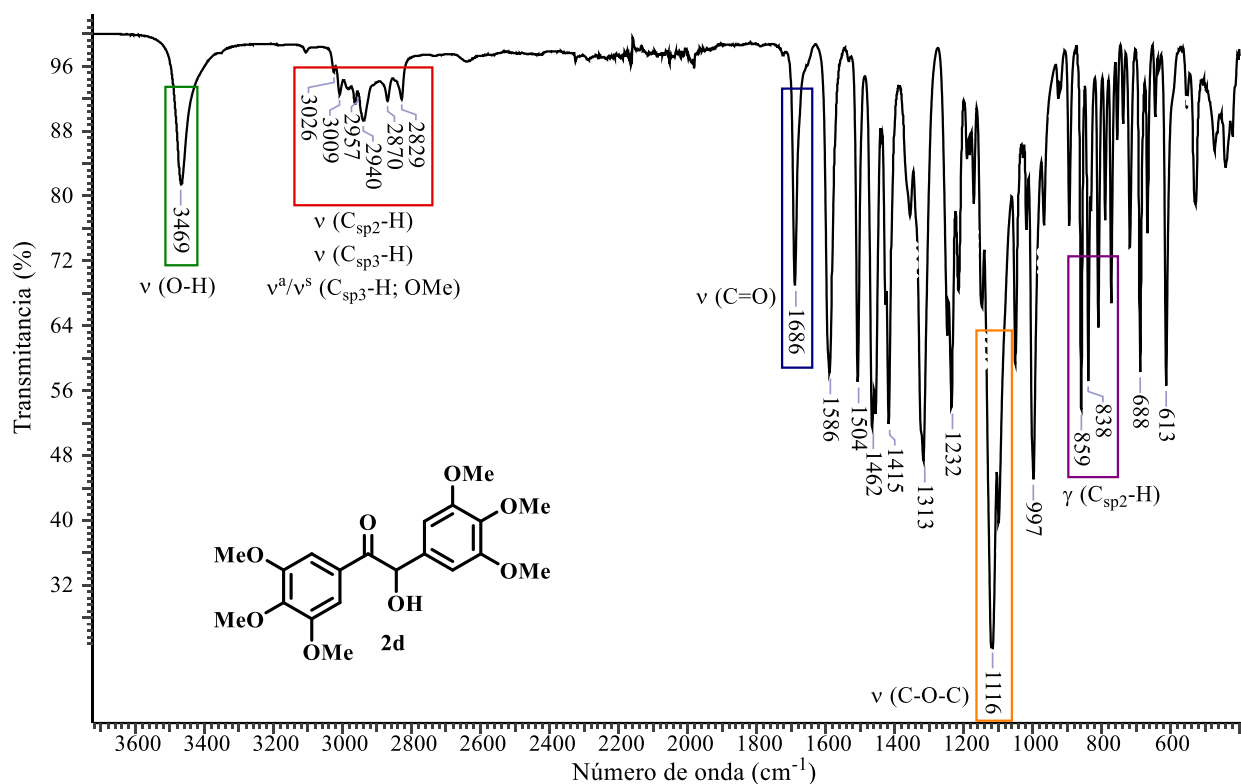


Figura 9. Espectro infrarrojo de la 1,2-bis(3,4,5-trimetoxifenil)-2-hidroxi-etanona **2d**. Se presentan los modos vibracionales más importantes (ν = vibración de tensión; γ = vibración de flexión).

1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS

Tabla 3. Modos vibracionales más relevantes de las benzoínas **2a-e**.

Comp	Bandas de absorción IR (cm ⁻¹)							
	v (O-H)	v (C _{sp2} -H)	v (C _{sp3} -H)	v ^a (C _{sp3} -H; -OMe)	v ^s (C _{sp3} -H; -OMe)	v (C=O)	v (C-O)	γ (C _{sp2} -H _{Ar})
2a	3403, 3377 (w)	3061 (vw)	2934 (vw)	-	-	1678 (m)	1068 (m)	754, 695 (vs, <i>ms</i>)
2b	3464 (vw)	3078 (vw)	2983 (vw)	2939 (vw)	2843 (vw)	1663 (m)	1168 (s)	821 (m, <i>ds</i>)
2c	3455 (vw)	3080 (vw)	Solapada	2937 (vw)	2838 (vw)	1675 (m)	1262 (s)	807, 866 (w, <i>ts</i>)
2d	3469 (vw)	3026 (vw)	3009 (vw)	2957, 2940 (vw)	2870, 2829 (vw)	1686 (w)	1116 (s)	838 (w, <i>ts</i>)
2e	3427, 3411 (w)	3075 (vw)	2988 (vw)	2900 (vw)	2789 (vw)	1658 (m)	1249 (s)	878 (w, <i>ts</i>)

^a: tensión asimétrica; ^s: tensión simétrica; v: vibración de tensión; γ: vibración de flexión fuera del plano; vw: intensidad muy baja (0-20%); w: intensidad baja (21-40%); m: intensidad media (41-60%); s: intensidad fuerte (61-80%); *ms*: anillo de benceno monosustituido; *ds*: anillo de benceno 1,4- disustituido; *ts*: anillo de benceno 1,3,4- trisustituido; *ts*: anillo de benceno 1,3,4,5-tetrasustituido.

Continuando con la identificación de los compuestos obtenidos, se empleó la técnica de cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas CG-EM, utilizando el método de ionización por impacto de electrones (IE) y un detector selectivo de masas (MSD). La información proporcionada por CG-EM permitió avanzar en el proceso de identificación de las moléculas sintetizadas. La combinación de estas dos técnicas permite la separación en fase gaseosa de los componentes de una mezcla en el tiempo, seguida de la confirmación de la identidad de sus componentes a través de la información estructural que ésta suministra. Los perfiles cromatográficos (TIC, corriente iónica total reconstruida) permitieron corroborar la pureza de los compuestos al exhibir una única señal (Anexos A2, B2, C2, D2 y E2). A modo de ejemplo, se presenta el TIC para el compuesto **2b** en la Figura 10.

El análisis de **2a-e** por espectrometría de masas también corroboró su formación, pues los picos de los iones de baja y media intensidad registrados en los espectros de masas coinciden con la masa nominal de cada una de sus fórmulas condensadas (ver Anexos A3, B3, C3, D3 Y E3). A modo de ejemplo, se presenta el espectro de masas del compuesto **2b** en la Figura 11.

1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS

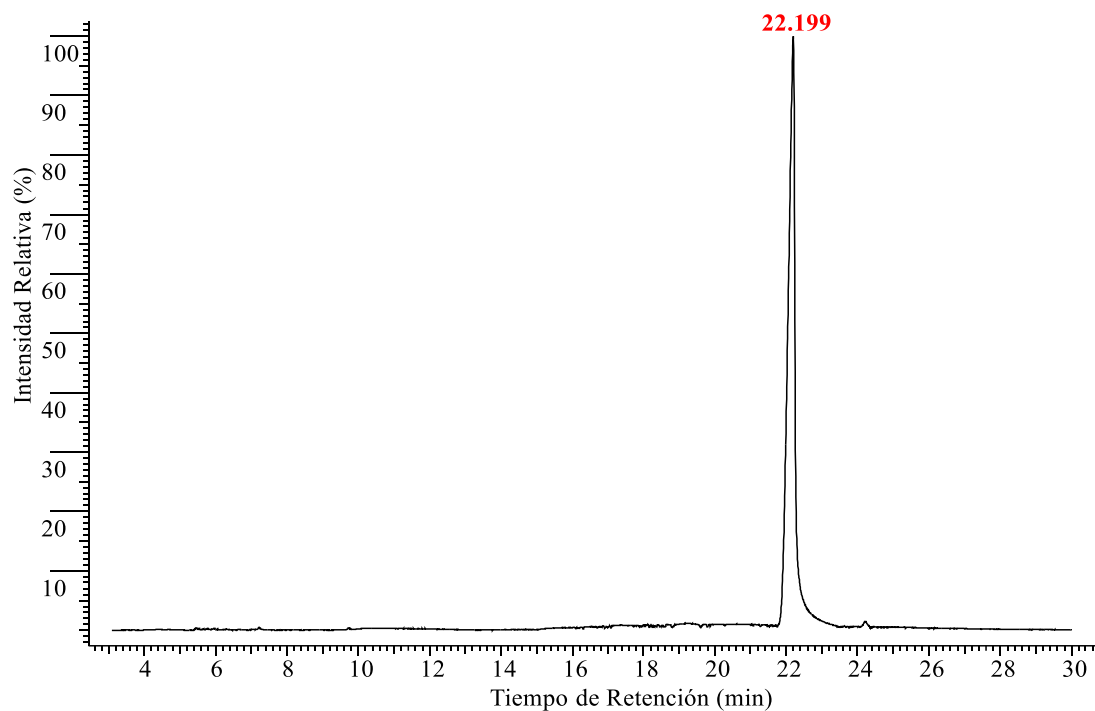


Figura 10. Perfil cromatográfico (TIC) de la *p*-anisoína **2b**. El tiempo de retención en la separación del compuesto se muestra en color rojo (22.199 min).

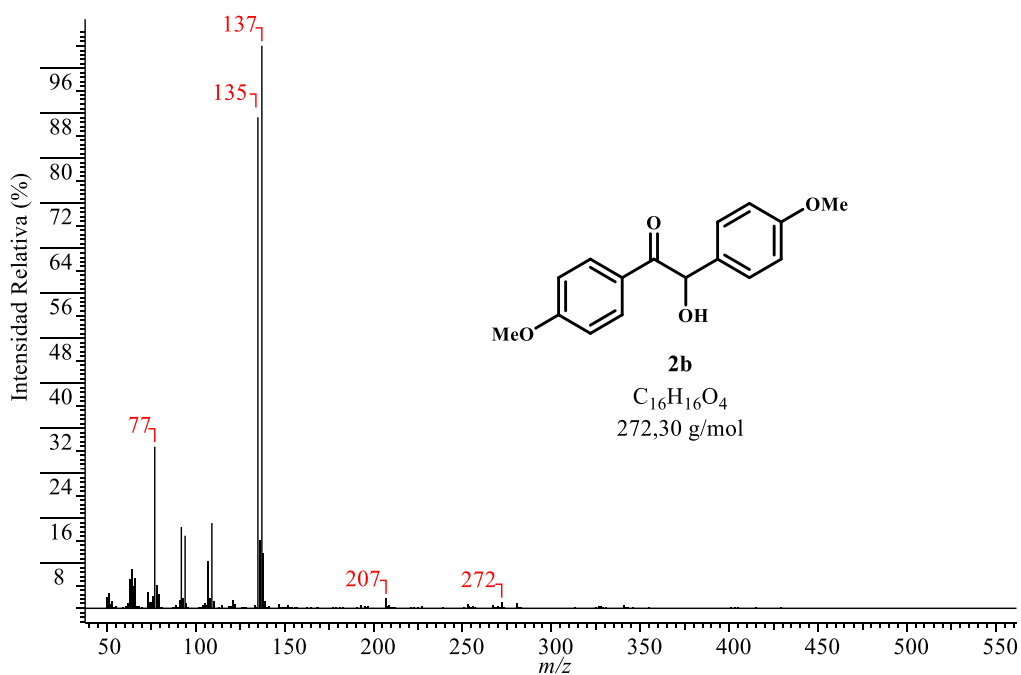
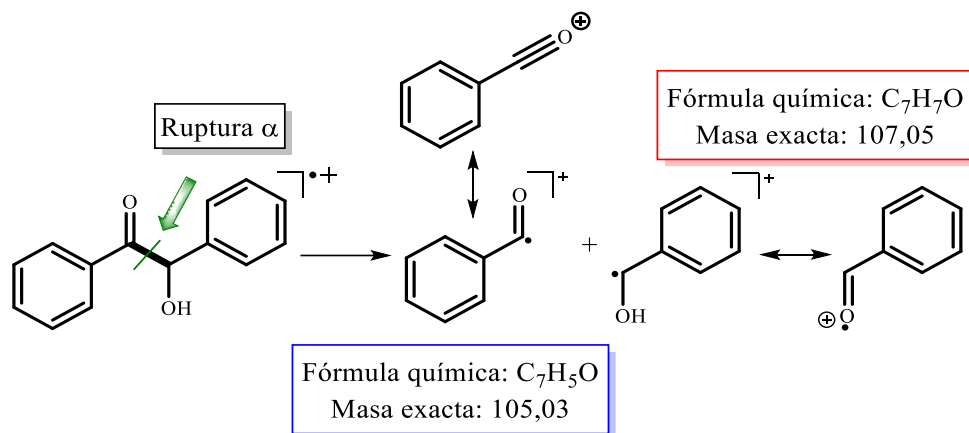


Figura 11. Espectro de masas (IE, 70 eV) de la *p*-anisoína **2b** correspondiente al pico cromatográfico ($t_R = 22.18$ min, *fullscan*).

1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS

Dado el alto grado de similitud estructural, los patrones de fragmentación siguen un esquema característico, el cual comprende la ruptura α del enlace C₁-C₂-OH (Esquema 16). Estos sistemas moleculares contienen todos los elementos estructurales que se consideran como requisitos básicos para que este patrón de fragmentación siga la misma tendencia.



Esquema 16. Proceso de ruptura α para las α -hidroxicetonas dando lugar a la formación de los iones [C₇H₅O]⁺ m/z 105 y [C₇H₇O]⁺ m/z 107, respectivamente.

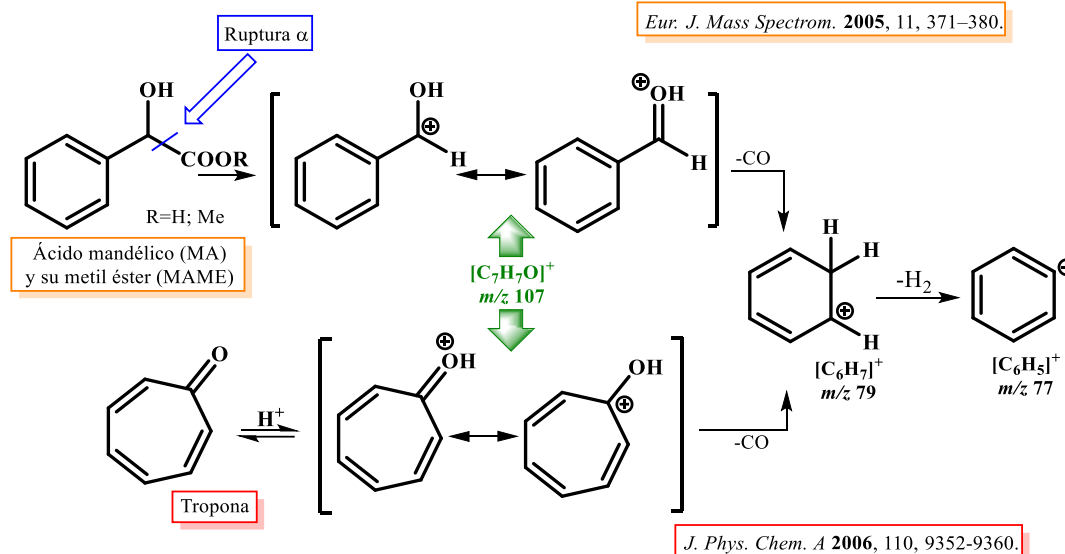
Compuestos que poseen en sus estructuras el fragmento C₆H₅-CHOH (subunidad del alcohol bencílico), como el ácido mandélico y los metil éteres del ácido mandélico, exhiben en sus patrones de fragmentación el mismo comportamiento. El estudio de los espectros de masas de ionización por impacto electrónico (IIE), la descomposición de los iones metaestables (DIM) y las energías de ionización (EI), para el ácido mandélico (MA) y el éster metílico del ácido mandélico (MAME), han demostrado que la ruta principal de fragmentación de los respectivos iones moleculares conduce a la formación de los iones [C₇H₇O]⁺ para ambos casos, los cuales sufren la subsecuente eliminación de CO para dar paso a la formación del ion [C₆H₇]⁺ (bencenonio o anillo de benceno protonado) con relación m/z 79, el cual es correspondiente al observado en el espectro de masas de **2a** en nuestro caso. (Opitz, 2005) Parte de la fuerza motriz de esta eliminación de CO de [C₇H₇O]⁺ es proporcionada por la transferencia de dos átomos de hidrógeno al anillo de benceno,

1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS

la cual está compensada por la, relativamente, baja entalpía de formación del ion $[C_6H_7]^+$, prominente precursor del ion $[C_6H_5]^+$ (catión fenilo).

Los iones $[C_7H_7O]^+$ en estado gaseoso han sido estudiados, además, empleando técnicas de disociación multifotónica infrarroja (IRMPD) utilizando un láser de electrones libres (FEL) en el CLIO (Centre Laser Infrarouge D'Orsay, Francia), en especies como el propio benzaldehído o la tropona (2,4,6-cicloheptatrienona) en su forma protonada utilizando $[C_2H_5]^+$ como ácido de Brønsted. Un número de estructuras potenciales para los iones $[C_7H_7O]^+$ han sido optimizados por estudios *ab initio* de teoría funcional de densidad (DFT) en el nivel de teoría B3LYP/6-31+G (d, p), para los cuales se reportan sus energías relativas y espectros de IR. Sobre esta base, se encontró que los espectros IRMPD de los iones $[C_7H_7O]^+$ muestran características de las especies protonadas en el átomo de oxígeno, sin evidencia de reordenamientos esqueléticos adicionales. Los iones así formados son, por lo tanto, iones de bencilo y de tropilio hidroxisustituidos, respectivamente, miembros representativos de la familia de iones de bencilo \leftrightarrow tropilio, los cuales siguen exactamente el mismo patrón de fragmentación, dando formación a los iones $[C_6H_7]^+$ y $[C_6H_5]^+$ de m/z 79 y 77, respectivamente (ver Esquema 17). (Chiavarino *et.al.*, 2006)

1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS



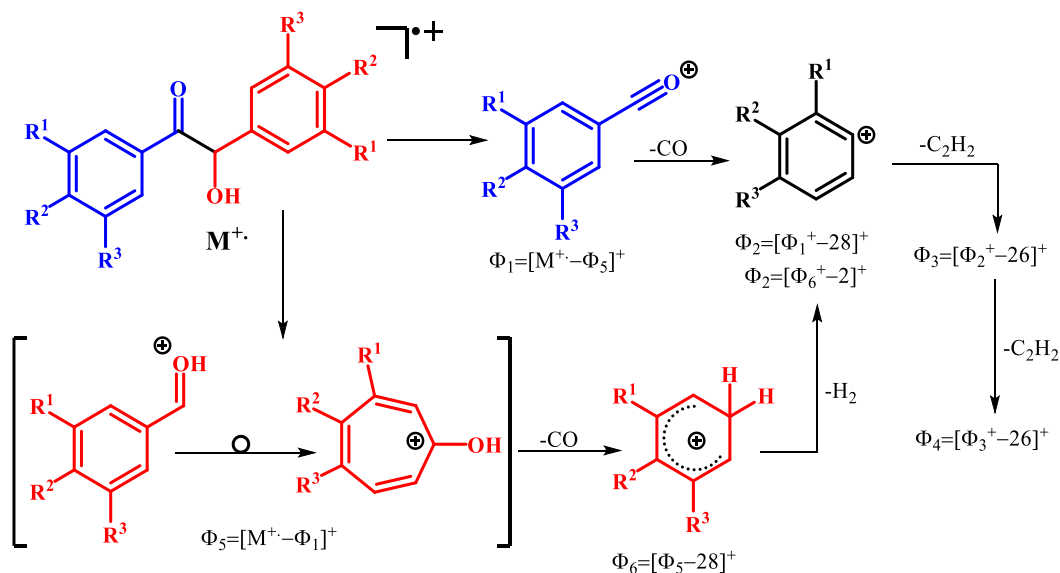
Esquema 17. Patrones de fragmentación que han sido reportados para los derivados del ácido mandélico y la tropona, los cuales derivan en el mismo ion $[C_7H_7O]^+$ de m/z 107, precursor promisorio de los iones $[C_6H_7]^+$ m/z 79 y $[C_6H_5]^+$ m/z 77.

Con base en los trabajos reportados por *Chiavarino* y colaboradores, y *Opitz*, en el Esquema 18 se describen las posibles rutas de fragmentación de los iones moleculares para los derivados benzoínicos obtenidos **2a-e**, las cuales se llevan a cabo a través de dos canales de fragmentación, los cuales convergen en el mismo fragmento Φ_2 ; los iones fragmento más estables y de mayor intensidad en el espectro de masas (pico de base) para estos compuestos dan origen a Φ_1 y Φ_5 del tipo oxofenilmetilio y bencilidenoxidonio (benzaldehído protonado o tropona protonada), respectivamente. El ion fragmento Φ_1 , al perder monóxido de carbono, se transforma en el ion fenilo Φ_2 . Por un segundo canal de fragmentación, el ion fragmento Φ_5 de tipo benzaldehído protonado $[C_7H_7O]^+$, sufre un reordenamiento para formar el ion del tipo tropilio, el cual en su forma tautomérica (tropona) pierde monóxido de carbono y da paso a la formación del ion fragmento Φ_6 del tipo bencenonio (benceno protonado), el cual, a su vez, sufre la pérdida de una molécula de hidrógeno y produce el ion fragmento Φ_2 . La eliminación subsecuente de compuestos neutros de los iones fragmento Φ_2 y Φ_3 ($-C_2H_2$) proceden a generar las demás señales observadas

1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS

para estos compuestos (ver espectros de masas, Anexos). Esta es una ruta de fragmentación que ha sido propuesta anteriormente por *Klasinc* y colaboradores. (Klasinc, Stefanović, Adam, & Güsten, 1976) Las intensidades de los iones moleculares y de los iones fragmento para cada uno de los compuestos sintetizados están reportadas en la parte experimental y se condensan en la Tabla 4.

La similitud estructural de los derivados benzoínicos obtenidos **2a-e** permitió correlacionar en todos los espectros de masas la formación de los iones fragmento descritos en el Esquema 18 propuesto para éstos. En la Tabla 4 se presentan los valores de relación m/z , junto con las intensidades relativas correspondientes para cada ion fragmento. En los espectros de masas para estos compuestos no se evidenció con alta intensidad la formación del ion molecular (M^+), probablemente debido a que estos iones son muy inestables (tienen un tiempo de vida media menor que el tiempo requerido para arribar desde la fuente de ionización al detector). (Silverstein, Webster, & Kiemle, 2005)



Esquema 18. Ruta de fragmentación propuesta para las 1,2-diaril-2-hidroxi-etanonas **2a-e**.

1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS

Tabla 4. Relación masa/carga (m/z) de los respectivos iones moleculares obtenidos a partir del espectro de masas de las benzoínas **2a-e** y sus correspondientes porcentajes de intensidad relativos.

Comp.	Fórmula molecular	P.M (g/mol)	EM [M^{+}] m/z (%)	$\Phi_1 m/z$ (%)	$\Phi_2 m/z$ (%)	$\Phi_3 m/z$ (%)	$\Phi_4 m/z$ (%)	$\Phi_5 m/z$ (%)
2a	C ₁₄ H ₁₂ O ₂	212.24	212 (1)	105 (100)	77 (57)	51 (16)	107 (49)	79 (28)
2b	C ₁₆ H ₁₆ O ₄	272.30	272 (1)	135 (87)	107 (8)	81 (1)	137 (100)	109 (15)
2c	C ₁₈ H ₂₀ O ₆	332.35	332 (1)	166 (100)	138 (2)	---	165 (63)	137 (5)
2d	C ₂₀ H ₂₄ O ₈	392.40	392 (1)	195 (100)	167 (1)	141 (1)	197 (87)	169 (70)
2e	C ₁₆ H ₁₂ O ₆	300.26	300 (1)	149 (75)	121 (25)	95 (1)	151(100)	123 (14)

A partir de la anterior información de IR y CG-EM, y la posterior interpretación de los espectros de resonancia magnética nuclear, se corroboró inequívocamente la identidad completa de cada uno de los productos de condensación benzoínica **2a-e**. A continuación, se presentará una descripción detallada de la asignación de cada una de las señales registradas en los espectros de RMN ¹H y RMN ¹³C-APT, y sus correlaciones homonuclear y heteronuclear registradas en los espectros bidimensionales COSY, NOESY, HMBC y HSQC.

La asignación detallada de las señales de todos los hidrógenos de los derivados **2a-e** se realizó de la siguiente manera: para los compuestos **2b-d**, el doblete (d) centrado en 5.35-5.89 ppm, fue asignado al protón metínico en la posición α respecto al grupo carbonilo; este hidrógeno presenta constantes de acoplamiento de 5.35-6.00 Hz, que son valores para el acoplamiento vecinal con el hidrógeno del grupo hidroxilo. En el caso de los compuestos **2a** y **2e**, dicha señal no presenta el mismo desdoblamiento por interacción con el hidrógeno del OH, y se encuentra centrada en 5.76-5.97 ppm como un singlete (s). Así mismo, para los compuestos **2b-d**, el doblete (d), centrado en 4.60-4.66 ppm, fue asignado al hidrógeno hidroxílico; éste presenta las mismas constantes de acoplamiento de 5.35-6.00 Hz, valores éstos que corresponden al acoplamiento vecinal con el hidrógeno metínico. Para los derivados **2a** y **2e**, dicha señal se encuentra como un singlete ancho (br s), centrada en 4.57-4.61 ppm. La razón por la cual estas señales se presentan como singletes

1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS

anchos es debido a la existencia de un enlace de hidrógeno de carácter intramolecular con el oxígeno del carbonilo adyacente, siendo así, que el hidrógeno no está localizado en el átomo de oxígeno del grupo hidroxilo de una molécula individual el tiempo suficiente para ser afectado por el hidrógeno metínico. (Silverstein *et.al.*, 2005) Otro hecho que merece tener mención es el ligero efecto protector que ejercen los sustituyentes en el anillo B (el sistema aromático adyacente al carbinol) sobre el hidrógeno metínico. Este efecto es mucho menos pronunciado en el hidrógeno hidroxílico cuyo valor de desplazamiento químico es casi constante para todos los compuestos ($\Delta\delta \pm 0.02$ ppm). A campo ligeramente más alto, centrado en 3.74-3.86 ppm, se observan las señales correspondientes a los sustituyentes metoxilo de los anillos aromáticos A y B de las benzoínas, todas éstas como singuletes (singuletes aparentes en el caso de **2d**), a excepción de las señales correspondientes a los sustituyentes de **2e**, las cuales aparecen centradas en 5.90-6.01 ppm. En la zona aromática de los espectros se registran de dos a cuatro señales (6.52-7.92 ppm), cuyas multiplicidades dependen del grado de sustitución del anillo de benceno. En la parte experimental y en la Tabla 5 se reportan los desplazamientos químicos y las constantes de acoplamiento de todos los hidrógenos presentes en las moléculas **2a-e**. Como un ejemplo representativo, en la Figura 12 se reproduce el espectro de RMN ^1H del derivado **2d** con las asignaciones de todos sus hidrógenos y las integrales para cada una de las señales registradas.

1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS

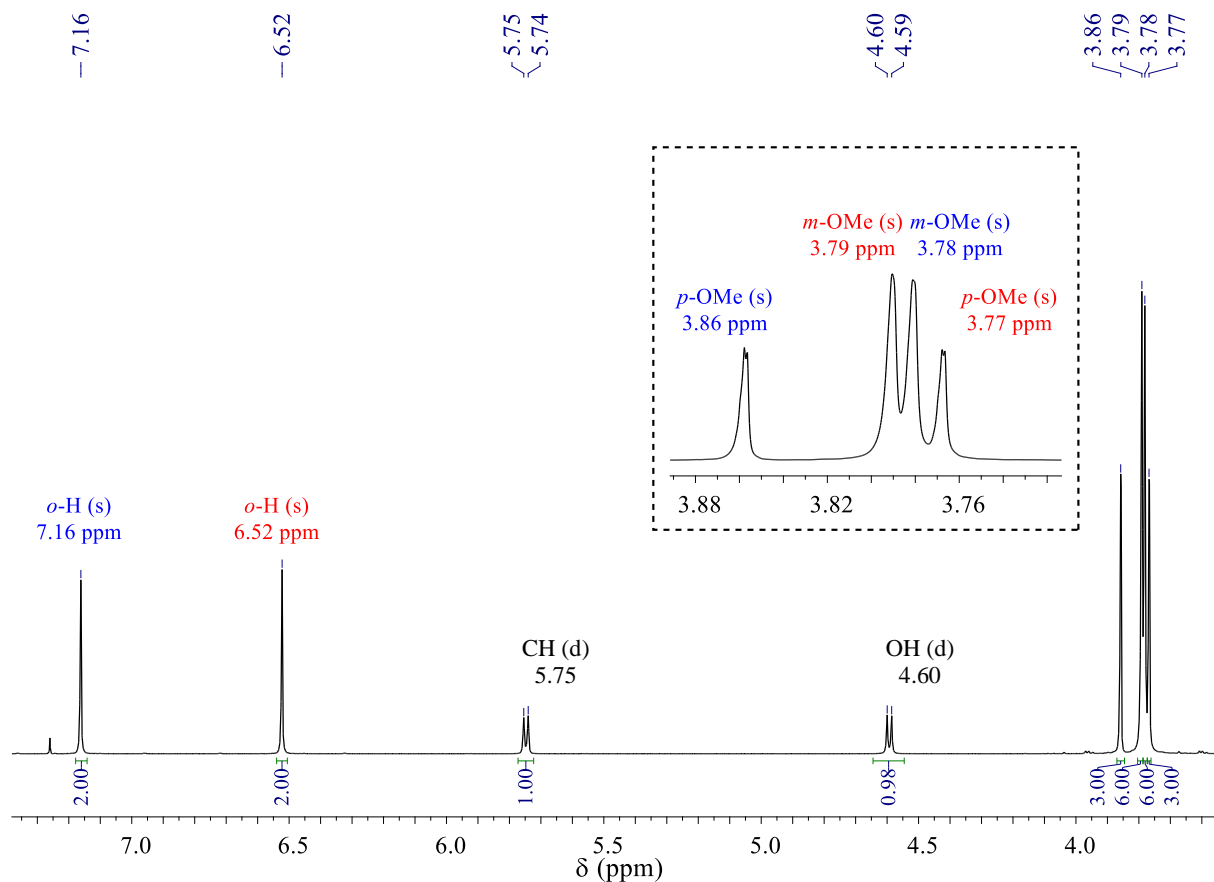


Figura 12. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de la hexametoxibenzoína **2d**.

En la región aromática del espectro se observan las señales correspondientes a los hidrógenos en las posiciones *orto* de los anillos A y B como singletes (7.16 ppm para el hidrógeno *orto* del anillo A; 6.52 ppm para el hidrógeno *orto* del anillo B). Se asignaron las señales de los hidrógenos metínico e hidroxílico como dos dobletes (5.75 ppm para el hidrógeno metínico; 4.60 para el hidrógeno hidroxílico). Por último, como se observa en la expansión de la zona comprendida entre 3.76–3.88 ppm, se asignan las señales correspondientes a los sustituyentes metoxilo de los anillos aromáticos. Las señales asignadas a los hidrógenos metílicos de los sustituyentes en las posiciones *para* de los dos anillos aromáticos A y B (3.86 ppm, -OMe anillo A; 3.77 ppm -OMe anillo B) presentan un pequeño desdoblamiento. Este hecho se asemeja al observado anteriormente por Lemire y colaboradores (Schaefer, Sebastian, Lemire, & Penner, 1990), en 1990, en su estudio

1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS

conformacional para el 1,2-dimetoxibenceno, donde las señales de ^1H -RMN de los sustituyentes metoxilo del anillo aromático presentaron un desdoblamiento al cual los autores atribuyen como una constante de acoplamiento de largo alcance a siete enlaces (7J) de magnitud 0.043 Hz por interacción entre los hidrógenos metílicos (OMe) con el hidrógeno en posición *para* respecto al sustituyente. Cabe mencionar que este estudio conformacional es el único que se encuentra reportado en la literatura química especializada para esta clase de compuestos metoxi-sustituídos, y se destaca su importancia debido a que es la base para el razonamiento que se plantea a continuación:

En el caso de la benzoína **2d** las señales de los hidrógenos *orto* de los anillos aromáticos se presentan como singuletes bien definidos, descartándose así la posibilidad de una constante de acoplamiento de largo alcance 6J . Por otro lado, la diferencia entre las frecuencias para cada una de las señales duplicadas es de 0.5 Hz, magnitud que no es observada para ninguna de las demás señales del espectro de RMN; además esta magnitud no es del orden de la constante calculada por *Lemire*. Estas razones, mencionadas anteriormente, son indicativas de la presencia de conformeros estables en solución para los grupos metoxilo de los anillos aromáticos A y B de **2d**, específicamente en las posiciones *para*.

Todas las anteriores asignaciones de los hidrógenos aromáticos y alifáticos se corroboraron inequívocamente con el análisis de los espectros de correlación homonuclear ^1H - ^1H COSY y de correlaciones heteronucleares HMBC (Anexo D) y HSQC (Anexo D). A modo de ejemplo, en la Figura 13 se reproduce la expansión de la zona de campos intermedio y bajo del espectro COSY de **2d**, en el que con una línea de color verde se representa la correlación vecinal que presentan los hidrógenos metínico e hidroxílico.

1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS

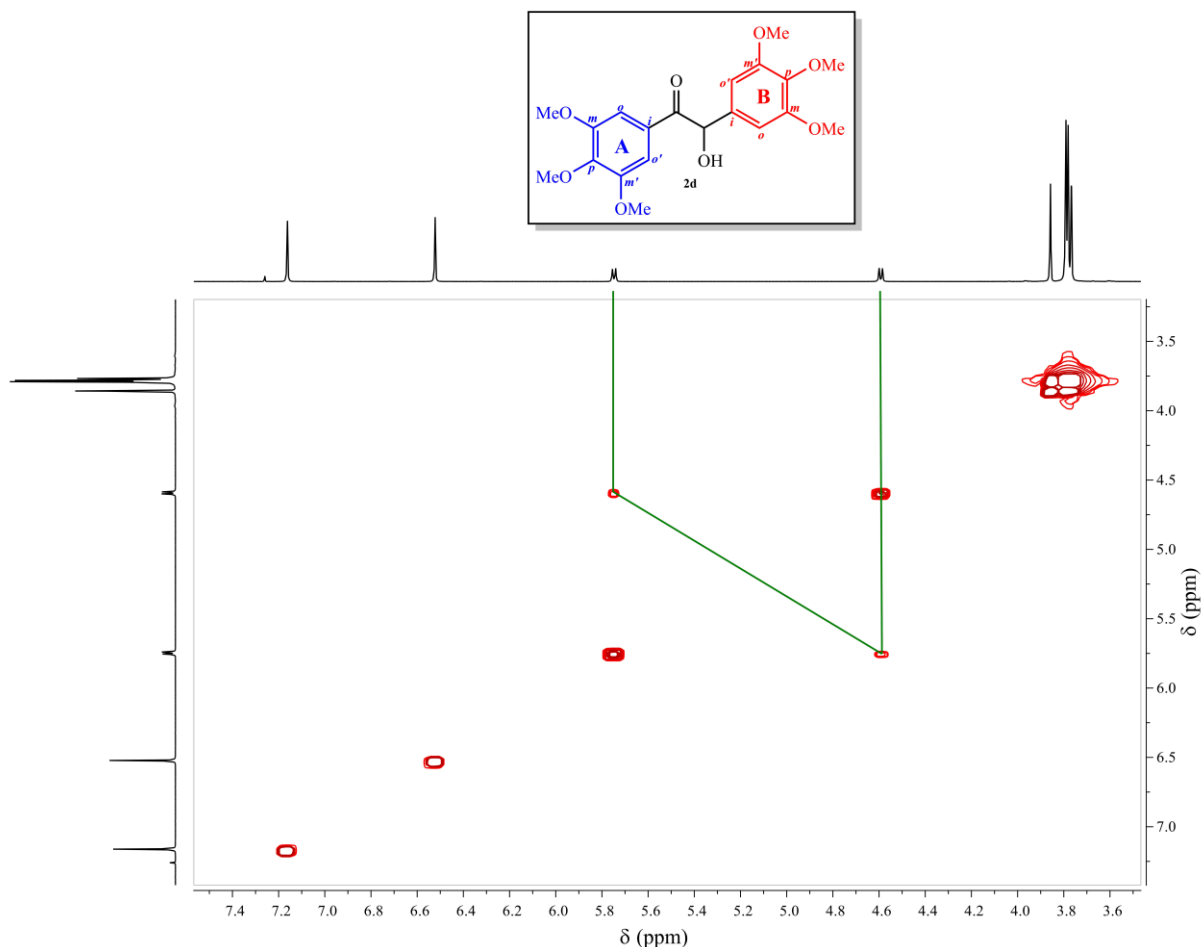


Figura 13. Expansión de la región 3.6-7.4 ppm en F1 y 3.5-7.5 en F2 del espectro ^1H - ^1H COSY de la benzoína **2d**.

Para establecer la asignación de los hidrógenos de los sustituyentes *m*-OMe, *m'*-OMe y *p*-OMe presentes en los dos anillos aromáticos de **2e** se tuvo en cuenta el hecho de que los hidrógenos asignados a las posiciones *orto* presentarían interacciones de tipo *Overhauser* nuclear (NOE) a través del espacio con los hidrógenos correspondientes a los sustituyentes metoxilo en posiciones *meta*; adicionalmente, se esperaba observar la interacción espacial con el hidrógeno metínico y el hidroxílico mostrando algún tipo de orientación conformacional preferencial. (*Organic Structure Determination Using 2-D NMR Spectroscopy*, 2012) Efectivamente esto fue lo que se encontró, ya que para corroborar dichas interacciones entre estos grupos se recurrió a los espectros de correlación espacial NOESY, en los que se registra un *cross-peak* entre las señales de los

1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS

hidrógenos *orto* de cada uno de los anillos A y B con los correspondientes hidrógenos metílicos de los sustituyentes metoxilo en las posiciones *meta*, tal como se puede evidenciar en la expansión de la zona de campos alto (3.75-3.90 ppm en F1) y bajo (6.5-7.5 ppm en F2) del espectro NOESY del derivado **2d** que se reproduce en la Figura 14.

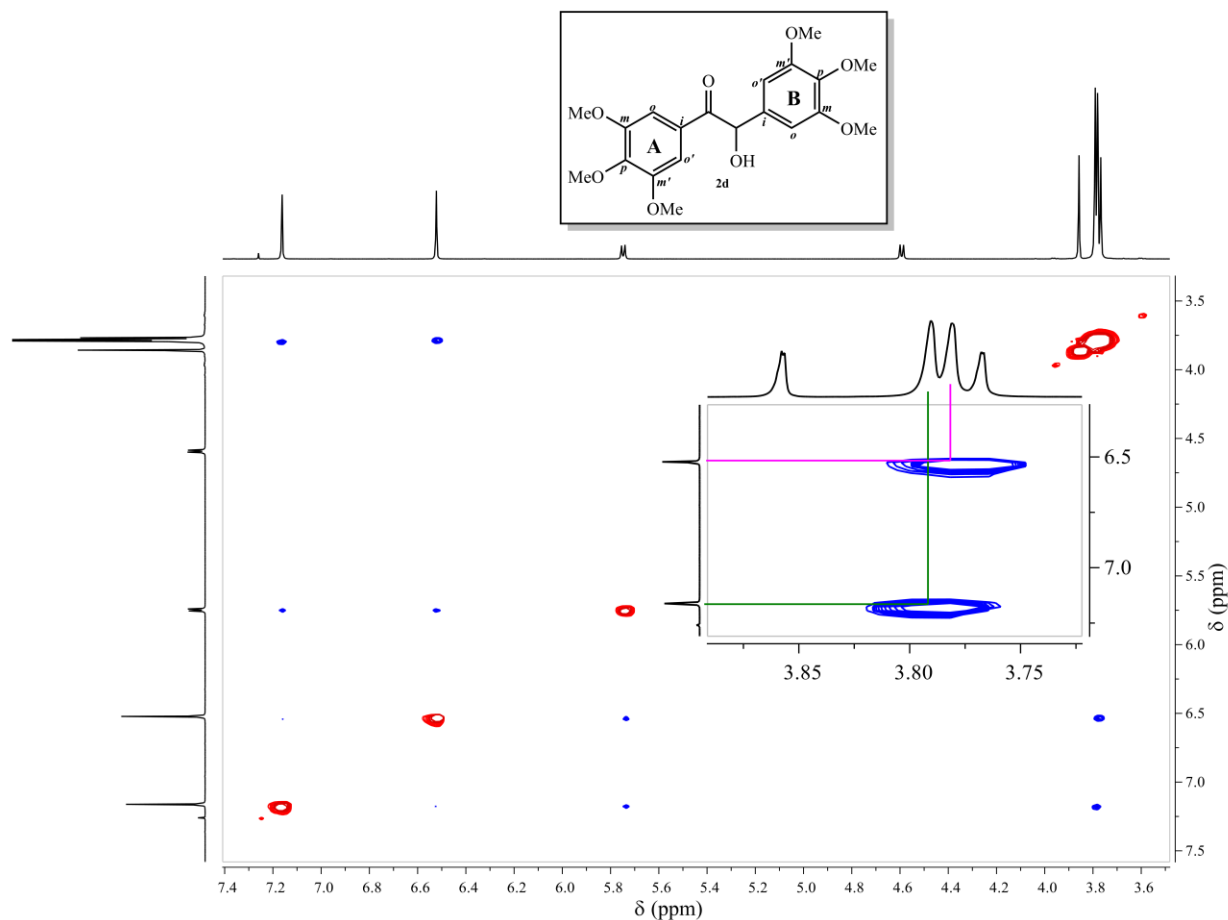


Figura 14. Espectro NOESY, junto con la expansión en la zona de 3.7-3.9 ppm en F1 y 6.5-7.5 ppm en F2, del derivado benzoínico **2d**.

Con ayuda del análisis combinado de los espectros de RMN ^{13}C -APT, HMBC y HSQC se realizó la asignación de cada uno de los carbonos que constituyen los esqueletos carbonados de **2a-e**. Al comparar los espectros de RMN ^{13}C -APT de los derivados benzoínicos obtenidos, se comprueba que en estos últimos se registran las señales de fase positiva correspondientes a los carbonos cuaternarios de los anillos aromáticos A y B, los cuales aumentan proporcionalmente

1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS

con la inclusión de grupos sustituyentes sobre estos últimos. Así mismo, se observa la señal correspondiente al carbono carbonílico en todos los casos a campo bajo y con fase positiva, en 196.8-199.0 ppm, y la otra a campo alto, en 75.29-76.43 ppm, perteneciente al carbono metínico α al grupo carbonilo. En fase negativa se observan a campo más alto los carbonos correspondientes a los grupos metoxilo de los sustituyentes de los anillos aromáticos de los derivados **2b-d**, y a excepción de **2e** para el cual se observan, en fase positiva, las señales de los carbonos metilénicos del fragmento metilendioxi (-OCH₂O-), sustituyente en ambos anillos aromáticos. En la Figura 15 se ilustra el espectro de ¹³C-APT del derivado **2d**.

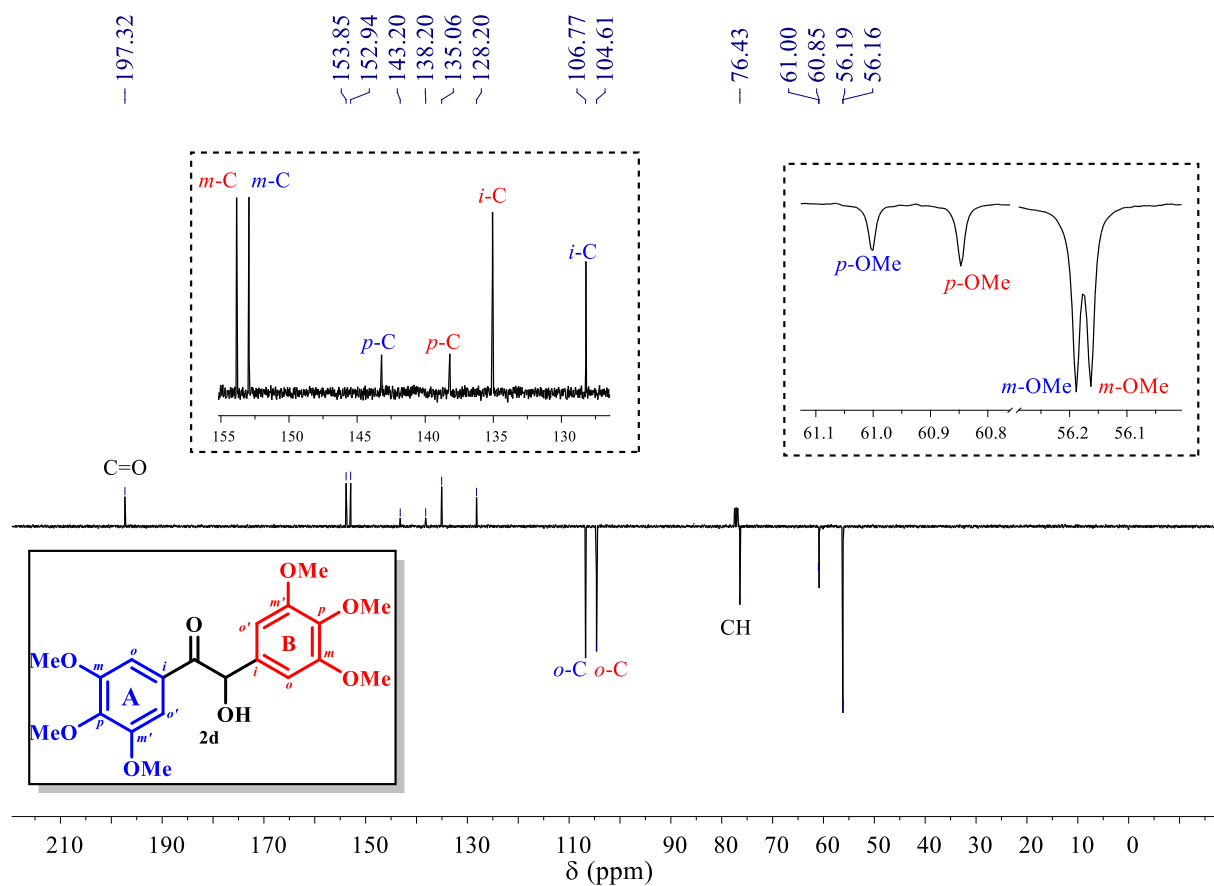


Figura 15. Espectro de RMN ¹³C-APT (CDCl₃, 100 MHz) de **2d**.

1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS

La correcta asignación del carbono metínico se corroboró con el *cross-peak* (línea rosada) que la señal de éste presenta con la señal del hidrógeno asignado como metínico (5.35-5.89 ppm en F1, 80-85 ppm en F2) en el espectro de HSQC, ver Figura 16. Así mismo, se asignaron correctamente los carbonos *orto* de cada uno de los anillos aromáticos con el *cross-peak* (línea azul para el hidrógeno-carbono del anillo A; línea roja para el hidrógeno-carbono del anillo B) que presentan las señales de éstos con los protones asignados a esta misma posición (6.4-7.2 ppm en F1, 100-110 ppm en F2). Adicionalmente, se logró asignar el grupo de señales de los carbonos metílicos de los sustituyentes metoxilo en las posiciones *para* de los dos anillos con las dos señales de los hidrógenos correspondientes (*cross-peak*, líneas verdes) en la región de 3.6-4.0 ppm en F1 y 50-65 ppm en F2. Por último, se asignó un grupo de señales a los carbonos en las posiciones *meta* con el *cross-peak* ilustrado con una línea negra en la misma región (3.6-5.0 ppm en F1 y 50-65 ppm en F2).

1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS

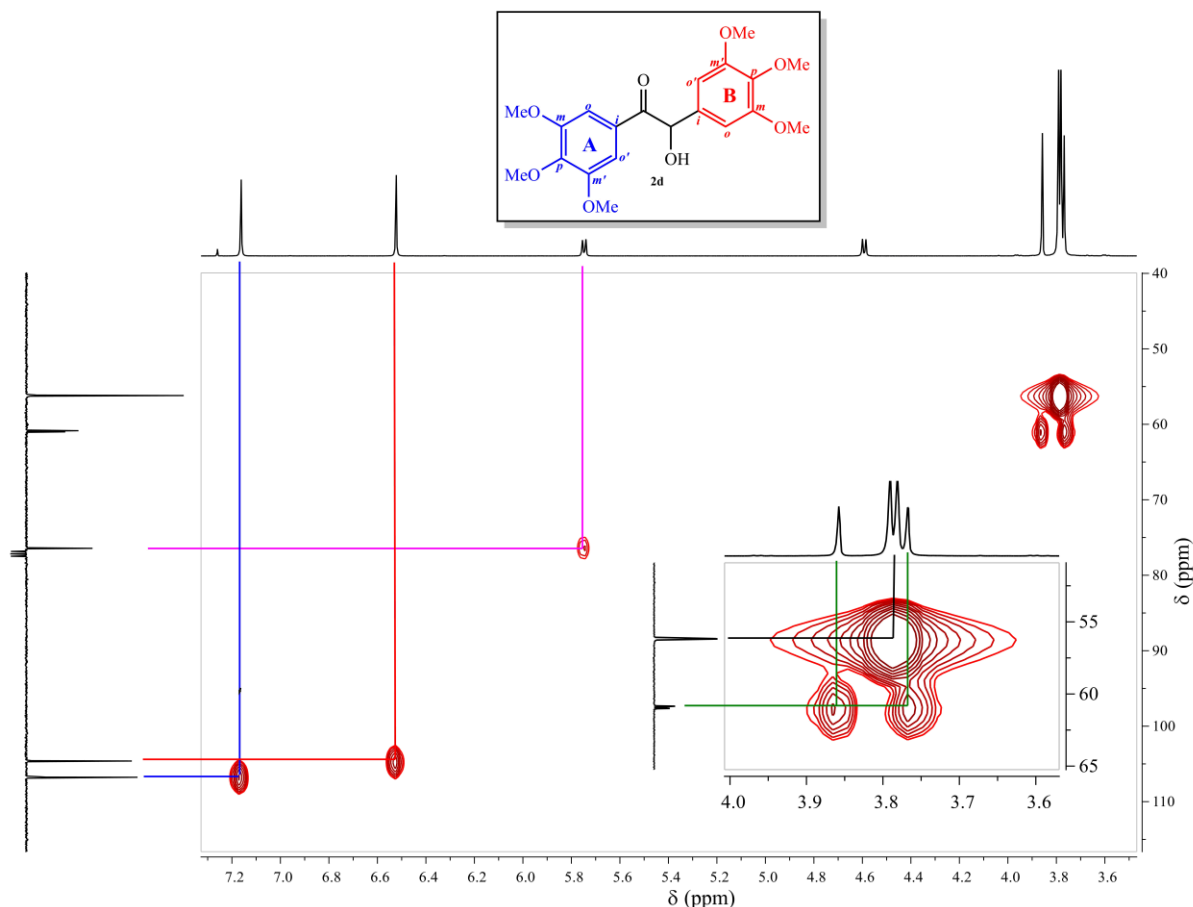


Figura 16. Espectro de RMN de correlación heteronuclear HSQC, junto con la expansión de la zona 3.6-4.0 ppm en F1 y 50-65 ppm en F2, del derivado **2d**.

En último lugar, la elucidación estructural culminó con el análisis del espectro HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Correlation). Dada la capacidad del experimento de revelar las interacciones entre los núcleos ^1H - ^{13}C a través de dos o más enlaces (predominantemente a dos y tres enlaces), fue posible ratificar la coherencia en la asignación realizada, observando en el espectro los principales acoplamientos a largo alcance. A su vez, la asignación inequívoca de los carbonos cuaternarios de los anillos aromáticos (**2b-e**) se corroboró con los *cross-peaks* que la señal de éstos presenta con las señales de los hidrógenos vecinos y los sustituyentes en el espectro de HMBC. En la Figura 17 se ilustra el espectro HMBC del derivado **2d**. En la parte experimental y en la Tabla 6 se reportan los desplazamientos químicos de los carbonos de **2a-e**.

1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS

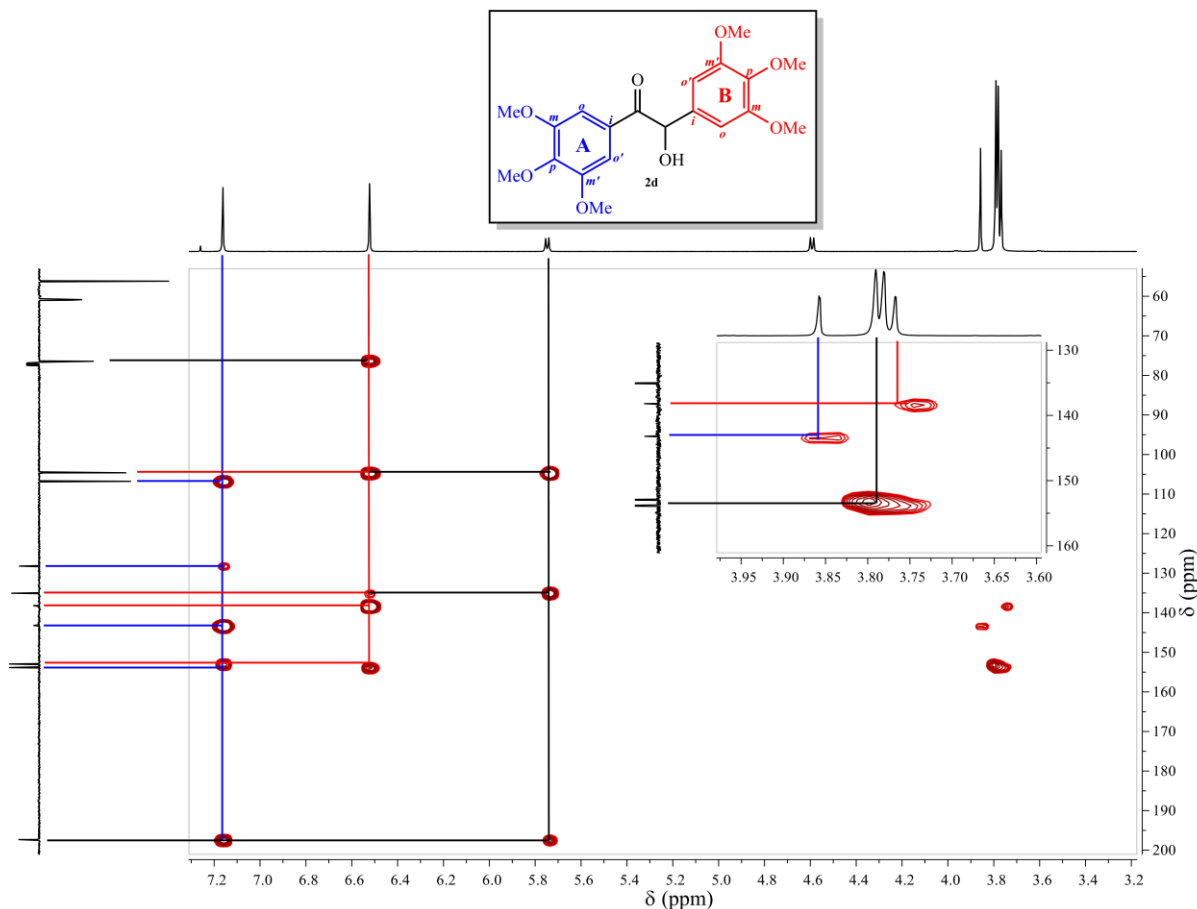


Figura 17. Espectro de RMN de correlación heteronuclear HMBC, junto con la expansión de la zona alifática en 3.60-3.95 ppm en F1 y 130-160 ppm en F2, del derivado **2d**.

Todas las correlaciones hidrógeno-carbono a través de 2 o 3 enlaces (HMBC) y de efecto *Overhauser* nuclear hidrógeno-hidrógeno a través del espacio para los derivados **2d** se muestran en la Figura 18.

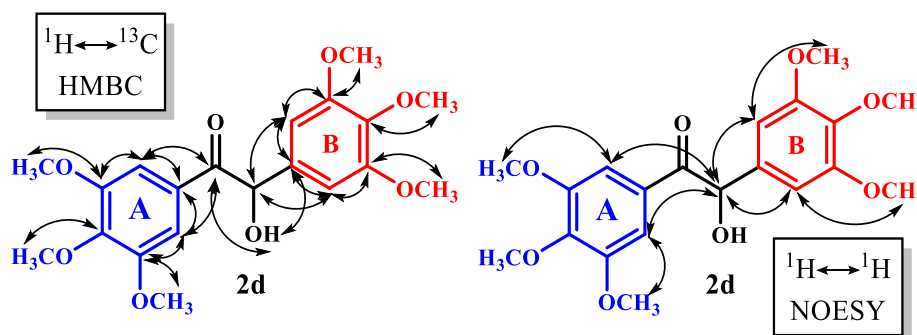


Figura 18. Correlaciones heteronucleares ^1H - ^{13}C a través de múltiples enlaces (HMBC) y correlaciones homonucleares ^1H - ^1H en el espacio (NOESY), encontradas para el derivado benzoínico **2d**.

1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS

El avance en la identificación estructural de los núcleos benzoínicos sintetizados, también permitió obtener información característica para todos y cada una de las moléculas, sobre todo en la confirmación estructural por RMN de ^1H y ^{13}C . En el caso de **2e**, la señal del grupo $-\text{OCH}_2\text{O}-$ en el anillo B, presenta un desdoblamiento con $^2J = 1.2$ Hz (ver Figura 19). Son varios los ejemplos de moléculas reportadas que despliegan el mismo comportamiento: el compuesto (1*RS*,2*RS*)-1,2-bis(3,4-metilendioxifenil)etano-1,2-diol [5.93 ppm (1 H, d, $J = 1.4$ Hz, $\text{OCH}_a\text{H}_b\text{O}$), 5.92 (1 H, d, $J = 1.4$ Hz, $\text{OCH}_a\text{H}_b\text{O}$)] y el (3*S*,4*R*)-4-[(*R*)-1,3-benzodioxol-5-il(benciloxi)-metil]-3-[(*R*,*S*)-hidroxi(3,4,5-trimetoxifenil)-metil]dihidro- furan-2(3*H*)-ona [5.98 ppm (1 H, d, $^2J = 1$ Hz, $\text{OCH}_a\text{H}_b\text{O}$); 6.08 ppm (1 H, d, $^2J = 1$ Hz, $\text{OCH}_a\text{H}_b\text{O}$)], análogos estructurales de **2e**. (Edlin *et.al.*, 2006; Wyatt, Warren, McPartlin, & Woodroffe, 2001) Los valores de las constantes de acoplamiento están sujetos a la influencia de los átomos de oxígeno y la orientación estérica de sus pares de electrones no enlazantes en relación con la orientación de los hidrógenos unidos al carbono metilénico; adicionalmente, la libre rotación que presenta el anillo B tiende a disminuir la magnitud de la constante de acoplamiento, como en el caso del 1,3-dioxolano y la del benzo[*d*][1,3]-dioxol, cuyas constantes de acoplamiento son de aproximadamente 0 y 1.5 Hz, respectivamente. (Günther, 2013)

La naturaleza no equivalente de los núcleos de hidrógeno del fragmento $-\text{OCH}_a\text{H}_b\text{O}-$ del anillo B está probablemente, además de lo anteriormente mencionado, sujeta a la presencia del carbono quiral que se encuentra en posición α respecto al grupo carbonilo en el fragmento benzoínico. En la Figura 20 se ilustra como ejemplo, la interacción geminal de los hidrógenos a y b en el fragmento que contiene al carbono asimétrico de uno de los posibles enantiómeros de **2e** [(*R*)-2-hidroxi-1,2-bis(3,4-metilendioxifenil)etanona].

1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS

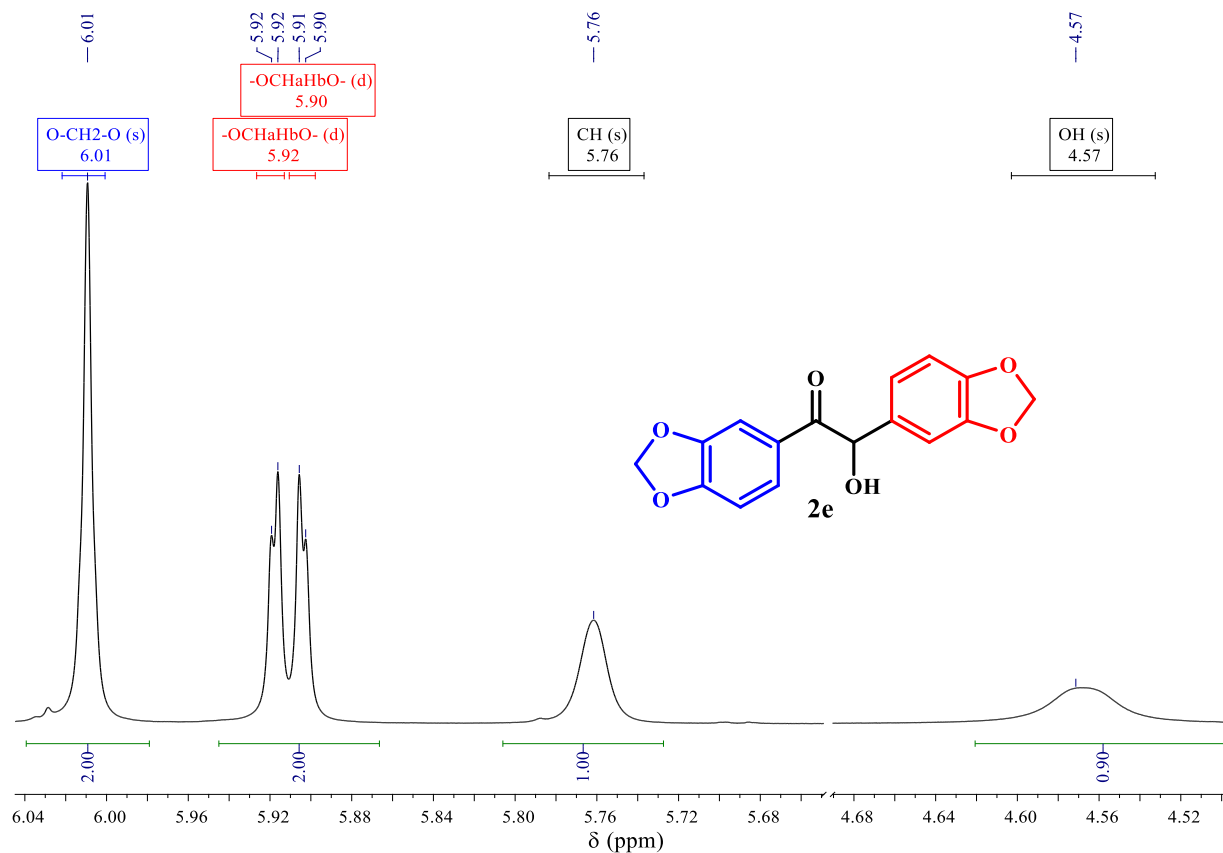


Figura 19. Expansión de la zona alifática del espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de la piperoina **2e**.

Cabe mencionar que en este Trabajo de Grado no se hace énfasis en la preparación y/o separación de los dos enantiómeros para todas las moléculas sintetizadas, y en el caso de la piperoina **2e**, dicho desdoblamiento de la señal es correspondiente al promedio de las señales de los dos enantiómeros.

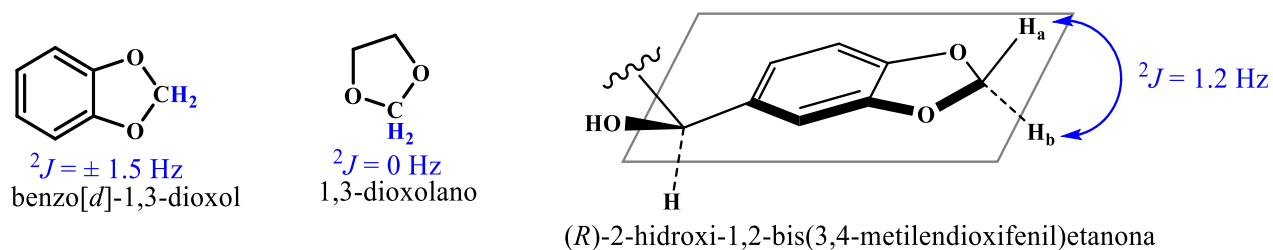


Figura 20. Influencia de los átomos sustituyentes, la rigidez y la asimetría del anillo B en la piperoina **2**.

6. Conclusiones

Teniendo en cuenta el cumplimiento de los objetivos logrados en la presente investigación, se puede concluir que:

El líquido iónico [Bmim]BF₄, pre-catalizador representativo de tipo *N*-heterociclocarbano (NHC) catalogado como un disolvente verde, actuó de manera eficiente en la reacción de condensación benzoínica, hecho que nos permitió acceder a una pequeña serie de cinco (5) metoximetilendioxi derivados de la 1,2-diaril-2-hidroxietanona.

La evaluación realizada de diferentes cargas catalíticas del líquido iónico [Bmim]BF₄ permitió encontrar la mínima cantidad de este catalizador (5 mol%) a emplear en la síntesis de benzoínas vía reacción de condensación benzoínica. El estudio de las condiciones de reacción permitió, por primera vez, establecer un protocolo que implica el uso del [Bmim]BF₄ como catalizador de reacción en la síntesis de benzoínas en ausencia de disolvente.

El análisis realizado por espectroscopía infrarroja, cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas y RMN para todos los miembros de la serie permitió corroborar su identidad estructural de forma inequívoca, proporcionando datos que no se encuentran reportados en la literatura química para este tipo de compuestos.

Sin duda, el protocolo sintético desarrollado en el presente Trabajo de Grado reúne muchos de los principios y requerimientos que demandan la química sintética moderna y la química verde, ya que se hace uso de una reacción que permite la construcción del núcleo benzoínico de interés a través de la interacción de solo dos componentes, haciendo uso de un catalizador altamente

1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS

eficiente, estable, seguro y multifuncional, aplicando el concepto básico de la catálisis de tipo *umpolung*.

7. Divulgación de resultados

Parte de los resultados obtenidos en el presente Trabajo de Grado fueron expuestos a la comunidad científica en el **XXXIII Congreso Latinoamericano de Química – CLAQ 2018 y X Congreso de Ciencias, Tecnología e Innovación Química**, celebrado en la ciudad de La Habana – Cuba, del 9 al 12 de octubre de 2018, en la modalidad de póster con el título: “Caracterización vibracional de metoxiderivados de la 1,2-diaril-2-hidroxietanona preparados a partir de acoplamiento catalizado de benzaldehídos usando el líquido iónico [Bmim]BF₄”.

Recientemente se publicó en la revista **Journal of Analytical & Pharmaceutical Research** la revisión bibliográfica titulada “Thiazolium and imidazolium cations from ionic liquids as pre-catalysts in benzoin condensation—a mini review” *J. Anal. Pharm. Res.*, **2018**, 7(4), 463-465.

Se publicó también en la revista **Letters in Organic Chemistry** la revisión bibliográfica titulada “Preparation of Biscarbonylmethylenetriphenylphosphorane Derivatives: A Mini-review” *Lett. Org. Chem.*, **2019**, 16, DOI: 10.2174/1570178616666181203145751.

Así mismo, se sometió a evaluación en la revista **Mini-Reviews in Organic Chemistry** la revisión bibliográfica titulada “ $\Delta^{\alpha,\beta}$ -Butenolides [Furan-2(5H)-ones]: Ring Construction Approaches and Biological Aspects – a mini-review”.

Referencias bibliográficas

- Aldeco-Perez, E., Rosenthal, A. J., Donnadieu, B., Parameswaran, P., Frenking, G., & Bertrand, G. (2009). Isolation of a C5-deprotonated imidazolium, a crystalline “abnormal” N-heterocyclic carbene. *Science*, *326*(5952), 556-559.
- Arduengo, A. J., Dias, H. R., Harlow, R. L., & Kline, M. (1992). Electronic stabilization of nucleophilic carbenes. *Journal of the American Chemical Society*, *114*(14), 5530-5534.
- Arduengo, A. J., Goerlich, J. R., & Marshall, W. J. (1995). A stable diaminocarbene. *Journal of the American Chemical Society*, *117*(44), 11027-11028.
- Arduengo, A. J., Harlow, R. L., & Kline, M. (1991). A stable crystalline carbene. *Journal of the American Chemical Society*, *113*(1), 361-363.
- Assadieskandar, A., Amini, M., Ostad, S. N., Riazi, G. H., Cheraghi-Shavi, T., Shafiei, B., & Shafiee, A. (2013). Design, synthesis, cytotoxic evaluation and tubulin inhibitory activity of 4-aryl-5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-2-alkylthio-1*H*-imidazole derivatives. *Bioorganic & medicinal chemistry*, *21*(10), 2703–2709.
- Aydin, E. A., & Altenbach, H.-J. (2013). Fluorogenic Diels–Alder reactions of novel phenylcyclohexene derivatives. *Tetrahedron Letters*, *54*(14), 1832–1834.
- Baragwanath, L., Rose, C. A., Zeitler, K., & Connon, S. J. (2009). Highly enantioselective benzoin condensation reactions involving a bifunctional protic pentafluorophenyl-substituted triazolium precatalyst. *The Journal of organic chemistry*, *74*(23), 9214-9217.

1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS

- Barletta, G. L., Zou, Y., Huskey, W. P., & Jordan, F. (1997). Kinetics of C(2 α)-proton abstraction from 2-benzylthiazolium salts leading to enamines relevant to catalysis by thiamin-dependent enzymes. *Journal of the American Chemical Society*, *119*(10), 2356-2362.
- Breslow, R. (1958). On the mechanism of thiamine action. Evidence from studies on model systems. *Journal of the American Chemical Society*, *80*(14), 3719–3726.
- Bugaut, X., & Glorius, F. (2012). Organocatalytic umpolung: N-heterocyclic carbenes and beyond. *Chemical Society Reviews*, *41*(9), 3511.
- Chen, X.-Y., & Ye, S. (2013). N-Heterocyclic carbene-catalyzed reactions of C–C unsaturated bonds. *Organic & biomolecular chemistry*, *11*(46), 7991-7998.
- Chen, Y.-T., Barletta, G. L., Haghjoo, K., Cheng, J. T., & Jordan, F. (1994). Reactions of benzaldehyde with thiazolium salts in Me₂SO: Evidence for initial formation of 2-(α -hydroxybenzyl)thiazolium by nucleophilic addition, and for dramatic solvent effects on benzoin formation. *The Journal of Organic Chemistry*, *59*(25), 7714-7722.
- Chiavarino, B., Crestoni, M. E., Fornarini, S., Dopfer, O., Lemaire, J., & Maître, P. (2006). IR Spectroscopic Features of Gaseous C₇H₇O⁺ Ions: benzylium versus tropylium ion structures. *The Journal of Physical Chemistry A*, *110*(30), 9352-9360.
- De Sarkar, S., Biswas, A., Samanta, R. C., & Studer, A. (2013). Catalysis with N-heterocyclic carbenes under oxidative conditions. *Chemistry—A European Journal*, *19*(15), 4664-4678.
- Dröge, T., & Glorius, F. (2010). The Measure of all rings—N-heterocyclic carbenes. *Angewandte Chemie International Edition*, *49*(39), 6940-6952.
- Edlin, C. D., Faulkner, J., Helliwell, M., Knight, C. K., Parker, J., Quayle, P., & Raftery, J. (2006). Atom transfer radical cyclization reactions (ATRC): synthetic applications. *Tetrahedron*, *62*(13), 3004-3015.

1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS

- Enders, D., & Kallfass, U. (2002). An efficient nucleophilic carbene catalyst for the asymmetric benzoin condensation. *Angewandte Chemie International Edition*, 41(10), 1743-1745.
- Enders, D., Niemeier, O., & Balensiefer, T. (2006). Asymmetric intramolecular crossed-benzoin reactions by N-heterocyclic carbene catalysis. *Angewandte Chemie International Edition*, 45(9), 1463–1467.
- Flanigan, D. M., Romanov-Michailidis, F., White, N. A., & Rovis, T. (2015). Organocatalytic reactions enabled by N-heterocyclic carbenes. *Chemical Reviews*, 115(17), 9307-9387.
- Grossmann, A., & Enders, D. (2012). Durch N-heterocyclische carbene katalysierte dominoreaktionen. *Angewandte Chemie*, 124(2), 320-332.
- Günther, H. (2013). *NMR spectroscopy: basic principles, concepts and applications in chemistry*. John Wiley & Sons.
- Hamed, O. A., El-Qisairi, A., Qaseer, H., Hamed, E. M., Henry, P. M., & Becker, D. P. (2012). Asymmetric α -hydroxy ketone synthesis by direct ketone oxidation using a bimetallic palladium (II) complex. *Tetrahedron Letters*, 53(22), 2699-2701.
- He, Y., & Xue, Y. (2011). Theoretical investigations on the mechanism of benzoin condensation catalyzed by pyrido[1,2-*a*]-2-ethyl[1,2,4]triazol-3-ylidene. *The Journal of Physical Chemistry A*, 115(8), 1408-1417.
- Heinemann, C., Müller, T., Apeloig, Y., & Schwarz, H. (1996). On the question of stability, conjugation, and “aromaticity” in imidazol-2-ylidenes and their silicon analogs. *Journal of the American Chemical Society*, 118(8), 2023-2038.
- Herrmann, W. A., & Koecher, C. (1997). N-Heterocyclic carbenes. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 36(20), 2162-2187.

1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS

- Hopkinson, M. N., Richter, C., Schedler, M., & Glorius, F. (2014). An overview of N-heterocyclic carbenes. *Nature*, *510*(7506), 485.
- Hoyos, P., Sinisterra, J.-V., Molinari, F., Alcántara, A. R., & Domínguez de María, P. (2009). Biocatalytic strategies for the asymmetric synthesis of α -hydroxy ketones. *Accounts of chemical research*, *43*(2), 288–299.
- Ichihara, M., Miida, M., Mohr, B., & Ohta, K. (2006). Discotic liquid crystals of transition metal complexes, part 36: syntheses and mesomorphic properties of very large discotic liquid crystals based on triphenylenocyanine and 1,4-diazatriphenylenocyanine. *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, *10*(09), 1145–1155.
- Ide, W. S., & Buck, J. S. (2004). The synthesis of benzoin. *Organic Reactions*, *4*, 269-304.
- Igau, A., Grutzmacher, H., Baceiredo, A., & Bertrand, G. (1988). Analogous α, α' -bis-carbenoid, triply bonded species: synthesis of a stable λ^3 -phosphino carbene- λ^5 -phosphaacetylene. *Journal of the American Chemical Society*, *110*(19), 6463-6466.
- Klasinc, L., Stefanović, D., Adam, S., & Güsten, H. (1976). The mechanism of CO loss in the electron impact-induced fragmentation of benzoin and its methyl ether. *Organic Mass Spectrometry*, *11*(2), 171-174.
- Kluger, R., & Tittmann, K. (2008). Thiamin diphosphate catalysis: enzymic and nonenzymic covalent intermediates. *Chemical reviews*, *108*(6), 1797-1833.
- Lapworth, A. (1903). XCVI.—Reactions involving the addition of hydrogen cyanide to carbon compounds. *Journal of the Chemical Society, Transactions*, *83*, 995–1005.
- Lavallo, V., Canac, Y., Präsang, C., Donnadiou, B., & Bertrand, G. (2005). Stable cyclic (alkyl)(amino)carbenes as rigid or flexible, bulky, electron-rich ligands for transition-metal

1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS

- catalysts: a quaternary carbon atom makes the difference. *Angewandte Chemie International Edition*, 44(35), 5705-5709.
- Leon Rojas, A. (2015). Estudio del potencial sintético del núcleo estructural de la 2-hidroxi-1,2-diariletanona en la preparación de compuestos de interés biológico (Proyecto de grado). Universidad Industrial de Santander.
- Liu, Y., Wang, H., Fu, Y., Qi, Y., & Yang, K. (2014). Unexpected transformation of aldehydes into benzoin with copper(I)/samarium. *Synthetic Communications*, 44(2), 259-266.
- Louis, K. M., Kahan, T., Morley, D., Peti, N., & Murphy, R. S. (2007). Photochromism of spirooxazines with elements of lipid complementarity in solution and liposomes. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: chemistry*, 189(2-3), 224-231.
- Marin, E. R. (2011). Síntesis de nuevos 5-espirocicloalquil derivados de la 4-hidroxifuran-2[5H]-ona (ácido tetrónico) empleando el iluro acumulado $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}=\text{C}=\text{O}$ (Proyecto de grado). Universidad Industrial de Santander.
- Marion, N., Díez-González, S., & Nolan, S. P. (2007). N-heterocyclische carbene als organokatalysatoren. *Angewandte Chemie*, 119(17), 3046-3058.
- Melaimi, M., Soleilhavoup, M., & Bertrand, G. (2010). Stable cyclic carbenes and related species beyond diaminocarbenes. *Angewandte Chemie International Edition*, 49(47), 8810-8849.
- Nair, V., Menon, R. S., Biju, A. T., Sinu, C., Paul, R. R., Jose, A., & Sreekumar, V. (2011). Employing homoenolates generated by NHC catalysis in carbon-carbon bond-forming reactions: state of the art. *Chemical Society Reviews*, 40(11), 5336-5346.
- Nolan, S. P. (2006). *N-Heterocyclic carbenes in synthesis*. John Wiley & Sons.
- Opitz, J. (2005). Electron-impact ionization of mandelic acid and mandelic acid methyl ester as prototypes for the $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{OH})-\text{X}$ system: ionization and appearance energies, activation

1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS

- energies and enthalpies of formation. *European Journal of Mass Spectrometry*, 11(4), 371-380.
- Simpson, J. (2012). *Organic Structure Determination Using 2-D NMR Spectroscopy*. Elsevier.
- Patil, S. N., & Tilve, S. G. (2016). Concise access toward chiral hydroxy phenylpropanoids: formal synthesis of virolongin B; kigelin; kurasoin A; 4-hydroxysattabacin, and actinopolymorphol A. *Tetrahedron Letters*, 57(30), 3371-3375.
- Plietker, B. (2004). The RuO₄-catalyzed ketohydroxylation. Part 1. Development, scope, and limitation. *The Journal of organic chemistry*, 69(24), 8287-8296.
- Procuranti, B., & Connon, S. J. (2007). A reductase-mimicking thiourea organocatalyst incorporating a covalently bound NADH analogue: efficient 1,2-diketone reduction with in situ prosthetic group generation and recycling. *Chemical Communications*, (14), 1421-1423.
- Reddy, A. B., Hymavathi, R., & Swamy, G. N. (2013). A new class of multi-substituted oxazole derivatives: synthesis and antimicrobial activity. *Journal of Chemical Sciences*, 125(3), 495-509.
- Rehbein, J., Ruser, S.-M., & Phan, J. (2015). NHC-catalysed benzoin condensation—is it all down to the Breslow intermediate? *Chemical science*, 6(10), 6013-6018.
- Ren, Q., Li, M., Yuan, L., & Wang, J. (2017). Recent advances in N-heterocyclic carbene catalyzed achiral synthesis. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 15(22), 4731-4749.
- Rozwadowska, M. D. (1985). Cyanohydrins as substrates in benzoin condensation.: Regiocontrolled mixed benzoin condensation. *Tetrahedron*, 41(15), 3135-3140.
- Ryan, S. J., Candish, L., & Lupton, D. W. (2013). Acyl anion free N-heterocyclic carbene organocatalysis. *Chemical Society Reviews*, 42(12), 4906-4917.

1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS

- Sato, K., Itoh, Y., & Aida, T. (2011). Columnarly assembled liquid-crystalline peptidic macrocycles unidirectionally orientable over a large area by an electric field. *Journal of the American Chemical Society*, *133*(35), 13767–13769.
- Schaefer, T., Sebastian, R., Lemire, A., & Penner, G. H. (1990). ^1H and ^{13}C NMR studies of the conformational mobility of 1,2-dimethoxybenzene in solution. *Canadian Journal of Chemistry*, *68*(8), 1393-1398.
- Schuster, O., Yang, L., Raubenheimer, H. G., & Albrecht, M. (2009). Beyond conventional N-heterocyclic carbenes: abnormal, remote, and other classes of NHC ligands with reduced heteroatom stabilization. *Chemical Reviews*, *109*(8), 3445-3478.
- Seebach, D. (1979). Methods of reactivity umpolung. *Angewandte Chemie International Edition*, *18*(4), 239-258.
- Shimakawa, Y., Morikawa, T., & Sakaguchi, S. (2010). Facile route to benzils from aldehydes via NHC-catalyzed benzoin condensation under metal-free conditions. *Tetrahedron Letters*, *51*(13), 1786-1789.
- Silverstein, R. M., Webster, F. X., & Kiemle, D. (2005). *Spectrometric Identification of Organic Compounds, 7th Edition*; Wiley.
- Storey, J. M. D., & Williamson, C. (2005). Imidazole based solid-supported catalysts for the benzoin condensation. *Tetrahedron Letters*, *46*(43), 7337-7339.
- Sunazuka, T., Hirose, T., Zhi-Ming, T., Uchida, R., Shiomi, K., Harigaya, Y., & Omura, S. (1997). Syntheses and absolute structures of novel protein farnesyltransferase inhibitors, kurasoins A and B. *The Journal of antibiotics*, *50*(5), 453-455.
- Susanto, W., & Lam, Y. (2011). Oxidation reactions using polymer-supported 2-benzenesulfonyl-3-(4-nitrophenyl)oxaziridine. *Tetrahedron*, *67*(43), 8353-8359.

1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS

- Takikawa, H., & Suzuki, K. (2007). Modified chiral triazolium salts for enantioselective benzoin cyclization of enolizable keto-aldehydes: Synthesis of (+)-Sappanone B. *Organic letters*, 9(14), 2713-2716.
- Ukai, T., Tanaka, R., & Dokawa, T. (1943). A new catalyst for acyloin condensation. *J. Pharm. Soc. Jpn*, 63, 296-300.
- Villamizar-Mogotocoro, A., & Urbina-González, J. (2018). Thiazolium and imidazolium cations from ionic liquids as pre-catalysts in benzoin condensation—a mini review. *J Anal Pharm Res*, 7(4), 463-465.
- Vora, H. U., Wheeler, P., & Rovis, T. (2012). Exploiting acyl and enol-azolium intermediates via N-heterocyclic carbene-catalyzed reactions of α -reducible aldehydes. *Advanced synthesis & catalysis*, 354(9), 1617-1639.
- Wanzlick, H., & Schönherr, H. (1968). Direct synthesis of a mercury salt-carbene complex. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 7(2), 141-142.
- White, M. J., & Leeper, F. J. (2001). Kinetics of the thiazolium ion-catalyzed benzoin condensation. *The Journal of organic chemistry*, 66(15), 5124-5131.
- Wohler, F., & Liebig, J. (1832). Untersuchungen uber das radikal der benzoesaure. *J. Ann. Pharm*, 3, 249-282.
- Wyatt, P., Warren, S., McPartlin, M., & Woodroffe, T. (2001). Synthesis, X-ray structures and chemistry of enantiomerically pure 10,11-dihydro-5-phenyl-5H-dibenzo[b,f]phosphepine 5-oxides. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, (3), 279-297.
- Zhu, T., Jin, S., & Xu, M. (2012). Rhodium-catalyzed, highly enantioselective 1,2-addition of aryl boronic acids to α -ketoesters and α -diketones using simple, chiral sulfur-olefin ligands. *Angewandte Chemie International Edition*, 51(3), 780-783.

1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS

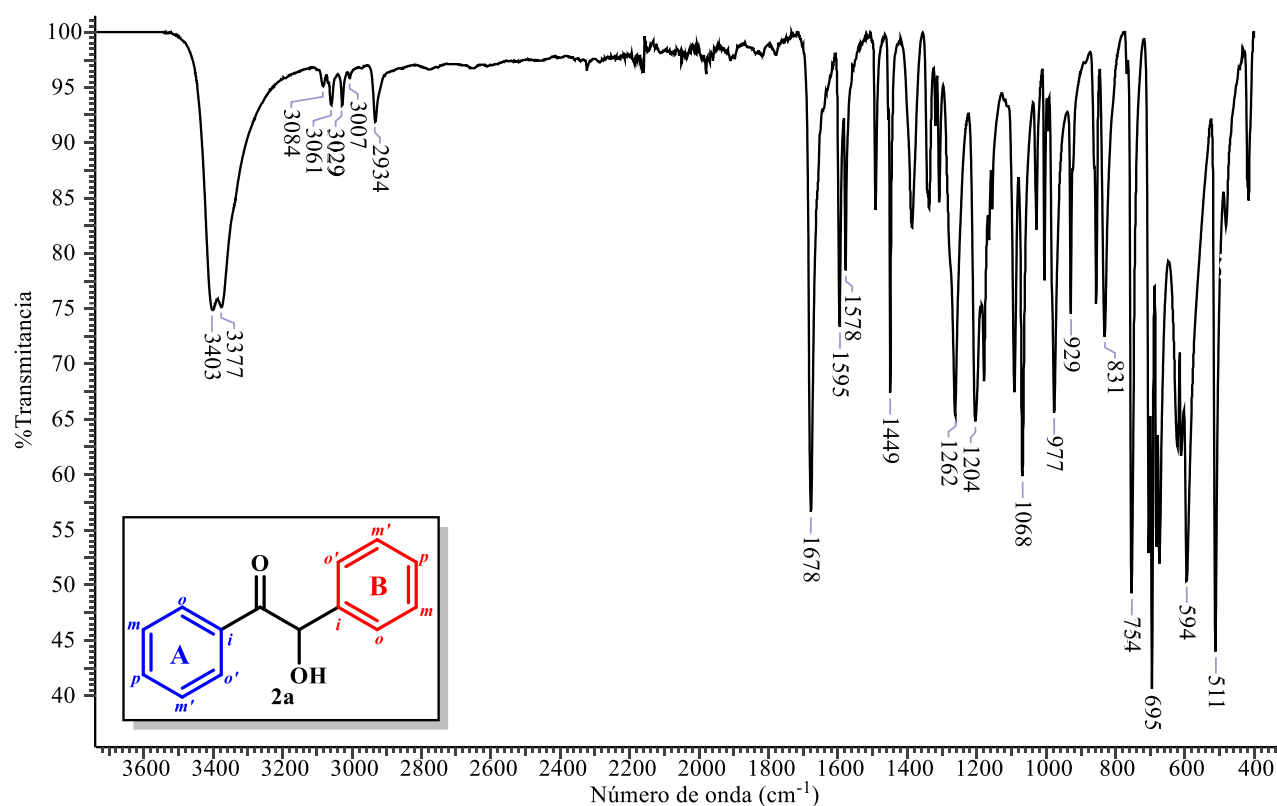
Zinin, N. (1840). Ueber einige zersetzungsprodukte des bittermandelöls. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 34(2), 186–192. <https://doi.org/10.1002/jlac.18400340205>

Apéndices

(Espectros de IR, CG-EM, RMN ^1H , RMN ^{13}C -APT, ^1H - ^1H -COSY, NOESY, HSQC O HMQC, HMBC)

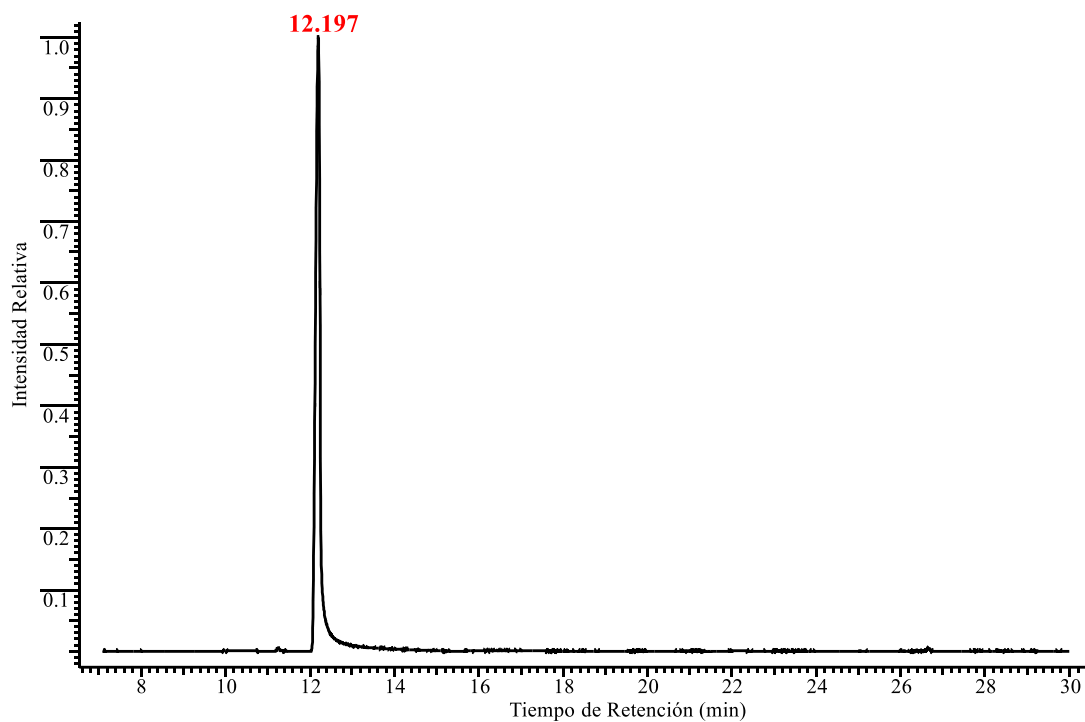
1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS

Apéndice A. Espectros IR, RMN, CG-EM de la benzoína 2a

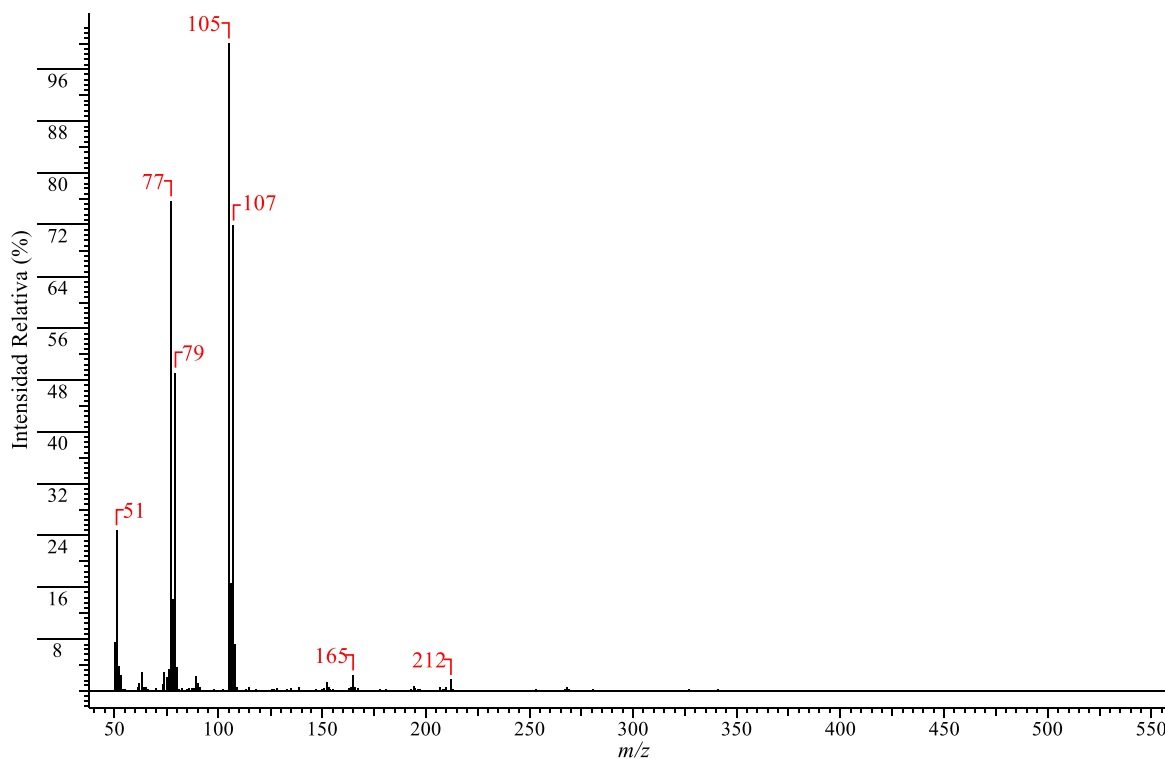


Apéndice A1. Espectro de FTIR-ATR de la benzoína 2a.

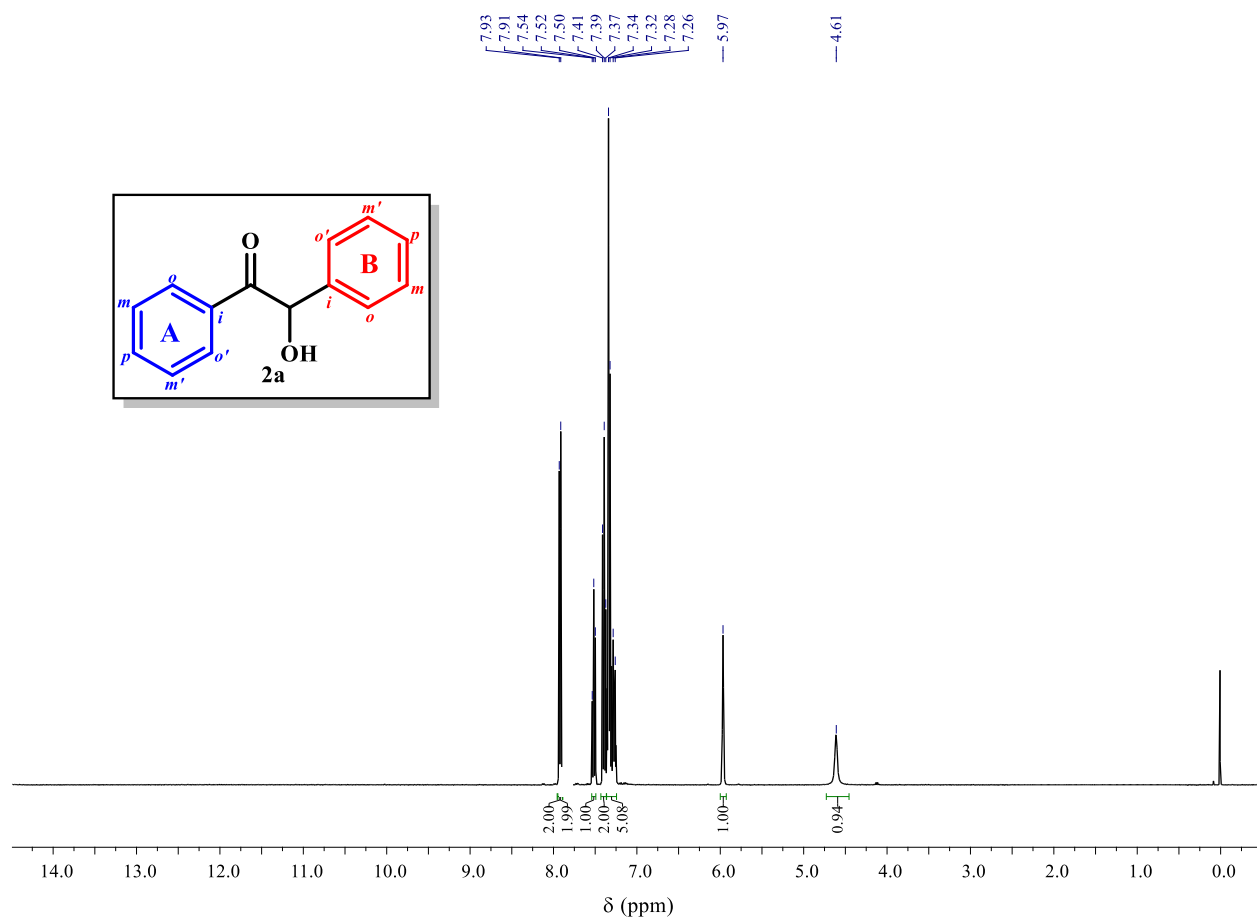
1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS



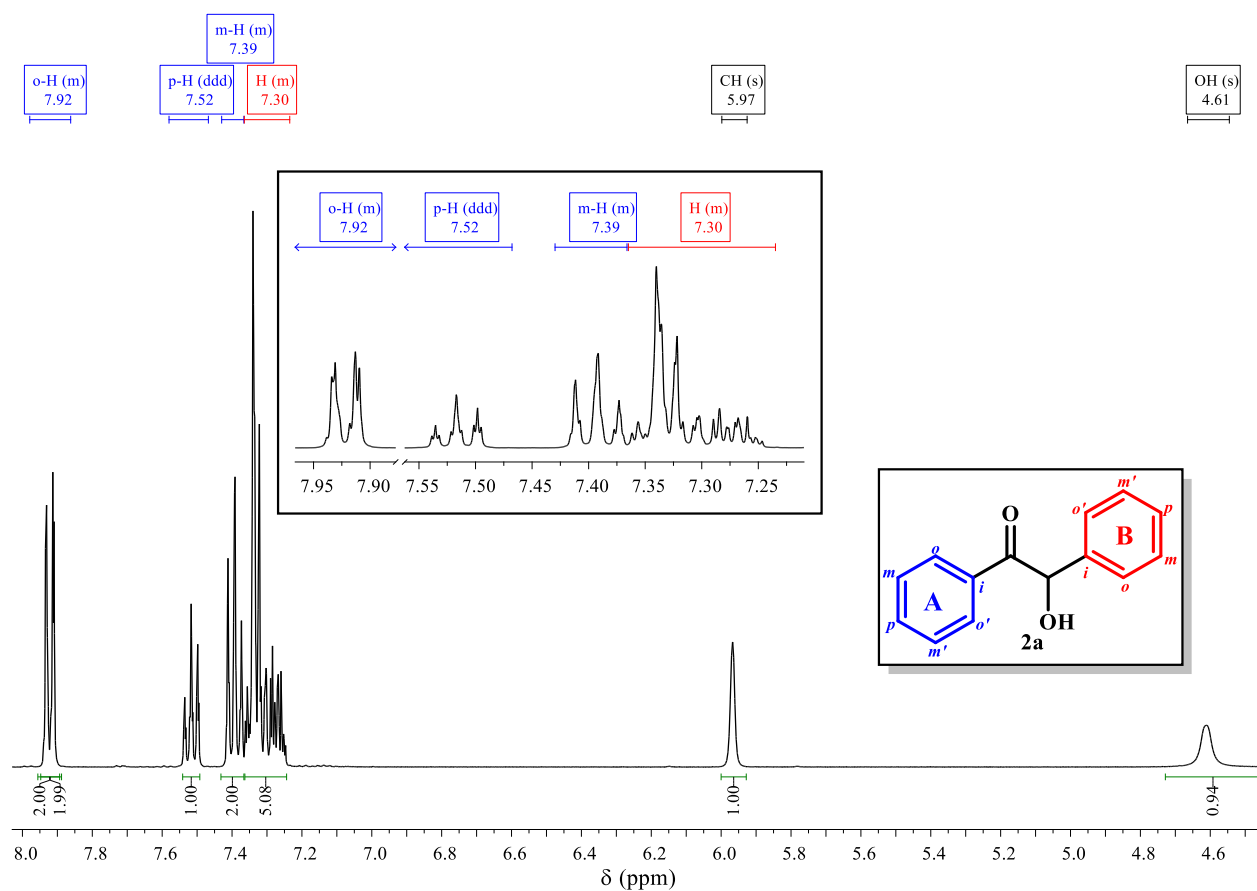
Apéndice A2. Perfil cromatográfico (corriente iónica total reconstruida) de la benzoína 2a.

Apéndice A3. Espectro de masas de IE (70 eV) en modo *full scan* del pico cromatográfico con $t_R = 12.197$ min asignado a la benzoína 2a.

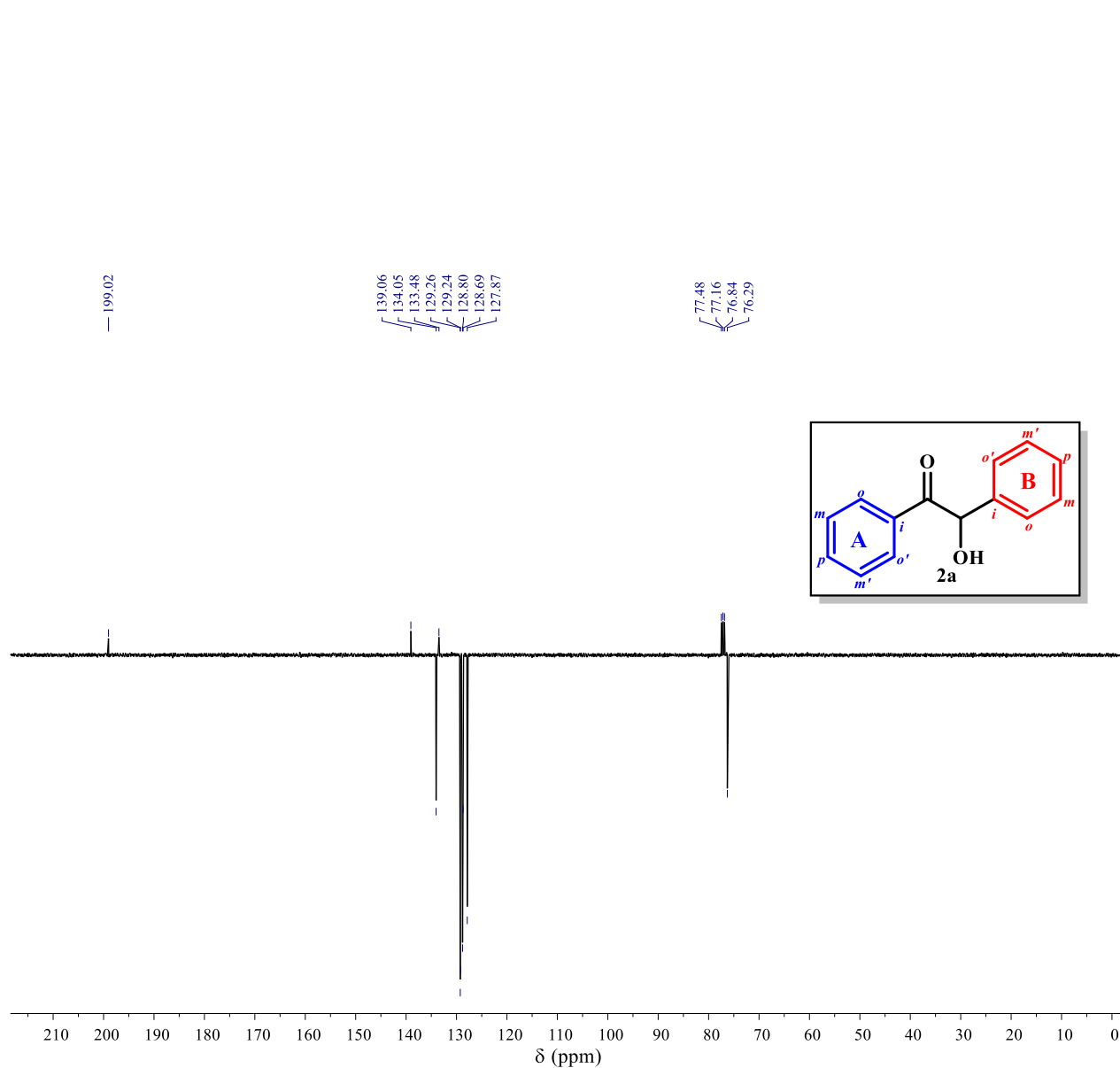
1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS

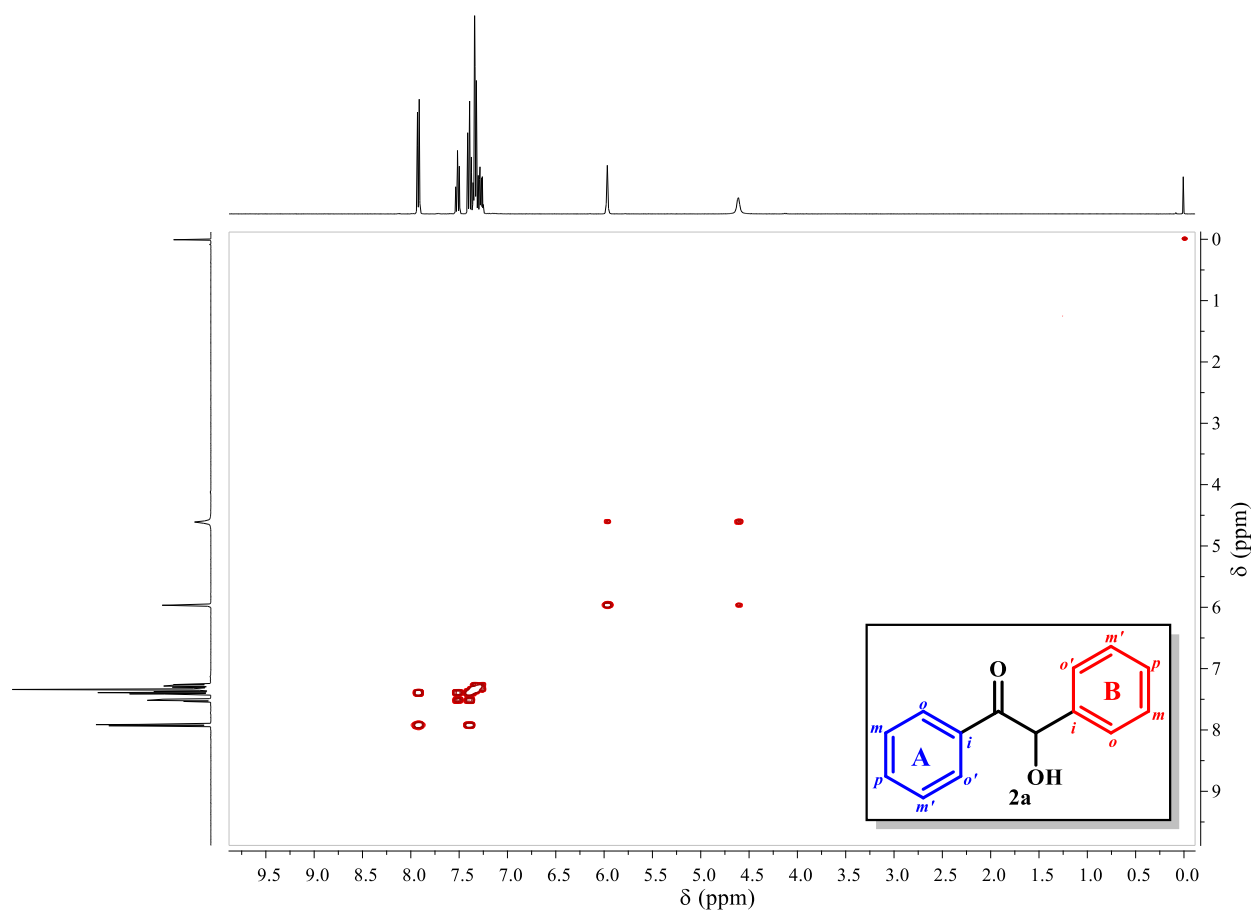
Apéndice A4. Espectro de ^1H RMN de la benzoína 2a, registrado a 400 MHz en CDCl_3 .

1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS

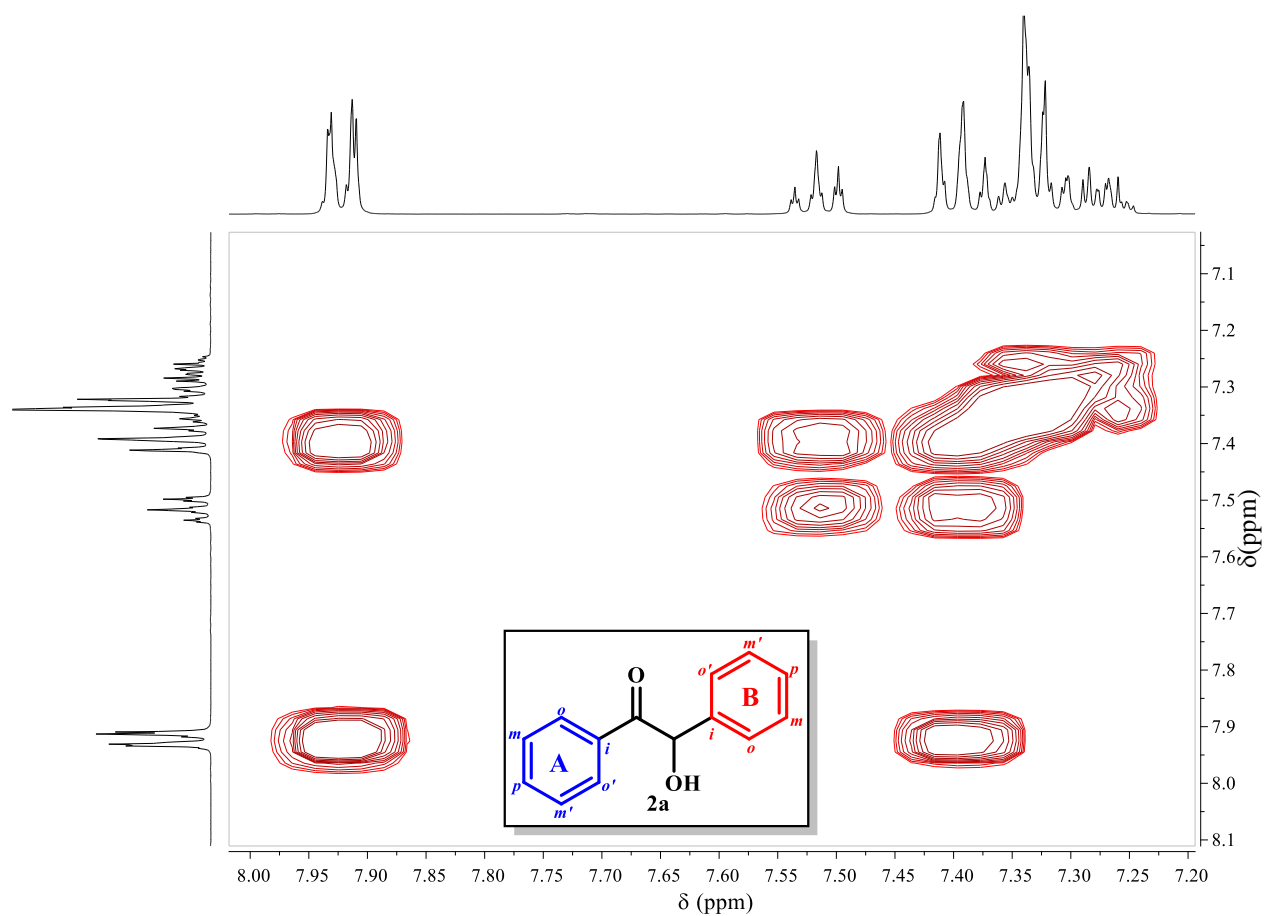


Apéndice A5. Ampliación del espectro de ^1H RMN de la benzoína 2a en la región de 4.4-8.0 ppm, y de la región de los protones aromáticos (7.2-8.0 ppm). Se presenta la asignación de los protones de 2a.

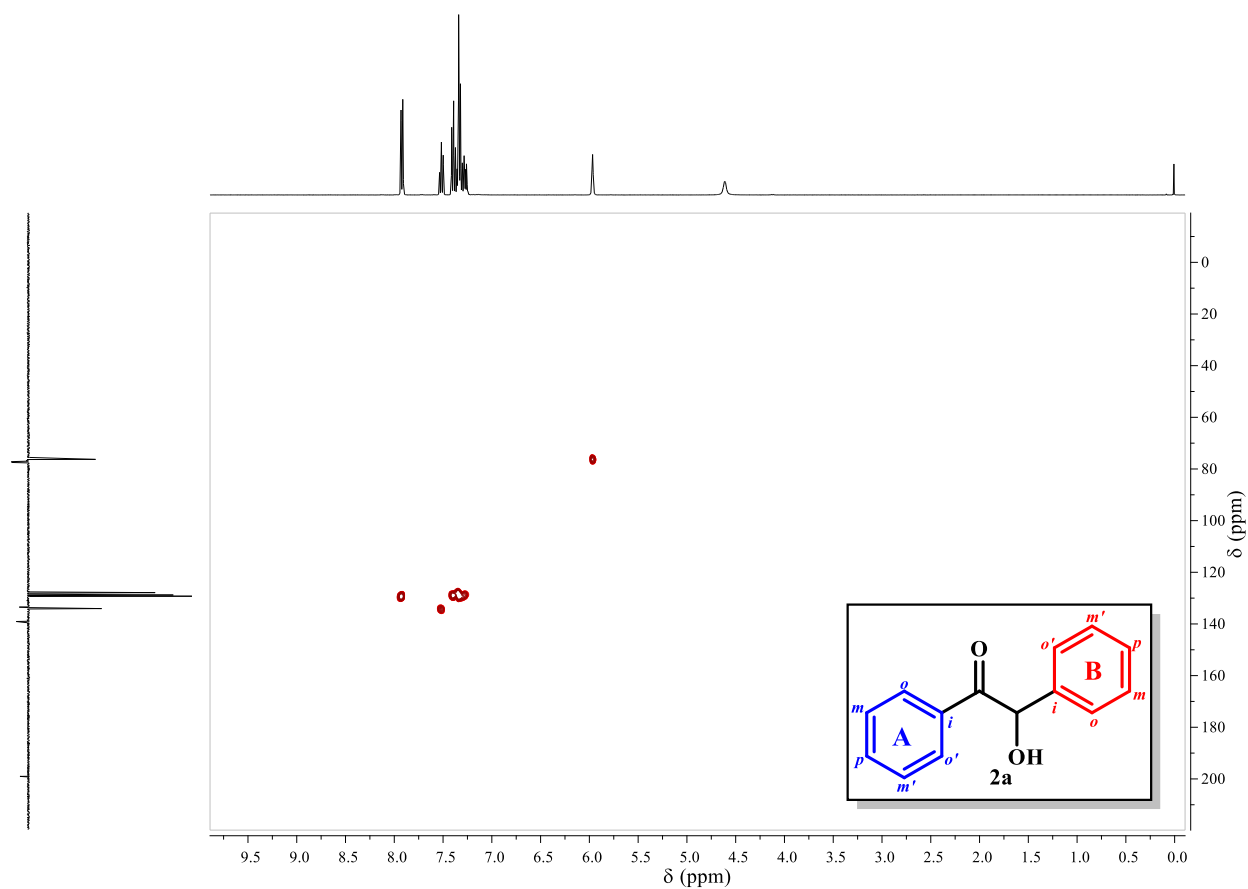
Apéndice A6. Espectro de ^{13}C -APT RMN de la benzoína 2a, registrado a 100 MHz en CDCl_3 .



Apéndice A7. Espectro de RMN de correlación bidimensional homonuclear ^1H - ^1H COSY de la benzoína 2a, registrado a 400 MHz en CDCl_3 . Para los detalles del espectro de ^1H RMN, ver Anexo A5.

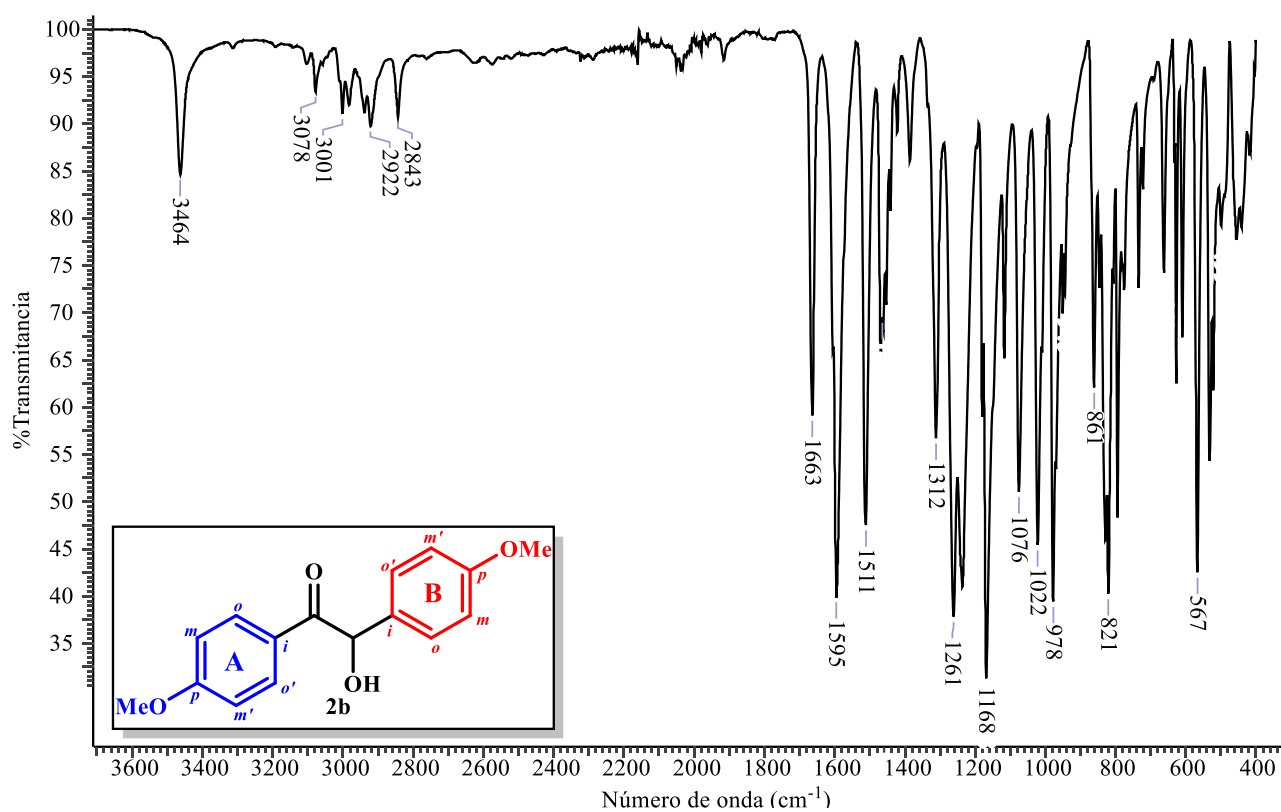


Apéndice A8. Ampliación de la zona aromática entre 7.20-8.00 ppm en F1 y 7.0-8.1 ppm en F2 del espectro de RMN de correlación bidimensional homonuclear ^1H - ^1H COSY de la benzoína 2a, registrado a 400 MHz en CDCl_3 . Para los detalles del espectro de ^1H RMN, ver Anexo A5.

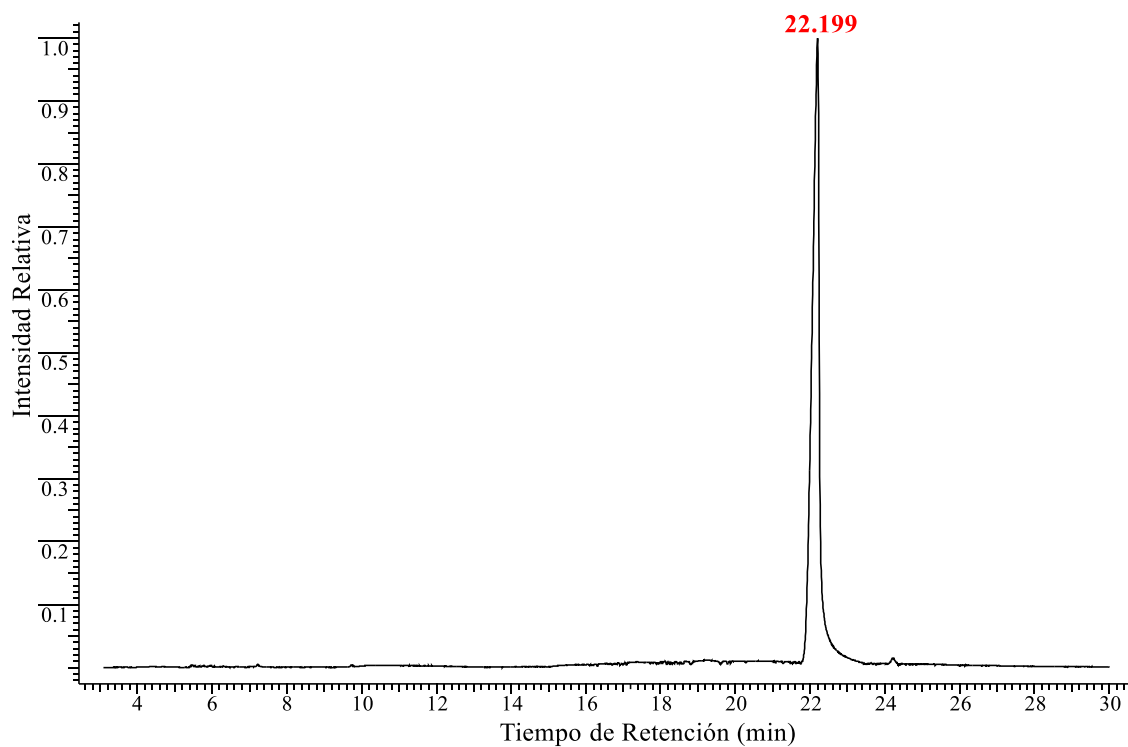
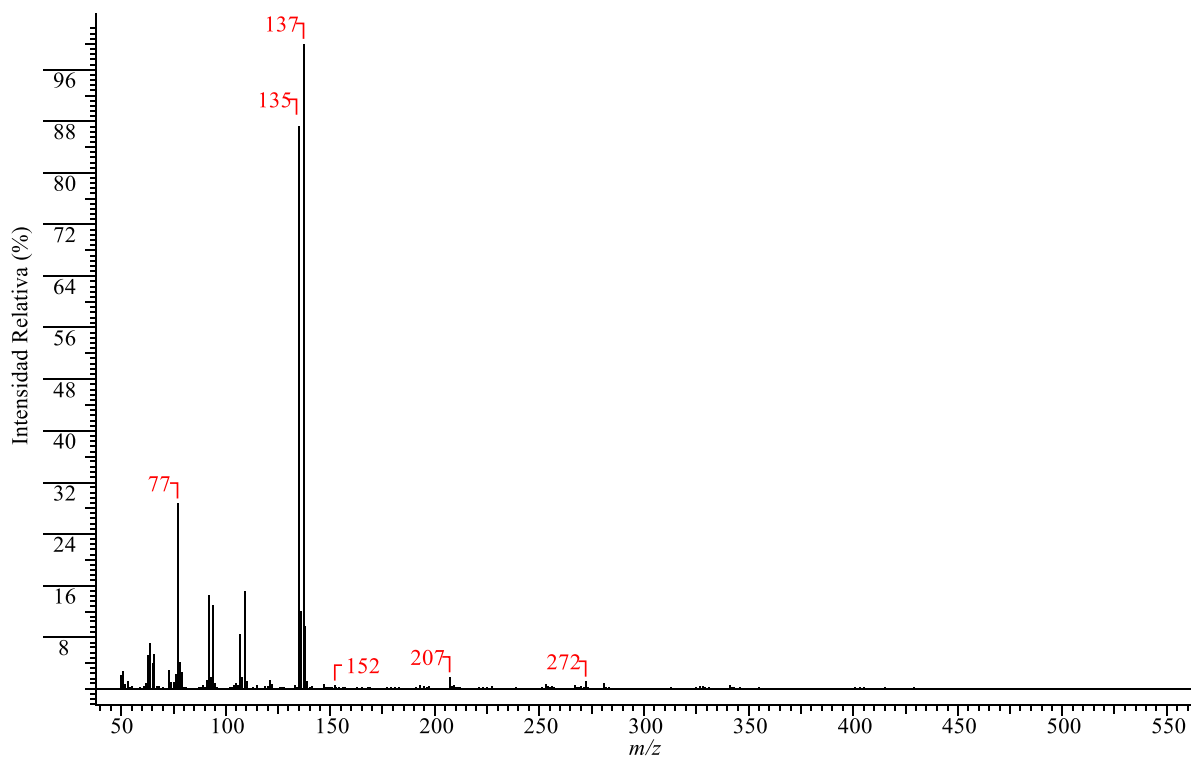


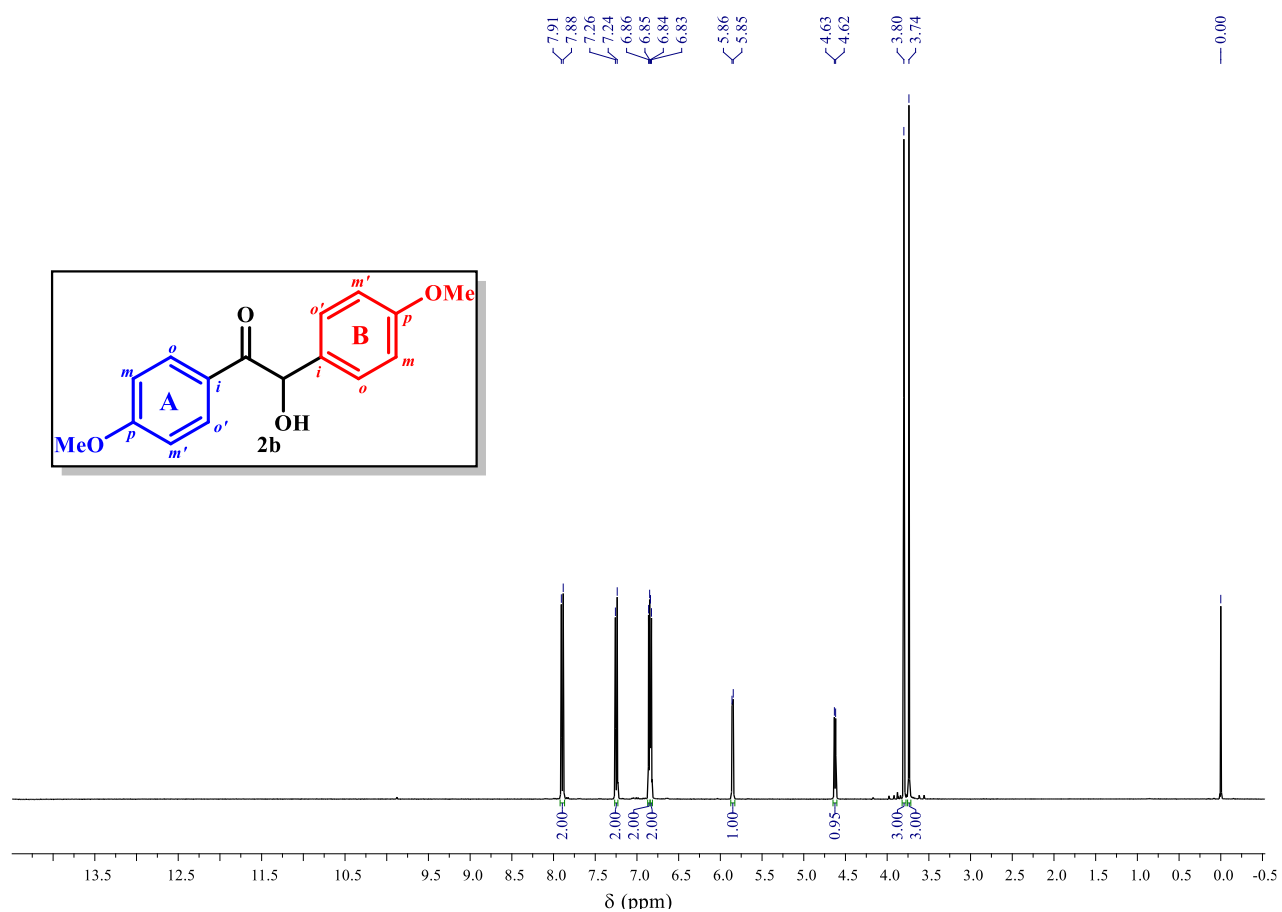
Apéndice A9. Espectro de RMN de correlación bidimensional heteronuclear ^1H - ^{13}C HSQC de la benzoína 2a, registrado a 400/100 MHz en CDCl_3 . Para los detalles acerca de los datos de ^1H RMN y ^{13}C RMN, ver Anexo A5 y Anexo A6.

1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS

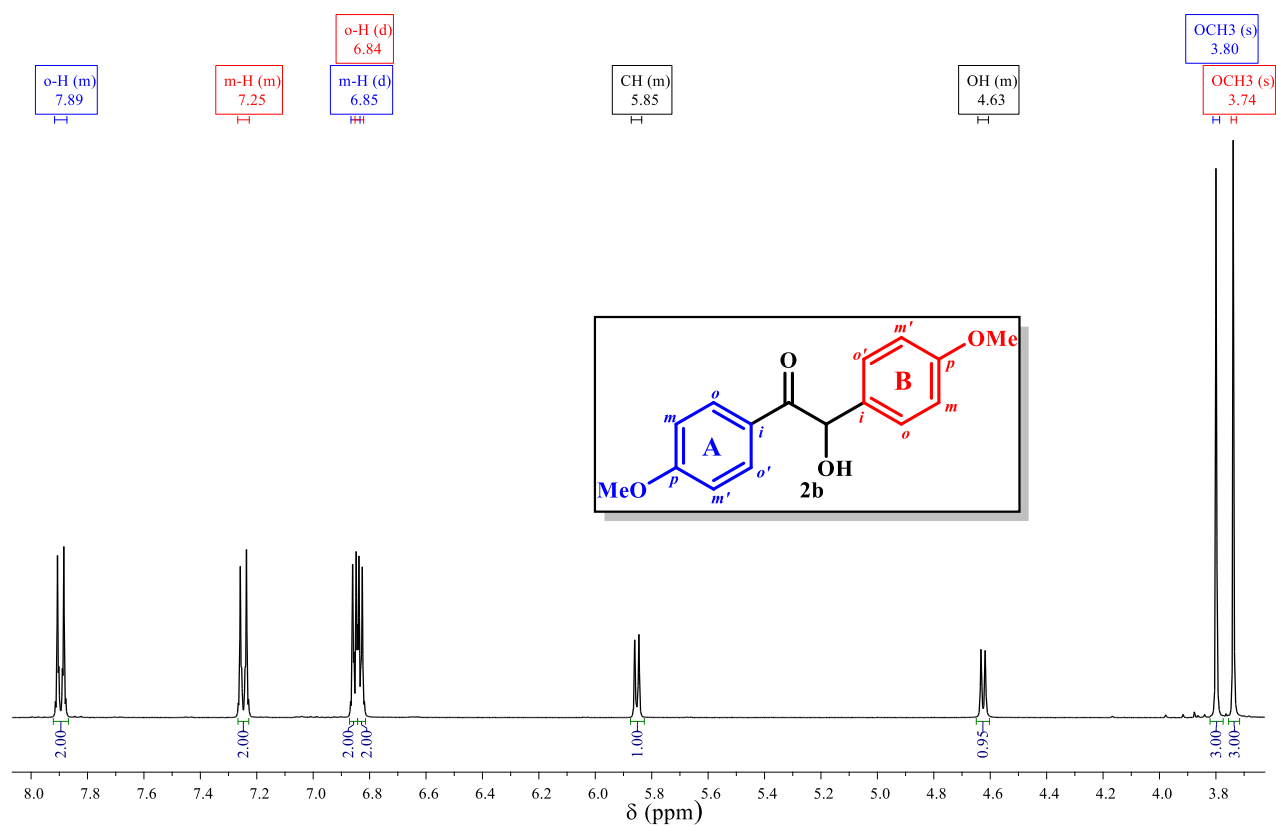
Apéndice B. Espectro IR, CG-EM y espectros de RMN de la *p*-anisoína (2b)Apéndice B1. Espectro FT-IR de la *p*-anisoína 2b.

1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS

Apéndice B2. Perfil cromatográfico (corriente iónica total reconstruida) de la *p*-anisoína 2b.Apéndice B3. Espectro de masas de IE (70 eV) en modo full scan del pico cromatográfico con $t_R = 22.199$ min asignado a la *p*-anisoína 2b.

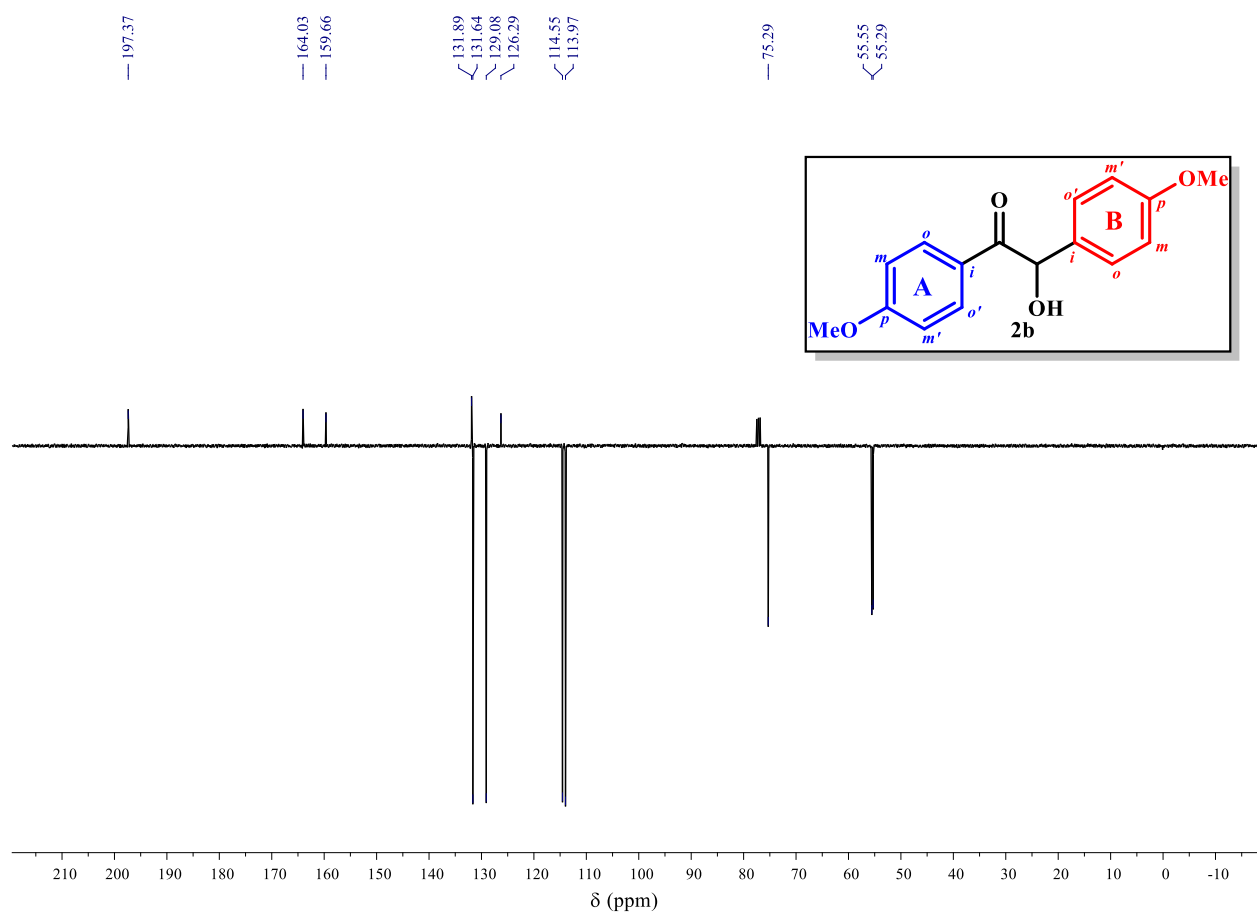
Apéndice B4. Espectro de ^1H RMN de la *p*-anisoína **2b**, registrado a 400 MHz en CDCl_3 .

1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS

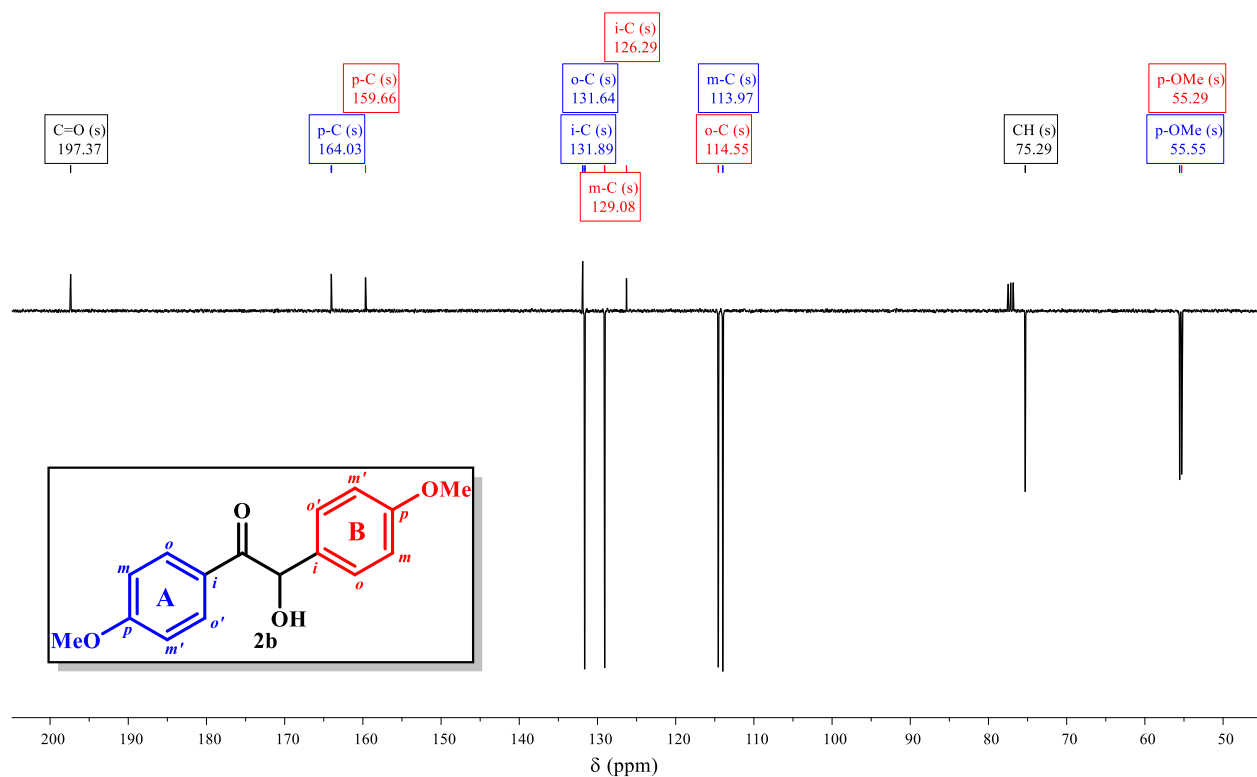


Apéndice B5. Ampliación del espectro de ^1H RMN de la *p*-anisoina 2b en la región de 3.7-8.0 ppm. Se presenta la asignación de los protones de 2b.

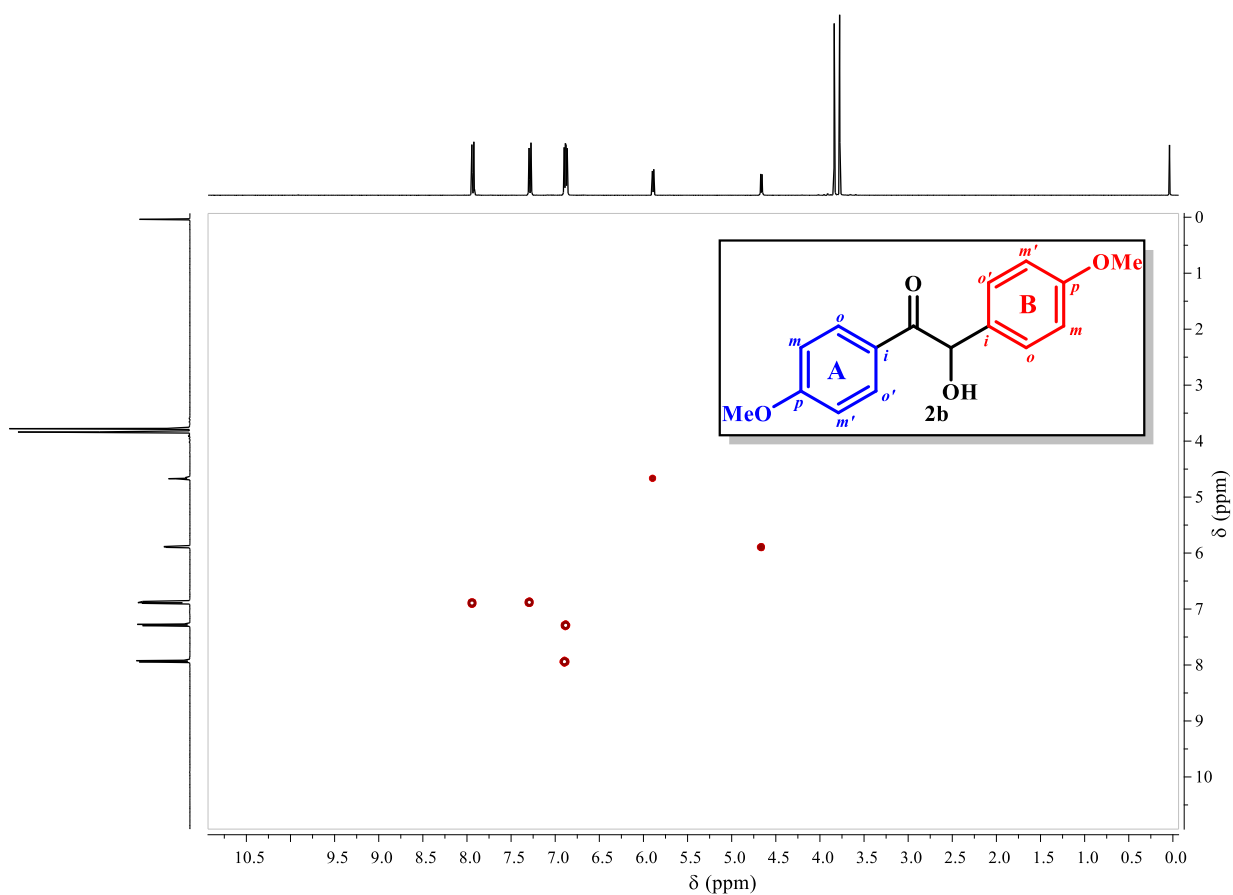
1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS

Apéndice B6. Espectro de ^{13}C -APT RMN de la *p*-anisoina 2b, registrado a 100 MHz en CDCl_3 .

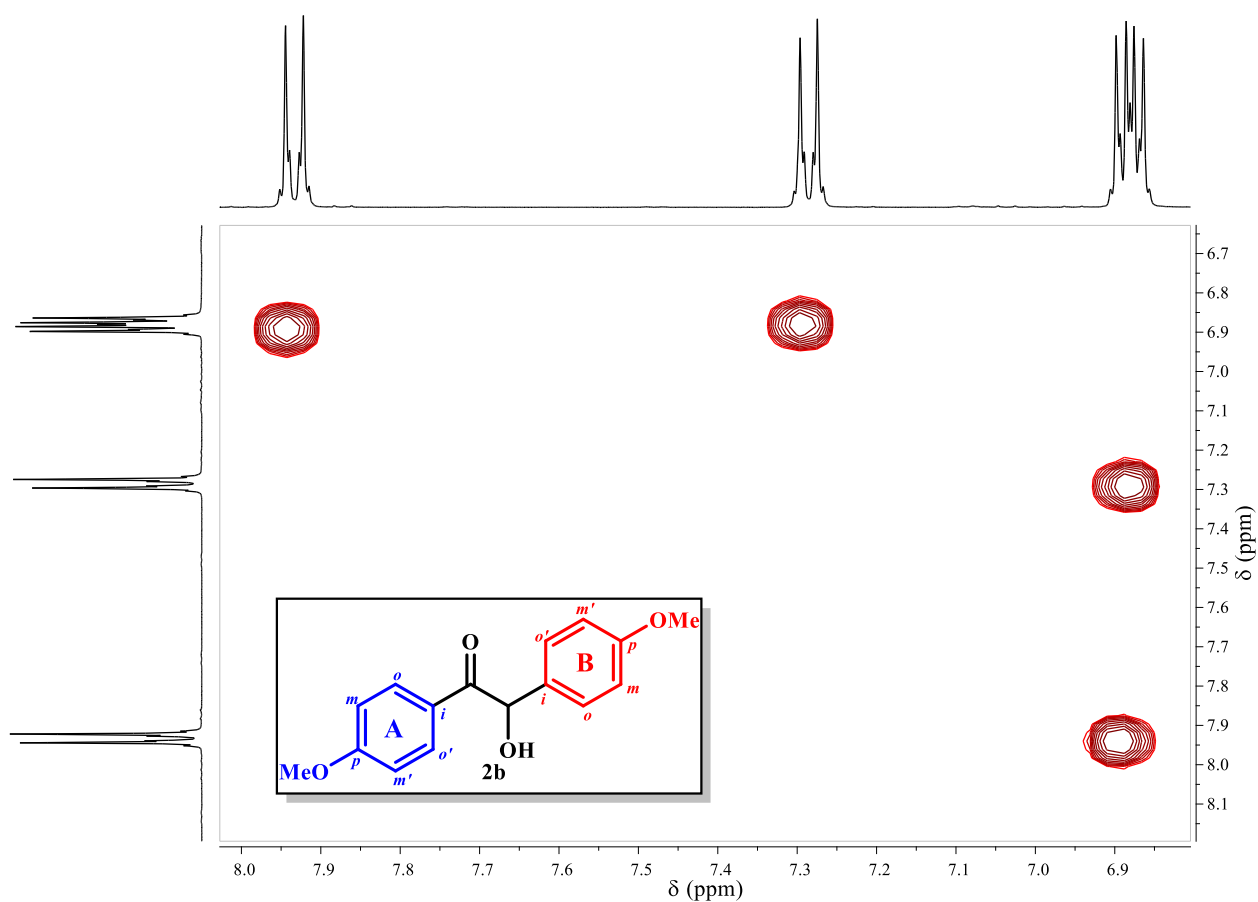
1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS



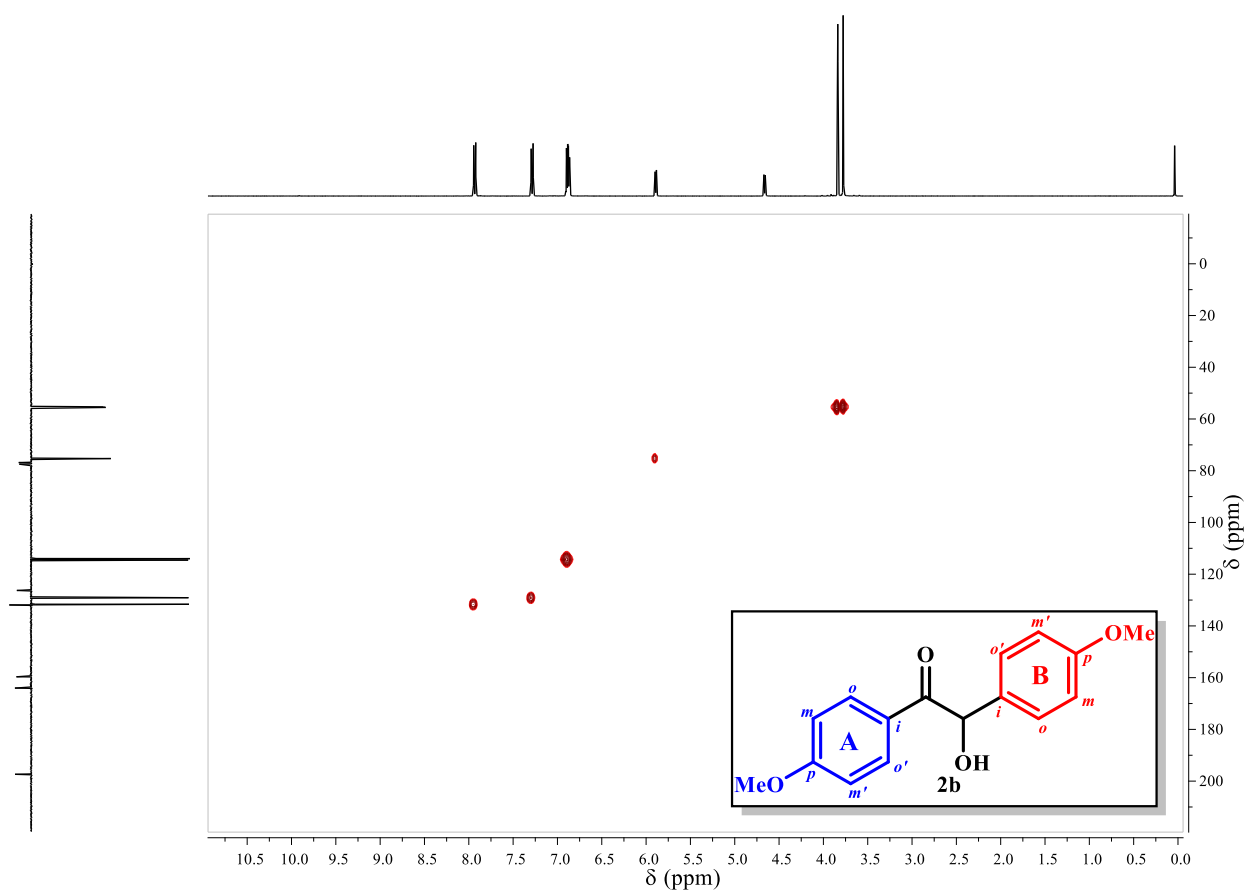
Apéndice B7. Ampliación del espectro de ^{13}C -APT RMN de la *p*-anisoína 2b en la región de 50-200 ppm. Se presenta la asignación de los carbonos de 2b.



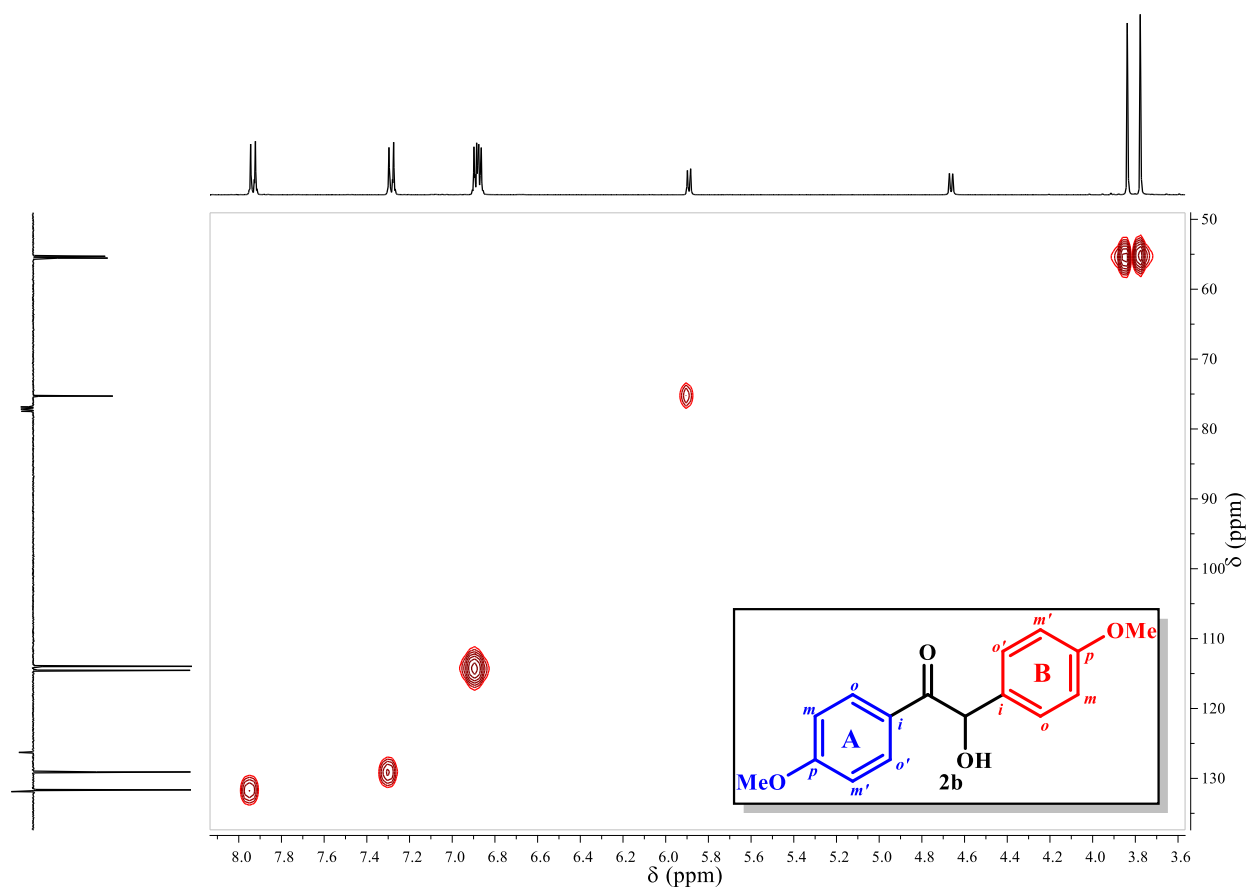
Apéndice B8. Espectro de RMN de correlación bidimensional homonuclear ^1H - ^1H COSY con la diagonal suprimida de la *p*-anisoína 2b, registrado a 400 MHz en CDCl_3 . Para los detalles del espectro de ^1H RMN, ver Anexo B5.



Apéndice B9. Ampliación de la región de 6.7-8.1 ppm en la dimensión F1 y F2 del espectro de RMN ^1H - ^1H COSY de la *p*-anisoína 2b. Se suprime la diagonal del espectro.



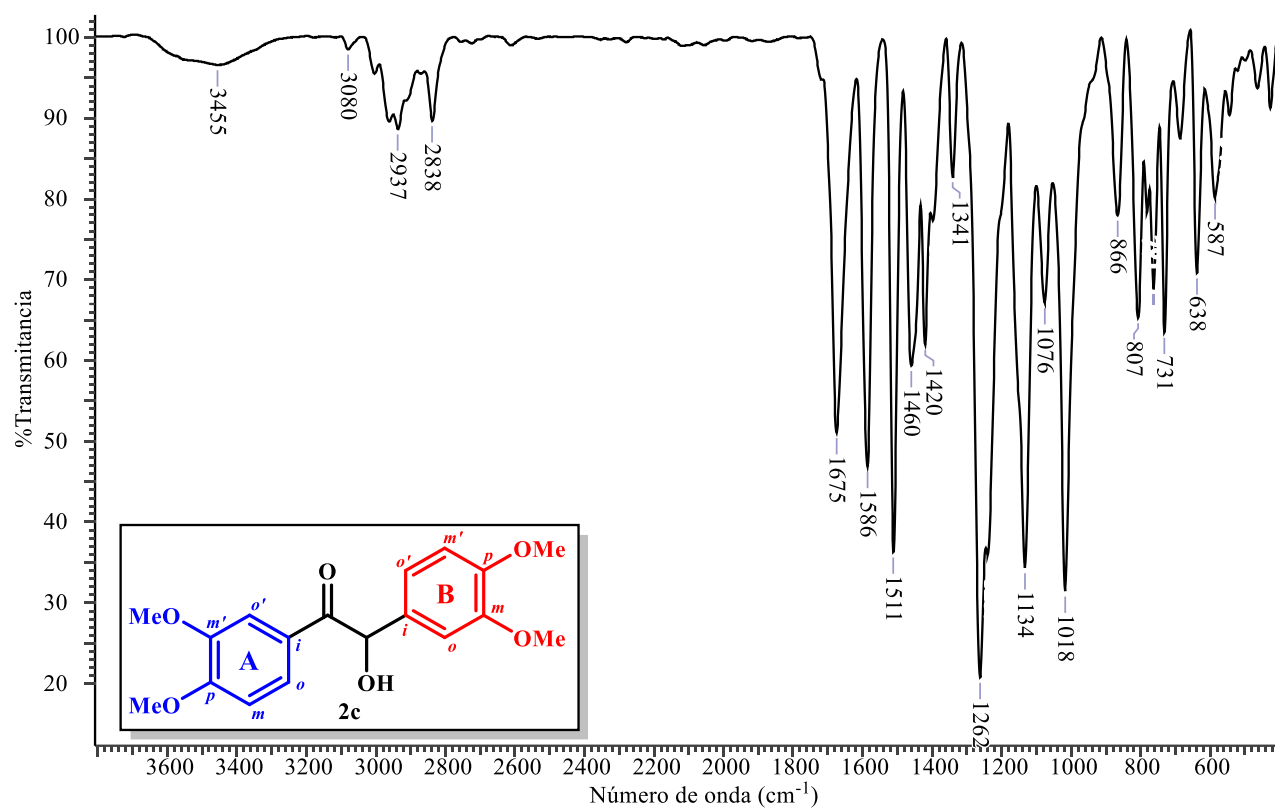
Apéndice B10. Espectro de RMN de correlación bidimensional heteronuclear ^1H - ^{13}C HSQC de la *p*-anisoína 2b, registrado a 100/400 MHz en CDCl_3 . Para los detalles acerca de los datos de ^1H RMN y ^{13}C -APT RMN, ver Anexo B5 y Anexo B7.



Apéndice B11. Ampliación del espectro de RMN de correlación bidimensional heteronuclear ^1H - ^{13}C HSQC de la *p*-anisoina 2b en la zona de 3.6-8.0 ppm en F1 y 50-135 ppm en F2, registrado a 400/100 MHz en CDCl_3 . Para los detalles acerca de los datos de ^1H RMN y ^{13}C -APT RMN, ver Anexo B5 y Anexo B7.

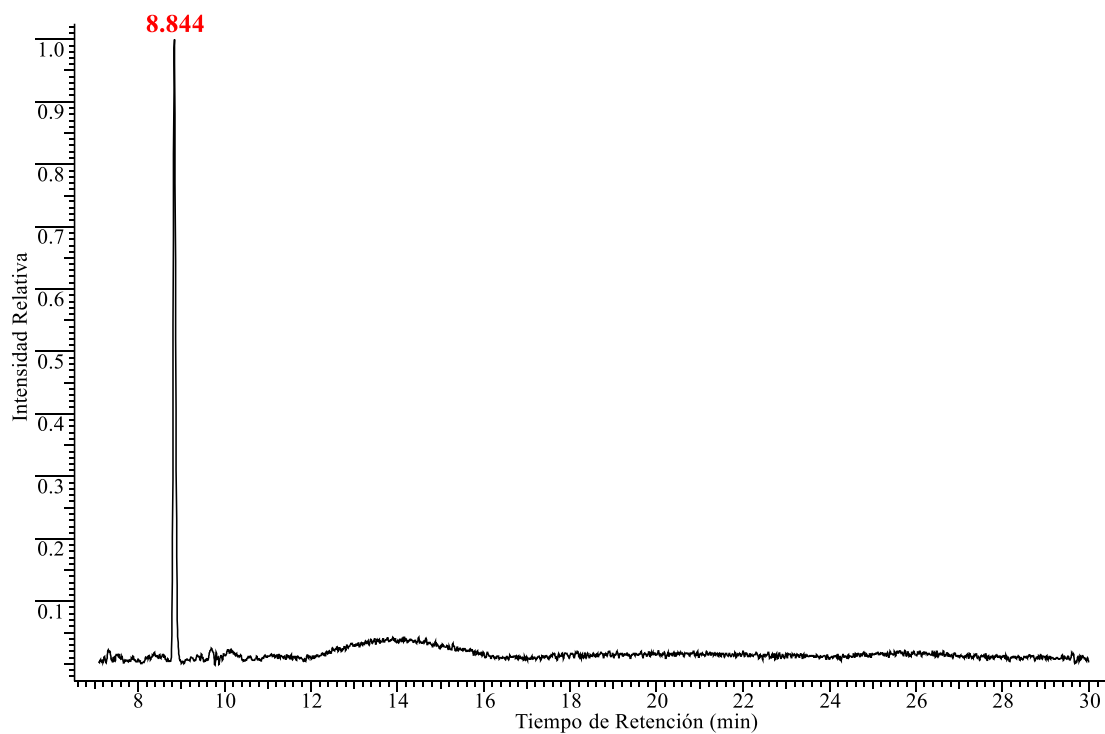
1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS

Apéndice C. Espectro IR, CG-EM y espectros de RMN de la veratroína (2c)

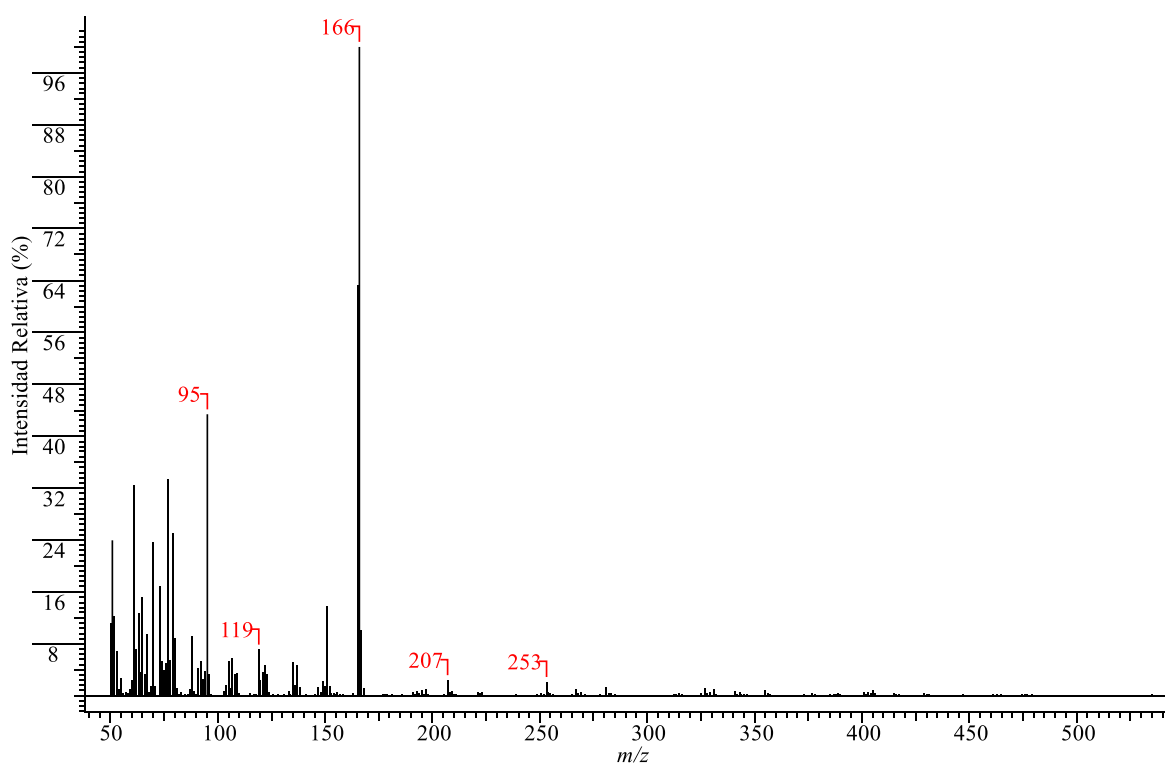


Apéndice C1. Espectro FT-IR de la veratroína 2c.

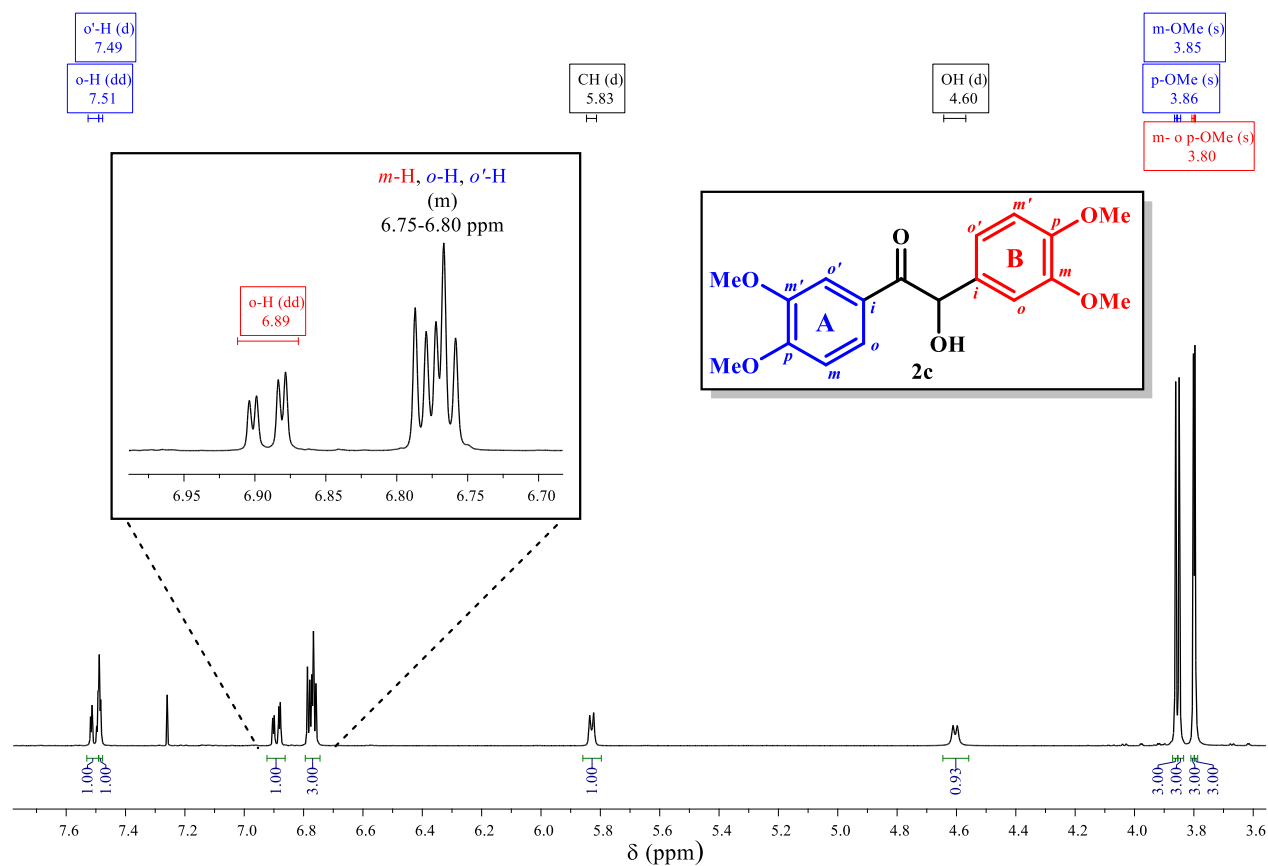
1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS



Apéndice C2. Perfil cromatográfico (corriente iónica total reconstruida) de la veratroína 2c.

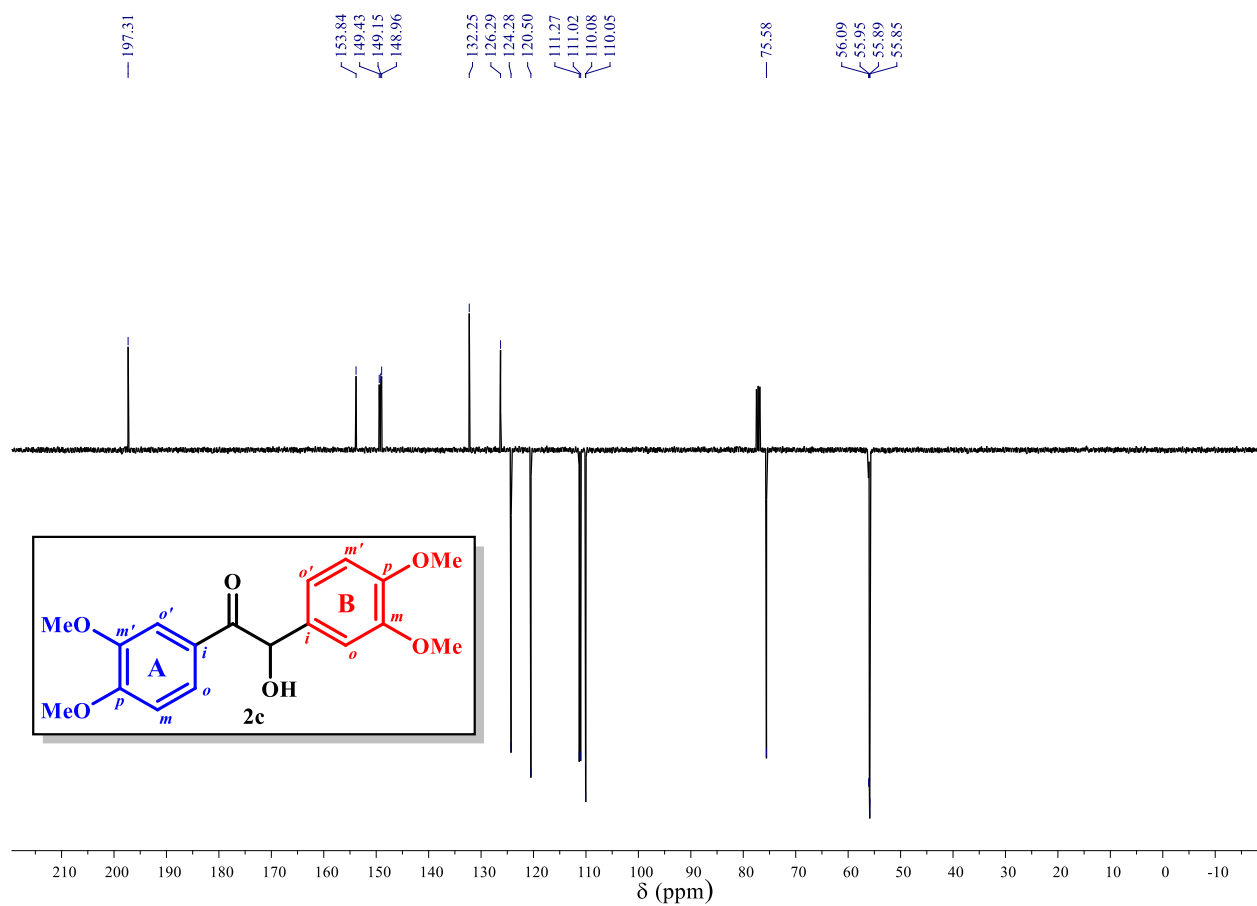
Apéndice C3. Espectro de masas de IE (70 eV) en modo full scan del pico cromatográfico con $t_R = 8.844$ min asignado a la veratroína 2c.

1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS

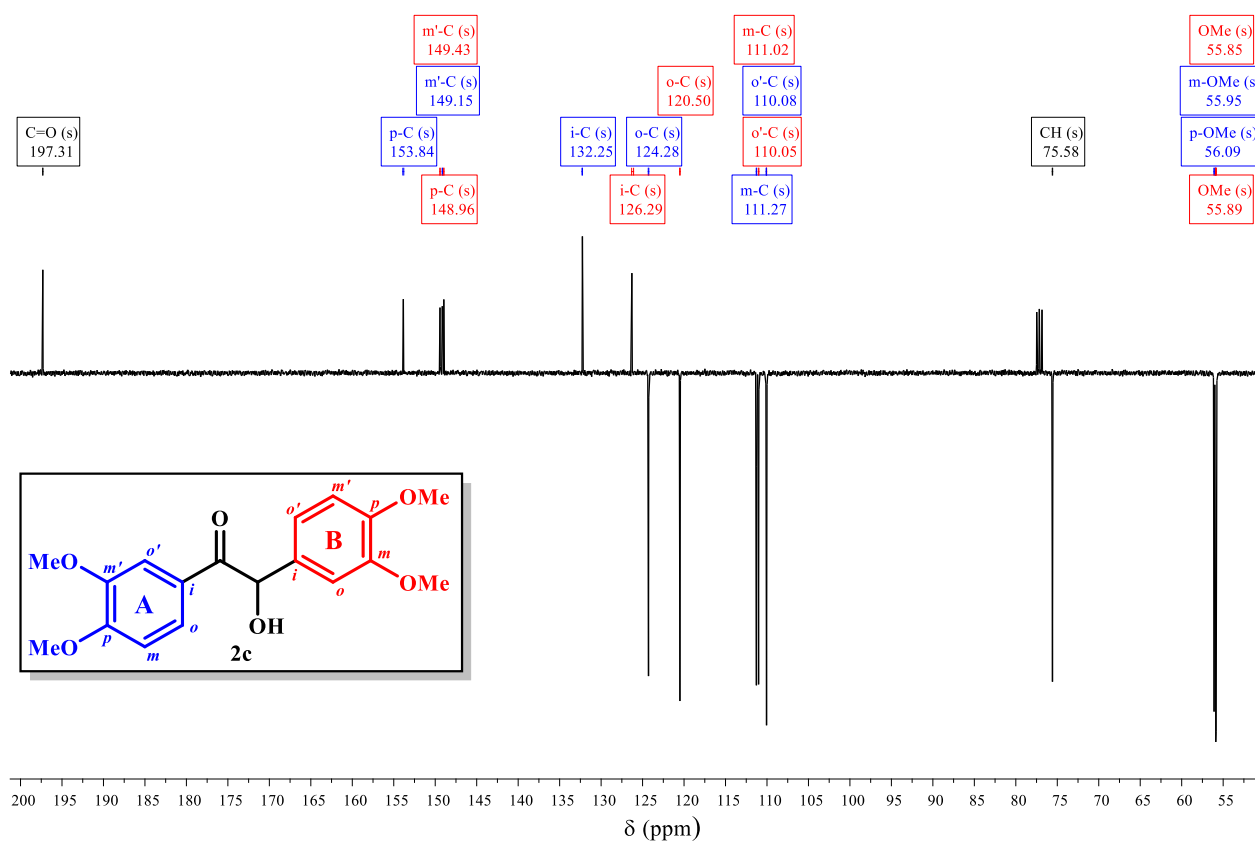


Apéndice C5. Ampliación del espectro de ^1H RMN de la veratroína 2c en la región de 3.6-7.6 ppm, y de la región de los protones aromáticos (6.75-6.95). Se presentan la asignación de los protones de 2c.

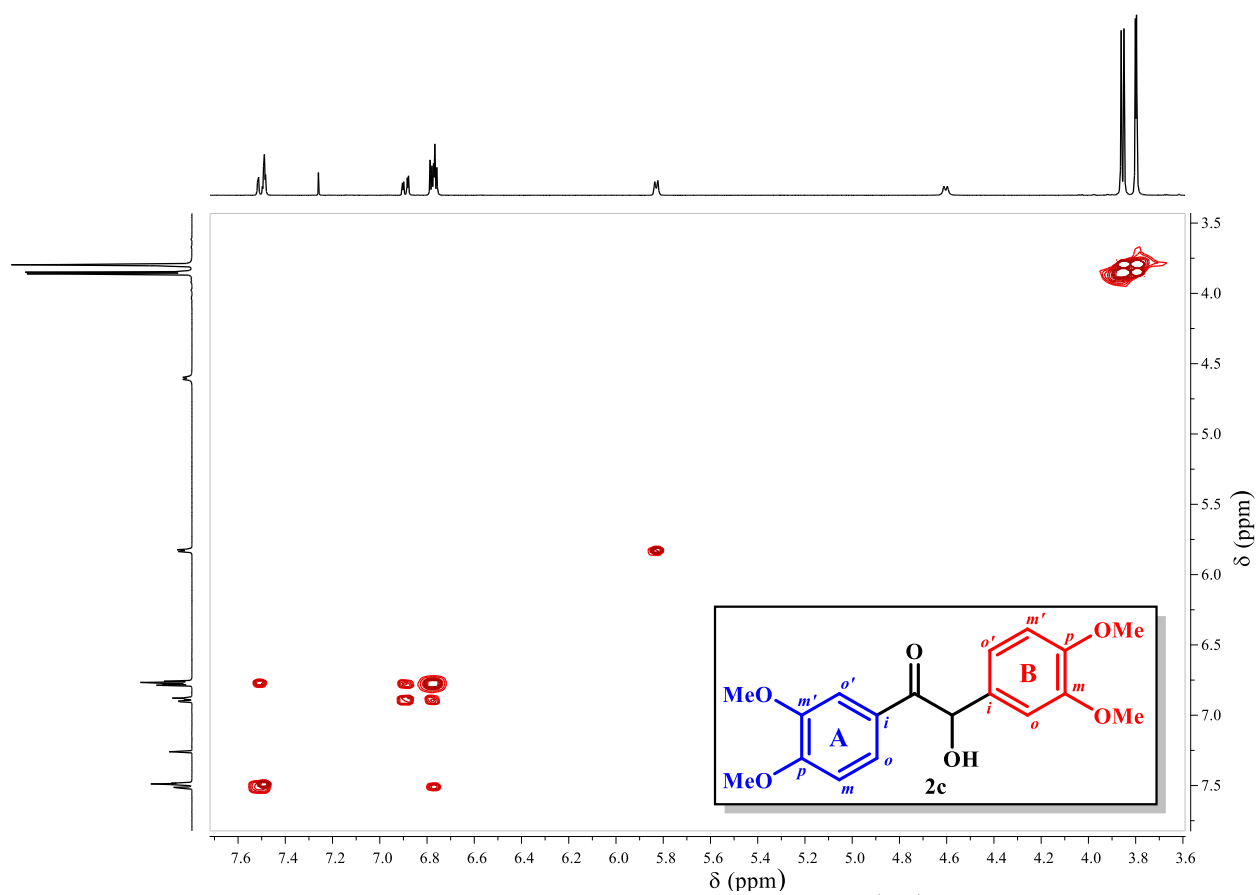
1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS

Apéndice C6. Espectro de ^{13}C -APT RMN de la veratroína 2c, registrado a 100 MHz en CDCl_3 .

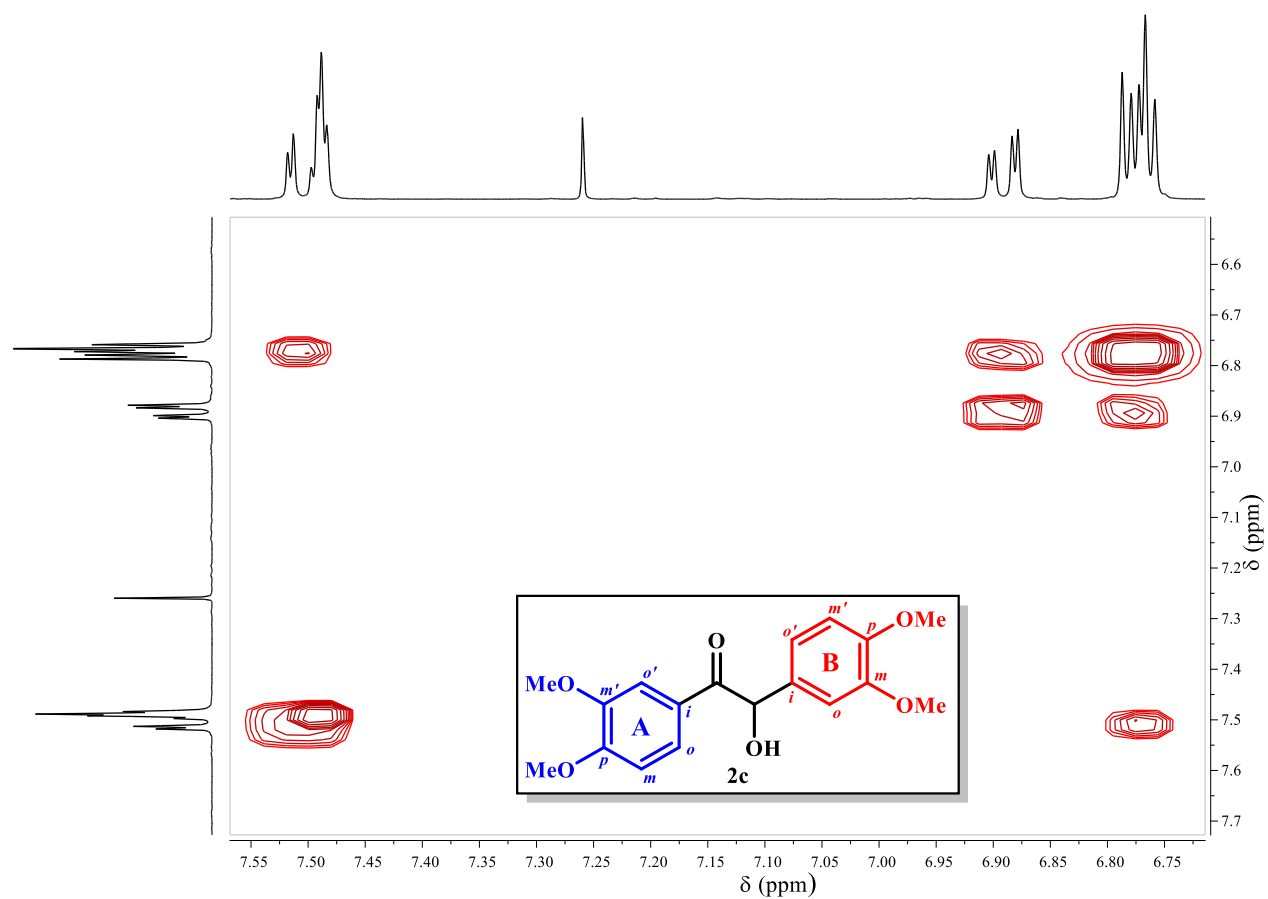
1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS



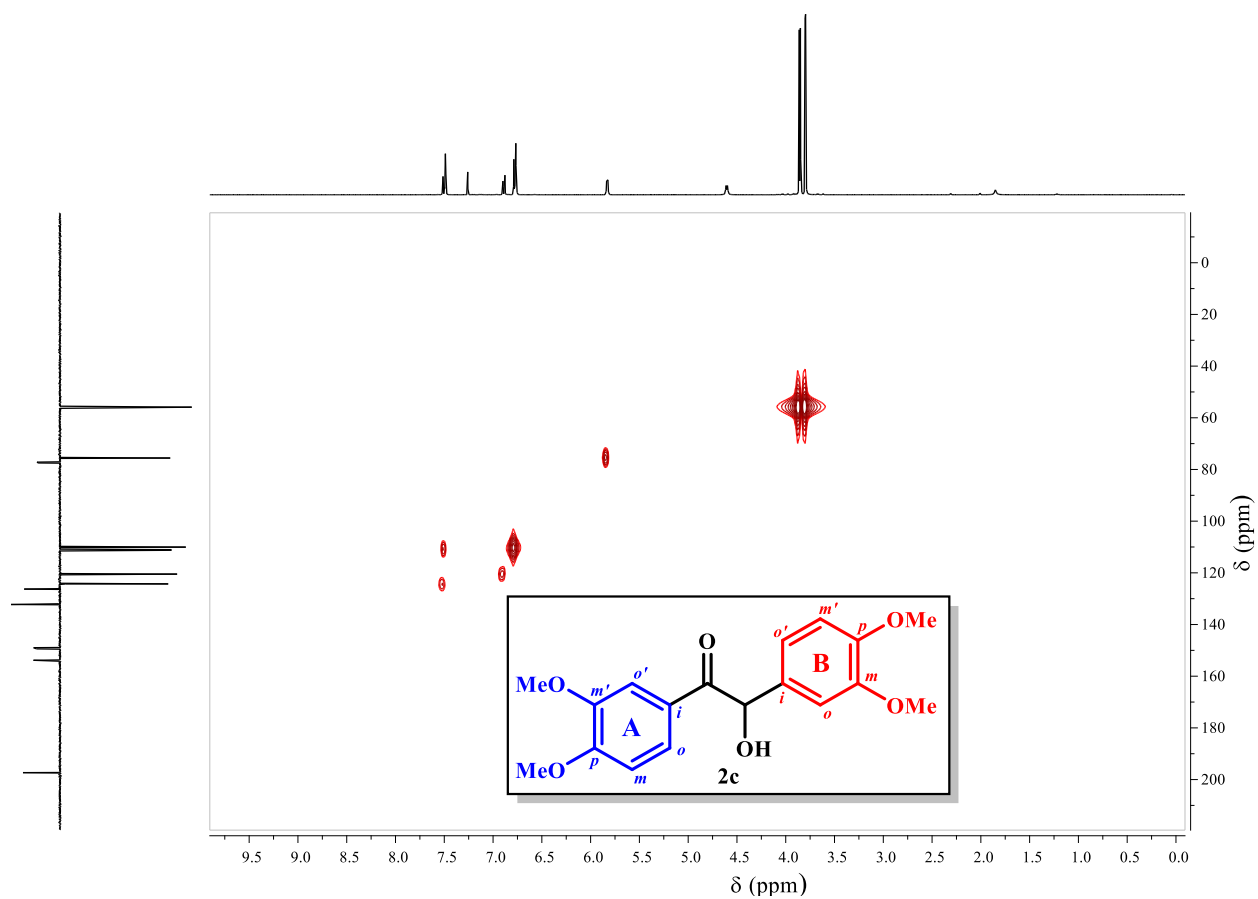
Apéndice C7. Ampliación del espectro de ^{13}C -APT RMN de la veratroína **2c** en la región de 50-200 ppm. Se presenta la asignación de los carbonos de **2c**.



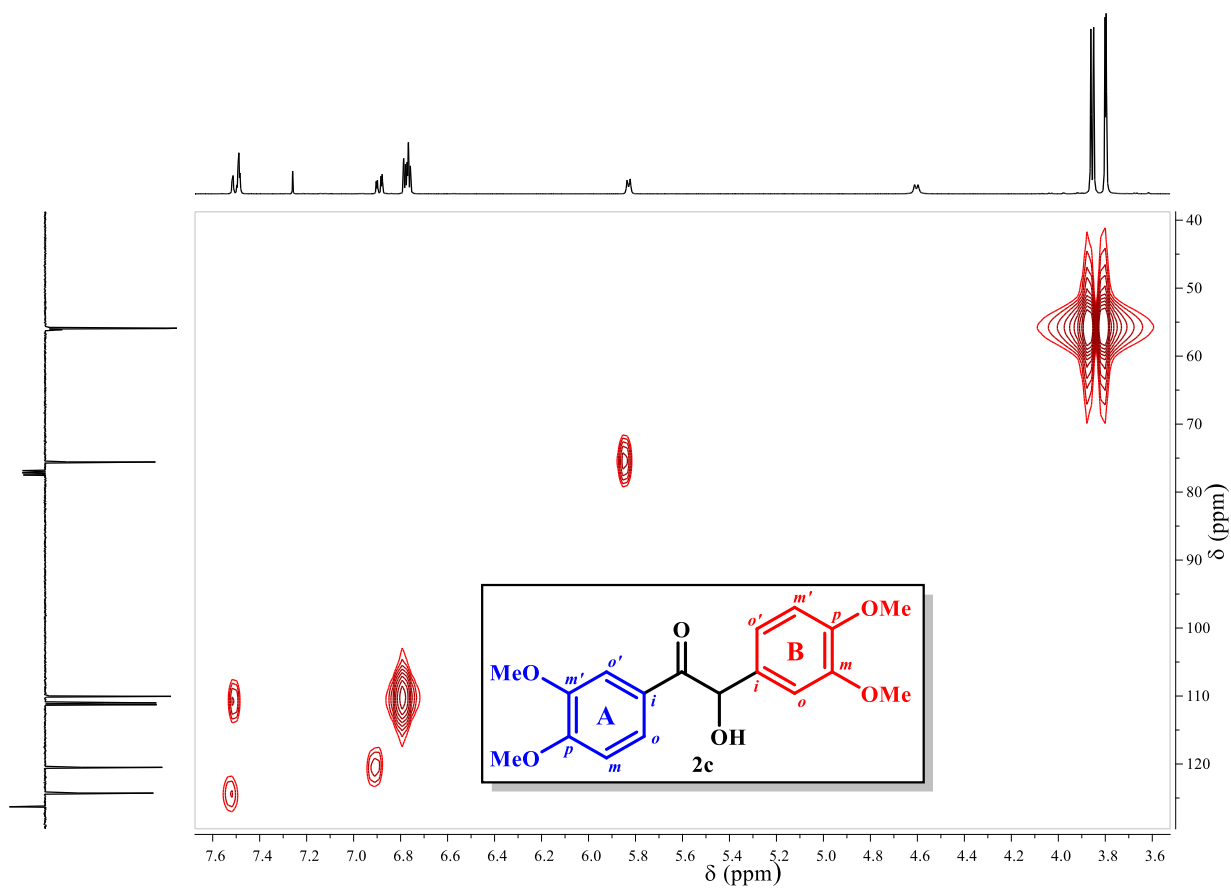
Apéndice C8. Espectro de RMN de correlación bidimensional homonuclear ^1H - ^1H COSY de la veratroína 2c, registrado a 400 MHz en CDCl_3 . Para los detalles del espectro de ^1H RMN, ver Anexo C5.



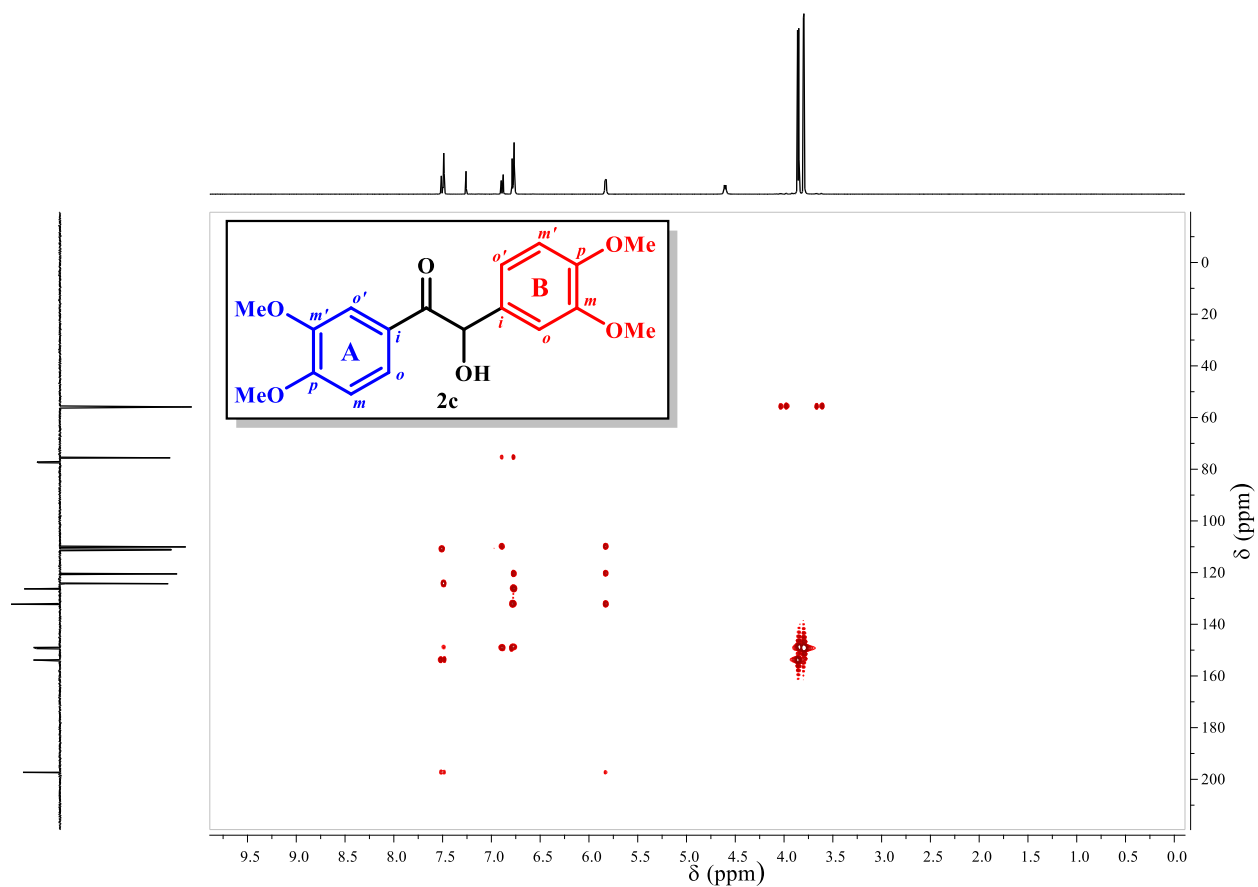
Apéndice C9. Ampliación de la región de 6.6-7.5 ppm en la dimensión F1 y F2 del espectro de RMN ^1H - ^1H COSY de la veratroína 2c.



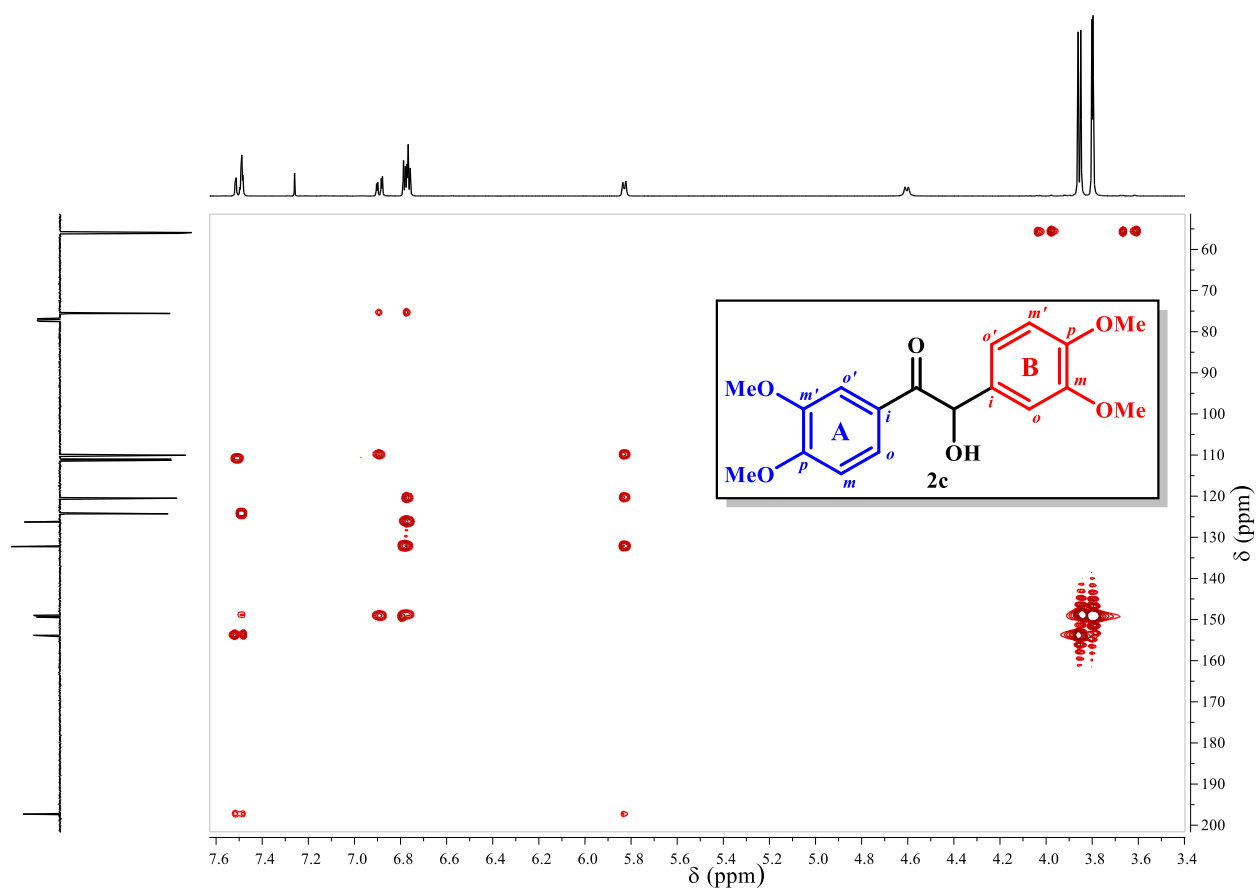
Apéndice C10. Espectro de RMN de correlación bidimensional heteronuclear ^1H - ^{13}C HSQC de la veratroína 2c, registrado a 400/100 MHz en CDCl_3 . Para los detalles acerca de los datos de ^1H RMN y ^{13}C RMN, ver Anexo C5 y Anexo C7.



Apéndice C11. Ampliación del espectro de RMN de correlación bidimensional heteronuclear ^1H - ^{13}C HSQC de la veratroína 2c en la región de 3.6-7.6 ppm en F1 y 40-125 ppm en F2.



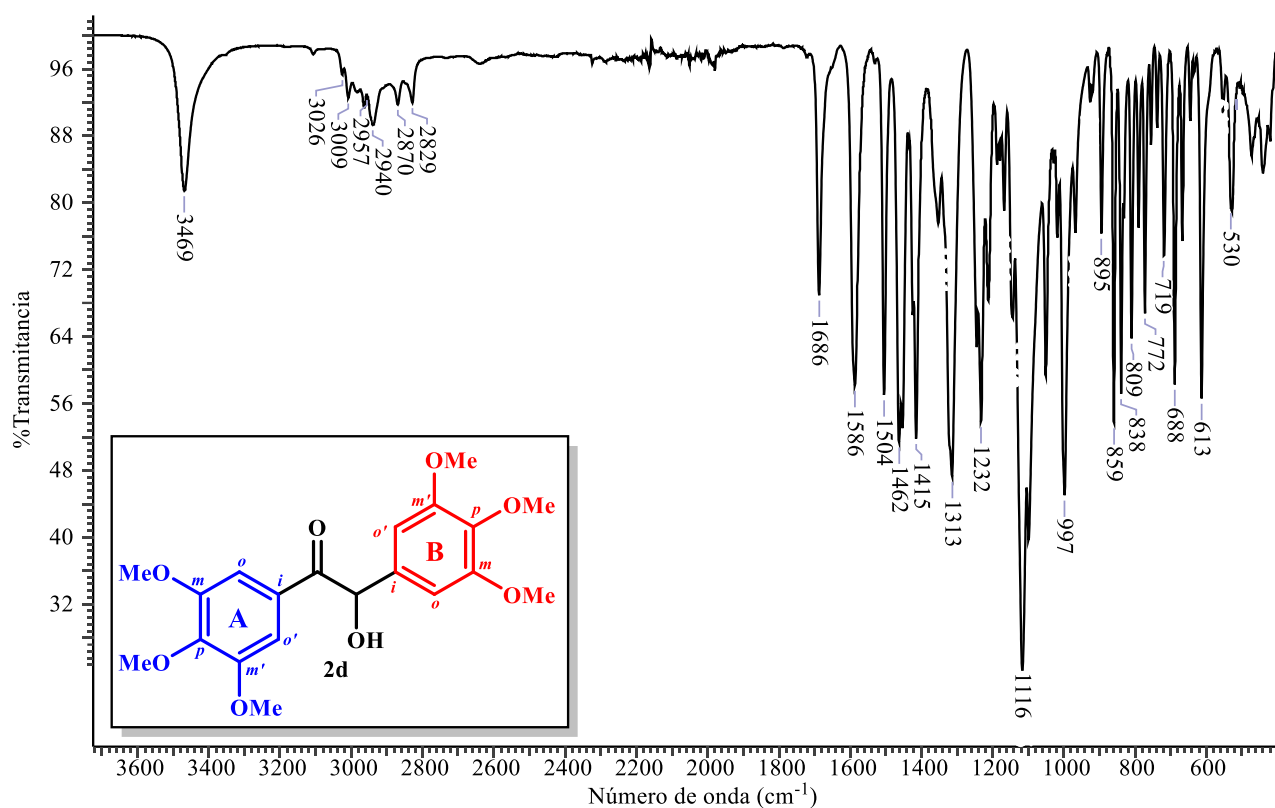
Apéndice C12. Espectro de RMN de correlación bidimensional heteronuclear ^1H - ^{13}C HMBC de la veratroína 2c, registrado a 400/100 MHz en CDCl_3 . Para los detalles acerca de los datos de ^1H RMN y ^{13}C RMN, ver Anexo C5 y Anexo C7.



Apéndice C13. Ampliación del espectro de RMN de correlación bidimensional heteronuclear ^1H - ^{13}C HMBC de la veratroína 2c en la región de 55-200 ppm en la dimensión F2 y de 3.4-7.6 ppm en la dimensión F1.

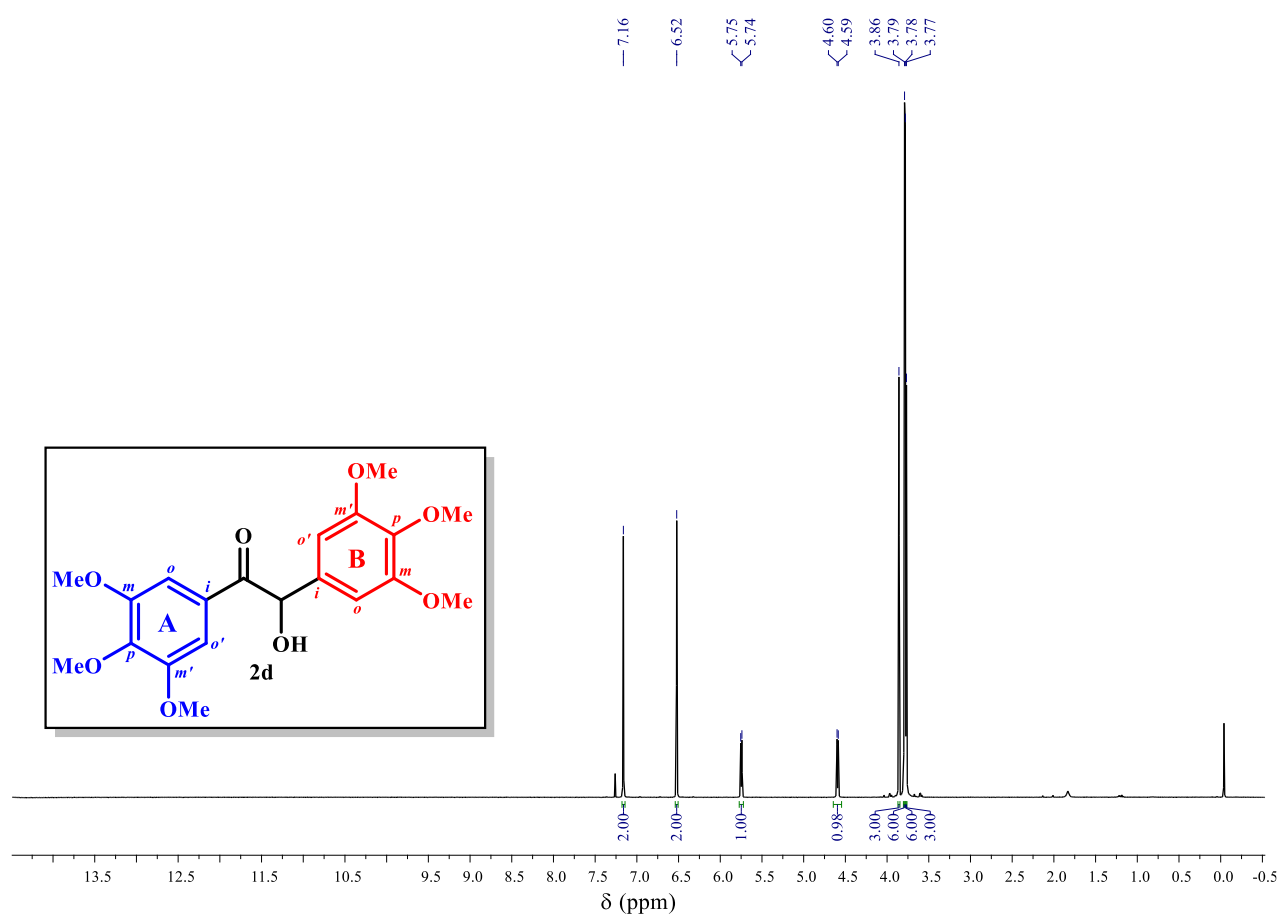
1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS

Apéndice D. Espectro IR, CG-EM y espectros de RMN de la 3,3',4,4',5,5'-hexametoxibenzoína (2d)



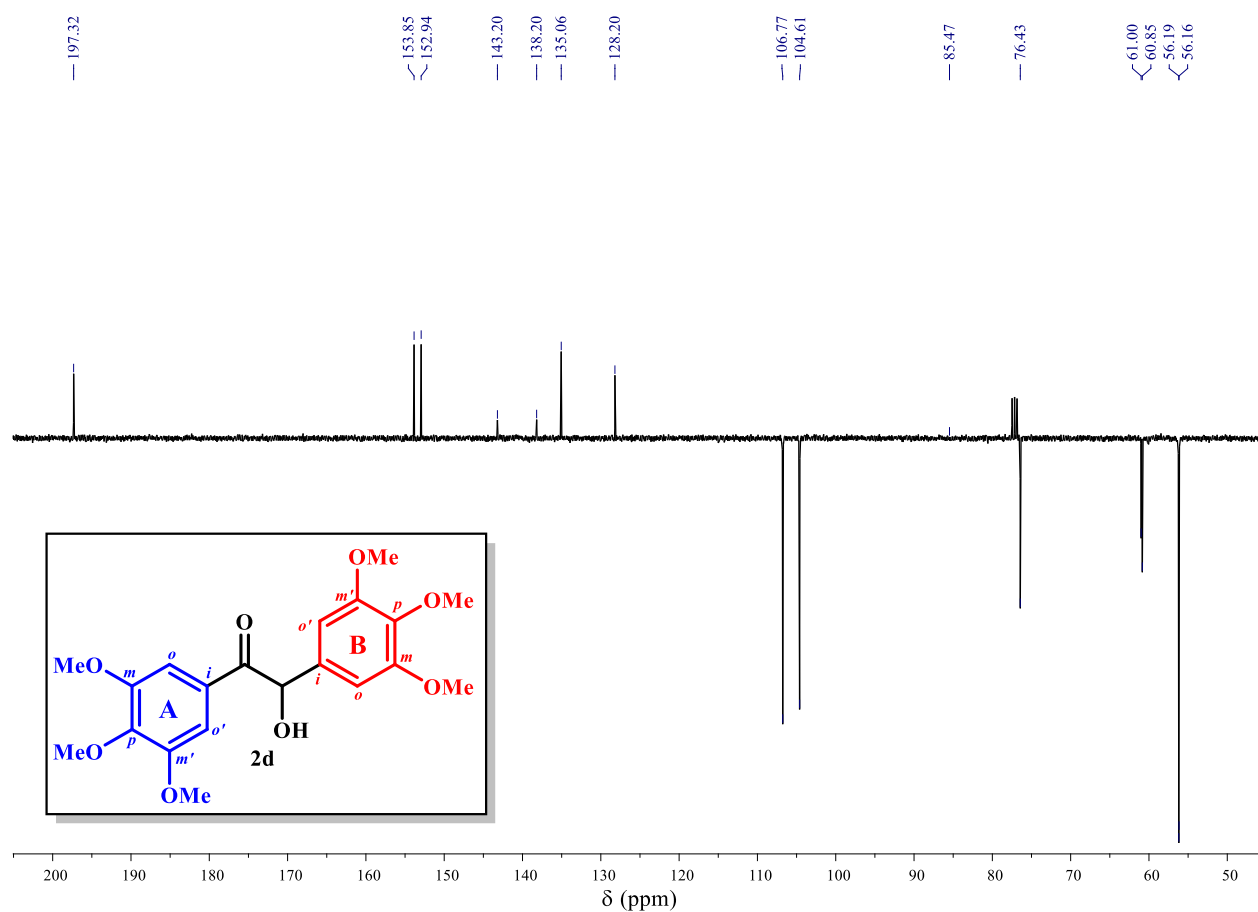
Apéndice D1. Espectro FT-IR de la 3,3',4,4',5,5'-hexametoxibenzoína 2d.

1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS

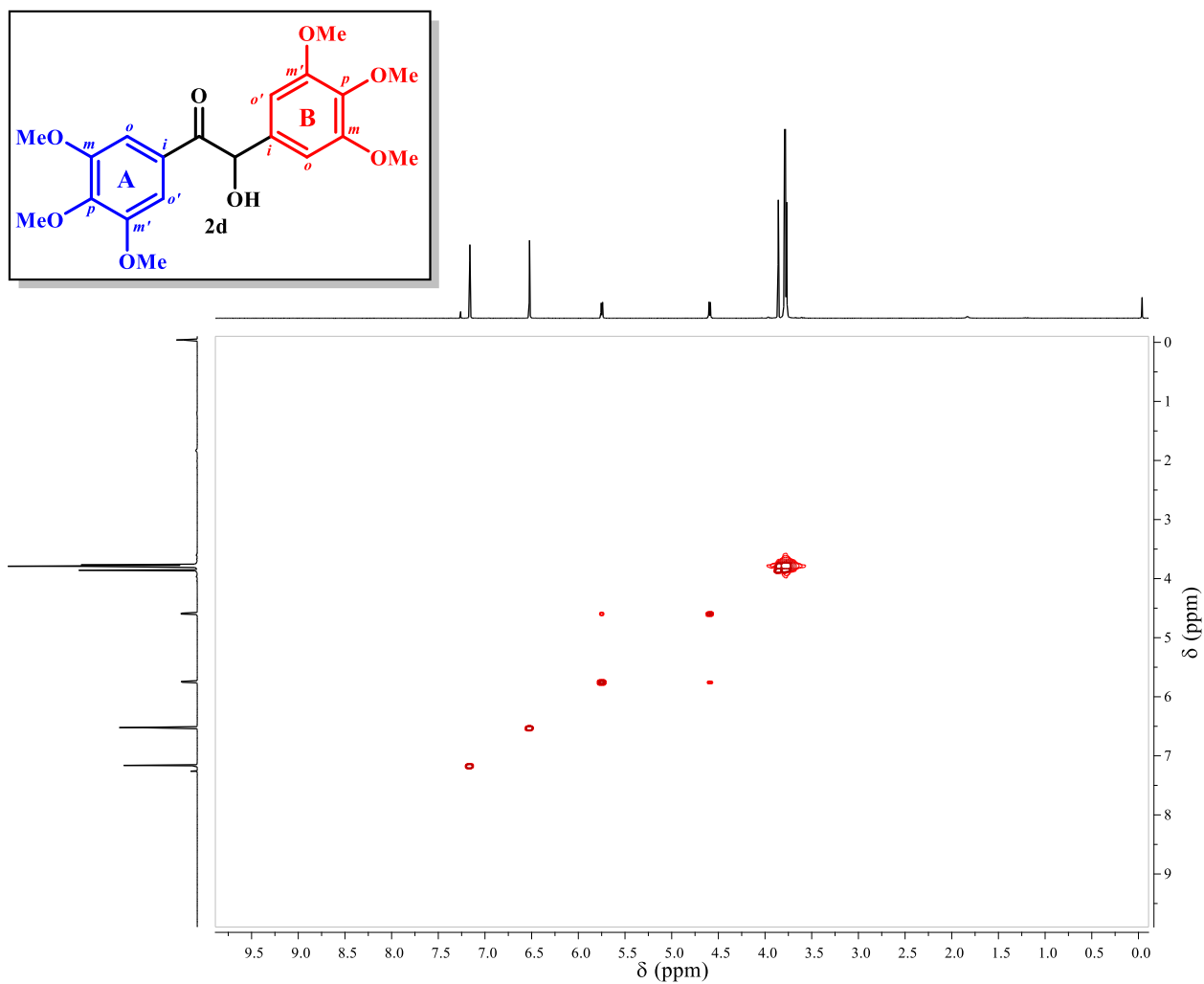


Apéndice D4. Espectro de ^1H RMN de la 3,3',4,4',5,5'-hexametoxibenzoína 2d, registrado a 400 MHz en CDCl_3 . La asignación de las señales de protones se presenta en la Figura 12.

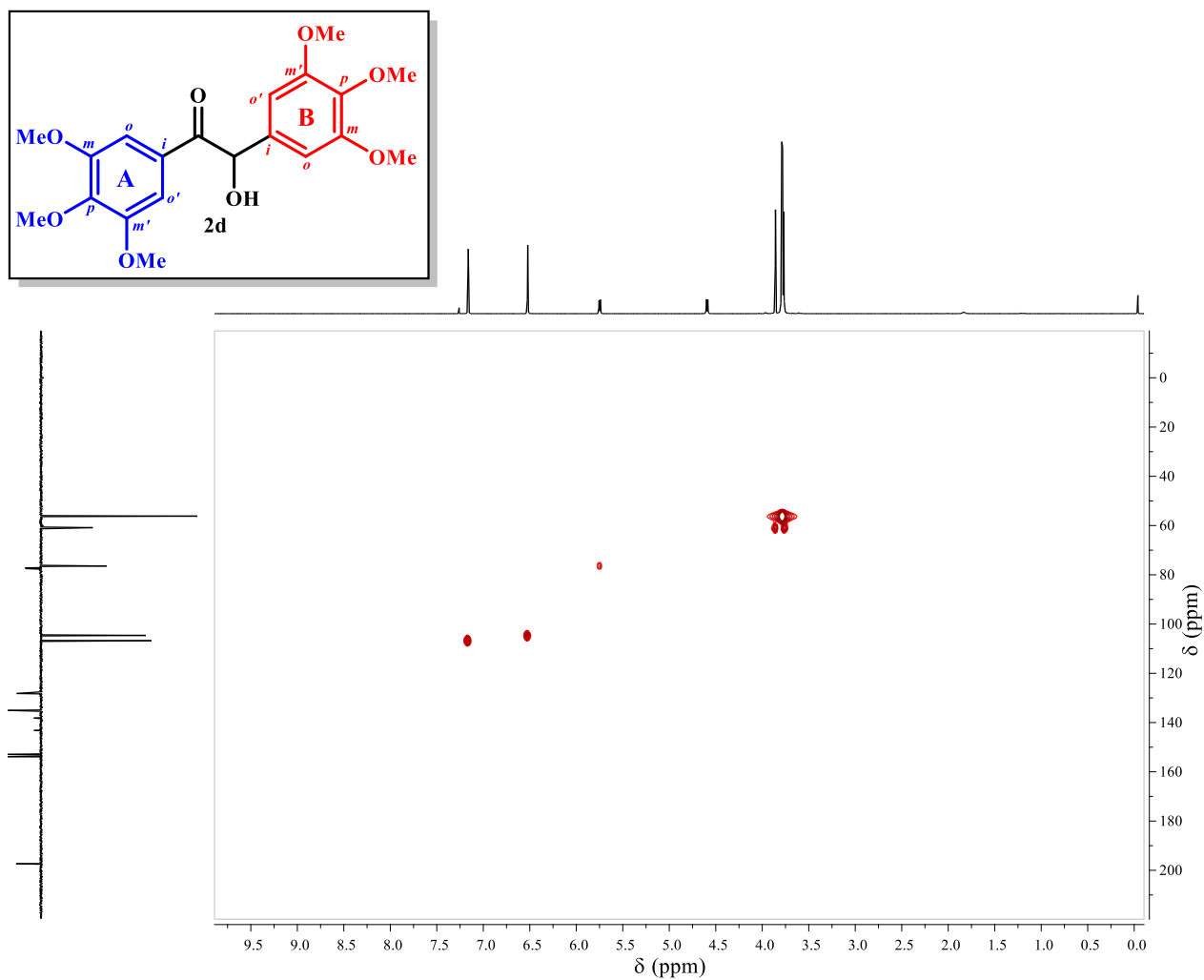
1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS



Apéndice D5. Espectro de ^{13}C -APT RMN de la 3,3',4,4',5,5'-hexametoxibenzoína 2d, registrado a 100 MHz en CDCl_3 . La asignación de las señales de ^{13}C se presenta en la Figura 15.

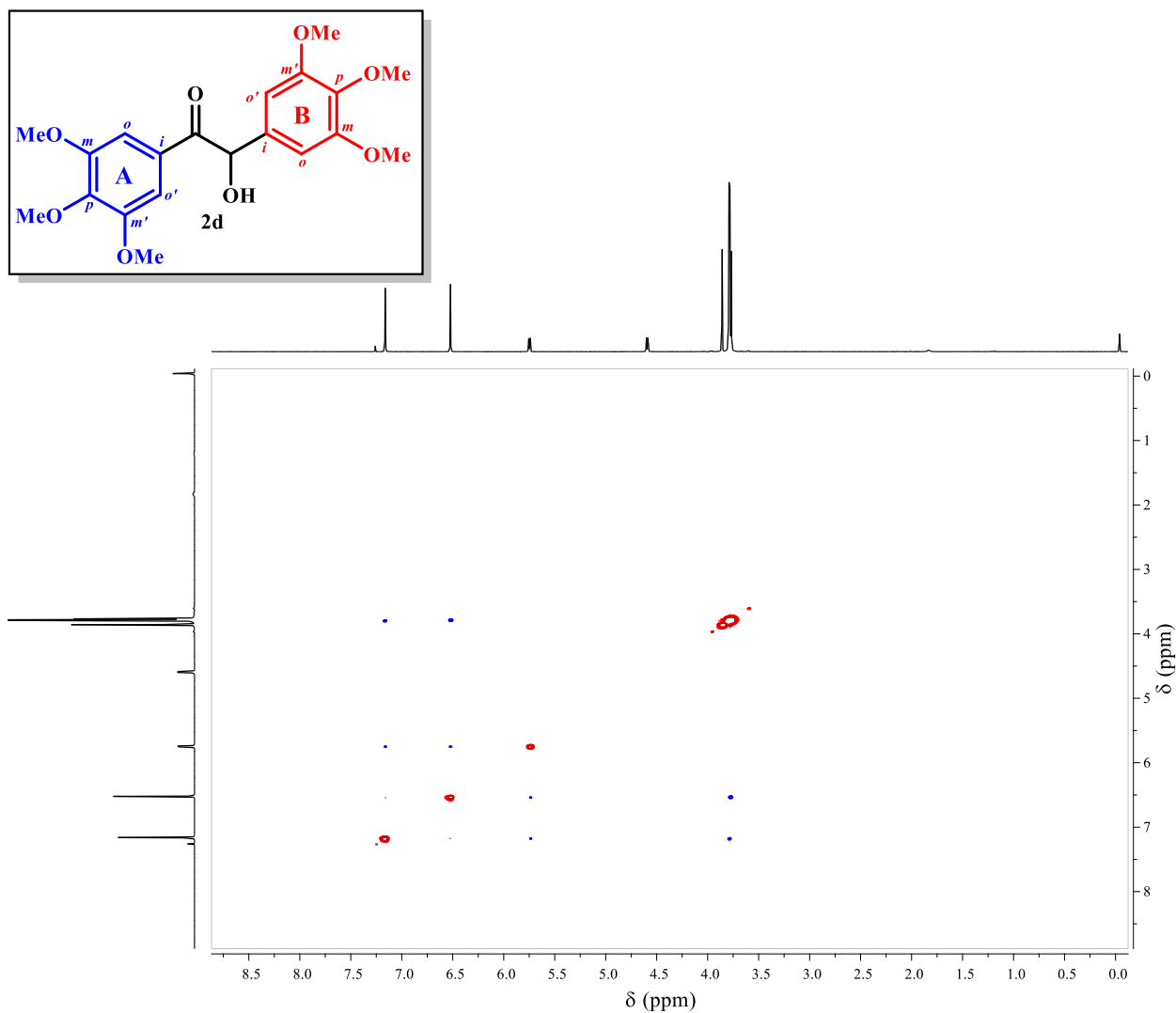


Apéndice D6. Espectro de RMN de correlación bidimensional homonuclear ^1H - ^1H COSY de la 3,3',4,4',5,5'-hexametoxibenzoina 2d, registrado a 400 MHz en CDCl_3 . Para los detalles del espectro de RMN de ^1H , ver Figura 12.

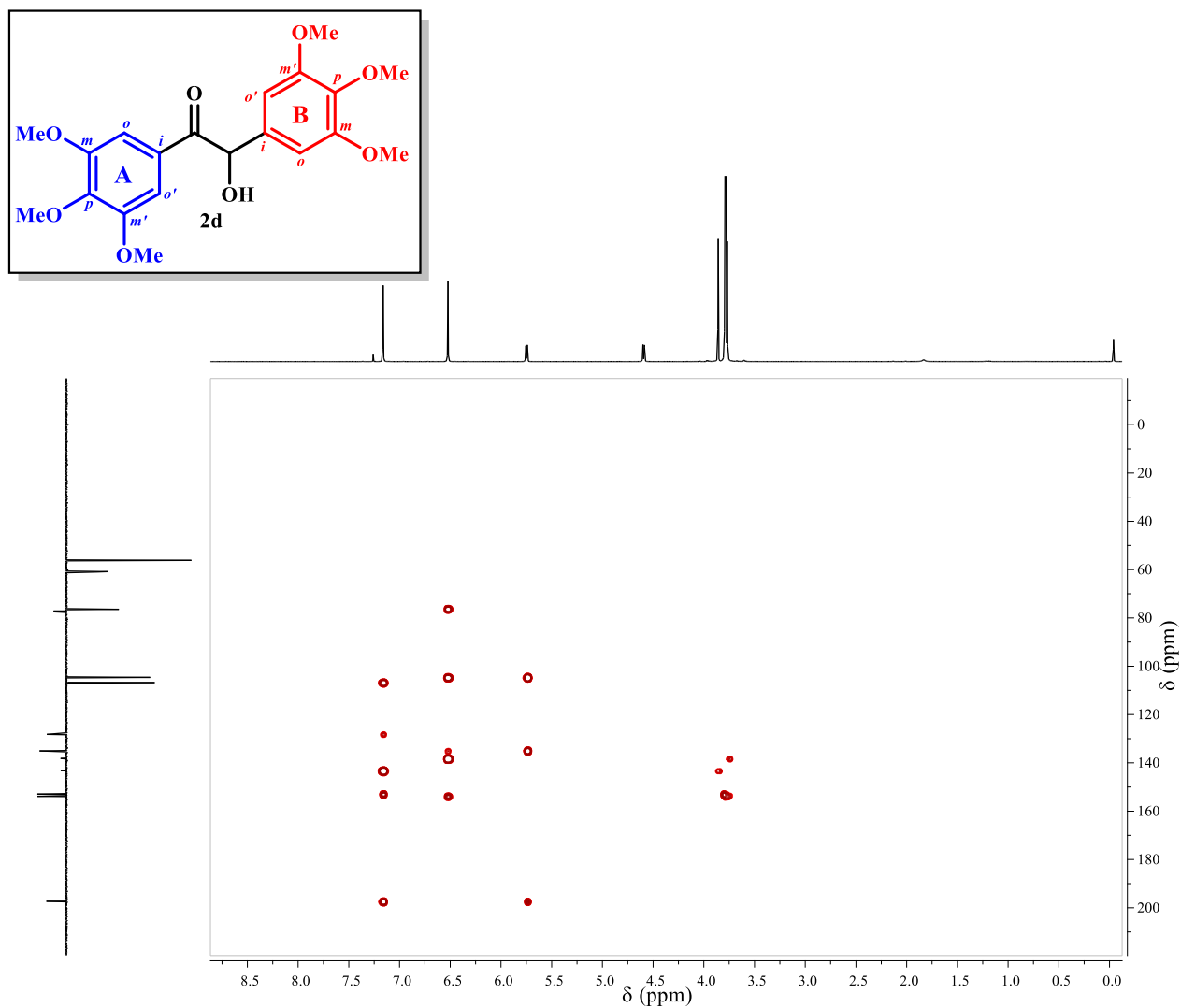


Apéndice D7. Espectro de RMN de correlación bidimensional heteronuclear ^1H - ^{13}C HSQC de la 3,3',4,4',5,5'-hexametoxibenzoína 2d, registrado a 400/100 MHz en CDCl_3 . Para los detalles acerca de los datos de ^1H RMN y ^{13}C RMN, ver Figura 12 y Figura 15 respectivamente.

1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS



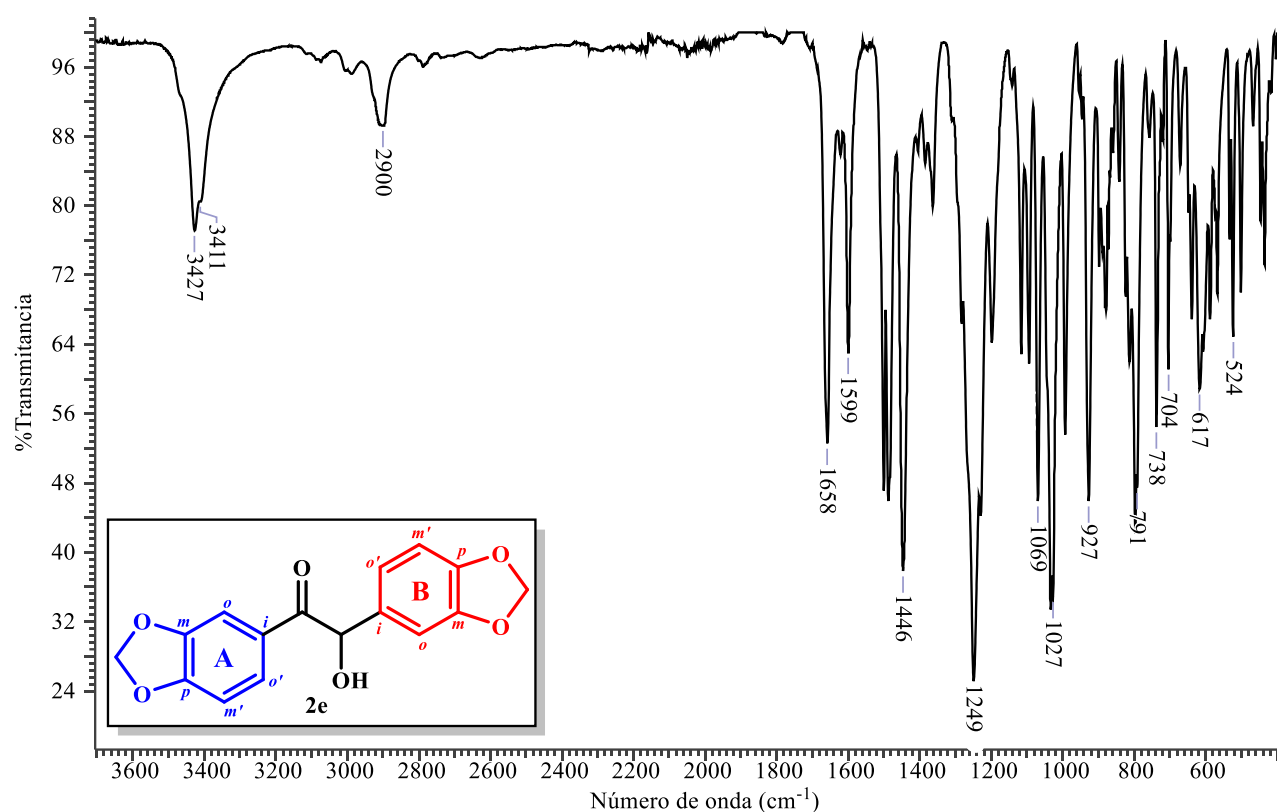
Apéndice D8. Espectro de RMN de correlación bidimensional homonuclear ^1H - ^1H NOESY de la 3,3',4,4',5,5'-hexametoxibenzoina 2d, registrado a 400 MHz en CDCl_3 . Para los detalles del espectro de RMN de ^1H , ver Figura 12.



Apéndice D9. Espectro de RMN de correlación bidimensional heteronuclear ^1H - ^{13}C HMBC de la 3,3',4,4',5,5'-hexametoxibenzoína 2d, registrado a 400/100 MHz en CDCl_3 . Para los detalles acerca de los datos de ^1H RMN y ^{13}C RMN, ver Figura 12 y Figura 15 respectivamente.

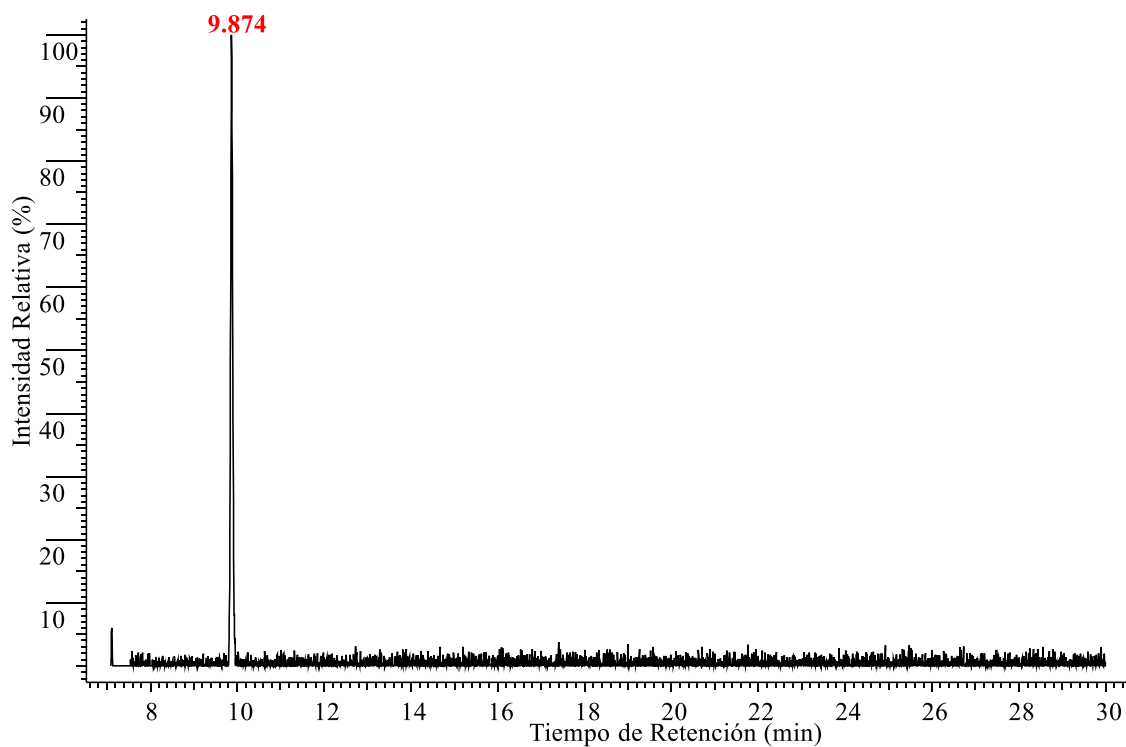
1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS

Apéndice E. Espectro IR, CG-EM y espectros de RMN de la piperóina (2e)

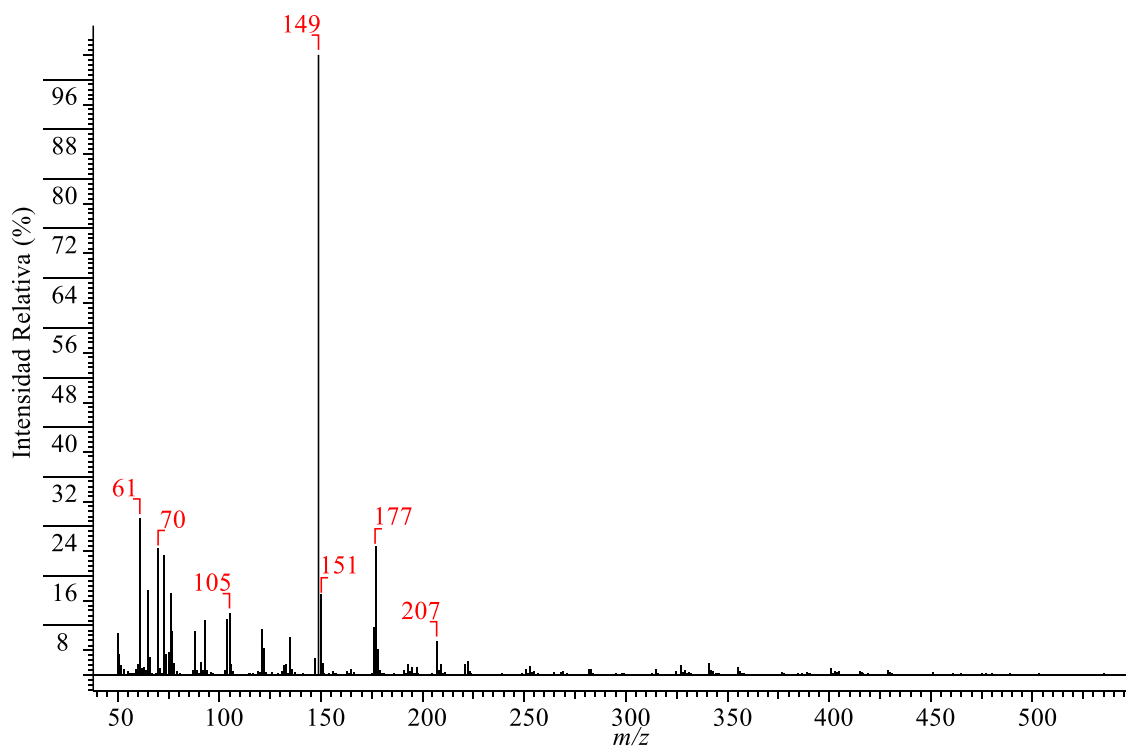


Apéndice E1. Espectro FT-IR de la piperóina 2e.

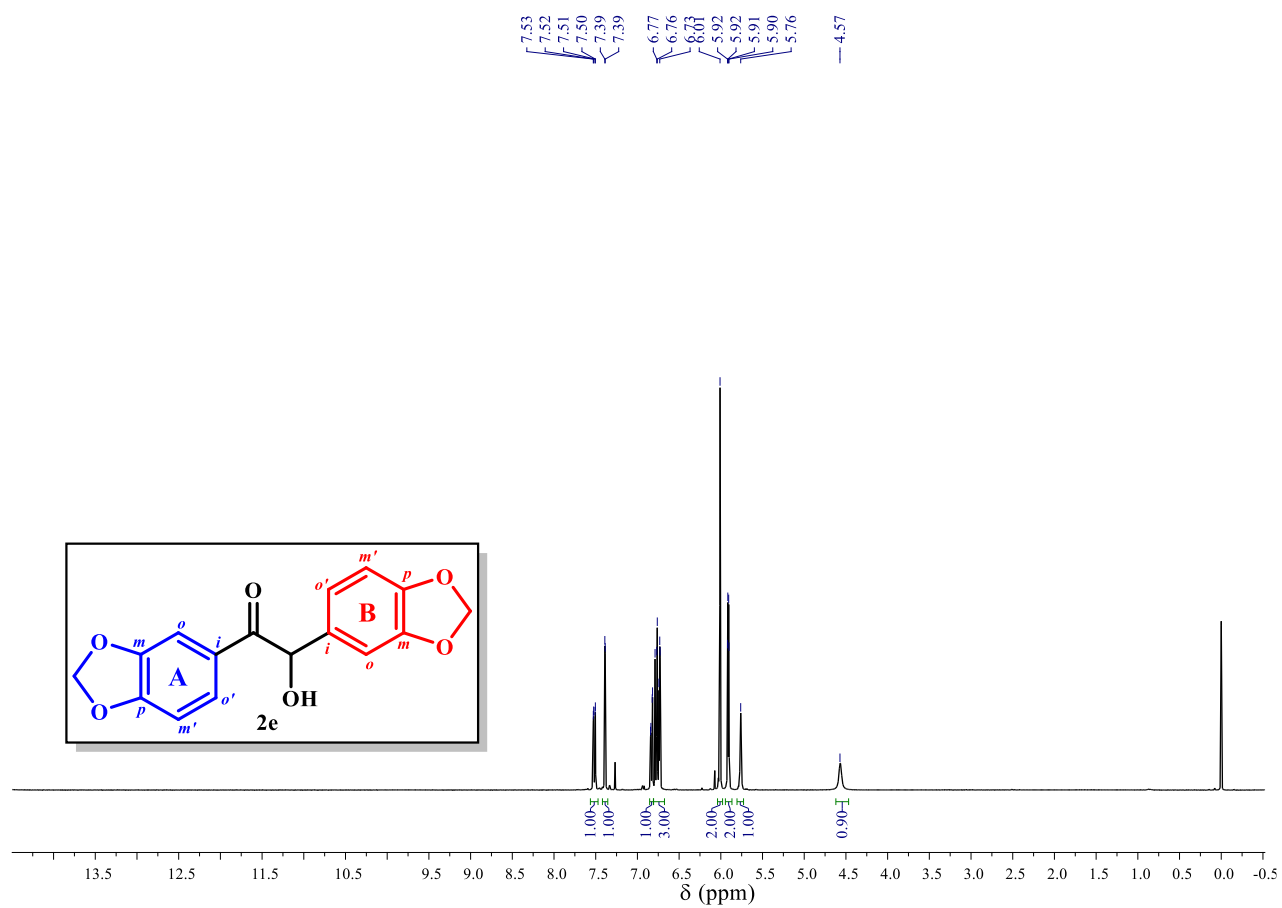
1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS



Apéndice E2. Perfil cromatográfico (corriente iónica total reconstruida) de la benzoína 2e.

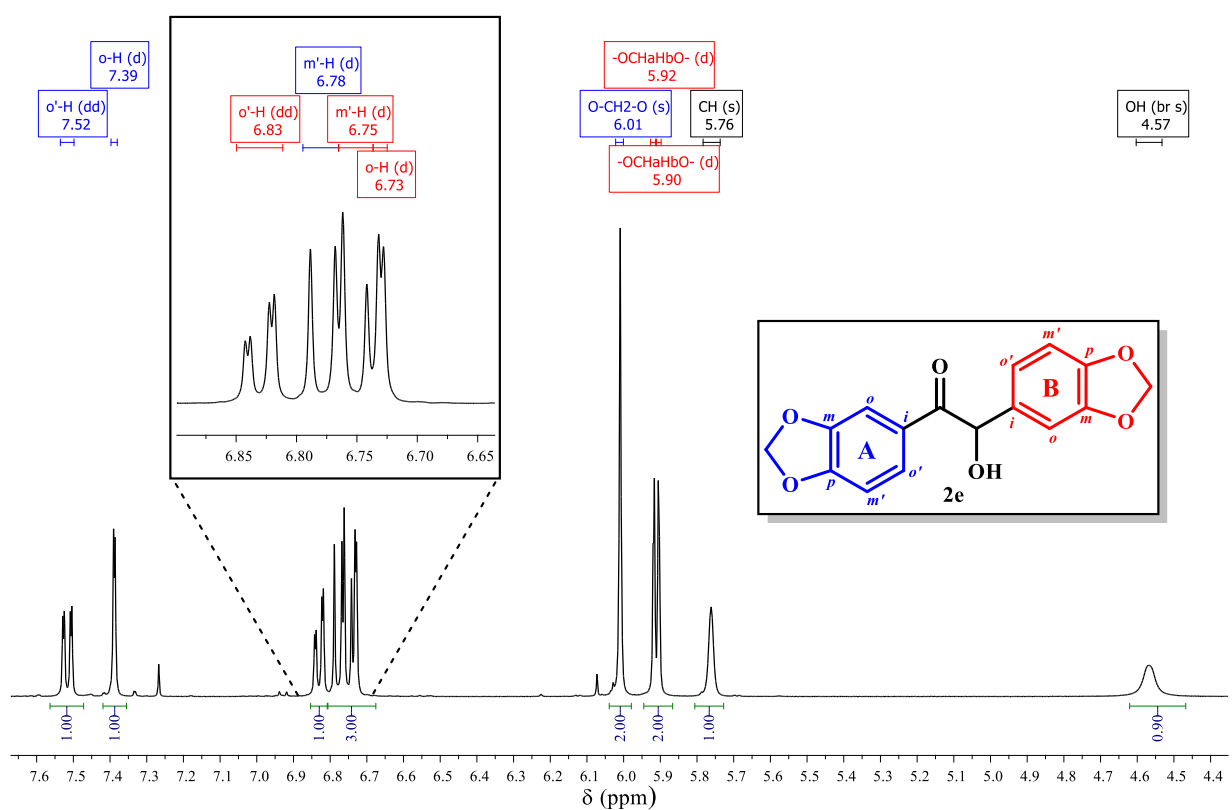
Apéndice E3. Espectro de masas de IE (70 eV) en modo *full scan* del pico cromatográfico con $t_R = 9.874$ min asignado a la benzoína 2e.

1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS



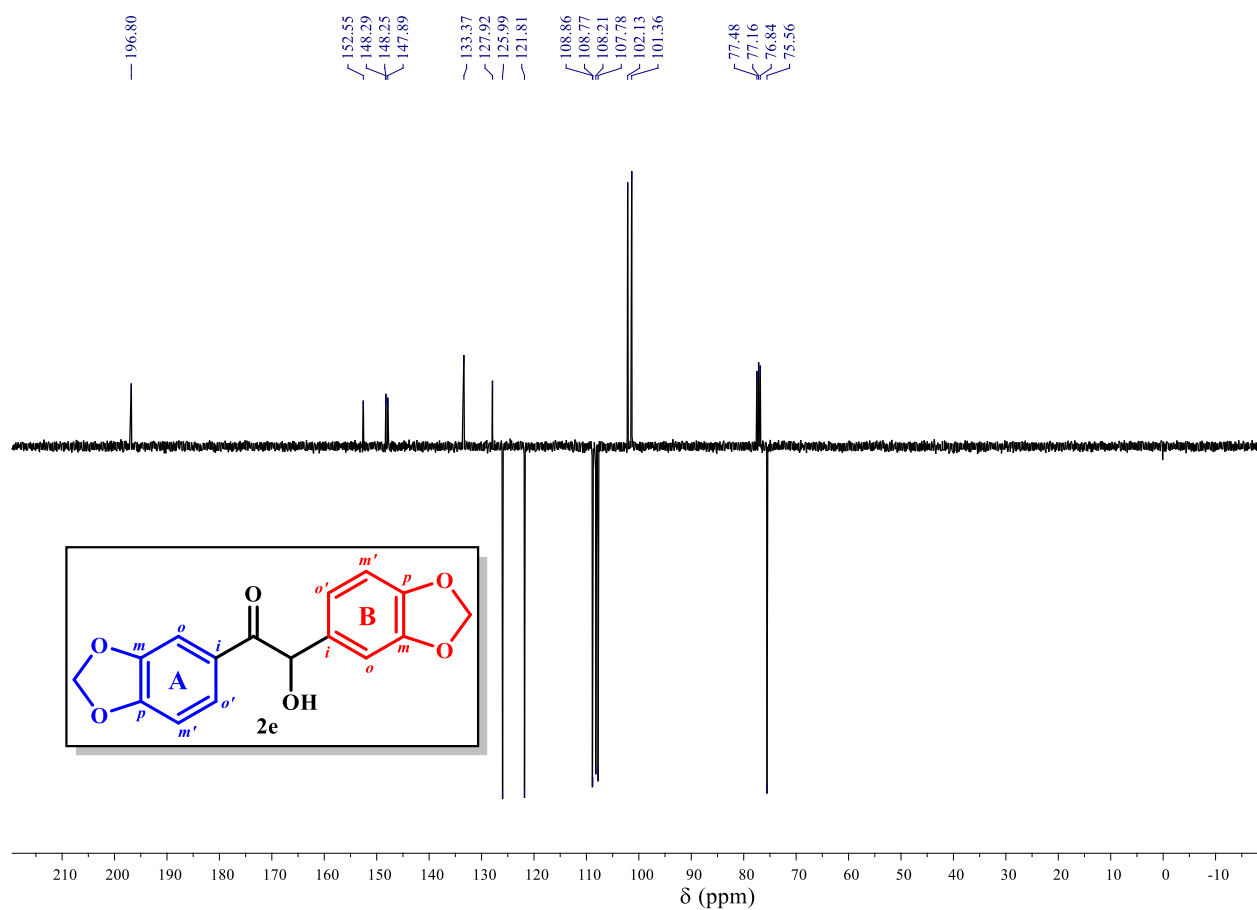
Apéndice E4. Espectro de ^1H RMN de la piperoina 2e, registrado a 400 MHz en CDCl_3 .

1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS

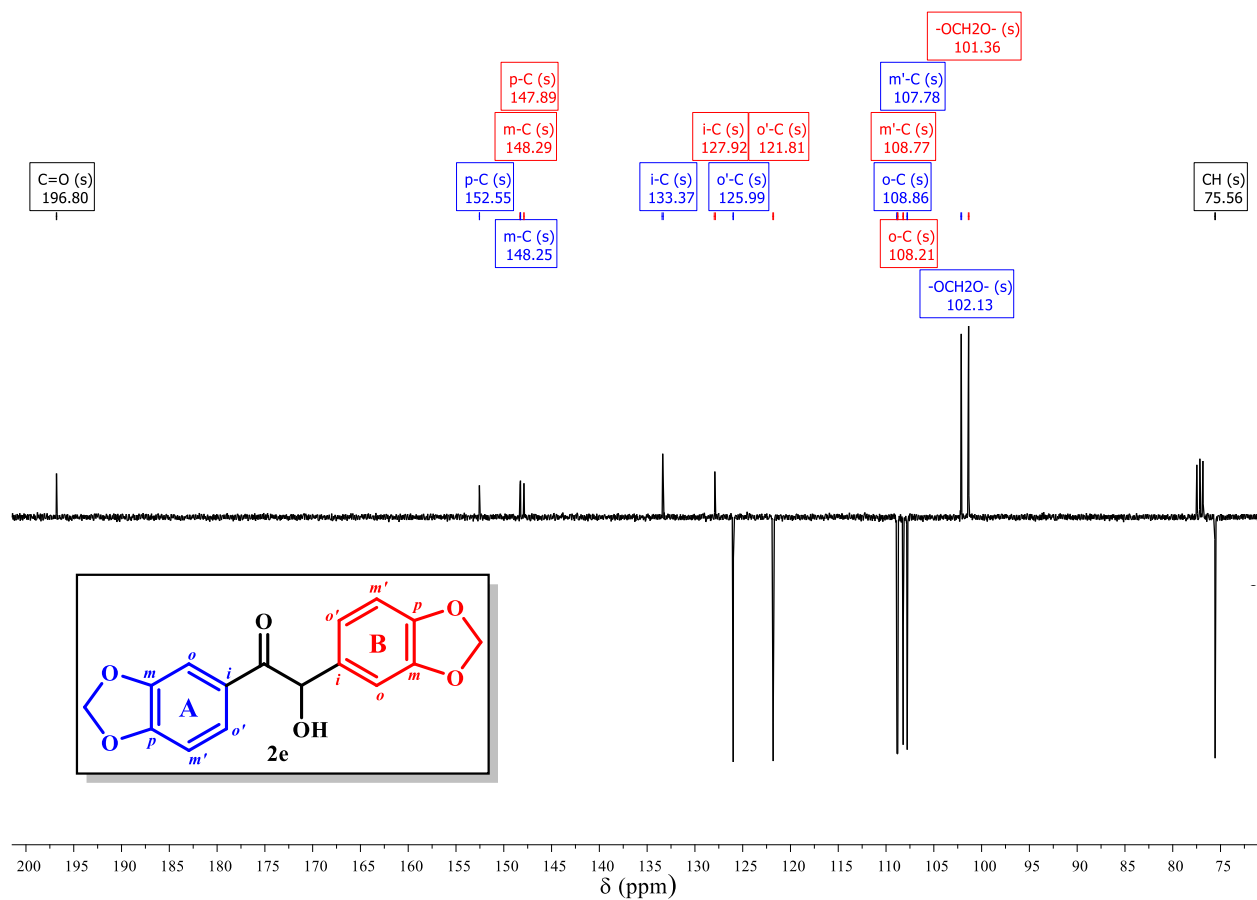


Apéndice E5. Ampliación del espectro de ^1H RMN de la piperoina 2e en la región de 4.4-7.7 ppm, y de la región de los protones aromáticos 6.70-6.85 ppm). Se presenta la asignación de los protones de 2e.

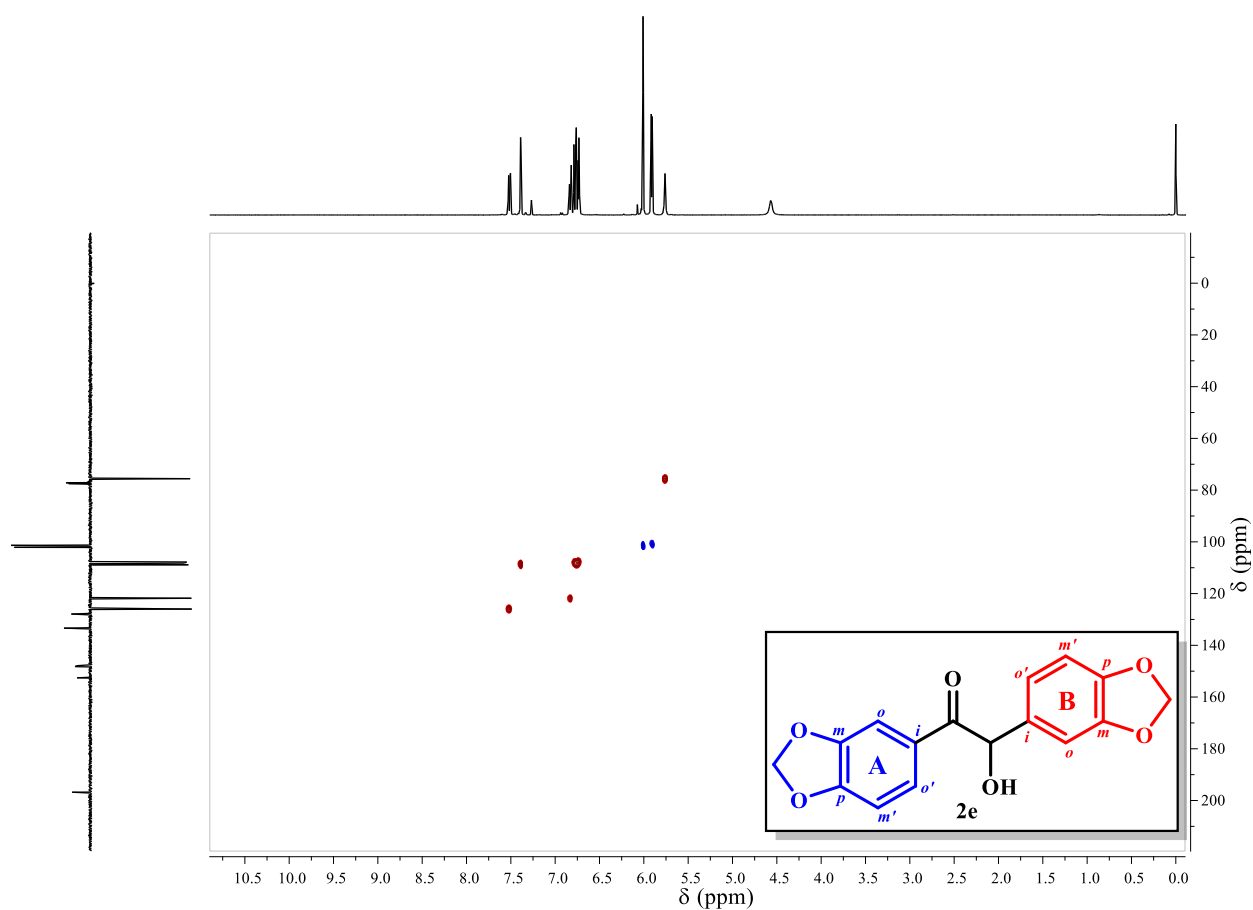
1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS

Apéndice E6. Espectro de ^{13}C -APT RMN de la piperoina 2e, registrado a 100 MHz en CDCl_3 .

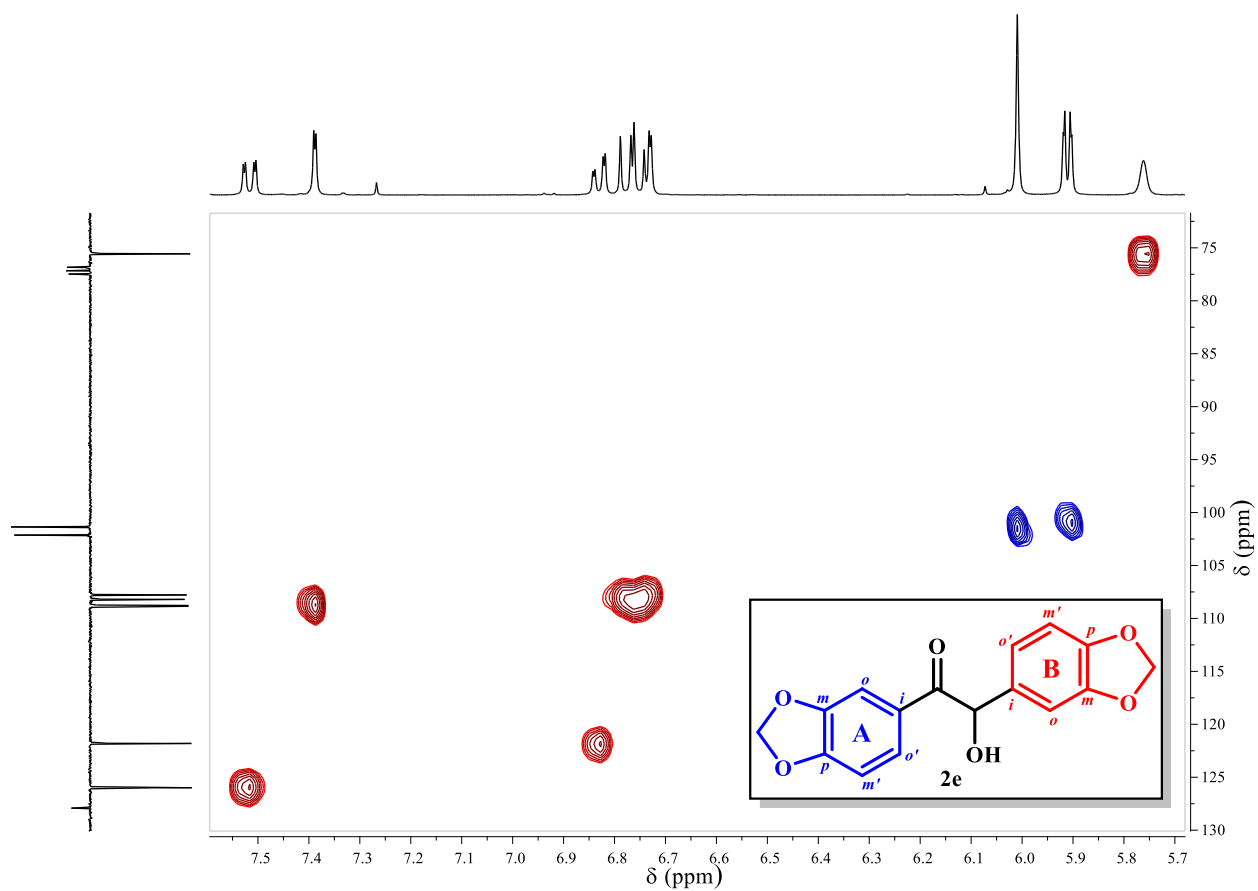
1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS



Apéndice E7. Ampliación del espectro de ^{13}C -APT RMN de la piperoina 2e en la región de 75-200 ppm. Se presenta la asignación de los carbonos de 2e.



Apéndice E10. Espectro de RMN de correlación bidimensional heteronuclear ^1H - ^{13}C HSQC de la piperoina 2e, registrado a 400/100 MHz en CDCl_3 . Para los detalles acerca de los datos de ^1H RMN y ^{13}C RMN, ver Anexo E5 y Anexo E7.



Apéndice E11. Ampliación del espectro de RMN de correlación bidimensional heteronuclear ^1H - ^{13}C HSQC de la piperoina 2e en la región de 5.7-7.5 ppm en la dimensión F1 y de 70-730 ppm en la dimensión F2.