



UNIVERSIDAD DE GUANAJUATO

POSGRADO EN QUÍMICA

# Aplicación de Materiales en Síntesis Orgánica

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

**DOCTOR EN CIENCIAS QUÍMICAS**

P R E S E N T A

**M.C. ADRIANA DEL CARMEN GALVÁN CABRERA**

Asesor: Dr. Merced Martínez Rosales

Co-asesor: Dr. Miguel Ángel Vázquez Guevara

**NOVIEMBRE 2021**

**GUANAJUATO, GTO.**

---

# **Aplicación de Materiales en Síntesis Orgánica**

---

**M.C. Adriana del Carmen Galván Cabrera**

---

# CONSTANCIA DE APROBACIÓN

---

## Directores de Tesis

---

Dr. Merced Martínez Rosales

---

Dr. Miguel Ángel Vázquez Guevara

## Jurado

---

Dr. Jorge Armando Cervantes Jáuregui

---

Dr. David Cruz Cruz

---

Dr. José Luis Rico Cerda

---

Dr. Alberto Feliciano Carmona

---

Dr. José Antonio Guerra Contreras

---

Dra. Rosalba Fuentes Ramírez

---

## AGRADECIMIENTOS

---

A la Universidad de Guanajuato, institución donde realicé mis estudios de posgrado. Con especial atención a la División de Ciencias Naturales y Exactas y al Posgrado en Química.

A mis asesores de tesis, Dr. Merced Martínez Rosales y Dr. Miguel Ángel Vázquez Guevara por su apoyo y dirección.

A mi grupo de investigación por su compañía y asesoría en todo momento.

A los integrantes de mi comité tutorial, Dr. Jorge Armando Cervantes Jáuregui, Dr. Merced Martínez Rosales y Dr. Miguel Ángel Vázquez Guevara por su constante orientación.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por el apoyo económico otorgado, #551221/295092.

Al Laboratorio Nacional de Caracterización de Propiedades Físicoquímicas de Estructura Molecular (LACAPFEM), al Centro de Nanociencias y Micro y Nanotecnologías (CNMN) del Instituto Politécnico Nacional (IPN) y a la maestra Ma. Lourdes Palma Tirado (UNAM, Campus Juriquilla) por su apoyo en las técnicas de caracterización.

El presente trabajo se realizó en el Laboratorio de Síntesis Orgánica del Departamento de Química de la División de Ciencias Naturales y Exactas de la Universidad de Guanajuato bajo la dirección del Dr. Miguel Ángel Vázquez Guevara y Dr. Merced Martínez Rosales con el apoyo económico de los proyectos de investigación sectorial CONACYT-SENER #177007, CONACYT-CB #A1-S-27694, Laboratorio Nacional UG-UAA-CONACyT 299078 y DAIP-UGto # 034/2021.

---

## DEDICATORIAS

---

El presente trabajo de tesis involucra la interacción de dos áreas que amo, la ciencia de los materiales y la química orgánica. Realizar mis estudios de doctorado en un proyecto que se encuentra en medio ha sido gratificante y en ocasiones frustrante.

Primero, quiero dedicar este escrito a mi familia que ha esperado pacientemente y me ha apoyado incondicionalmente.

A mis compañeros de laboratorio por su tiempo y ayuda: María Inés, Julio, Santy, Luis Javier, Irene, Solano y Fercho.

A Lupita por confiar en mí como asesora.

A Pedro por estar a mi lado y motivarme.

A mis amigos Toño, Francisco, Dani, Charly, Jesús y Christopher.

A mis asesores Dr. Merced y Dr. Miguel.

ACGC

---

## RESUMEN

---

La síntesis orgánica es una rama de la química enfocada en la preparación de compuestos orgánicos mediante un conjunto de transformaciones químicas dirigidas. Un desafío prioritario y atemporal para los científicos en esta área, es el desarrollo de metodologías sintéticas más simples, eficientes y limpias que faciliten la obtención de moléculas cada vez más complejas. Esto implica, nuevos procedimientos con menos pasos de reacción (transformaciones one pot) en combinación con sistemas catalíticos homogéneos/heterogéneos/enzimáticos. Los catalizadores más recurrentes en síntesis orgánica son los homogéneos que proporcionan una interacción directa con los reactivos al encontrarse en la misma fase de reacción, esto se traduce en una mayor actividad y selectividad. No obstante, existen algunos aspectos negativos a considerar como la estabilidad; la contaminación de los productos obtenidos que toma importancia cuando el catalizador es metálico y el producto es de interés farmacológico; y la dificultad de recuperación del catalizador que impacta directamente en el costo y la sustentabilidad del proceso. En este punto el diseño de metodologías sintéticas que incorporen materiales con propiedades catalíticas es fundamental desde una perspectiva verde. Una alternativa evidente es el uso de catalizadores heterogéneos que son en su mayoría sólidos fáciles de recuperar mediante filtración o decantación; sin embargo, la actividad y selectividad pueden verse afectadas fuertemente por la poca accesibilidad a los sitios activos, asimismo la lixiviación de las especies activas no está excluida. Una solución a los problemas antes mencionados es la heterogeneización que resulta de la síntesis o inmovilización de especies activas en la superficie o poros de un material sólido. El sistema generado es un catalizador híbrido con las propiedades químicas de un catalizador homogéneo y las propiedades físicas de un catalizador heterogéneo.

El presente trabajo de tesis se basa en el desarrollo de materiales con propiedades catalíticas y su aplicación en la obtención de compuestos orgánicos; el cual se divide en dos partes.

### *Parte I. Inmovilización del heteropolíácido de Keggin $H_3PW_{12}O_{40}$ en sílices mesoporosas ordenadas*

Se describen las propiedades generales, reactividad y aplicaciones de los polioxometalatos (POMs). Posteriormente, se reporta la síntesis de catalizadores híbridos derivados de POMs, los cuales, se obtienen mediante la funcionalización de las sílices mesoporosas ordenadas, SBA-15 (hexagonal 2D) y MCF (hexagonal 3D), utilizando la metodología de grafting covalente con fragmentos de líquido iónico; seguida por la inmovilización del heteropolíácido de Keggin  $H_3PW_{12}O_{40}$  (HPW) por metátesis del anión. Se manejan cargas de HPW de 0.1-1.0 mmol/g. Los catalizadores sintetizados se caracterizan por las técnicas adsorción-desorción de  $N_2$ , cuantificación de sitios ácidos, SEM-EDS, HR-TEM, SAXS, XRD, FT-IR, XPS, TGA, RMN

del estado sólido CP-MAS de  $^{29}\text{Si}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{31}\text{P}$ . Finalmente, se explora la aplicabilidad de los sistemas catalíticos híbridos en síntesis orgánica: (1) síntesis de 2-amino-4*H*-piranos y su transformación en 2-piridonas bajo catálisis auto tándem (ATC); y (2) la activación de benzopiranos.

#### *Parte II. Síntesis de azetidín-2-onas monocíclicas en presencia de catalizadores heterogéneos*

Se reporta la síntesis de azetidín-2-onas en presencia de distintos catalizadores heterogéneos. El uso de catalizadores sólidos con propiedades básicas permite la síntesis de azetidín-2-onas o  $\beta$ -lactamas en ausencia de aditivos orgánicos como la trietilamina, esto en combinación con irradiación con microondas. Siendo el hidróxido de Mg-Al (MAH), un excelente catalizador para dicha transformación. La metodología desarrollada ofrece como ventajas tiempos de reacción cortos (2 min) y rendimientos altos (hasta 95%). El material MAH se reutiliza sin pérdida significativa en la actividad catalítica hasta seis ciclos de reacción, la cual puede regenerarse mediante lavados con agua y secado. Se evalúan los límites y alcances de la reacción con la variación de grupos funcionales tanto en iminas como en cloruros de acilo. Durante este estudio, se detectó la ruptura del enlace N-C4 en el núcleo de azetidín-2-onas que es poco convencional. El catalizador MAH se caracterizó por las técnicas de fisisorción de  $\text{N}_2$ , difracción de rayos X (XRD), microscopía electrónica de barrido (SEM) y microscopía electrónica de transmisión de alta resolución (HR-TEM).



---

## ABSTRACT

---

Organic synthesis is a branch of chemistry focused on the preparation of organic compounds through a set of directed chemical transformations. A priority and timeless challenge for scientists in this area is the development of simpler, efficient, and cleaner synthetic methodologies that facilitate the obtaining of increasingly complex molecules. This implies new procedures with fewer reaction steps (one pot transformations) in combination with homogeneous / heterogeneous / enzymatic catalytic systems. The most recurrent catalysts in organic synthesis are the homogeneous ones that provide direct interaction with the reactants as they are in the same reaction phase, this translates into greater activity and selectivity. However, there are some negative aspects to consider such as stability; the contamination of the products obtained which is important when the catalyst is metallic and the product is of pharmacological interest; and the difficulty of recovering the catalyst, which directly impacts the cost and sustainability of the developed process. At this point, the development of synthetic methodologies that incorporate materials with catalytic properties is essential from a green perspective. An obvious alternative could be the use of heterogeneous catalysts that are mostly solids easy to recover by filtration or decantation; however, the activity and selectivity can be strongly affected by the poor accessibility to the active sites, likewise the leaching of the active species is not excluded. A solution to the problems is the heterogenization that results from the synthesis or immobilization of active species on the surface or pores of a solid material. The resulting system is a hybrid catalyst with the chemical properties of a homogeneous catalyst and the physical properties of a heterogeneous catalyst. This work is based on the development of materials with catalytic properties and their application in the synthesis of organic compounds, which is divided into two parts.

### *Part I. Immobilization of Keggin heteropolyacid $H_3PW_{12}O_{40}$ over ordered mesoporous silicas*

The general properties, reactivity, and applications of polyoxometalates (POMs) are described. Subsequently, the synthesis of hybrid catalysts derived from POMs is reported, which are obtained through the functionalization of ordered mesoporous silicas, SBA-15 (2D hexagonal) and MCF (3D hexagonal), using the covalent grafting methodology with ionic liquid fragments; followed by immobilization of Keggin heteropolyacid  $H_3PW_{12}O_{40}$  (HPW) by anion metathesis. HPW loads of 0.1-1.0 mm / g are handled. The synthesized catalysts are characterized by  $N_2$  adsorption-desorption techniques, acid site quantification, SEM-EDS, HR-TEM, SAXS, XRD, FT-IR, XPS, TGA, CP-MAS solid state NMR of  $^{29}Si$ ,  $^{13}C$  and  $^{31}P$ . Finally, the applicability of hybrid catalytic systems in organic synthesis is explored: (1) synthesis of 2-amino-4H-pyrans and its transformation into 2-pyridones under auto tandem catalysis (ATC); and (2) the activation of benzopyrans.

## *Part II. Synthesis of monocyclic azetidin-2-ones in the presence of heterogeneous catalysts*

The synthesis of azetidin-2-ones in the presence of different heterogeneous catalysts is reported. The use of solid catalysts with basic properties allows the synthesis of azetidin-2-ones or  $\beta$ -lactams in the absence of organic additives such as triethylamine in combination with microwave irradiation. Being Mg-Al hydroxide (MAH), an excellent catalyst for said transformation. The developed methodology offers advantages of short reaction times (2 min) and high yields (up to 95%). The MAH material is reused without significant loss in catalytic activity for up to six reaction cycles, which can be regenerated by washing with water and drying. The limits and ranges of the reaction are evaluated with the variation of functional groups in both imines and acyl chlorides. During this study, the breaking of the N-C4 bond in the nucleus of azetidin-2-ones was detected which is unconventional. The MAH catalyst was characterized by the techniques of N<sub>2</sub> adsorption-desorption, X-ray diffraction (XRD), scanning electron microscopy (SEM) and high-resolution transmission electron microscopy (HR-TEM).

---

# CONTENIDO

---

## PARTE I. Inmovilización del Heteropoliácido de Keggin $H_3PW_{12}O_{40}$ en sílices mesoporosas ordenadas

1.	GENERALIDADES .....	1
1.1.	Polioxometalatos .....	1
1.1.1.	Historia.....	2
1.1.2.	Formación y estructura.....	2
1.1.3.	Propiedades.....	4
1.1.4.	Aplicación en catálisis.....	5
1.1.5.	Heterogeneización de especies activas con líquidos iónicos.....	7
2.	ANTECEDENTES .....	11
3.	OBJETIVOS .....	14
3.2.	General.....	14
3.3.	Específicos.....	14
4.	HIPÓTESIS.....	15
5.	JUSTIFICACIÓN.....	15
6.	METODOLOGÍA GENERAL.....	16
6.1.	Síntesis de los catalizadores híbridos .....	16
6.2.	Caracterización y evaluación catalítica.....	16
7.	CARACTERIZACIÓN DE LOS CATALIZADORES.....	17
7.1.	Fisisorción de nitrógeno.....	17
7.2.	Difracción de rayos X de polvos (XRD).....	20
7.3.	Difracción de rayos X de ángulo bajo (SAXS) .....	21
7.4.	Microscopía electrónica de transmisión de alta resolución (HR-TEM).....	22
7.5.	Microscopía electrónica de barrido con análisis elemental (SEM-EDS) .....	23
7.6.	Espectroscopía infrarroja (FT-IR).....	25
7.7.	Espectroscopía Fotoelectrónica de Rayos X (XPS).....	26
7.8.	Análisis termogravimétrico .....	29
7.9.	Resonancia Magnética Nuclear del Estado Sólido.....	30
8.	APLICACIÓN DE LOS CATALIZADORES HPW-MIM-OMS EN LA SÍNTESIS DE 2-PIRIDONAS.....	32

8.1.	<b>Generalidades</b> .....	33
8.1.1.	Importancia biológica de las piridonas .....	33
8.1.2.	Estructura y reactividad .....	34
8.1.3.	Métodos de síntesis.....	35
8.2.	<b>Multicatálisis y POMs</b> .....	38
8.3.	<b>Evaluación catalítica</b> .....	42
8.3.1.	Optimización de condiciones de reacción.....	42
8.3.2.	Evaluación de los límites y alcances de la reacción .....	45
8.3.3.	Síntesis one-pot de 2-piridonas en presencia de MCF-1.0 .....	47
8.3.4.	Recuperación y reutilización del sistema catalítico .....	50
8.4.	<b>Activación de 2-(trifluorometil)-2-hidroxi-2H-cromenos</b> .....	51
9.	<b>CONCLUSIONES</b> .....	55
10.	<b>PERSPECTIVAS</b> .....	56
11.	<b>EXPERIMENTACIÓN</b> .....	57
11.1.	<b>Métodos Generales</b> .....	57
11.2.	Protocolo general para la síntesis de SBA-15 .....	58
11.3.	Protocolo general para la síntesis de MCF .....	58
11.4.	<b>Funcionalización de SBA-15 y MCF</b> .....	59
11.4.1.	Síntesis del líquido iónico.....	59
11.4.2.	Funcionalización de las sílices SBA-15 y MCF con el LI (1).....	59
11.5.	Inmovilización del ácido fosfotúngstico en sílices funcionalizadas con líquidos iónicos .....	60
11.6.	Síntesis de 2-amino-4H-piranos .....	60
11.7.	Procedimiento general para la síntesis de 3-ciano-3,4-dihidro-2-piridonas (5a-r).....	66
11.8.	Procedimiento general para la síntesis one-pot de 3-ciano-3,4-dihidro-2-piridonas (5a-r) .....	66
<b>PARTE II. Síntesis de Azetidín-2-onas Monocíclicas en Presencia de Catalizadores Heterogéneos</b>		
1.	<b>GENERALIDADES</b> .....	75
1.1.	<b>Importancia biológica</b> .....	75
1.1.1.	$\beta$ -lactamas monocíclicas .....	76
1.2.	<b>Estructura y reactividad</b> .....	78
1.3.	<b>Relevancia sintética</b> .....	79
1.4.	<b>Métodos de síntesis</b> .....	80

1.4.1.	Síntesis de Staudinger.....	83
1.5.	Antecedentes.....	85
2.	OBJETIVOS.....	88
3.	HIPÓTESIS.....	89
4.	JUSTIFICACIÓN.....	89
5.	METODOLOGÍA GENERAL.....	90
6.	RESULTADOS.....	91
6.1.	Optimización.....	91
6.2.	Síntesis de materias primas: iminas e iminoésteres.....	95
6.3.	Límites y alcances de la reacción.....	96
6.4.	Reutilización del catalizador.....	99
6.5.	Caracterización de los catalizadores heterogéneos.....	100
7.	CONCLUSIONES.....	102
8.	PERPECTIVAS.....	103
9.	EXPERIMENTACIÓN.....	104
9.1.	Métodos Generales.....	104
9.2.	Protocolo general para la síntesis de $\gamma$ -Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> .....	105
9.3.	Protocolo general para la síntesis de MAH and MgO.....	105
9.4.	Procedimiento general para la síntesis de iminas e iminoésteres.....	105
9.5.	Procedimiento general para la síntesis de azetidín-2-onas.....	111

# ÍNDICE DE FIGURAS

## PARTE I. Inmovilización del Heteropoliácido de Keggin $H_3PW_{12}O_{40}$ en sílices mesoporosas ordenadas

Figura 1-1. Estructuras de algunos polioxometalatos. ....	Error! Bookmark not defined.
Figura 1-2. Proceso de formación de polioxometalatos y modos de compartición de los átomos de oxígeno: (a) a través de las esquinas, (b) a través de bordes y (c) a través de caras. ....	2
Figura 1-3. Heteropoliación de Keggin $\alpha-[XM_{12}O_{40}]^{n-}$ . ....	3
Figura 1-4. Metodologías utilizadas en la inmovilización o heterogeneización en sólidos porosos. ....	7
Figura 1-5. (a) Catálisis bifásica líquido-LI y catálisis de película de LI (b-f). ....	8
Figura 1-6. Familia de sílices mesoporosas ordenadas M41S. ....	9
Figura 1-7. Formación de las sílices mesoporosas ordenadas SBA-15 y MCF. ....	10
Figura 7-1. Isotermas de adsorción-desorción de $N_2$ para los materiales obtenidos a partir de la sílice mesoporosa ordenada SBA-15. ....	18
Figura 7-2. Gráficas de distribución de tamaños de poro para SBA-15 y sus derivados, (a) adsorción y (b) desorción. ....	18
Figura 7-3. Isotermas de adsorción-desorción de $N_2$ de la sílice mesoporosa MCF y sus derivados. ....	19
Figura 7-4. Gráficas de distribución de tamaños de poro para MCF y sus derivados, (a) adsorción y (b) desorción. ....	19
Figura 7-5. Patrones de difracción de rayos X de los catalizadores SBA-1.0 y MCF-1.0 en comparación con los soportes puros, funcionalizados con líquidos iónicos y HPW. ....	20
Figura 7-6. Perfil de difracción de rayos de ángulo bajo (SAXS) de los soportes puros SBA-15 y MCF. ....	21
Figura 7-7. Microscopía electrónica de transmisión de alta resolución (HR-TEM) para SBA-15 pura. ....	22
Figura 7-8. Microscopía electrónica de transmisión de alta resolución (HR-TEM) para MCF pura. ....	22
Figura 7-9. SEM y SEM-EDS para los materiales derivados de SBA-15. ....	23
Figura 7-10. SEM y SEM-EDS para los materiales derivados de MCF. ....	24
Figura 7-11. Espectros infrarrojos de los catalizadores híbridos de SBA-15 (a) y MCF (b). ....	25
Figura 7-12. Tipos de oxígenos presentes en el heteropoliación de Keggin $H_3PW_{12}O_{40}$ . ....	26
Figura 7-13. Espectro XPS para MIM-SBA-15 y SBA-1.0. ....	27
Figura 7-14. Espectro XPS para MIM-MCF y MCF-1.0. ....	28
Figura 7-15. TGA para los soportes y catalizadores sintetizados. ....	29
Figura 7-16. Espectro de CP-MAS RMN de $^{29}Si$ en estado sólido de los soportes y catalizadores derivados de SBA-15 (a) y MCF (b). ....	30

Figura 7-17. Espectro de CP-MAS RMN de $^{13}\text{C}$ en estado sólido de los soportes y catalizadores derivados de SBA-15 (a) y MCF (b). .....	31
Figura 7-18. Espectro de CP-MAS RMN de $^{31}\text{P}$ en estado sólido de los soportes y catalizadores derivados de SBA-15 (a) y MCF (b). .....	31
Figura 8-1. Importancia biológica del núcleo de 2-piridona. ....	33
Figura 8-2. Equilibrio tautomérico y estructuras resonantes de la 2-piridona. ....	34
Figura 8-3. Funcionalización de 2-piridonas. ....	34
Figura 8-4. Clasificación de sistemas multicatalíticos. ....	38
Figura 8-5. Taxonomía de la catálisis en cascada. ....	39
Figura 8-6. Catálisis auto tándem (ATC). ....	39
Figura 8-7. Combinación de ácidos de Brønsted y oxidantes en la síntesis de heterociclos. ....	40
Figura 8-8. Síntesis de 2-piridonas mediante una secuencia ácido-oxidante. ....	41
Figura 8-9. Reutilización del catalizador MCF-1.0 en la síntesis de 2-piridonas. ....	50
Figura 8-10. Diagrama ORTEP del compuesto <b>9a</b> . ....	52
Figura 8-13. Mecanismo propuesto para la formación de bases de Schiff en presencia del catalizador MCF-1.0. ....	53
Figura 8-14. Reutilización del catalizador MCF-1.0 en la síntesis de 9b. ....	54
<b>PARTE II. Síntesis de Azetidín-2-onas Monocíclicas en Presencia de Catalizadores Heterogéneos</b>	
Figura 1-1. Estructura de $\beta$ -lactamas bicíclicas y tricíclicas con actividad biológica como antibióticos. ....	75
Figura 1-2. Importancia biológica de las azetidín-2-onas. ....	76
Figura 1-3. Derivados carbonílicos de azetidina. ....	78
Figura 1-4. Catalizadores nucleofílicos utilizados en la síntesis de $\beta$ -lactamas. ....	86
Figura 6-1. Espectro de RMN $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) del intermedio de N-acilación. ....	92
Figura 6-2. Espectros de RMN $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de la reacción entre <b>5j</b> y cloruro de cloroacetilo en presencia de $\text{Et}_3\text{N}$ a 1.5 h y 3.0 h. ....	93
Figura 6-3. Espectros de RMN $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de los isómeros <i>cis</i> y <i>trans</i> de la azetidín-2-ona <b>7j</b> . ....	94
Figura 6-4. Diagrama ORTEP del compuesto <b>7j</b> : (a) isómero <i>trans</i> y (b) isómero <i>cis</i> . ....	94
Figura 6-5. Diagrama ORTEP del compuesto de apertura del enlace N-C4 del compuesto <b>7b</b> . ....	98
Figura 6-6. Productos de apertura de azetidín-2-onas a través del enlace N-C4 catalizada por el MAH. ....	98
Figura 6-7. Isotermas de adsorción-desorción de $\text{N}_2$ de los catalizadores heterogéneos. ....	100
Figura 6-8. (a) Microscopía SEM y (b) TEM de MAH. ....	101
Figura 6-9. Patrones de difracción de rayos X de los materiales (a) MAH, (b) $\text{MgO}$ y (c) $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ . ....	101

# ÍNDICE DE ESQUEMAS

## PARTE I. Inmovilización del Heteropoliácido de Keggin $H_3PW_{12}O_{40}$ en sílices mesoporosas ordenadas

Esquema 6-1. Síntesis de catalizadores híbridos HPW. ....	16
Esquema 8-1. Síntesis de 2-piridonas utilizando reacciones de multicomponentes (MCRs).....	35
Esquema 8-2. Síntesis de 2-piridonas mediante la transformación de heterociclos. ....	37
Esquema 8-3. Transformación directa del 4 <i>H</i> -pirano <b>4c</b> en la 2-piridona <b>5c</b> en presencia de MCF-1.0. ....	44
Esquema 8-4. Transformación de 4 <i>H</i> -piranos de la serie 3.....	46
Esquema 8-5. Síntesis de derivados de 2-amino-4 <i>H</i> -piranos en presencia de polioxometalatos. ....	47

## PARTE II. Síntesis de Azetidin-2-onas Monocíclicas en Presencia de Catalizadores Heterogéneos

Esquema 1-1. Relevancia del núcleo de azetidin-2-ona en síntesis orgánica.....	79
Esquema 1-2. Estrategias sintéticas de azetidin-2-onas. ....	80
Esquema 1-3. Cicloadición de cetenas de Staudinger.....	83
Esquema 1-4. Rutas mecanísticas propuestas para la formación de $\beta$ -lactamas mediante la cicloadición de cetenas e iminas.....	84
Esquema 1-5. Periselectividad en la cicloadición de iminas $\alpha$ , $\beta$ -insaturadas y cetenas.....	85
Esquema 1-6. Síntesis de $\beta$ -lactamas en presencia de materiales. ....	87
Esquema 5-1. Metodología general para la síntesis de azetidin-2-onas. ....	90
Esquema 6-1. Apertura del anillo de azetidin-2-ona catalizada por MAH.....	98
Esquema 6-2. Reutilización del catalizador MAH. Condiciones de reacción: <b>5j</b> (0.2 mmol), <b>6a</b> (0.21 mmol), MAH 10% (p/p), DMF (3.0 mL) en sistema abierto (150 °C, 300 W, 2 min). La conversión fue calculada a partir del análisis de los crudos de reacción por GC-MS. ....	99



# ÍNDICE DE TABLAS

## PARTE I. Inmovilización del Heteropoliácido de Keggin $H_3PW_{12}O_{40}$ en sílices mesoporosas ordenadas

Tabla 1-1. Catalizadores híbridos basados en POMs y materiales organofuncionalizados. ....	12
Tabla 7-1. Propiedades texturales de los soportes y catalizadores sintetizados determinadas por la técnica de fisisorción de $N_2$ . ....	17
Tabla 8-1. Optimización de la síntesis de 2-piridonas a partir de 2-amino-4H-piranos. ....	43
Tabla 8-2. Síntesis de 2-amino-4H-piranos (3a-3l). ....	45
Tabla 8-3. Síntesis de 2-piridonas a partir de la transformación de 2-amino-4H-piranos bajo catálisis auto tándem (ATC).....	46
Tabla 8-4. Síntesis de 2-piridonas a partir de sus componentes en un proceso one-pot catalizada por MCF-1.0 .....	49
Tabla 8-5. Transformación de benzopiranos en presencia de MCF-1.0 .....	51
Tabla 8-6. Límites y alcances de la reacción. ....	52

## PARTE II. Síntesis de Azetidin-2-onas Monocíclicas en Presencia de Catalizadores Heterogéneos

Tabla 1-1. Relevancia biológica de algunas 3-cloroazetidin-2-onas. ....	77
Tabla 6-1. Reacción modelo para la síntesis de azetidin-2-onas. ....	91
Tabla 6-2. Síntesis de iminas bajo irradiación con microondas. ....	95
Tabla 6-3. Síntesis de azetidin-2-onas: límites y alcances de la reacción. ....	97
Tabla 6-4. Propiedades texturales de los catalizadores heterogéneos utilizados. ....	100

---

## LISTA ABREVIACIONES Y ACRÓNIMOS

---

<b>APTES</b>	3-aminopropiltriétoxissilano
<b>CDCl<sub>3</sub></b>	Cloroformo deuterado
<b>CPTMS</b>	3-cloropropiltrimetoxissilano
<b>C<sub>sa</sub></b>	Concentración de sitios ácidos, meqg <sup>-1</sup>
<b>DCE</b>	Dicloroetano
<b>DCM</b>	Diclorometano
<b>DMF</b>	<i>N, N</i> -dimetilformamida
<b>DMSO-<i>d</i><sub>6</sub></b>	Dimetilsulfóxido deuterado
<b>D<sub>p</sub></b>	Diámetro de poro, nm
<b>DSC</b>	Calorimetría diferencial de barrido
<b>EDS</b>	Espectroscopía de energía dispersiva
<b>AcOEt</b>	Acetato de etilo
<b>EtOH</b>	Etanol
<b>FTIR</b>	Espectroscopía infrarroja
<b>HPA</b>	Heteropolianión/ heteropoliácido
<b>HPA</b>	Heteropoliácido, heteropolianión
<b>HPMo</b>	H <sub>3</sub> PMo <sub>12</sub> O <sub>40</sub> , ácido fosfomolibdico
<b>HPW</b>	H <sub>3</sub> PW <sub>12</sub> O <sub>40</sub> , ácido fosfotúngstico
<b>HR-TEM</b>	Microscopía electrónica de transmisión de alta resolución
<b>LI</b>	Líquido iónico
<b>IPA</b>	Isopoliácido,
<b>MAH</b>	Hidróxido de aluminio y magnesio
<b>MCF</b>	Mesocelular silica foam
<b>MCM</b>	Mobil composition of matter
<b>MeCN</b>	Acetonitrilo
<b>MeOH</b>	Metanol
<b>MIM</b>	Metilimidazolio
<b>MO</b>	Óxido metálico
<b>MW</b>	Microondas
<b>Ox</b>	Oxidación, oxidante
<b>PhMe</b>	Tolueno
<b>POM</b>	Polioxometalato
<b>rt</b>	Temperatura ambiente
<b>SBA</b>	Santa Barbara amorphous/Santa Barbara acids
<b>SEM</b>	Microscopía electrónica de barrido
<b>TEOS</b>	Tetraetilortosilicato
<b>TGA</b>	Análisis termogravimétrico
<b>TMB</b>	1,3,5-trimetilbenceno, Mesitileno
<b>V<sub>p</sub></b>	Volumen de poro, cm <sup>3</sup> g <sup>-1</sup>
<b>XPS</b>	Espectroscopía fotoelectrónica de rayos X
<b>XRD</b>	Difracción de rayos X

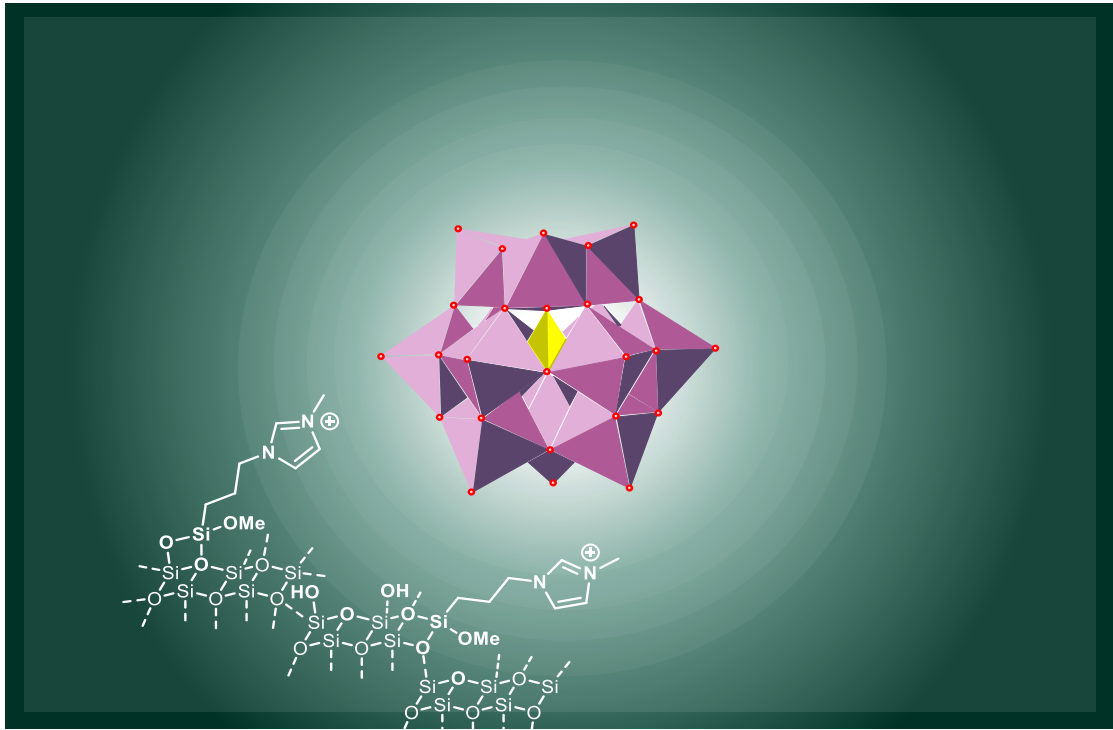
---

## INTRODUCCIÓN

---

La síntesis orgánica es una rama de la química enfocada en la preparación de compuestos orgánicos mediante un conjunto de transformaciones químicas dirigidas. Un desafío prioritario y atemporal para los científicos en esta área, es el desarrollo de metodologías sintéticas más simples, eficientes y limpias que faciliten la obtención de moléculas cada vez más complejas. Esto implica, nuevos procedimientos con menos pasos de reacción (transformaciones one pot) en combinación con sistemas catalíticos homogéneos/heterogéneos/enzimáticos. Los catalizadores más recurrentes en síntesis orgánica son los homogéneos que proporcionan una interacción directa con los reactivos al encontrarse en la misma fase de reacción, esto se traduce en una mayor actividad y selectividad. No obstante, existen algunos aspectos negativos a considerar como la estabilidad; la contaminación de los productos obtenidos que toma importancia cuando el catalizador es metálico y el producto es de interés farmacológico; y la dificultad de recuperación del catalizador que impacta directamente en el costo y la sustentabilidad del proceso desarrollado. Una alternativa evidente pudiera ser el uso de catalizadores heterogéneos que son en su mayoría sólidos fáciles de recuperar mediante filtración o decantación; sin embargo, la actividad y selectividad pueden verse afectadas fuertemente por la poca accesibilidad a los sitios activos, asimismo la lixiviación de las especies activas no está excluida. Una alternativa a los problemas antes mencionados es la heterogeneización que resulta de la síntesis o inmovilización de especies activas en la superficie o poros de un material sólido. El sistema resultante es un catalizador híbrido con las propiedades químicas de un catalizador homogéneo y las propiedades físicas de un catalizador heterogéneo.

El trabajo desarrollado a continuación se divide en dos partes. En la primera parte, se aborda la síntesis de catalizadores híbridos mediante la inmovilización de un heteropolíácido de Keggin en sílices mesoporosas ordenadas funcionalizadas con grupos orgánicos y estos se aplican en la transformación de compuestos heterocíclicos. Mientras que, en la segunda parte, se evalúan distintos catalizadores heterogéneos que presentan basicidad en la síntesis de azetidín-2-onas.



PARTE I

---

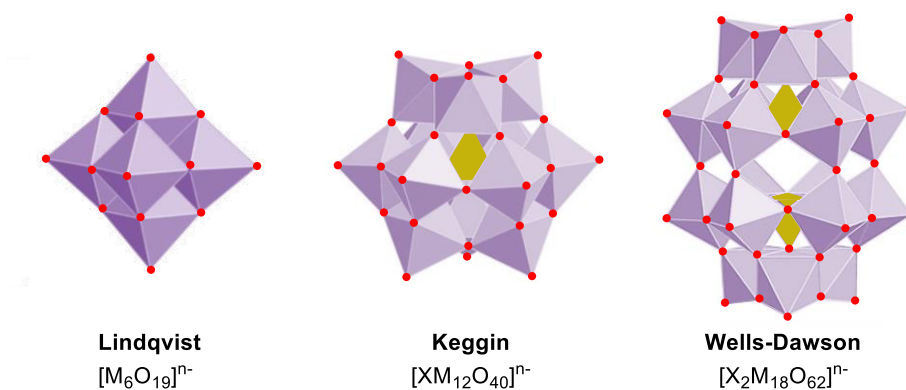
## Inmovilización del heteropoliácido de Keggin H<sub>3</sub>PW<sub>12</sub>O<sub>40</sub> en sílices mesoporosas ordenadas

---

# 1. GENERALIDADES

## 1.1. Polioxometalatos

Los polioxometalatos (POMs) son clústeres aniónicos discretos, formados por unidades de óxido metálico ( $\text{MO}_x$ ,  $x=4-7$ ) de metales de transición tempranos ( $M= \text{V}, \text{Nb}, \text{Ta}, \text{Mo}, \text{W}$ ) en sus estados de oxidación más altos y oxígeno, **Figura 1-1**. Las estructuras fascinantes de los POMs poseen una superficie rica en oxígeno y propiedades modulables como tamaño, composición, densidad de carga, potencial redox y fuerza ácida. Además de alta estabilidad térmica en el estado sólido, solubilidad en disolventes polares y no polares, así como capacidad de almacenamiento de electrones/protones. Por ello, los POMs han encontrado aplicación en el área de síntesis orgánica,<sup>1</sup> fotocatalisis,<sup>2</sup> celdas solares sensibilizadas con colorante,<sup>3</sup> degradación de contaminantes orgánicos,<sup>4</sup> captura y conversión de  $\text{CO}_2$ ,<sup>5</sup> oxidación de agua,<sup>6</sup> bloques de construcción en química supramolecular<sup>7</sup> e incluso como metalodrogas con actividad antibacterial,<sup>8</sup> antitumoral<sup>9</sup> y antiviral.<sup>10</sup>



**Figura 1-1.** Estructuras de algunos polioxometalatos, X= heteroátomo.

<sup>1</sup> M. M. Heravi, M. Vazin Fard, Z. Faghihi, *Green Chem. Lett. Rev.* **2013**, 6, 282–300.

<sup>2</sup> C. Streb, K. Kastner, J. Tucher, *Chem. Photocatal.* **2013**, 247–262.

<sup>3</sup> L. Chen, W. L. Chen, X. L. Wang, Y. G. Li, Z. M. Su, E. B. Wang, *Chem. Soc. Rev.* **2019**, 48, 260–284.

<sup>4</sup> Dehghani, R.; Aber, S.; Mahdizadeh, F. *CLEAN - Soil, Air, Water* **2018**, 46, 1800413.

<sup>5</sup> B. Yu, B. Zou, C.-W. Hu, *J. CO2 Util.* **2018**, 26, 314–322.

<sup>6</sup> J. M. Sumliner, H. Lv, J. Fielden, Y. V. Geletii, C. L. Hill, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2014**, 2014, 635–644.

<sup>7</sup> M. Stuckart, K. Y. Monakhov, *Chem. Sci.* **2019**, 10, 4364–4376.

<sup>8</sup> A. Bijelic, M. Aureliano, A. Rompel, *Chem. Commun.* **2018**, 54, 1153–1169.

<sup>9</sup> A. Bijelic, M. Aureliano, A. Rompel, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2019**, 58, 2980–2999.

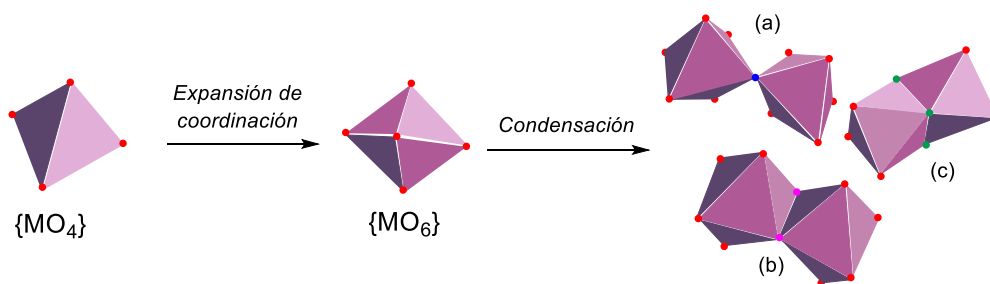
<sup>10</sup> R. Francese, A. Civra, M. Rittà, M. Donalisio, M. Argenziano, R. Cavalli, A. S. Mougharbel, U. Kortz, D. Lembo, *Antiviral Res.* **2019**, 163, 29–33.

### 1.1.1. Historia

El primer POM fue sintetizado por Berzelius<sup>11</sup> en 1826, al combinar molibdato de amonio  $[(\text{NH}_4)_2\text{MoO}_4]$  con ácido fosfórico en exceso. En 1864, Marignac descubrió los primeros heteropolitungstatos. Pauling y Werner estudiaron distintos molibdatos y análogos de tungsteno con el objeto de entender su composición y estructura. Werner<sup>12</sup> propuso una estructura para los compuestos en estudio en 1909. Pauling<sup>13</sup> en 1929, propuso estructuras basadas en unidades octaédricas ( $\text{MO}_6$ ) ensambladas mediante la compartición de esquinas. Finalmente, en 1933 Keggin<sup>14</sup> reportó la estructura del ácido fosfotúngstico ( $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ), la cual fue resuelta mediante el análisis de imágenes de rayos X de polvos. A 88 años de su elucidación la estructura de Keggin representa el centro de la química de los polioxometalatos.

### 1.1.2. Formación y estructura

Los átomos metálicos que constituyen a los POMs se conocen como adendas y representan puntos de unión o de condensación entre las unidades  $\text{MO}_x$  ( $x=4-7$ ); los más comunes son Mo, W y V. El primer paso para la formación de los POMs es la expansión de un complejo tetraédrico metal-hidróxido ( $\text{MO}_4$ ) a un complejo octaédrico hidróxido/oxo-metálico ( $\text{MO}_6$ ), que posteriormente sufre reacciones de condensación en medio ácido. Los ligantes o átomos de oxígeno pueden unirse de distintas formas: (a) compartición a través de las esquinas, (b) compartición a través de los bordes y (c) compartición a través de las caras, **Figura 1-2**.



**Figura 1-2.** Proceso de formación de polioxometalatos y modos de compartición de los átomos de oxígeno: (a) a través de las esquinas, (b) a través de bordes y (c) a través de caras.

Existe una gran cantidad de compuestos dentro de los POMs, vienen en distintas formas y tamaños con un número aparentemente interminable de estructuras. Los POMs pueden clasificarse en dos grupos de manera

<sup>11</sup> Berzelius, J. J. *Ann. Phys.* **1826**, 82, 369–392.

<sup>12</sup> (a) Werner, A. *Ber. Deutschen Chem. Ges.* **1907**, 40, 40. (b) Kauffman, G. B. *Coord. Chem. Rev.* **1973**, 9, 339–363.

<sup>13</sup> Pauling, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1929**, 51, 2868–2880.

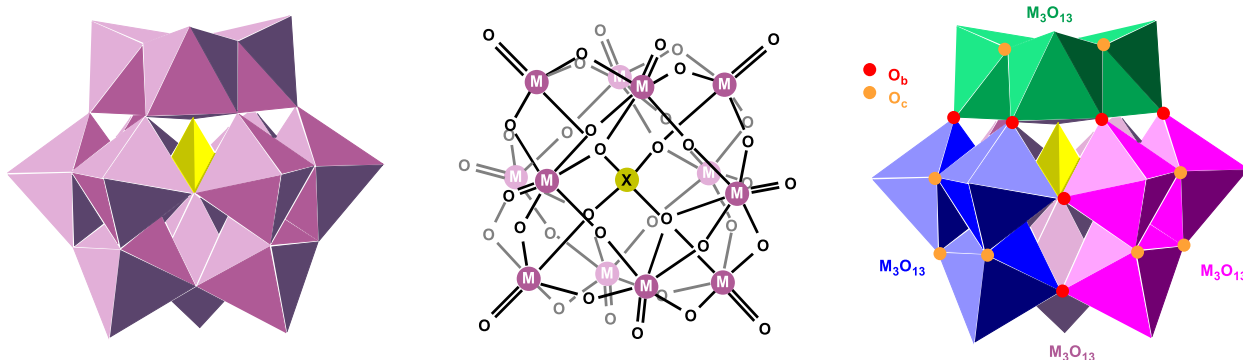
<sup>14</sup> Keggin, J. F. *Nature* **1933**, 131, 908–909.

general, isopolianiones y heteropolianiones. Los isopolianiones  $[M_mO_y]^{n-}$ , están formados únicamente por átomos metálicos y oxígeno, sus estructuras tienden a ser más inestables que las de los heteropolianiones; presentan cargas altas y una superficie oxigenada fuertemente básica, lo cual los hace excelentes bloques de construcción; en la **Figura 1-1** se muestra la estructura de Lindqvist  $[M_6O_{19}]^{n-}$  que pertenece a este grupo. Por otro lado, los heteropolianiones  $[X_rM_mO_y]^{n-}$  (HPAs) contienen heteroaniones en sus estructuras como  $SO_4^{2-}$  y  $PO_4^{3-}$ ; han sido explorados ampliamente debido a su estabilidad y aplicación en catálisis. Las formas protonadas de los heteropolianiones se conocen como heteropoliácidos,  $H_nX_rM_mO_y$  o HXM. Ejemplos de este grupo son las estructuras de Keggin  $[XM_{12}O_{40}]^{n-}$  y Wells-Dawson  $[X_2M_{18}O_{62}]^{n-}$ , ver **Figura 1-1**.

### Estructura de Keggin, $[XM_{12}O_{40}]^{n-}$

Los polioxometalatos de Keggin son los más estudiados debido a su estabilidad, disponibilidad comercial, bajo costo y propiedades químicas. Estos fueron objeto de estudio en el presente trabajo, por lo que se hace énfasis en su estructura, propiedades y aplicaciones.

La estructura de Keggin está formada por un tetraedro  $XO_4$  (heteroanión) rodeada por doce octaedros  $MO_6$  agrupados en cuatro unidades  $M_3O_{13}$ , esto es, la unión de tres tetraedros. De este ensamble, surgen átomos de oxígeno distintos (**Figura 1-3**); oxígenos terminales ( $M=O_t$ ), oxígenos unidos al heteroátomo  $X-O$ , oxígenos que comparten bordes o que conectan las unidades  $M_3O_{13}$  ( $M-O_b-M$ ) y oxígenos que comparten esquinas o que se encuentran dentro de una unidad  $M_3O_{13}$  ( $M-O_c-M$ ). Es bien aceptado que en los heteropoliácidos hidratados, los hidrógenos se encuentran en los oxígenos terminales; mientras que para los heteropoliácidos anhidros existen controversias,  $M=O_t$  o  $M-O-M$ . La rotación de  $60^\circ$  de al menos un agregado ( $M_3O_{13}$ ), genera los isómeros  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  y  $\epsilon$ ; siendo el isómero  $\alpha$  el más estable y abundante, dicha estructura fue la elucidada por Keggin hace casi 90 años.



**Figura 1-3.** Heteropolianión de Keggin  $\alpha$ - $[XM_{12}O_{40}]^{n-}$ .

### 1.1.3. Propiedades

#### Estabilidad

Una de las propiedades más atractivas para la aplicación de los POMs es su estabilidad frente a H<sub>2</sub>O, O<sub>2</sub> y temperatura. Los POMs contienen un número variable de moléculas de agua de cristalización que puede controlarse mediante tratamiento térmico. La pérdida de estas moléculas de agua genera POMs anhidros; tratamientos térmicos posteriores que impliquen la pérdida adicional de al menos una molécula de agua lleva a la descomposición parcial de los mismos.<sup>15</sup> En los HPAs, la estabilidad térmica depende del átomo adenda (M) y el heteroátomo (X), así como del tipo de estructura.<sup>16</sup> La estabilidad térmica de los heteropoliácidos disminuye como sigue: H<sub>3</sub>PW<sub>12</sub>O<sub>40</sub> > H<sub>4</sub>SiW<sub>12</sub>O<sub>40</sub> > H<sub>3</sub>PMo<sub>12</sub>O<sub>40</sub> > H<sub>4</sub>SiMo<sub>12</sub>O<sub>40</sub>. En lo referente al tipo de estructura, H<sub>3</sub>PW<sub>12</sub>O<sub>40</sub> (Keggin) > H<sub>6</sub>P<sub>2</sub>W<sub>18</sub>O<sub>62</sub> (Wells-Dawson). Las sales inorgánicas de POMs formadas mediante intercambio protónico en general presentan mayor estabilidad térmica y hay una dependencia del catión metálico. La estabilidad de los HPAs frente a hidrólisis depende tanto del metal: W<sup>6+</sup> > Mo<sup>6+</sup> > V<sup>5+</sup>, así como del heteroátomo, Si<sup>4+</sup> > Ti<sup>4+</sup> > Zr<sup>4+</sup> > Ge<sup>4+</sup> > P<sup>5+</sup> > As<sup>5+</sup>.<sup>17</sup> Finalmente, la estabilidad de los POMs frente a O<sub>2</sub> se debe al alto estado de oxidación de los átomos adenda.

#### Acidez

La acidez de los POMs se presenta tanto en solución como en estado sólido. Debido a su naturaleza iónica, los POMs son solubles en disolventes polares. En agua los HPAs se comportan como ácidos fuertes puesto que se disocian por completo; la acidez de los POMs en solución es más pronunciada que la de los ácidos minerales fuertes. Los HPAs presentan mayor acidez que los ácidos de sus heteroaniones correspondientes. Esto se debe al gran tamaño de los heteropolianiones y la gran disponibilidad de átomos de oxígeno capaces de estabilizar la carga del anión. La acidez, medida utilizando indicadores de Hammet en MeCN, para los HPAs decrece como sigue: H<sub>3</sub>PW<sub>12</sub>O<sub>40</sub> > H<sub>4</sub>SiW<sub>12</sub>O<sub>40</sub> > H<sub>6</sub>P<sub>2</sub>W<sub>18</sub>O<sub>62</sub>.<sup>18</sup>

#### Óxido-reducción

Los POMs son considerados depósitos de electrones o 'esponjas de electrones' debido a su gran capacidad de almacenar y liberar electrones sin afectar su identidad química, esto es, sin descomponerse ni cambiar

<sup>15</sup> (a) Rocchicciolidecheff, C.; Fournier, M.; Franck, R.; Thouvenot, R. *Inorg. Chem.* **1983**, *22*, 207-216. (b) Fournier, M.; Feumijantou, C.; Rabia, C.; Herve, G.; Launay, S. *J. Mater. Chem.* **1992**, *2*, 971-978.

<sup>16</sup> Mizuno, N.; Misono, M. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 199-218.

<sup>17</sup> (a) Pope, M.T., *Heteropoly and Isopoly Oxometalates*. **1983** Ed. Springer (b) Evans, H.T. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 1291-1292.

<sup>18</sup> Drago, R. S.; Dias, J. A.; Maier, T. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7702-7710.



su arreglo estructural. Los POMs pueden considerarse como bases de Lewis débiles debido a los ligantes oxo en su superficie que pueden unirse a ácidos de Lewis; sin embargo, los iones de los metales adenda poseen orbitales desocupados, de modo que el exterior de los POMs también tiene sitios ácidos de Lewis.<sup>19</sup> Sus propiedades redox dependen de (i) el tipo y número de átomos de metales de transición en la estructura, (ii) de la basicidad primeramente de las especies reducidas y ocasionalmente, de las especies completamente oxidadas; (iii) del tamaño de la molécula, (iv) de la carga negativa global del POM y (v) del tamaño del heteroátomo central.<sup>20</sup>

### 1.1.4. Aplicación en catálisis

Como se describió con anterioridad los POMs, en especial los heteropolianiones, poseen propiedades de gran interés para su aplicación en el área de catálisis. No solo presentan una estabilidad superior respecto a los compuestos organometálicos comunes y las enzimas, también pueden utilizarse en disolventes como el agua<sup>21</sup> y en sistemas ricos en oxígeno sin la necesidad de atmósfera inerte. La presencia de distintos sitios activos en las estructuras de los POMs se ve reflejada en su carácter multicatalítico: (1) como ácidos de Brønsted fuertes en reacciones de esterificación y transesterificación,<sup>22</sup> condensación,<sup>23</sup> deshidratación de alcoholes,<sup>24</sup> transformación de alcanos,<sup>25</sup> polimerización de alquenos,<sup>26</sup> nitración,<sup>27</sup> reacciones de multicomponentes (MCRs),<sup>28</sup> etc.; (2) como bases de Lewis suaves, poseen una superficie abundante en átomos de oxígeno capaces de donar electrones; (3) como iones metálicos o adendas con orbitales libres capaces de aceptar electrones (ácidos de Lewis u oxidantes) se han utilizado en reacciones de oxidación de alcoholes<sup>29</sup> y piridinas,<sup>30</sup> epoxidación de olefinas,<sup>31</sup> acoplamiento cruzado,<sup>32</sup> reacciones de ciclo-adición<sup>33</sup> y

<sup>19</sup> Gumerova, N. I.; Rompel, A. *Nat. Rev. Chem.* **2018**, *2*, 0112.

<sup>20</sup> López, X. *Phys. Sci. Rev.* **2017**, *2* (11).

<sup>21</sup> Heravi, M. M.; Vazin Fard, M.; Faghihi, Z. *Green Chem. Lett. Rev.* **2013**, *6*, 282–300.

<sup>22</sup> Zhu, J.; Wang, P.; Lu, M. *Catal. Sci. Technol.* **2015**, *5*, 3383–3393.

<sup>23</sup> Xu, Q.; Niu, Y.; Wang, G.; Li, Y.; Zhao, Y.; Singh, V.; Niu, J.; Wang, J. *Mol. Catal.* **2018**, *453*, 93–99.

<sup>24</sup> Wilke, T.; Barteau, M. A. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2019**, *58*, 14752–14760.

<sup>25</sup> Lefebvre, F. *Curr. Catal.* **2017**, *6*, 77–89.

<sup>26</sup> Wang, X.; Li, F.; Chen, Y. *Inorg. Chem. Commun.* **2005**, *8*, 70–71.

<sup>27</sup> Saikia, S.; Borah, R. *Appl. Organomet. Chem.* **2019**, *33*, 1–15.

<sup>28</sup> Kozhevnikov, I. V. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 171–198.

<sup>29</sup> (a) Zhang, L.; Hou, Q.; Zhou, Y.; Wang, J. *Mol. Catal.* **2019**, *473*, 110397. (b) Chen, L.; Feng, T.; Wang, P.; Chen, Z.; Yan, R.; Liao, B.; Xiang, Y. *Appl. Catal. A Gen.* **2016**, *523*, 304–311.

<sup>30</sup> Zhao, W.; Wang, X.; Yang, C. *Synth. Commun.* **2014**, *44*, 150–160.

<sup>31</sup> W. Zhao, X. Wang and C. Yang, *Synth. Commun.* **2014**, *44*, 150–160.

<sup>32</sup> Lorion, M. M.; Matt, B.; Alves, S.; Proust, A.; Poli, G.; Oble, J.; Izzet, G. *Chem. - A Eur. J.* **2013**, *19*, 12607–12612.

<sup>33</sup> Lu, B.-B.; Yang, J.; Liu, Y.-Y.; Ma, J.-F. *Inorg. Chem.* **2017**, *56*, 11710–11720.

desulfuración oxidativa. Además, los POMs son sensibles frente a la luz y la electricidad por lo que se han utilizado en fotocatalisis<sup>34</sup> y electrocatalisis.<sup>35</sup>

Un punto muy importante es que las propiedades ácido/oxidantes de los POMs pueden modularse fácilmente mediante la variación de sus contraiones, el anclaje covalente de adendas orgánicos<sup>36</sup> y la elección apropiada del disolvente. Debido a su solubilidad, pueden funcionar como catalizadores homogéneos en disolventes polares o catalizadores heterogéneos en disolventes apolares. Por razones ambientales, se prefiere el desarrollo de catalizadores heterogéneos sobre el de los catalizadores homogéneos dadas las dificultades que pueden surgir durante la recuperación, separación y reutilización de estos. Sin embargo, la aplicación de los POMs en fase heterogénea se ve limitada por su baja área superficial (< 10 m<sup>2</sup>/g). Para compensar esta desventaja se han desarrollado estrategias que buscan la heterogeneización de los POMs; hay dos enfoques principales (1) la preparación de sales insolubles con cationes inorgánicos<sup>37</sup> o compuestos orgánicos como las aminas, surfactantes o líquidos iónicos;<sup>38</sup> (2) la inmovilización en soportes porosos como óxidos metálicos, sílices mesoporosas,<sup>39</sup> MOFs, polímeros<sup>40</sup> y nanopartículas magnéticas. Los POMs se han inmovilizado en soportes porosos mediante adsorción,<sup>41</sup> intercambio iónico,<sup>42</sup> encapsulación<sup>43</sup> y anclaje covalente,<sup>44</sup> **Figura 1-4.**

<sup>34</sup> Streb, C.; Kastner, K.; Tucher, J. *Chem. Photocatal.* **2013**, 247–262.

<sup>35</sup> Freire, C.; Fernandes, D. M.; Nunes, M.; Abdelkader, V. K. *ChemCatChem* **2018**, *10*, 1703–1730.

<sup>36</sup> Kibler, A. J.; Newton, G. N. *Polyhedron* **2018**, *154*, 1–20.

<sup>37</sup> Popa, A.; Sasca, V. *React. Kinet. Mech. Catal.* **2017**, *121*, 657–672.

<sup>38</sup> Wang, X.; Zhou, Y.; Chen, G.; Li, J.; Long, Z.; Wang, J. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2014**, *2*, 1918–1927.

<sup>39</sup> Zhao, J.; Leng, Y.; Jiang, P.; Wang, J.; Zhang, C. *New J. Chem.* **2016**, *40*, 1022–1028.

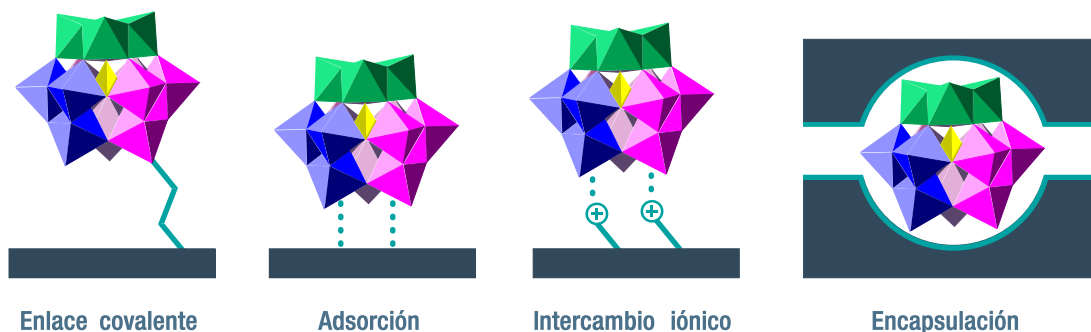
<sup>40</sup> Zhao, J.; Leng, Y.; Jiang, P.; Wang, J.; Zhang, C. *New J. Chem.* **2016**, *40*, 1022–1028.

<sup>41</sup> (a) Chen, L.; Nohair, B.; Zhao, D.; Kaliaguine, S. *ChemCatChem* **2018**, *10*, 1918–1925. (b) Enferadi-Kerenkan, A.; Do, T.-O.; Kaliaguine, S. *Catal. Sci. Technol.* **2018**, *8*, 2257–2284.

<sup>42</sup> (a) Tayebee, R.; Amini, M. M.; Pouyamanesh, S.; Aliakbari, A. *Dalt. Trans.* **2015**, *44*, 5888–5897. (b) Ghanbari, M.; Moradi, S.; Setoodehkhah, M. *Green Chem. Lett. Rev.* **2018**, *11*, 111–124. (c) Ma, Z.; Wang, R.; Yu, T.; Bi, L. *J. Mater. Sci.* **2019**, *54*, 3817–3831. (d) Sadjadi, S.; Heravi, M. M.; Zadsirjan, V.; Ebrahimzadeh, M. *Res. Chem. Intermed.* **2017**, *43*, 5467–5483.

<sup>43</sup> (a) Stuckart, M.; Monakhov, K. Y. *J. Mater. Chem. A* **2018**, *6*, 17849–17853. (b) Kurhade, A.; Zhu, J.; Hu, Y.; Dalai, A. K. *ACS Omega* **2018**, *3*, 14064–14075.

<sup>44</sup> Bentaleb, F.; Makrygenni, O.; Brouri, D.; Coelho Diogo, C.; Mehdi, A.; Proust, A.; Launay, F.; Villanneau, R. *Inorg. Chem.* **2015**, *54*, 7607–7616



**Figura 1-4.** Metodologías utilizadas en la inmovilización o heterogeneización en sólidos porosos.

En la presente investigación, se estudió la síntesis de un catalizador híbrido mediante la inmovilización del heteropoliácido de Keggin HPW por intercambio iónico en sílices mesoporosas ordenadas funcionalizadas con líquidos iónicos. A continuación, se describen los principios implicados en la síntesis de tales catalizadores.

### 1.1.5. Heterogeneización de especies activas con líquidos iónicos

La inmovilización de especies catalíticas a través de líquidos iónicos (LIs) fue impulsada por sus propiedades sobresalientes y modulables como presión de vapor despreciable, estabilidad térmica, capacidad de disolución, etc.; que son compuestos iónicos formados por un catión orgánico y un anión orgánico o inorgánico, cuyo punto de fusión se encuentra por debajo de los 100 °C.<sup>45</sup>

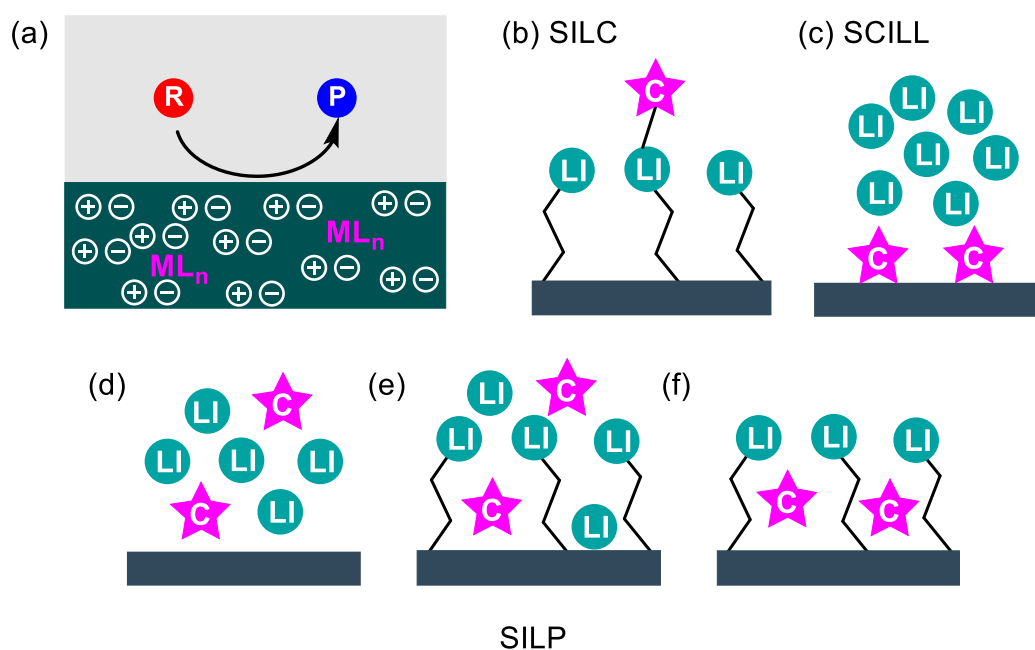
La catálisis de película delgada de líquido iónico consiste en soportar o heterogenizar una fase catalíticamente activa en forma de una película delgada de líquido iónico en una matriz porosa.<sup>46</sup> Surgió como una alternativa a la catálisis bifásica líquido-líquido iónico, **Figura 1-5a**; en la cual, una fase de disolvente orgánico interacciona con una fase de líquido iónico que contiene a la especie catalítica, simulando un catalizador heterogéneo; algunos requisitos son la diferencia de miscibilidad entre reactivos y productos, solubilidad apropiada y difusión rápida de los reactivos al sitio activo, excelente solvatación del centro metálico por el LI y la elección adecuada del disolvente orgánico. Algunas limitaciones de la catálisis bifásica incluyen problemas de transferencia de masa asociadas a la viscosidad de los líquidos iónicos, uso de grandes volúmenes de LIs que elevan los costos y dificultan la manipulación, así como, la separación de los

<sup>45</sup> Karimi, B.; Elhamifar, D.; Clark, J.H.; Hunt, A.J. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 8047-8053.

<sup>46</sup> (a) Welton, T. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2459–2477. (b) Steinrück, H. P.; Wasserscheid, P. *Catal. Letters* **2015**, *145*, 380–397.

productos. Mientras que en la catálisis de película delgada de LI existen variantes en función de la interacción que hay entre la especie catalítica, soporte poroso y LI,<sup>47</sup> **Figura 1-5b-f**, estas se describen abajo.

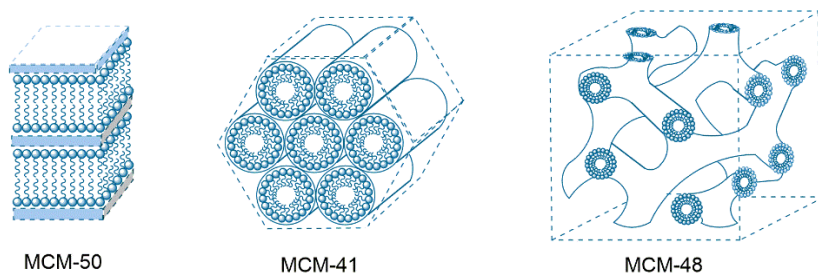
En el catalizador de líquido iónico soportado (SILC, *Supported Ionic Liquid Catalyst*), el LI funciona como punto de anclaje entre el soporte y la especie catalítica, **Figura 1-5b**. En el catalizador sólido con una película de líquido iónico (SCILL, *Solid Catalyst with a Ionic Liquid Layer*), un catalizador heterogéneo es recubierto con una película de LI la cual proporciona estabilidad y selectividad a los sitios activos, **Figura 1-5c**. En el catalizador de fase de LI soportada (SILP, *Supported Ionic Liquid Phase*), se tiene una fase líquido iónico activa que se soporta mediante impregnación (**Figura 1-5d**); encapsulación entre una superficie funcionalizada con LIs y una fase de LI (**Figura 1-5e**); y la dispersión en la superficie de un sólido poroso funcionalizado con LIs (**Figura 1-5f**). Algunas ventajas de estas variantes son el uso de cantidades pequeñas de LI, disminución de los problemas de transferencia de masa por el acortamiento de los caminos de difusión, así como, la fácil manipulación y reutilización del sistema catalítico.



**Figura 1-5.** (a) Catálisis bifásica líquido-LI y catálisis de película de LI (b-f).

<sup>47</sup> (a) Wasserheid P.; Schultz P.S. (2007) *Ionic liquids in synthesis*, Wiley, Weinheim. (b) Heinze, M. T.; Zill, J. C.; Matysik, J.; Einicke, W. D.; Gläser, R.; Stark, A. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2014**, *16*, 24359–24372. (c) Campisciano, V.; Giacalone, F.; Gruttadauria, M. *Chem. Rec.* **2017**, *17*, 918–938.

Los soportes más utilizados en la catálisis de película delgada de LI son las sílices mesoporosas ordenadas (OMS) por su fácil preparación, modificación y propiedades texturales.<sup>48</sup> Poseen un arreglo de poros bien definido, áreas superficiales altas, tamaños de poros modulables y estabilidad hidrotérmica. El primer reporte sintético de estos materiales fue el de la familia M41S (Mobil Oil, 1991),<sup>49</sup> conformada por sílices con distintos arreglos de poros (hexagonal, laminar, cúbico), **Figura 1-6**. Siendo la sílice MCM-41 (hexagonal 1D) la más estable y utilizada en este grupo, principalmente como adsorbente y ampliamente como soporte catalítico. Una desventaja de esta estructura es el bajo grosor de su pared que se ve reflejado en la falta de estabilidad térmica. Posteriormente, se desarrollaron otras familias de materiales como la SBA (Santa Barbara Amorphous); resalta la sílice SBA-15<sup>50</sup> que posee un arreglo hexagonal de poros cilíndricos abiertos por ambos extremos en 2D (p6mm), áreas superficiales de 600-1000 m<sup>2</sup>/g, diámetros de poro modulables de 4-30 nm, volúmenes de poro de 0.56-1.24 cm<sup>3</sup>/g y estabilidad térmica hasta 1200 °C, atribuida a su grosor de pared (31-61 Å); la morfología de sus partículas es tubular curva. Su síntesis involucra el uso de un tribloque de copolímero (Pluronic P123) como director de estructura en medio ácido. La adición de un agente hinchante como el 1,3,5-trimetilbenceno (TMB,  $x > 0.32$ ) resulta en una transición de fase, de hexagonal 2D a hexagonal 3D. La sílice sintetizada se conoce como 'mesocelular silica foam' (MCF).<sup>51</sup> La MCF presenta poros esféricos (celdas, hasta 36.0 nm) interconectados por cavidades (ventanas, 6.9-18.0 nm), áreas superficiales de 530-900 m<sup>2</sup>/g, volúmenes de poro (1.0-2.4 cm<sup>3</sup>/g). Tanto SBA-15 como MCF se han utilizado en la inmovilización de los POMs usando las estrategias descritas arriba, **Figura 1-4**.<sup>52</sup>



**Figura 1-6.** Familia de sílices mesoporosas ordenadas M41S.

<sup>48</sup> (a) Xu, L. W.; Yang, M. S.; Jiang, J. X.; Qiu, H. Y.; Lai, G. Q. *Cent. Eur. J. Chem.* **2007**, *5*, 1073–1083. (b) Sun, B.; Zhou, G.; Zhang, H. *Prog. Solid State Chem.* **2016**, *44*, 1–19.

<sup>49</sup> Kresge, C. T.; Leonowicz, M. E.; Roth, W. J.; Vartuli, J. C.; Beck, J. S. *Nature* **1992**, *359*, 710-712.

<sup>50</sup> Zhao, D.; Feng, J.; Huo, Q.; Melosh, N.; Fredrickson, G. H.; Chmelka, B. F.; Stucky, G. D. *Science* **1998**, *279*, 548–552.

<sup>51</sup> Schmidt-Winkel, P.; Lukens, W. W.; Zhao, D.; Yang, P.; Chmelka, B. F.; Stucky, G. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 254–255.

<sup>52</sup> (a) Enferadi-Kerenkan, A.; Do, T.-O.; Kaliaguine, S. *Catal. Sci. Technol.* **2018**, *8*, 2257–2284. (b) Wang, S.-S.; Yang, G.-Y. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 4893–4962.

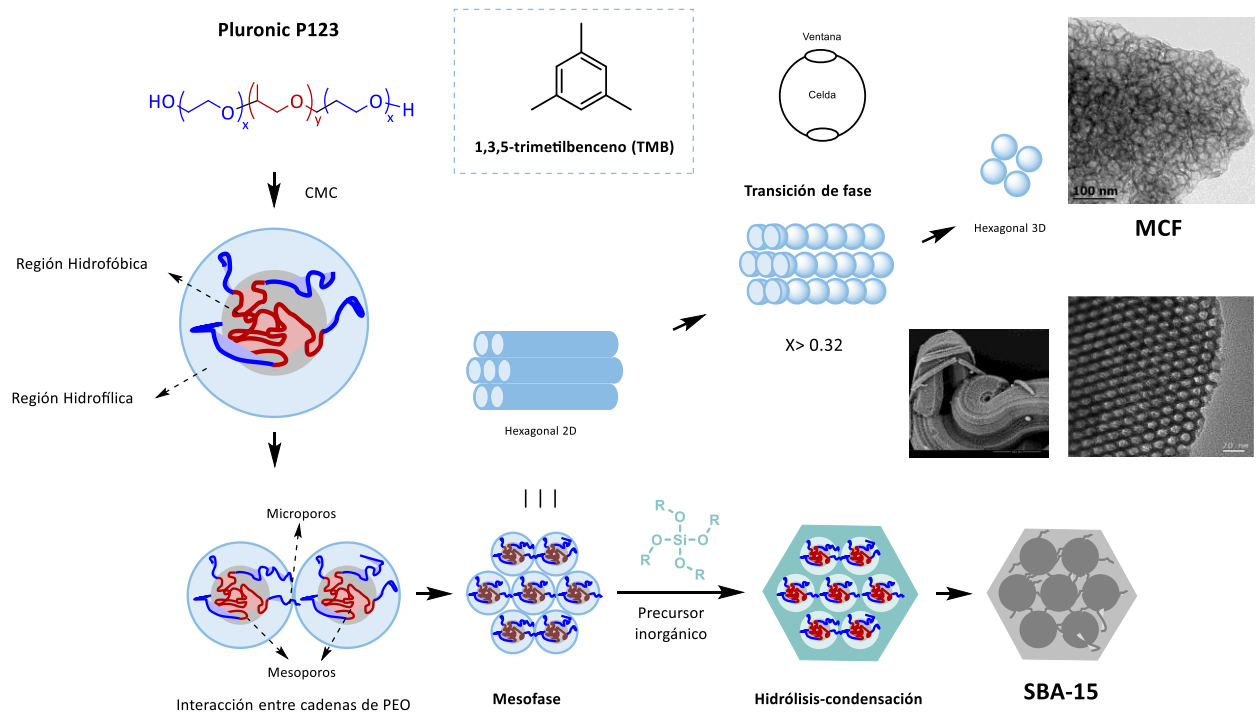


Figura 1-7. Formación de las sílices mesoporosas ordenadas SBA-15 y MCF.

---

## 2. ANTECEDENTES

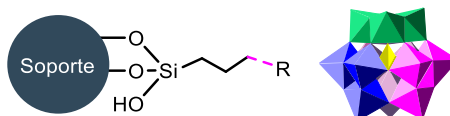
---


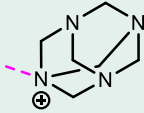
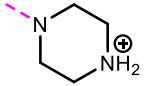
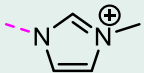
En la **Tabla 1-1**, se muestran las estructuras de distintos catalizadores basados en heteropoliácidos, inmovilizados en soportes porosos mediante la combinación de grafting covalente y metátesis del anión; así como, las transformaciones orgánicas en las que han sido aplicados. Dentro de los fragmentos orgánicos utilizados, se encuentran grupos amino, metenamina, piperazina, imidazolio, isonicotinamida, 1,4-fenilendiamina y 2-cloro-4,6-bis(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-1-il)-1,3,5-triazina; siendo los grupos amino e imidazolio los más utilizados por su disponibilidad y estabilidad térmica respectivamente. Los soportes más empleados son la sílice mesoporosa ordenada SBA-15 y las nanopartículas magnéticas (NMPs) que proporcionan superficies ricas en grupos hidroxilo o puntos de anclaje en el grafting covalente. Los heteropoliácidos más recurrentes son los tipo Keggin y Wells-Dawson.

Sin embargo, las metodologías sintéticas desarrolladas con tales sistemas catalíticos se enfocan en las características oxidantes o ácidas de los heteropoliácidos sin considerar los efectos de confinamiento atribuidos a la heterogeneización.

En este proyecto, se plantea la inmovilización del heteropoliácido de Keggin  $H_3PW_{12}O_{40}$  en las sílices mesoporosas ordenadas SBA-15 y MCF, funcionalizadas con grupos imidazolio. Se evalúa el efecto de la morfología de los soportes en la dirección de las propiedades ácido-oxidantes de los catalizadores híbridos resultantes.

**Tabla 1-1.** Catalizadores híbridos basados en POMs y materiales organofuncionalizados.



Fragmento orgánico (R)	Soporte	HPA	Aplicación
	SBA-15	H <sub>5</sub> PV <sub>2</sub> Mo <sub>10</sub> O <sub>40</sub>	Oxidación de fenol <sup>53</sup>
	SBA-15	H <sub>3</sub> PW <sub>12</sub> O <sub>40</sub>	Síntesis de 1,3-tiazoles trisustituidos <sup>54</sup>
	SBA-15	[PW <sub>11</sub> O <sub>39</sub> ] <sup>7-</sup> , lacunar	Acidólisis de aceite de soya <sup>55</sup>
	La-SBA-15	H <sub>3</sub> PW <sub>12</sub> O <sub>40</sub>	Desulfuración oxidativa <sup>56</sup> Esterificación del glicerol <sup>57</sup> Alquilación de <i>o</i> -xileno con estireno <sup>58</sup>
	MCM-41	H <sub>4</sub> PVMo <sub>11</sub> O <sub>40</sub> ; H <sub>3</sub> PMo <sub>12</sub> O <sub>40</sub>	Conversión de etanol <sup>59</sup>
	HNTs	Cs <sub>3</sub> (NH <sub>4</sub> )[{Ru <sub>4</sub> O <sub>6</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>9</sub> ] <sub>2</sub> Sb <sub>2</sub> W <sub>20</sub> O <sub>68</sub> (OH) <sub>2</sub>	Oxidación de n-tetradecano <sup>60</sup>
	NMPs	H <sub>4</sub> SiW <sub>12</sub> O <sub>40</sub>	Síntesis de 1 <i>H</i> -pirazol-[1,2- <i>b</i> ]-ftalazindionas <sup>61</sup>
	MCF	H <sub>3</sub> PMo <sub>12</sub> O <sub>40</sub>	Conversión de etanol <sup>62</sup>
	SBA-15	H <sub>3</sub> PMo <sub>12</sub> O <sub>40</sub>	Síntesis de 2-amino-4 <i>H</i> -cromenos <sup>63</sup>
	SBA-15	H <sub>5</sub> PV <sub>2</sub> Mo <sub>10</sub> O <sub>40</sub>	Síntesis de 3,4-dihidropirimidonas
	SBA-15	Na <sub>9</sub> EuW <sub>10</sub> O <sub>36</sub> ·32H <sub>2</sub> O	Obtención de materiales luminiscentes <sup>64</sup>
	SBA-15	H <sub>3</sub> PMo <sub>12</sub> O <sub>40</sub>	Desulfuración oxidativa <sup>65</sup>
	SBA-15	H <sub>3</sub> PW <sub>12</sub> O <sub>40</sub>	Epoxidación de olefinas <sup>66</sup> Oxidación de alcoholes <sup>67</sup>

<sup>53</sup> Wu, X.; Chen, X.; Guan, H.; Wang, X.; Chen, L. *J. Sol-Gel Sci. Technol.* **2014**, *72*, 663–667.

<sup>54</sup> Jahanshahi, R.; Akhlaghinia, B. *Res. Chem. Intermed.* **2018**, *44*, 2451–2474.

<sup>55</sup> Xie, W.; Hu, P. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 637–645.

<sup>56</sup> Ribeiro, S. O.; Granadeiro, C. M.; Almeida, P. L.; Pires, J.; Capel-Sanchez, M. C.; Campos-Martin, J. M.; Gago, S.; de Castro, B.; Balula, S. S. *Catal. Today* **2019**, *333*, 226–236.

<sup>57</sup> Ratchadapiban, K.; Praserttham, P.; Tungasmita, D.; Tangku, C.; Anutrasakda, W. *Catalysts* **2018**, *8*, 360.

<sup>58</sup> Sheng, X.; Zhou, Y.; Zhang, Y.; Duan, Y.; Xue, M. *Catal. Letters* **2012**, *142*, 360–367.

<sup>59</sup> Popa, A.; Sasca, V.; Verdes, O.; Ianasi, C.; Banica, R. *J. Therm. Anal. Calorim.* **2017**, *127*, 319–334.

<sup>60</sup> Ma, Z.; Wang, R.; Yu, T.; Bi, L. *J. Mater. Sci.* **2019**, *54*, 3817–3831.

<sup>61</sup> Arora, P.; Rajput, J. K. *Appl. Organomet. Chem.* **2018**, *32*, 1–18.

<sup>62</sup> (a) Kim, H.; Jung, J. C.; Yeom, S. H.; Lee, K.-Y.; Yi, J.; Song, I. K. *Mater. Res. Bull.* **2007**, *42*, 2132–2142. (b) Kim, H.; Jung, J. C.; Kim, P.; Yeom, S. H.; Lee, K.-Y.; Song, I. K. *J. Mol. Catal. A Chem.* **2006**, *259*, 150–155.

<sup>63</sup> Sadjadi, S.; Heravi, M. M.; Zadsirjan, V.; Ebrahimizadeh, M. *Res. Chem. Intermed.* **2017**, *43*, 5467–5483.

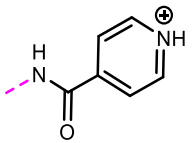
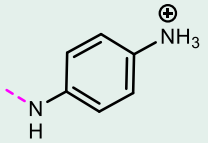
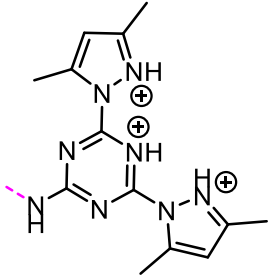
<sup>64</sup> Cuan, J.; Yan, B. *Microporous Mesoporous Mater.* **2014**, *183*, 9–16.

<sup>65</sup> Xiong, J.; Zhu, W.; Ding, W.; Yang, L.; Zhang, M.; Jiang, W.; Zhao, Z.; Li, H. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 16847–16855.

<sup>66</sup> Wang, J.; Zou, Y.; Sun, Y.; Hemgesberg, M.; Schaffner, D.; Gao, H.; Song, X.; Zhang, W.; Jia, M.; Thiel, W. R. *Chinese J. Catal.* **2014**, *35*, 532–539.

<sup>67</sup> Zhao, H.; Zeng, L.; Li, Y.; Liu, C.; Hou, B.; Wu, D.; Feng, N.; Zheng, A.; Xie, X.; Su, S.; Yu, N. *Microporous Mesoporous Mater.* **2013**, *172*, 67–76.



	SBA-15	$H_5PV_2Mo_{10}O_{40}$	Oxidación de alcoholes <sup>68</sup>
	LDH-SBA-15	$H_3PW_{12}O_{40}$	Síntesis de 2-amino-4H-piranos <sup>69</sup>
	Óxido de grafeno	$H_3PW_{12}O_{40}$	Oxidación de alcoholes <sup>70</sup>
	SBA-15	$H_5PV_2W_{10}O_{40}$	Síntesis de bis(indolil)metanos <sup>71</sup>
	Al-SBA-15	$H_6P_2W_{18}O_{62}$	Síntesis de 2H-indazolo[2,1-b]ftalazin-trionas <sup>72</sup>
	MNPs	$H_3PW_{12}O_{40}$	Síntesis de tetrahidrobenzo[b]piranos e indazolo[2,1-b]ftalazintrionas <sup>73</sup>
	MNPs	$H_6P_2W_{18}O_{62}$	Síntesis de 1,4-dihidropiridinas <sup>74</sup>
	SBA-15	$H_5PV_2W_{10}O_{40}$	Síntesis de piridinas multisustituidas <sup>75</sup>

<sup>68</sup> Bordoloi, A.; Sahoo, S.; Lefebvre, F.; Halligudi, S. *J. Catal.* **2008**, *259*, 232–239.

<sup>69</sup> Sadjadi, S.; Heravi, M. M.; Zadsirjan, V.; Farzaneh, V. *Appl. Surf. Sci.* **2017**, *426*, 881–889.

<sup>70</sup> Zhang, W.-H.; Shen, J.-J.; Wu, J.; Liang, X.-Y.; Xu, J.; Liu, P.; Xue, B.; Li, Y.-X. *Mol. Catal.* **2017**, *443*, 262–269.

<sup>71</sup> Tayebee, R.; Amini, M. M.; Nehzat, F.; Sadeghi, O.; Armaghan, M. *J. Mol. Catal. A Chem.* **2013**, *366*, 140–148.

<sup>72</sup> Tayebee, R.; Amini, M. M.; Pouyamanesh, S.; Aliakbari, A. *Dalt. Trans.* **2015**, *44*, 5888–5897.

<sup>73</sup> Mozafari, R.; Heidarzadeh, F. *Polyhedron* **2019**, *162*, 263–276.

<sup>74</sup> Ghanbari, M.; Moradi, S.; Setoodehkhah, M. *Green Chem. Lett. Rev.* **2018**, *11*, 111–124.

<sup>75</sup> Ghanbari, M.; Mollakarimi Dastjerdi, N.; Ahmadi, S.; Moradi, S. *J. Iran. Chem. Soc.* **2018**, *15*, 1119–1131.

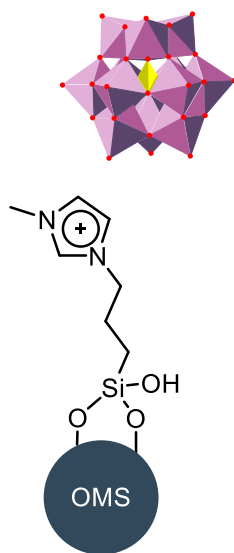
---

## 3. OBJETIVOS

---

### 3.2. General

Sintetizar catalizadores sólidos mediante la inmovilización del heteropolianión de Keggin en sílices mesoporosas tipo SBA-15 (2D) y MCF (3D) funcionalizadas con líquidos iónicos para su evaluación en la síntesis de compuestos orgánicos.



### 3.3. Específicos

- Sintetizar y caracterizar las sílices mesoporosas SBA-15 y MCF de acuerdo con los protocolos descritos en la literatura.
- Funcionalizar las sílices mesoporosas con líquidos iónicos mediante *grafting* covalente.
- Inmovilizar el heteropolianión de Keggin en las sílices funcionalizadas mediante metátesis del anión.
- Caracterizar los catalizadores y soportes funcionalizados.
- Evaluar los catalizadores sintetizados en transformaciones orgánicas.

---

## 4. HIPÓTESIS

---

La inmovilización del heteropoliácido de Keggin  $H_3PW_{12}O_{40}$  en sílices mesoporosas ordenadas funcionalizadas con líquidos iónicos, podría proveer estabilidad y mayor área superficial al sistema catalítico resultante; mientras que la variación en la morfología de poros podría influir en la reactividad (acidez de Brønsted y capacidad oxidante) frente a distintos sustratos orgánicos.

---

## 5. JUSTIFICACIÓN

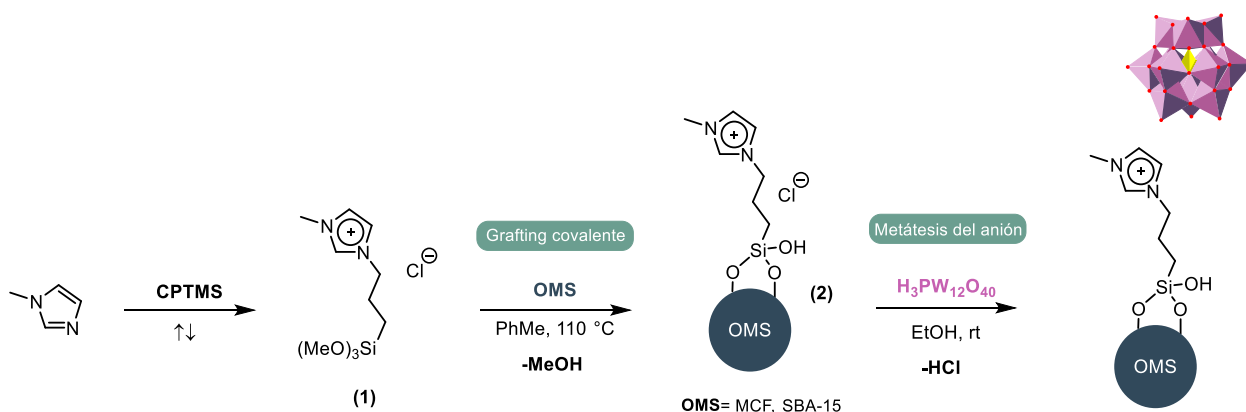
---

La síntesis de moléculas complejas requiere de numerosas etapas de reacción y purificación, lo que se ve reflejado en el rendimiento, costos y tiempo. Se busca el desarrollo de metodologías sintéticas más simples, eficientes y limpias mediante la combinación de procesos one-pot con distintos sistemas catalíticos homogéneos/ heterogéneos o multicatálisis. En el presente se plantea la síntesis de multicatalizadores híbridos basados en polioxometalatos con estructura de Keggin, los cuales son conocidos por su versatilidad para catalizar reacciones ácido-base o reacciones de oxidación. Estas últimas relevantes en la construcción de heterociclos.

## 6. METODOLOGÍA GENERAL

### 6.1. Síntesis de los catalizadores híbridos

Para la formulación de los catalizadores, primero se sintetizaron las sílices mesoporosas ordenadas SBA-15 y MCF con base en los protocolos reportados en la literatura. Enseguida, los soportes se funcionalizaron con el líquido iónico (1) mediante grafting covalente o injertado químico. El ácido fosfotúngstico (HPW) se inmovilizó mediante la metátesis del anión cloruro (**Esquema 6-1**). Se utilizaron cargas de HPW de 0.1, 0.5 y 1.0 mmol/g.



**Esquema 6-1.** Síntesis de catalizadores híbridos HPW.

### 6.2. Caracterización y evaluación catalítica

Una vez sintetizados los catalizadores híbridos se caracterizaron mediante las técnicas de adsorción-desorción de  $\text{N}_2$ , microscopía electrónica de barrido (SEM), microscopía electrónica de transmisión de alta resolución (HR-TEM), difracción de rayos X de polvos (XRD), dispersión de rayos X de ángulo bajo (SAXS), espectroscopía infrarroja (FT-IR), espectroscopía fotoelectrónica de rayos X (XPS), análisis termogravimétrico (TGA) y resonancia magnética del estado sólido con polarización cruzada (RMN CP-MAS) de  $^{29}\text{Si}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{31}\text{P}$ . Finalmente, los catalizadores se evaluaron en la síntesis y transformación de 2-amino-4H-piranos y benzopiranos.

## 7. CARACTERIZACIÓN DE LOS CATALIZADORES

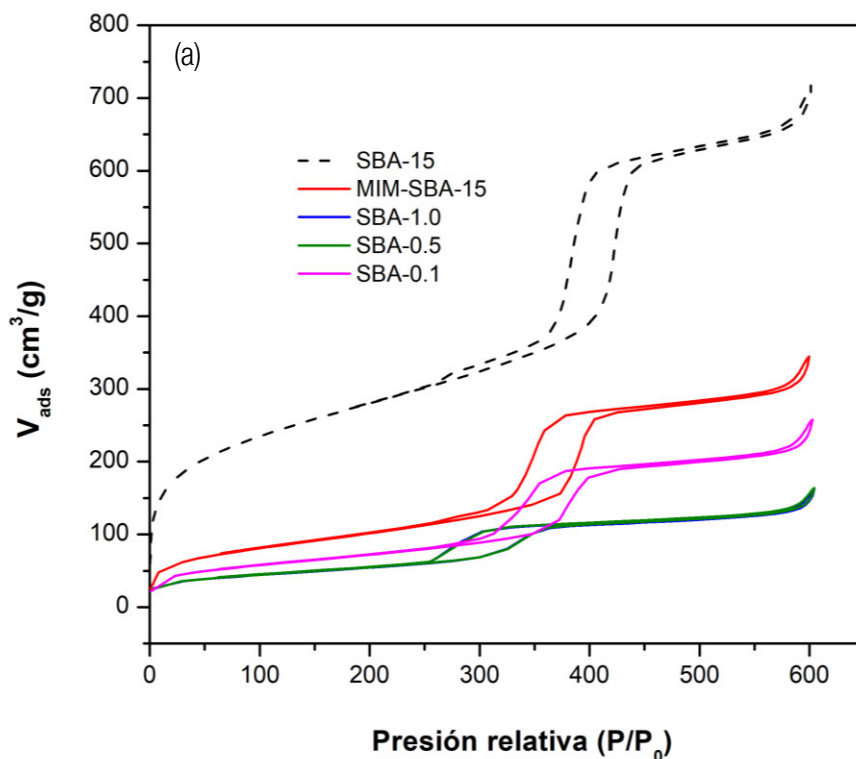
### 7.1. Fisisorción de nitrógeno

Las propiedades texturales para todos los soportes y catalizadores sintetizados se determinaron con la técnica de adsorción-desorción de nitrógeno a -77 K, **Tabla 7-1**. La sílice pura SBA-15, el respectivo soporte funcionalizado con fragmentos de líquido iónico (MIM-SBA-15), así como, los catalizadores de HPW (SBA-0.1, SBA-0.5 y SBA-1.0), mostraron isothermas tipo IV y lazos de histéresis H1, de acuerdo con la IUPAC,<sup>76</sup> que corresponden a materiales mesoporosos con poros cilíndricos abiertos por ambos extremos, **Figura 7-1**. La distribución de tamaños de poro para las isothermas de adsorción y desorción reveló la presencia de poros con tamaño uniforme, **Figura 7-2**. El anclaje del líquido iónico resultó en una disminución considerable del área superficial ( $S_{BET}$ ) de 859 a 309  $m^2/g$ ; la incorporación del ácido de Keggin (HPW) a una carga de 0.1 mmol/g tuvo un área de 218  $m^2/g$ ; a cargas de 0.5 y 1.0 mmol/g no se observaron diferencias significativas, las áreas determinadas fueron 165 y 164  $m^2/g$  respectivamente. Se observó el mismo comportamiento para el diámetro de poro ( $D_p$ ) y volumen de poro ( $V_p$ ). Entonces, a cargas de HPW superiores a 0.5 mmol/g no se presentaron diferencias significativas en las propiedades texturales.

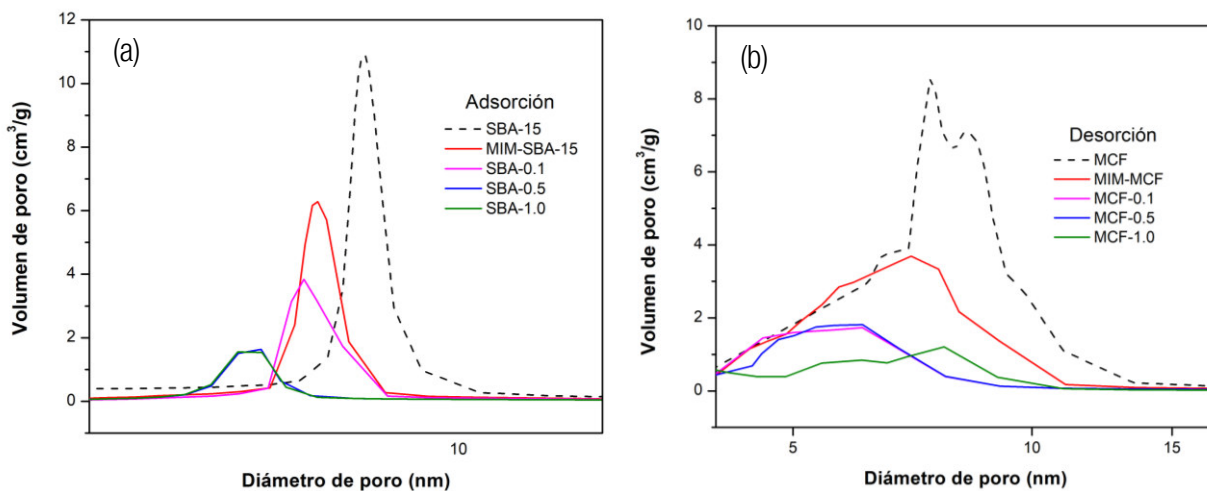
**Tabla 7-1.** Propiedades texturales de los soportes y catalizadores sintetizados determinadas por la técnica de fisisorción de  $N_2$ .

Ent.	Material	$S_{BET}$ ( $m^2/g$ )	$D_p$ (nm)	$V_p$ ( $cm^3/g$ )	$C_{sa}$ (meq/g)
1	SBA-15	859	5.9	0.94	1.1
2	MIM-SBA-15	308	5.3	0.52	1.4
3	SBA-0.1	218	5.2	0.38	2.5
4	SBA-0.5	165	4.4	0.23	3.9
5	SBA-1.0	164	4.3	0.23	4.0
6	MCF	803	Ventana: 8.4 Celda: 18.6	1.22	1.0
7	MIM-MCF	259	Ventana: 7.3 Celda: 17.0	0.99	2.2
8	MCF-0.1	143	Ventana: 6.6 Celda: 16.7	0.50	4.6
9	MCF-0.5	140	Ventana: 6.1 Celda: 15.3	0.50	5.3
10	MCF-1.0	72	Ventana: 6.1 Celda: 15.0	0.29	6.2

<sup>76</sup> Sadjadi, S.; Heravi, M. M.; Zadsirjan, V.; Ebrahimzadeh, M. *Res. Chem. Intermed.* **2017**, *43*, 5467–5483.



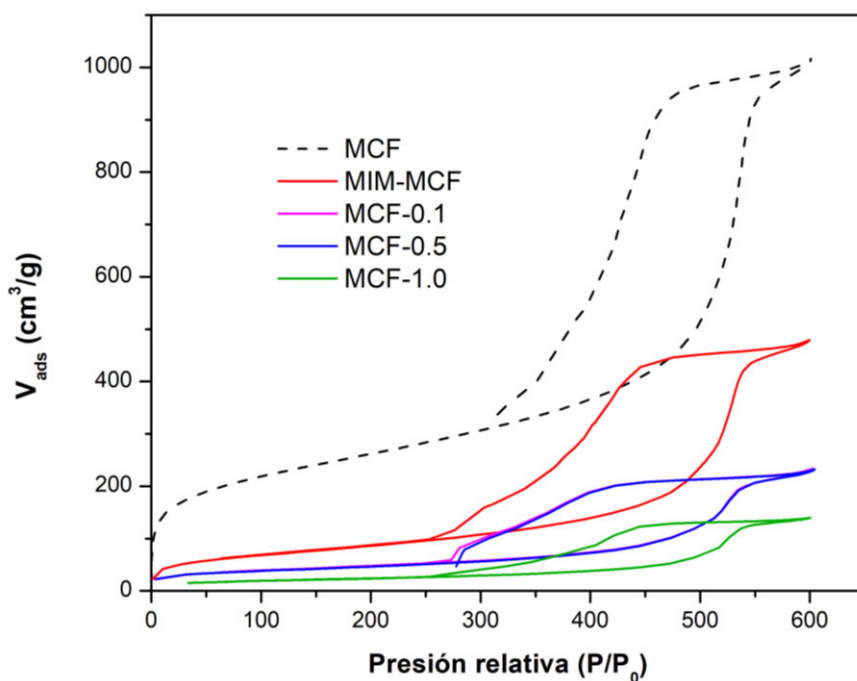
**Figura 7-1.** Isothermas de adsorción-desorción de  $N_2$  para los materiales obtenidos a partir de la sílice mesoporosa ordenada SBA-15.



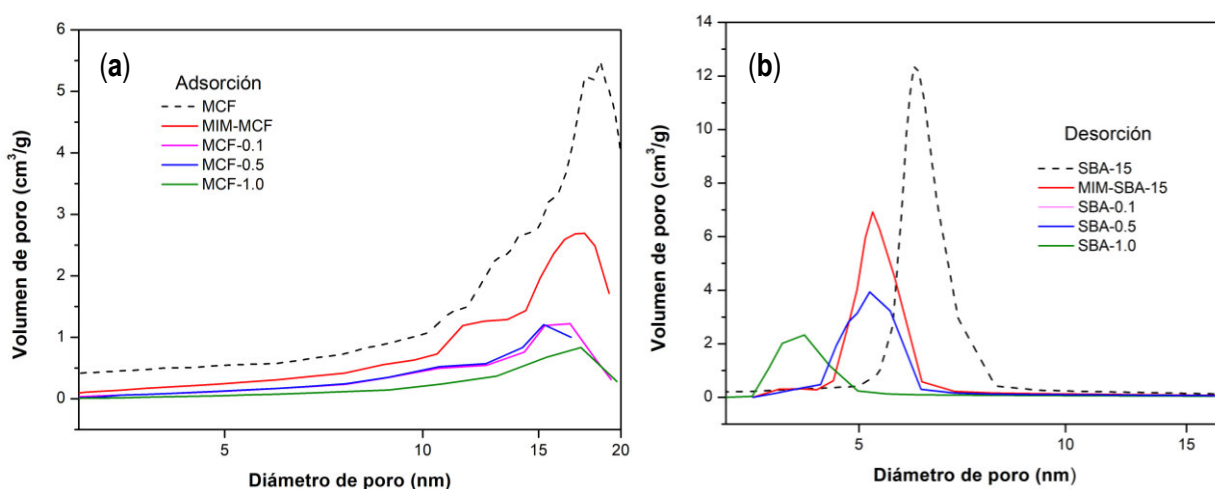
**Figura 7-2.** Gráficas de distribución de tamaños de poro para SBA-15 y sus derivados, (a) adsorción y (b) desorción.

La sílice MCF y sus derivados presentaron isothermas tipo IV con lazos de histéresis H2(b) con poros tipo tintero, **Figura 7-1**. El área superficial inicial fue de  $803 \text{ m}^2/\text{g}$  y  $259 \text{ m}^2/\text{g}$  después de la funcionalización con el líquido iónico (MIM-MCF). Los catalizadores de HPW (MCF-0.1, MCF-0.5 y MCM-1.0), no mostraron diferencias significativas para el valor de  $S_{\text{BET}}$  y el volumen de poro a cargas de HPW de 0.1 y 0.5 mmol/g pero se observó un decremento en los tamaños de celda (**Figura 7-4a**) y ventana (**Figura 7-4b**). El tamaño de

ventana se mantuvo a 6.1 nm y el tamaño de celda disminuyó hasta 15.0 nm. La **Tabla 7-1** también muestra los resultados de la cuantificación de sitios ácido por la técnica de Boehm ( $C_{sa}$ ). En general, las modificaciones de las sílices mesoporosas SBA-15 y MCF con el líquido iónico solo y en combinación con el ácido de Keggin (HPW) resultaron en un aumento de la concentración total de sitios ácidos. Se observó una correlación directa entre la concentración de sitios ácidos y la carga de HPW para SBA-15 y MCF, siendo más alta para MCF. El catalizador con mayor concentración de sitios ácidos fue MCF-1.0 con 6.2 meq/g.



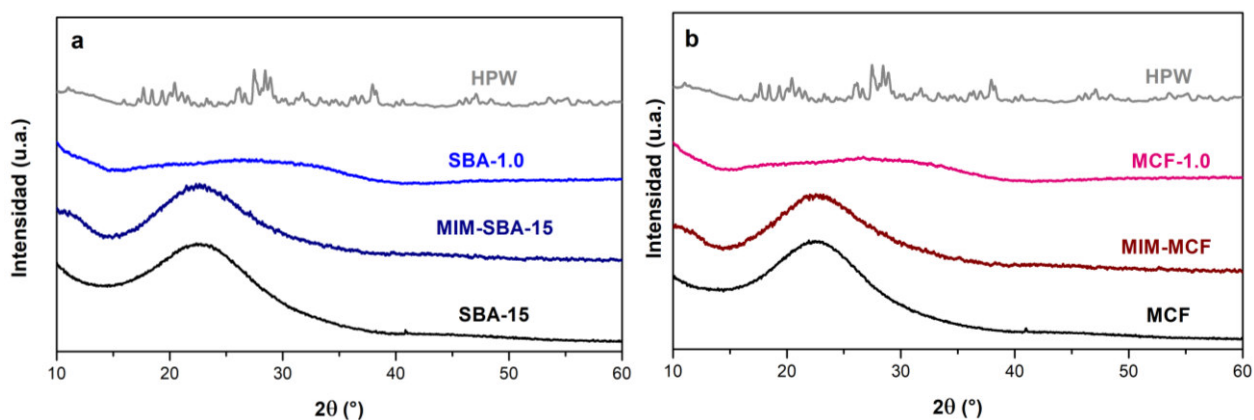
**Figura 7-3.** Isothermas de adsorción-desorción de  $N_2$  de la sílice mesoporosa MCF y sus derivados.



**Figura 7-4.** Gráficas de distribución de tamaños de poro para MCF y sus derivados, (a) adsorción y (b) desorción.

## 7.2. Difracción de rayos X de polvos (XRD)

La **Figura 7-5** muestra los patrones de difracción de las sílices pura (SBA-15 y MCF), sílices funcionalizadas con líquidos iónicos (MIM-SBA-15 y MIM-MCF) y los catalizadores con cargas de HPW de 1.0 mmol/g (SBA-1.0 y MCF-1.0) en comparación con  $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ . En general, se observa un pico ancho en  $2\theta=15-30^\circ$  que corresponde con la naturaleza amorfa las parece de sílice de SBA-15 (**Figura 4-5a**) y MCF (**Figura 4-5b**). El mismo comportamiento se observa a lo largo de los pasos de injertado covalente y metátesis del anión, que es indicativo de alta dispersión de los fragmentos de líquido iónico y el heteropolianión HPW dentro de la matriz mesoporosa.

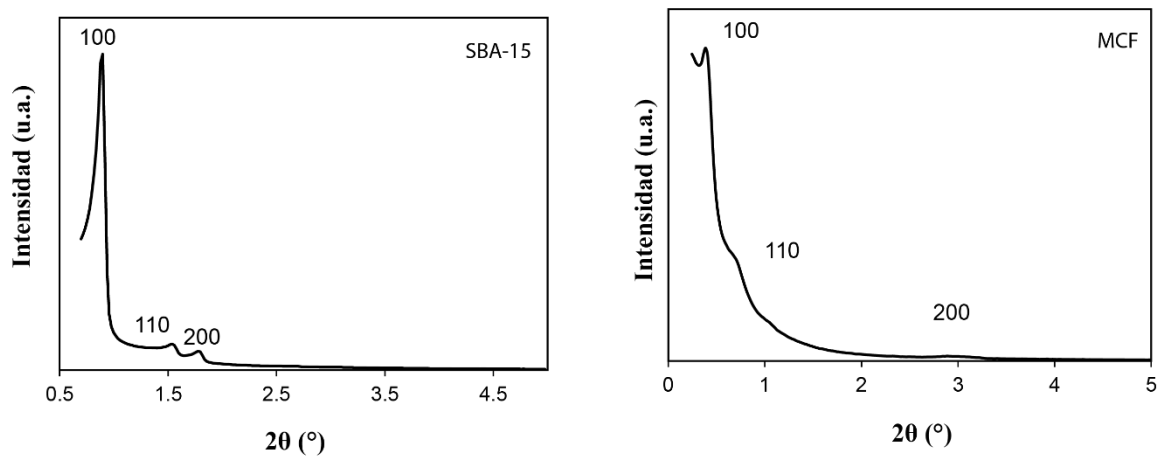


**Figura 7-5.** Patrones de difracción de rayos X de los catalizadores SBA-1.0 y MCF-1.0 en comparación con los soportes puros, funcionalizados con líquidos iónicos y HPW.



### 7.3. Difracción de rayos X de ángulo bajo (SAXS)

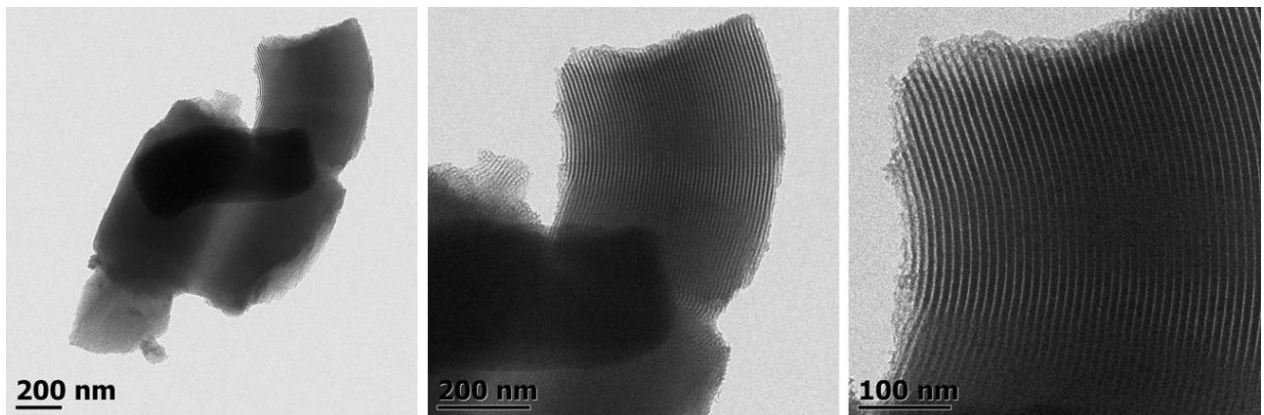
En la **Figura 7-6** se muestra el perfil de difracción de rayos X de ángulo bajo para las sílices mesoporosas puras. Se observan los picos característicos de SBA-15 a  $0.89$ ,  $1.53$  y  $1.71$  ° de  $2\theta$  que corresponden a los planos de difracción  $D_{100}= 9.9$  nm,  $D_{110}=5.8$  nm y  $D_{200}=5.1$  nm, las distancias interplanares se calcularon de acuerdo con la ley de Bragg; el patrón de difracción es consistente con un arreglo de poros hexagonal en 2D (grupo espacial  $p6mm$ ). Los datos de  $D_{100}$  y el diámetro de poro ( $D_p$ , calculado mediante adsorción-desorción de  $N_2$ ) se utilizaron para calcular el grosor de pared,  $\delta= 5.5$  nm. El patrón de difracción para MCF muestra un pico intenso a  $0.46$  ° de  $2\theta$  que corresponde a una distancia interplanar de  $19.1$  nm, un valor cercano al diámetro de poro determinado por adsorción-desorción de  $N_2$  ( $18.4$  nm, celda).



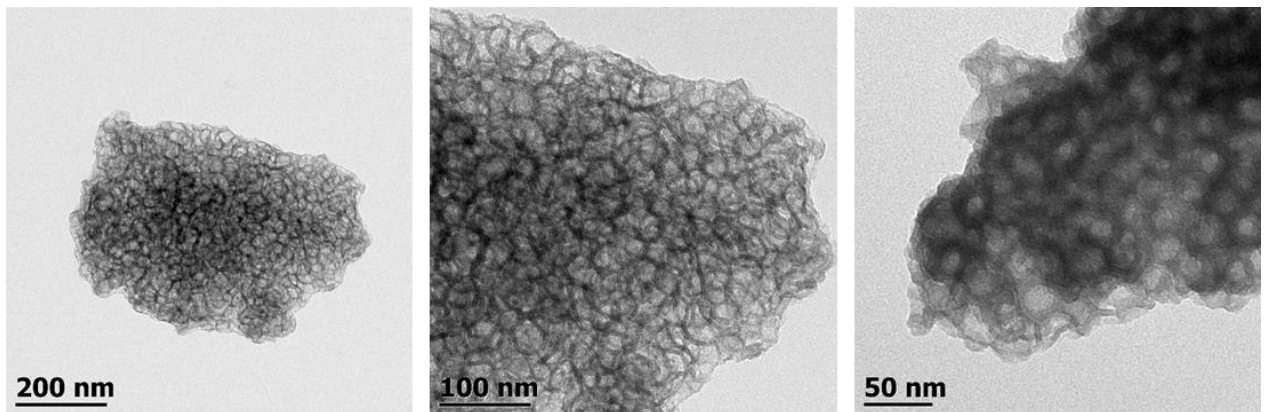
**Figura 7-6.** Perfil de difracción de rayos de ángulo bajo (SAXS) de los soportes puros SBA-15 y MCF.

#### 7.4. Microscopía electrónica de transmisión de alta resolución (HR-TEM)

En la **Figura 7-7** se muestra la microscopía electrónica de transmisión del soporte puro SBA-15 donde se observó la naturaleza tubular curva de los mesoporos con un tamaño aproximado de 5.8 nm que concuerda con el  $D_p$  determinado por adsorción-desorción de  $N_2$ ; en los bordes puede apreciarse levemente el arreglo hexagonal de poros. La **Figura 7-8** muestra la microscopía de transmisión de la sílice MCF, se observaron poros esféricos (celdas) interconectados que se asemejan a una esponja; el tamaño estimado de los poros es 18 nm que concuerda con el valor reportado por adsorción-desorción de  $N_2$ .



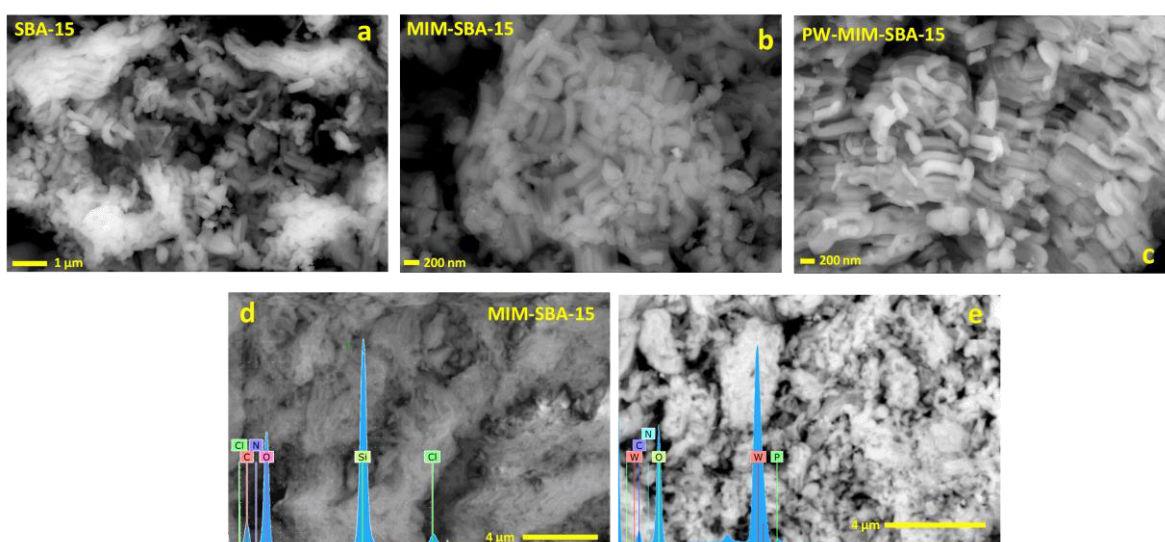
**Figura 7-7.** Microscopía electrónica de transmisión de alta resolución (HR-TEM) para SBA-15 pura.



**Figura 7-8.** Microscopía electrónica de transmisión de alta resolución (HR-TEM) para MCF pura.

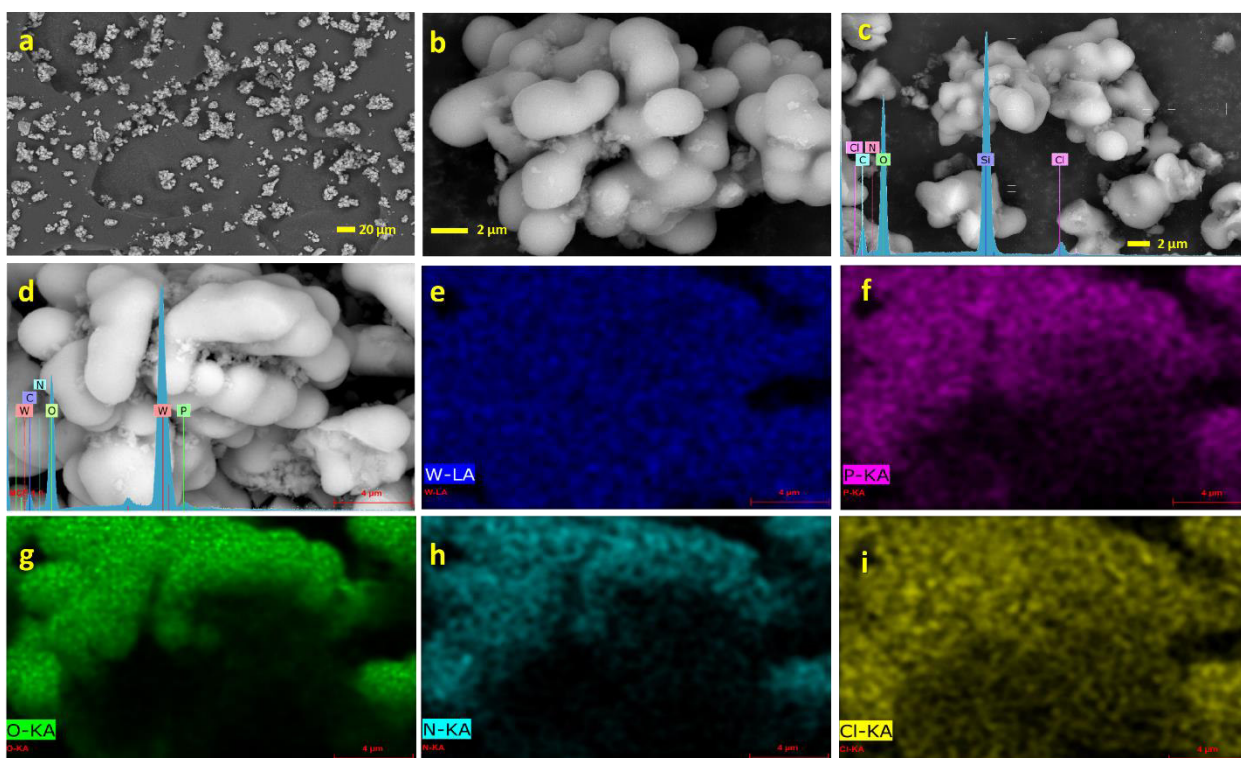
## 7.5. Microscopía electrónica de barrido con análisis elemental (SEM-EDS)

Las imágenes de microscopía electrónica de barrido (SEM) para SBA-15 (**Figura 7-9a**) mostraron partículas tubulares curvas con dimensiones de alrededor de 150 nm x 400 nm; la morfología de las partículas se preservó después de la funcionalización por grafting covalente con fragmentos de líquido iónico (MIM-SBA-15, **Figura 7-9b**) y la inmovilización del heteropoliácido de Keggin (HPW), **Figura 9-4c**. El análisis EDS de MIM-SBA-15 (**Figura 7-9d**) reveló la presencia de los elementos C, N y Cl a lo largo de SBA-15 provenientes del fragmento de líquido iónico. La **Figura 7-9e** corresponde al análisis EDS para el catalizador SBA-1.0; se detectaron los elementos C y N provenientes del líquido iónico, P y W del heteropoliácido mientras que Cl no fue observado. Esto último puede atribuirse a la metátesis efectiva del anión cloruro con HPW.



**Figura 7-9.** SEM y SEM-EDS para los materiales derivados de SBA-15.

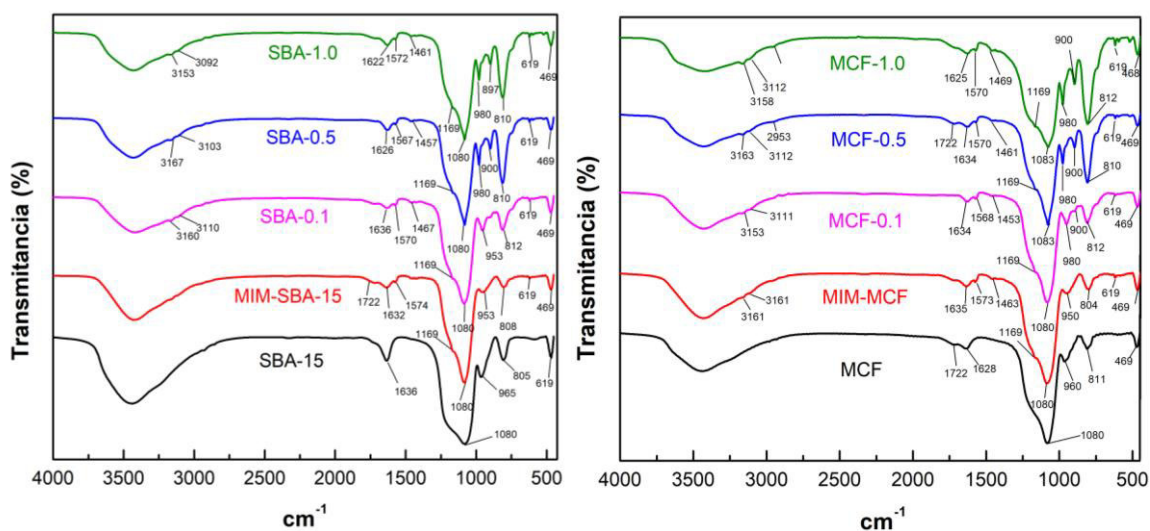
La microscopía SEM para MCF (**Figuras 7-10 a, b**) revelaron partículas esféricas fusionadas con un diámetro alrededor de 2  $\mu\text{m}$ . La morfología de las partículas se preservó a lo largo de las modificaciones realizadas en la síntesis del catalizador híbrido, **Figuras 7-10 c, d**. El análisis EDS para MIM-MCF confirmó la presencia del fragmento de líquido iónico (C, N, Cl). El análisis EDS (**Figura 7-10 d**) y mapeo elemental (**Figuras 7-10 e-i**) del catalizador MCF-1.0 confirmó la inmovilización y dispersión de HPW en la estructura porosa de MCF. Al igual que SBA-15, el elemento Cl no fue detectado para MCF-1.0, lo que reafirmó la metátesis efectiva del anión cloruro.



**Figura 7-10.** SEM y SEM-EDS para los materiales derivados de MCF.

## 7.6. Espectroscopía infrarroja (FT-IR)

En la **Figura 7-11a** se muestra el espectro infrarrojo para los catalizadores inmovilizados en SBA-15 y MCF (**Figura 7-11b**). En ambos casos, se observan las vibraciones de alargamiento de Si-O-Si en 960 y 1080  $\text{cm}^{-1}$ . La incorporación de los fragmentos de líquido iónico en las sílices mesoporosas se refleja en las absorciones a 1460  $\text{cm}^{-1}$  para la vibración de flexión del enlace C-H, 1570 y 1630  $\text{cm}^{-1}$  para las vibraciones de estiramiento de los enlaces C=C y C=N respectivamente.<sup>77</sup> Los catalizadores híbridos de  $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$  exhiben absorciones a 810  $\text{cm}^{-1}$  para  $\text{W-O}_b\text{-W}$  (oxígenos que comparten bordes), 900  $\text{cm}^{-1}$  para  $\text{W-O}_c\text{-W}$  (oxígenos que comparten esquinas), 980  $\text{cm}^{-1}$  para  $\text{W=O}_t$  (oxígenos terminales) y 1060  $\text{cm}^{-1}$  para P-O (oxígenos centrales), esta última se superpone con la vibración de estiramiento Si-O-Si.<sup>78</sup> En la **Figura 7-12** se muestran los tipos de oxígenos presentes en el polioxometalato HPW.



**Figura 7-11.** Espectros infrarrojos de los catalizadores híbridos de SBA-15 (a) y MCF (b).

<sup>77</sup> Rajkumar, T.; Ranga Rao, G. *Mater. Lett.* **2008**, 62, 4134–4136.

<sup>78</sup> Rocchiccioli-Deltcheff, C.; Fournier, M.; Franck, R.; Thouvenot, R. *Inorg. Chem.* **1983**, 22, 207–216.

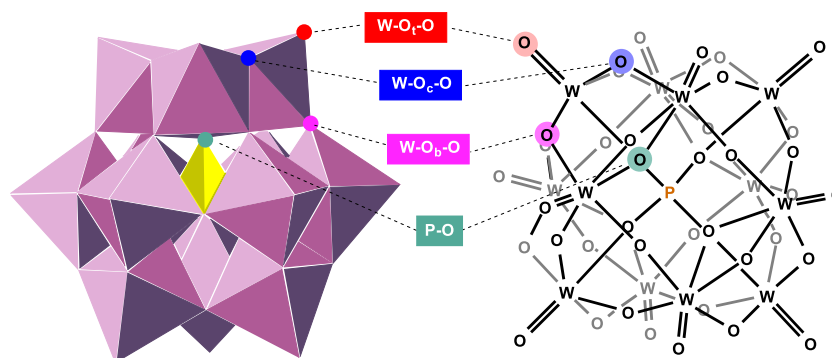


Figura 7-12. Tipos de oxígenos presentes en el heteropolianión de Keggin  $H_3PW_{12}O_{40}$ .

## 7.7. Espectroscopía Fotoelectrónica de Rayos X (XPS)

Las Figuras 7-13 y 7-14 muestran el análisis XPS para los catalizadores inmovilizados sobre SBA-15 y MCF respectivamente en comparación con sus precursores correspondientes (MIM-SBA-15 y MIM-MCF). El espectro general de XPS (Figuras 7-13a y 7-14a) para los dos materiales reveló la presencia de los estados electrónicos para Si, O, C, N y Cl para los soportes funcionalizados con líquidos iónicos, después de la inmovilización de HPW se encontraron los estados electrónicos para Si, O, C, N y W. La ausencia de Cl puede ser atribuida a la metátesis del anión cloruro en el líquido iónico con el heteropolianión HPW. El espectro XPS de Si2p muestra dos picos principales a 103.8 eV y 102.9 eV que se atribuyen a silicio en sílice y al silano utilizado en el proceso de injertado covalente del líquido iónico (Figuras 7-13b y 7-14b). El espectro de N1s (Figuras 7-13c y 7-14c) para los soportes funcionalizados muestra dos picos a 401.6 eV y 399.6 eV que pertenecen al anillo de imidazolio del líquido iónico; los catalizadores solo mostraron un pico a 401.9 eV que corresponde a nitrógeno cargado positivamente, probablemente se debe al tamaño del heteropolianión. El espectro de O1s (Figuras 7-13e y 7-14e), muestra un pico a 532.6 eV para los soportes funcionalizados que pertenece a oxígeno presente en sílice; después de la incorporación de HPW en los soportes se observan un pico a 532.9 eV (sílice) y otro a 530.9 eV para oxígeno de óxidos metálicos. El espectro de C1s (Figuras 7-13f y 7-14f) mostró para los soportes y los catalizadores, dos picos a 286.6 y 284.8 eV que se pueden atribuir a la cadena alifática y al anillo de imidazolio del líquido iónico. Finalmente, el espectro de W4f (Figuras 7-13d y 7-14d) para los catalizadores SBA-1.0 y MCF-1.0, muestra los picos esperados W4f 5/2 (38.4 eV) y W4f 7/2 (36.2 eV) atribuidos a la presencia de tungsteno en su estado de oxidación más alta ( $W^{6+}$ ), lo cual es relevante para su aplicación como oxidante. Se observaron dos picos adicionales a 37.2 eV ( $W^{5+}$ , carácter redox de HPW) y 35.1 eV; este último puede atribuirse a la interacción del heteropolianión de Keggin con el líquido iónico.

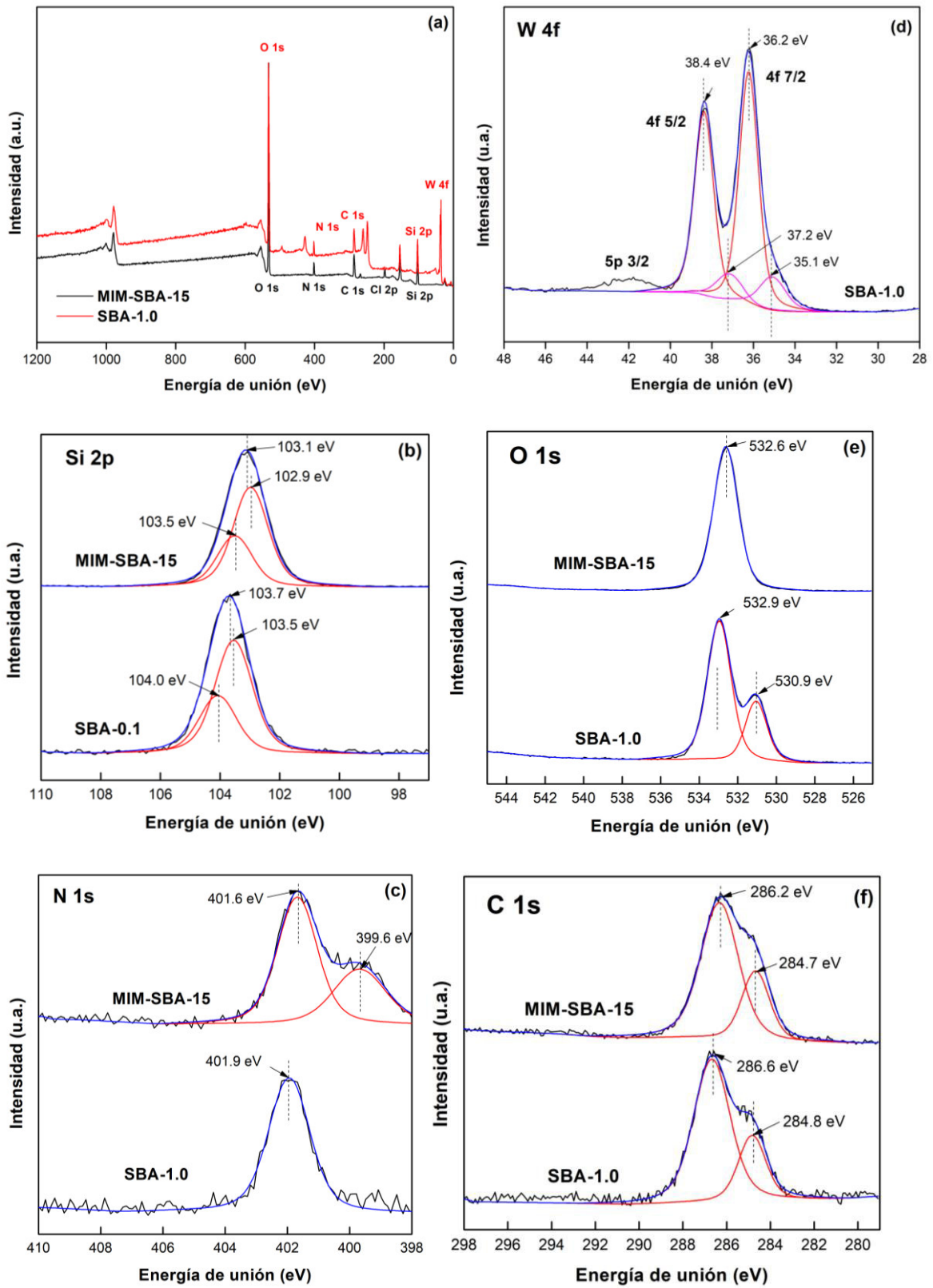


Figura 7-13. Espectro XPS para MIM-SBA-15 y SBA-1.0.

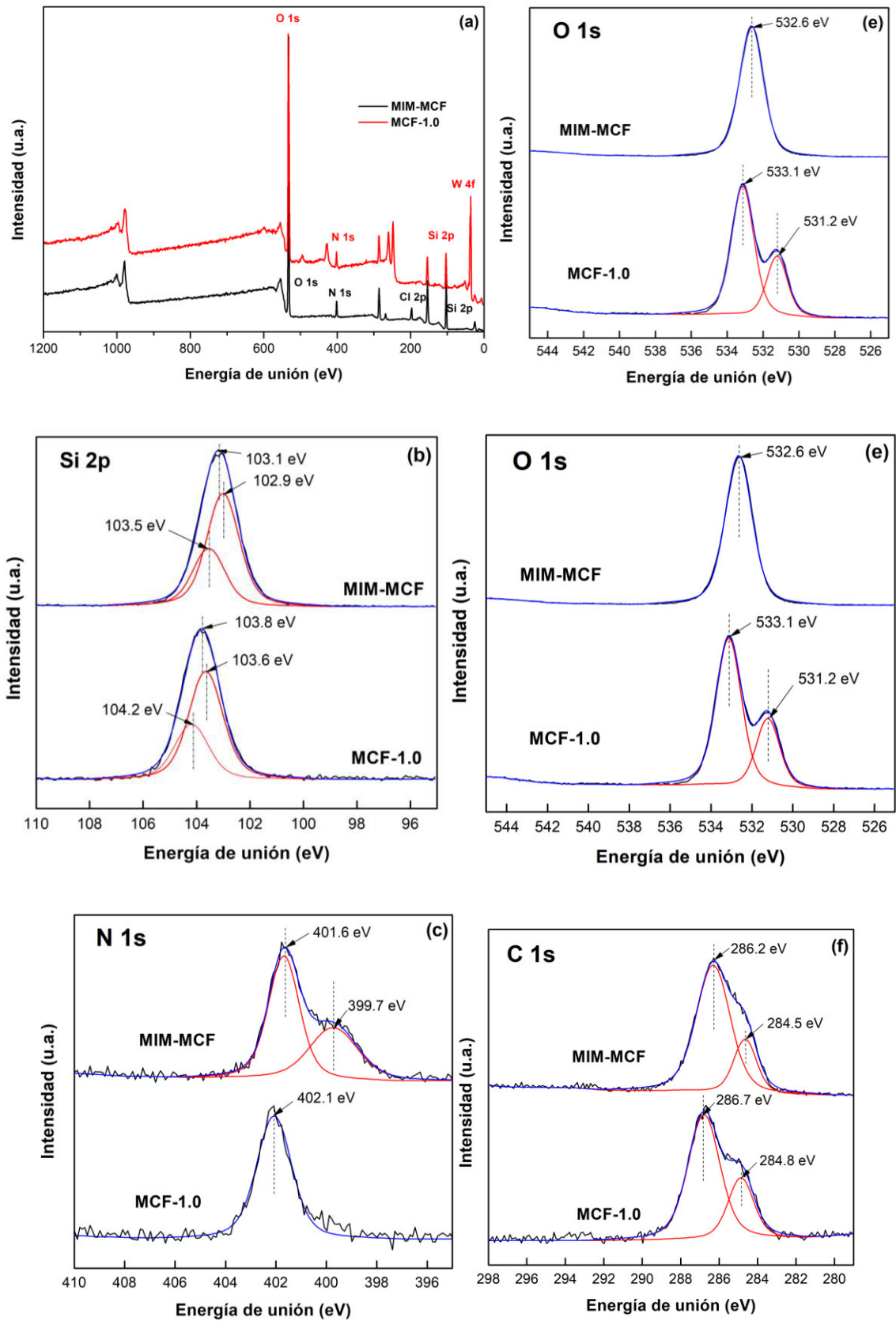
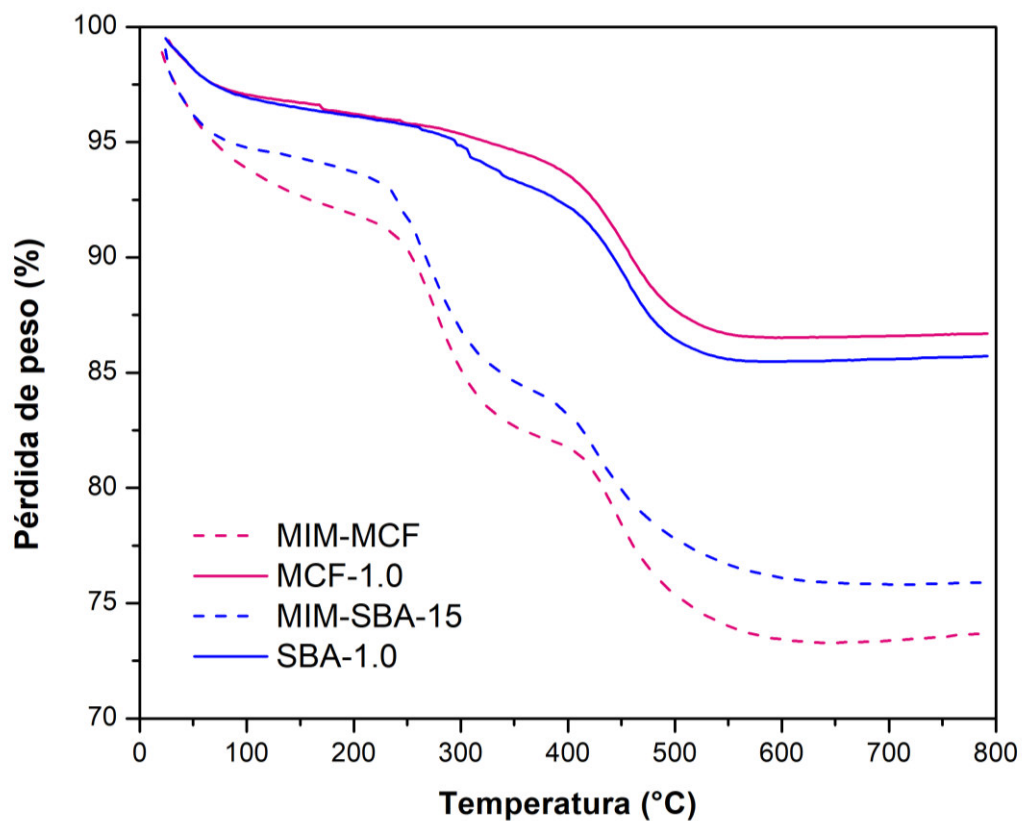


Figura 7-14. Espectro XPS para MIM-MCF y MCF-1.0.



## 7.8. Análisis termogravimétrico

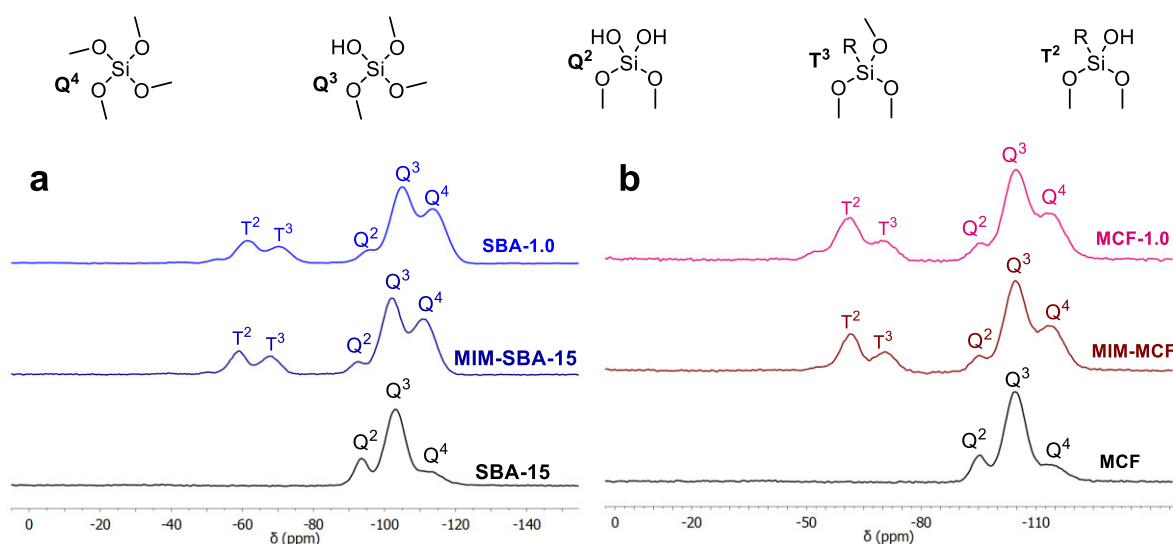
La estabilidad térmica para los soportes funcionalizados y los catalizadores (SBA-1.0 y MCF-1.0) fue determinada mediante análisis termogravimétrico, ver **Figura 7-15**. La pérdida de peso debajo de 150 °C corresponde a agua de fisisorción. Las transformaciones posteriores entre 250 y 350 °C pueden relacionarse a la descomposición del líquido iónico.



**Figura 7-15.** TGA para los soportes y catalizadores sintetizados.

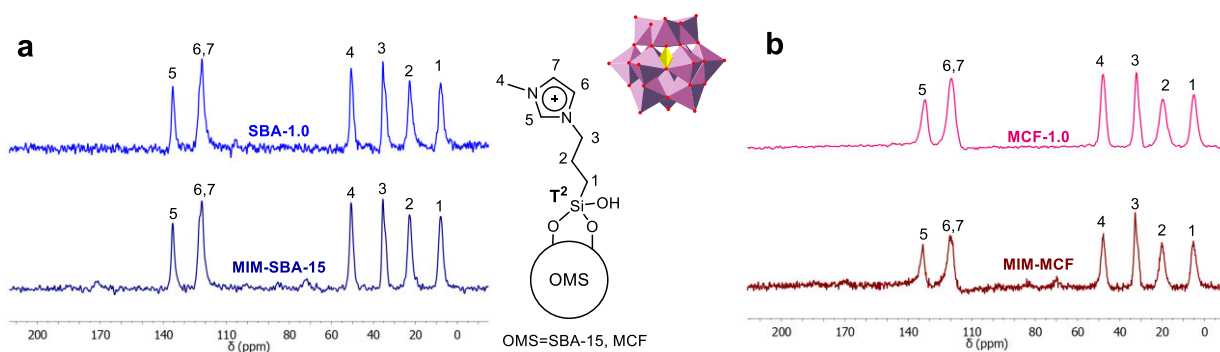
## 7.9. Resonancia Magnética Nuclear del Estado Sólido

Se realizaron estudios de RMN en el estado sólido para corroborar el anclaje covalente del líquido iónico y posterior inmovilización del heteropoliácido de Keggin en las sílices mesoporosas, SBA-15 y MCF. Primero el espectro de RMN  $^{29}\text{Si}$  CP-MAS (**Figura 7-16a**), mostró señales a -94, -103 y -114 ppm que corresponden a las coordinaciones  $\text{Q}^2$  [ $\text{Si}(\text{OH})_2(\text{OSi})_2$ ],  $\text{Q}^3$  [ $\text{Si}(\text{OH})(\text{OSi})_3$ ] y  $\text{Q}^4$  [ $\text{Si}(\text{OSi})_4$ ] para la sílice pura SBA-15. Después de la funcionalización con fragmentos de líquido iónico, las bandas Q para MIM-SBA-15 se observaron a -92 ( $\text{Q}^2$ ), -103 ( $\text{Q}^3$ ) y -113 ( $\text{Q}^4$ ) ppm; se observaron dos señales adicionales a -59 ( $\text{T}^2$ ) y -68 ( $\text{T}^3$ ) ppm, que indican la incorporación covalente de líquidos iónicos mediante la formación de enlaces Si-C. Como se muestra en la **Figura 7-16b**, MIM-MCF exhibe el mismo comportamiento que MIM-SBA-15, con resonancias a -95 ( $\text{Q}^2$ ), -105 ( $\text{Q}^3$ ), -114 ( $\text{Q}^4$ ), -61 ( $\text{T}^2$ ) y -71 ( $\text{T}^3$ ) ppm. Cuando el heteropoliácido HPW se incorporó en MIM-SBA-15 y MIM-MCF, se observaron desplazamientos a campo bajo para las bandas  $\text{Q}^n$  y  $\text{T}^m$  en SBA-15, mientras que para MCF permanecieron constantes. El análisis de RMN  $^{13}\text{C}$  CP-MAS para la sílice SBA-15 funcionalizada con líquidos iónicos se muestra en la **Figura 7-17a**, presenta señales a 135.5 (NCHN, C5) y 121.7 (CH-CH, C6 y C7) ppm para el anillo de imidazolio; a 50.6 (N-CH<sub>3</sub>, C4) para el grupo metilo unido a nitrógeno, 35.4 (N-CH<sub>2</sub>-, C3), 22.8 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, C2) y 7.9 ppm (-CH<sub>2</sub>-Si, C1) ppm para la cadena alifática. MIM-MCF mostró las mismas señales, **Figura 4-17b**. Después la metátesis del anión, el espectro para los catalizadores SBA-1.0 y MCF-1.0, mostró las señales correspondientes a los fragmentos de líquido iónico.

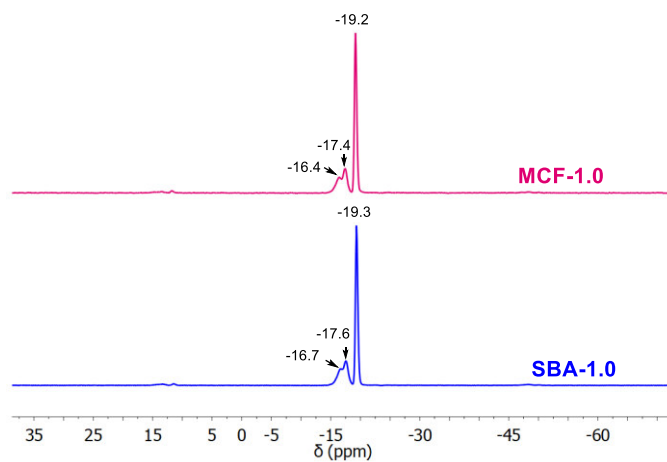


**Figura 7-16.** Espectro de CP-MAS RMN de  $^{29}\text{Si}$  en estado sólido de los soportes y catalizadores derivados de SBA-15 (a) y MCF (b).

Finalmente, la **Figura 7-18** muestra los espectros de RMN  $^{31}\text{P}$  CP-MAS para los catalizadores SBA-1.0 y MCF-1.0, la señal principal aparece alrededor de -19.0 ppm es atribuida a HPW y evidencia la incorporación del heteropoliácido. Se observan dos señales adicionales alrededor de 16.5 y 17.5 ppm debido a la interacción del anillo de imidazolio y el anión  $[\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]^-$ .

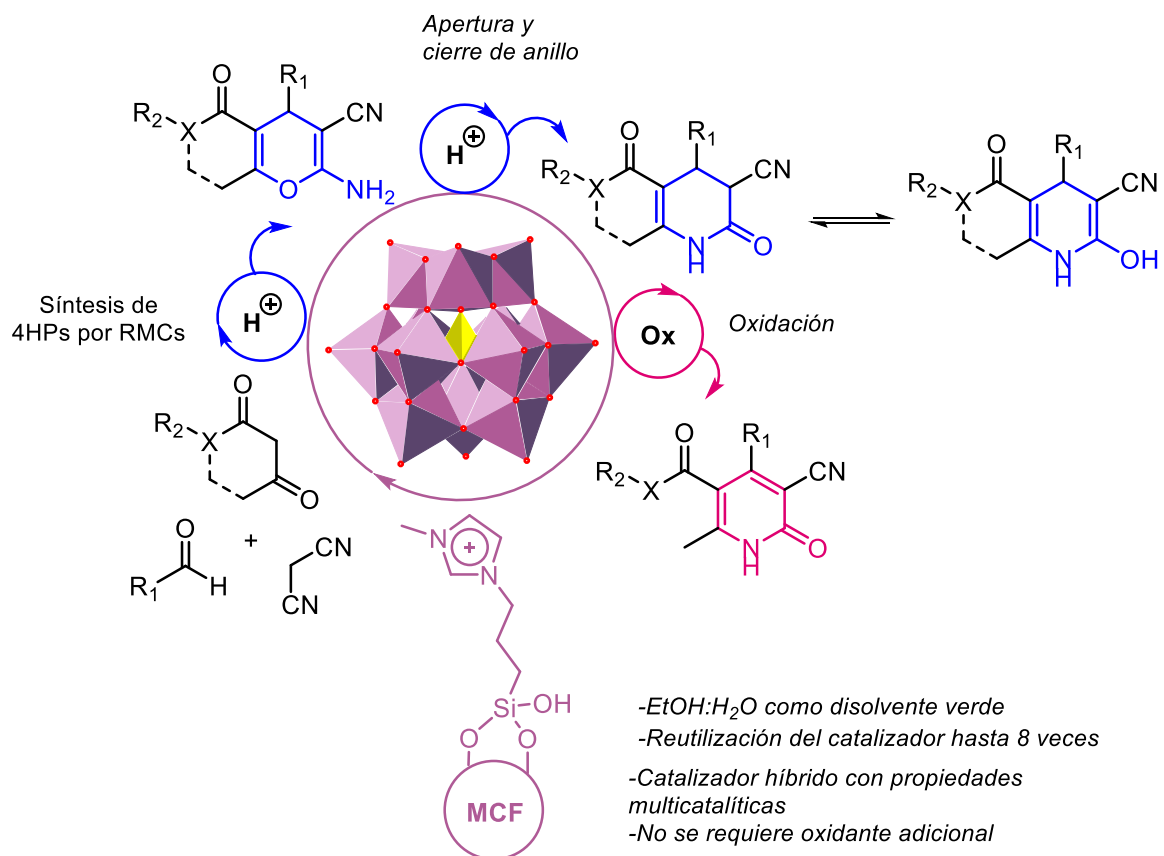


**Figura 7-17.** Espectro de CP-MAS RMN de  $^{13}\text{C}$  en estado sólido de los soportes y catalizadores derivados de SBA-15 (a) y MCF (b).



**Figura 7-18.** Espectro de CP-MAS RMN de  $^{31}\text{P}$  en estado sólido de los soportes y catalizadores derivados de SBA-15 (a) y MCF (b).

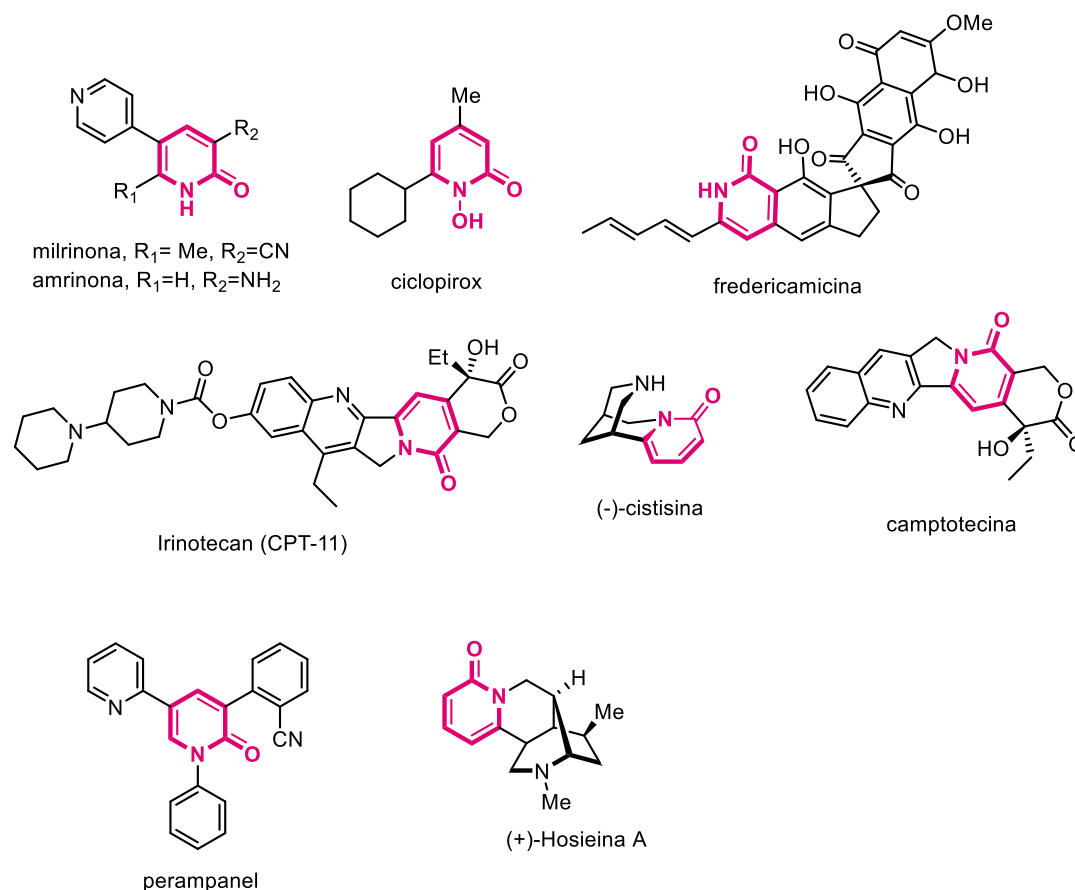
## 8. Aplicación de los catalizadores HPW-MIM-OMS en la síntesis de 2-piridonas



## 8.1. Generalidades

### 8.1.1. Importancia biológica de las piridonas

Dentro de los compuestos N-heterocíclicos, las 2-piridonas y sus derivados se consideran estructuras privilegiadas debido a su abundancia en productos con actividad biológica anticancerígena,<sup>79</sup> antiviral,<sup>80</sup> antifúngica,<sup>81</sup> antiinflamatoria,<sup>82</sup> cardiotónica e inhibidora de la enzima convertidora de angiotensina (ACE).<sup>83</sup> El núcleo de 2-piridona está presente en la camptotecina, amrinona y milrinona, (-)-cisticina, ciclopirox, perampanel y fredericamicina, **Figura 8-1**.



**Figura 8-1.** Importancia biológica del núcleo de 2-piridona.

<sup>79</sup> Abdel, E. A.; Salem, M. A.; Helal, M. H.; El-Gaby, M. S. A. *Orient. J. Chem.*, **2015**, *31*, 875–884.

<sup>80</sup> Jia, H.; Song, Y.; Yu, J.; Zhan, P.; Rai, D.; Liang, X.; Ma, C.; Liu, X. *Eur. J. Med. Chem.*, **2017**, *136*, 144–153.

<sup>81</sup> (a) Breinholt, J.; Ludvigsen, S.; Rassing, B. R.; Rosendahl, C. N.; Nielsen, S. E.; Olsen, C. E. *J. Nat. Prod.*, **1997**, *60*, 33–35.

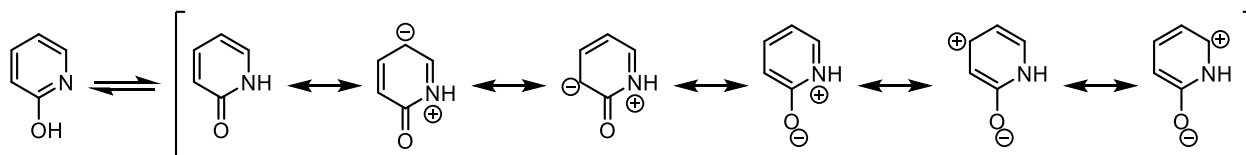
(b) Han, J.; Liu, C.; Li, L.; Zhou, H.; Liu, L.; Bao, L.; Chen, Q.; Song, F.; Zhang, L.; Li, E.; Liu, L.; Pei, Y.; Jin, C.; Xue, Y.; Yin, W.; Ma, Y.; Liu, H. *J. Org. Chem.*, **2017**, *82*, 11474–11486.

<sup>82</sup> (a) Gonçalves, D. S.; Melo, S. M. de S.; Jacomini, A. P.; da Silva, M. J. V.; Pianoski, K. E.; Ames, F. Q.; Aguiar, R. P.; Oliveira, A. F.; Volpato, H.; Bidóia, D. L.; Nakamura, C. V.; Bersani-Amado, C. A.; Back, D. F.; Moura, S.; Paula, F. R.; Rosa, F. A.; *Bioorg. Med. Chem.*, **2020**, *28*, 115549. (b) Rai, S. K.; Singh, P.; Khanam, S.; Tewari, A. K. *New J. Chem.*, **2016**, *40*, 5577–5587.

<sup>83</sup> Straub, C. S.; Padwa, A. *Org. Lett.*, 1999, *1*, 83–86.

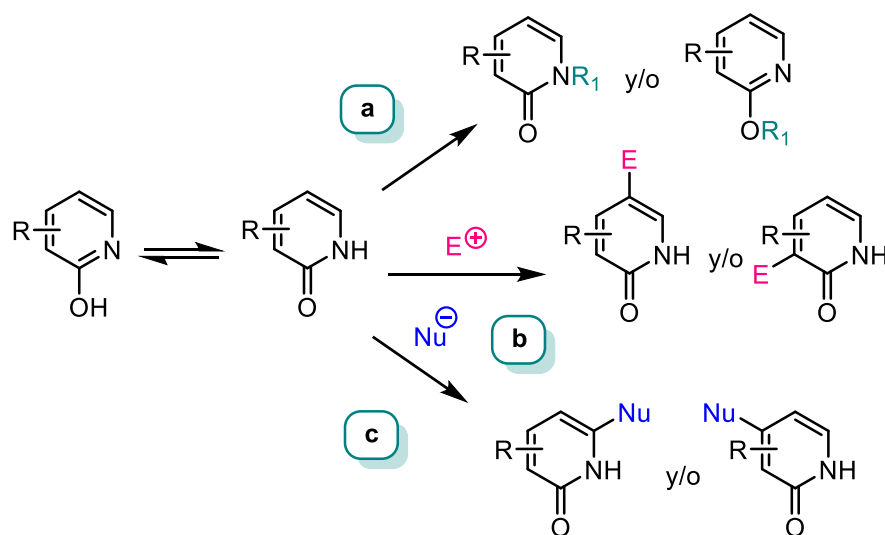
### 8.1.2. Estructura y reactividad

Además de ser núcleos abundantes en productos con actividad biológica, las 2-piridonas encuentran aplicación como bloques de construcción en la síntesis de alcaloides y materiales funcionales. Esto se atribuye al equilibrio tautomérico lactama/lactima, **Figura 8-2** se muestra dicho equilibrio, así como las estructuras resonantes de la 2-piridona.<sup>84</sup>



**Figura 8-2.** Equilibrio tautomérico y estructuras resonantes de la 2-piridona.

Como consecuencia se observa la quimioselectividad de O-funcionalización vs N-funcionalización, **Figura 8-3a**. En condiciones de reacción básica depende del patrón de sustitución, base, disolventes, reactivos y aditivos. En condiciones ácidas o neutras el producto de N-funcionalización es observado. Las 2-piridonas también pueden llevar a cabo reacciones de C-funcionalización que dependen de los reactivos, sustituyentes y efectos estéricos. A pesar de que las 2-piridonas son consideradas aromáticas pueden sufrir reacciones de adición nucleofílica en las posiciones 4 y 6, **Figura 8-3c**; pueden reaccionar con electrófilos a través de sustitución electrofílica aromática ( $S_EAr$ ) en las posiciones 3 y 5, **Figura 8-3b**. Entre otros procesos, se encuentran las reacciones de cicloadición [4+2],<sup>85</sup> reducción y transformación del grupo carbonilo.



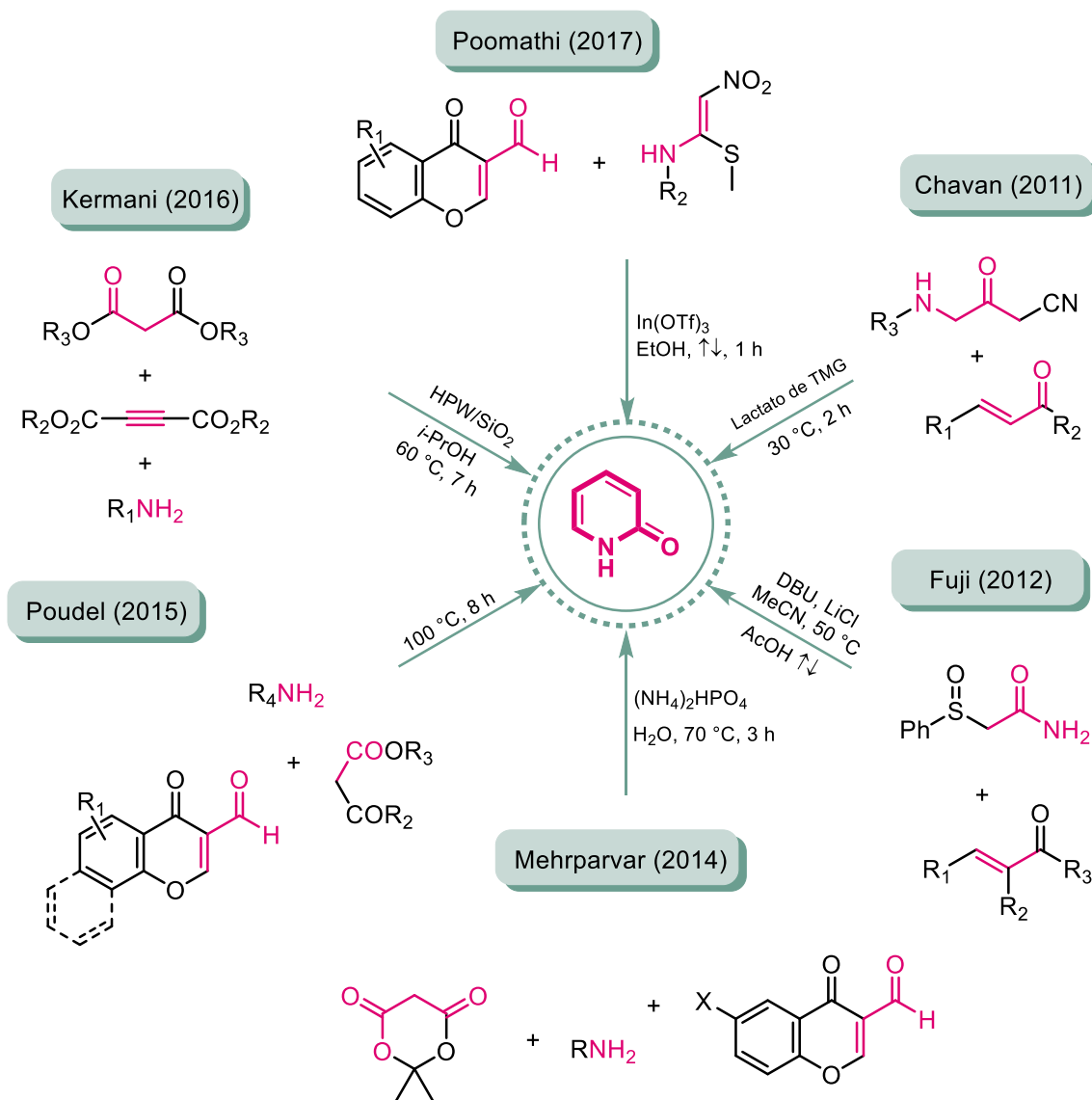
**Figura 8-3.** Funcionalización de 2-piridonas.

<sup>84</sup> Sośnicki, J. G.; Idzik, T. J. *Synthesis (Stuttg)*. **2019**, 51, 3369–3396.

<sup>85</sup> (a) Maturi, M. M.; Bach, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 7661-7764. (b) Chennapuram, M.; Subba Reddy, U. V.; Seki, C.; Okuyama, Y.; Kwon, E.; Uwai, K.; Tokiwa, M.; Takeshita, M.; Nakano, H. *European J. Org. Chem.* **2017**, 2017, 4633–4641.

### 8.1.3. Métodos de síntesis

Las 2-piridonas pueden prepararse mediante dos enfoques sintéticos principales;<sup>86</sup> el primero mediante reacciones de multicomponentes (MCRs), **Esquema 8-1**. Chavan reportó la síntesis de 3-ciano-2-piridonas 4,6-disustituidas a partir de cianoacetamidas y compuestos 1,3-dicarbonílicos catalizada por un líquido iónico de guanidina.<sup>87</sup> Fuji y colaboradores<sup>88</sup> describieron la síntesis de 2-piridonas mediante la adición 1,4 de 2-(fenilsulfenil)acetamida a cetonas  $\alpha, \beta$ -insaturadas seguida de una ciclización y eliminación de sulfóxido.



**Esquema 8-1.** Síntesis de 2-piridonas utilizando reacciones de multicomponentes (MCRs).

<sup>86</sup> Torres, M.; Gil, S.; Parra, M. *Curr. Org. Chem.* **2005**, 9, 1757–1779.

<sup>87</sup> Chavan, S. S.; Degani, M. S. *Catal. Letters* **2011**, 141, 1693–1697

<sup>88</sup> Fujii, M.; Nishimura, T.; Koshiba, T.; Yokoshima, S.; Fukuyama, T. *Org. Lett.* **2013**, 15, 232–234.

Mehrpavar<sup>89</sup> preparó derivados de ácidos 2-pirido-3-carboxílicos mediante una reacción de tres componentes, 3-formilcromona, el ácido de Meldrum y aminas primarias en presencia de cantidades catalíticas de fosfato ácido de amonio en agua. Poudel<sup>90</sup> sintetizó derivados de 2-piridonas mediante una reacción de multicomponentes térmica de 4-oxo-4*H*-cromen-3-carbaldehídos con 1,3-dicetoésteres y anilinas o aminas primarias alifáticas bajo condiciones libres de catalizador y disolvente. Kermani y colaboradores<sup>91</sup> reportaron la síntesis de derivados de 2-piridonas catalizada por el heteropoliácido de Keggin H<sub>3</sub>PW<sub>12</sub>O<sub>40</sub> a partir de aminas, ésteres acetilénicos y ésteres malónicos. Poomathi<sup>92</sup> describió la síntesis de 2-piridonas promovida por triflato de indio a partir de 3-formilcromonas y (*Z*)-*N*-metil-1-(metiltio)-2-nitroetenamina.

El segundo enfoque en la síntesis de 2-piridonas involucra la transformación de heterociclos en uno o varios pasos de reacción, ver **Esquema 8-2**, dichas metodologías se describen a continuación: (A) la hidrólisis de  $\alpha$ -halopiridinas bajo condiciones ácidas;<sup>93</sup> (B) la oxidación de piridinas con ferrocianuro de potasio en medio alcalino;<sup>94</sup> (C) la transformación del anillo de 2-piranona inducida con urea;<sup>95</sup> (D) la cicloadición [3+2] de 2-aminotioisomünchnonas y dipolarófilos acetilénicos;<sup>96</sup> (E) Lin reportó la reducción regioselectiva de glutarimidias asimétricas con NaH seguida de LiAlH<sub>4</sub>/NH<sub>4</sub>Cl·H<sub>2</sub>O en la formación de hidroxipiridonas que pueden transformarse en 2-piridonas 3,4-disustituidas después de su deshidratación con BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O y posterior tratamiento con un exceso de NaH y un haluro de alquilo;<sup>97</sup> (F) la cicloadición [4+2] de oxazinonas con acetilencarboxilatos seguida de una descarboxilación produce 2-piridonas;<sup>98</sup> (G) Poschenrieder planteó la síntesis de 2-piridonas en dos pasos de reacción, (1) el tratamiento de maleimidias con un exceso de diazometano para generar biciclopropanos y (2) un reordenamiento promovido con ácido;<sup>99</sup> (H) Nishiwaki<sup>100</sup> describió la reacción de 3-metil-5-nitropirimidin-4(3*H*)-onas con cetonas y NH<sub>4</sub>AcO en la síntesis de 3-nitro-2-piridonas 5,6-disustituidas; (I) la hidrogenólisis catalítica de 5-sililmetilisoxazoles como fuente de  $\beta$ -aminoenonas seguida por el tratamiento malononitrilo produce 2-piridonas que retienen el grupo sililo.<sup>101</sup> Una

<sup>89</sup> Mehrparvar, S.; Balalaie, S.; Rabbanizadeh, M.; Ghabraie, E.; Rominger, F. *Mol. Divers.* **2014**, *18*, 535–543.

<sup>90</sup> Poudel, T. N.; Lee, Y. R.; Kim, S. H. *Green Chem.* **2015**, *17*, 4579–4586.

<sup>91</sup> Samzadeh-Kermani, A. *Synlett* **2015**, *27*, 461–464.

<sup>92</sup> Poomathi, N.; Perumal, P. T.; Ramakrishna, S. *Green Chem.* **2017**, *19*, 2524–2529

<sup>93</sup> Sutherland, A.; Gallagher, T. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3352–3355.

<sup>94</sup> Fernando, S.R.L.; Maharoo, U.S.M.; Deshayes, K.D.; Kinstle, T.H.; Ogawa, M.Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 5783

<sup>95</sup> Goel, A.; Singh, F. V.; Sharon, A.; Maulik, P. R. *Synlett* **2005**, *2005*, 623–626

<sup>96</sup> Areces, P.; Avalos, M.; Babiano, R.; González, L.; Jiménez, J. L.; Palacios, J. C.; Pilo, M. D. *Carbohydr. Res.* **1991**, *222*, 99–112

<sup>97</sup> Lin, C. H.; Tsai, M. R.; Wang, Y. S.; Chang, N. C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5688–5691.

<sup>98</sup> Shioiri, T.; Takaoka, K.; Aoyama, T. *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, *36*, 1555–1563.

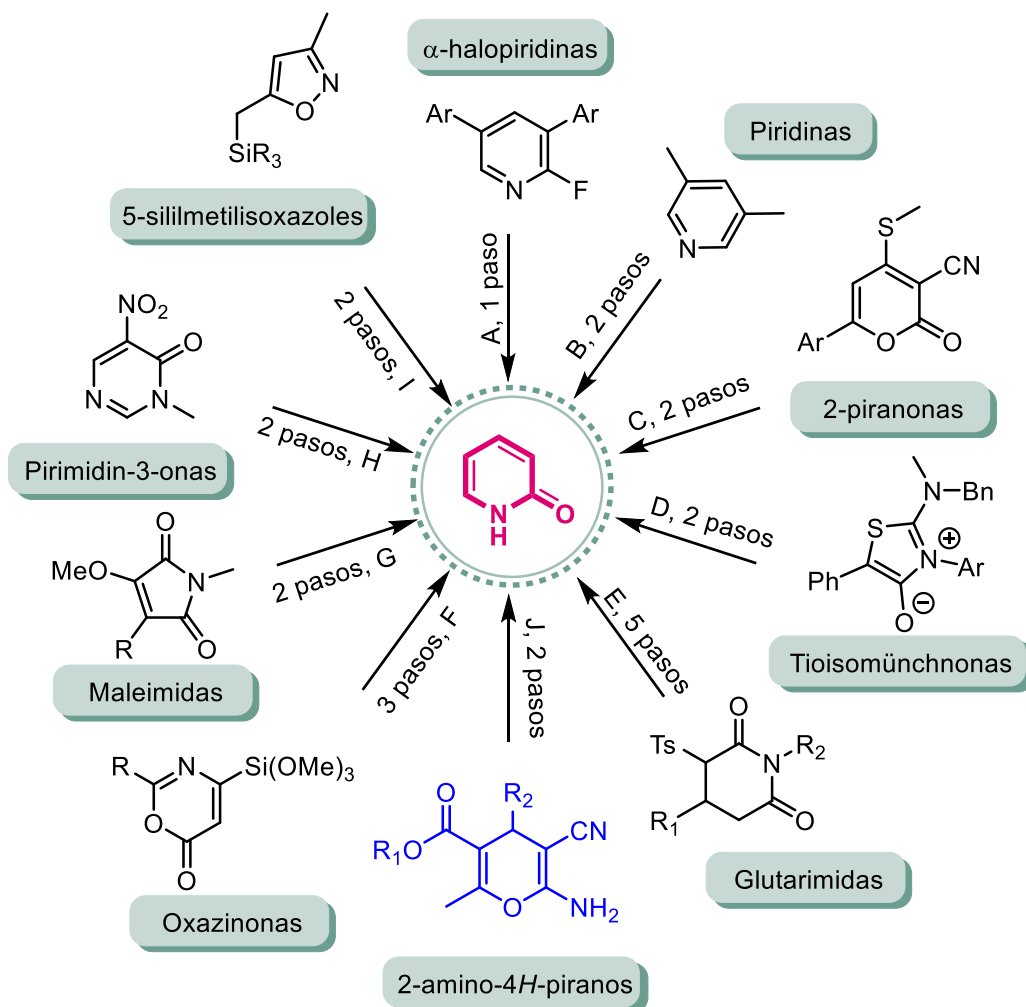
<sup>99</sup> Poschenrieder, H.; Eckl, E.; Stachel, H.-D.; Windt, A.; Polborn, K. *J. Heterocycl. Chem.* **2000**, *37*, 839–846.

<sup>100</sup> Nishiwaki, N.; Adachi, T.; Matsuo, K.; Wang, H.; Matsunaga, T.; Tohda, Y.; Ariga, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, *4*, 27–31.

<sup>101</sup> Calvo, L. A.; González-Nogal, A. M.; González-Ortega, A.; Sañudo, M. C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8981–8984.



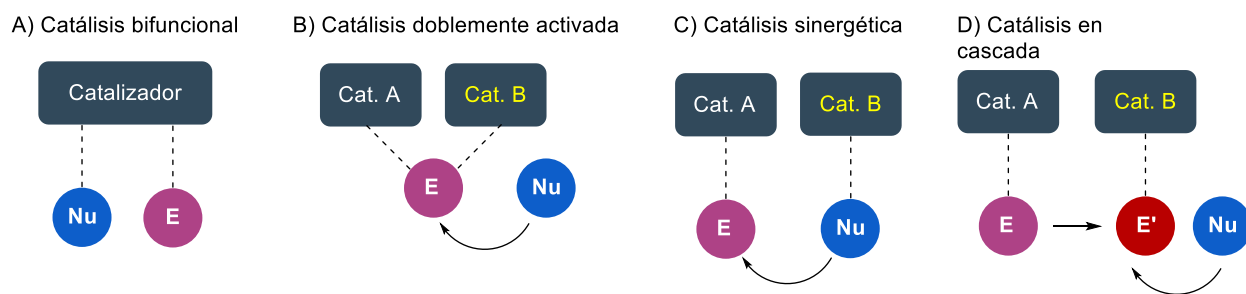
última metodología en la síntesis de 2-piridonas es la transformación de 2-amino-4H-piranos en dos pasos de reacción con la combinación de un ácido y un oxidante, la cual se describe más adelante.



**Esquema 8-2.** Síntesis de 2-piridonas mediante la transformación de heterociclos.

## 8.2. Multicatálisis y POMs

La catálisis tradicional como la conocemos es 'monocatálisis'; la interacción de un solo catalizador con un solo sustrato.<sup>102</sup> La 'multicatálisis' es el proceso en el que múltiples reacciones, químicamente diferentes, proceden en presencia de al menos un catalizador sin la necesidad de aislar o purificar algún intermedio.<sup>103</sup> En la **Figura 8-4**, se muestran los mecanismos de multicatálisis: (A) catálisis bifuncional, dos sustratos son activados de manera independiente por grupos funcionales discretos del mismo catalizador; (B) catálisis doblemente activada, cuando dos catalizadores trabajan concertadamente para activar un solo sustrato; (C) dos catalizadores y dos ciclos catalíticos trabajan concertadamente para crear un nuevo enlace y (D) catálisis en cascada, dos catalizadores activan un mismo sustrato de manera secuencial, esto produce intermedios.



**Figura 8-4.** Clasificación de sistemas multicatalíticos.

Dentro de los POMs, los heteropoliácidos, son catalizadores versátiles por sus múltiples sitios activos que incluyen protones (ácidos de Brønsted), átomos de oxígenos (bases suaves) y metales (oxidantes).<sup>104</sup> Sin embargo, la mayoría de las transformaciones reportadas que incluyen POMs/HPAs se refieren a procesos monocatalíticos.<sup>105</sup> Algunas metodologías multicatalíticas que emplean POMs han sido reportadas para

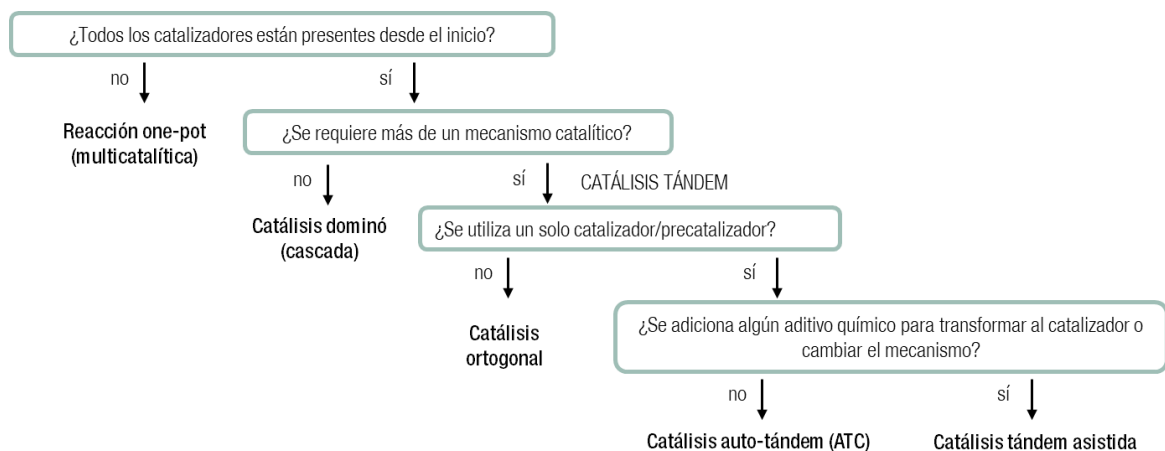
<sup>102</sup> Allen, A. E.; MacMillan, D. W. C. *Chem. Sci.* **2012**, 3, 633.

<sup>103</sup> (a) Ambrosini, L. M.; Lambert, T. H. *ChemCatChem* **2010**, 2, 1373–1380. (b) Wende, R. C.; Schreiner, P. R. *Green Chem.* **2012**, 14, 1821.

<sup>104</sup> Wang, S. S.; Yang, G. Y. *Chem. Rev.* **2015**, 115, 4893–4962.

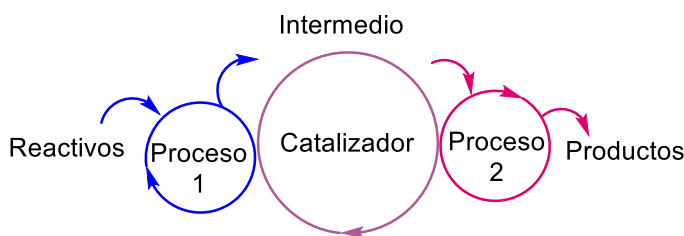
<sup>105</sup> (a) Wang S.-S.; Yang, G.-Y. *Chem. Rev.* **2015**, 115, 4893–4962. (b) Enferadi-Kerenkan, A.; Do, T.-O.; Kaliaguine, S.; *Catal. Sci. Technol.* **2018**, 8, 2257–2284. (c) Sadjadi S.; Heravi, M. M. *Curr. Org. Chem.* **2016**, 20, 1404–1444.

catálisis en cascada,<sup>106</sup> catálisis sinérgica,<sup>107</sup> catálisis cooperativa<sup>108</sup> y más ampliamente catálisis bifuncional.<sup>109</sup>



**Figura 8-5.** Taxonomía de la catálisis en cascada.

La catálisis en cascada puede dividirse de acuerdo con la **Figura 8-5**,<sup>110</sup> depende del número de especies catalíticas, mecanismos y presencia de aditivos. La catálisis auto tándem (ATC) es la activación de procesos múltiples, mecanísticamente diferentes, por un solo catalizador, **Figura 8-6**.<sup>111</sup>



**Figura 8-6.** Catálisis auto tándem (ATC).

<sup>106</sup> a) Sumliner, J. M.; Lv, H.; Fielden, J.; Geletii Y. V.; Hill, C. L. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2014**, 2014, 635–644. (b) Haviv, E.; Shimon, L. J. W.; Neumann, R. *Chem. - A Eur. J.* **2017**, 23, 92–95.

<sup>107</sup> (a) Kim, M.; Chamack, M.; Geletii Y. V.; Hill, C. L. *Inorg. Chem.* **2018**, 57, 311–318. (b) Zhang, Y.; Wang, H.; Yao, Q.; Yan, F.; Cui, C.; Sun, M.; Zhang, H. *RSC Adv.* **2016**, 6, 39618–39626. (c) Chen, L.; Zhang, X.; Zhou, J.; Xie, Z.; Kuang, Q.; Zheng, L. *Nanoscale* **2019**, 11, 3292–3299. (d) Mitchell, S. G.; de la Fuente, M.; *J. Mater. Chem.* **2012**, 22, 18091.

<sup>108</sup> (a) Liu, P.; Wang, C.; Li, C. *J. Catal.* **2009**, 262, 159–168. (b) Granadeiro, C. M.; de Castro, B.; Balula, S. S.; Cunha-Silva, L. *Polyhedron* **2013**, 52, 10–24. (c) X. Zhong, Y. Lu, F. Luo, Y. Liu, X. Li and S. Liu, *Chem. - A Eur. J.* **2018**, 24, 3045–3051.

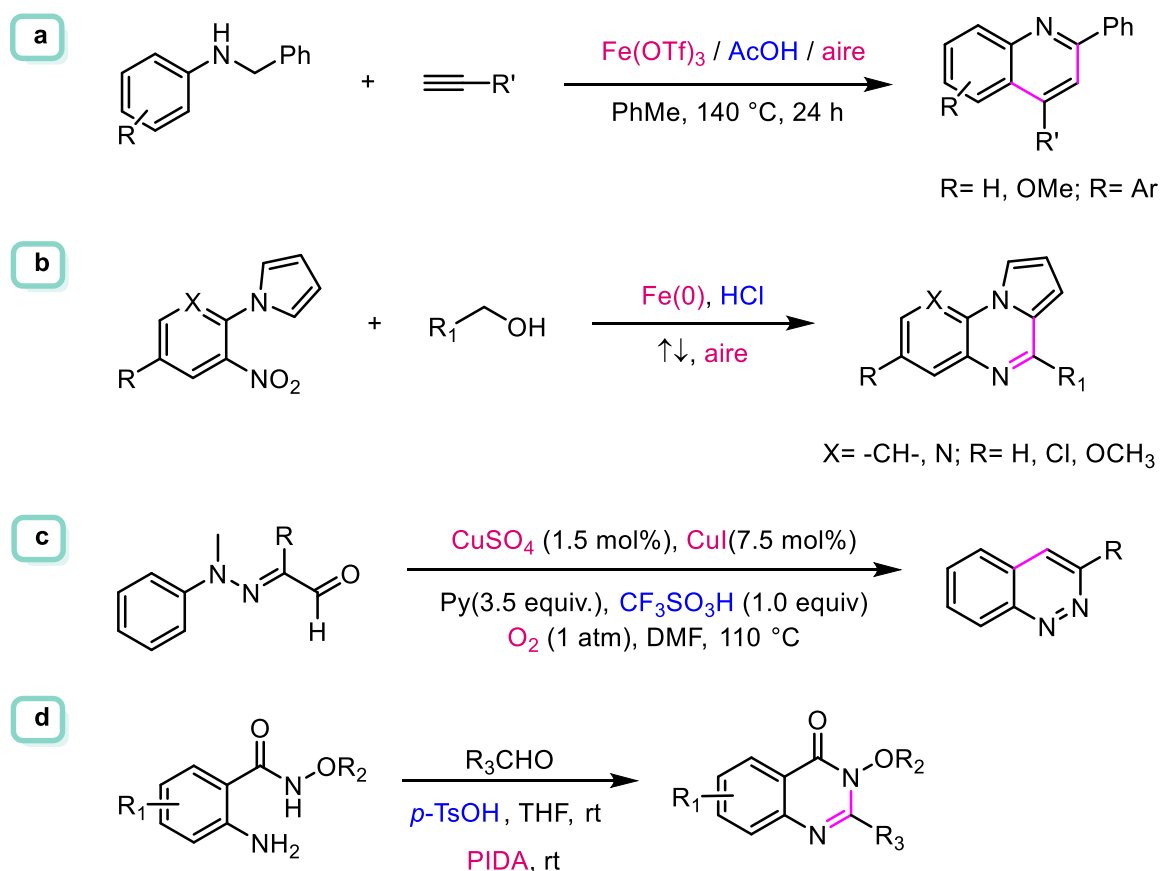
<sup>109</sup> a) Wang, M.; Dipazir, S.; Lu, P.; Wang, Y.; Yuan, M.; Li, S.; Zhang, G. *J. Colloid Interface Sci.* **2018**, 532, 774–781. (b) Wang, C.; Bu, X.; Ma, J.; Liu, C.; Chou, K.; Wang, X.; Li, Q. *Catal. Today* **2016**, 274, 82–87. (c) García-Bosch, N.; Especel, C.; Guerrero Ruiz, A.; Rodríguez-Ramos, I. *Catal. Today* **2019**, 0–1. (d) Shi, N.; Liu, D.; Dang, F.; Chen, Q.; Li, M.; Wen, F. *Bioresour. Technol.* **2019**, 273, 677–681. (e) Lachkar D.; Lacôte, E. *Comptes Rendus Chim.* **2016**, 19, 113–116. (f) Anderson, E.; Crisci, A.; Murugappan, K.; Román-Leshkov, Y. *ChemSusChem* **2017**, 10, 2226–2234. (g) Luo, B.; Xu, L. *Dalt. Trans.* **2019**, 48, 6892–6898.

<sup>110</sup> Fogg, D. E.; Dos Santos, E. N. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, 248, 2365–2379.

<sup>111</sup> Camp, J. E. *European J. Org. Chem.* **2017**, 2017, 425–433.

El carácter dual de los POMs (ácido de Brønsted-oxidante) los hace candidatos excelentes para su aplicación en ATC. Recientemente, la dualidad de los POMs ha sido aprovechada en la transformación directa de carbohidratos en 2,5-dimetilfurano (DDF)<sup>112</sup> y deshidratación/oxidación de alcoholes.<sup>113</sup>

Cabe mencionar que la combinación de ácidos de Brønsted y oxidantes en síntesis orgánica ha resultado en el desarrollo de metodologías para la obtención de quinolinas,<sup>114</sup> pirrolo[1,2-*a*]quinolinas,<sup>115</sup> cinolinas<sup>116</sup> y quinazolininas, **Figura 8-7**.<sup>117</sup>



**Figura 8-7.** Combinación de ácidos de Brønsted y oxidantes en la síntesis de heterociclos.

<sup>112</sup> Wang, Q.; Hou, W.; Meng, T.; Hou, Q.; Zhou, Y.; Wang, J. *Catal. Today* **2019**, 319, 57–65.

<sup>113</sup> Wilke, T.; Barteau, M. A. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2019**, 58, 14752–14760.

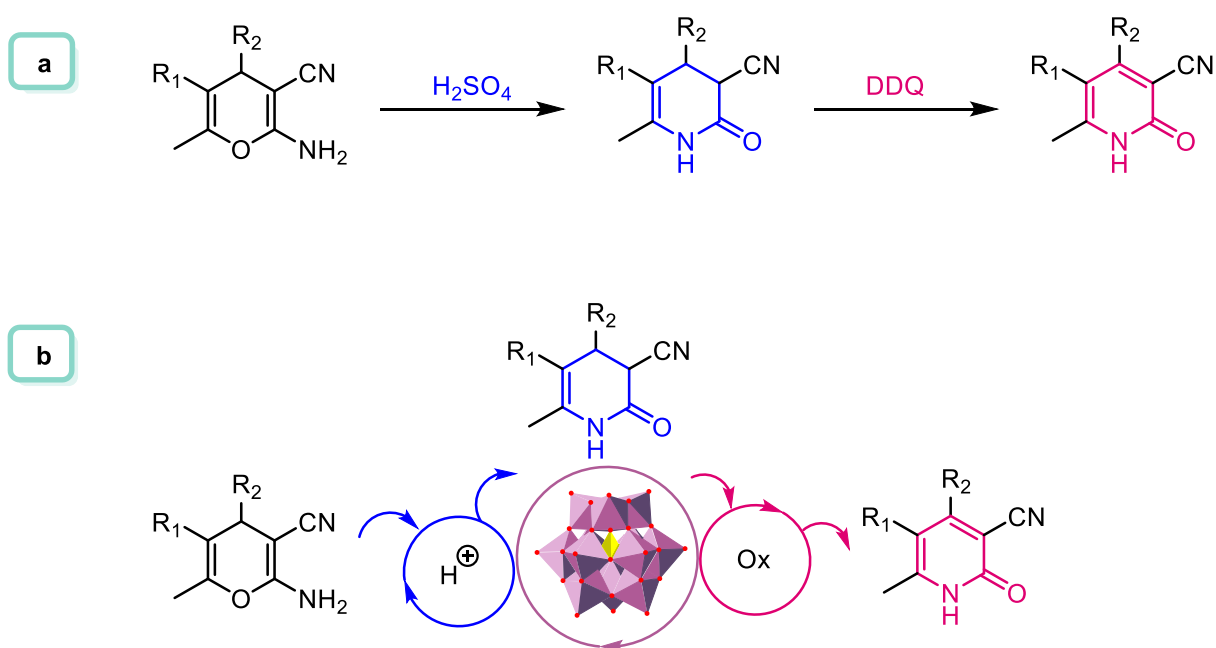
<sup>114</sup> Yang, J.; Meng, X.; Lu, K.; Lu, Z.; Huang, M.; Wang, C.; Sun, F. *RSC Adv.* **2018**, 8, 31603–31607.

<sup>115</sup> Pereira, M. de F.; Thiéry, V. *Org. Lett.* **2012**, 14, 4754–4757.

<sup>116</sup> Zhang, G.; Miao, J.; Zhao, Y.; Ge, H. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2012**, 51, 8318–8321

<sup>117</sup> Cheng, R.; Guo, T.; Zhang-Negrerie, D.; Du, Y.; Zhao, K. *Synthesis (Stuttg.)* **2013**, 45, 2998–3006.

En el grupo de investigación se tiene como antecedente la síntesis en dos pasos de 2-piridonas: (1) la apertura y cierre del anillo de 2-amino-4*H*-piranos en la obtención de 3,4-dihidropiridin-2-onas bajo condiciones ácidas ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ) y (2) la oxidación con DDQ, **Figura 8-8a**.<sup>118</sup> Bhattacharyya reportó la síntesis de 3,4-dihidropiridin-2-onas en dos pasos de reacción: (1) la síntesis de 2-amino-4*H*-piranos catalizada por ZnO nanocristalino y (2) tratamiento con *p*-TsOH.<sup>119</sup> Pradhan describió la síntesis de 3,4-dihidropiridin-2-onas catalizada por PEG-SO<sub>3</sub>H.<sup>120</sup> Aquí se propone la síntesis de 2-piridonas a partir de 2-amino-4*H*-piranos en presencia del heteropoliácido de Keggin HPW bajo catálisis auto tándem (ATC), **Figura 8-8b**; el HPW se inmoviliza en sílices mesoporosas ordenadas para sobrellevar la falta de área superficial y controlar su reactividad, **Figura 8-8b**.



**Figura 8-8.** Síntesis de 2-piridonas mediante una secuencia ácido-oxidante.

<sup>118</sup> Hernández, F.; De la Cruz, F.; López, J.; Peña, E.; Delgado, F.; Alcaraz, Y.; Robles, J.; Martínez-Alfaro, M.; Vázquez, M. A. *J. Mex. Chem. Soc.* **2017**, 58, 152-158.

<sup>119</sup> Bhattacharyya, P.; Pradhan, K.; Paul, S.; Das, A. R. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 4687-4691.

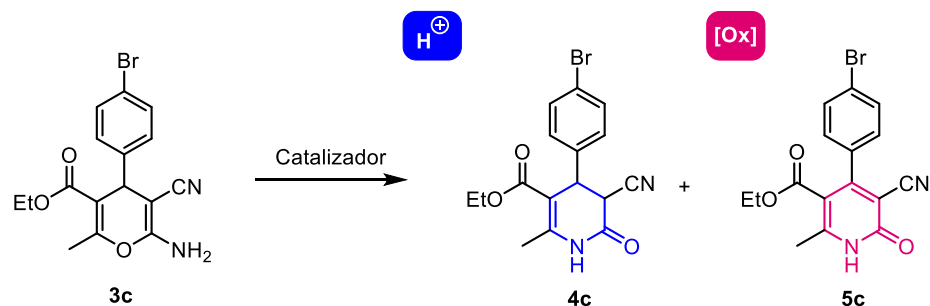
<sup>120</sup> Pradhan, K.; Bhattacharyya, P.; Paul, S.; Das, A. R. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 5840-5844.

### 8.3. Evaluación catalítica

#### 8.3.1. Optimización de condiciones de reacción

Para evaluar el potencial del heteropoliácido  $H_3PW_{12}O_{40}$  en catálisis auto tándem (ATC), se estudió la transformación directa del 2-amino-4*H*-pirano (**3c**) en la 2-piridona (**5c**) en presencia de los soportes y catalizadores sintetizados, **Tabla 8-1**. Primero se evaluaron las sílice puras y las sílices funcionalizadas con los (ensayos 1-4) en EtOH como disolvente, el avance de la reacción fue monitoreado por CCF y RMN  $^1H$ ; después de 24 h, no se observó transformación alguna. A continuación, se evaluaron los catalizadores soportados en SBA-15 (0.1-1.0 mmol/g de HPW), ensayos 5-10. Para el soporte SBA-0.1 (10% p/p) en EtOH (ensayo 5), no se observó transformación tras 12 h de reacción. Entonces, el aumento de la carga de SBA-0.1 a un 25 % p/p así como la concentración a 0.2 M (ensayo 6), generó el producto **4c** en trazas. El uso de la mezcla EtOH: H<sub>2</sub>O (1:1) resultó en un incremento del rendimiento (ensayo 7) de **4c** (19%) y finalmente, se observó la 2-piridona **5c** en trazas. Bajo las mismas condiciones de reacción (ensayo 8), el catalizador SBA-0.5 dio el producto **4c** en un 41% y **5c** en 12%. Para el catalizador SBA-1.0 con la mayor carga de heteropoliácido de Keggin (1 mmol/g, ensayo 9), el producto **4c** se obtuvo en un 62% y **5c** en un 20%. La reacción en EtOH puro con SBA-1.0 como catalizador (ensayo 10) resultó en un decremento del rendimiento de **4c** (34%) y el compuesto **5c** no fue detectado. Lo siguiente fue evaluar los catalizadores soportados en sílice MCF. Para MCF-0.1 en EtOH (ensayo 11), los compuestos **4c** y **5c** fueron obtenidos en trazas. Se repitió el mismo experimento utilizando EtOH: H<sub>2</sub>O (1:1) como disolvente (ensayo 12), el compuesto **4c** se obtuvo en un rendimiento del 28% y el compuesto **5c** en un 53%. Para MCF-0.5 (ensayo 13) en la mezcla EtOH: H<sub>2</sub>O (1:1) se obtuvo el compuesto **5c** en un 77%, **4c** se obtuvo solo en un 15% de rendimiento. Luego para el catalizador MCF-1.0 en EtOH (ensayo 14), **4c** fue el producto mayoritario (64%). El aumento de la carga de catalizador hasta un 50% p/p resultó en la disminución de la transformación del 4*H*-pirano (ensayo 15). La disminución MCF-1.0 a un 10% así como la temperatura de reacción (80 °C) resultó en un rendimiento de **4c** del 73% y un 25% para **5c** (ensayo 16). Para la reacción en la que se utilizó agua como disolvente (ensayo 17), el compuesto **5c** fue el producto mayoritario. Cuando MeCN se usó como disolvente, no se observó transformación (ensayo 18). Entonces se realizó la reacción en la mezcla MeCN: H<sub>2</sub>O (1:1) y dio 72% de rendimiento para el compuesto **5c**, ensayo 19. Se realizó la reacción bajo las mismas condiciones de reacción usando EtOH: H<sub>2</sub>O (1:1) como disolvente (ensayo 20), se obtuvo **5c** en un 80%. El aumento del tiempo de reacción hasta 24 h (ensayo 21), resultó en un rendimiento del 91% de **5c** (medido por RMN  $^1H$ ), el compuesto **5c** fue aislado mediante precipitación utilizando la mezcla EtOAc: Hexano (5:95).

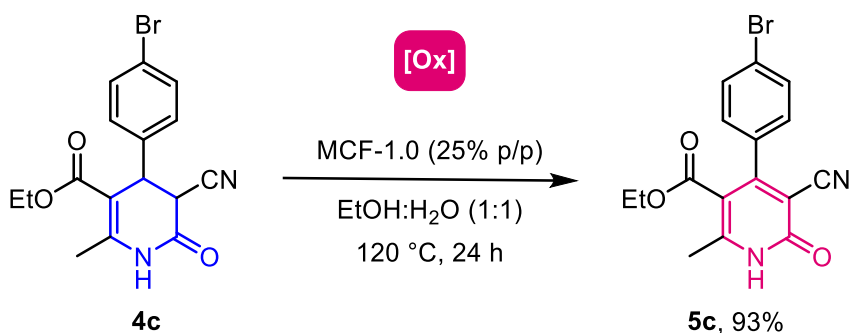
**Tabla 8-1.** Optimización de la síntesis de 2-piridonas a partir de 2-amino-4*H*-piranos.



Ensayo	Catalizador	Carga	Disolvente	T (°C)	t (h)	C (M)	3c (%) <sup>a</sup>	4c (%) <sup>a</sup>	5c (%) <sup>a</sup>
1	SBA-15	25	EtOH	120	24	0.2	98	n. r. <sup>c</sup>	n. r.
2	MIM-SBA-15	25	EtOH	120	24	0.2	99	n. r.	n. r.
3	MCF	25	EtOH	120	24	0.2	98	n. r.	n. r.
4	MIM-MCF	25	EtOH	120	24	0.2	97	n. r.	n. r.
5	SBA-0.1	10	EtOH	120	12	0.1	97	n. d. <sup>d</sup>	n. d.
6	SBA-0.1	25	EtOH	120	12	0.2	94	trazas	n. d.
7	SBA-0.1	25	EtOH: H <sub>2</sub> O (1:1)	120	24	0.2	67	19	trazas
8	SBA-0.5	25	EtOH: H <sub>2</sub> O (1:1)	120	24	0.2	38	41	12
9	SBA-1.0	25	EtOH: H <sub>2</sub> O (1:1)	120	24	0.2	13	62	20
10	SBA-1.0	25	EtOH	120	12	0.2	59	34	n. d.
11	MCF-0.1	25	EtOH	120	12	0.2	89	trazas	trazas
12	MCF-0.1	25	EtOH: H <sub>2</sub> O (1:1)	120	24	0.2	7	28	53
13	MCF-0.5	25	EtOH: H <sub>2</sub> O (1:1)	120	24	0.2	n. d.	15	77
14	MCF-1.0	25	EtOH	120	12	0.2	5	64	22
15	MCF-1.0	50	EtOH	120	12	0.1	52	25	18
16	MCF-1.0	10	EtOH	80	12	0.1	n. d.	73	25
17	MCF-1.0	25	H <sub>2</sub> O	120	12	0.2	n. d.	34	58
18	MCF-1.0	25	MeCN	120	12	0.2	95	n. d.	n. d.
19	MCF-1.0	25	MeCN: H <sub>2</sub> O (1:1)	120	12	0.2	n. d.	24	72
20	MCF-1.0	25	EtOH: H <sub>2</sub> O (1:1)	120	12	0.2	n. d.	13	80
21	MCF-1.0	25	EtOH: H <sub>2</sub> O (1:1)	120	24	0.2	n. d.	n. d.	91 (88) <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Rendimiento medido utilizando 1,4-dioxano como estándar interno. <sup>b</sup> No hay reacción. <sup>c</sup> No detectado. <sup>d</sup> Rendimiento base pura, aislado por precipitación.

La reacción del compuesto **4c** puro bajo condiciones de reacción óptimas resultó en un 93% de rendimiento de **5c** (**Esquema 8-3**). La incorporación de agua en la mezcla de reacción resultó ser crucial para la formación del compuesto **5c**. En general, hay selectividad asociada a la morfología de los poros, para SBA-15 (hexagonal 2D) el compuesto **4c** (catálisis de Brønsted) tiende a ser producto mayoritario, mientras que la adición de agua es requerida para la generación del compuesto **5c** (oxidación) cuando se utiliza EtOH como disolvente. Para los catalizadores de MCF (hexagonal 3D), el compuesto **5c** puede generarse en ausencia de agua con etanol como disolvente (ensayos 14 y 15) con rendimientos inferiores; sin embargo, la adición de agua tiene un efecto altamente significativo en el rendimiento de **5c**. Entonces, el carácter dual de H<sub>3</sub>PW<sub>12</sub>O<sub>40</sub> (acidez de Brønsted-oxidante) puede modularse mediante la elección del soporte. También existe una correlación entre la carga de H<sub>3</sub>PW<sub>12</sub>O<sub>40</sub> con la actividad catalítica, siendo los catalizadores con 1.0 mmol/g los más activos. En lo que refiere a las propiedades texturales, como se mencionó con anterioridad existe un decremento de las propiedades texturales después de realizar los procesos de funcionalización e inmovilización. A pesar de que el catalizador MCF-1.0 presentó el área superficial más baja ( $S_{\text{BET}} = 72 \text{ m}^2/\text{g}$ ) aún tiene un tamaño y volumen poro superiores a su contraparte SBA-15, esto es reflejado en la transformación de 4*H*-piranos.



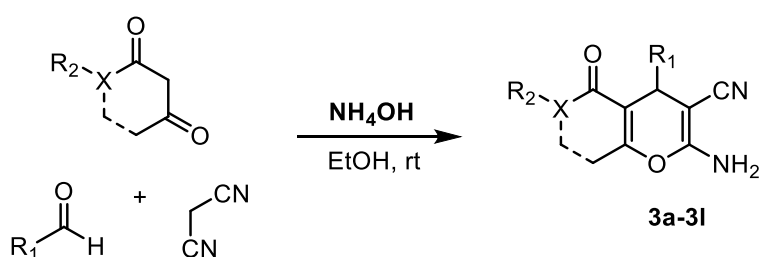
**Esquema 8-3.** Transformación directa del 4*H*-pirano **4c** en la 2-piridona **5c** en presencia de MCF-1.0.



### 8.3.2. Evaluación de los límites y alcances de la reacción

Con las condiciones de reacción optimizadas, se estudió la aplicabilidad de la metodología desarrollada. Para ello, se sintetizaron 2-amino-4*H*-piranos (**3a-3l**) a partir de distintos compuestos 1,3-dicarbonílicos, aldehídos y malononitrilo en presencia NH<sub>4</sub>OH, de acuerdo con el protocolo ya descrito por el grupo de investigación,<sup>121, 122</sup> ver **Tabla 8-2**. Se sintetizaron tres series de compuestos (S1-S3); en general, se obtuvieron rendimientos buenos para los derivados con sustituyentes aromáticos (R<sub>1</sub>) y alifáticos a lo largo de todas las series; mientras que para los derivados con sustituyente tienilo el rendimiento fue inferior.

**Tabla 8-2.** Síntesis de 2-amino-4*H* piranos (**3a-3l**).



R <sub>1</sub>	S1	S2	S3
<b>n-Pr</b>	<b>3a</b> , 88%	<b>3g</b> , 90%	<b>3m</b> , 84%
<b>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub></b>	<b>3b</b> , 90%	<b>3h</b> , 87%	<b>3n</b> , 89%
<b>4Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub></b>	<b>3c</b> , 95%	<b>3i</b> , 93%	<b>3o</b> , 92%
<b>4MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub></b>	<b>3d</b> , 89%	<b>3j</b> , 86%	<b>3p</b> , 90%
<b>3NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub></b>	<b>3e</b> , 94%	<b>3k</b> , 96%	<b>3q</b> , 91%
<b>2-tienil</b>	<b>3f</b> , 82%	<b>3l</b> , 84%	<b>3r</b> , 78%

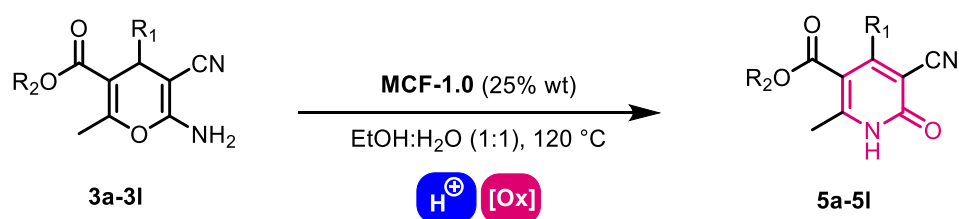
<sup>a</sup> Condiciones de reacción: aldehído (1.0 mmol), malononitrilo (1.05 mmol), sistema 1,3-dicarbonilo (1.05 mmol), 10% (p/p) de NH<sub>4</sub>OH acuoso (28% p/p) en EtOH absoluto (2 mL).

<sup>121</sup> Sánchez, A.; Hernández, F.; Cruz, P. C.; Alcaraz, Y.; Tamariz, J.; Delgado, F.; Vázquez, M. A. *J. Mex. Chem. Soc.* **2017**, *56*, 121–127.

<sup>122</sup> Hernández, F.; De la Cruz, F.; López, J.; Peña, E.; Delgado, F.; Alcaraz, Y.; Robles, J.; Martínez-Alfaro, M.; Vázquez, M. A. *J. Mex. Chem. Soc.* **2017**, *58*, 152-158.

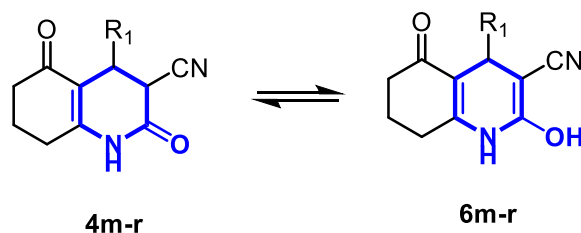
En la **Tabla 8-3**, se muestran los resultados de la síntesis de 2-piridonas a partir de los 4*H*-piranos descritos arriba. Las 2-piridonas provenientes de aldehídos aromáticos (**5a**, **5g**) se obtuvieron en buenos rendimientos (77-80%). Para los 4*H*-piranos con sustituyentes aromáticos en la posición 4 se obtuvieron las piridonas correspondientes en rendimientos superiores (85-91%); desafortunadamente, no se observó tendencia alguna. Finalmente, los 4*H*-piranos sustituidos con grupos tienilo (**3f**, **3l**) mostraron rendimientos bajos (45-56%). Durante la evaluación de los 4*H*-piranos de la serie 3, no se detectó la formación de los productos de oxidación (**5m-5r**), se observaron los productos correspondientes al equilibrio tautomérico de **4m-r**, ver **Esquema 8-4**.

**Tabla 8-3.** Síntesis de 2-piridonas a partir de la transformación de 2-amino-4*H*-piranos bajo catálisis auto tándem (ATC).



R <sub>1</sub>	S1	S2	S3
n-Pr	<b>5a</b> , 80%	<b>5g</b> , 77%	<b>5m</b> , n. d.
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>5b</b> , 83%	<b>5h</b> , 87%	<b>5n</b> , n. d.
4Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>5c</b> , 91%	<b>5i</b> , 89%	<b>5o</b> , n. d.
4MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>5d</b> , 86%	<b>5j</b> , 85%	<b>5p</b> , n. d.
3NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>5e</b> , 90%	<b>5k</b> , 90%	<b>5q</b> , n. d.
2-tienil	<b>5f</b> , 56%	<b>5l</b> , 45%	<b>5r</b> , n. d.

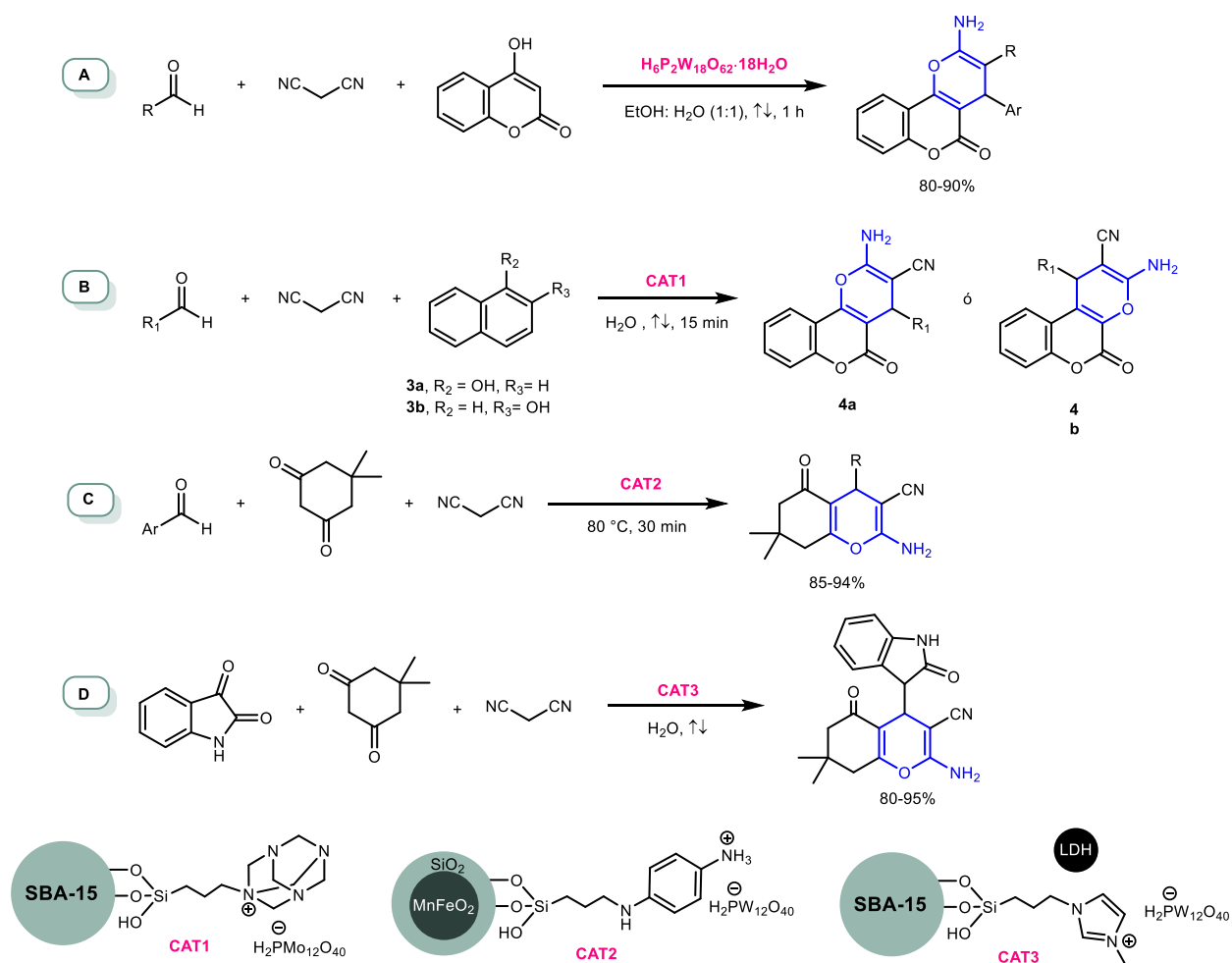
<sup>a</sup> Condiciones de reacción: 2-amino-4*H*-pirano (**3a-3r**, 0.3 mmol) y MCF-1.0 (25% p/p) en EtOH: H<sub>2</sub>O (1:1) (0.2 M).



**Esquema 8-4.** Transformación de 4*H*-piranos de la serie 3.

### 8.3.3. Síntesis one-pot de 2-piridonas en presencia de MCF-1.0

Cabe mencionar que la síntesis de 2-amino-4H-piranos a partir de sus componentes ha sido reportada en presencia de polioxometalatos, **Esquema 8-5**. Los 2-amino-5-oxo-dihidropirano[3,2-c]cromenos fueron sintetizados por Heravi utilizando como catalizador el heteropoliácido de Well-Dawson  $H_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 18H_2O$  en reflujo con la mezcla EtOH:  $H_2O$  (1:1) como disolvente, **Esquema 8-5A**.<sup>123</sup> Sadjadi reportó la síntesis de 2-amino-4H-cromenos en medio acuoso catalizada por SBA-15@metenamina-HPA, **Esquema 8-5B**.<sup>124</sup> Mozafari reportó recientemente la síntesis de tetrahidrobenzo[*b*]piranos e indazolo[2,1-*f*]ftalazintronas mediada por nanopartículas de  $MnFeO_2$  recubiertas con SBA-15@NHPH $NH_2$  y dopadas con ácido fosfotúngstico, **Esquema 8-5C**.<sup>125</sup> Sadjadi también reportó la síntesis de 2-amino-4H-piranos en agua en presencia de un composito LDH-SBA-15-LI impregnado con ácido fosfotúngstico, **Esquema 8-5D**.<sup>126</sup>



**Esquema 8-5.** Síntesis de derivados de 2-amino-4H-piranos en presencia de polioxometalatos.

<sup>123</sup> Heravi, M. M.; Jani, B. A.; Derikvand, F.; Bamoharram, F. F.; Oskooie, H. A. *Catal. Commun.* **2008**, *10*, 272–275.

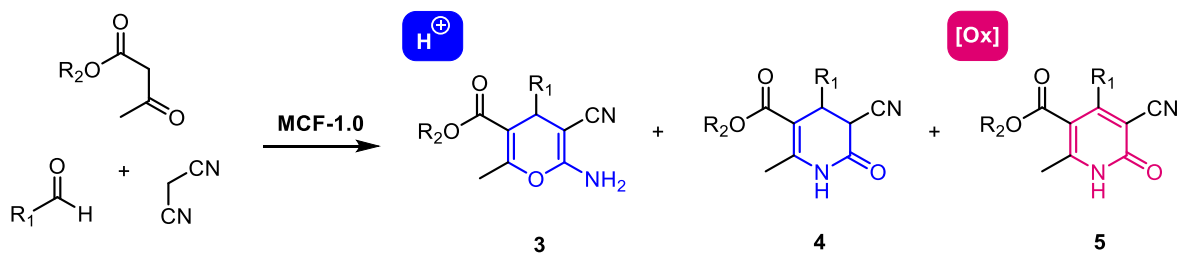
<sup>124</sup> Sadjadi, S.; Heravi, M. M.; Zadsirjan, V.; Ebrahimzadeh, M. *Res. Chem. Intermed.* **2017**, *43*, 5467–5483.

<sup>125</sup> Mozafari, R.; Heidarizadeh, F. *Polyhedron* **2019**, *162*, 263–276.

<sup>126</sup> Sadjadi, S.; Heravi, M. M.; Zadsirjan, V.; Farzaneh, V. *Appl. Surf. Sci.* **2017**, *426*, 881–889.

Entonces, se estudió el enfoque multicatalítico para la síntesis de 2-piridonas a partir de sus componentes con la secuencia: (1) síntesis de 2-amino-4*H*-piranos, (2) la apertura y cierre de anillo y (3) la oxidación, **Tabla 8-4**. Ya que los pasos 2 y 3 en la síntesis de 2-piridonas se analizaron con anterioridad, los estudios posteriores se enfocaron en la síntesis de 2-amino-4*H*-piranos. Primero, se probaron las condiciones de reacción optimizadas (**Tabla 8-1**) en la síntesis del compuesto **5c**; después de 24 h, el crudo de reacción se analizó por RMN <sup>1</sup>H y CCF, el producto final (**5c**) fue obtenido en un 52%; el bajo rendimiento se atribuyó a la formación de subproductos. Luego, se realizaron varios ensayos bajo condiciones de reacción más suaves (ensayos 2-8) para incrementar el rendimiento de **5c**; durante el análisis de los crudos de reacción se observó que los subproductos se forman a la par que el 2-amino-4*H*-pirano **3c** y que el aldehído nunca se consumió por completo. Se decidió cambiar el 4-bromobenzaldehído por el 4-nitrobenzaldehído para generar la 2-piridona correspondiente (**5e**) bajo condiciones de reacción más suaves (ensayo 9); el 4*H*-pirano **3e** fue generado fácilmente en un periodo de 6 h, esto fue confirmado por el espectro de RMN <sup>1</sup>H del producto aislado. Los siguientes experimentos involucraron la formación de **3e** seguida por un incremento de la temperatura de reacción a 120 °C (ensayos 10-13); la 2-piridona **5e** se generó en un rendimiento del 94% cuando se utilizaron condiciones similares a las optimizadas en la **Tabla 8-1**. Finalmente, se generó la 2-piridona **5d** con un rendimiento del 82% bajo las mismas condiciones de reacción.

**Tabla 8-4.** Síntesis de 2-piridonas a partir de sus componentes en un proceso one-pot catalizada por MCF-1.0

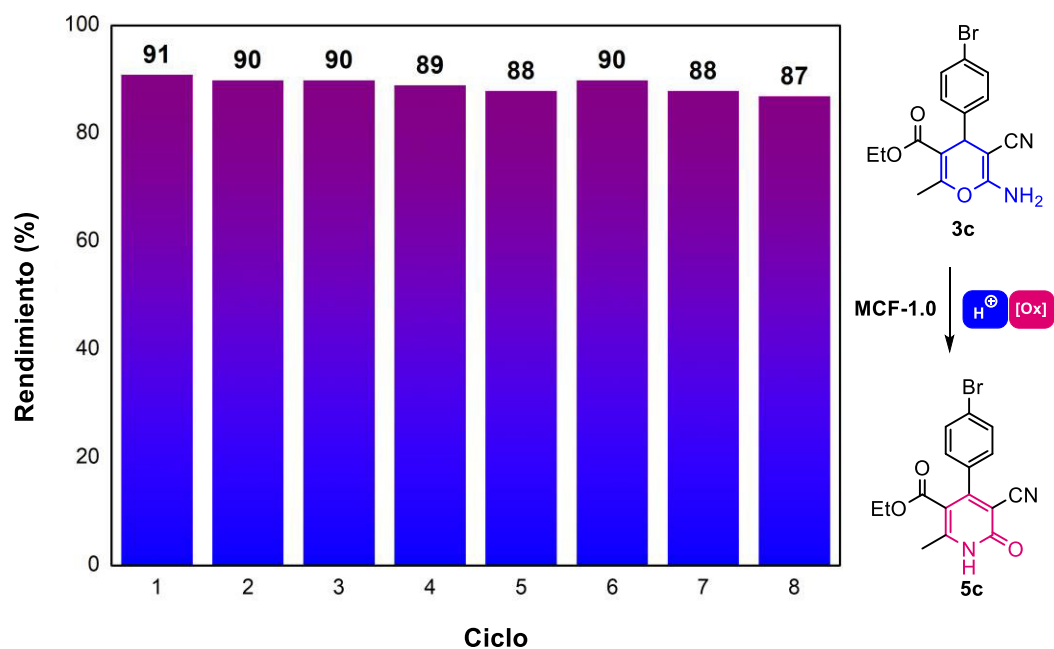


Ensayo	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Carga (%)	T (°C)	C (M)	t (h)	3 (%) <sup>a</sup>	4 (%) <sup>a</sup>	5 (%) <sup>a</sup>
1	4BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Et	25	120	0.2	24	n. d.	n. d.	52
2	4BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Et	25	reflujo	0.2	48	n. d.	15	39
3	4BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Et	10	reflujo	0.2	48	n. d.	20	25
4	4BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Et	25	60	0.2	24	23	trazas	trazas
5	4BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Et	25	rt	0.2	48	n. d.	n. d.	n. d.
6	4BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Et	10	rt	0.2	48	n. d.	n. d.	n. d.
7	4BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Et	15	120	0.2	24	38	n. d.	n. d.
8	4BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Et	5	120	0.2	24	12	n. d.	n. d.
9 <sup>b</sup>	4NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Et	5	reflujo	0.1	6	89	n. d.	n. d.
10 <sup>b</sup>	4NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Et	5	reflujo → 120	0.1	30	55	27	11
11 <sup>b</sup>	4NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Et	15	reflujo → 120	0.1	30	nd	21	71
13 <sup>b</sup>	4NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Et	25	reflujo → 120	0.2	24	nd	nd	94
14 <sup>b</sup>	4MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Et	25	reflujo → 120	0.2	24	nd	nd	82

<sup>a</sup> Rendimiento medido utilizando 1,4-dioxano como estándar interno. <sup>b</sup> Rendimiento aislado. <sup>c</sup> No detectado.

### 8.3.4. Recuperación y reutilización del sistema catalítico

Finalmente, se evaluó la posibilidad de recuperar y reutilizar el sistema catalítico en la síntesis de 2-piridonas. Para ello, el 2-amino-4*H*-pirano **3c** fue tomado como modelo y transformado en la presencia del catalizador MCF-1.0 bajo condiciones de reacción optimizadas. La actividad catalítica fue evaluada a lo largo ocho ciclos de reacción, **Figura 8-9**. Después de cada ciclo de reacción, el catalizador se recuperó mediante filtración, se lavó con acetona, se secó a vacío por 10 min antes de volverse a utilizar. Luego, el crudo de reacción se concentró a presión reducida y se analizó por RMN  $^1\text{H}$ ; el rendimiento fue determinado utilizando 1,4-dioxano como estándar interno. Después de ocho ciclos de reacción consecutivos, no se observó pérdida de la actividad catalítica.



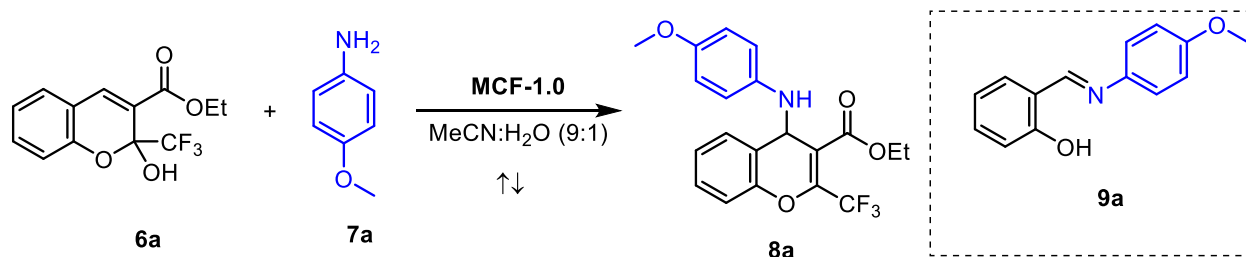
**Figura 8-9.** Reutilización del catalizador MCF-1.0 en la síntesis de 2-piridonas.

## 8.4. Activación de 2-(trifluorometil)-2-hidroxi-2H-cromenos

Se ha reportado que la activación de benzopiranos con ácidos Lewis en presencia de tiofenoles como nucleófilos, lleva a la mezcla de los productos de reacción  $S_N1$  y  $S_N2$ .<sup>127</sup> Mientras que la reacción dichos sistemas con ácidos de Brønsted como TsOH genera cumarinas.<sup>128</sup> Conociendo las características multicatalíticas de los híbridos de Keggin sintetizados, se estudió la efectividad del catalizador MCF-1.0 en la activación de 2-(trifluorometil)-2-hidroxi-2H-cromenos; los resultados mostrados a continuación forman parte de un trabajo de tesis.<sup>129</sup>

En la **Tabla 8-5**, se describen algunos de los ensayos reportados al hacer reaccionar el compuesto **6a** con la *p*-anisidina (**7a**) en la mezcla MeCN: H<sub>2</sub>O (9:1) como disolvente y utilizando MCF-1.0 como catalizador en la generación de **8a**. La carga inicial de catalizador utilizada fue del 10% (ensayo 1), después de 4 días de reacción a reflujo se observó la formación de un compuesto. El análisis de tal compuesto por las técnicas de RMN <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C y difracción de rayos X de monocristal (**Figuras 8-10**) revelaron una reactividad no anticipada, la obtención de la base de Schiff **9a**.

**Tabla 8-5.** Transformación de benzopiranos en presencia de MCF-1.0



Ensayo	MCF-1.0 (% p/p)	7a (equiv.)	8a	9a <sup>a</sup>
1	10	1.2	n.d.	25
2	30	1.2	n.d.	40
3	50	1.2	n.d.	45
4	10	1.4	n.d.	30
5	30	1.4	n.d.	92
6	50	1.4	n.d.	66
7	10	2.0	n.d.	41
8	30	2.0	n.d.	62
9	50	2.0	n.d.	70

Condiciones de reacción: **6a** (100 mg, 0.35 mmol), **7a**, MCF-1.0 y 10 mL de MeCN: H<sub>2</sub>O (1:1). <sup>a</sup> Rendimiento base pura.

<sup>127</sup> Li, X.; Zhao, J.; Wang, Z.; Han, J.; Zhao, J.; Zhu, S. *Tetrahedron* **2012**, 68 (38), 8011–8017.

<sup>128</sup> Chizhov, D. L.; Sosnovskikh, V. Y.; Pryadeina, M. V.; Burgart, Y. V.; Saloutin, V. I.; Charushin, V. N. *Synlett* **2008**, 2, 281–285.

<sup>129</sup> Rivera Barajas, D. B., Tesis de Licenciatura “Síntesis, funcionalización y aplicación de benzopiranos como detectores enzimáticos”, 2019, IPN-UG

Se utilizaron diferentes cargas de catalizador de hasta 50% p/p y 2.0 equivalentes de **6a** con fin de observar cambios en la reactividad o mejorar el rendimiento de **9a** (ensayos 2-9). Sin embargo, se observó el mismo comportamiento, tiempos de reacción largos y **9a** como producto. Pudo incrementarse el rendimiento de la reacción hasta un 92% en un tiempo de 10 h, ensayo 5.

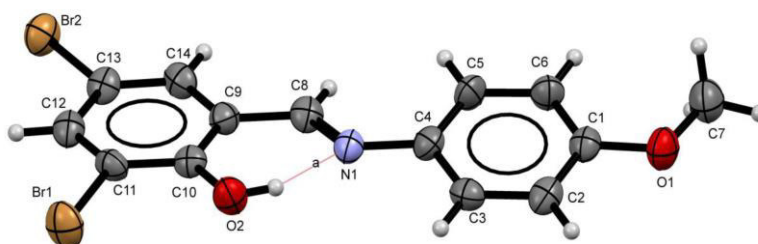
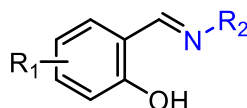


Figura 8-10. Diagrama ORTEP del compuesto **9a**.

Los resultados proporcionados muestran que el efecto de los sustituyentes en el anillo de benzopirano así como en la amina, bajo condiciones de reacción optimizadas generan la base de Schiff correspondiente,

Tabla 8-6.

Tabla 8-6. Límites y alcances de la reacción.



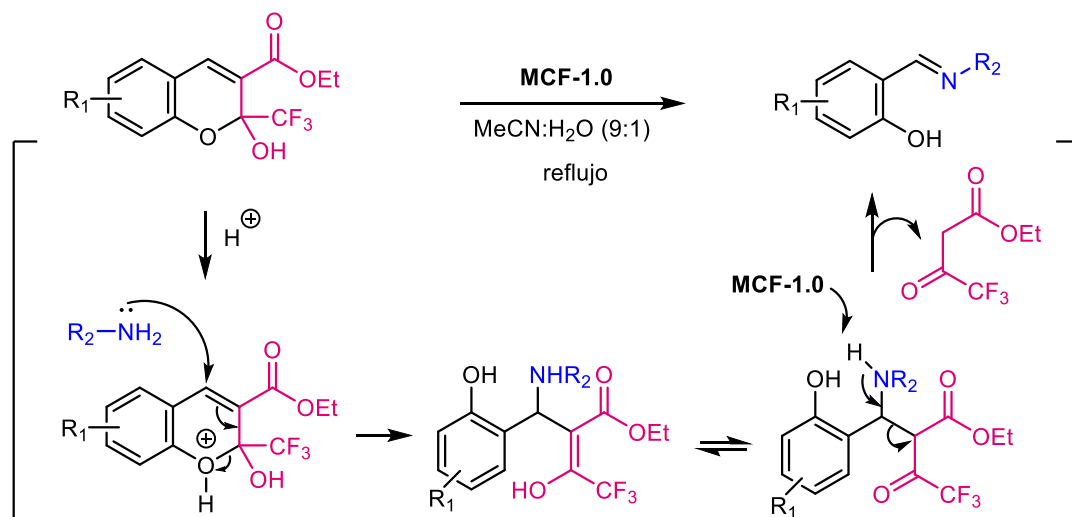
9

Ensayo	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Rendimiento (%) <sup>a</sup>
1	H	4MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>9a</b> , 92
2	3,5-Br	4MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>9b</b> , 90
3	5-Br	4MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>9c</b> , 86
4	5-NO <sub>2</sub>	4MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>9d</b> , 89
5	3,5-Br	Ph	<b>9e</b> , 89
6	3,5-Br	4Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>9f</b> , 86
7	3,5-Br	<i>n</i> -Pr	<b>9g</b> , 87
8	3,5-Br	Cy	<b>9h</b> , 87
9	5-NO <sub>2</sub>	Ph	<b>9i</b> , 86
10	5-NO <sub>2</sub>	Cy	<b>9j</b> , 88

Condiciones de reacción: **6a** (100 mg, 0.35 mmol), **7a** (0.49 mmol, 1.4 equiv.), MCF-1.0 (30% p/p) y 10 mL de MeCN: H<sub>2</sub>O (1:1). <sup>a</sup> Rendimiento base pura.



No existen reportes de la formación de bases de Schiff a partir de 2-(trifluorometil)-2-hidroxi-2H-cromenos en la literatura. Estructuras similares pueden generarse mediante la reacción de derivados de salicilaldehído y anilinas.<sup>130</sup> Catalizadores basados en POMs han sido utilizados en la oxidación de anilinas<sup>131</sup> o bencilaminas<sup>132</sup> para la generación de azoxidervados o iminas respectivamente. En la **Figura 8-13**, se muestra una propuesta mecanística para la formación de bases de Schiff en presencia de MCF-1.0.



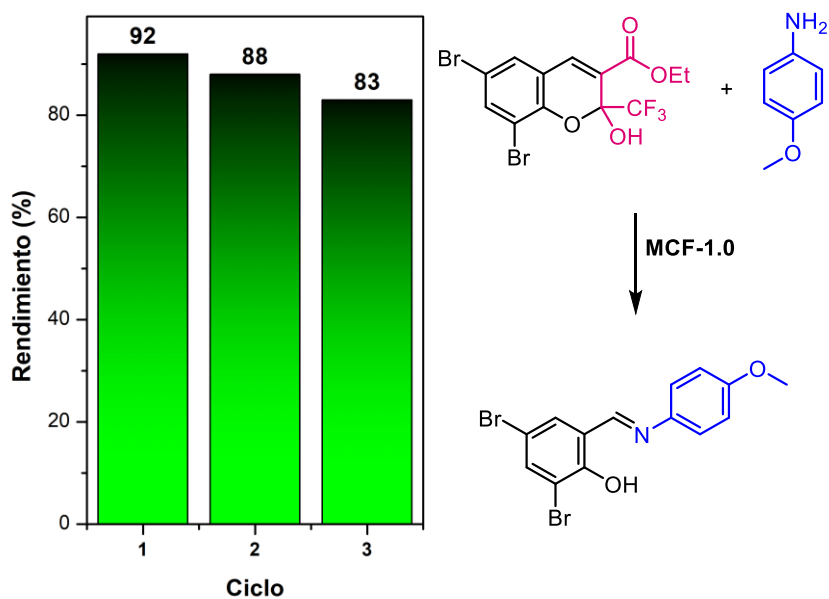
**Figura 8-11.** Mecanismo propuesto para la formación de bases de Schiff en presencia del catalizador MCF-1.0.

<sup>130</sup> Abirami, M.; Nadaraj, V. *Int. J. Pharm. Bio. Sci.* **2014**, 5 (1), 978–982.

<sup>131</sup> Bamoharram, F. F.; Heravi, M. M.; Roshani, M.; Akbarpour, M. *J. Mol. Catal. A Chem.* **2006**, 255 (1–2), 193–198.

<sup>132</sup> Neumann, R.; Levin, M. *J. Org. Chem* **1991**, 56 (19), 5707–5710.

Para estudiar la factibilidad de recuperación del sistema catalítico, se tomó como modelo la síntesis del compuesto **9b** en un tiempo de 8 h bajo condiciones de reacción óptimas. Al término de la reacción, el catalizador se recuperó mediante filtración a vacío y se lavó con EtOH. Después de tres ciclos de reacción, se observó una disminución del rendimiento hasta un 83%, **Figura 8-14**.

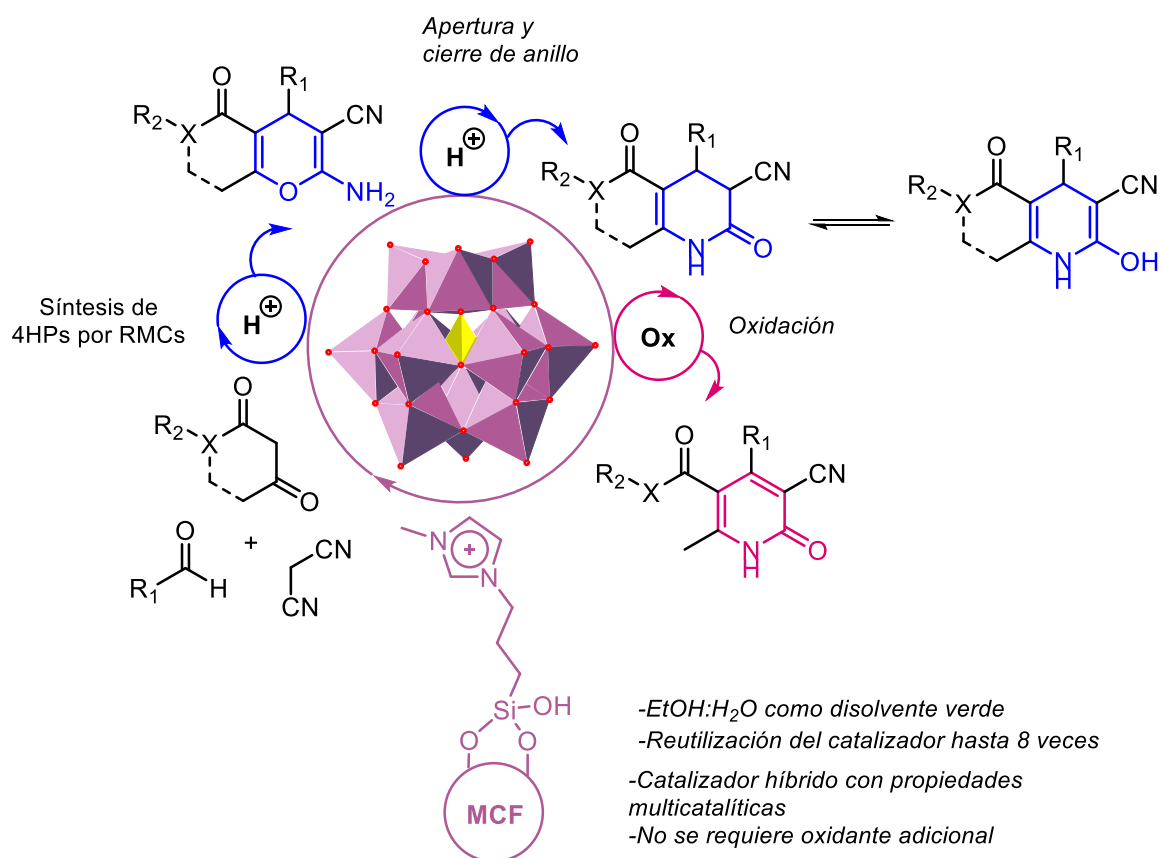


**Figura 8-12.** Reutilización del catalizador MCF-1.0 en la síntesis de **9b**.

## 9. CONCLUSIONES

### Síntesis de 2-piridonas

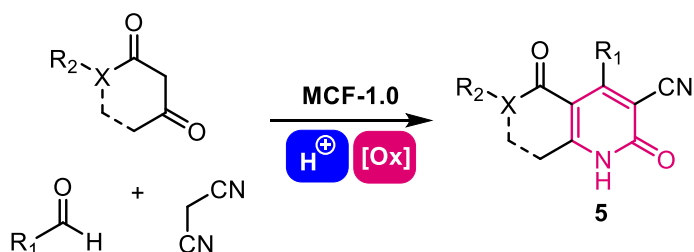
- (1) Se sintetizaron catalizadores híbridos basados en  $H_3PW_{12}O_{40}$  mediante su inmovilización en sílices mesoporosas ordenadas (SBA-15, MCF) y se evaluó su aplicabilidad en Catálisis Auto-tándem (ATC) mediante la síntesis y transformación de 2-amino-4H-piranos en 2-piridonas.
- (2) La metodología desarrollada se extendió a las síntesis de 2-amino-4H-piranos desde sus componentes hasta la generación de 2-piridonas



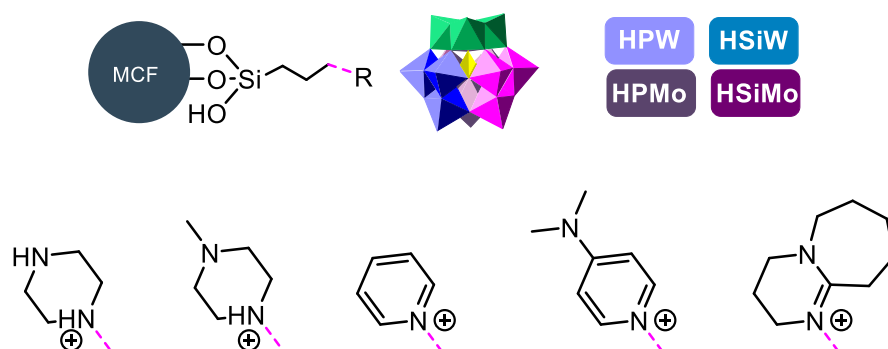
- (3) Se encontró que el carácter dual de los catalizadores híbridos es influenciado por la morfología del soporte, siendo SBA-15 el catalizador más eficiente en catálisis Brønsted, aunque el proceso de oxidación puede favorecerse con adición de agua. El catalizador más versátil en la síntesis de 2-piridonas resultó ser MCF-1.0.

## 10. PERSPECTIVAS

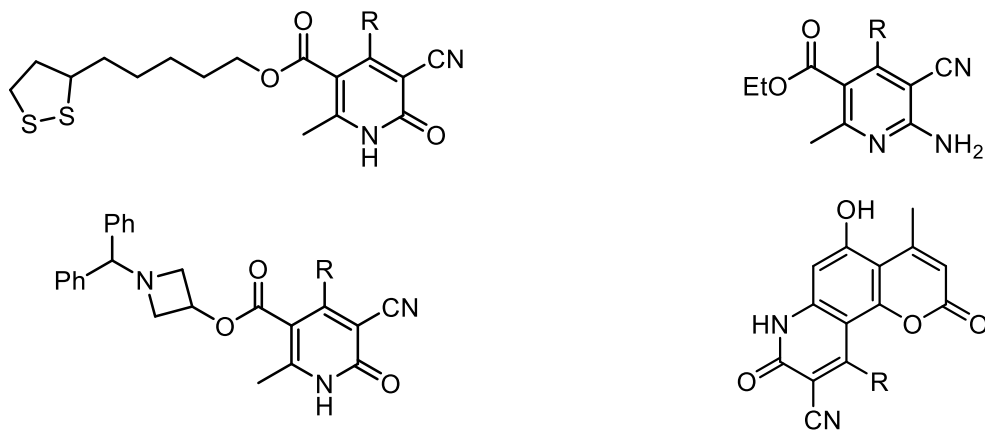
- La caracterización completa de los catalizadores híbridos: SAXS, HR-TEM
- La extensión de la metodología one-pot para la síntesis de 2-piridonas catalizada por MCF-1.0 a otros compuestos 1,3-dicarbonílicos.



- Evaluar el efecto del líquido iónico y distintos heteropolianiones de Keggin en su dualidad ácido-oxidante.



- Utilizar los catalizadores sintetizados en la obtención de:



---

## 11. EXPERIMENTACIÓN

---

### 11.1. Métodos Generales

La irradiación con microondas se realizó en un aparato Discover SP CEM. El progreso de la reacción fue monitoreado con cromatografía en capa fina (CCF) con placas sílice gel (60 F/UV254) soportadas en aluminio de 0.2 mm de grosor y mezclas de AcOEt/hexano como eluyente. La visualización se realizó con luz ultravioleta y I<sub>2</sub>. Los productos se purificaron por cromatografía en columna sobre sílice gel (60 o 230-400 mallas). Los espectros de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C se adquirieron a 23 °C ya sea en un equipo Varian Gemini de 200 ó 300 MHz o Bruker Ultrashield de 500 ó 600 MHz en cloroformo deuterado (CDCl<sub>3</sub>) o dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-*d*<sub>6</sub>). Los datos están reportados en el siguiente orden: desplazamiento químico ( $\delta$ ), multiplicidad [s (singulete), d (doblete), t (triplete), q (cuadruplete), quin (quintuplete), sex (sextuplete), hep (heptuplete), m (multiplete)], constante de acoplamiento (*J*, Hz) e integral. El desplazamiento químico se reporta en partes por millón (ppm) relativo al tetrametilsilano (TMS), CDCl<sub>3</sub> o DMSO-*d*<sub>6</sub>. Los espectros de resonancia magnética nuclear del estado sólido RMN CP-MAS de <sup>29</sup>Si, <sup>13</sup>C y <sup>31</sup>P fueron adquiridos en un equipo Bruker Ultrashield de 400 MHz a 79, 101 y 162 MHz respectivamente. Los desplazamientos químicos para <sup>29</sup>Si se reportaron utilizando como referencia tris(trimetilsilil)ilano (TTMSS); los desplazamientos químicos para <sup>31</sup>P se reportaron utilizando fosfato diácido de amonio [(NH<sub>4</sub>)(H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>)] y se utilizaron las señales del adamantano como referencia para <sup>13</sup>C. Los experimentos de RMN en el estado sólido fueron realizados a una velocidad de giro de 5 y 10 kHz. Los puntos de fusión se determinaron en un aparato digital Electrothermal 90100. Los espectros de masas de alta resolución (HRMS) con la técnica de ionización electrospray en un espectrómetro de masas Bruker QTOF. Los datos difracción de rayos de monocristal se colectaron en un difractómetro Oxford Diffraction Gemini 'A' con un detector de área CCD. Las muestras analizadas por fisisorción de nitrógeno se secaron a 120 °C por 12 h, se desgasificaron a 200 °C bajo flujo de nitrógeno por 3 h y examinadas a 77 K en un equipo Micromeritics Tristar II Plus 3030. El área específica se determinó con el método de Brunauer-Emmett-Teller (BET) en un rango de 0.05-0.3 de presión relativa P/P<sub>0</sub>. El análisis por difracción de rayos X de polvos se realizó en un difractómetro PaNalytical X Pert Pro MRD con fuente de irradiación de Cu K $\alpha$ . La morfología de las partículas se analizó por TEM en un microscopio JEOL JEM-100S y SEM en un microscopio JEOL 5900 LV.

## 11.2. Protocolo general para la síntesis de SBA-15

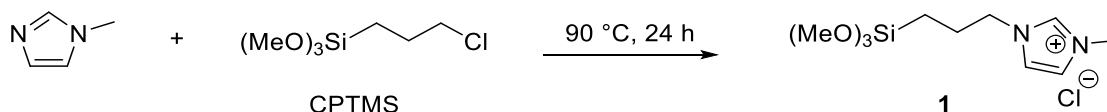
- (1) En un recipiente de polipropileno con tapa se pesaron 16.2 g de Pluronic P123 (Sigma-Aldrich, Mv=5800) y posteriormente se disolvieron en 375 mL de solución de HCl 1.6 M (JT Baker, 37%).
- (2) Se agitó a 35-40 °C por 4 h, la temperatura se mantuvo con ayuda de un baño de aceite.
- (3) Se adicionaron 37.0 mL de TEOS (Sigma-Aldrich, 97%) por goteo con ayuda de una bomba peristáltica con un flujo de (0.9 mL/min).
- (4) El recipiente de polipropileno se cerró herméticamente y se agitó a la misma temperatura por 20 h (hidrólisis).
- (5) Se ajustó la temperatura a 80 °C y se mantuvo por 24 h bajo condiciones estáticas (envejecimiento).
- (6) La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a vacío. Se lavó con 650 mL de agua destilada.
- (7) Se secó a 60 °C por 12 h.
- (8) Se calcinó como sigue: 120 °C (1 h, 5 °C/min), 550 (6 h, 1 °C/min), 50°C (0.5 h, 5 °C/min).
- (9) El tamaño de partícula se homogenizó a 150 µm.

## 11.3. Protocolo general para la síntesis de MCF

- (1) En un recipiente de polipropileno con tapa se colocaron 16.2 g de Pluronic P123, 375 mL de solución de HCl 1.6 M (JT Baker, 37%) y 6.7 mL de mesitileno.
- (2) Se agitó vigorosamente a 35-40 °C por 2 h, la temperatura se mantuvo con ayuda de un baño de aceite.
- (3) Se adicionaron 37.0 mL de TEOS por goteo con ayuda de una bomba peristáltica con un flujo de (0.9 mL/min).
- (4) El recipiente de polipropileno se cerró herméticamente y se agitó a la misma temperatura por 24 h (hidrólisis). Se ajustó la velocidad de agitación.
- (5) Se ajustó la temperatura a 110 °C y se mantuvo por 24 h bajo condiciones estáticas (envejecimiento).
- (6) La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a vacío. Se lavó con 650 mL de una mezcla EtOH: H<sub>2</sub>O (1:1).
- (7) Se secó a 60 °C por 12 h.
- (8) Se calcinó como sigue: 120 °C (1 h, 5 °C/min), 550 (6 h, 1 °C/min), 50°C (0.5 h, 5 °C/min)
- (9) El tamaño de partícula se homogenizó a 150 µm.

## 11.4. Funcionalización de SBA-15 y MCF

### 11.4.1. Síntesis del líquido iónico

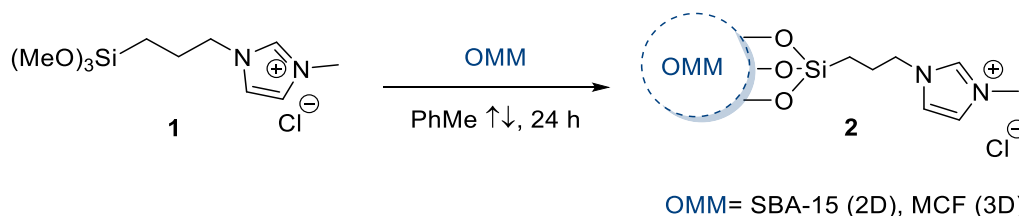


En un matraz seco de 25 mL seco con agitador magnético, se colocaron 5.6 mL (0.03 mol) de *N*-metilimidazol y 2.5 mL (0.03 mol) de cloropropiltrimetoxisilano (CPTMS.). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 24 h. Se enfrió a temperatura ambiente y se lavó con Et<sub>2</sub>O anhidro (3x20 mL). Posteriormente, el líquido obtenido se secó a vacío para generar el producto deseado (1). El líquido iónico se almacenó bajo atmósfera de N<sub>2</sub>.

#### Cloruro de 3-metil-1-(3-(trimetoxisilil) propil)-1*H*-imidazolio

Líquido ámbar, rendimiento 95%. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.53 (s, 1H), 7.59 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.36 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 4.26 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.50 (s, 9H), 1.99 – 1.89 (m, 3H), 0.60-0.52. (m, 2H). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 137.1, 124.4, 120.8, 51.1, 50.5, 36.4, 22.8, 7.5. Los datos espectrales son consistentes con la literatura.<sup>133</sup>

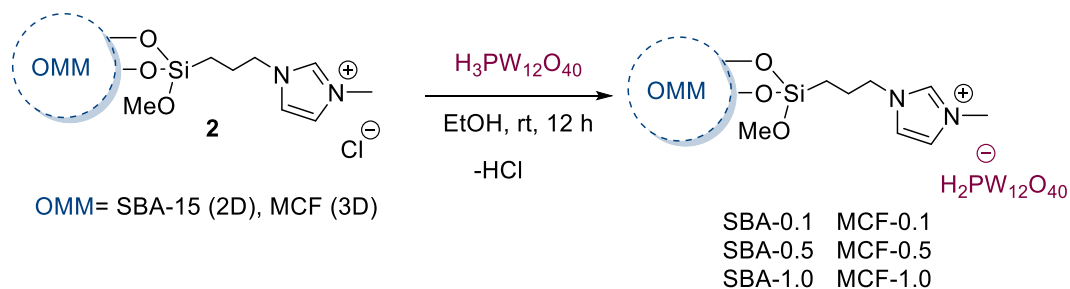
### 11.4.2. Funcionalización de las sílices SBA-15 y MCF con el IL (1)



En un matraz seco de 50 mL con agitador se colocaron 1.0 g de sílice mesoporosa (SBA-15 o MCF), 0.5 g del líquido iónico (1) y 25 mL de PhMe anhidro. La mezcla de reacción se llevó a reflujo y se agitó durante 24 h. Se enfrió a temperatura ambiente, el sólido se filtró a vacío y se lavó con sucesivamente con 20 mL de PhMe y 20 mL de DCM. Posteriormente, el sólido se lavó con DCE en un extractor Soxhlet por 24 h. El sólido se secó a vacío para generar el producto (2).

<sup>133</sup> Xiong, J.; Zhu, W.; Ding, W.; Yang, L.; Zhang, M.; Jiang, W.; Zhao, Z.; Li, H. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 16847–16855.

## 11.5. Inmovilización del ácido fosfotúngstico en sílices funcionalizadas con líquidos iónicos

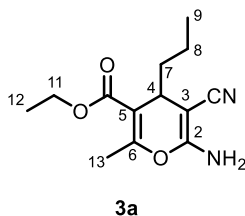


En un matraz seco de 50 mL con agitador se disolvió el ácido fosfotungstico (Sigma-Aldrich) en 25 mL de EtOH absoluto. La solución se sonicó por 5 min y se adicionaron 0.5 g de sílice funcionalizada (**2**). Se sonicó por 5 min adicionales. La suspensión obtenida se agitó a temperatura ambiente por 12 h. El sólido se filtró a vacío y se lavó con EtOH absoluto (3x20 mL). Finalmente se secó a vacío (50 mbar, 40 °C, 1 h). Se prepararon catalizadores con cargas de 1.0, 0.5 y 0.1 mmol/ g de HPW para los dos soportes estudiados, SBA-15 y MCF.

## 11.6. Síntesis de 2-amino-4H-piranos<sup>134</sup>

En un matraz redondo de 50 mL se colocaron el aldehído (3.0 mmol), el compuesto 1,3-dicarbonilo (3.0 mmol, 1.0 equiv.) correspondientes, malononitrilo (3.0 mmol, 1.0 equiv.) y 6.0 mL de EtOH absoluto. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que se disolvieron los materiales de partida. Luego, se adicionó por goteo 10% en peso de solución acuosa de NH<sub>4</sub>OH (28 % p/p) con agitación vigorosa. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se consumió el aldehído; el progreso de la reacción se monitoreó por CCF con EtOAc: hexano (3:7) como eluyente. El producto se recuperó por filtración y purificó por recristalización con EtOH/H<sub>2</sub>O.

### 2-amino-3-ciano-5-etoxicarbonil-6-metil-4-(1-propil)-4H-pirano (**3a**)

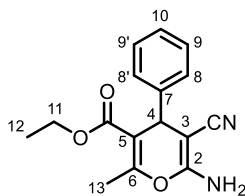


<sup>134</sup> Sánchez, A.; Hernández, F.; Cruz, P. C.; Alcaraz, Y.; Tamariz, J.; Delgado, F.; Vázquez, M. A. *J. Mex. Chem. Soc.* **2017**, *56*, 12–27.



Sólido blanco, rendimiento 88%. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  6.79 (2H, s), 4.22-4.07 (2H, m), 3.32 (1H, s), 3.21 (1H, t,  $J = 4.9$  Hz), 2.20 (3H, s), 1.41-1.31 (2H, m), 1.26-1.17 (5H, m), 0.85 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  165.9, 160.1, 157.2, 120.3, 107.9, 60.2, 54.6, 38.7, 32.3, 18.1, 17.7, 13.9, 13.8.

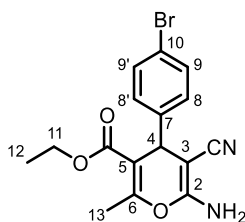
### 2-amino-3-ciano-5-etoxicarbonil-6-metil-4-fenil-4H-pirano (3b)



**3b**

Sólido blanco, rendimiento 90%. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7.31 (2H, t,  $J = 7.6$  Hz), 7.21 (1H, t,  $J = 7.3$  Hz), 7.15 (2H, d,  $J = 7.1$  Hz), 6.90 (2H, s), 4.29 (1H, s), 4.04-3.88 (2H, m), 2.31 (3H, s), 1.02 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  165.4, 158.5, 156.6, 144.9, 128.4, 127.2, 126.8, 119.7, 107.2, 60.1, 57.25, 38.8, 18.1, 13.7.

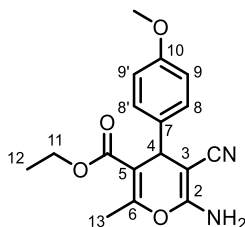
### 2-amino-3-ciano-5-etoxicarbonil-6-metil-4-(4-bromofenil)-4H-pirano (3c)



**3c**

Sólido blanco, rendimiento 95%. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.41 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.08 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 4.57 (2H, s), 4.41 (1H, s), 4.13-3.96 (2H, m), 3.01 (3H, s), 1.11 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.8, 157.7, 157.2, 143.0, 131.8, 129.4, 121.2, 118.8, 107.6, 61.8, 60.9, 38.5, 18.6, 14.0.

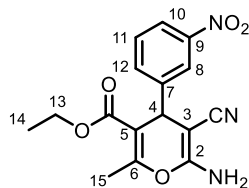
### 2-amino-3-ciano-5-etoxicarbonil-6-metil-4-(4-metoxifenil)-4H-pirano (3d)



**3d**

Sólido blanco, rendimiento 85%. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7.05 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 6.86 (4H, m), 4.24 (1H, s), 4.02-3.91 (2H, m), 3.72 (3H, s), 2.29 (3H, s), 1.06 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  165.5, 158.4, 158.1, 156.0, 136.9, 128.3, 119.8, 113.8, 107.6, 60.1, 57.5, 55.0, 38.0, 18.1, 13.8.

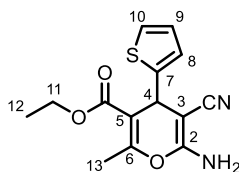
### 2-amino-3-ciano-5-etoxicarbonil-6-metil-4-(3-nitrofenil)-4H-pirano (3e)



3e

Sólido blanco, rendimiento 94%. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.10 (1H, ddd,  $J = 8.1, 2.2, 1.0$  Hz), 8.05 (1H, t,  $J = 1.9$  Hz), 7.58 (1H, d,  $J = 7.7$  Hz), 7.49 (1H, t,  $J = 7.9$  Hz), 4.64 (2H, s), 4.58 (1H, s), 4.10-3.99 (2H, m), 2.41 (3H, s), 1.12 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.4, 158.1, 157.9, 148.6, 146.2, 134.2, 129.7, 122.7, 122.6, 118.5, 107.1, 61.2, 61.1, 38.9, 18.8, 14.1.

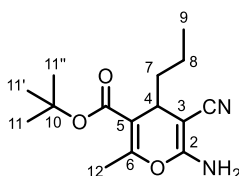
### 2-amino-3-ciano-5-etoxicarbonil-6-metil-4-(2-tienil)-4H-pirano (3f)



3f

Sólido blanco, rendimiento 72%. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.35 (1H, dd,  $J = 5.1, 1.1$  Hz), 7.04 (2H, s), 6.93 (1H, dd,  $J = 5.1, 3.5$  Hz), 6.85 (1H, d,  $J = 3.0$  Hz), 4.65 (1H, s), 4.15-4.01 (2H, m), 3.34 (2H, s), 2.28 (3H, s), 1.15 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  165.3, 159.1, 156.7, 149.4, 126.9, 124.8, 124.0, 119.6, 107.7, 60.4, 56.9, 33.8, 18.2, 13.8.

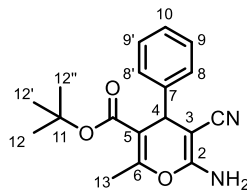
### 2-amino-3-ciano- tert-butoxicarbonil-6-metil-4-(1-propil)-4H-pirano (3g)



3g

Sólido blanco, rendimiento 90%. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  6.65 (1H, s), 3.14 (1H, t,  $J = 5.0$  Hz), 2.16 (3H, s), 1.44 (9H, s), 1.39-1.29 (2H, m), 1.28-1.18 (2H, m), 0.86 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  165.1, 160.1, 156.1, 120.4, 109.2, 80.4, 54.8, 38.7, 32.4, 27.7, 18.0, 17.8, 13.9.

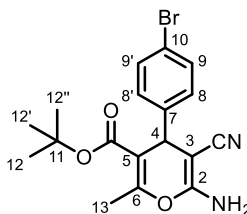
### 2-amino-3-ciano-5-*tert*-butoxicarbonil-6-metil-4-fenil-4*H*-pirano (3h)



3h

Sólido blanco, rendimiento 87%. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.32 (2H, t,  $J = 7.6$  Hz), 7.22 (1H, t,  $J = 7.3$  Hz), 7.14 (2H, d,  $J = 7.0$  Hz), 6.85 (2H, s), 4.23 (1H, s), 2.28 (3H, s), 1.20 (9H, s). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  164.7, 158.0, 155.7, 144.9, 128.3, 127.3, 126.7, 119.8, 108.2, 80.5, 57.2, 39.1, 27.4, 17.9.

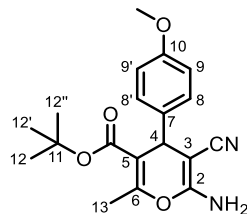
### 2-amino-3-ciano-5-*tert*-butoxicarbonil-6-metil-4-(4-bromofenil)-4*H*-pirano (3i)



3i

Sólido blanco, rendimiento 93%. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.52 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.10 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.91 (2H, s), 4.23 (1H, s), 2.27 (3H, s), 1.22 (9H, s). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  164.5, 158.3, 156.2, 144.4, 131.2, 129.5, 119.7, 119.6, 107.7, 80.7, 56.9, 38.6, 27.5, 17.9.

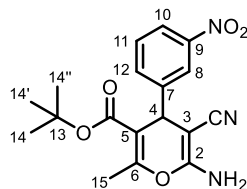
### 2-amino-3-ciano-5-*tert*-butoxicarbonil-6-metil-4-(4-metoxifenil)-4*H*-pirano (3j)



3j

Sólido blanco, rendimiento 86%. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.05 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 6.88 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 6.80 (2H, s), 4.18 (1H, s), 3.72 (3H, s), 2.27 (3H, s), 1.22 (9H, s). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  164.8, 158.3, 158.1, 155.15, 136.9, 128.4, 119.9, 113.7, 108.6, 80.5, 57.4, 55.0, 39.5, 38.3, 27.5, 17.8.

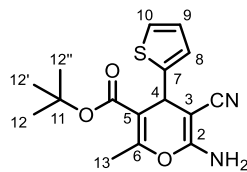
### 2-amino-3-ciano-5-*tert*-butoxicarbonil-6-metil-4-(3-nitrofenil)-4*H*-pirano (3k)



3k

Sólido blanco, rendimiento 96%. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.16-8.10 (1H, m), 7.98 (1H, s), 7.66 (2H, d,  $J = 5.1$  Hz), 4.47 (1H, s), 2.31 (3H, s), 1.21 (9H, s). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  164.3, 158.6, 156.9, 147.7, 147.4, 134.2, 130.2, 121.9, 121.8, 119.5, 107.2, 80.9, 56.2, 38.8, 27.4, 18.1.

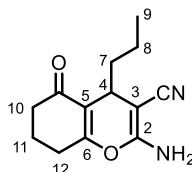
### 2-amino-3-ciano-5- *tert*-butoxicarbonil-6-metil-4-(2-tienil)-4H-pirano (3l)



3l

Sólido blanco, rendimiento 80%. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.36 (1H, dd,  $J = 5.0, 0.8$  Hz), 6.98 (2H, s), 6.94 (1H, dd,  $J = 5.0, 3.5$  Hz), 6.84 (1H, dd,  $J = 3.1$  Hz), 4.58 (1H, s), 2.25 (3H, s), 1.33 (9H, s). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  164.5, 158.3, 155.9, 149.4, 126.8, 124.7, 124.0, 119.7, 108.6, 80.9, 56.9, 34.1, 27.6, 18.0

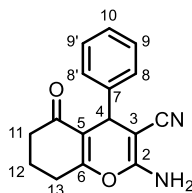
### 2-Amino-5,6,7,8-tetrahidro-5-oxo-4-(1-propil)-4H-cromeno-3-carbonitrilo (3m)



3m

Sólido blanco, rendimiento 84%. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  6.87 (s, 2H, -NH $_2$ ), 3.21 – 3.04 (m, 1H, H4), 2.50 (dd,  $J = 9.2, 3.5$  Hz, 2H, H10), 2.42 – 2.18 (m, 2H, H12), 2.06 – 1.78 (m, 2H, H11), 1.54 – 1.24 (m, 2H, H7), 1.23 – 1.09 (m, 2H, H8), 0.84 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H, H9). RMN  $^{13}\text{C}$  (126 MHz, DMSO)  $\delta$  196.4, 164.9, 159.8, 120.3, 113.9, 55.5, 37.4, 36.4, 29.1, 26.4, 19.9, 17.6, 13.9.

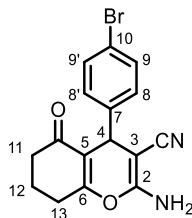
### 2-Amino-5,6,7,8-tetrahidro-5-oxo-4-fenil-4H-cromeno-3-carbonitrilo (3n)



3n

Sólido blanco, rendimiento 89%. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.28 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H, H9, H9'), 7.23 – 7.12 (m, 3H, H8, H8', H10), 6.99 (s, 2H, -NH $_2$ ), 4.19 (s, 1H, H4), 3.35 (s, 1H), 2.61 (m, 2H, H11), 2.40 – 2.18 (m, 2H, H13), 2.07 – 1.74 (m, 2H, H12). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  195.9, 164.5, 158.5, 144.8, 128.3, 127.1, 126.5, 119.8, 113.8, 58.2, 36.3, 35.4, 26.5, 19.8.

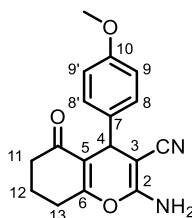
### 2-Amino-5,6,7,8-tetrahidro-5-oxo-4-(4-bromofenil)-4H-cromeno-3-carbonitrilo (3o)



3o

Sólido blanco, rendimiento 92%. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.47 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H, H9, H9'), 7.13 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H, H8, H8'), 7.05 (s, 2H,  $-\text{NH}_2$ ), 4.19 (s, 1H, H4), 2.60 (m, 2H, H11), 2.27 (m, 2H, H13), 2.08 – 1.75 (m, 2H, H12). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  195.9, 164.6, 158.5, 144.2, 131.2, 129.5, 119.6, 113.3, 57.6, 36.3, 35.1, 26.5, 19.8.

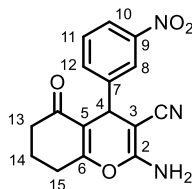
### 2-Amino-5,6,7,8-tetrahidro-5-oxo-4-(4-metoxifenil)-4H-cromeno-3-carbonitrilo (3p)



3p

Sólido blanco, rendimiento 90%. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.07 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, H8, H8'), 6.95 (s, 2H,  $-\text{NH}_2$ ), 6.83 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, H9, H9'), 4.14 (s, 1H, H4), 3.71 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 2.59 (q,  $J = 6.0, 5.5$  Hz, 2H, H11), 2.36 – 2.13 (m, 2H, H13), 2.05 – 1.77 (m, 2H, H12). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  195.9, 164.1, 158.4, 157.9, 136.9, 128.2, 119.9, 114.1, 113.7, 58.5, 55.0, 36.4, 34.6, 26.5, 19.8.

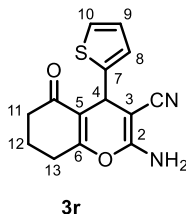
### 2-Amino-5,6,7,8-tetrahidro-5-oxo-4-(3-nitrofenil)-4H-cromeno-3-carbonitrilo (3q)



3q

Sólido blanco, rendimiento 91%. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.07 (ddd,  $J = 8.1, 2.2, 1.0$  Hz, 1H, H10), 7.99 (t,  $J = 1.9$  Hz, 1H, H8), 7.68 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, H11), 7.60 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H, H12), 7.17 (s, 2H,  $-\text{NH}_2$ ), 4.42 (s, 1H, H4), 2.64 (q,  $J = 9.3, 7.4$  Hz, 2H, H13), 2.29 (dtt,  $J = 27.7, 11.2, 5.4$  Hz, 2H, H15), 2.07 – 1.79 (m, 2H, H14). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  195.9, 165.13, 158.6, 147.8, 147.0, 134.2, 129.9, 121.8, 119.4, 112.8, 57.1, 36.2, 35.4, 26.5, 19.7.

### 2-Amino-5,6,7,8-tetrahidro-5-oxo-4-(2-tienil)-4H-cromeno-3-carbonitrilo (3r)



Sólido blanco, rendimiento 78%. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7.30 (dd,  $J = 5.1, 1.2$  Hz, H10), 7.12 (s, 2H,  $-\text{NH}_2$ ), 6.90 (dd,  $J = 5.1, 3.5$  Hz, 1H, H8), 6.85 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H, H9), 4.54 (s, 1H, H4), 2.64 – 2.53 (m, 2H, H11), 2.41 – 2.25 (m, 2H, H13), 2.10 – 1.70 (m, 2H, H12). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  195.73, 164.31, 159.01, 149.28, 126.85, 124.39, 123.97, 119.66, 114.09, 57.83, 36.25, 30.32, 26.43, 19.77.

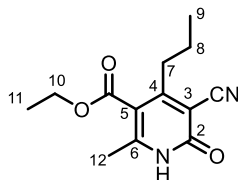
### 11.7. Procedimiento general para la síntesis de 3-ciano-3,4-dihidro-2-piridonas (5a-r)

En un tubo de presión de 5 mL se colocaron 100 mg del 2-amino-3-ciano-4H-pirano (**3a-r**), 25 mg del catalizador MCF-1.0 y la mezcla EtOH:  $\text{H}_2\text{O}$  (1:1) como disolvente (0.2 M). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C hasta que el material de partida se consumió. El progreso de la reacción fue monitoreado por CCF utilizando EtOAc: hexano (5:5) como eluyente. El producto se recuperó mediante precipitación con EtOH. Se efectuó cromatografía en columna cuando fue necesario utilizando EtOAc: hexano como eluyente y se colectó el producto a presión reducida.

### 11.8. Procedimiento general para la síntesis one-pot de 3-ciano-3,4-dihidro-2-piridonas (5a-r)

En tubo de presión de 5 mL se colocaron el aldehído (0.27 mmol), el compuesto 1,3-dicarbonílico (0.27 mmol, 1.0 equiv.), 25 mg del catalizador MCF-1.0 y la mezcla EtOH:  $\text{H}_2\text{O}$  (1:1) como disolvente. La mezcla de reacción se agitó a 120 °C hasta que el material de partida se consumió. El progreso de la reacción fue monitoreado por CCF utilizando las mezclas de EtOAc: hexano (5:5) y (3:7) como eluyentes. El producto se recuperó mediante precipitación con EtOH. Se efectuó cromatografía en columna cuando fue necesario utilizando EtOAc: hexano como eluyente y se colectó el producto a presión reducida.

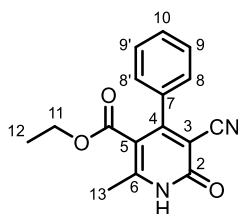
### Etil 5-ciano-2-metil-4-(1-propil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato (5a)



**5a**

Sólido blanco, rendimiento 80%. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  4.19 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 2.32 (t,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.59-1.53 (m, 2H), 1.26 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.92 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  166.5, 165.64, 152.8, 141.9, 113.9, 106.2, 99.1, 61.0, 33.8, 23.0, 19.4, 14.1.

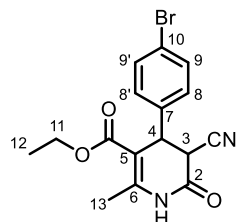
### Etil 5-ciano-2-metil-4-fenil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato (5b)



**5b**

Sólido café claro, rendimiento 83%. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.47 (dt,  $J = 5.9, 3.0$  Hz, 3H), 7.39 – 7.33 (m, 2H), 3.90 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 0.80 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.2, 162.8, 161.1, 152.4, 135.6, 130.1, 128.8, 127.4, 114.9, 102.4, 101.6, 45.3, 19.0, 14.1.

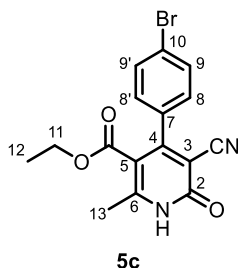
### Etil 4-(4-bromofenil)-5-ciano-2-metil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxilato (4c)



**4c**

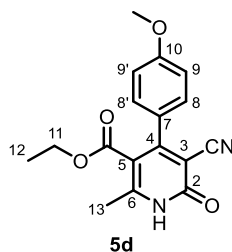
RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.47 (s, 1H), 7.42 – 7.35 (m, 2H), 7.08 – 7.03 (m, 2H), 4.38 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 4.11 – 3.98 (m, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.13 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.20, 162.85, 153.63, 146.11, 134.95, 132.71, 132.50, 132.25, 131.83, 130.49, 129.56, 128.55, 122.71, 113.89, 107.36, 60.97, 42.44, 41.06, 41.00, 39.67, 19.02, 14.12.

### Etil 5-ciano-2-metil-4-(4-bromofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato (5c)



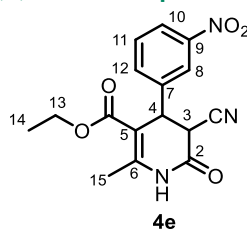
Sólido blanco, rendimiento 91%. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.68 (s, 1H), 7.47 (dd,  $J = 5.0, 1.8$  Hz, 2H), 7.42 – 7.30 (m, 2H), 3.91 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 0.80 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.7, 163.3, 154.0, 145.4, 134.3, 128.8, 126.2, 119.9, 114.3, 102.4, 99.8, 61.0, 19.4, 14.1.

### Etil 5-ciano-2-metil-4-(4-metoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato (5d)



Sólido blanco, rendimiento 86%. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  13.07 (s, 1H), 7.55 – 7.51 (m, 1H), 7.03 – 6.99 (m, 1H), 4.19 (q,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 3.81 (s, 1H), 2.36 (s, 1H), 1.26 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  165.2, 160.3, 157.9, 154.0, 152.6, 128.9, 127.7, 114.3, 113.7, 102.4, 101.2, 61.0, 55.4, 19.4, 13.3.

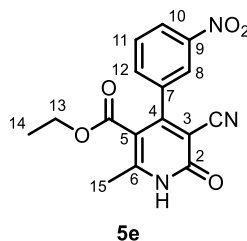
### Etil 5-ciano-2-metil-4-(3-nitrofenil)-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxilato (4e)



RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.69 (s, 1H), 8.22 – 8.11 (m, 1H), 8.05 (t,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 7.83 – 7.44 (m, 2H), 5.05 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 4.62 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 4.12 – 3.86 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.10 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  165.99, 165.71, 163.19, 161.88, 148.85, 148.51, 148.34, 148.01, 141.62, 140.99, 134.97, 134.36, 130.99, 130.89, 123.48, 123.22, 122.76, 122.72, 116.71, 115.92, 111.66, 105.22, 104.31, 60.44, 18.53, 18.33, 14.37, 14.22.

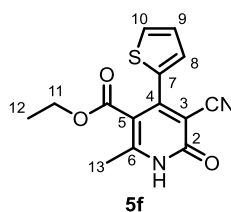


### Etil 5-ciano-2-metil-4-(3-nitrofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato (5e)



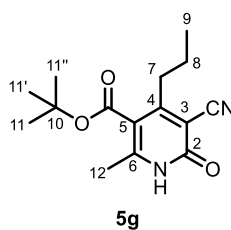
Sólido beige, rendimiento 90%. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  13.14 (s, 1H), 8.37 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.84 (s, 2H), 3.84 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 0.72 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  164.3, 159.5, 157.3, 154.7, 147.6, 137.8, 134.1, 130.4, 124.2, 122.1, 115.1, 111.2, 101.5, 61.0, 18.7, 13.2

### Etil 5-ciano-2-metil-4-(2-tienil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato (5f)



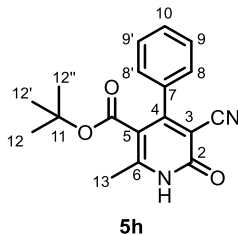
Sólido blanco, rendimiento 56%. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  13.00 (s, 1H), 7.85 (dd,  $J = 5.0, 1.2$  Hz, 1H), 7.31 (dd,  $J = 3.6, 1.2$  Hz, 1H), 7.21 (dd,  $J = 5.0, 3.6$  Hz, 1H), 3.95 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 0.90 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  165.4, 160.2, 153.2, 152.2, 135.4, 130.3, 130.0, 128.2, 115.9, 112.9, 101.12, 61.8, 18.6, 13.8.

### Tert-butil 5-ciano-2-metil-4-(1-propil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato (5g)



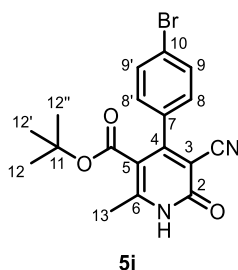
Sólido blanco, rendimiento 77%. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  2.36 (3H, s), 2.29 (t,  $J = 5.0$  Hz, 2H), 1.49-1.39 (m, 2H), 1.34 (s, 9H), 0.91 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) 168.7, 166.5, 152.8, 141.5, 113.9, 109.2, 99.4, 81.9, 30.8, 28.7, 28.1, 22.6, 19.4, 13.7.

### Tert-butil 5-ciano-2-metil-4-fenil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato (5h)



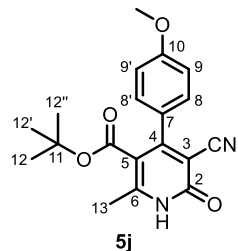
Sólido café, rendimiento 87%. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7.43 – 7.33 (m, 3H), 7.27 – 7.18 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.32 (s, 9H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  164.4, 164.0, 151.8, 143.3, 132.6, 129.4, 129.3, 128.96, 114.7, 105.6, 99.0, 81.9, 28.2, 19.4.

### Tert-butil 5-ciano-2-metil-4-(4-bromofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato (5i)



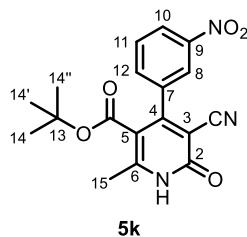
Sólido ocre, rendimiento 89%. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  13.07 (s, 1H), 7.60 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.35 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 0.97 (s, 9H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  166.5, 166.2, 154.1, 145.4, 134.3, 128.8, 126.2, 120.0, 114.3, 105.5, 99.8, 82.9, 28.2, 19.4.

### Tert-butil 5-ciano-2-metil-4-(4-metoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato (5j)



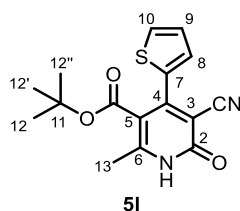
Sólido beige, rendimiento 85%. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) 12.32 (s, 1H),  $\delta$  7.54 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.01 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 3.81 (s, 1H), 2.36 (s, 1H), 1.32 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  166.8, 166.5, 157.9, 154.0, 145.4, 131.3, 130.1, 114.2, 113.0, 105.5, 99.8, 81.9, 55.4, 28.0, 19.4.

### Tert-butil 5-ciano-2-metil-4-(3-nitrofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato (5k)



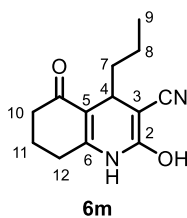
Sólido café rojizo, rendimiento 90%. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.31(s, 1H), 8.13 (dt,  $J$  = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.91 (t,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 7.65 – 7.60 (m, 1H), 7.57 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.28 (s, 9H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  167.9, 166.4, 154.1, 147.0, 146.1, 134.5, 131.1, 129.4, 125.0, 124.3, 114.7, 105.50, 100.3, 81.9, 28.0, 19.2.

### Tert-butil 5-ciano-2-metil-4-(2-tienil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato (5l)



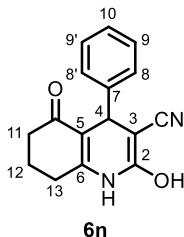
Sólido café oscuro, rendimiento 45%. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.96 (s, 1H), 7.73 (dd,  $J$  = 6.7, 1.7 Hz, 1H), 7.58 (dd,  $J$  = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 7.38 (dd,  $J$  = 6.8, 5.1 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.27 (s, 9H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  169.6, 154.7, 154.3, 144.5, 143.8, 138.5, 133.8, 128.5, 127.6, 115.4, 105.6, 81.9, 28.1, 19.4.

### 2-hidroxi-5-oxo-4-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolin-3-carbonitrilo (6m)



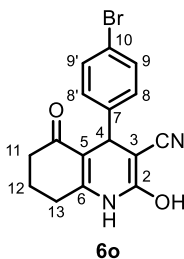
Sólido blanco, rendimiento 71%. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.48 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 2.91-2.91 (m, 1H), 2.36-2.27 (m, 2H), 1.94-1.76 (m, 2H), 1.41-1.13 (m, 2H), 1.11-1.02 (m, 2H), 0.90 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H) RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  196.4, 158.0, 143.5, 115.9, 113.3, 57.6, 40.9, 37.8, 33.7, 27.6, 21.7, 20.8, 13.7.

### 2-hidroxi-5-oxo-4-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolin-3-carbonitrilo (6n)



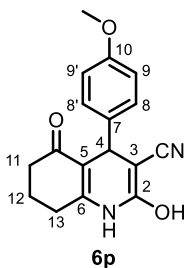
Sólido beige, rendimiento 74%. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.63 (s, 1H), 7.16-7.13 (m, 2H), 7.02-6.96 (m, 3H), 6.13 (s, 1H), 3.87 (s, 1H), 2.63-2.47 (m, 2H), 2.26-2.07 (m, 2H), 1.88-1.74 (m, 2H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  195.0, 159.5, 147.0, 141.6, 130.8, 128.1, 117.0, 108.0, 60.6, 44.9, 37.8, 27.8, 22.5.

### 4-(4-bromofenil)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidroquinolin-3-carbonitrilo (6o)



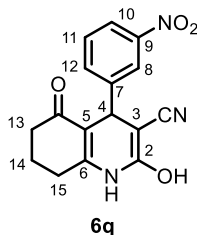
Sólido beige, rendimiento 83%. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.89, (s, 1H), 7.51 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.09 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 6.13 (s, 1H), 4.16 (s, 1H), 2.73-2.61 (m, 2H), 2.38-2.27 (m, 2H), 2.03-1.71 (m, 2H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  195.0, 157.4, 140.3, 138.7, 130.5, 127.9, 117.02, 108.0, 61.4, 44.8, 38.0, 26.8, 13.5.

### 2-hidroxi-4-(4-metoxifenil)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolin-3-carbonitrilo (6p)



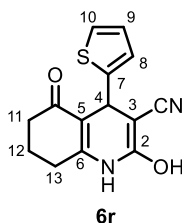
Sólido beige, rendimiento 83%. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.96 (s, 1H), 7.55 (d,  $J=8.6$  Hz, 2H), 7.22 (d,  $J=8.7$  Hz, 2H), 5.36 (s, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.86 (s, 1H), 3.06 - 2.93 (m, 2H), 2.76-2.61 (m, 2H), 2.48-2.26 (m, 2H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  195.3, 157.6, 151.5, 140.2, 128.8, 113.6, 113.2, 55.3, 37.3, 31.6, 26.8, 21.3.

### 2-hidroxi-4-(3-nitrofenil)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolin-3-carbonitrilo (6q)

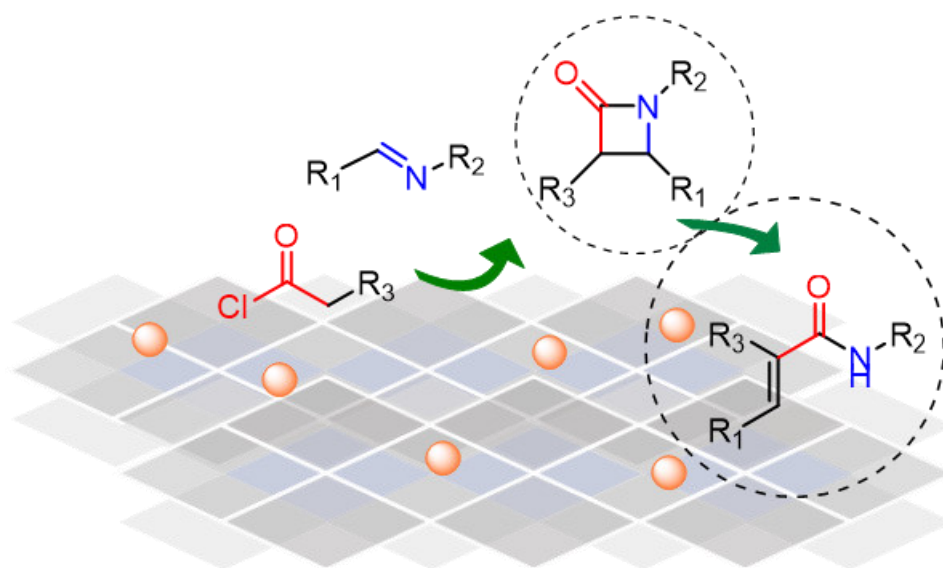


Sólido café, rendimiento 86%. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10.97 (s, 1H), 7.33-7.27 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.70-6.68 (m, 1H), 6.66-6.63 (m, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 2.62-2.56 (m, 2H), 2.39-2.27 (m, 2H), 2.06-1.72 (m, 2H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  193.7, 159.2, 144.3, 143.0, 133.3, 126.3, 125.4, 119.0, 113.9, 65.2, 42.1, 38.0, 28.0, 22.7.

### 2-hidroxi-5-oxo-4-(tiofen-2-il)-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolin-3-carbonitrilo (6r)



Sólido café, rendimiento 56%. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10.87 (s, 1H), 7.35 (dd,  $J = 5.1, 1.3$  Hz, 1H), 6.95 (dd,  $J = 5.1, 3.5$  Hz, 1H), 6.84 – 6.81 (m, 1H), 5.71 (s, 1H) 2.56 - 2.51 (m, 2H), 2.39 – 2.30 (m, 2H), 1.99 – 1.73 (m, 2H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  194.6, 156.0, 143.5, 142.2, 131.6, 124.9, 124.7, 117.2, 113.0, 63.9, 41.9, 37.8, 27.9, 22.4.



PARTE II

---

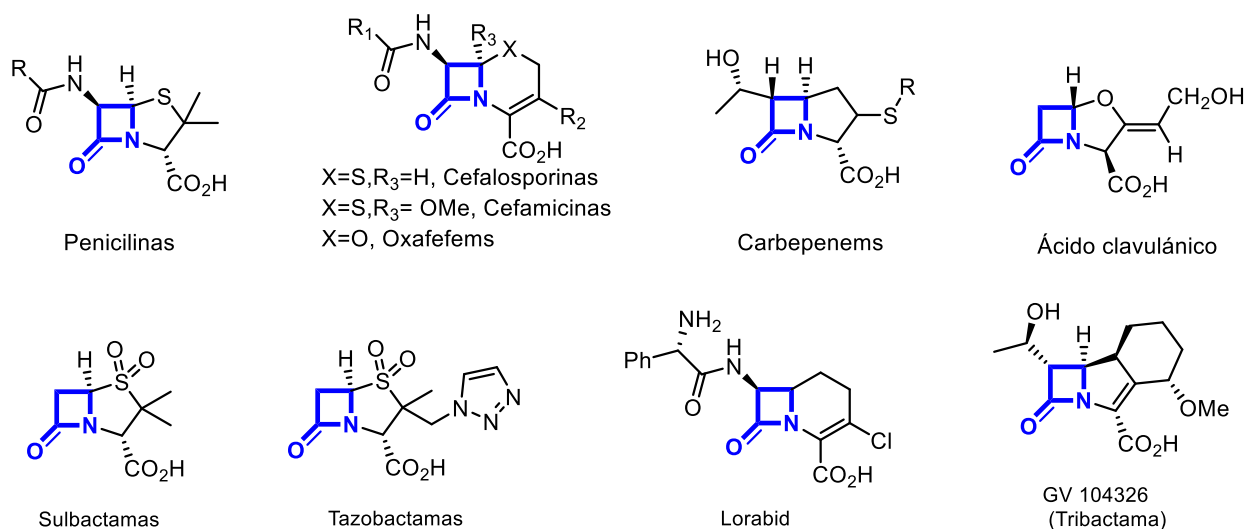
## Síntesis de Azetidin-2-onas Monocíclicas en Presencia de Catalizadores Heterogéneos

---

# 1. GENERALIDADES

## 1.1. Importancia biológica

Las azetidín-2-onas o  $\beta$ -lactamas, son amidas cíclicas de cuatro miembros en las que un grupo carbonilo se encuentra en la posición  $\beta$  al átomo de nitrógeno en el anillo. La primer azetidín-2-ona, fue sintetizada por H. Staudinger en 1907 mediante la cicloadición de cetenas e iminas.<sup>135</sup> Sin embargo, no fue hasta 1928, que el núcleo de  $\beta$ -lactama tomó importancia con el descubrimiento de la penicilina por Alexander Fleming, esto a partir del hongo filamentoso *penicillium notatum*.<sup>136</sup> En 1945, Fleming compartió el premio Nobel de Fisiología o Medicina con Howard Florey y Ernst Boris Chain por el descubrimiento de la penicilina y sus efectos curativos en distintas enfermedades infecciosas.<sup>137</sup> Desde entonces, el núcleo de azetidín-2-ona permaneció relevante debido a su baja toxicidad, alta efectividad y bajo costo. La estructura de las  $\beta$ -lactamas se encuentra presente en más del 50% de los antibióticos conocidos y representa la familia de productos naturales de origen microbiano más importante en el campo de la medicina. Dicha familia está conformada por  $\beta$ -lactamas bicíclicas como las penicilinas, las cefalosporinas, las cefamicinas, las oxacefems, las carbapenems, las clavamas (ácido clavulánico), las sulbactamas, las tazobactamas y Lorabid;  $\beta$ -lactamas tricíclicas o tribactamas, véase **Figura 1-1**. Una última categoría corresponde a las  $\beta$ -lactamas monocíclicas, las cuales son propósito de este trabajo de investigación.



**Figura 1-1.** Estructura de  $\beta$ -lactamas bicíclicas y tricíclicas con actividad biológica como antibióticos.

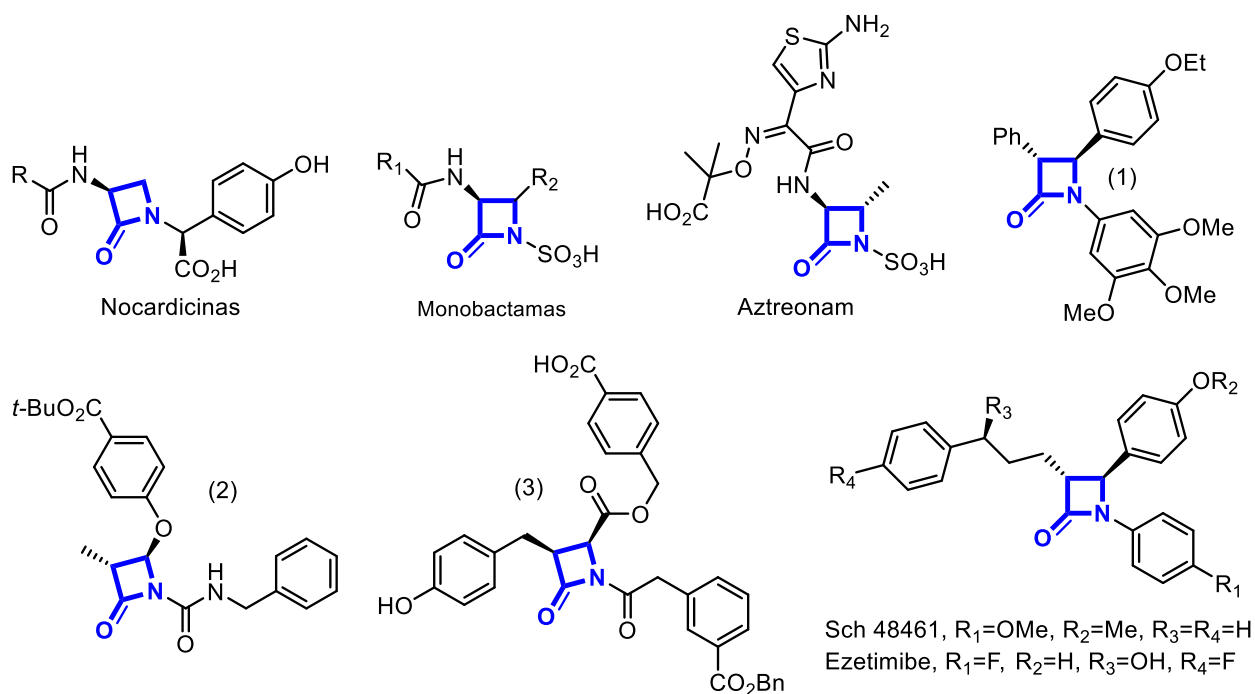
<sup>135</sup>Staudinger, H. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1907**, *40*, 1145–1148.

<sup>136</sup>Fleming, A. *Bull. World Health Organ.* **2001**, *79*, 780–790.

<sup>137</sup><https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1945/fleming/lecture>

### 1.1.1. $\beta$ -lactamas monocíclicas

Aunque la mayoría de los antibióticos mencionados arriba comprenden un anillo de  $\beta$ -lactama fusionado a un fragmento heterocíclico de cinco o seis miembros, varias  $\beta$ -lactamas monocíclicas han presentado actividad biológica relevante, en la **Figura 1-2** se muestran algunas de estas estructuras. Las  $\beta$ -lactamas monocíclicas pueden clasificarse de acuerdo con el sustituyente en el átomo de nitrógeno: monobactamas ( $-\text{SO}_3^-$ ), monosulfactamas ( $-\text{OSO}_3^-$ ), monocarbamas ( $-\text{CONHSO}_2\text{R}$ ), etc. El descubrimiento de las primeras  $\beta$ -lactamas monocíclicas de origen natural, las nocardinas, ocurrió en 1976,<sup>138</sup> estas estructuras presentan actividad antibiótica moderada. En 1981, las compañías farmacéuticas Takeda Chemical Industries Ltd y Bristol Myers Squibb descubrieron de manera independiente las monobactamas; las cuales se aislaron de cepas bacterianas pertenecientes a los géneros *Gluconobacter*, *Acetobacter*, *Pseudomonas* y *Agrobacterium*, encontradas en agua, suelo y plantas.<sup>139,140</sup> Sin embargo, ninguna de estas estructuras presentó actividad antibacteriana notable. Lo que desencadenó el interés por el desarrollo de metodologías sintéticas que permitieran la modificación lateral de las monobactamas y consecuentemente aumentar su actividad.



**Figura 1-2.** Importancia biológica de las azetidín-2-onas.

<sup>138</sup> Hashimoto, M.; Komori, T.; Kamiya, T. *J. Antibiot. (Tokyo)*. **1976**, 29, 890–901.

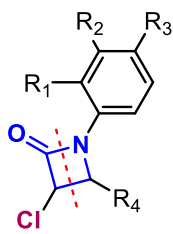
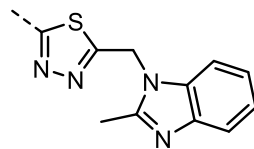
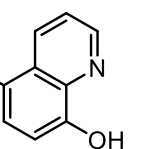
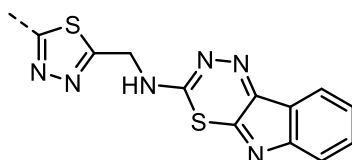
<sup>139</sup> Imada, A.; Kitano, K.; Kintaka, K.; Muroi, M.; Asai, M. *Nature* **1981**, 289, 590–591.

<sup>140</sup> Sykes, R. B.; Cimarusti, C. M.; Bonner, D. P.; Bush, K.; Floyd, D. M.; Georgopapadakou, N. H.; Koster, W. H.; Liu, W. C.; Parker, W. L.; Principe, P. A.; Rathnum, M. L.; Slusarchyk, W. A.; Trejo, W. H.; Wells, J. S. *Nature* **1981**, 291, 489–491.



Como resultado, la única monobactama con actividad antibiótica significativa y que es comercializada globalmente es el Aztreonam.<sup>141</sup> Estudios posteriores extendieron la aplicabilidad de las  $\beta$ -lactamas monocíclicas más allá de los antibióticos (**Figura 1-2**); algunos ejemplos incluyen inhibidores de la polimerización de la tubulina (1),<sup>142</sup> inhibidores de absorción del colesterol como el Ezetimibe y el compuesto SCh 48461;<sup>143</sup> inhibidores de la proteasa de citomegalovirus humano (2)<sup>144</sup> e inhibidores de antígenos específicos de próstata (3).<sup>145</sup> Una característica importante de las  $\beta$ -lactamas monocíclicas es que presentan inhibición de las  $\beta$ -lactamasas, que son clave en el desarrollo de resistencia bacteriana. Dentro de las  $\beta$ -lactamas monocíclicas, las 3-cloroazetidín-2-onas han sido estudiadas ampliamente debido a su fácil preparación mediante la síntesis de Staudinger, particularmente entre ariliminas y clorocetenas, generadas a partir de cloruro de cloroacetilo en presencia de una base. Estas estructuras presentan actividad antibacteriana, antifúngica, citotóxica, antiinflamatoria, analgésica y antiparasitaria, ver **Tabla 1-1**.<sup>146</sup>

**Tabla 1-1.** Relevancia biológica de algunas 3-cloroazetidín-2-onas.

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Actividad
	H	OMe	OH	2-piridil	antibacteriana
	H	H	NMe <sub>2</sub>	4MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	
 3-cloroazetidín-2-ona	Cl	H	H		antibacteriana antifúngica
	H	H	OMe		antiparasitaria
	Cl	H	H		antiinflamatoria analgésica

<sup>141</sup> Sykes, R. B.; Bonner, D. P. *Am. J. Med.* **1985**, *78*, 2–10.

<sup>142</sup> O'Boyle, N. M.; Carr, M.; Greene, L. M.; Keely, N. O.; Knox, A. J. S.; McCabe, T.; Lloyd, D. G.; Zisterer, D. M.; Meegan, M. J. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 4595–4607.

<sup>143</sup> (a) Clader, J. W. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1–9. (b) Burnett, D. *Curr. Med. Chem.* **2004**, *11*, 1873–1887.

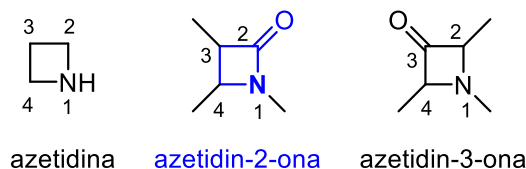
<sup>144</sup> Borthwick, A. D.; Weingarten, G.; Haley, T. M.; Tomaszewski, M.; Wang, W.; Hu, Z.; Bedard, J.; Jin, H.; Yuen, L.; Mansour, T. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 365–370.

<sup>145</sup> Adlington, R. M.; Baldwin, J. E.; Chen, B.; Cooper, S. L.; McCoull, W.; Pritchard, G. J.; Howe, T. J.; Becker, G. W.; Hermann, R. B.; McNulty, A. M.; Neubauer, B. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 1689–1694.

<sup>146</sup> Galletti, P.; Giacomini, D. *Curr. Med. Chem.* **2011**, *18*, 4265–4283.

## 1.2. Estructura y reactividad

Los compuestos carbonílicos derivados del núcleo de azetidina se conocen como azetidionas, amidas cíclicas de cuatro miembros. Pueden presentarse en dos formas: 1) las azetidín-2-onas o  $\beta$ -lactamas, en las que un grupo carbonilo se encuentra en la posición  $\beta$  al átomo de nitrógeno en el anillo y son conocidas por su actividad como antibióticos y 2) las azetidín-3-onas, menos exploradas y poco abundantes en la naturaleza, **Figura 1-3**.



**Figura 1-3.** Derivados carbonílicos de azetidina.

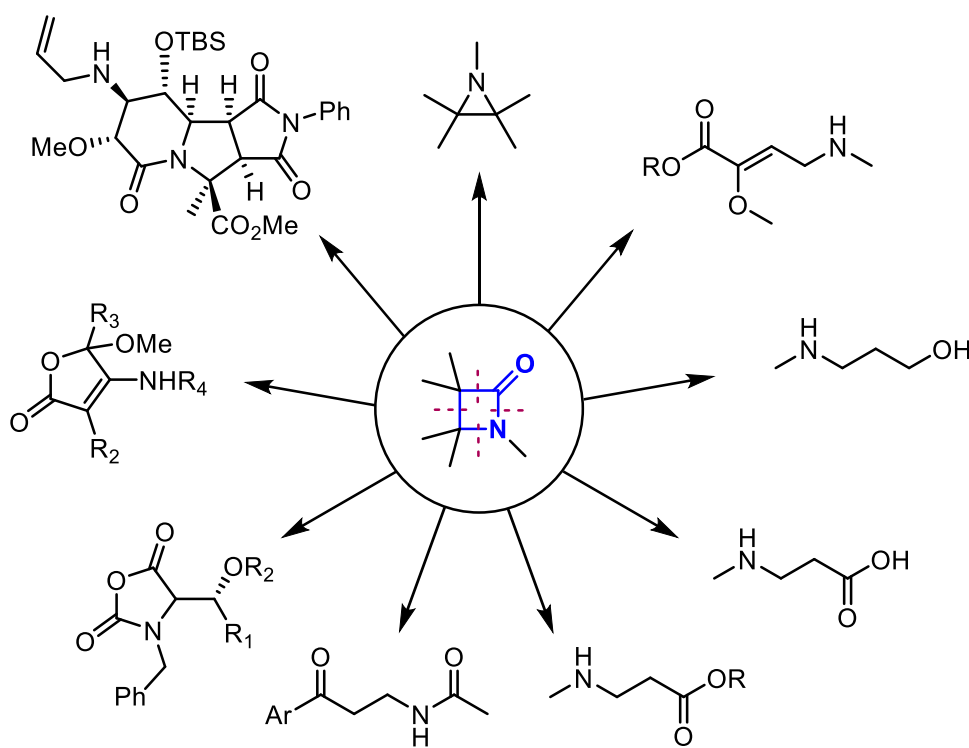
La estructura de las  $\beta$ -lactamas es más susceptible a condiciones hidrolíticas debido a la tensión existente en el anillo, en comparación con lactamas de mayor tamaño. La tensión aumenta con la fusión de un segundo anillo, que ocurre en la mayoría de los antibióticos que contienen el núcleo de  $\beta$ -lactama. La estabilidad se ve afectada por la falta de planaridad del sistema. En una amida ideal, la hibridación  $sp^2$  del átomo de nitrógeno es generada por efectos de resonancia y presenta una geometría de enlace trigonal plana. Sin embargo, la tensión en el anillo disminuye los efectos resonantes y la geometría de enlace cambia a piramidal, ocasionando que el grupo carbonilo se comporte de forma similar que las cetonas. En 1970, Sweet y Dahl describieron un formalismo que explica la reactividad en  $\beta$ -lactamas, donde el parámetro 'h' corresponde a la altura de una pirámide trigonal definida por el átomo de nitrógeno (como apéndice) y tres átomos adyacentes. Entre mayor es el valor 'h' en una  $\beta$ -lactama, más se aleja de la planaridad y aumenta su reactividad o labilidad.<sup>147</sup> Años más tarde Woodward<sup>148</sup> asoció dicho formalismo a la actividad biológica de distintos antibióticos. Esta característica de las  $\beta$ -lactamas es particularmente importante en la síntesis de nuevos compuestos activos.

<sup>147</sup> Sweet, R. M.; Dahl, L. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 5489–5507.

<sup>148</sup> Woodward, R. B. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* **1980**, *289*, 239–250.

### 1.3. Relevancia sintética

Además de ser una clase de compuestos con actividad biológica potencial, las  $\beta$ -lactamas son consideradas bloques de construcción importantes en la síntesis de diversos productos activos. En 1995, Ojima desarrolló el 'método de sintón de  $\beta$ -lactamas' que se basa en el uso de  $\beta$ -lactamas enantiopuras como intermedios sintéticos.<sup>149</sup> La utilidad sintética de las  $\beta$ -lactamas reside en la tensión del anillo que las hace susceptibles de llevar a cabo rupturas en presencia de distintos reactivos. La apertura de las  $\beta$ -lactamas puede ocurrir mediante la ruptura de cualquiera de sus enlaces, C-C o C-N. Algunos productos sintetizados con este enfoque incluyen  $\beta$ -aminoácidos,  $\beta$ -aminoésteres,  $\gamma$ -aminoalcoholes y heterociclos que van desde aziridina hasta macrociclos, **Esquema 1-1**.<sup>150</sup> La ruptura más reportada en las  $\beta$ -lactamas ocurre en el enlace N1-C2 en presencia de nucleófilos, incluida el agua. La ruptura en el enlace N1-C4 es poco común y procede mediante hidrogenólisis catalizada por paladio cuando existe un sustituyente arilo en la posición del anillo de  $\beta$ -lactama.<sup>151</sup>



**Esquema 1-1.** Relevancia del núcleo de azetidín-2-ona en síntesis orgánica.

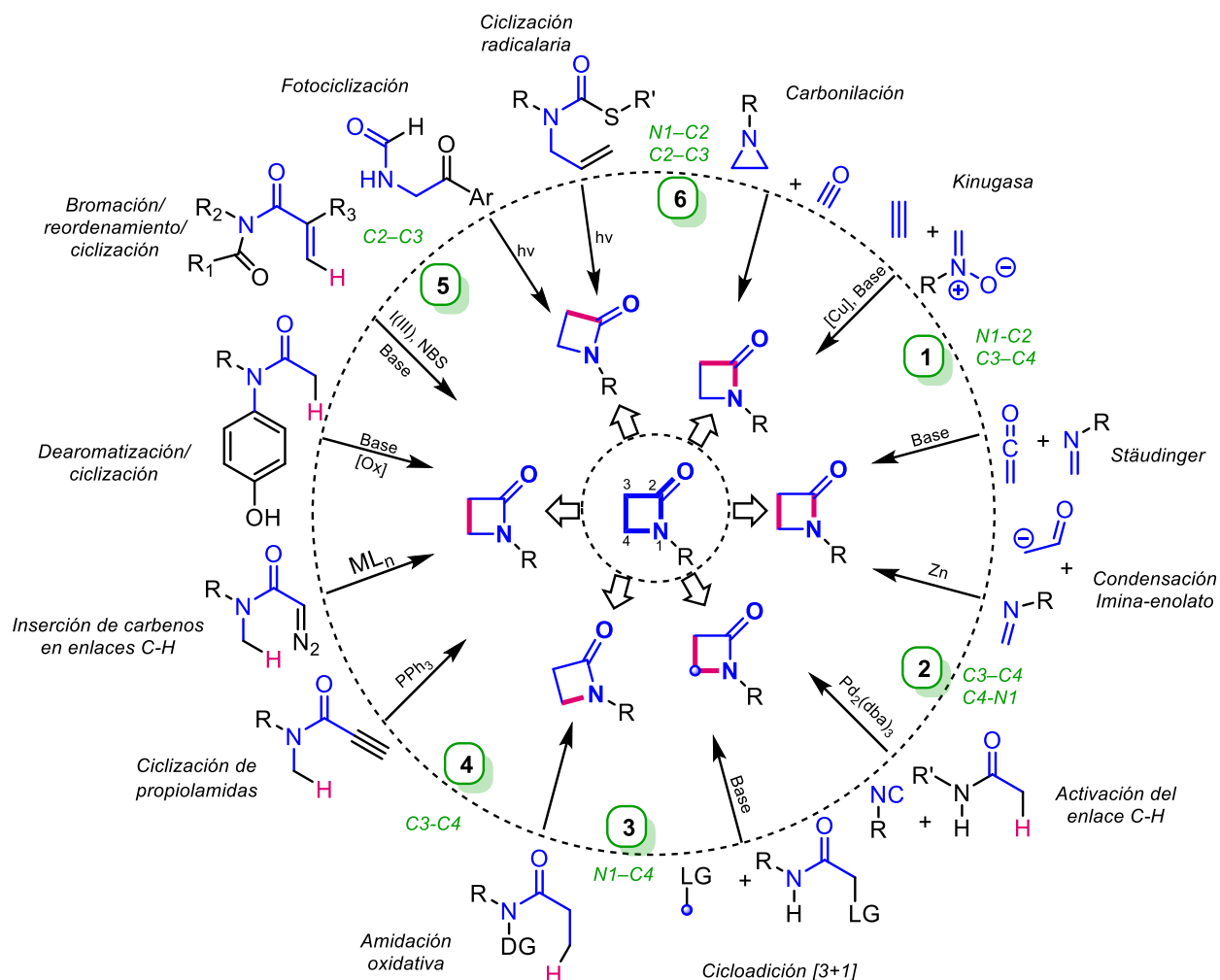
<sup>149</sup> Ojima, I. *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 383–389.

<sup>150</sup> (a) Alcaide, B.; Almendros, P.; Aragoncillo, C. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 4437–4492. (b) Singh, G. S.; Sudheesh, S. In *Natural Lactones and Lactams*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, **2013**; pp. 101–145.

<sup>151</sup> Ojima, I.; Shimizu, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 3100–3102.

## 1.4. Métodos de síntesis

Tomando en consideración la presencia del núcleo de  $\beta$ -lactama en un sin número antibióticos y de compuestos con actividad anticancerígena, antiviral, antihiperlipidémica, antifúngica, etc.; la necesidad de diversidad estructural de compuestos eficaces frente a bacterias resistentes y su aplicabilidad como sintones en síntesis orgánica resulta importante el desarrollo de métodos sintéticos nuevos y sencillos para la obtención de  $\beta$ -lactamas. En el **Esquema 1-2**, se describen algunas de las estrategias sintéticas conocidas para la obtención de  $\beta$ -lactamas de acuerdo con los enlaces formados (C-C, C-N). En color azul se muestran los reactivos de partida, así como, los átomos correspondientes en el anillo de  $\beta$ -lactama. Mientras que los enlaces formados y átomos de hidrógeno involucrados en la reacción aparecen en color rosa.



Esquema 1-2. Estrategias sintéticas de azetidinas.

### Enlaces N1-C2 y C3-C4

La síntesis de Staudinger fue reportada hace más de cien años y permanece relevante siendo una de las más utilizadas para la síntesis de  $\beta$ -lactamas; es aceptada como la cicloadición térmica [2+2] entre cetenas e iminas, esta metodología se discutirá a detalle más adelante. La ciclocondensación entre iminas y enolatos de ésteres genera  $\beta$ -lactamas con alta estereoselectividad; se han desarrollado variantes de esta metodología mediadas por zinc, indio y rodio. Un ejemplo es la reacción de Aza-Reformatsky entre un  $\alpha$ -halo éster y una imina en presencia de un catalizador de zinc, esto genera  $\beta$ -amino ésteres que pueden llevar a cabo una ciclación mediante la formación de un enlace amida y generar así la  $\beta$ -lactama correspondiente.

### Enlaces C3-C4 y C4-N1

La cicloadición [3+1] entre  $\alpha$ -halohidroxamatos e iluros de azufre para la síntesis de  $\beta$ -lactamas fue reportada por Liu y Chen; un dato interesante observado en esta transformación es su carácter divergente dependiendo del sustituyente unido a nitrógeno en el  $\alpha$ -halohidroxamato, un grupo alquilo genera la  $\beta$ -lactama mediante una cicloadición [3+1] mientras que un grupo arilo lleva a  $\gamma$ -lactamas a través de una cicloadición [3+2].<sup>152</sup> Kong desarrolló la activación del enlace C-H  $\alpha$  en olefinas  $\alpha,\beta$ -insaturadas catalizada por Pd para la síntesis de 4-imino- $\beta$ -lactamas con alta estereoselectividad *cis*, la presencia de átomos de hidrógeno en la posición  $\beta$  genera  $\gamma$ -lactamas.<sup>153</sup>

### Enlace N1-C4

Otra metodología para la síntesis de  $\beta$ -lactamas, ahora mediante la formación del enlace N1-C4, es la activación del enlaces C(sp<sup>3</sup>)-H catalizada por Pd. El primer reporte fue realizado por He y por Nadres en 2012 de manera independiente, utilizando piridina como grupo director mediante una amidación intramolecular para la síntesis de  $\beta$ -lactamas y pirrolidina.<sup>154</sup> Posteriormente, Ye utilizó como grupo director 1,2,3-triazoles lo que permitió dirigir el curso de la reacción hacia una ciclización ( $\beta$ -lactamas) o una sustitución con la modificación de los sustituyentes en el anillo de 1,2,3-triazol.<sup>155</sup>

<sup>152</sup> Li, C.; Jiang, K.; Ouyang, Q.; Liu, T.-Y.; Chen, Y.-C. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2738–2741.

<sup>153</sup> Kong, W.-J.; Liu, Y.-J.; Xu, H.; Chen, Y.-Q.; Dai, H.-X.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 2146–2149.

<sup>154</sup> (a) He, G.; Zhao, Y.; Zhang, S.; Lu, C.; Chen, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 3–6. (b) Nadres, E. T.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7–10.

<sup>155</sup> Ye, X.; He, Z.; Ahmed, T.; Weise, K.; Akhmedov, N. G.; Petersen, J. L.; Shi, X. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 3712.

### Enlace C3-C4

La síntesis de  $\beta$ -lactamas puede proceder mediante la inserción de carbenos de diazoamida en enlaces C-H;<sup>156</sup> la activación de diazoamidas ocurre en presencia de metales de transición como cobre, oro y rodio entre otros. El carbeno resultante en posición  $\alpha$  al grupo amida puede llevar a cabo la inserción en un enlace C-H para formar la  $\beta$ -lactama; en esta transformación se observa la formación de  $\gamma$ - o  $\delta$ -lactamas que son más estables. Una metodología común para la síntesis de  $\beta$ -lactamas es la desprotonación del átomo  $\alpha$  al carbonilo seguido por una ciclización (4-exo). Abdellaoui reportó la ciclización intramolecular de cianoacetamidas en presencia de I(III) y KOH para la síntesis de  $\beta$ -lactamas espiro en la posición 4;<sup>157</sup> esto mediante la combinación de aromatización/ciclización, en esta transformación se requiere la presencia de grupos fenólicos. Otra estrategia para la formación del enlace C3-C4 es la ciclización de propiolamidas catalizada por trifenilfosfina (PPh<sub>3</sub>) reportada por Zhu.<sup>158</sup> La reacción procede mediante la adición conjugada de la PPh<sub>3</sub> a la propiolamida seguida de una migración 1,4 que lleva a la formación de un aleno como intermedio, finalmente, ocurre una ciclización 4-exo para la formación de la  $\beta$ -lactama. La síntesis de  $\alpha$ -éster- $\beta$ -lactamas fue reportada por Patzelt;<sup>159</sup> en esta metodología se utiliza N-bromosuccinimida (NBS) y un iodoareno para generar un reactivo hipervalente de I(III) que es responsable de catalizar la reacción, esto en presencia de una base. La transformación procede a través de una cascada triple, bromación/reordenamiento/ciclización.

### Enlace C2-C3

La formación del enlace C2-C3 que involucra al grupo carbonilo por lo general procede a través de radicales. Grainger desarrolló una metodología para la síntesis de  $\beta$ -lactamas mediante una ciclización radicalaria 4-exo.<sup>160</sup> En esta estrategia, el radical carbamilo es generado mediante irradiación con luz, este reacciona con un doble adyacente en una ciclización intramolecular para generar el anillo de  $\beta$ -lactama. Markley sintetizó 3-hidroxi- $\beta$ -lactamas mediante la irradiación de aril- $\beta$ -cetoformamidas, los radicales carbonilo generados con luz UV, que experimentan una fotociclización Norris-Yang tipo II.<sup>161</sup>

### Enlaces N1-C2 y C2-C3

La reacción de Kinugasa es una de las metodologías más utilizadas para la síntesis de  $\beta$ -lactamas. Consiste en la reacción entre alquinos terminales y una nitrona catalizada por cobre. Se cree que el mecanismo

<sup>156</sup> Doyle, M. P.; Kalinin, A. V.; Ene, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8837–8846.

<sup>157</sup> Abdellaoui, H.; Xu, J. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 4323–4330.

<sup>158</sup> Zhu, L.; Xiong, Y.; Li, C. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 628–633.

<sup>159</sup> Patzelt, C.; Pöthig, A.; Gulder, T. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3466–3469.

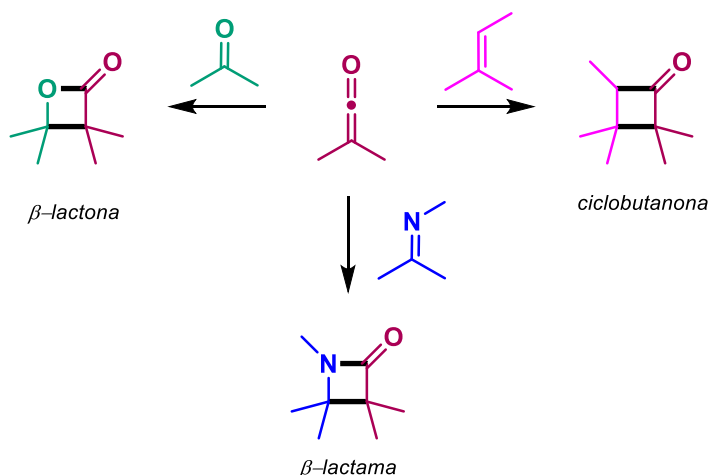
<sup>160</sup> Grainger, R. S.; Innocenti, P. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2004**, *43*, 3445–3448.

<sup>161</sup> Markley, J. L.; Morse, T. L.; Rath, N. P.; Wencewicz, T. A. *Tetrahedron* **2018**, *74*, 2743–2753.

general es una secuencia de la formación de un acetiluro de cobre, la adición de la nitrona, una cicloadición y un reordenamiento.<sup>162</sup> Finalmente, Piens reportó la carbonilación de aziridina catalizada por cobalto para la síntesis de  $\beta$ -lactamas. La reacción toma lugar mediante la adición oxidante del enlace C-N del anillo de aziridina por el lado menos impedido, seguida por la inserción migratoria del átomo de nitrógeno y una eliminación reductora.<sup>163</sup>

### 1.4.1. Síntesis de Staudinger

A continuación, se describe en detalle la síntesis de Staudinger que es la metodología más general y utilizada para la síntesis de  $\beta$ -lactamas. Fue desarrollada en 1907 por Staudinger quien extendió sus estudios en la química de cetenas no sólo a la síntesis de  $\beta$ -lactamas, sino de  $\beta$ -lactonas y ciclobutanonas<sup>164</sup> como se muestra en el **Esquema 1-3**. A pesar de que es una de las estrategias más antiguas para la obtención de  $\beta$ -lactamas y es aceptada formalmente como la cicloadición térmica [2+2] entre iminas y cetenas, los detalles mecanísticos permanecieron inciertos.



**Esquema 1-3.** Cicloadición de cetenas de Staudinger.

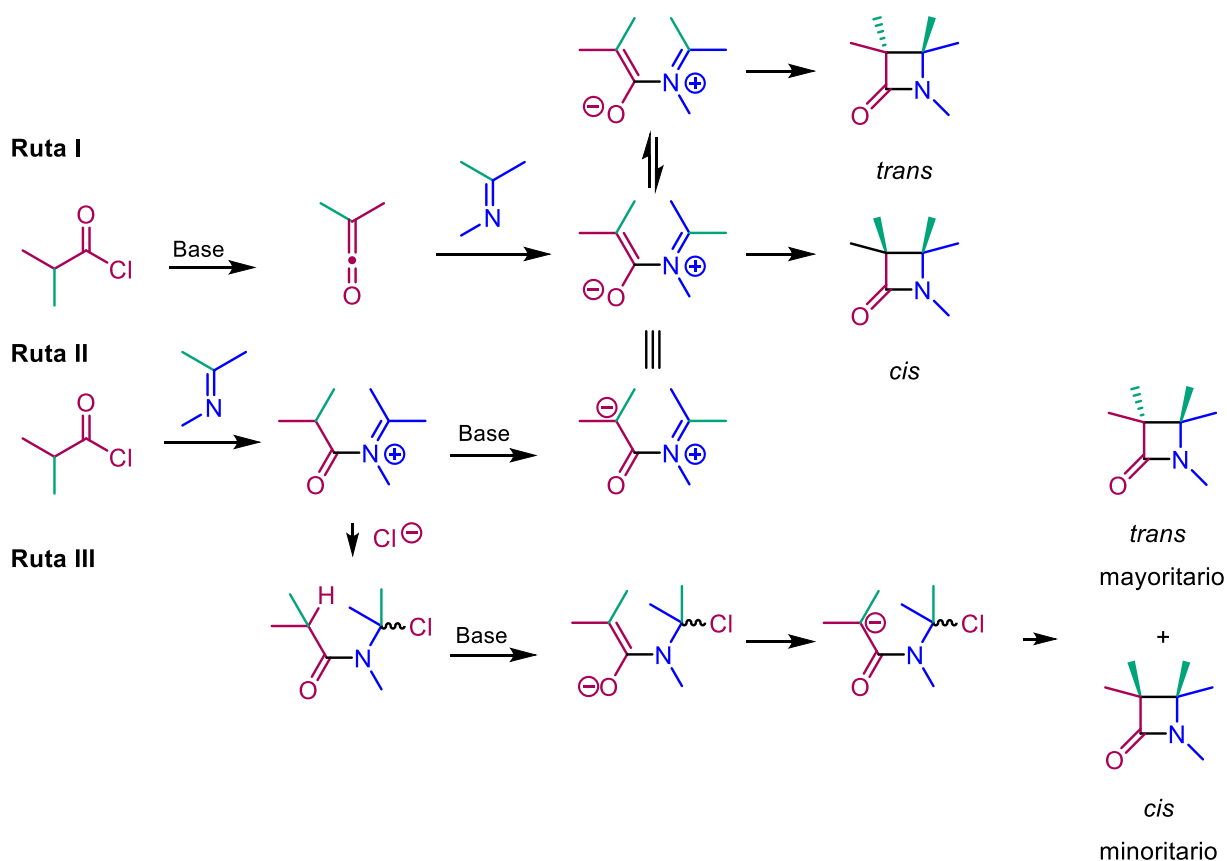
El mecanismo más aceptado, es un proceso que involucra dos pasos, Ruta I (**Esquema 1-4**). El primer paso es una adición nucleofílica del átomo de nitrógeno de la imina al carbono con hibridación  $sp$  de la cetena (generada in situ de la reacción el cloruro de ácido y la base) que lleva a un intermedio zwitteriónico, el cual evoluciona al cicloaducto final de la  $\beta$ -lactama. El segundo paso puede verse como una electrociclización

<sup>162</sup> Kinugasa, M.; Hashimoto, S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 466.

<sup>163</sup> Piens, N.; Van Hecke, K.; Vogt, D.; D'hooghe, M. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 4816–4821.

<sup>164</sup> Kurti, L.; Czako, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*; 1st ed.; Elsevier Academic Press: Burlington, MA, 2005, pp. 426-227.

conrotatoria de cuatro electrones sujeta a efectos torsoelectrónicos. Cuando se utilizan iminas  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturadas, los intermedios zwitteriónicos generan 4-vinil- $\beta$ -lactamas o 3,4-dihidropiridin-2(1*H*)-onas, esto último mediante una electrociclización disrotatoria térmica, ver **Esquema 1-5**.<sup>165</sup> La selectividad cis/trans depende de la geometría de la imina; preferentemente, las (*E*)-iminas dan cis- $\beta$ -lactamas mientras que las (*Z*)-iminas dan trans- $\beta$ -lactamas. Sin embargo, esto no se cumple siempre, si la rotación del enlace N1-C4 del intermedio zwitteriónico es más rápida que la ciclización, la formación de las trans- $\beta$ -lactamas puede estar sesgada. Las otras rutas han sido propuestas para las reacciones en las que se mezclan al mismo tiempo el cloruro de acilo, la imina y la base. En la Ruta II, ocurre primero la acilación del átomo de nitrógeno de la imina, seguida por la desprotonación del átomo de carbono en posición  $\alpha$  por parte de la base para generar el intermedio zwitteriónico.



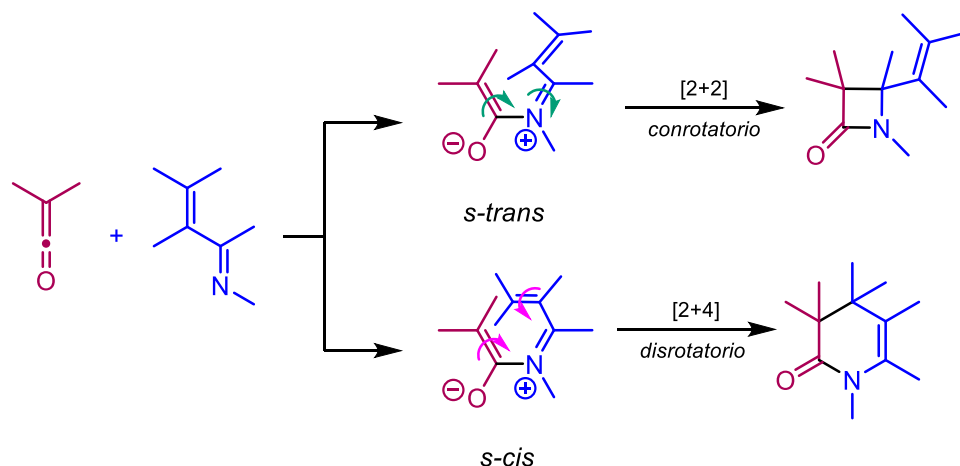
**Esquema 1-4.** Rutas mecanísticas propuestas para la formación de  $\beta$ -lactamas mediante la cicloadición de cetenas e iminas.

En otro proceso (Ruta III), el anión cloruro generado en el primer paso se adiciona al enlace iminio para formar el anión *N*- $\alpha$ -cloroalquilamida correspondiente, que lleva a cabo una ciclización a través de una

<sup>165</sup> Cossío, F. P.; Arrieta, A.; Sierra, M. A. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 925–936.



reacción SN2 intramolecular, que puede generar el producto *trans* como mayoritario bajo ciertas condiciones.<sup>166</sup>



Esquema 1-5. Periselectividad en la cicloadición de iminas  $\alpha, \beta$ -insaturadas y cetenas.

## 1.5. Antecedentes

Las interacciones ácido-base y los intercambios de óxido-reducción son los fenómenos más predominantes en todas las ramas de la química. Consecuentemente, los ácidos y las bases se encuentran dentro de los productos más importantes de la industria química. Sin embargo, estos pueden llegar a comportarse como contaminantes cuando se dispersan al medio ambiente o se desechan de manera inapropiada, dicho comportamiento es más común en la fase líquida (catálisis homogénea). Desde un punto de vista industrial, el uso de catalizadores heterogéneos (sólidos) resulta interesante ya que facilita la purificación de productos y simplifica la manipulación, recuperación y reutilización del sistema catalítico. Dentro de materiales que presentan basicidad incluyen  $\gamma$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, MgO, zeolitas e hidróxidos dobles laminares (LDH), los cuales han sido utilizados exitosamente en transformaciones orgánicas como son las reacciones de descarboxilación,<sup>167</sup> la síntesis de piranpirazoles,<sup>168</sup> reacciones de metilación<sup>169</sup> y condensaciones.<sup>170</sup> En este contexto, el hidróxido

<sup>166</sup> (a) Ojima I., Zuniga E.S., Seitz J.D. (2012) Advances in the Use of Enantiopure  $\beta$ -Lactams for the Synthesis of Biologically Active Compounds of Medicinal Interests. In: Banik B. (eds)  $\beta$ -Lactams: Unique Structures of Distinction for Novel Molecules. Topics in Heterocyclic Chemistry, vol 30. Springer, Berlin, Heidelberg. (b) Venturini, A.; Gonzalez, J. Mini. Rev. Org. Chem. **2006**, 3, 185–194.

<sup>167</sup> Ishihara, A.; Ishida, R.; Ogiyama, T.; Nasu, H.; Hashimoto, T. *Fuel Process. Technol.* **2017**, 161, 17–22.

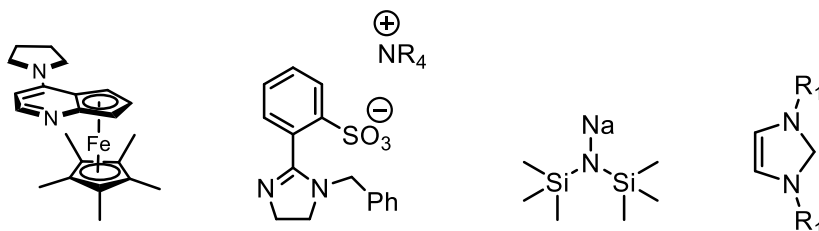
<sup>168</sup> Kshirsagar, S. W.; Patil, N. R.; Samant, S. D. *Synth. Commun.* **2011**, 41, 1320–1325.

<sup>169</sup> Li, Q.-M.; Zhang, M.; Wang, C.-M.; Zhu, Y.-A.; Zhou, X.-G.; Xie, Z.-K. *Mol. Catal.* **2018**, 446, 106–114.

<sup>170</sup> Appaturi, J. N.; Selvaraj, M.; Abdul Hamid, S. B. *Microporous Mesoporous Mater.* **2018**, 260, 260–269.

de magnesio y aluminio (MAH) se ha utilizado en la síntesis de amidas<sup>171</sup> y cumarinas,<sup>172</sup> reacciones de oxidación,<sup>173</sup> hidroxilación,<sup>174</sup> epoxidación de olefinas<sup>175</sup> y transesterificación.<sup>176</sup>

La síntesis de Staudinger es una metodología versátil para la obtención de  $\beta$ -lactamas, la cual procede en presencia de una base como catalizador; a lo largo de los años, se han desarrollado variantes catalíticas que buscan mejorar la estereoselectividad de la reacción, extender el uso de materias primas y simplificar las condiciones de reacción. Por ejemplo, la estereoselectividad de la reacción se ha controlado mediante el uso de organocatalizadores con carácter nucleofílico<sup>177</sup> en combinación con bases y condiciones de reacción suaves, **Figura 1-4**.



**Figura 1-4.** Catalizadores nucleofílicos utilizados en la síntesis de  $\beta$ -lactamas.

En lo que refiere a la síntesis de  $\beta$ -lactamas en presencia de materiales, en el (**Esquema 1-6**) se muestran algunos reportes. Thomas sintetizó  $\beta$ -lactamas a partir de análogos de ácido isonicótico en presencia de malla molecular (MS 3A) y  $\text{Et}_3\text{N}$ ; en esta metodología el papel de la malla molecular es la remoción del agua generada durante la reacción mientras que  $\text{Et}_3\text{N}$  cataliza la reacción.<sup>178</sup> Kendre reportó la síntesis de  $\beta$ -lactamas sustituidas con arilsulfonatos en presencia de  $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{K}_2\text{CO}_3$  e irradiación con microondas.<sup>179</sup> Avasthi implementó el uso de  $\text{Fe}_2\text{O}_3/\text{Al}_2\text{O}_3$  en combinación con  $\text{Et}_3\text{N}$  para la síntesis de  $\beta$ -lactamas derivadas de 1,2,4-triazoles y piridina; en esta metodología  $\text{Fe}_2\text{O}_3/\text{Al}_2\text{O}_3$  cataliza la formación de la imina.<sup>180</sup> Dichas

<sup>171</sup> Morales-Serna, J. A.; Jaime-Vasconcelos, M. Á.; García-Ríos, E.; Cruz, A.; Angeles-Beltrán, D.; Lomas-Romero, L.; Negrón-Silva, G. E.; Cárdenas, J. *RSC Adv.* **2013**, 3, 23046–23050.

<sup>172</sup> Ramani, A.; Chanda, B. M.; Velu, S.; Sivasanker, S. *Green Chem.* **1999**, 1, 163–165.

<sup>173</sup> Choudhary, V. R.; Dumbre, D. K.; Narkhede, V. S.; Jana, S. K. *Catal. Letters* **2003**, 86, 229–233.

<sup>174</sup> Zeng, H. Y.; Wang, Y. J.; Feng, Z.; You, K. Y.; Zhao, C.; Sun, J. W.; Liu, P. *Catal. Letters* **2010**, 137, 94–103.

<sup>175</sup> Ionescu, R.; Pavel, O. D.; Birjega, R.; Zăvoianu, R.; Angelescu, E. *Catal. Letters* **2010**, 134, 309–317.

<sup>176</sup> Tantirungrotechai, J.; Chotmongkolsap, P.; Pohmakotr, M. *Microporous Mesoporous Mater.* **2010**, 128, 41–47.

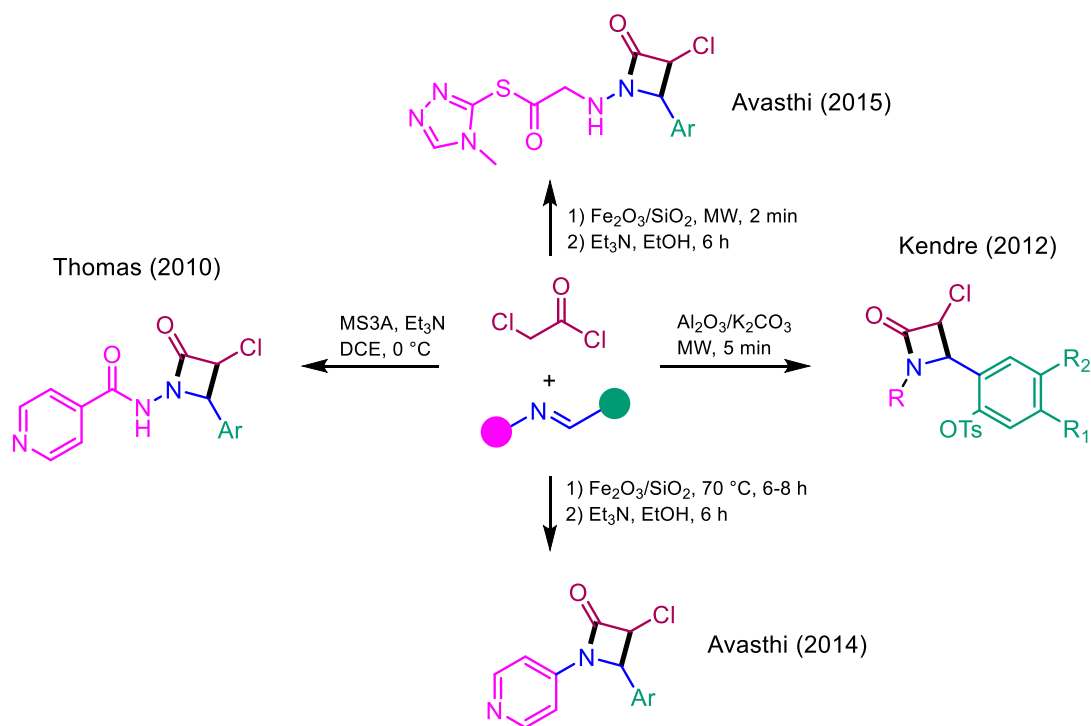
<sup>177</sup> (a) Hodous, B. L.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 1578–1579. (b) Lee, E. C.; Hodous, B. L.; Bergin, E.; Shih, C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 11586–11587. (c) Weatherwax, A.; Abraham, C. J.; Lectka, T. *Org. Lett.* **2005**, 7, 3461–3463. (d) Sereda, O.; Wilhelm, R. *Synlett* **2007**, 19, 3032–3036. (e) Hans, M.; Wouters, J.; Demonceau, A.; Delaude, L. *Chem. - A Eur. J.* **2015**, 21, 10870–10877.

<sup>178</sup> Thomas, A. B.; Paradkar, O.; Nanda, R. K.; Tupe, P. N.; Sharma, P. A.; Badhe, R.; Kothapalli, L.; Banerjee, A.; Hamane, S.; Deshpande, A. *Green Chem. Lett. Rev.* **2010**, 3, 293–300.

<sup>179</sup> Kendre, B. V.; Landge, M. G.; Bhusare, S. R. *Open J. Med. Chem.* **2012**, 2, 98–104.

<sup>180</sup> (a) Avasthi, K.; Yadav, R.; Khan, T. *J. Applicable Chem.* **2014**, 3, 1899–1906. (b) Avasthi, K.; Yadav, R.; Bohre, A. *Eur. Chem. Bull.* **2015**, 4, 268–274.

transformaciones proceden, en su mayoría, en presencia de una base orgánica (Et<sub>3</sub>N) como catalizador. Sin embargo, no se encuentran reportes de metodologías sintéticas para la obtención de azetidín-2-onas catalizadas únicamente por materiales. A continuación, se plantea el desarrollo de una metodología para la síntesis de azetidín-2-onas con tal enfoque.



**Esquema 1-6.** Síntesis de β-lactamas en presencia de materiales.

---

## 2. OBJETIVOS

---

### Objetivo general

Desarrollar una metodología eficiente para la síntesis de azetidín-2-onas a partir de cloruros de acilo e iminas haciendo uso de catalizadores heterogéneos que presenten basicidad, es decir, en ausencia de aminas; y en combinación con irradiación con microondas.

### Objetivos particulares

- 1) Sintetizar los catalizadores heterogéneos mediante protocolos reportados en la literatura.
- 2) Optimizar las condiciones de reacción para síntesis de azetidín-2-onas en una reacción modelo tomado en consideración: disolvente, temperatura, tiempo de reacción y catalizador.
- 3) Sintetizar las iminas requeridas mediante la condensación de los aldehídos y las aminas comerciales correspondientes.
- 4) Evaluar los límites y alcances de reacción con las iminas sintetizadas y distintos halogenuros de acilo.
- 5) Evaluar la factibilidad de recuperación y reutilización del catalizador heterogéneo bajo condiciones de reacción óptimas.

---

### **3. HIPÓTESIS**

---

La obtención de azetidín-2-onas mediante la síntesis de Staudinger podría realizarse en ausencia de bases orgánicas mediante su reemplazo con catalizadores heterogéneos básicos.

---

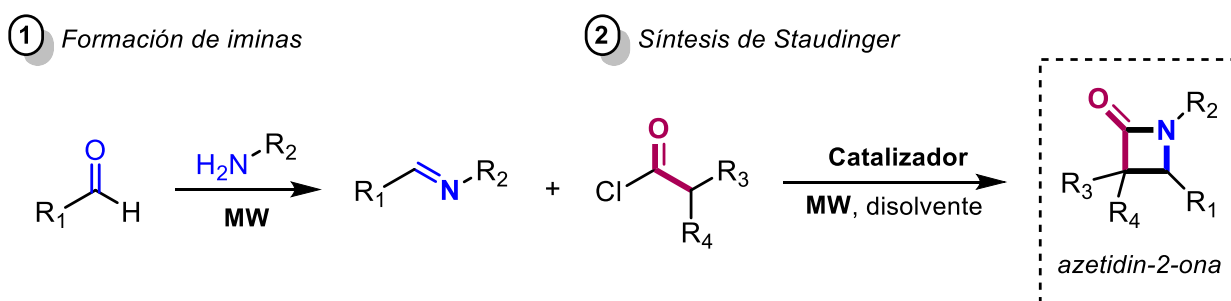
### **4. JUSTIFICACIÓN**

---

Las interacciones ácido-base son, junto con los procesos redox, los fenómenos más relevantes en todos los campos de la Química. Industrialmente, los ácidos y las bases son los más utilizados puesto que catalizan un sin número de transformaciones químicas. Sin embargo, en su mayoría funcionan como catalizadores homogéneos, que presentan problemas de recuperación y reutilización, sin mencionar las dificultades operacionales y los riesgos ambientales. El desarrollo de catalizadores alternativos sólidos igualmente eficientes es prioritario en el diseño de nuevas metodologías sintéticas bajo los principios de la química verde.

## 5. METODOLOGÍA GENERAL

La propuesta para la síntesis de azetidín-2-onas o  $\beta$ -lactamas contempla dos pasos de reacción: 1) la síntesis de iminas mediante la condensación de aldehídos y aminas mediante irradiación con microondas y 2) la reacción entre iminas y cloruros de ácido (síntesis de Staudinger) en presencia de una base, en este caso, distintos catalizadores heterogéneos como  $\gamma$ - $\text{Al}_2\text{O}_3$ , MgO e hidróxido de magnesio y aluminio (MAH). Una vez determinadas las condiciones de reacción se evalúan los límites y alcances de la metodología desarrollada.<sup>181</sup> La última etapa corresponde a la recuperación y reutilización del catalizador heterogéneo.



Esquema 5-1. Metodología general para la síntesis de azetidín-2-onas.

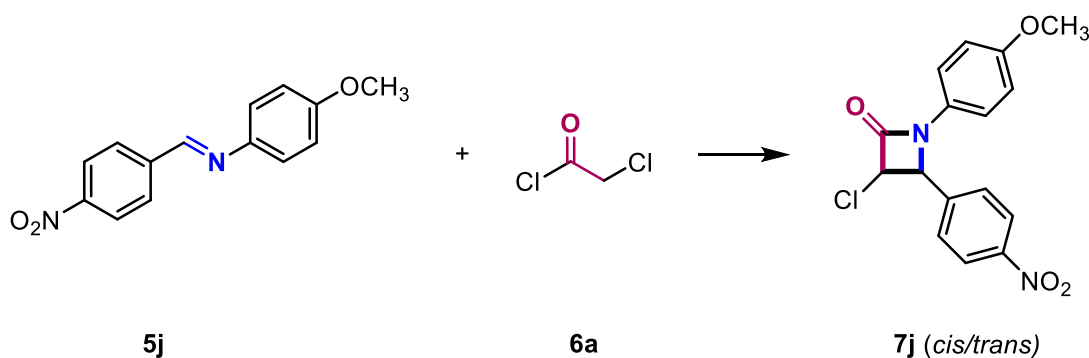
<sup>181</sup> Cruz Cabrera, F. J. Tesis de licenciatura "Uso de MgO/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> e irradiación de microondas en la síntesis de 2-azetidínonas", 2016, IPN-UG.

## 6. RESULTADOS

### 6.1. Optimización

Como sistema modelo para la síntesis de azetidín-2-onas, se estudió la reacción entre la *N*-(4-nitrobenzilideno)-4-metoxianilina (**5j**) y el cloruro de cloroacetilo (**6a**), **Tabla 6-1**. La factibilidad de la reacción se estudió bajo calentamiento convencional e irradiación con microondas. Se evaluaron los disolventes MeCN, PhMe, DMF y THF a distintas temperaturas (65, 70 y 150 °C) y tiempos de reacción (2-130 min), esto en ausencia y presencia de distintos catalizadores heterogéneos.

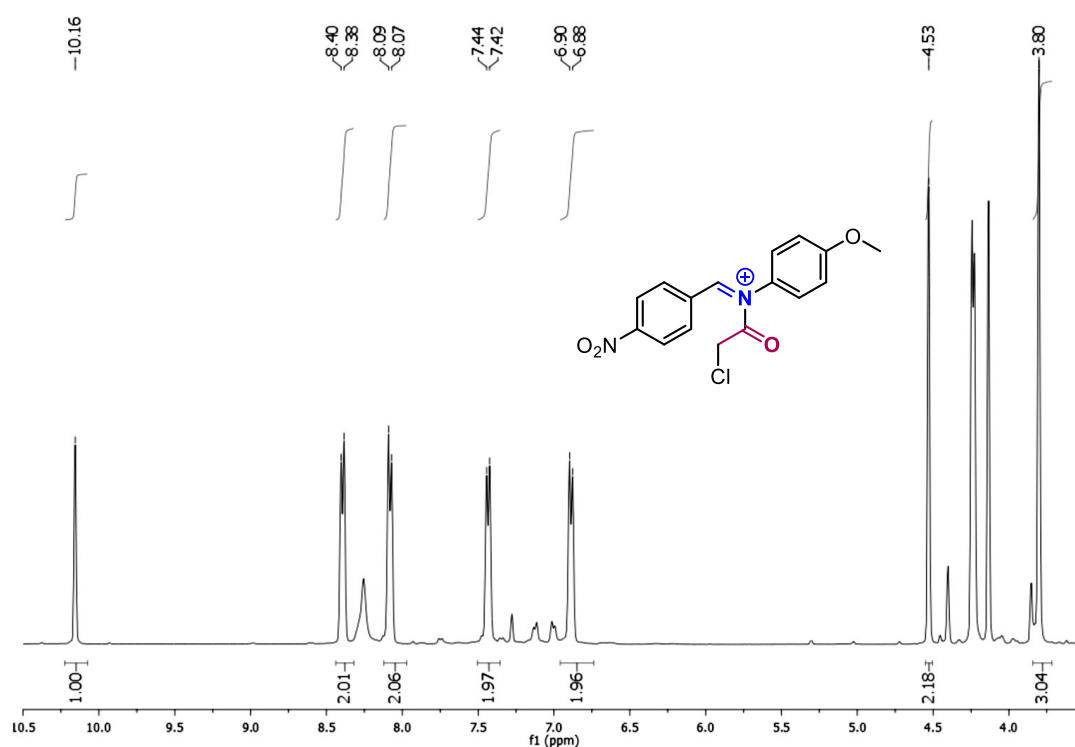
**Tabla 6-1.** Reacción modelo para la síntesis de azetidín-2-onas.



Ensayo	Disolvente	Catalizador	T (°C)	t	<i>cis</i> / <i>trans</i> <sup>b</sup>	Rendimiento (%) <sup>c</sup>
1 <sup>d</sup>	THF	--	65	30 min	--	trazas <sup>g</sup>
2 <sup>d</sup>	MeCN	--	150	2.0 h	--	49 <sup>g</sup>
3 <sup>d</sup>	PhMe	--	150	2.0 h	--	38 <sup>g</sup>
4 <sup>d</sup>	DMF	--	150	2.5 h	--	65 <sup>g</sup>
5 <sup>d</sup>	---	--	150	3.0 h	--	37 <sup>g</sup>
6 <sup>d, e</sup>	DMF	TEA	150	2.0 h	45/55	33
7 <sup>g</sup>	DMF	MgO	150	2.0 h	52/48	61
8 <sup>g</sup>	DMF	γ-Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	150	2.0 h	trazas	trazas
9 <sup>g</sup>	DMF	MAH	150	2.0 h	53/47	76
10 <sup>f</sup>	DMF	MAH	150	2 min	52/48	95
11 <sup>f</sup>	DMF	MAH	100	2 min	52/48	50
12 <sup>f</sup>	DMF	MAH	70	2 min	52/48	30

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: **5j** (0.2 mmol), **6a** (0.21 mmol, 1.2 equiv.) <sup>b</sup> La proporción *cis*/*trans* fue determinada a partir de los espectros de RMN de <sup>1</sup>H y GC-MS del crudo de reacción. <sup>c</sup> Rendimiento base pura. <sup>d</sup> Calentamiento convencional. <sup>e</sup> 10% mol de base. <sup>f</sup> En sistema abierto con 10% p/p de material inorgánico. <sup>g</sup> Intermedio de *N*-acilación.

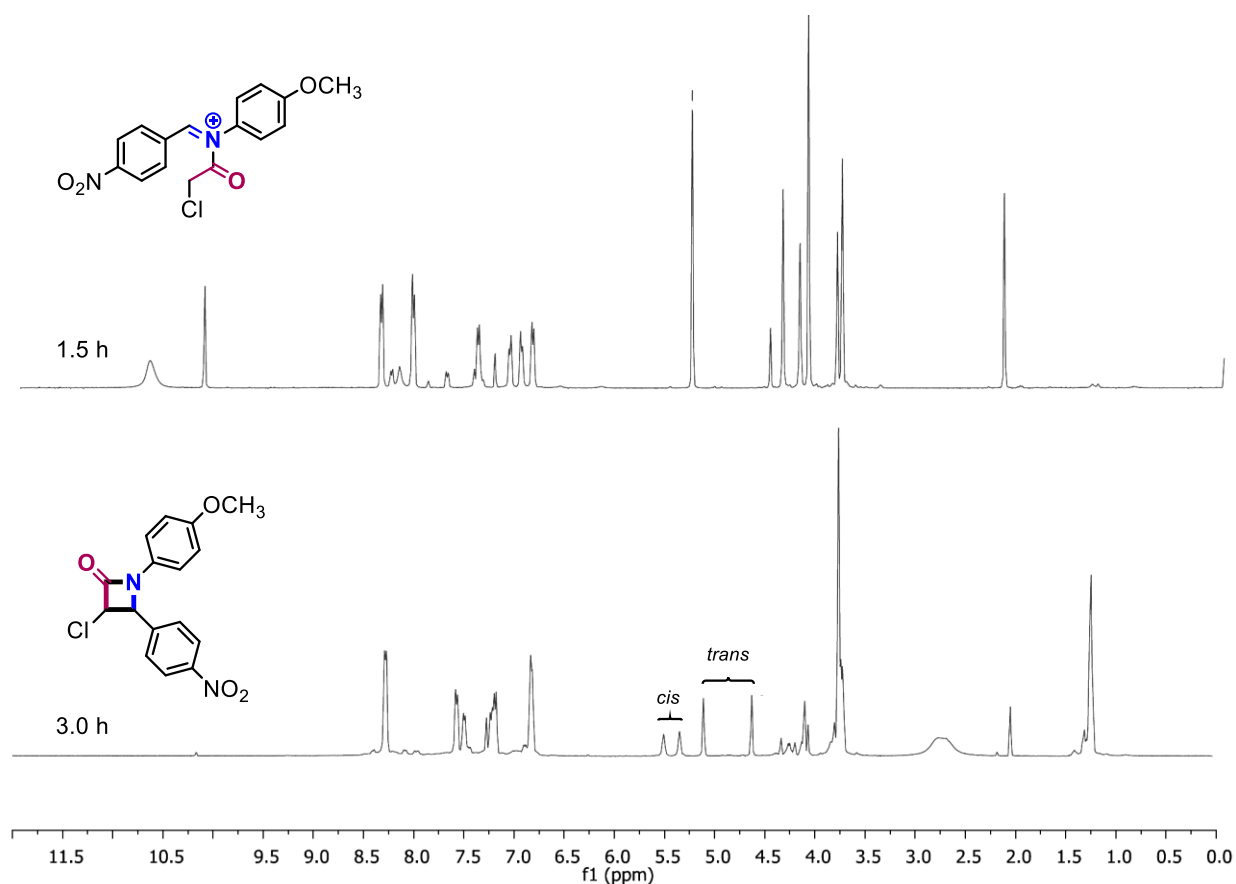
Primero, se estudió la generación de la azetidín-2-ona **7j** en distintos disolventes y en ausencia de catalizador (ensayos 1-4), bajo calentamiento convencional. Se observó, mediante el análisis espectroscópico de los crudos de reacción, la formación exclusiva del intermedio de N-acilación de la imina **5j**. Cuando la reacción se realizó en ausencia de disolvente y catalizador (ensayo 5) se observó el mismo comportamiento. MeCN y DMF resultaron los disolventes más eficientes en esta transformación. En la **Figura 6-1**, se muestra el espectro de RMN  $^1\text{H}$  de tal intermedio en un crudo de reacción. Lo anterior, concuerda con lo reportado en la literatura, consultar **Esquema 1-4**. Se continuó con DMF como disolvente, siendo este último favorable para el primer paso de reacción. Posteriormente, se catalizó la formación de la azetidín-2-ona **7j** con la adición de  $\text{Et}_3\text{N}$  como referencia (ensayo 6). En la **Figura 6-2**, se muestran los espectros de RMN  $^1\text{H}$  del crudo de reacción correspondiente a un tiempo de 90 min dónde el intermedio de N-acilación es el producto mayoritario; y a 180 min dónde se aprecian señales entre 4.25-4.75 ppm que corresponden a los isómeros *cis* y *trans* de la azetidín-2-ona **7j**, el rendimiento de la reacción fue del 33%.



**Figura 6-1.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del intermedio de N-acilación.

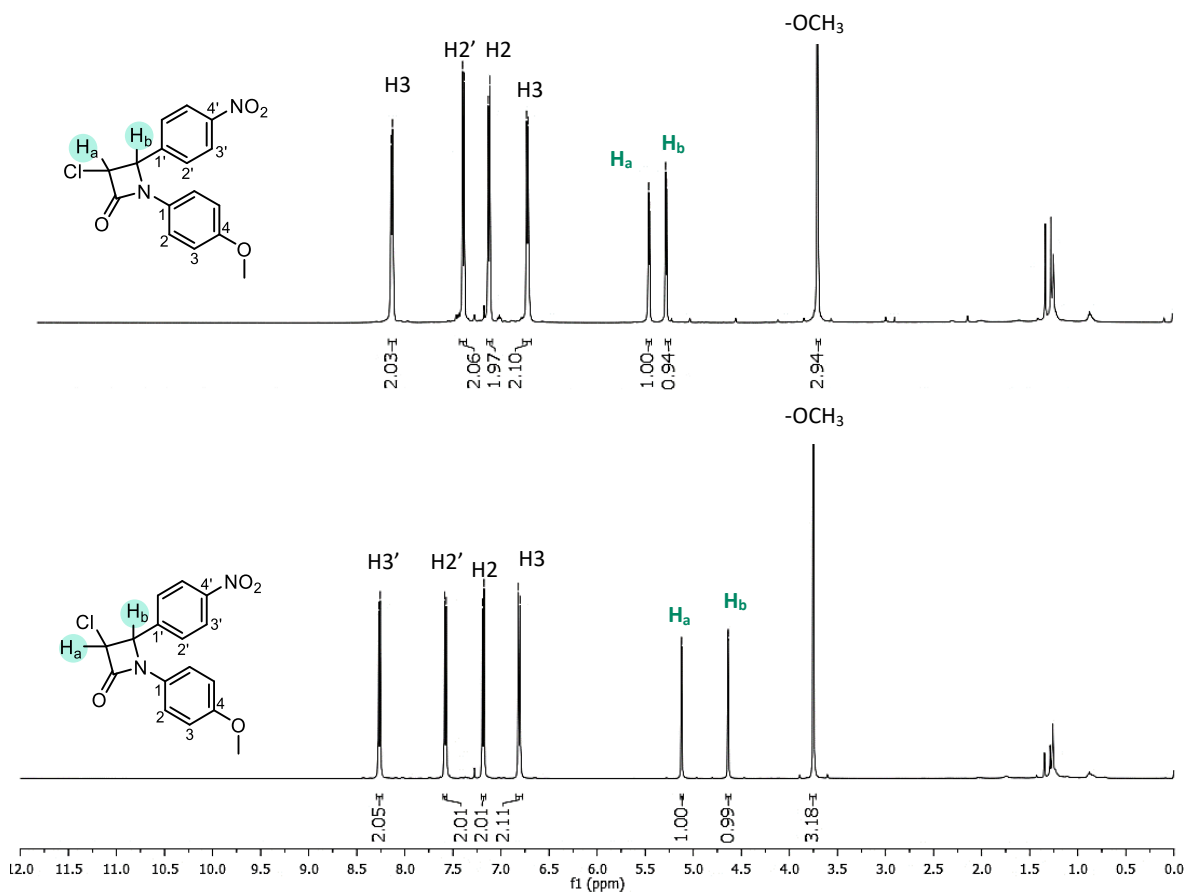


A continuación, se evaluaron los catalizadores heterogéneos (ensayos 7-12). Se encontró que el óxido de magnesio (MgO) es ligeramente activo (ensayo 7) con 61% de rendimiento mientras que la  $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$  resultó ser inactiva (ensayo 8). Cuando se utilizó el hidróxido de magnesio y aluminio (MAH) bajo las mismas condiciones de reacción, se observó un aumento en el rendimiento hasta 76% (ensayo 9). Los estudios continuaron en torno al catalizador MAH; se procedió a utilizar como fuente de energía irradiación con microondas (150 °C, 300 W) y se logró disminuir el tiempo de reacción de 2 h a 2 min con un rendimiento superior, 95% (ensayo 10). Finalmente, se estudió el efecto de la disminución de la temperatura (70 y 100 °C), que resultó en la reducción del rendimiento (ensayos 11 y 12). Las condiciones de reacción óptimas para la síntesis de la azetidina-2-ona **7j** corresponden al ensayo 10; DMF como disolvente, MAH como catalizador (10% p/p) e irradiación con microondas a 150 °C (300 W) en un tiempo de 2 min.

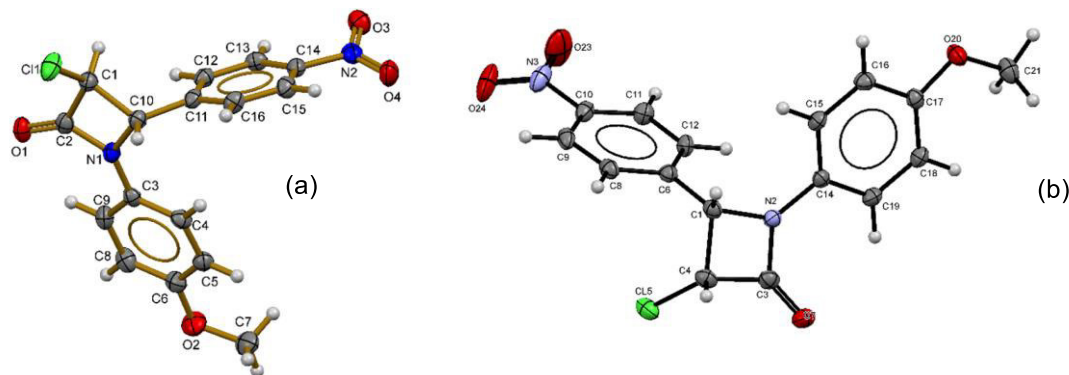


**Figura 6-2.** Espectros de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de la reacción entre **5j** y cloruro de cloroacetilo en presencia de Et<sub>3</sub>N a 1.5 h y 3.0 h.

En la **Figura 6-3**, se muestra una comparación de los espectros de RMN  $^1\text{H}$  de los isómeros *cis* y *trans* de **7j**, las constantes de acoplamiento determinadas corresponden a 5.2 y 1.8 Hz respectivamente. Se reafirmó mediante la técnica de difracción de rayos X de monocristal, la obtención de los dos isómeros del compuesto **7j**; el ángulo diedro medido para el isómero *cis* fue de  $0^\circ$  mientras que el para el isómero *trans* fue de  $139.9^\circ$ , **Figura 6-4**.



**Figura 6-3.** Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de los isómeros *cis* y *trans* de la azetidin-2-ona **7j**.

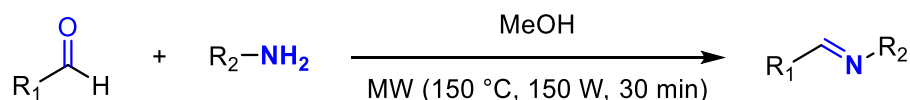


**Figura 6-4.** Diagrama ORTEP del compuesto **7j**: (a) isómero *trans* y (b) isómero *cis*.

## 6.2. Síntesis de materias primas: iminas e iminoésteres

Una vez optimizadas las condiciones de reacción para la síntesis de azetidín-2-onas se prepararon diferentes iminas e iminoésteres<sup>182</sup> de acuerdo protocolos reportados en la literatura. En la **Tabla 6-2**, se muestran los rendimientos obtenidos.

**Tabla 6-2.** Síntesis de iminas bajo irradiación con microondas.



Ent.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	5 (%) <sup>b</sup>
1	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>5a</b> (93)
2	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>5b</b> (90)
3	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>5c</b> (84)
4	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>5d</b> (87)
5	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>5e</b> (88)
6	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>5f</b> (91)
7	3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>5g</b> (79)
8	2-tienil	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>5h</b> (79)
9	2-furanil	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>5i</b> (76)
10	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>5j</b> (94)
11	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>5k</b> (89)
12	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>5l</b> (76)
13	2,4-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>5n</b> (83)
14	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH=CH	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>5o</b> (78)
15	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub> O <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub>	<b>5p</b> (99)
16	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub> O <sub>2</sub> C(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	<b>5q</b> (86)

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: anilina (4.0 mmol), aldehído (4.4 mmol, 1.1 equiv.) y MeOH (3.0 mL) en sistema abierto.

<sup>b</sup> Rendimiento base pura.

<sup>182</sup> Abdel-Magid, A. F.; Carson, K. G.; Harris, B. D.; Maryanoff, C. A.; Shah, R. D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3849–3862.

### 6.3. Límites y alcances de la reacción

Se procedió a evaluar el alcance de la reacción con una variedad de iminas, **Tabla 6-3**. La presencia de grupos aromáticos no afectó el rendimiento. Todas las iminas resultaron ser excelentes sustratos a pesar de la presencia de grupos electrodonadores o electroattractores. El rendimiento encontrado en diferentes cloruros de acetilo depende de la electronegatividad del sustituyente en posición  $\alpha$  al carbonilo. Se obtuvo una mezcla de productos *cis/trans* que concuerda con lo descrito en la literatura. La proporción *cis/trans* se determinó por RMN  $^1\text{H}$  y GC-MS del crudo de reacción. En general, se observó una ligera diastereoselectividad para las iminas con grupos electrodonadores hacia el isómero *trans*. Por otro lado, la presencia de grupos electroattractores en el fragmento aromático resultó en un mayor rendimiento del isómero *cis*. De igual forma, las azetidín-2-onas N-sustituídas por los grupos acetato (**7p**) y hexanoato (**7q**) se obtuvieron con buenos rendimientos y sorprendentemente solo se generó el isómero *trans* (ensayos 15 y 16). Con la presencia de dos átomos de cloro, la transformación hacia la azetidín-2-ona fue cuantitativa (ensayos 18-20). El rendimiento disminuyó cuando se utilizó un cloruro de acetilo con un grupo acetoxilo como sustituyente. Esta transformación requirió tiempos de reacción prolongados lo que llevó a la hidrólisis de la imina y generación de subproductos.

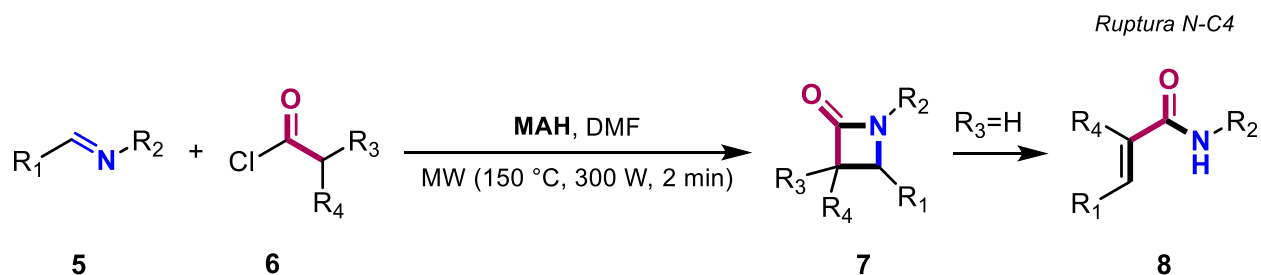
Durante la evaluación de la imina **5b** (ensayo 2), se observó la formación de un producto distinto a los isómeros *cis-trans* esperados. Tal compuesto (**8b**), se aisló mediante cromatografía en columna y se caracterizó por las técnicas de RMN y difracción de rayos X de monocristal; se identificó como el producto de apertura del anillo de azetidín-2-ona a través del enlace N-C4, **Figura 6-5**. Como se describió en la **sección 1.4**, el anillo de azetidín-2-ona es altamente reactivo y propenso a llevar a cabo aperturas de anillo, esto depende de los efectos electrónicos de los sustituyentes y las condiciones de reacción. La disociación del enlace N-C4 normalmente procede mediante hidrogenólisis cuando el sustituyente en la posición 4 es un grupo arilo.<sup>183</sup> Otra metodología es la transferencia electrónica fotoinducida.<sup>184</sup> Esta ruptura también puede presentarse cuando el sustituyente en C4 no es arilo, como en la reacción 4-formilactamas y 2-(trimetilsilil)tiazol.<sup>185</sup> El comportamiento mostrado por el material MAH resultó ser distinto al reportado previamente.

<sup>183</sup> Banik, B. K.; Barakat, K. J.; Wagle, D. R.; Manhas, M. S.; Bose, A. K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5746–5753.

<sup>184</sup> Pérez-Ruiz, R.; Sáez, J. A.; Jiménez, M. C.; Miranda, M. A. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 8428–8432.

<sup>185</sup> Alcaide, B.; Almendros, P.; Redondo, M. C. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1765–1767.

**Tabla 6-3.** Síntesis de azetidín-2-onas: límites y alcances de la reacción.



Ent.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Rel. ( <i>cis/trans</i> ) <sup>a</sup>	7 ( <i>cis/trans</i> , %) <sup>b</sup>	8 (%)
1	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	Cl	<b>7a</b> (43/57)	40/52	n. d. <sup>c</sup>
2	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	Cl	<b>7b</b> (40/60)	36/53	10
3	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	Cl	<b>7c</b> (55/45)	47/38	n.d. <sup>c</sup>
4	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	Cl	<b>7d</b> (42/58)	39/54	n.d. <sup>c</sup>
5	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	Cl	<b>7e</b> (49/51)	29/29	25
6	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	Cl	<b>7f</b> (43/57)	25/33	34
7	3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	Cl	<b>7g</b> (63/37)	55/32	n.d. <sup>c</sup>
8	2-tienil	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	Cl	<b>7h</b> (51/49)	22/22	39
9	2-furanil	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	Cl	<b>7i</b> (0/0)	0	40
10	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	Cl	<b>7j</b> (59/41)	55/40	n.d. <sup>c</sup>
11	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	Cl	<b>7k</b> (40/60)	46/31	12
12	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	Cl	<b>7l</b> (53/47)	46/40	n.d. <sup>c</sup>
13	2,4-ClC <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	Cl	<b>7n</b> (74/26)	42/43	n.d. <sup>c</sup>
14	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH=CH	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	Cl	<b>7o</b> (47/53)	26/32	38
15	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub> O <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub>	H	Cl	<b>7p</b> (0/100)	0/82	n.d. <sup>c</sup>
16	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub> O <sub>2</sub> C(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	H	Cl	<b>7q</b> (0/100)	0/80	n.d. <sup>c</sup>
17	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Cl	Cl	<b>7r</b> (99)	91	0
18	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Cl	Cl	<b>7s</b> (99)	83	0
19	2,4-ClC <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Cl	Cl	<b>7t</b> (98)	89	0
20	2,4-ClC <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	Br	<b>7u</b> (55/45)	38/32	n.d. <sup>c</sup>
21	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	Br	<b>7m</b> (65/35)	36/19	n.d. <sup>c</sup>
22	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	OAc	<b>7v</b> (54/46)	12/10	n.d. <sup>c</sup>

<sup>a</sup> La proporción *cis/trans* fue determinada a partir de espectros de RMN de <sup>1</sup>H y GC-MS del crudo de reacción.

<sup>b</sup> Rendimiento base pura. <sup>c</sup> No detectado.

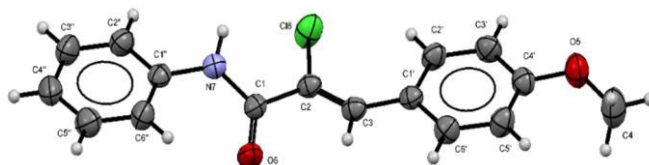


Figura 6-5. Diagrama ORTEP del compuesto de apertura del enlace N-C4 del compuesto **7b**.

Cabe mencionar que también se observaron rendimientos bajos en las ensayos 5,6,8,9,11 y 14, atribuidos a la formación del producto de apertura **8**, generado por la disociación del enlace N1-C4. En la Figura 6-6, se muestran los productos de apertura obtenidos con sus respectivos rendimientos. Sin embargo, no se observó una tendencia clara en los rendimientos de reacción en lo referente a la naturaleza electrónica de los sustituyentes.

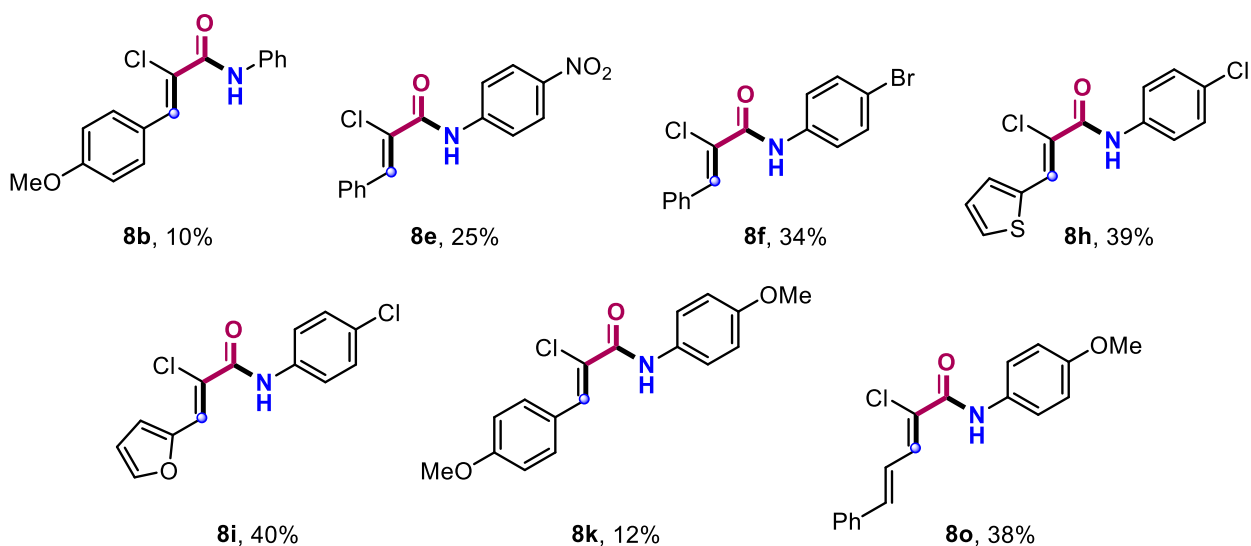
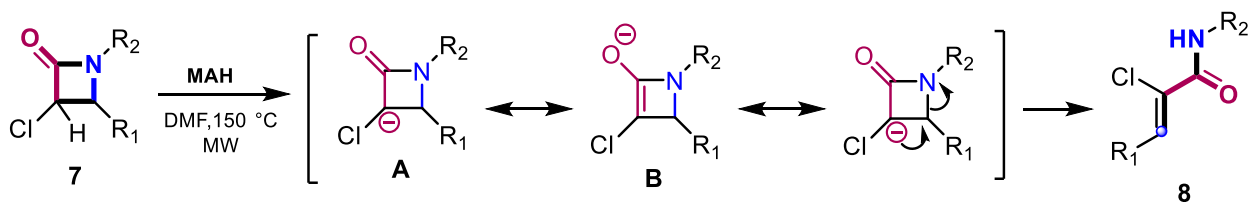


Figura 6-6. Productos de apertura de azetidionas a través del enlace N-C4 catalizada por el MAH.

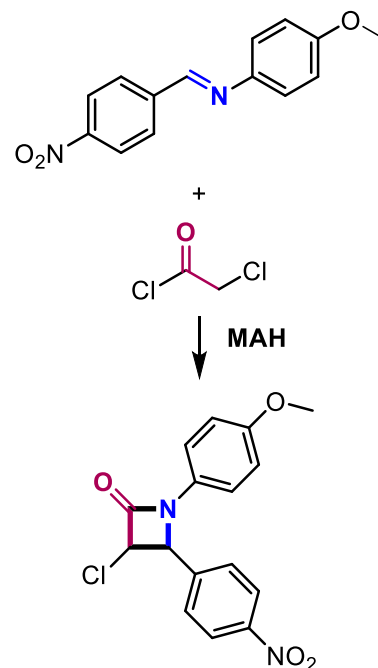
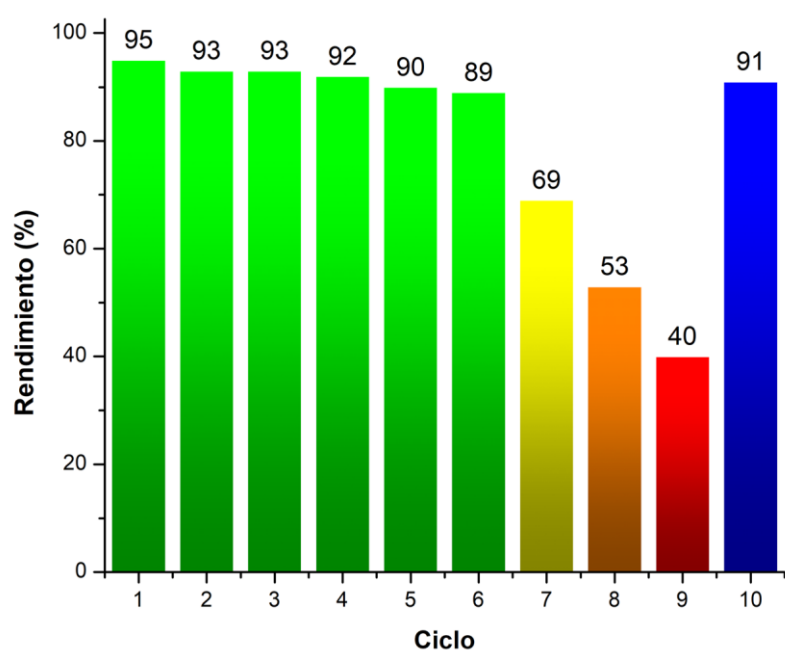
En el Esquema 6-1, se muestra una propuesta del mecanismo de reacción para la apertura de azetidionas a través del enlace N-C4; las características básicas del hidróxido de magnesio y aluminio (MAH) son responsables de la activación del protón  $\alpha$  al grupo carbonilo, la cual es estabilizada por las estructuras resonantes (A $\leftrightarrow$ B) para luego generar el producto de apertura.



Esquema 6-1. Apertura del anillo de azetidionas catalizada por MAH.

## 6.4. Reutilización del catalizador

Finalmente, se estudió la posibilidad de recuperación y reutilización del sistema catalítico MAH. Para ello, se tomó como modelo la reacción entre la imina **5j** y el cloruro de cloroacetilo **6a**, se procedió bajo condiciones óptimas. El progreso de la reacción fue monitoreado por CCF, RMN  $^1\text{H}$  y GC-MS, **Esquema 6-2**. Una vez que se completó el primer ciclo de reacción, el catalizador MAH fue recuperado mediante filtración a vacío y lavado con diclorometano. El catalizador recuperado se reutilizó directamente sin la necesidad de secarse en la estufa. Este se reutilizó hasta seis veces sin cambios significativos en la actividad catalítica. El rendimiento de **7j** determinado en el sexto ciclo por GC-MS fue del 89%. La actividad catalítica disminuyó dramáticamente en noveno ciclo (40%). Sin embargo, la actividad catalítica pudo regenerarse mediante un lavado más eficiente con agua destilada y secado en la estufa a 120 °C por 10 min antes de volverse a utilizar, el rendimiento determinado fue del 91%.



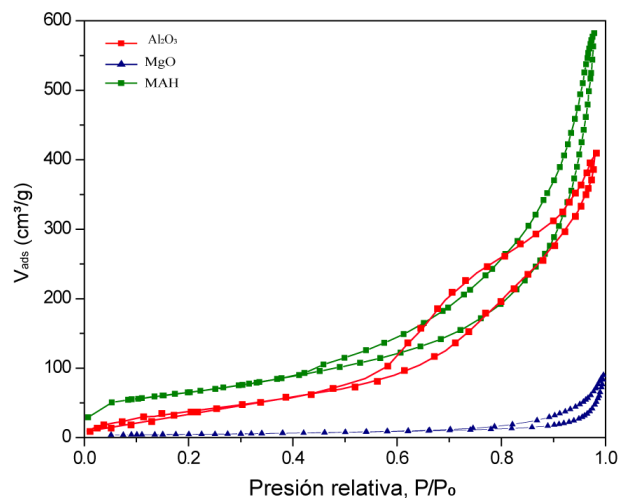
**Esquema 6-2.** Reutilización del catalizador MAH. Condiciones de reacción: **5j** (0.2 mmol), **6a** (0.21 mmol), MAH 10% (p/p), DMF (3.0 mL) en sistema abierto (150 °C, 300 W, 2 min). La conversión fue calculada a partir del análisis de los crudos de reacción por GC-MS.

## 6.5. Caracterización de los catalizadores heterogéneos

Los catalizadores utilizados en la síntesis de azetidin-2-onas se sintetizaron mediante los métodos de precipitación y co-precipitación. Las propiedades texturales de los mismos fueron determinadas mediante fisisorción de N<sub>2</sub> a 77K. El área superficial determinada por el método de BET para el hidróxido de magnesio y aluminio MAH fue de 232 m<sup>2</sup>/g, mientras que la del MgO fue de 45 m<sup>2</sup>/g y la de la  $\gamma$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> de 190 m<sup>2</sup>/g, **Tabla 6-4**. En general, se observa que las propiedades texturales del material MAH son superiores; sin embargo, no hay una correlación entre estas y la reactividad estudiada. En la **Figura 6-7** se muestran las isotermas de adsorción-desorción de N<sub>2</sub> para los materiales sintetizados, presentan isotermas del tipo IV y lazos de histéresis H2 que se atribuye a poros tipo tintero.

**Tabla 6-4.** Propiedades texturales de los catalizadores heterogéneos utilizados.

	Material	S <sub>BET</sub> (m <sup>2</sup> /g)	D <sub>p</sub> (nm)	V <sub>p</sub> (cm <sup>3</sup> /g)
1	MgO	45	4.4	0.26
2	$\gamma$ -Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	190	1.0	0.51
3	MAH	232	7.5	0.60



**Figura 6-7.** Isotermas de adsorción-desorción de N<sub>2</sub> de los catalizadores heterogéneos.

La microscopía electrónica de barrido (SEM) y la microscopía electrónica de transmisión revelaron el carácter amorfo de MAH, sus partículas presentan una morfología fibrilar con un tamaño inferior a 1.0  $\mu$ m, **Figura 6-8**. De acuerdo con el análisis de difracción de rayos X de polvos, **Figura 6-7**, la fase predominante en MAH es



la boehmita (JCPDS 21-307), que es un oxihidróxido de aluminio. Los patrones de difracción para MgO y  $\gamma$ - $\text{Al}_2\text{O}_3$  concuerdan con JCPDS No.78-0430 y No. 10-0425 respectivamente.

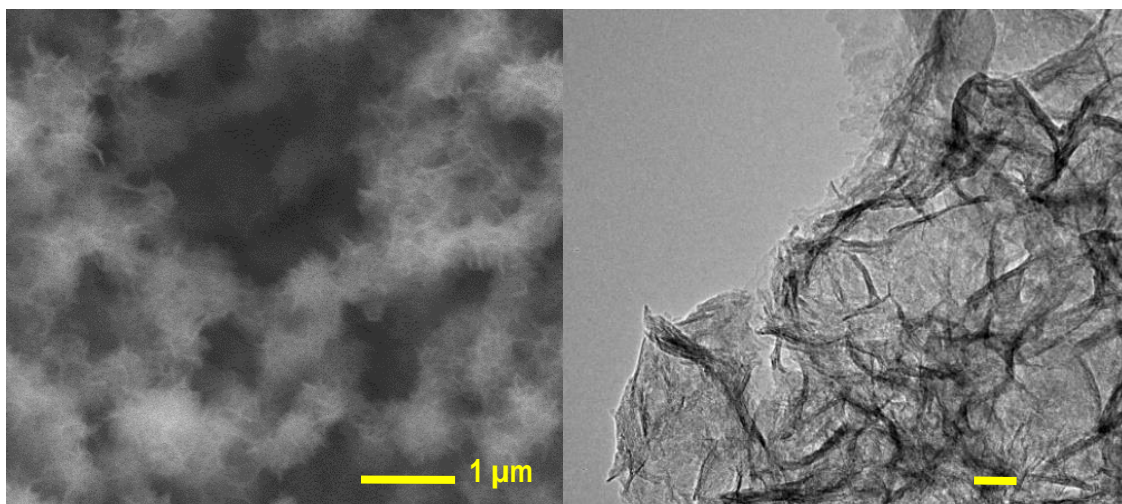


Figura 6-8. (a) Microscopía SEM y (b) TEM de MAH.

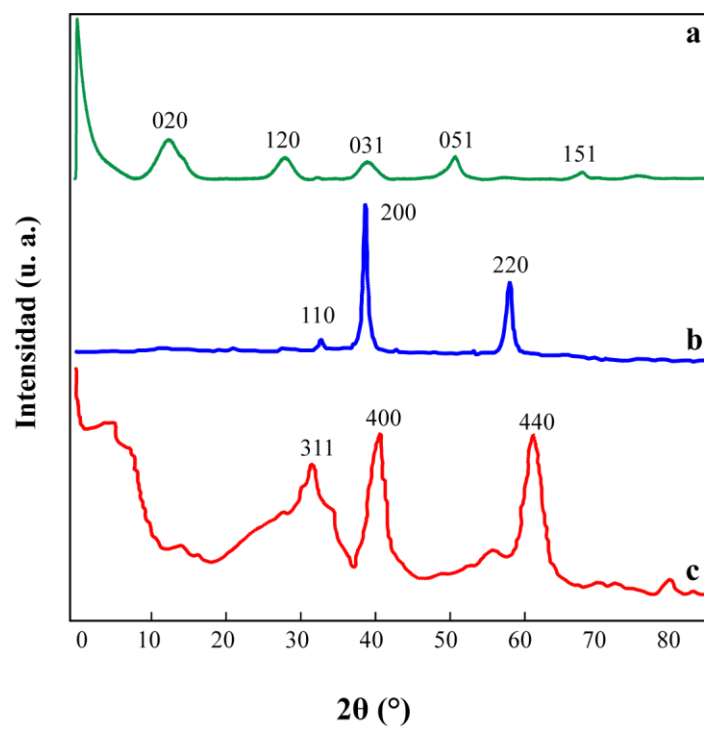
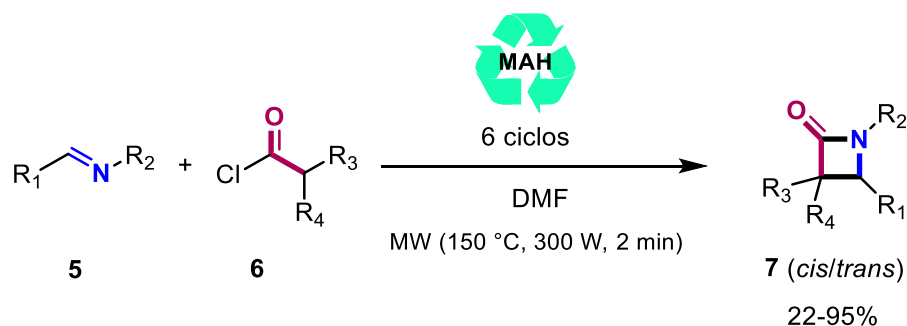


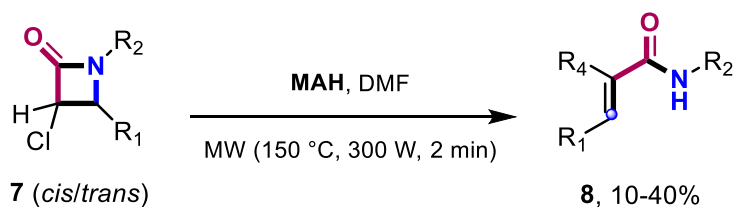
Figura 6-9. Patrones de difracción de rayos X de los materiales (a) MAH, (b) MgO y (c)  $\gamma$ - $\text{Al}_2\text{O}_3$ .

## 7. CONCLUSIONES

El uso del hidróxido de aluminio y magnesio (MAH) como catalizador resultó en el desarrollo de una estrategia eficiente y benigna para el medio ambiente en la síntesis de azetidín-2-onas sin el uso de bases orgánicas. Dicha metodología, ofrece varias ventajas que incluyen altos rendimientos, tiempos de reacción cortos, bajo costo y un perfil de reacción relativamente limpio. La síntesis del catalizador utilizado es simple y puede reutilizarse hasta seis veces sin un decremento significativo de actividad. Subsecuentemente, la recuperación del catalizador se caracterizó por la fácil regeneración de la actividad catalítica.

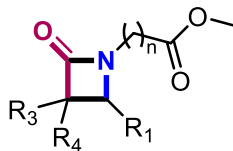


Además, el catalizador MAH promovió de apertura del anillo de azetidín-2-onas a través del enlace N-C4, una transformación que no ha sido reportada bajo condiciones de reacción similares.

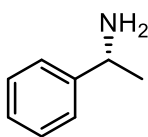


## 8. PERSPECTIVAS

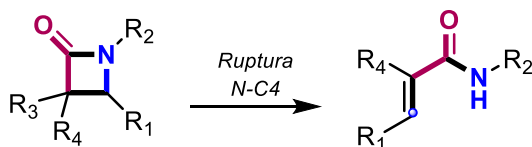
- La evaluación del catalizador MAH en otras transformaciones orgánicas.
- Extender la síntesis de azetidín-2-onas a partir de iminoésteres.



- Uso de aminas quirales en la síntesis de las iminas y posterior transformación en azetidín-2-onas.



- Determinar las condiciones de reacción óptimas para llevar a cabo la ruptura del enlace N-C4 en azetidín-2-onas.



---

## 9. EXPERIMENTACIÓN

---

### 9.1. Métodos Generales

La irradiación con microondas se realizó en un aparato Discover SP CEM. El progreso de la reacción fue monitoreado con cromatografía en capa fina (CCF) con placas sílice gel (60 F/UV254) soportadas en aluminio de 0.2 mm de grosor y mezclas de AcOEt/hexano como eluyente. La visualización se realizó con luz ultravioleta y I<sub>2</sub>. Los productos se purificaron por cromatografía en columna sobre sílice gel (60 o 230-400 mallas). Los espectros de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C se adquirieron a 23 °C ya sea en un equipo Varian Gemini de 200 ó 300 MHz o Bruker Ultrashield de 500 o 600 MHz en cloroformo deuterado (CDCl<sub>3</sub>) o dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-*d*<sub>6</sub>). Los datos están reportados en el siguiente orden: desplazamiento químico ( $\delta$ ), multiplicidad [s (singulete), d (doblete), t (triplete), q (cuadruplete), quin (quintuplete), sex (sextuplete), hep (heptuplete), m (multiplete)], constante de acoplamiento (*J*, Hz) e integral. El desplazamiento químico se reporta en partes por millón (ppm) relativo al tetrametilsilano (TMS), CDCl<sub>3</sub> o DMSO-*d*<sub>6</sub>. Los puntos de fusión se determinaron en un aparato digital Electrothermal 90100. Los espectros de masas de alta resolución (HRMS) con la técnica de ionización electrospray en un espectrómetro de masas Bruker QTOF. Los datos difracción de rayos de monocristal se colectaron en un difractor Oxford Diffraction Gemini 'A' con un detector de área CCD. Las muestras analizadas por fisisorción de nitrógeno se secaron a 120 °C por 12 h, se desgasificaron a 200 °C bajo flujo de nitrógeno por 3 h y examinadas a 77 K en un equipo Micromeritics Tristar II Plus 3030. El área específica se determinó con el método de Brunauer-Emmett-Teller (BET) en un rango de 0.05-0.3 de presión relativa  $P/P_0$ . El análisis por difracción de rayos X de polvos se realizó en un difractor PaNalytical X Pert Pro MRD con fuente de irradiación de Cu K $\alpha$ . La morfología de las partículas se analizó por TEM en un microscopio JEOL JEM-100S y SEM en un microscopio JEOL 5900 LV.

## 9.2. Protocolo general para la síntesis de $\gamma$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

La  $\gamma$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> se sintetizó por precipitación. Se preparó una solución de Al<sub>2</sub>(SO<sub>4</sub>)<sub>3</sub>·17H<sub>2</sub>O en agua desionizada en una proporción peso/volumen (1:12). Dicha solución se adicionó por goteo a una mezcla de agua desionizada y NH<sub>3</sub> gas en un reactor de vidrio de 3 L a 70 °C. La suspensión formada se filtró a vacío y se lavó dos veces con una mezcla de agua desionizada y NH<sub>3</sub>. El sólido obtenido se secó a 110 °C por 12 h y se calcinó a 500 °C por 4 h con una rampa de calentamiento de 5 °C/min.

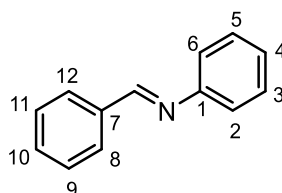
## 9.3. Protocolo general para la síntesis de MAH and MgO

El hidróxido Mg-Al se preparó por co-precipitación. Primero, se disolvieron MgSO<sub>4</sub> y Al<sub>2</sub>(SO<sub>4</sub>)<sub>3</sub> en 200 mL agua desionizada con una relación de Al/(Mg+Al) de 0.75. La solución resultante se adicionó por goteo a una solución 0.5 M de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (500 mL) en un reactor de vidrio de 3 L con agitación constante a 60 °C, el pH se ajustó a 11. La temperatura de reacción se incrementó a 80 °C y se agitó por 18 h. El sólido formado se filtró a vacío, se lavó con agua destilada y se secó a 80 °C por 2 h. El óxido de magnesio se preparó utilizando un procedimiento similar.

## 9.4. Procedimiento general para la síntesis de iminas e iminoésteres

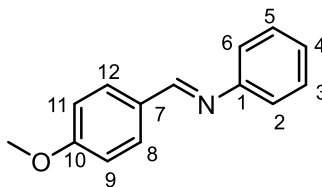
En un matraz redondo de 25 mL se mezclaron la anilina (4.0 mmol) y el aldehído (4.4 mmol, 1.1 equiv.) correspondientes con MeOH (3 mL). La mezcla de reacción se irradió con microondas en sistema abierto a 60 °C (150 W, 30 min). El progreso de la reacción se monitoreó por CCF. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente en cuanto se consumió la anilina. El disolvente se removió bajo presión reducida. El producto puro se obtuvo mediante precipitación con una mezcla DCM/hexano (5:95).

### Bencilidenanilina (5a)



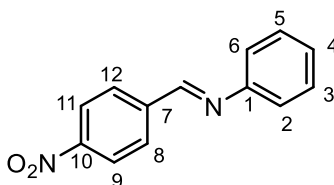
Sólido amarillo, rendimiento: 93%; p.f. 51-52 °C. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.28 (1H, s, H-C=N), 7.82-7.80 (2H, m, H-8, H-12), 7.33-7.29 (5H, m, H-2, H-6, H-9, H-10, H-11), 7.27-7.13 (3H, m, H-3, H-4, H-5). <sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 160.5 (C=N), 152.2 (C-1), 136.4 (C-7), 131.6 (C-10), 129.4 (C-8, C-12), 129.1 (C-3, C-5), 129.0 (C-9, C-11), 126.2 (C-4), 121.2 (C-2, C-6). La información espectral reportada es consistente con la literatura.<sup>1</sup>

### **N-(4-Metoxibenciliden)anilina (5b)**



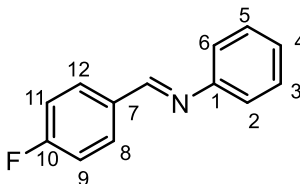
Sólido blanco; rendimiento: 90%; p.f. 61-62 °C; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 8.35 (1H, s, H-C=N), 7.84 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, H-8, H-12), 7.37 (2H, t, *J* = 7.9 Hz, H-2, H-6), 7.20-7.15 (3H, m, H-3, H-4, H-5), 6.95 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, H-9, H-11), 3.82 (3H, s, OCH<sub>3</sub>). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 162.3 (C-10), 159.7 (C=N), 152.4 (C-1), 130.6 (C-8, C-12), 129.3 (C-3, C-5), 129.2 (C-7), 125.6 (C-4), 120.9 (C-2, C-6), 114.2 (C-9, C-11), 55.4 (OCH<sub>3</sub>). La información espectral reportada es consistente con la literatura.<sup>1</sup>

### **N-(4-Nitrobenciliden)anilina (5c)**



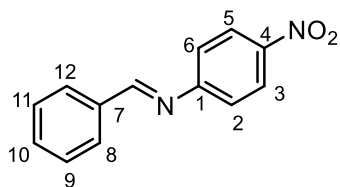
Aceite amarillo, 84% rendimiento. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 8.51 (1H, s, H-C=N), 8.26 (2H, d, *J* = 8.6 Hz, H-9, H-11), 8.03 (2H, d, *J* = 8.6 Hz, H-8, H-12), 7.46-7.35 (2H, m, H-2, H-6), 7.31-7.18 (3H, m, H-3, H-4, H-5). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 157.4 (C=N), 150.9 (C-10), 149.3 (C-1), 141.6 (C-7), 129.4 (C-8, C-12), 129.4 (C-3, C-5), 127.1 (C-4), 124.0 (C-9, C-11), 121.1 (C-2, C-6). La información espectral reportada es consistente con la literatura.<sup>2</sup>

### **N-(4-Fluorobenciliden)anilina (5d)**



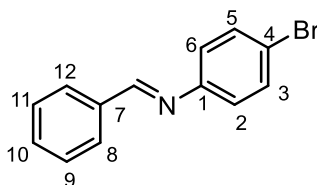
Sólido beige; rendimiento: 87%; p.f. 45-46 °C; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 8.32 (1H, s, H-C=N), 7.83 (2H, m, H-8, H-12), 7.38-7.31 (2H, m, H-2, H-6), 7.21-7.14 (3H, m, H-3, H-4, H-5), 7.11-7.06 (2H, m, H-9, H-11). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 165.8 (*J* = 252.1 Hz, C-10), 158.8 (C=N), 151.9 (C-1), 132.7 (*J* = 3.0 Hz, C-7), 130.9 (*J* = 8.8 Hz, C-8, C-12), 129.3 (C-3, C-5), 126.1 (C-4), 121.0 (C-2, C-6), 115.9 (*J* = 22.0 Hz, C-9, C-11). La información espectral reportada es consistente con la literatura.<sup>2</sup>

### **N-(Benciliden)-4-nitroanilina (5e)**



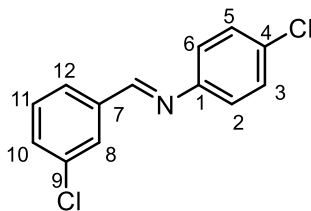
Sólido amarillo; rendimiento: 88%; p.f. 79-80 °C; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 8.51 (1H, s, H-C=N), 8.26 (2H, d, J = 8.6 Hz, H-3, H-5), 8.03 (2H, d, J = 8.6 Hz, H-2, H-6), 7.46-7.35 (2H, m, H-8, H-12), 7.31-7.18 (3H, m, H-9, H-10, H-11). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 157.4 (C=N), 150.9 (C-4), 149.3 (C-7), 141.6 (C-1), 129.4 (C-2, C-6), 129.4 (C-9, C-11), 127.1 (C-10), 124.0 (C-3, C-5), 121.1 (C-8, C-12).

### **N-(Benciliden)-4-bromoanilina (5f)**



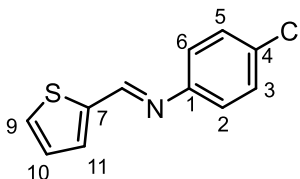
Sólido blanco; rendimiento: 91%; p.f. 65-66 °C; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 8.42 (1H, s, H-C=N), 7.93 (2H, d, J = 7.5 Hz, H-3, H-5), 7.54-7.46 (5H, m, H-8, H-9, H-10, H-11, H-12), 7.13 (2H, d, J = 5.5 Hz, H-2, H-6). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 160.7 (C=N), 160.0 (C-1), 136.1 (C-7), 132.3 (C-3, C-5), 131.8 (C-10), 129.1 (C-8, C-12), 129.0 (C-9, C-11), 122.8 (C-2, C-6), 119.5 (C-4). La información espectral reportada es consistente con la literatura.<sup>3</sup>

### **N-(3-Clorobenciliden)-4-cloroanilina (5g)**



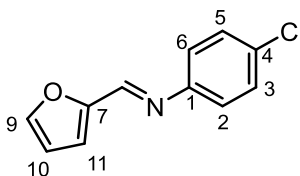
Sólido café; rendimiento: 79%; p.f. 72-73 °C; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 8.49 (1H, s, H-C=N), 7.48 (1H, d, J = 4.8 Hz, H-9), 7.45 (1H, d, J = 3.0 Hz, H-11), 7.30 (2H, d, J = 8.4 Hz, H-3, H-5), 7.18-7.07 (3H, m, H-2, H-6, H-10). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 153.3 (C=N), 149.9 (C-1), 142.6 (C-7), 132.7 (C-8), 131.5 (C-4), 130.8 (C-10), 129.3 (C-3, C-5), 127.9 (C-9), 122.4 (C-2, C-6). La información espectral reportada es consistente con la literatura.<sup>1</sup>

### N-(tiofen-2-ilmetilen)-4-cloroanilina (5h)



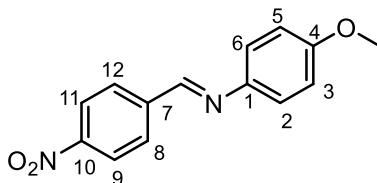
Sólido café; rendimiento: 79%; p.f. 72-73 °C; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 8.49 (1H, s, H-C=N), 7.48 (1H, d, J = 4.8 Hz, H-9), 7.45 (1H, d, J = 3.0 Hz, H-11), 7.30 (2H, d, J = 8.4 Hz, H-3, H-5), 7.18-7.07 (3H, m, H-2, H-6, H-10). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 153.3 (C=N), 149.9 (C-1), 142.6 (C-7), 132.7 (C-8), 131.5 (C-4), 130.8 (C-10), 129.3 (C-3, C-5), 127.9 (C-9), 122.4 (C-2, C-6). La información espectral reportada es consistente con la literatura.<sup>1</sup>

### N-(furan-2-ilmetilen)-4-cloroanilina (5i)



Aceite negro; rendimiento: 76%; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 8.26 (1H, s, H-C=N), 7.62 (1H, d, J = 1.7 Hz, H-9), 7.34 (2H, d, J = 8.8 Hz, H-3, H-5), 7.17 (2H, d, J = 8.7 Hz, H-2, H-6), 6.98 (1H, d, J = 3.0 Hz, H-8), 6.57 (1H, dd, J = 3.5, 1.8 Hz, H-9). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 151.9 (C-1), 149.8 (C-7), 148.0 (C=N), (C-7), 146.0 (C-9), 131.8 (C-4), 129.3 (C-3, C-5), 122.3 (C-2, C-6), 116.9 (C-11), 112.3 (C-10). La información espectral reportada es consistente con la literatura.<sup>4</sup>

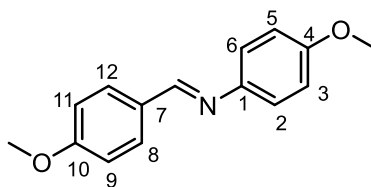
### N-(4-Nitrobenziliden)-4-metoxianilina (5j)



Sólido amarillo; rendimiento: 94%; p.f. 131-132 °C; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 8.57 (1H, s, H-C=N), 8.30 (2H, d, J = 8.3 Hz, H-9, H-11), 8.04 (2H, d, J = 8.3 Hz, H-8, H-12), 7.30 (2H, d, J = 8.4 Hz, H-2, H-6), 6.96 (2H, d, J = 8.4 Hz, H-3, H-5), 3.85 (3H, s, OCH<sub>3</sub>). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 159.3 (C-4), 154.8 (C=N), 149.0 (C-10), 143.6 (C-1), 142.0 (C-7), 129.1 (C-8, C-12), 124.0 (C-9, C-11), 122.6 (C-2, C-6), 114.6 (C-3, C-5), 55.5 (OCH<sub>3</sub>). La información espectral reportada es consistente con la literatura.<sup>2,3</sup>

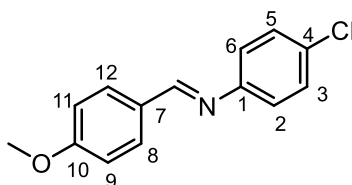


### **N-(4-Metoxibenciliden)-4-metoxianilina (5k)**



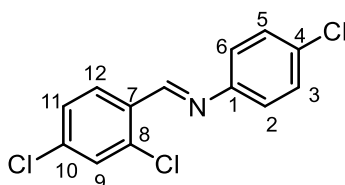
Sólido gris; rendimiento: 89%; p.f. 145-146 °C; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 8.39 (1H, s, H-C=N), 7.82 (2H, d, J = 4.9 Hz, H-8, H-12), 7.20 (2H, d, J = 4.8 Hz, H-2, H-6), 6.94 (2H, d, J = 5.5 Hz, H-3, H-5), 3.84 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.81 (3H, s, OCH<sub>3</sub>). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 162.0 (C=N), 158.0 (C-10), 145.2 (C-4), 130.3 (C-8, C-12), 129.5 (C-1), 122.1 (C-2, C-6), 114.4 (C-3, C-5), 114.2 (C-9, C-11), 55.5 (OCH<sub>3</sub>), 55.5 (OCH<sub>3</sub>). La información espectral reportada es consistente con la literatura. <sup>2,3</sup>

### **N-(4-Metoxibenciliden)-4-cloroanilina (5l)**



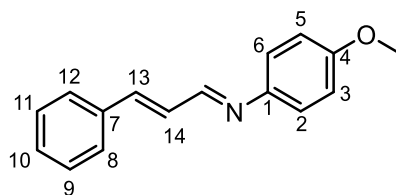
Sólido beige; rendimiento: 76%; p.f. 89-90 °C; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 8.29 (1H, s, H-C=N), 7.79 (2H, d, J = 8.8 Hz, H-8, H-12), 7.29 (2H, d, J = 8.6 Hz, H-3, H-5), 7.09 (2H, d, J = 8.6 Hz, H-2, H-6), 6.98-6.89 (2H, m, H-9, H-11), 3.81 (3H, s, OCH<sub>3</sub>). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 162.5 (C-10), 160.0 (C=N), 150.8 (C-1), 132.0 (C-4), 131.0 (C-8, C-12), 130.7 (C-3, C-5), 129.2 (C-7), 122.8 (C-2, C-6), 114.3 (C-9, C-11), 55.4 (OCH<sub>3</sub>). La información espectral reportada es consistente con la literatura. <sup>5</sup>

### **N-(2,4-Diclorobenciliden)-4-cloroanilina (5n)**



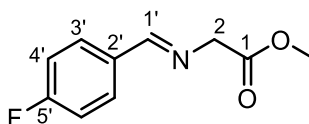
Sólido blanco; rendimiento: 83%; p.f. 127-128 °C; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.82 (1H, s, H-C=N), 8.18 (1H, d, J = 8.4 Hz, H-12), 7.45 (1H, s, H-9), 7.36 (3H, m, H-11, H-2, H-6), 7.18 (2H, d, J = 7.7 Hz, H-5, H-4). RMN <sup>13</sup>C (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156.04 (C=N), 150.00 (C-1), 138.03 (C-4), 136.73 (C-7), 132.39 (C-12), 131.72 (C-10), 129.93 (C-11), 129.62 (C-8), 129.50 (C-3, C-5), 127.87 (C-9), 122.56 (C-2, C-6).

### N-(E-Cinamiliden)-4-metoxianilina (5o)



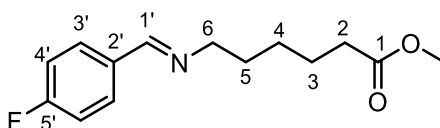
Sólido plateado; rendimiento: 78%; p.f. 119-120 °C; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 8.34-8.23 (1H, m, H-C=N), 7.52 (2H, d, J = 7.3 Hz, H-8, H-12), 7.37 (2H, t, J = 7.3 Hz, H-9, H-11), 7.33 (1H, d, J = 7.1 Hz, H-14), 7.20 (2H, d, J = 8.7 Hz, H-2, H-6), 7.09 (2H, s, H-10, H-13), 6.91 (2H, d, J = 8.7 Hz, H-3, H-5), 3.80 (3H, s, OCH<sub>3</sub>). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 159.5 (C=N), 158.4 (C-4), 144.6 (C-1), 143.1 (C-13), 135.8 (C-7), 129.4 (C-10), 128.9 (C-14), 128.8 (C-9, C-11), 127.4 (C-8, C-12), 122.3 (C-2, C-6), 114.5 (C-3, C-5), 55.5 (OCH<sub>3</sub>). La información espectral reportada es consistente con la literatura. <sup>3</sup>

### Metil N-((4-fluorobenciliden)-amino) acetato (5p)



Aceite ámbar; rendimiento: 99%; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 8.25 (1H, s, H-1'), 7.80-7.75 (2H, m, H-3'), 7.13-7.06 (2H, td, J = 8.6, 1.7 Hz, H-4'), 4.40 (2H, s, H-2), 3.77 (3H, s, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 170.5 (C-1), 166.3 (J = 249.7 Hz, C-5'), 163.9 (C-1'), 132.1 (C-2'), 130.5 (J = 8.2 Hz, C-3'), 115.7 (J = 21.7 Hz, C-4'), 61.7 (C-2), 52.1 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

### Metil N-((4-fluorobenciliden)-amino) hexanoato (5q)

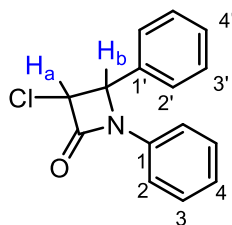


Aceite opaco incoloro; rendimiento: 86%; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 9.98 (1H, s, H-1'), 8.03-7.79 (2H, m, H-3'), 7.27-7.17 (2H, m, H-4'), 3.66 (3H, s, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.65 (2H, s, H-6), 2.34 (2H, t, J = 7.4 Hz, H-2), 1.84 (2H, dt, J = 15.4, 7.7 Hz, H-3), 1.66 (2H, dt, J = 15.2, 7.5 Hz, H-5), 1.45 (2H, dt, J = 15.4, 7.8 Hz, H-4). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 190.5 (C-1), 173.9 (C-1'), 166.5 (J = 256.6 Hz, C-5'), 132.9 (J = 2.7 Hz, C-2'), 132.2 (J = 9.7 Hz, C-3'), 116.3 (J = 22.3 Hz, C-4'), 51.5 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 39.7 (C-6), 33.6 (C-2), 27.1 (C-5), 25.9 (C-4), 24.2 (C-3).

## 9.5. Procedimiento general para la síntesis de azetidín-2-onas

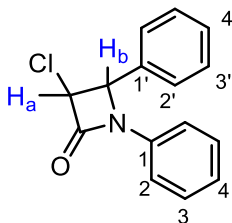
En un matraz seco de 25 mL bajo atmósfera de N<sub>2</sub>, se colocaron la imina (2.0 mmol), el catalizador sólido (5% w/w), DMF (1.8 mL, 21.0 mmol, 10.5 equiv.) y el cloruro de acilo (2.4 mmol, 1.2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 5 min y después se irradió con microondas en sistema abierto a 150 °C (300 W, 2 min). El progreso de la reacción se monitoreó por CCF y CG-MS. Una vez completada la reacción, el crudo se extrajo con DCM (3 x 10 mL), se combinaron las fases orgánicas y se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El DCM se removió a vacío y el crudo se purificó mediante cromatografía en columna con sílice (230-400 mallas) y EtOAc/hexano (5:95) como eluyente. Para la reutilización del catalizador, la mezcla de reacción se filtró a vacío antes de realizar las extracciones y se lavó con DCM. Para la reactivación del catalizador, este se lavó adicionalmente con agua destilada y secó en una estufa a 120 °C por 10 min. Los compuestos sintetizados se caracterizaron por RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C y espectrometría de masas de alta resolución (HRMS). Esta última en el caso de los compuestos *trans*.

### *cis*-3-cloro-*N*-fenil-4-fenil-azetidín-2-ona (7a)



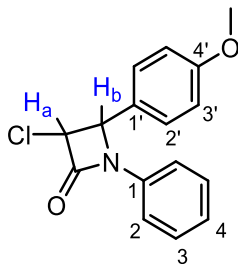
Cristales naranjas. Rendimiento: 40%; p.f. 179-180 °C; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 7.44-7.34 (5H, m, H-2', H-3', H-4'), 7.34-7.23 (3H, m, H-2, H-4), 7.15-7.07 (2H, m, H-3), 5.41 (1H, d, *J* = 5.3 Hz, H<sub>a</sub>), 5.26 (1H, d, *J* = 5.4 Hz, H<sub>b</sub>). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 161.2 (CO), 136.8 (C-1), 132.7 (C-1'), 129.2 (C-3'), 128.7 (C-2'), 127.8 (C-3), 124.9 (C-4'), 120.2 (C-4), 117.6 (C-2), 60.8 (C<sub>b</sub>), 60.5 (C<sub>a</sub>).

### *trans*-3-cloro-*N*-fenil-4-fenil-azetidín-2-ona (7a')



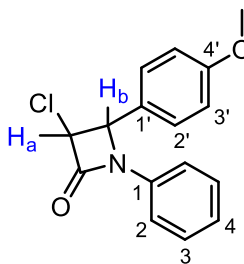
Aceite rojo; rendimiento: 52%; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 7.42-7.34 (5H, m, H-2', H-3', H-4'), 7.30-7.22 (3H, m, H-2, H-4), 7.10-7.05 (2H, m, H-3), 5.01 (1H, d, *J* = 1.9 Hz, H<sub>a</sub>), 4.60 (1H, d, *J* = 1.9 Hz, H<sub>b</sub>). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 160.7 (CO), 136.9 (C-1), 135.0 (C-1'), 129.5 (C-3'), 127.5 (C-2'), 126.2 (C-3), 124.9 (C-4'), 124.8 (C-4), 114.9 (C-2), 66.1 (C<sub>b</sub>), 63.3 (C<sub>a</sub>). HRMS (ESI+, [M+H]<sup>+</sup>) calculado para [C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>ClNO]<sup>+</sup>: 258.0686, encontrado 258.0668.

### *cis*-3-cloro-*N*-fenil-4-metoxifenil-azetidina-2-ona (7b)



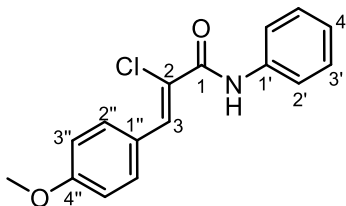
Cristales amarillos; rendimiento: 36%; p.f. 173-174 °C; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta$  7.32 (2H, dd,  $J = 8.6, 1.1$  Hz, H-2'), 7.27 (2H, dd,  $J = 15.0, 2.8$  Hz, H-2), 7.24 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz, H-3), 7.13-7.07 (1H, m, H-4), 6.93 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz, H-3'), 5.37 (1H, d,  $J = 5.3$  Hz,  $\text{H}_a$ ), 5.24 (1H, d,  $J = 5.3$  Hz,  $\text{H}_b$ ), 3.81 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  161.4 (CO), 160.2 (C-4'), 136.8 (C-1), 130.7 (C-2'), 124.8 (C-4), 124.4 (C-1'), 120.1 (C-3), 117.6 (C-2), 114.1 (C-3'), 60.8 (Cb), 60.5 (Ca), 55.3 ( $\text{OCH}_3$ ).

### *trans*-3-cloro-*N*-fenil-4-metoxifenil-azetidina-2-ona (7b')



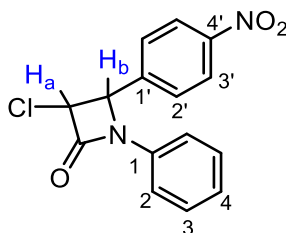
Sólido amarillo; rendimiento: 53%; p.f. 89-90 °C; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta$  7.29 (4H, d,  $J = 8.7$  Hz, H-2', H-2), 7.25 (2H, d,  $J = 7.3$  Hz, H-3), 7.09-7.06 (1H, m, H-4), 6.91 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz, H-3'), 4.96 (1H, d,  $J = 1.9$  Hz,  $\text{H}_a$ ), 4.58 (1H, d,  $J = 1.9$  Hz,  $\text{H}_b$ ), 3.79 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  160.9 (CO), 160.5 (C-4'), 136.9 (C-1), 129.2 (C-2'), 127.5 (C-3), 124.8 (C-4), 120.3 (C-1'), 117.6 (C-2), 114.9 (C-3'), 65.8 (Cb), 63.3 (Ca), 55.4 ( $\text{OCH}_3$ ). HRMS (ESI+,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) calculado para  $[\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClNO}_2]^+$ : 288.0791, encontrado 288.0778

### Z-2-cloro-*N*-fenil-3-(4-metoxifenil)acrilamida (8b)



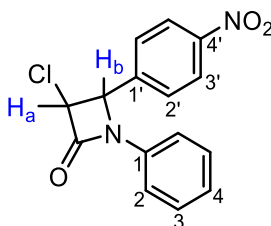
Sólido blanco; rendimiento: 10%; p.f. 167-168 °C; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  8.50 (1H, s, NH), 8.07 (1H, s, H-3), 7.82 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz, H-2'), 7.64 (2H, d,  $J = 7.5$  Hz, H-2''), 7.37 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz, H-3'), 7.16 (1H, t,  $J = 7.3$  Hz, H-4'), 6.95 (2H, dt,  $J = 8.9, 2.8$  Hz, H-3''), 3.85 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  161.1 (C-1), 160.5 (C-4''), 137.5 (C-1'), 134.5 (C-3), 132.6 (C-2''), 129.2 (C-3'), 125.8 (C-1''), 125.0 (C-4'), 120.6 (C-2), 120.4 (C-2'), 114.2 (C-3''), 55.5 ( $\text{OCH}_3$ ). HRMS (ESI+,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) calculado para  $[\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClNO}_2]^+$ : 288.0791, encontrado 288.1411.

### *cis*-3-cloro-*N*-fenil-4-nitrofenil-azetidín-2-ona (7c)



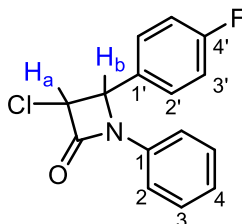
Sólido rojo; rendimiento: 47%; p.f. 152-153 °C; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta$  8.26 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz, H-3'), 7.50 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz, H-2'), 7.33-7.25 (4H, m, H-2, H-3), 7.18-7.11 (1H, m, H-4), 5.55 (1H, d,  $J = 5.4$  Hz,  $H_a$ ), 5.36 (1H, d,  $J = 5.4$  Hz,  $H_b$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  160.5 (CO), 148.5 (C-4'), 140.2 (C-1'), 136.2 (C-1), 129.5 (C-2), 128.8 (C-2'), 125.4 (C-4), 124.0 (C-3'), 117.3 (C-3), 60.2 ( $C_b$ ), 59.9 ( $C_a$ ).

### *trans*-3-cloro-*N*-fenil-4-nitrofenil-azetidín-2-ona (7c')



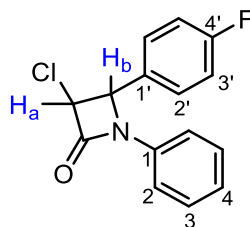
Aceite rojo; rendimiento: 38%; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta$  8.32-8.25 (2H, m, H-3'), 7.61-7.56 (2H, m, H-2'), 7.33-7.27 (2H, m, H-2), 7.26-7.21 (2H, m, H-3), 7.17-7.12 (1H, m, H-4), 5.14 (1H, d,  $J = 1.9$  Hz,  $H_a$ ), 4.63 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz,  $H_b$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  159.9 (CO), 148.6 (C-4'), 142.0 (C-1'), 136.3 (C-1), 129.5 (C-2), 127.1 (C-2'), 125.4 (C-4), 124.8 (C-3'), 117.4 (C-3), 64.9 ( $C_b$ ), 63.0 ( $C_a$ ). HRMS (ESI+,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) calculado para  $[\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClN}_2\text{O}_3]^+$ : 303.0536, encontrado 303.0501.

### *cis*-3-cloro-*N*-fenil-4-fluorofenil-azetidín-2-ona (7d)



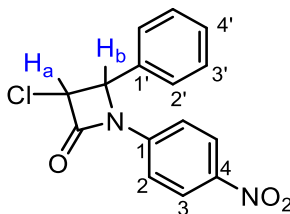
Sólido blanco; rendimiento: 39%; p.f. 174-175 °C; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta$  7.33-7.26 (6H, m, H-2', H-2, H-3), 7.14-7.08 (3H, m, H-3', H-4), 5.41 (1H, d,  $J = 5.3$  Hz,  $H_a$ ), 5.27 (1H, d,  $J = 5.3$  Hz,  $H_b$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  162.2 ( $J = 248.4$  Hz, C-4'), 161.1 (CO), 136.6 (C-1), 129.6 ( $J = 8.4$  Hz, C-2'), 129.3 (C-3), 128.5 ( $J = 2.8$  Hz, C-1'), 125.0 (C-4), 117.5 (C-2), 115.8 ( $J = 21.9$  Hz, C-3'), 60.5 ( $C_b$ ), 60.2 ( $C_a$ ).

**trans-3-cloro-N-fenil-4-fluorofenil-azetidín-2-ona (7d')**



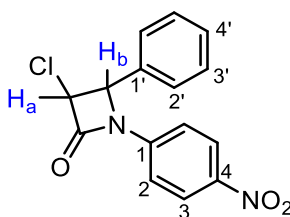
Sólido amarillo; rendimiento: 54%; p.f. 117-118 °C; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta$  7.39-7.33 (2H, m, H-2'), 7.29-7.22 (4H, m, H-2, H-3), 7.12-7.05 (3H, m, H-3', H-4), 5.01 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz,  $\text{H}_a$ ), 4.58 (1H, d,  $J = 1.9$  Hz,  $\text{H}_b$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  163.3 ( $J = 249.0$  Hz, C-4'), 160.6 (CO), 136.7 (C-1), 130.9 ( $J = 3.2$  Hz, C-1'), 129.3 (C-3), 128.1 ( $J = 8.4$  Hz, C-2'), 125.0 (C-4), 117.6 (C-2), 116.6 ( $J = 21.9$  Hz, C-3'), 65.3 ( $\text{C}_b$ ), 63.2 ( $\text{C}_a$ ). HRMS (ESI+,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) calculado para  $[\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClFNO}]^+$ : 276.0591, encontrado 276.0560.

**cis-3-cloro-N-(4-nitrofenil)-4-fenil-azetidín-2-ona (7e)**



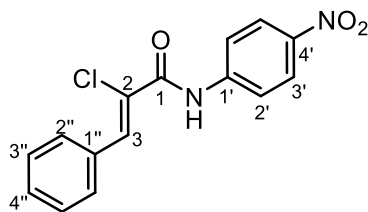
Sólido rojo; rendimiento: 29%; p.f. 140-142 °C; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta$  8.26 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz, H-3), 7.50 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz, H-3'), 7.33-7.25 (4H, m, H-2', H-2), 7.18-7.11 (1H, m, H-4'), 5.55 (1H, d,  $J = 5.4$  Hz,  $\text{H}_a$ ), 5.36 (1H, d,  $J = 5.4$  Hz,  $\text{H}_b$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  160.5 (CO), 148.5 (C-4), 140.2 (C-1'), 136.2 (C-1), 129.5 (C-4'), 128.8 (C-3'), 125.4 (C-2), 124.0 (C-2'), 117.3 (C-3), 60.2 ( $\text{C}_b$ ), 59.9 ( $\text{C}_a$ ).

**trans-3-cloro-N-(4-nitrofenil)-4-fenil-azetidín-2-ona (7e')**



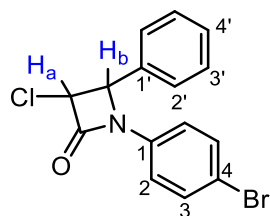
Sólido rojo; rendimiento: 29%; p.f. 140-142 °C; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta$  8.16 (2H, d,  $J = 9.1$  Hz, H-3), 7.49-7.34 (7H, m, H-2', H-3', H-4', H-2), 5.10 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz,  $\text{H}_a$ ), 4.71 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz,  $\text{H}_b$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  161.3 (CO), 144.1 (C-4), 141.8 (C-1), 133.9 (C-1'), 130.1 (C-4'), 129.8 (C-3'), 125.9 (C-2), 125.3 (C-2'), 117.5 (C-3), 66.7 ( $\text{C}_b$ ), 63.5 ( $\text{C}_a$ ). HRMS (ESI+,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) calculado para  $[\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClN}_2\text{O}_3]^+$ : 303.0536, encontrado 303.0498.

### Z-2-cloro-N-(4-nitrofenil)-3-fenil-acrilamida (8e)



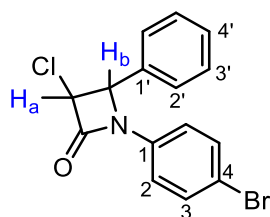
Sólido blanco; rendimiento: 25%; p.f. 167-168 °C; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta$  8.80 (1H, s, NH), 8.28 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz, H-3'), 8.16 (1H, s, H-3), 7.84 (4H, dd,  $J = 11.7, 8.5$  Hz, H-2'', H-2'), 7.46 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz, H-3'', H-4''). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  162.4 (C-1), 144.2 (C-4'), 142.9 (C-1'), 136.3 (C-3), 132.7 (C-1''), 130.6 (C-2''), 130.5 (C-2), 128.7 (C-3''), 125.1 (C-3'), 121.9 (C-4''), 119.7 (C-2'). HRMS (ESI+,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) calculado para  $[\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClN}_2\text{O}_3]^+$ : 303.0536, encontrado 303.0498.

### cis-3-cloro-N-(4-bromofenil)-4-fenil-azetidina-2-ona (7f)



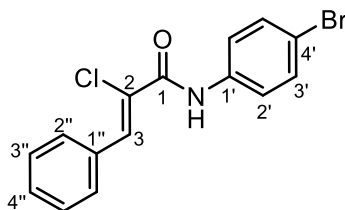
Sólido amarillo; rendimiento: 25%; p.f. 179-180 °C; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta$  7.45-7.32 (5H, m, H-3', H-4', H-3), 7.32-7.25 (2H, m, H-2'), 7.20 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz, H-2), 5.40 (1H, d,  $J = 5.3$  Hz,  $\text{H}_a$ ), 5.28 (1H, d,  $J = 5.3$  Hz,  $\text{H}_b$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  161.1 (CO), 135.7 (C-1), 132.3 (C-3), 132.1 (C-1'), 129.4 (C-4'), 128.8 (C-3'), 127.8 (C-2'), 119.1 (C-2), 117.8 (C-4), 60.9 ( $\text{C}_b$ ), 60.6 ( $\text{C}_a$ ).

### trans-3-cloro-N-(4-bromofenil)-4-fenil-azetidina-2-ona (7f')



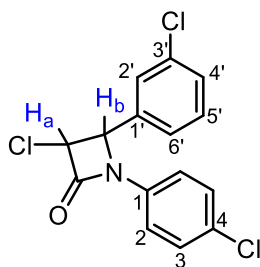
Red solid; rendimiento: 33%; p.f. 140-142 °C; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta$  7.42-7.36 (3H, m, H-4', H-3), 7.37-7.32 (4H, m, H-2', H-3'), 7.18-7.13 (2H, m, H-2), 4.99 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz,  $\text{H}_a$ ), 4.60 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz,  $\text{H}_b$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  160.7 (CO), 135.8 (C-1), 134.5 (C-1'), 132.3 (C-3), 129.7 (C-4'), 129.6 (C-3'), 126.1 (C-2'), 119.1 (C-2), 117.8 (C-4), 66.2 ( $\text{C}_b$ ), 63.4 ( $\text{C}_a$ ). HRMS (ESI+,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) calculado para  $[\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{BrClNO}]^+$ : 335.9791, encontrado 335.9754.

### Z-2-cloro-N-(4-bromofenil)-3-fenil-acrilamida (8f)



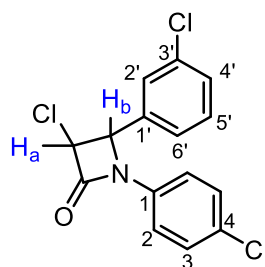
Sólido amarillo; rendimiento: 34%; p.f. 125-126 °C; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 8.51 (1H, s, NH), 8.12 (1H, s, H-3), 7.80 (2H, d, J = 6.9 Hz, H-3'), 7.59-7.37 (7H, m, H-2'', H-3'', H-4'', H-2'). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 160.0 (C-1), 136.3 (C-4''), 135.3 (C-3), 133.0 (C-1'), 132.1 (C-3'), 130.5 (C-2''), 130.1 (C-2), 128.6 (C-3''), 122.6 (C-1''), 121.8 (C-2'), 117.8 (C-4'). HRMS (ESI+, [M+H]<sup>+</sup>) calculado para [C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>BrClNO]<sup>+</sup>: 335.9791, encontrado 335.9751.

### cis-3-cloro-N-(4-clorofenil)-4-(3-clorofenil)-azetidina-2-ona (7g)



Cristales blancos; rendimiento: 55%; p.f. 177-178 °C; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 7.41-7.32 (2H, m, H-3), 7.28-7.22 (4H, m, H-5', H-2', H-2), 7.17 (1H, d, J = 7.4 Hz, H-6'), 5.37 (1H, d, J = 5.3 Hz, H<sub>a</sub>), 5.28 (1H, d, J = 5.4 Hz, H<sub>b</sub>). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 160.8 (CO), 135.0 (C-1'), 134.9 (C-1), 134.4 (C-3'), 130.3 (C-6'), 130.2 (C-4), 129.7 (C-2'), 129.5 (C-3), 127.9 (C-5'), 125.9 (C-4'), 118.6 (C-2), 60.5 (C<sub>b</sub>), 60.3 (C<sub>a</sub>).

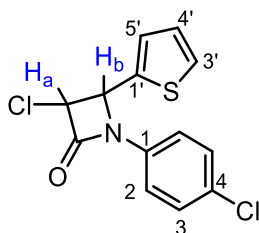
### trans-3-cloro-N-(4-clorofenil)-4-(3-clorofenil)-azetidina-2-ona (7g')



Líquido amarillo oscuro; rendimiento: 32%; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 7.44-7.32 (3H, m, H-2', H-3), 7.30-7.17 (5H, m, H-6', H-5', H-4', H-2), 4.96 (1H, d, J = 1.9 Hz, H<sub>a</sub>), 4.62 (1H, d, J = 2.0 Hz, H<sub>b</sub>). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 160.3 (CO), 136.7 (C-1'), 135.7 (C-1), 135.0 (C-3'), 131.0 (C-6'), 130.4 (C-4), 130.0 (C-2'), 129.5 (C-3), 126.3 (C-5'), 124.1 (C-4'), 118.7 (C-2), 65.5 (C<sub>b</sub>), 63.3 (C<sub>a</sub>). HRMS (ESI+, [M+H]<sup>+</sup>) calculado para [C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>3</sub>NO]<sup>+</sup>: 325.9906, encontrado 325.9878.

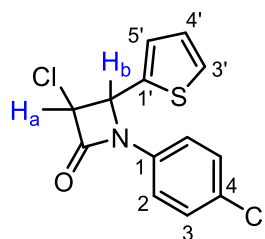


### *cis*-3-cloro-*N*-(4-clorofenil)-4-(2-tiofen-2-il)-azetidín-2-ona (7h)



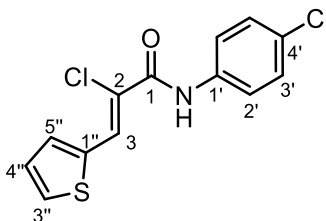
Líquido amarillo oscuro; rendimiento: 22%; p.f. 71-72 °C; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 7.39 (1H, dd, *J* = 5.0, 1.2 Hz, H-3'), 7.32-7.27 (2H, m, H-3), 7.27-7.22 (2H, m, H-2), 7.12-7.09 (1H, m, H-4'), 7.06 (1H, dd, *J* = 5.0, 3.6 Hz, H-5'), 5.65 (1H, d, *J* = 5.2 Hz, H<sub>a</sub>), 5.28 (1H, d, *J* = 5.2 Hz, H<sub>b</sub>). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 160.9 (CO), 135.3 (C-1'), 135.1 (C-1), 130.2 (C-4), 129.4 (C-3), 128.2 (C-3'), 127.4 (C-4'), 127.1 (C-5'), 118.7 (C-2), 61.2 (C<sub>b</sub>), 57.3 (C<sub>a</sub>).

### *trans*-3-cloro-*N*-(4-clorofenil)-4-(2-tiofen-2-il)-azetidín-2-ona (7h')



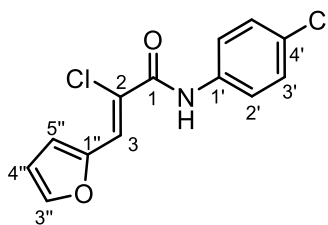
Líquido amarillo; rendimiento: 22%; p.f. 95-96 °C; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 7.50 (1H, d, *J* = 3.4 Hz, H-3'), 7.34-7.29 (2H, m, H-3), 7.28-7.23 (2H, m, H-2), 7.19 (1H, d, *J* = 3.2 Hz, H-4'), 7.15 (1H, dd, *J* = 5.0, 3.8 Hz, H-5'), 5.26 (1H, d, *J* = 1.8 Hz, H<sub>a</sub>), 4.74 (1H, d, *J* = 1.9 Hz, H<sub>b</sub>). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 159.9 (CO), 136.6 (C-1'), 135.9 (C-1), 131.2 (C-4), 129.4 (C-3'), 129.2 (C-3), 128.9 (C-4'), 127.3 (C-5'), 121.5 (C-2), 64.0 (C<sub>b</sub>), 62.0 (C<sub>a</sub>). HRMS (ESI+, [M+H]<sup>+</sup>) calculado para [C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>NOS]<sup>+</sup>: 297.9860, encontrado 297.9837.

### *Z*-2-cloro-*N*-(4-clorofenil)-3-(2-tiofen-2-il)-acrilamida (8h)



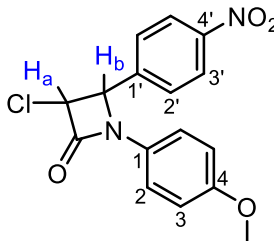
Cristales cafés; rendimiento: 39%; p.f. 136-137 °C; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 8.31 (1H, s, NH), 7.61-7.55 (3H, m, H-3, H-3'), 7.51 (1H, d, *J* = 3.7 Hz, H-5''), 7.35-7.30 (3H, m, H-4'', H-2'), 7.14 (1H, td, *J* = 5.0, 2.1 Hz, H-3''). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 159.9 (C-1), 136.6 (C-4'), 135.9 (C-5''), 134.5 (C-1''), 131.2 (C-3), 130.1 (C-1'), 129.2 (C-2'), 129.0 (C-4''), 127.3 (C-3''), 121.5 (C-3'), 119.6 (C-2). HRMS (ESI+, [M+H]<sup>+</sup>) calculado para [C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>NOS]<sup>+</sup>: 297.9860, encontrado 298.0480.

### Z-2-Cloro-N-(4-clorofenil)-3-(2-furan-2-il)-acrilamida (8i)



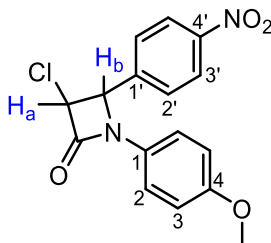
Sólido rojo; rendimiento: 40%; p.f. 140-141 °C; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta$  8.45 (1H, s, NH), 8.02 (1H, s, H-3), 7.64-7.56 (3H, m, H-3'', H-3'), 7.33 (2H, d,  $J$  = 8.6 Hz, H-2'), 7.17 (1H, d,  $J$  = 3.2 Hz, H-4''), 6.58 (1H, s, H-5''). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  159.7 (C-1), 149.4 (C-1''), 145.0 (C-3''), 135.8 (C-4'), 130.1 (C-2), 129.2 (C-3'), 123.6 (C-1'), 121.4 (C-3), 119.4 (C-2'), 116.6 (C-4''), 112.6 (C-5''). HRMS (ESI+,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) calculado para  $[\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{NO}_2]^+$ : 282.0089, encontrado 282.0057.

### cis-3-cloro-N-(4-metoxifenil)-4-(4-nitrofenil)-azetidina-2-ona (7j)



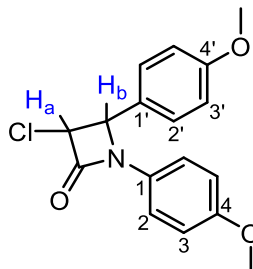
Cristales rojos; rendimiento: 55%; p.f. 136-137 °C; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta$  8.25 (2H, d,  $J$  = 8.4 Hz, H-3'), 7.49 (2H, d,  $J$  = 8.6 Hz, H-2'), 7.22 (2H, d,  $J$  = 9.0 Hz, H-2), 6.82 (2H, d,  $J$  = 9.0 Hz, H-3), 5.53 (1H, d,  $J$  = 4.9 Hz,  $\text{H}_a$ ), 5.35 (1H, d,  $J$  = 5.2 Hz,  $\text{H}_b$ ), 3.75 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  160.0 (CO), 157.0 (C-4), 148.4 (C-1'), 140.4 (C-4'), 129.7 (C-1), 128.9 (C-2'), 123.9 (C-3'), 118.7 (C-2), 114.7 (C-3), 60.3 ( $\text{C}_b$ ), 60.0 ( $\text{C}_a$ ), 55.5 ( $\text{OCH}_3$ ).

### trans-3-cloro-N-(4-metoxifenil)-4-(4-nitrofenil)-azetidina-2-ona (7j')



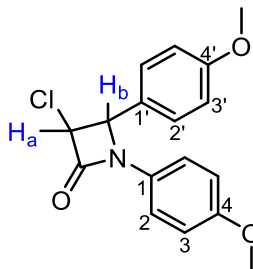
Cristales amarillos; rendimiento: 40%; p.f. 139-140 °C; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta$  8.26 (2H, d,  $J$  = 8.7 Hz, H-3'), 7.58 (2H, d,  $J$  = 8.7 Hz, H-2'), 7.19 (2H, d,  $J$  = 9.0 Hz, H-2), 6.81 (2H, d,  $J$  = 9.0 Hz, H-3), 5.12 (1H, d,  $J$  = 1.6 Hz,  $\text{H}_a$ ), 4.64 (1H, d,  $J$  = 1.8 Hz,  $\text{H}_b$ ), 3.75 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  159.4 (CO), 157.1 (C-4), 148.6 (C-1'), 142.2 (C-4'), 129.6 (C-1), 127.3 (C-2'), 124.7 (C-3'), 118.9 (C-2), 114.7 (C-3), 65.0 ( $\text{C}_b$ ), 63.0 ( $\text{C}_a$ ), 55.5 ( $\text{OCH}_3$ ). HRMS (ESI+,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) calculado para  $[\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_4]^+$ : 333.0642, encontrado 333.0621.

**cis-3-cloro-N-(4-metoxifenil)-4-(4-metoxifenil)-azetidina-2-ona (7k)**



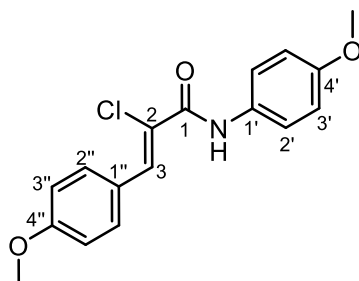
Sólido blanco; rendimiento: 46%; p.f. 165-166 °C; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 7.26 (2H, d, J = 9.1 Hz, H-2'), 7.22 (2H, d, J = 8.7 Hz, H-2), 6.92 (2H, d, J = 8.7 Hz, H-3), 6.79 (2H, d, J = 9.1 Hz, H-3'), 5.32 (1H, d, J = 5.2 Hz, H<sub>a</sub>), 5.22 (1H, d, J = 5.2 Hz, H<sub>b</sub>), 3.81 (3H, s, C<sub>4</sub>-OCH<sub>3</sub>), 3.74 (3H, s, C<sub>4'</sub>-OCH<sub>3</sub>). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 160.8 (CO), 160.2 (C-4'), 156.7 (C-4), 130.3 (C-1'), 129.2 (C-2'), 124.5 (C-1), 118.9 (C-2), 114.4 (C-3), 114.1 (C-3'), 60.9 (C<sub>b</sub>), 60.6 (C<sub>a</sub>), 55.4 (C<sub>4</sub>-OCH<sub>3</sub>), 55.3 (C<sub>4'</sub>-OCH<sub>3</sub>).

**trans-3-cloro-N-(4-metoxifenil)-4-(4-metoxifenil)-azetidina-2-ona (7k')**



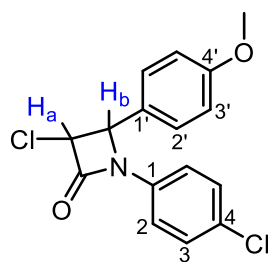
Cristales blancos; rendimiento: 204.1 mg (31%); p.f. 112-113 °C; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 7.26 (2H, d, J = 8.7 Hz, H-2'), 7.22 (2H, d, J = 9.1 Hz, H-2), 6.90 (2H, d, J = 8.7 Hz, H-3'), 6.76 (2H, d, J = 9.1 Hz, H-3), 4.90 (1H, d, J = 1.7 Hz, H<sub>a</sub>), 4.55 (1H, d, J = 1.9 Hz, H<sub>b</sub>), 3.78 (3H, s, C<sub>4</sub>-OCH<sub>3</sub>), 3.71 (3H, s, C<sub>4'</sub>-OCH<sub>3</sub>). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 160.5 (CO), 160.2 (C-4'), 156.7 (C-4), 130.3 (C-1'), 127.5 (C-2'), 126.9 (C-1), 118.9 (C-2), 114.8 (C-3), 114.4 (C-3'), 65.9 (C<sub>b</sub>), 63.4 (C<sub>a</sub>), 55.3 (C<sub>4</sub>-OCH<sub>3</sub>), 55.2 (C<sub>4'</sub>-OCH<sub>3</sub>). HRMS (ESI<sup>+</sup>, [M+H]<sup>+</sup>) calculado para [C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>ClNO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>: 318.0897, encontrado 318.1517.

### Z-2-cloro-N-(4-metoxifenil)-3-(4-metoxifenil)-acrilamida (8k)



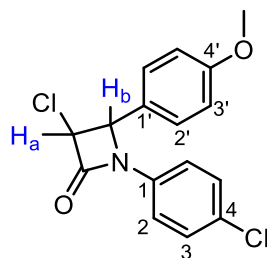
Cristales blancos; rendimiento: 79.0 mg (12%); p.f. 146-147 °C; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 8.42 (1H, s, NH), 8.04 (1H, s, H-3), 7.79 (2H, d, J = 8.8 Hz, H-2'), 7.52 (2H, d, J = 9.0 Hz, H-2''), 6.93 (2H, d, J = 8.9 Hz, H-3'), 6.88 (2H, d, J = 9.0 Hz, H-3''), 3.82 (3H, s C<sub>4</sub>-OCH<sub>3</sub>), 3.78 (3H, s C<sub>4''</sub>-OCH<sub>3</sub>). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 160.9 (C-1), 160.3 (C-4''), 156.9 (C-4'), 134.0 (C-3), 132.4 (C-2''), 130.5 (C-1'), 125.8 (C-1''), 122.1 (C-2), 120.6 (C-2'), 114.2 (C-3'), 114.0 (C-3''), 55.5 (C<sub>4</sub>-OCH<sub>3</sub>), 55.3 (C<sub>4''</sub>-OCH<sub>3</sub>). HRMS (ESI+, [M+ Na]<sup>+</sup>) calculado para [C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>3</sub>Na]<sup>+</sup>: 340.0717, encontrado 340.0778.

### cis-3-cloro-N-(4-clorofenil)-4-(4-metoxifenil)-azetidina-2-ona (7l)



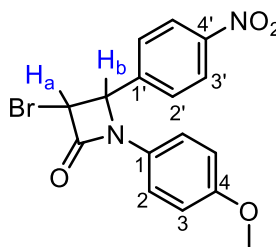
Sólido blanco; rendimiento: 301.5 mg (46%); p.f. 180-181 °C; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 7.24-7.09 (6H, m, H-2', H-2, H-3), 6.85 (2H, d, J = 8.4 Hz, H-3'), 5.28 (1H, d, J = 5.1 Hz, H<sub>a</sub>), 5.17 (1H, d, J = 5.2 Hz, H<sub>b</sub>), 3.74 (3H, s, OCH<sub>3</sub>). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 161.3 (CO), 160.4 (C-4'), 135.3 (C-1), 130.0 (C-4), 129.3 (C-2'), 129.2 (C-3), 123.9 (C-1'), 118.8 (C-2), 114.2 (C-3'), 60.9 (C<sub>b</sub>), 60.7 (C<sub>a</sub>), 55.3 (OCH<sub>3</sub>).

***trans*-3-cloro-*N*-(4-clorofenil)-4-(4-metoxifenil)-azetidín-2-ona (7l')**



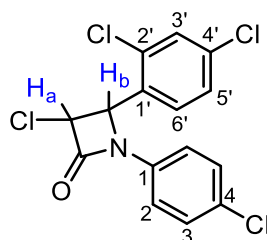
Sólido blanco; rendimiento: 262.2 mg (40%); p.f. 164-165 °C; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 7.27 (2H, d, *J* = 8.7 Hz, H-2), 7.23-7.18 (4H, m, H-2', H-3), 6.93 (2H, d, *J* = 8.7 Hz, H-3'), 4.95 (1H, d, *J* = 1.9 Hz, H<sub>a</sub>), 4.60 (1H, d, *J* = 1.9 Hz, H<sub>b</sub>), 3.81 (3H, s, OCH<sub>3</sub>). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 160.8 (CO), 160.6 (C-4'), 135.3 (C-1), 130.0 (C-4), 129.3 (C-2'), 127.5 (C-3), 126.3 (C-1'), 118.8 (C-2), 114.9 (C-3'), 66.0 (C<sub>b</sub>), 63.4 (C<sub>a</sub>), 55.4 (OCH<sub>3</sub>). HRMS (ESI+, [M+Na]<sup>+</sup>) calculado para [C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>Na]<sup>+</sup>: 344.0221, encontrado 344.0289.

***cis*-3-bromo-*N*-(4-metoxifenil)-4-(4-nitrofenil)-azetidín-2-ona (7m)**



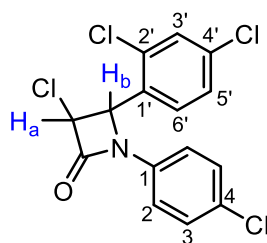
Sólido café; rendimiento: 404.8 mg (55%); p.f. 129-130 °C; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 8.25 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, H-3'), 7.49 (2H, d, *J* = 8.6 Hz, H-2'), 7.22 (2H, d, *J* = 9.0 Hz, H-2), 6.82 (2H, d, *J* = 9.0 Hz, H-3), 5.53 (1H, d, *J* = 4.9 Hz, H<sub>a</sub>), 5.35 (1H, d, *J* = 5.2 Hz, H<sub>b</sub>), 3.75 (3H, s, OCH<sub>3</sub>). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 160.0 (CO), 157.0 (C-4), 148.4 (C-1'), 140.4 (C-4'), 129.7 (C-1), 128.9 (C-2'), 123.9 (C-3'), 118.7 (C-2), 114.7 (C-3), 60.3 (C<sub>b</sub>), 60.0 (C<sub>a</sub>), 55.5 (OCH<sub>3</sub>). HRMS (ESI+, [M+H]<sup>+</sup>) calculado para [C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: 377.0137, encontrado 377.0095.

***cis*-3-cloro-*N*-(4-clorofenil)-4-(2,4-diclorofenil)-azetidín-2-ona (7n)**



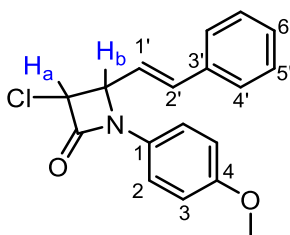
Cristales blancos; rendimiento: 266.4 mg (42%); p.f. 151-152 °C; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 7.52 (1H, s, H-3'), 7.27 (5H, m, H-5', H-3, H-2), 7.07 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, H-6'), 5.73 (1H, d, *J* = 5.2 Hz, H<sub>a</sub>), 5.38 (1H, d, *J* = 5.2 Hz, H<sub>b</sub>). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 160.8 (CO), 135.8 (C-1'), 135.0 (C-1), 134.4 (C-4'), 130.6 (C-3'), 130.0 (C-4), 129.7 (C-2'), 129.3 (C-3), 129.1 (C-5'), 127.6 (C-2), 118.7 (C-6'), 60.2 (C<sub>b</sub>), 58.1 (C<sub>a</sub>).

**trans-3-cloro-N-(4-clorofenil)-4-(2,4-diclorofenil)-azetidín-2-ona (7n')**



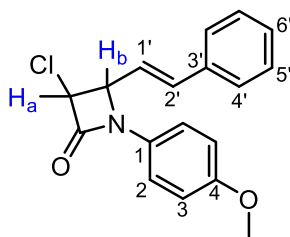
Cristales blancos; rendimiento: 272.8 mg (43%); p.f. 131-132 °C; RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 7.52 (1H, s, H-3'), 7.24 (5H, m, H-5', H-3, H-2), 7.11 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, H-6'), 5.73 (1H, s, H<sub>a</sub>), 5.38 (1H, s, H<sub>b</sub>). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 160.4 (CO), 136.0 (C-1'), 135.1 (C-1), 134.2 (C-4'), 130.9 (C-3'), 130.6 (C-4), 130.5 (C-2'), 129.7 (C-3), 128.2 (C-5'), 127.8 (C-2), 118.8 (C-6'), 62.7 (C<sub>b</sub>), 62.3 (C<sub>a</sub>).

**cis-3-cloro-N-(4-metoxifenil)-4-(E-estiril)-azetidín-2-ona (7o)**



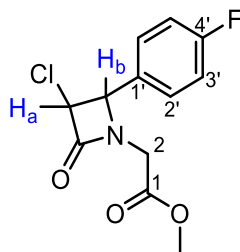
Sólido café; rendimiento: 171.9 mg (26%); p.f. 122-123 °C; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 7.43 (2H, dd, *J* = 16.5, 8.1 Hz, H-2), 7.35 (2H, t, *J* = 7.3 Hz, H-5'), 7.31 (2H, d, *J* = 7.2 Hz, H-4'), 6.88-6.81 (2H, m, H-2', H-6'), 6.86-6.82 (2H, m, H-3), 6.29 (1H, dd, *J* = 15.9, 8.5 Hz, H-1'), 5.17 (1H, d, *J* = 5.2 Hz, H<sub>a</sub>), 4.92 (1H, dd, *J* = 8.4, 5.2 Hz, H<sub>b</sub>), 3.76 (3H, s, OCH<sub>3</sub>). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 164.4 (CO), 156.8 (C-4), 137.5 (C-2'), 135.5 (C-3'), 130.8 (C-1), 128.8 (C-4', C-6'), 126.9 (C-5'), 123.1 (C-1'), 118.8 (C-2), 114.5 (C-3), 60.3 (C<sub>b</sub>), 59.8 (C<sub>a</sub>), 55.5 (OCH<sub>3</sub>). HRMS (ESI+, [M+H]<sup>+</sup>) calculado para [C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>ClNO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: 314.0948, encontrado 314.0910.

**trans-3-cloro-N-(4-metoxifenil)-4-(E-estiril)-azetidín-2-ona (7o')**



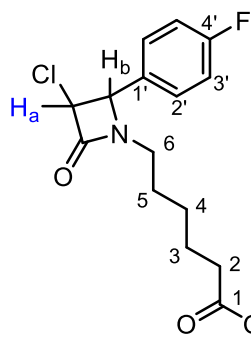
Cristales blancos; rendimiento: 211.6 mg (32%); p.f. 120-121 °C; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 7.40-7.38 (4H, m, H-5', H-2), 7.36-7.30 (3H, m, H-4', H-6'), 6.90-6.87 (1H, m, H-2'), 6.86-6.83 (2H, m, H-3), 6.23 (1H, dd, *J* = 15.9, 8.4 Hz, H-1'), 4.65 (1H, d, *J* = 1.9 Hz, H<sub>a</sub>), 4.63 (1H, ddd, *J* = 8.4, 1.9, 0.6 Hz, H<sub>b</sub>), 3.76 (3H, s, OCH<sub>3</sub>). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 159.9 (CO), 156.8 (C-4), 136.4 (C-2'), 135.1 (C-3'), 130.7 (C-1), 128.9 (C-6'), 128.8 (C-4'), 126.9 (C-5'), 123.6 (C-1'), 118.9 (C-2), 114.5 (C-3), 65.3 (C<sub>b</sub>), 61.4 (C<sub>a</sub>), 55.5 (OCH<sub>3</sub>).

**Metil 2-(*trans*-3-cloro-4-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidín-1-il) acetato (7p)**



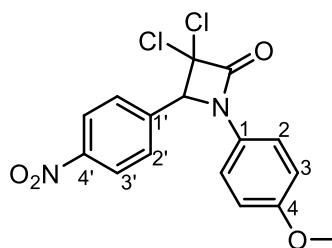
Aceite amarillo; rendimiento: 570.6 mg (82%); RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta$  7.39-7.36 (2H, m, H-2'), 7.14-7.11 (2H, m, H-3'), 4.90 (1H, d,  $J = 1.9$  Hz,  $\text{H}_a$ ), 4.60 (1H, d,  $J = 1.9$  Hz,  $\text{H}_b$ ), 4.36 (1H, d,  $J = 18.1$  Hz, H-2 $\alpha$ , H-2 $\beta$ ), 3.72 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.58 (1H, d,  $J = 18.0$  Hz, H-2 $\alpha$ , H-2 $\beta$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  167.7 (C-1), 164.3 ( $J = 248.9$  Hz, C-4'), 163.8 (CO), 130.3 ( $J = 3.8$  Hz, C-1'), 128.7 ( $J = 8.5$  Hz, C-2'), 116.3 ( $J = 21.8$  Hz, C-3'), 65.2 ( $\text{C}_b$ ), 63.5 ( $\text{C}_a$ ), 52.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 41.6 (C-2). HRMS (ESI+,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) calculado para  $[\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClFNO}_3]^+$ : 272.0489, encontrado 272.0461.

**Metil 6-(*trans*-3-cloro-4-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidín-1-il) hexanoato (7q)**



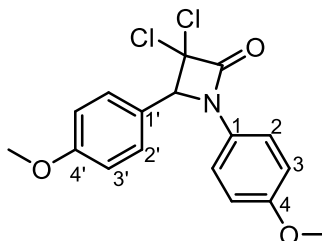
Aceite amarillo; rendimiento: 521.7 mg (80%); RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta$  7.30 (2H, dd,  $J = 8.6, 5.2$  Hz, H-2'), 7.13 (2H, t,  $J = 8.5$  Hz, H-3'), 4.53 (1H, d,  $J = 1.4$  Hz,  $\text{H}_a$ ), 4.47 (1H, d,  $J = 1.1$  Hz,  $\text{H}_b$ ), 3.66 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.24-3.13 (2H, m, H-6), 2.59 (2H, t,  $J = 7.4$  Hz, H-2), 1.70-1.55 (4H, m, H-3, H-5), 1.52 (2H, dt,  $J = 14.8, 7.4$  Hz, H-4). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  173.8 (C-1), 161.7 (CO), 160.3 ( $J = 246.4$  Hz, C-4'), 131.0 ( $J = 2.6$  Hz, C-1'), 128.4 ( $J = 8.4$  Hz, C-2'), 116.4 ( $J = 21.9$  Hz, C-3'), 65.4 ( $\text{C}_b$ ), 63.1 ( $\text{C}_a$ ), 51.6 ( $\text{OCH}_3$ ), 40.9 (C-6), 33.7 (C-2), 27.1 (C-5), 26.3 (C-4), 24.3 (C-3). HRMS (ESI+,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) calculado para  $[\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{ClFNO}_3]^+$ : 328.1115, encontrado 328.1078.

### 3,3-dicloro-1-(4-metoxifenil)-4-(4-nitrofenil)azetidina-2-ona (7r)



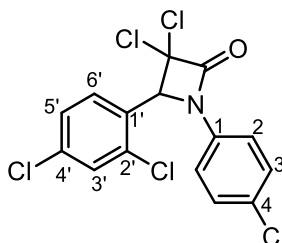
Aceite amarillo; rendimiento: 651.9 mg (91%); RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.28 (2H, d,  $J = 6.6$  Hz, H-3'), 7.52 (2H, d,  $J = 6.8$  Hz, H-2'), 7.21 (2H, d,  $J = 6.8$  Hz, H-2), 6.84 (2H, dd,  $J = 8.9, 2.1$  Hz, H-3), 5.60 (1H, s, Hb), 3.76 (2H, s,  $\text{OCH}_3$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  157.7 (CO), 157.2 (C-4), 148.9 (C-4'), 138.9 (C-1'), 128.9 (C-2'), 128.6 (C-1), 124.3 (C-3'), 119.4 (C-2), 114.9 (C-3), 83.8 (C-Cl<sub>2</sub>), 72.9 (C-Hb), 55.6 ( $\text{OCH}_3$ ). HRMS (ESI+,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) calculado para  $[\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4]^+$ : 366.0174, encontrado 366.0168

### 3,3-dicloro-1,4-bis(4-metoxifenil)azetidina-2-ona (7s)



Sólido blanco; rendimiento: 605.8 mg (91%); p.f. 128-130 °C; RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.26 (4H, dd,  $J = 12.9, 5.7$  Hz, H-3, H-3'), 6.95 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz, H-2), 6.82 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz, H-2'), 5.45 (1H, s, Hb), 3.82 (3H, s, C4'- $\text{OCH}_3$ ), 3.76 (3H, s, C4- $\text{OCH}_3$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.8 (CO), 158.0 (C-4'), 157.2 (C-4), 129.3 (C-2'), 129.2 (C-1), 123.5 (C-1'), 119.5 (C-2), 114.6 (C-3), 114.4 (C-3'), 84.6 (C-Cl<sub>2</sub>), 73.8 (C-Hb), 55.5 (C4'- $\text{OCH}_3$ ), 55.4 (C4- $\text{OCH}_3$ ). HRMS (ESI+,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) calculado para  $[\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{NO}_3]^+$ : 350.0351, encontrado 351.0424.

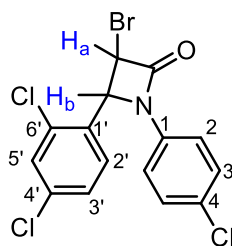
### 3,3-dicloro-1-(4-clorofenil)-4-(2,4-diclorofenil)azetidina-2-ona (7t)



Aceite amarillo; rendimiento: 618.5 mg (89%); RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.48 – 7.43 (1H, m, H-3'), 7.41 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz, H-3), 7.31 (2H, d,  $J = 5.6$  Hz, H-5', H-6'), 7.20 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz, H-2), 5.50 (1H, s, H<sub>a</sub>). RMN  $^{13}\text{C}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158.4 (CO), 134.9 (C-2'), 132.5 (C-3), 131.2 (C-1), 130.2 (C-3', C-4), 129.2 (C-5', C-6'), 127.8 (C-1'), 119.7 (C-2), 118.7 (C-4'), 84.2 (C-Cl<sub>2</sub>), 74.2 (C-H<sub>a</sub>).

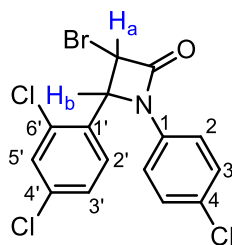


**cis-3-bromo-1-(4-clorofenil)-4-(2,4-diclorofenil) azetidín-2-ona (7u)**



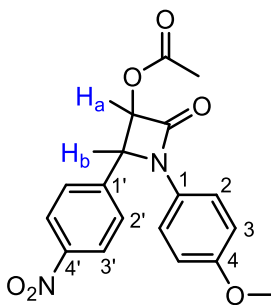
Sólido blanco; rendimiento: 270.8 mg (%); p.f. 186-187 °C; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.46 – 7.37 (3H, m, H-3, H-3'), 7.30 – 7.24 (2H, m, H-5', H-6'), 7.21 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, H-2), 5.39 (2H, s, Ha, Hb). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.1 (CO), 135.9 (C-2'), 133.3 (C-1), 132.4 (C-3', C-6'), 129.5 (C-5'), 128.9 (C-3), 127.7 (C-4, C-4'), 119.1 (C-2), 117.8 (C-1'), 59.8 (C-Ha), 50.4 (C-Hb).

**trans-3-bromo-1-(4-clorofenil)-4-(2,4-diclorofenil) azetidín-2-ona (7u')**



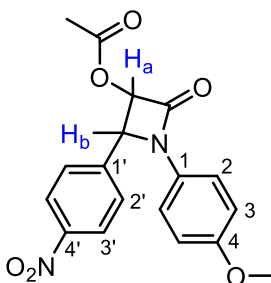
Aceite amarillo; rendimiento: 228.0 mg (32%); RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.44 – 7.39 (2H, m, H-5', H-3'), 7.39 – 7.34 (3H, m, H-3, H-6'), 7.17 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, H-2), 5.09 (1H, s, Ha), 4.64 (1H, d, *J* = 1.9 Hz, Hb). RMN <sup>13</sup>C (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.7 (CO), 136.0 (C-2'), 134.8 (C-1), 132.3 (C-3', C-6'), 129.8 (C-5'), 129.7 (C-3), 126.1 (C-4, C-4'), 119.1 (C-2), 117.8 (C-1'), 66.1 (C-Ha), 50.1 (C-Hb).

**cis-1-(4-metoxifenil)-2-(4-nitrofenil)-4-oxoazetidín-3-il acetato (7v)**



Aceite naranja; rendimiento: 83.4 mg (12%); RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.23 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, H-3'), 7.50 (2H, d, *J* = 8.7 Hz, H-2'), 7.23 (2H, d, *J* = 9.0 Hz, H-2), 6.82 (2H, d, *J* = 9.1 Hz, H-3), 6.00 (1H, d, *J* = 5.0 Hz, Ha), 5.45 (1H, d, *J* = 5.0 Hz, Hb), 3.76 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 1.74 (3H, s, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). RMN <sup>13</sup>C (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169.9 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 160.2 (CO), 142.3 (C-4'), 129.9 (C-4), 127.5 (C-3'), 124.4 (C-2'), 122.2 (C-1'), 118.8 (C-2), 114.6 (C-3), 114.3 (C-1), 82.4 (C-Ha), 63.0 (C-Hb), 55.5 (OCH<sub>3</sub>), 20.4 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

***trans*-1-(4-metoxifenil)-2-(4-nitrofenil)-4-oxoazetidín-3-il acetato (7v')**



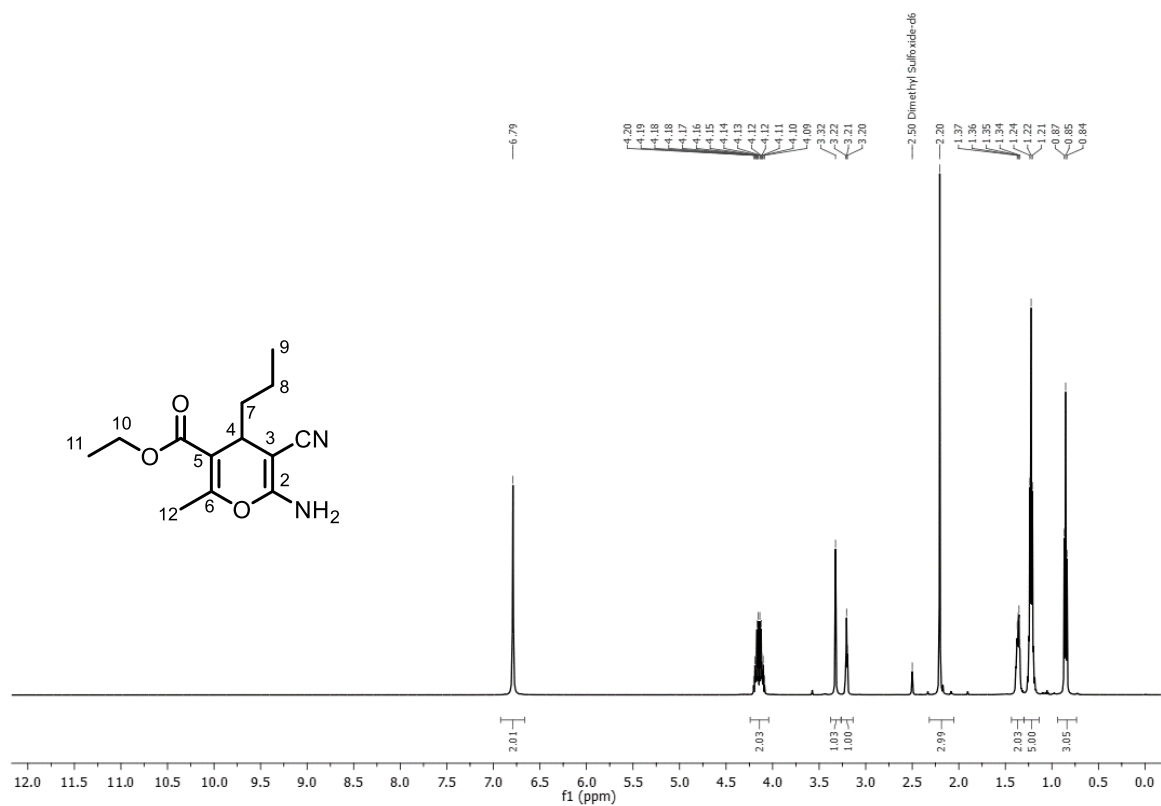
Sólido amarillo, rendimiento: 69.5 mg (10%); p.f. °C; RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, ) δ 8.25 (2H, d, *J* = 6.6 Hz, H-3'), 7.29 – 7.24 (2H, m, H-2'), 7.19 (2H, dd, *J* = 9.1, 2.3 Hz, H-2), 6.81 (2H, dd, *J* = 9.2, 2.2 Hz, H-3), 5.28 (1H, s, H<sub>a</sub>), 5.00 (1H, s, H<sub>b</sub>), 3.76 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 2.22 (3H, s, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). RMN <sup>13</sup>C (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169.1 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 160.6 (CO), 140.0 (C-4), 129.7 (C-4'), 128.9 (C-3'), 123.7 (C-2'), 122.2 (C-1'), 118.7 (C-2), 114.7 (C-3), 114.3 (C-1), 76.4 (C-H<sub>a</sub>), 60.7 (C-H<sub>b</sub>), 55.5 (OCH<sub>3</sub>), 19.9 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI+, [M+H]<sup>+</sup>) calculado para [C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>]<sup>+</sup>: 356.1008, encontrado 356.1006.

---

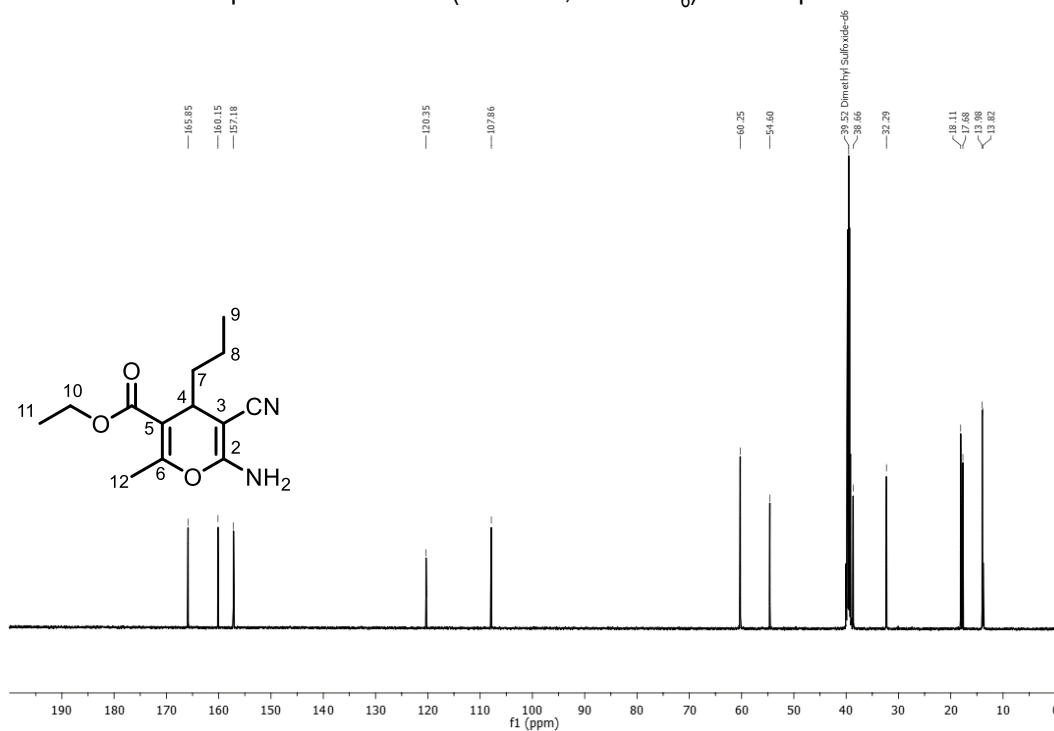
**Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de los Compuestos  
Orgánicos Sintetizados**

---

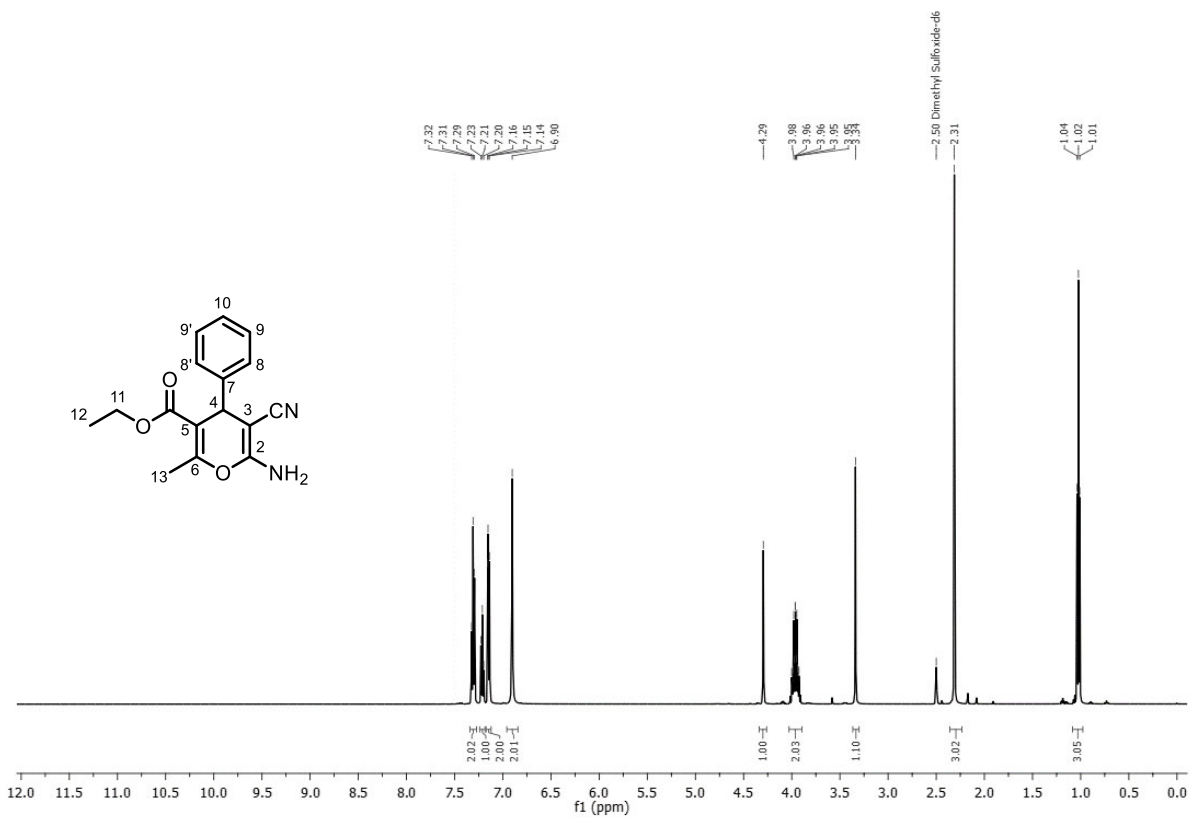
## 2-PIRIDONAS



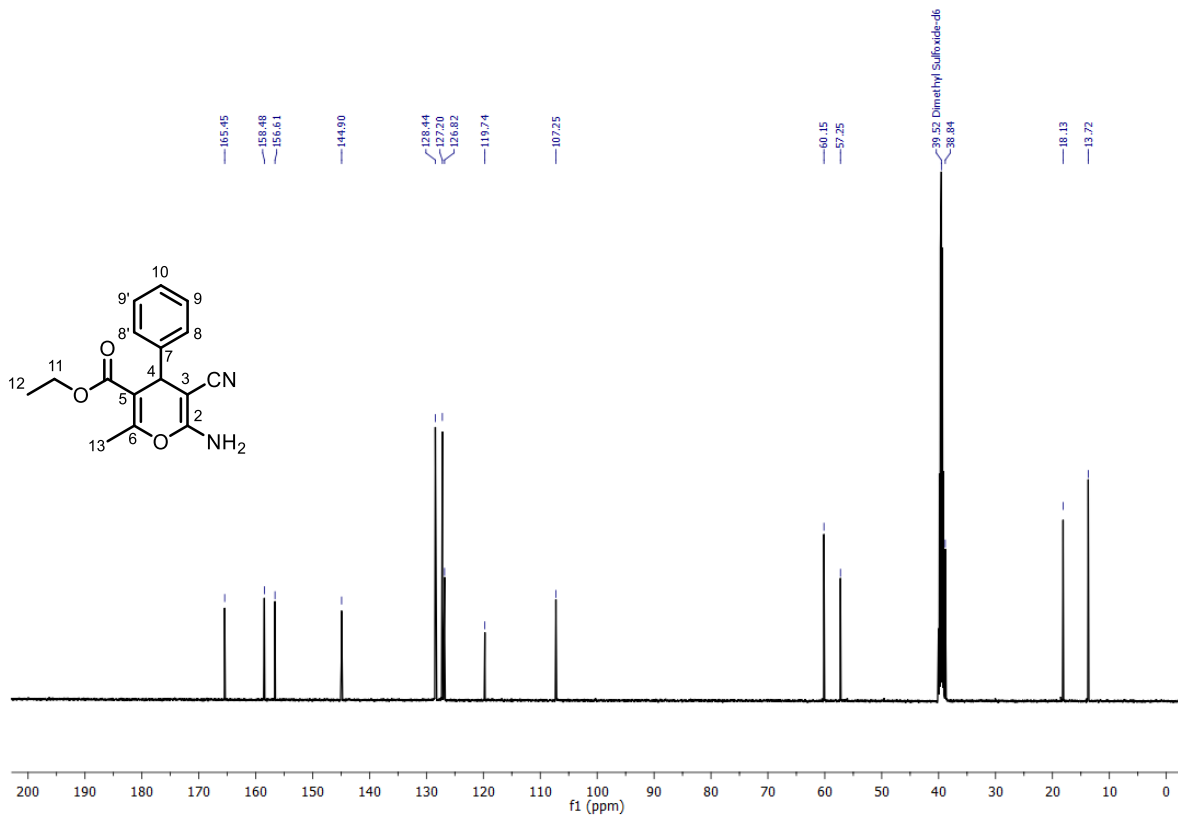
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) del compuesto **3a**.



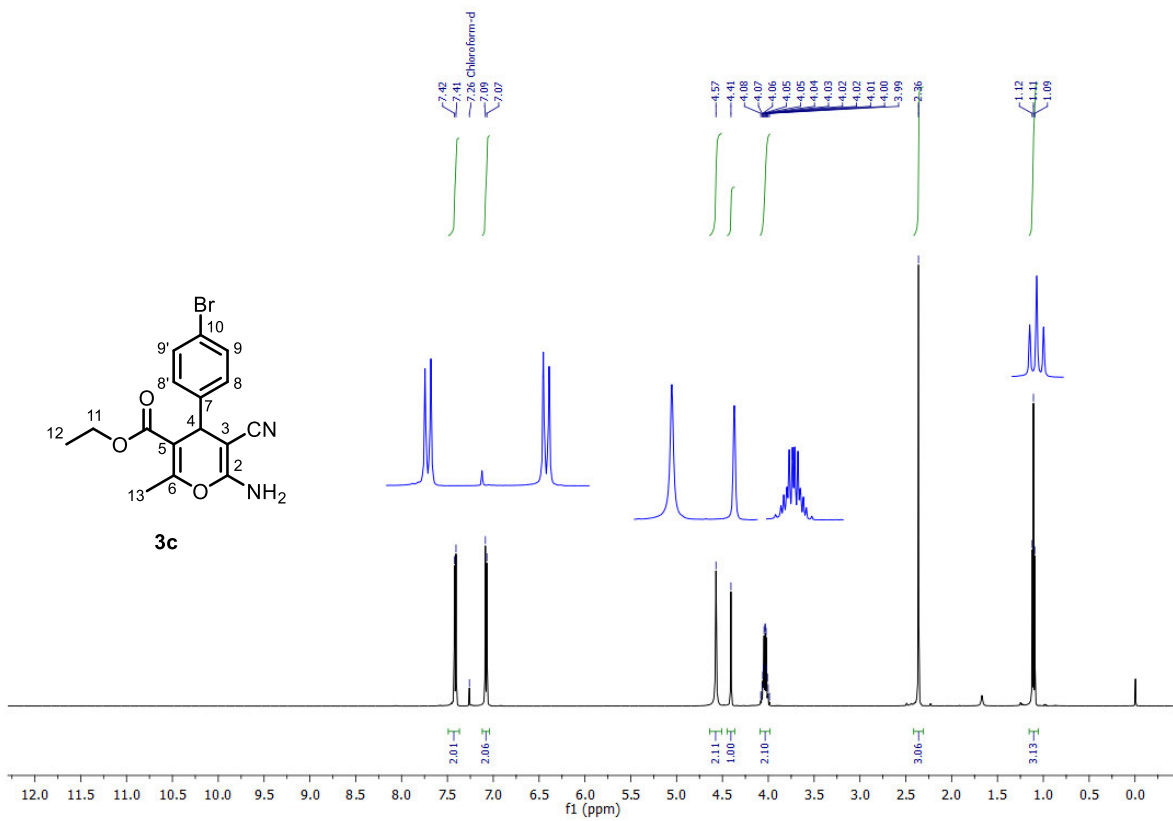
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) del compuesto **3a**.



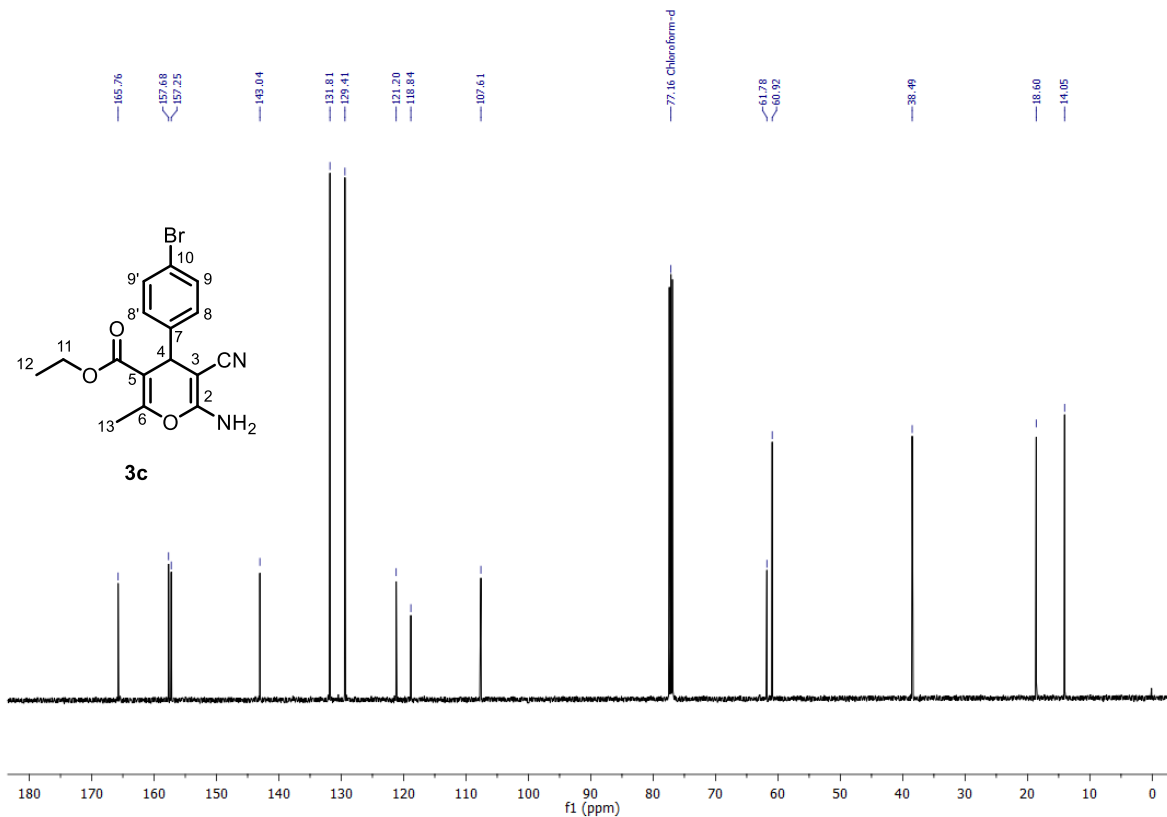
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) del compuesto 3b.



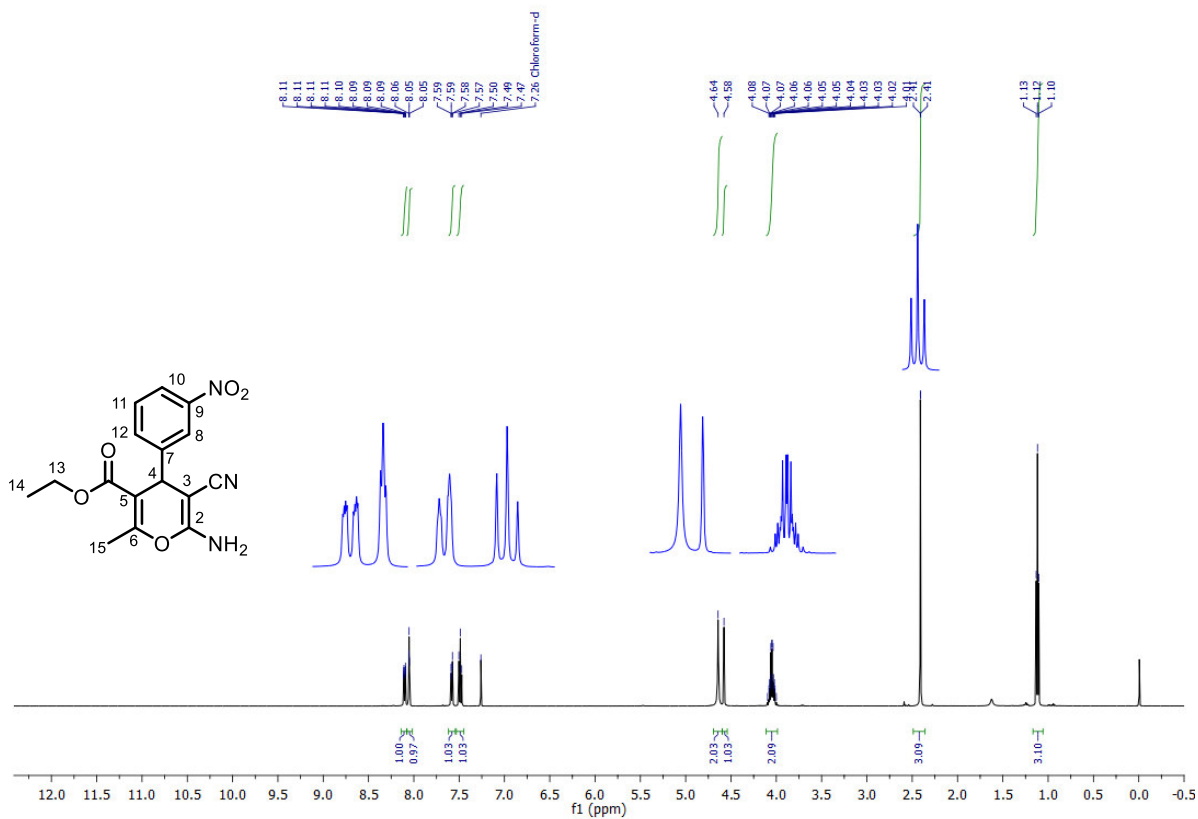
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) del compuesto 3b.



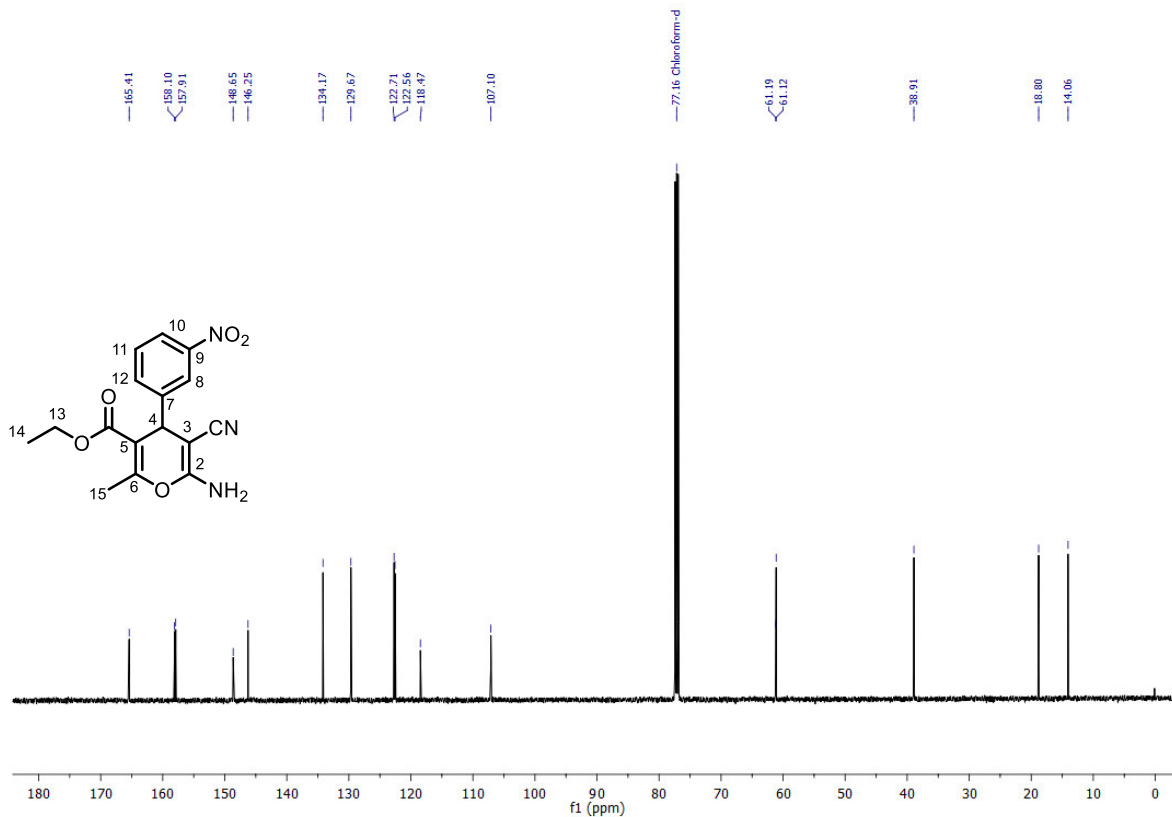
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **3c**.



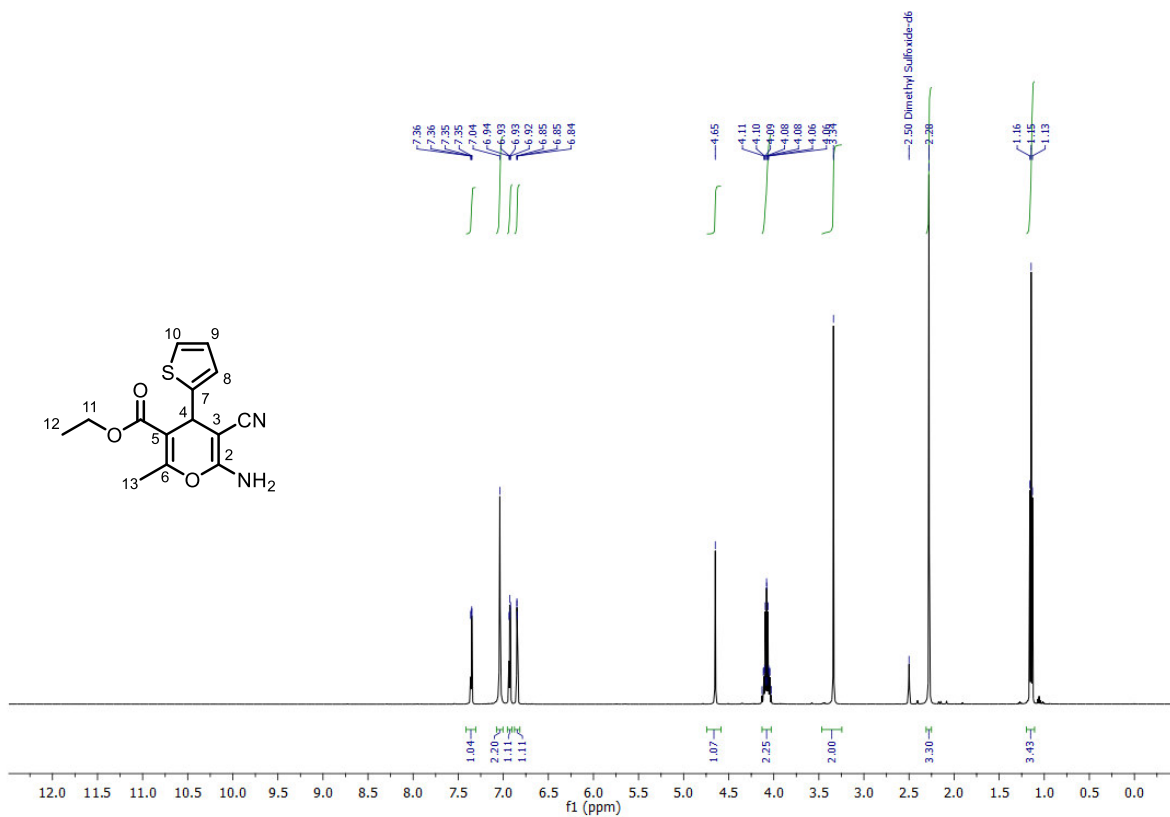
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **3c**.



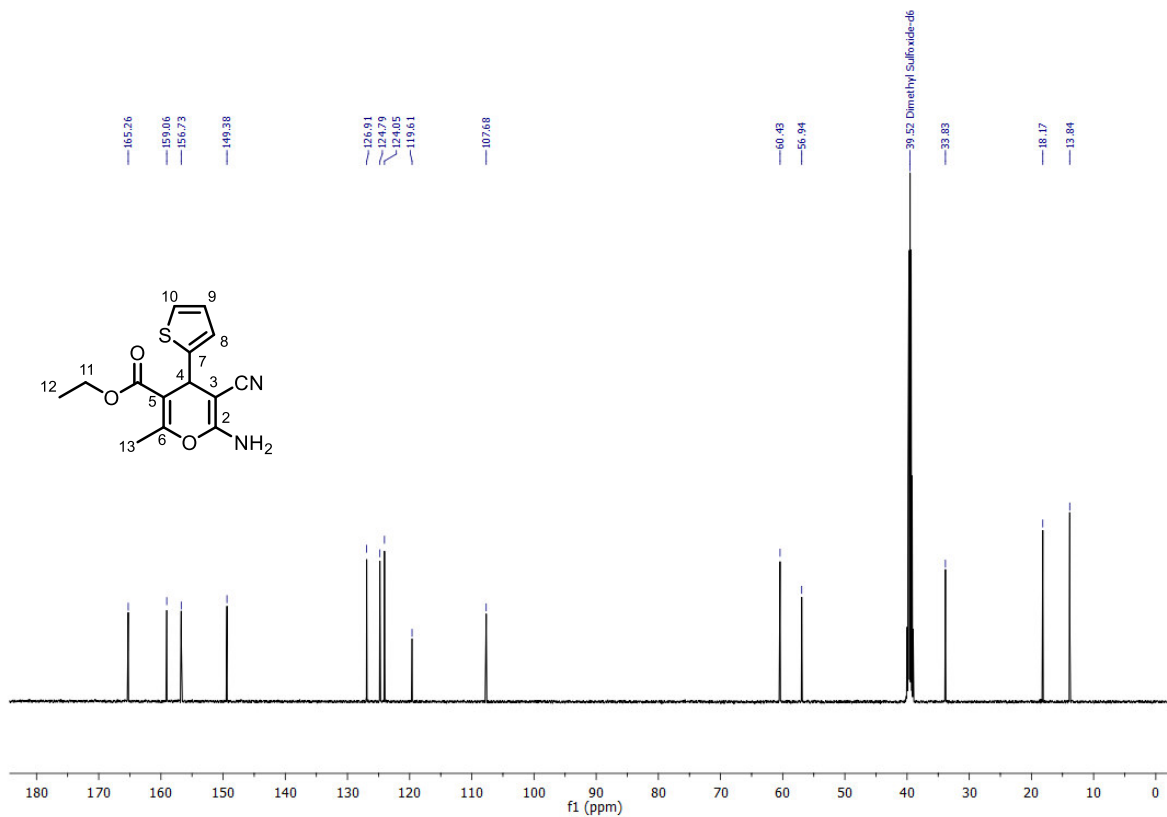
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **3e**.



Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **3e**.

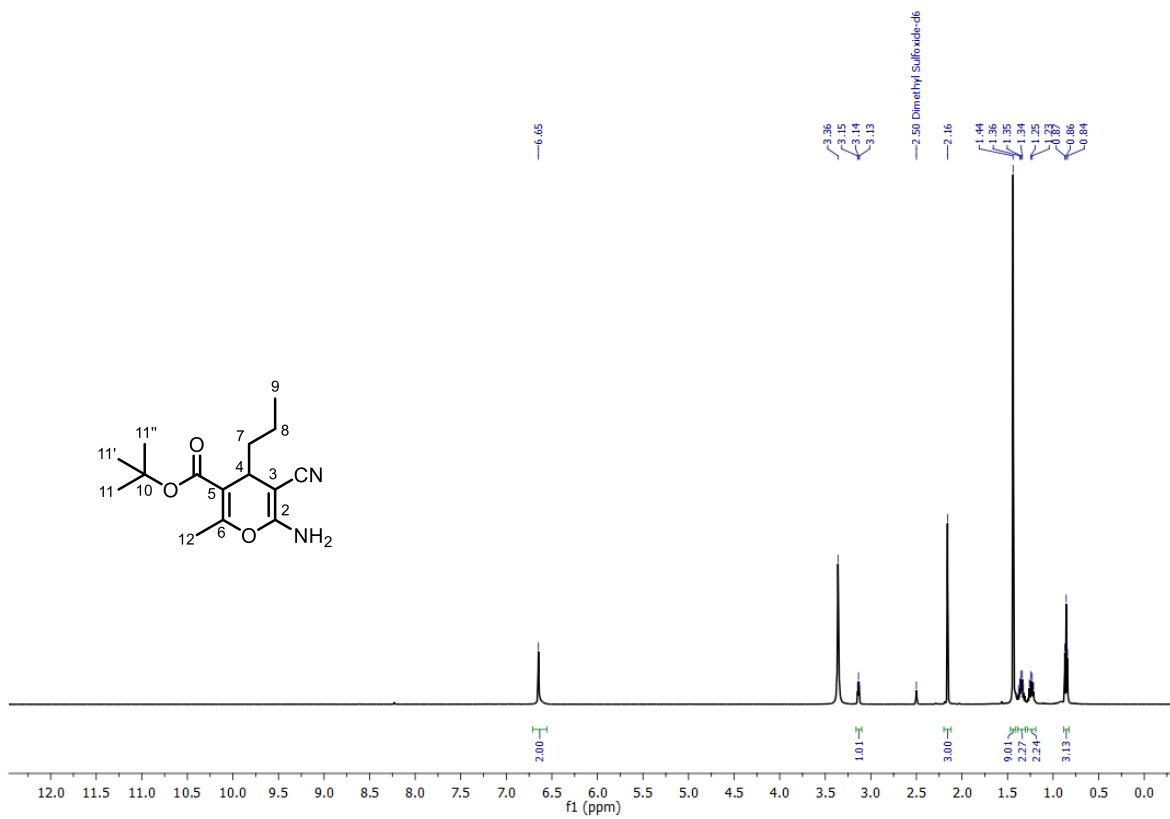


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) del compuesto **3f**.

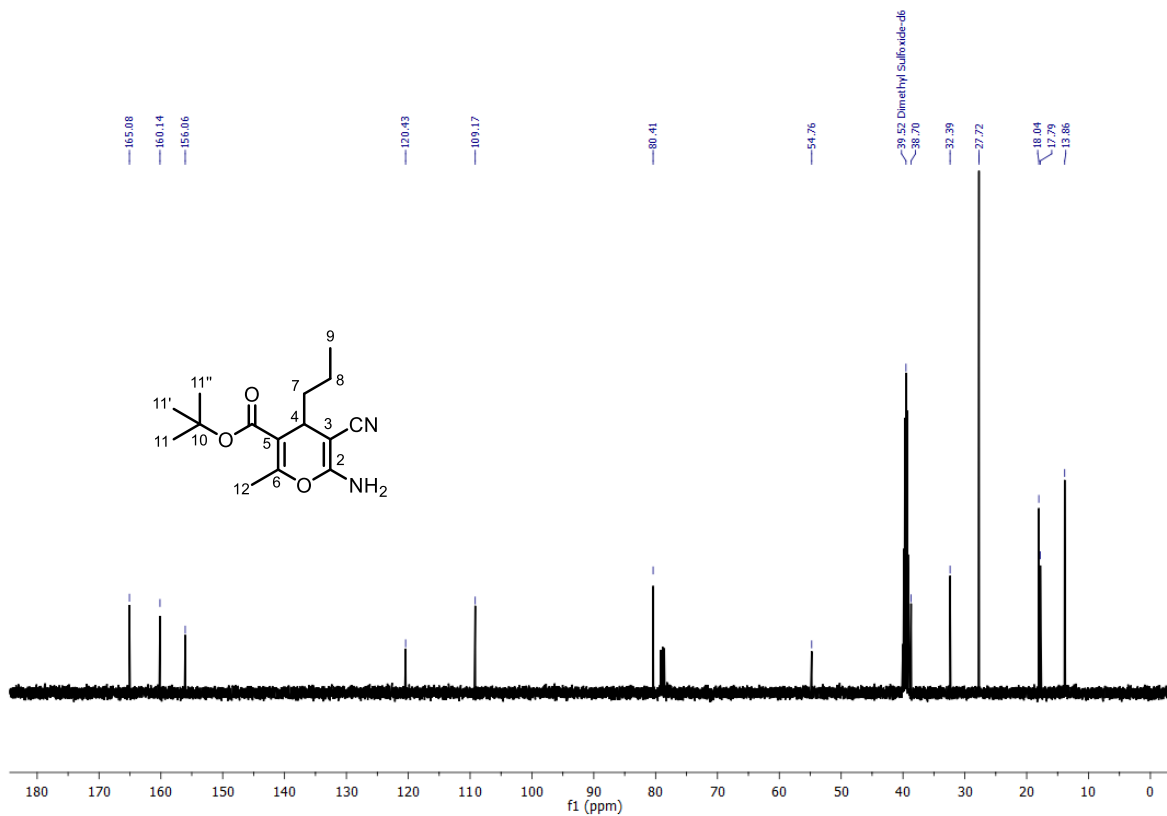


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) del compuesto **3f**.

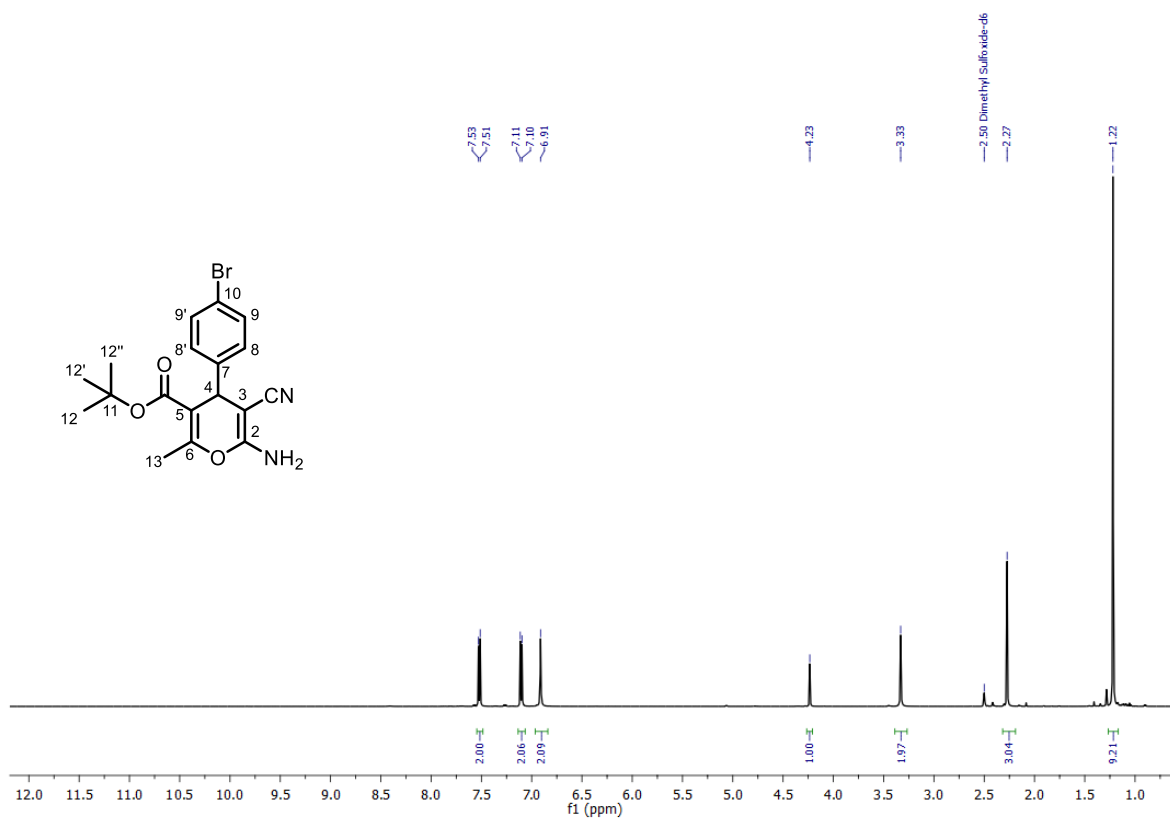




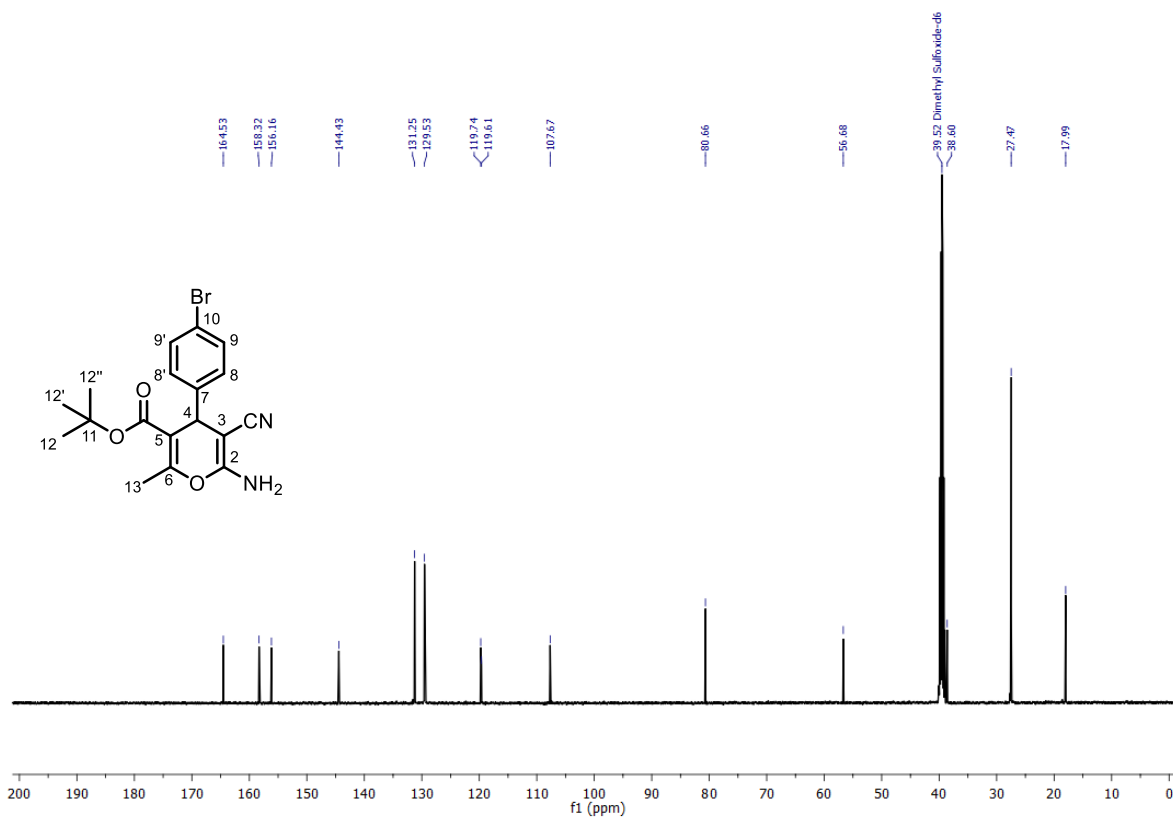
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) del compuesto **3g**.



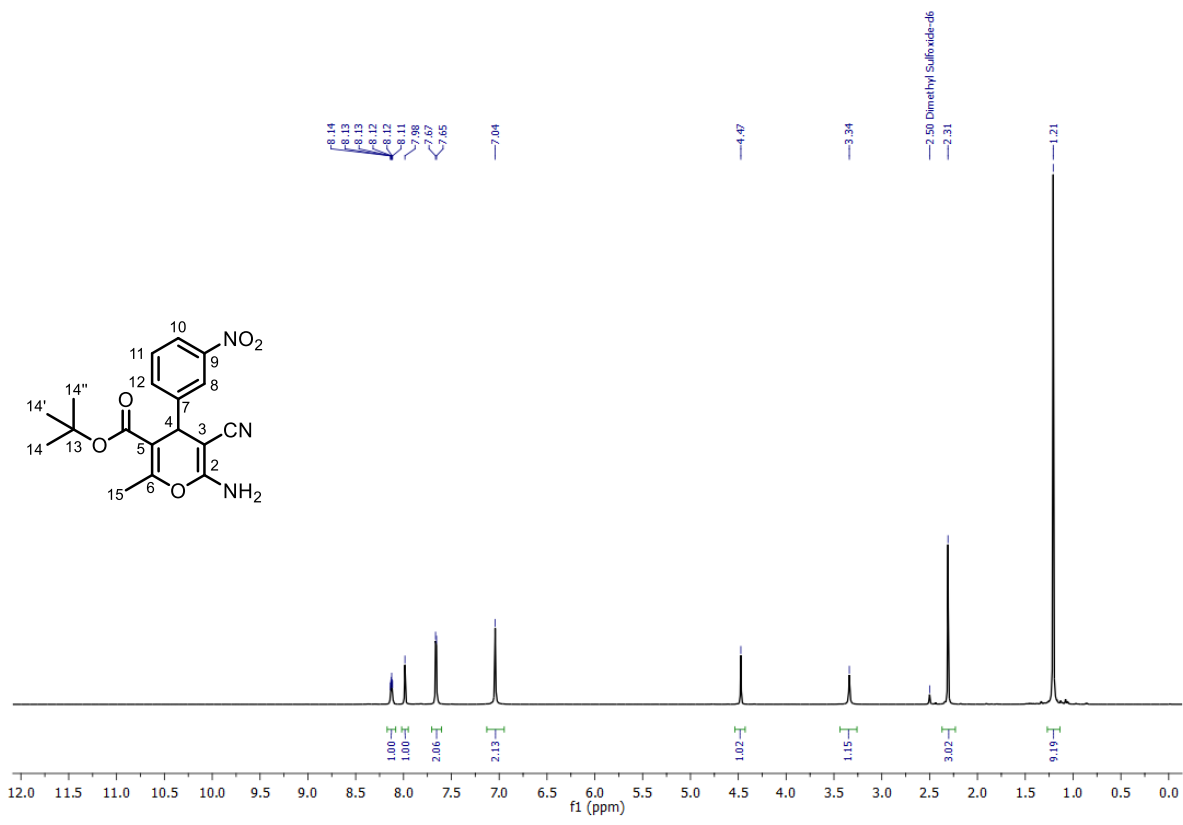
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) del compuesto **3g**.



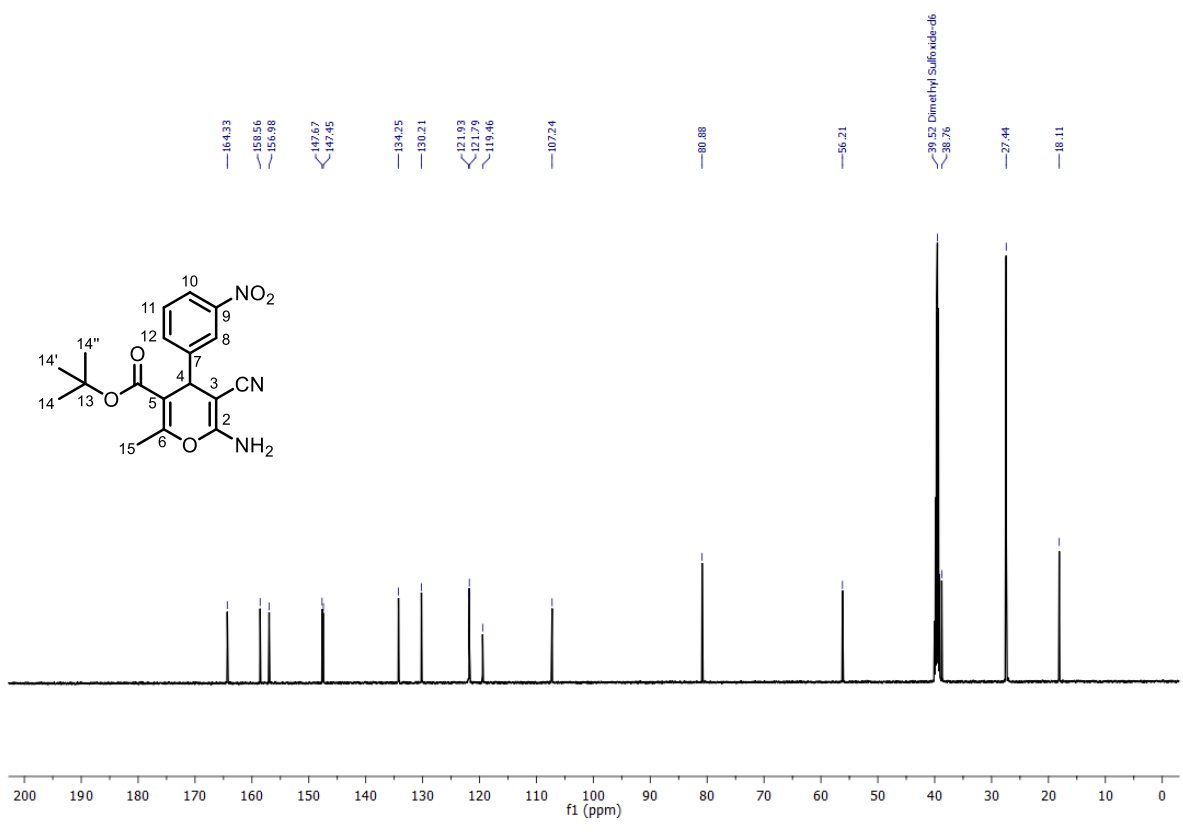
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) del compuesto **3i**.



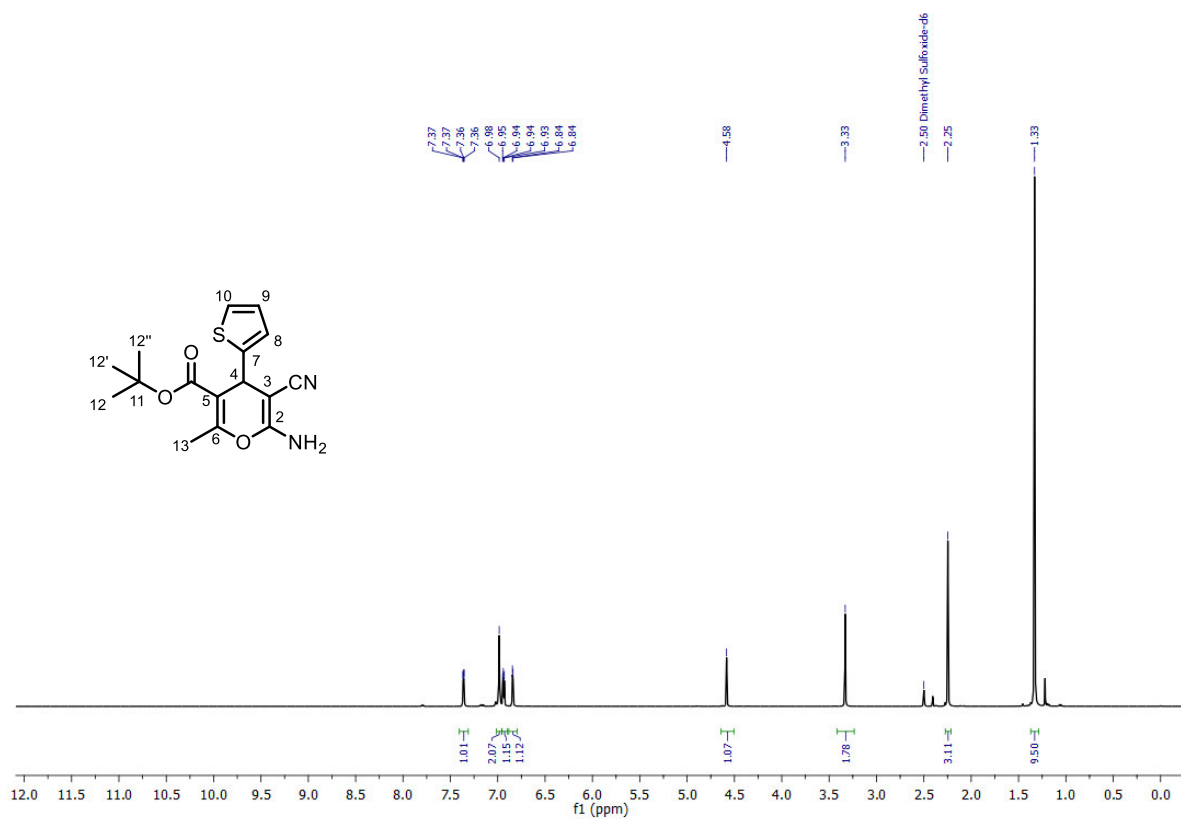
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) del compuesto **3i**.



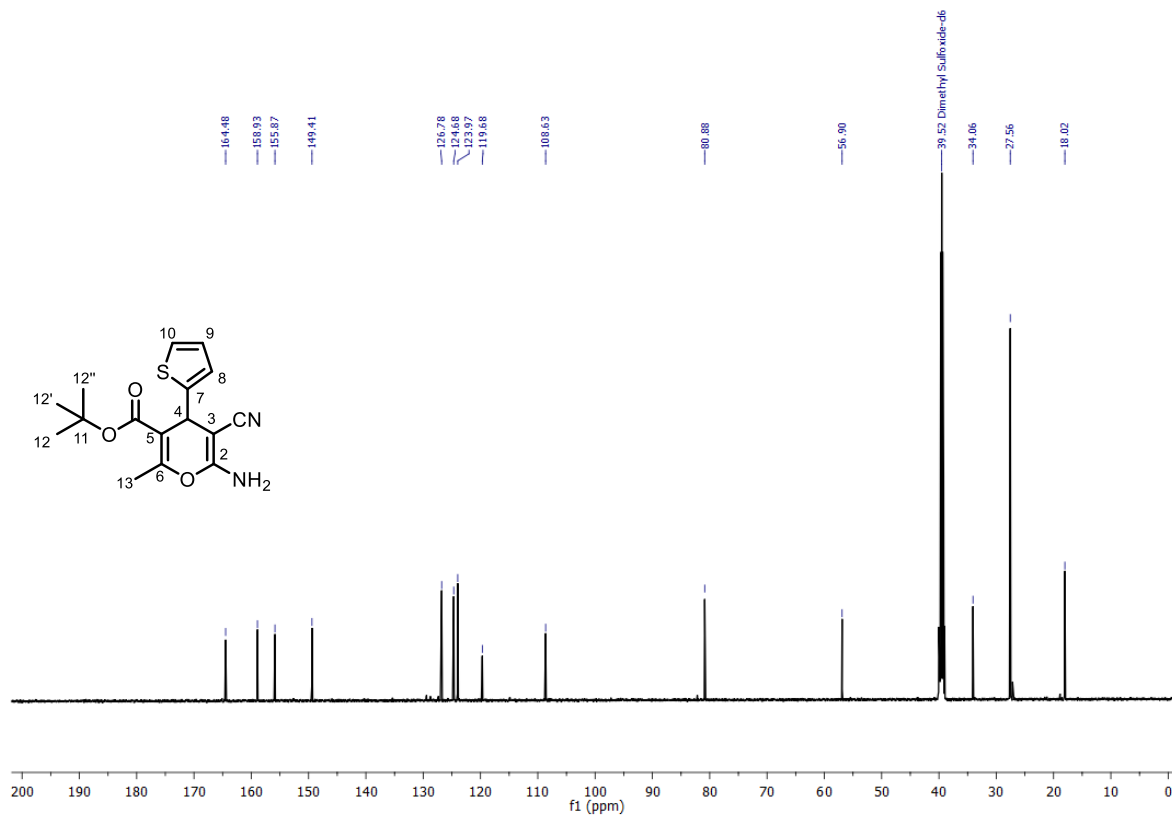
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) del compuesto **3k**.



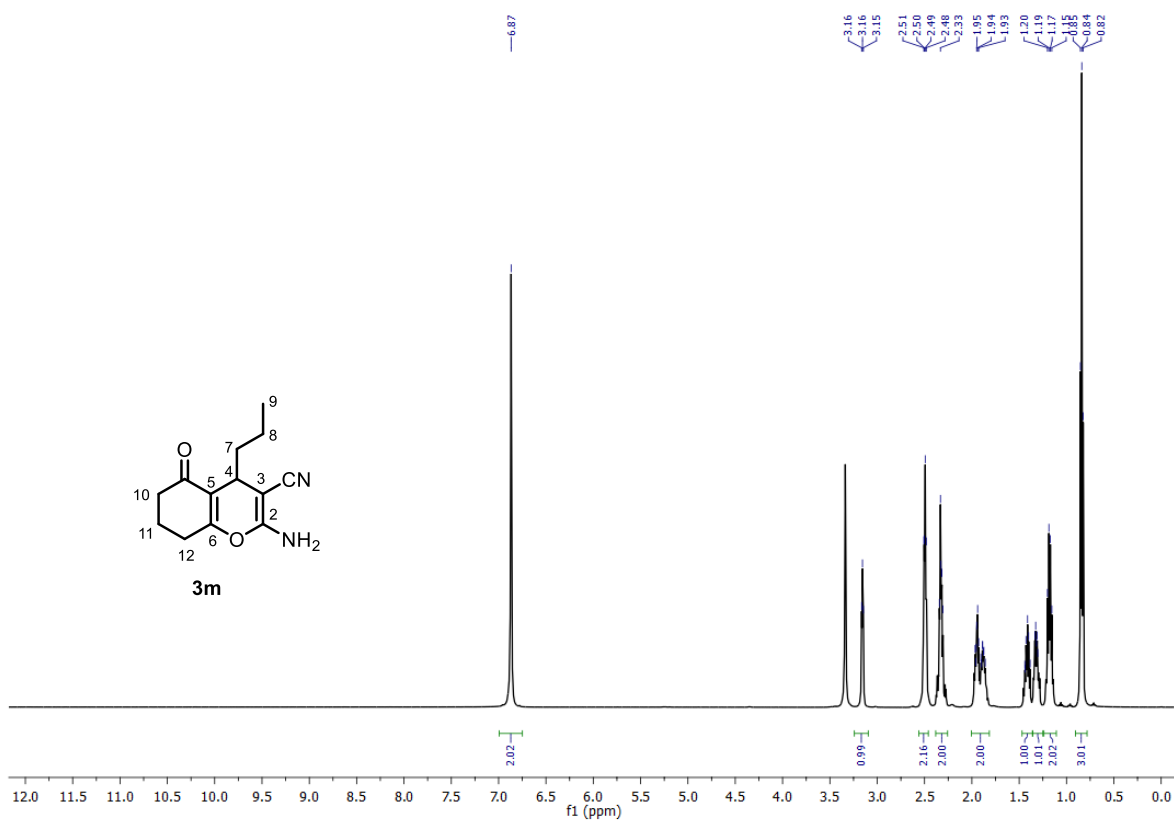
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) del compuesto **3k**.



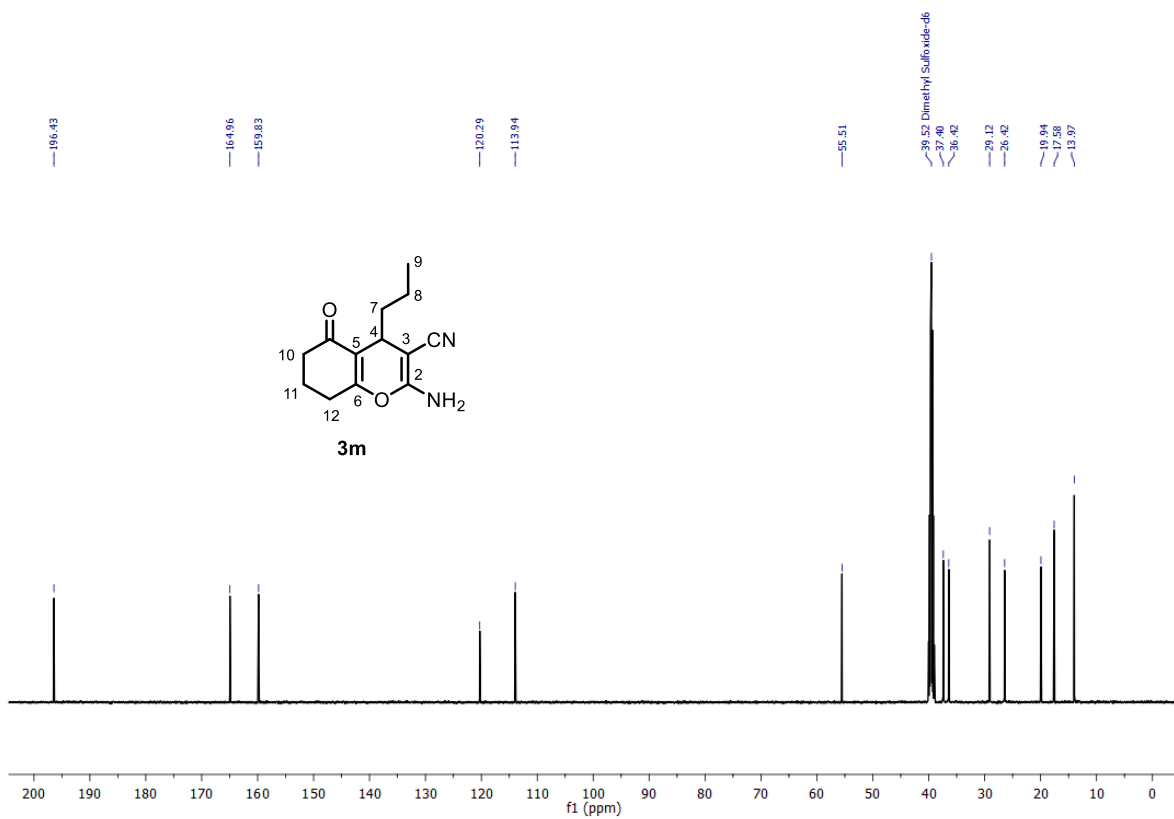
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) del compuesto 31.



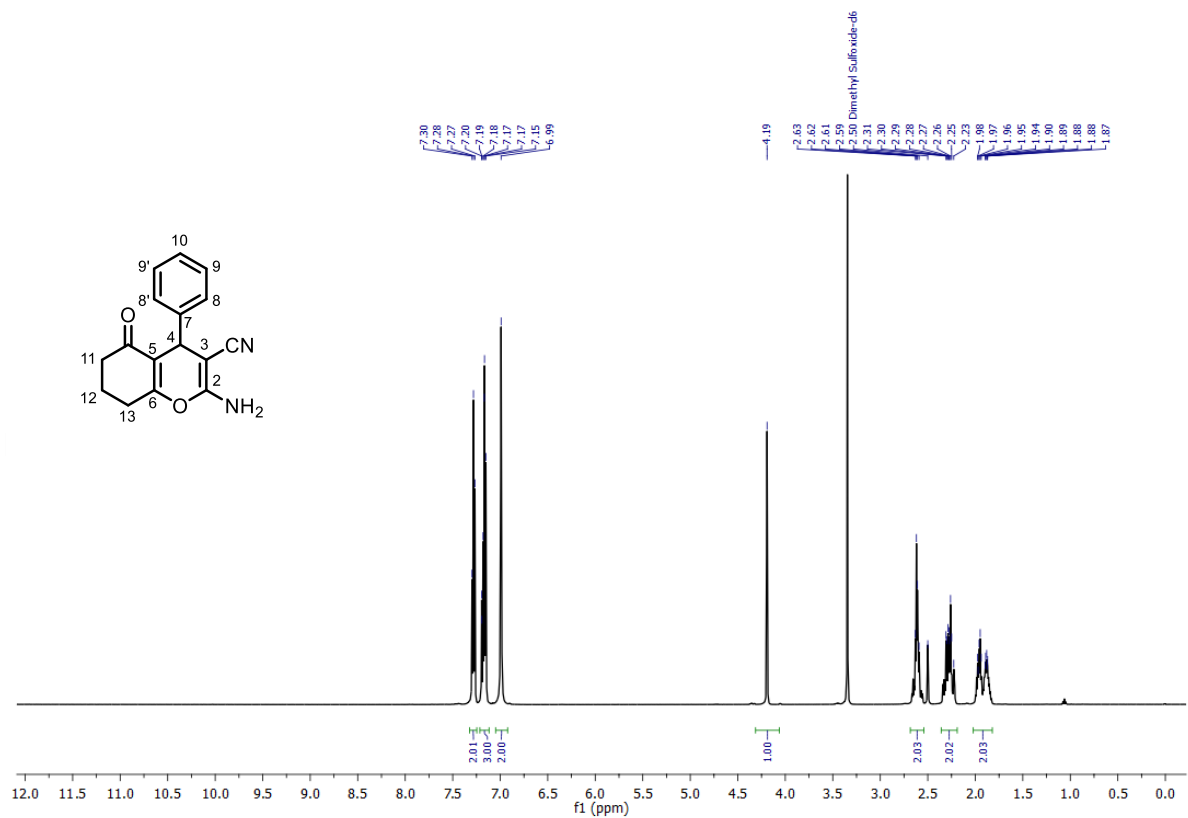
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) del compuesto 31.



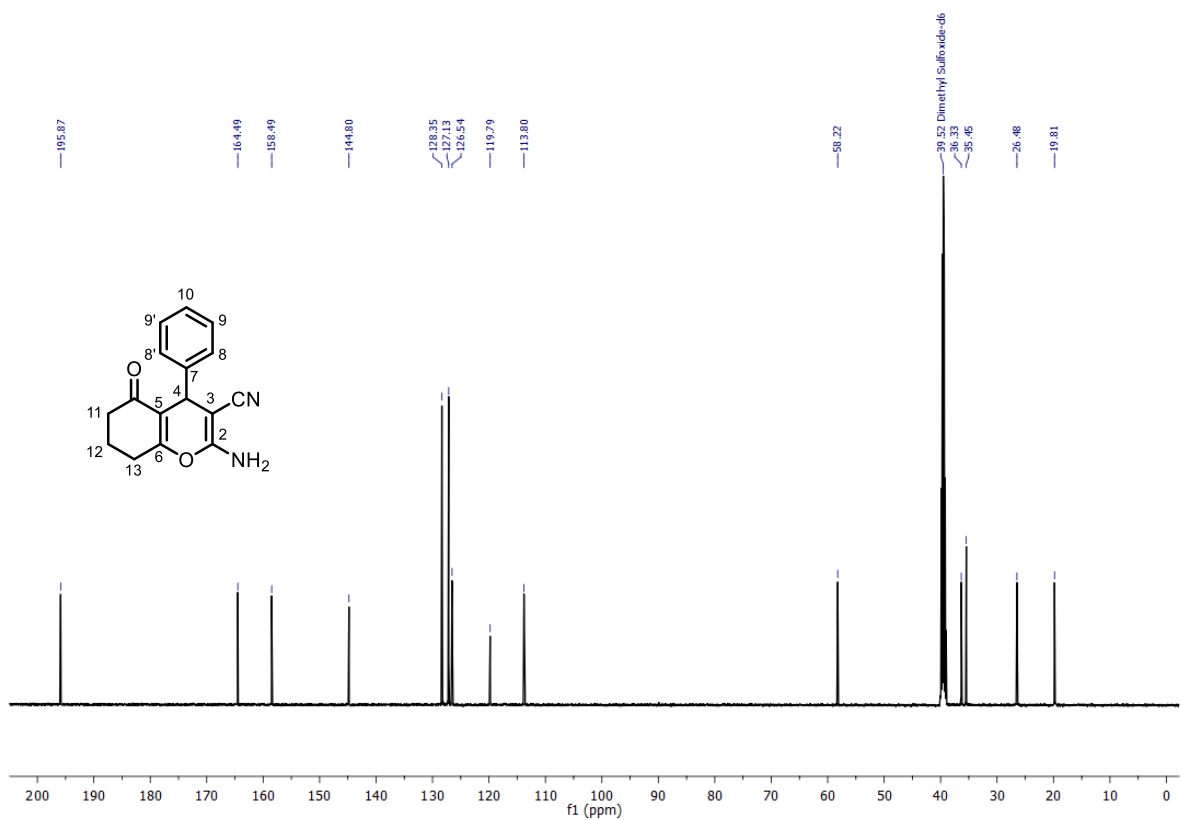
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) del compuesto **3m**.



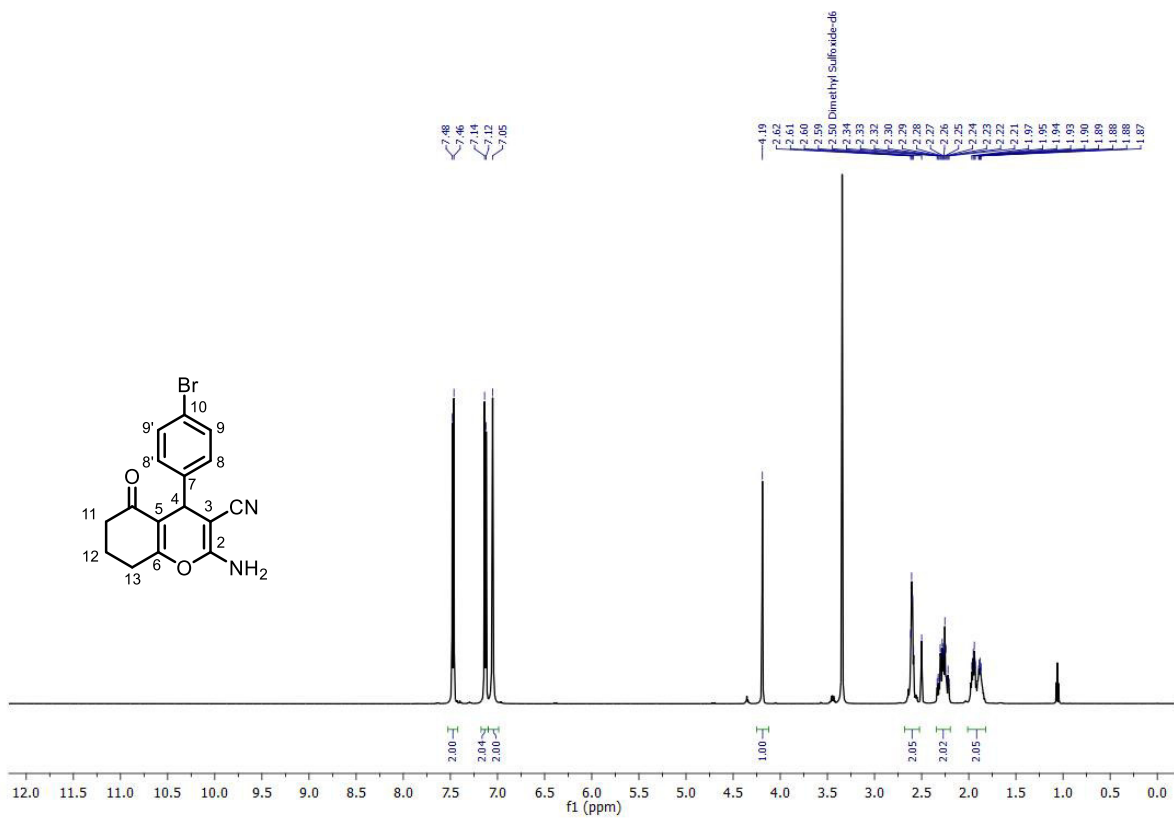
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) del compuesto **3m**.



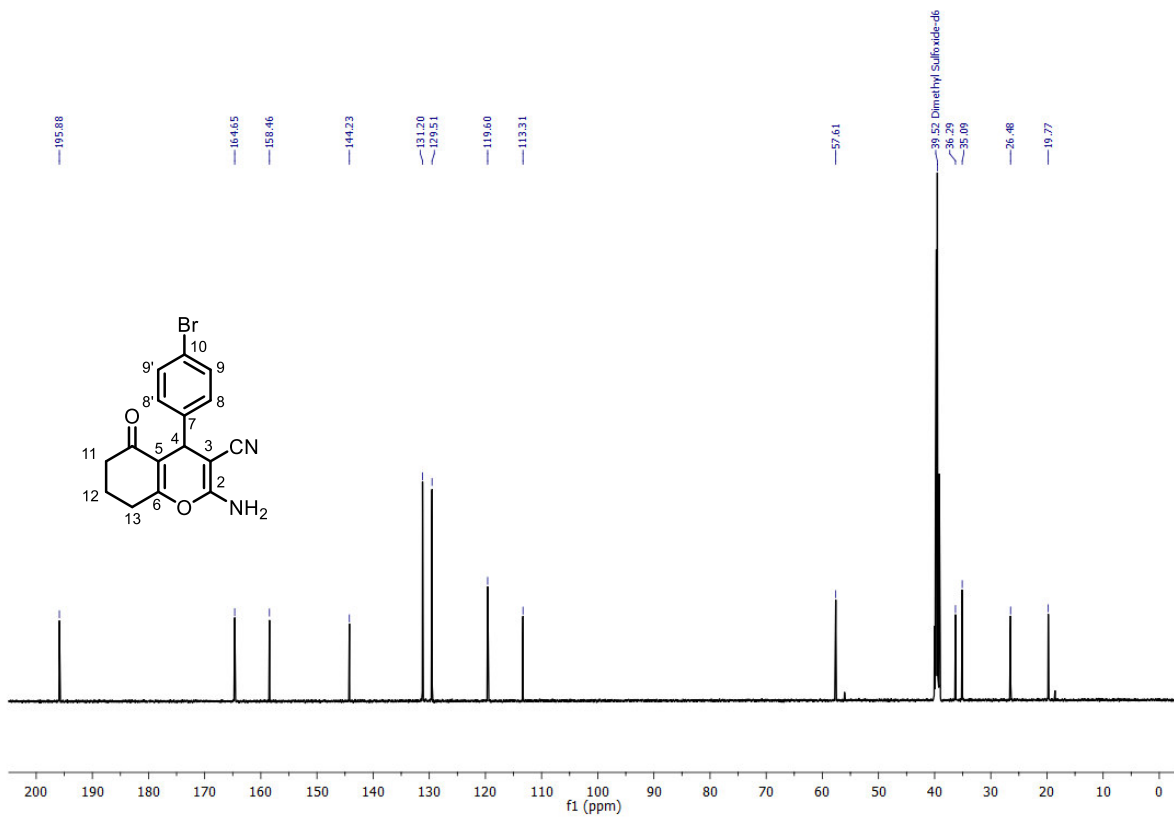
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) del compuesto **3n**.



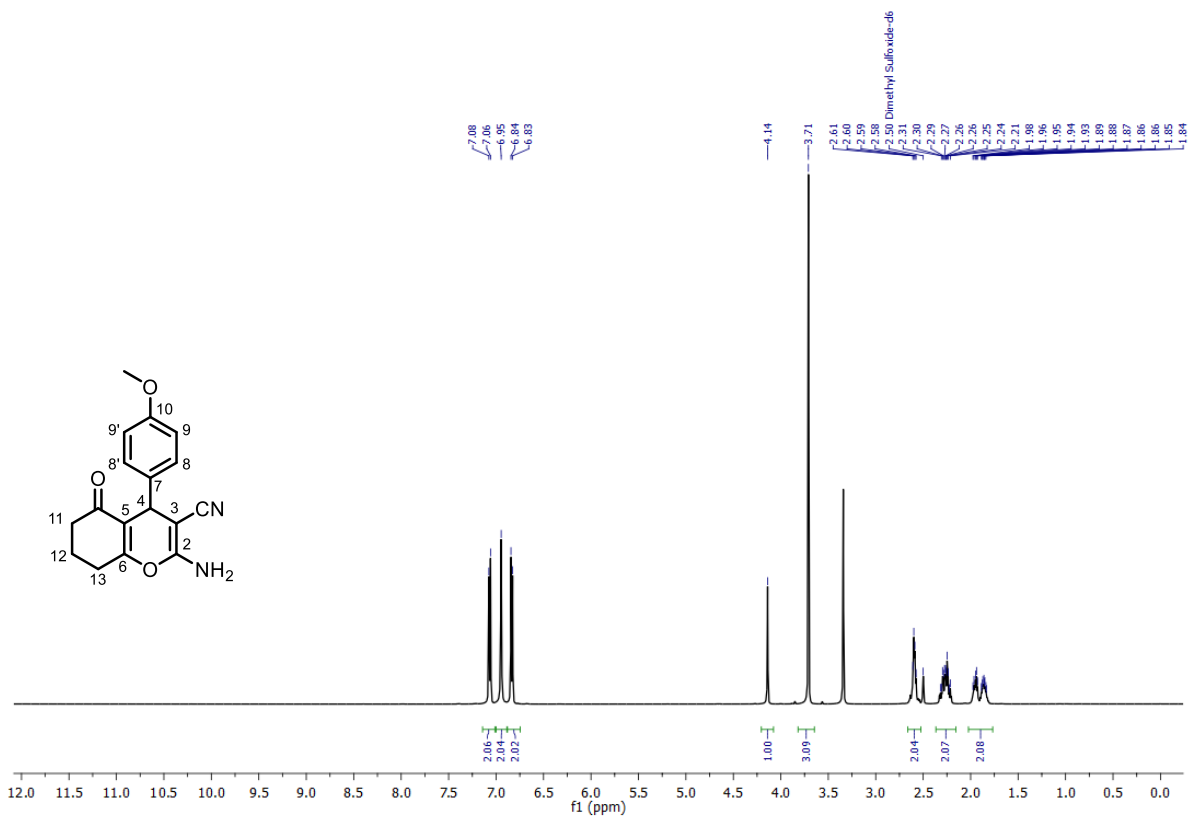
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) del compuesto **3n**.



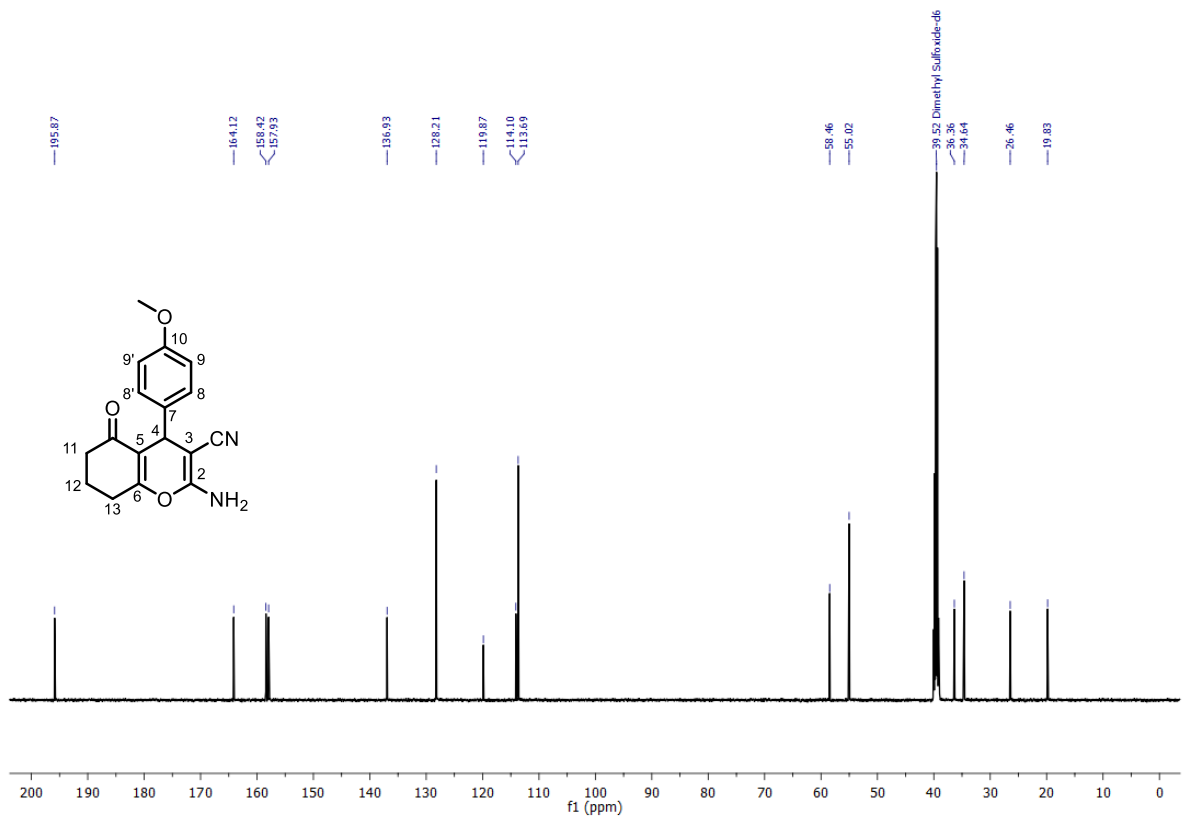
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) del compuesto **3o**.



Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) del compuesto **3o**.

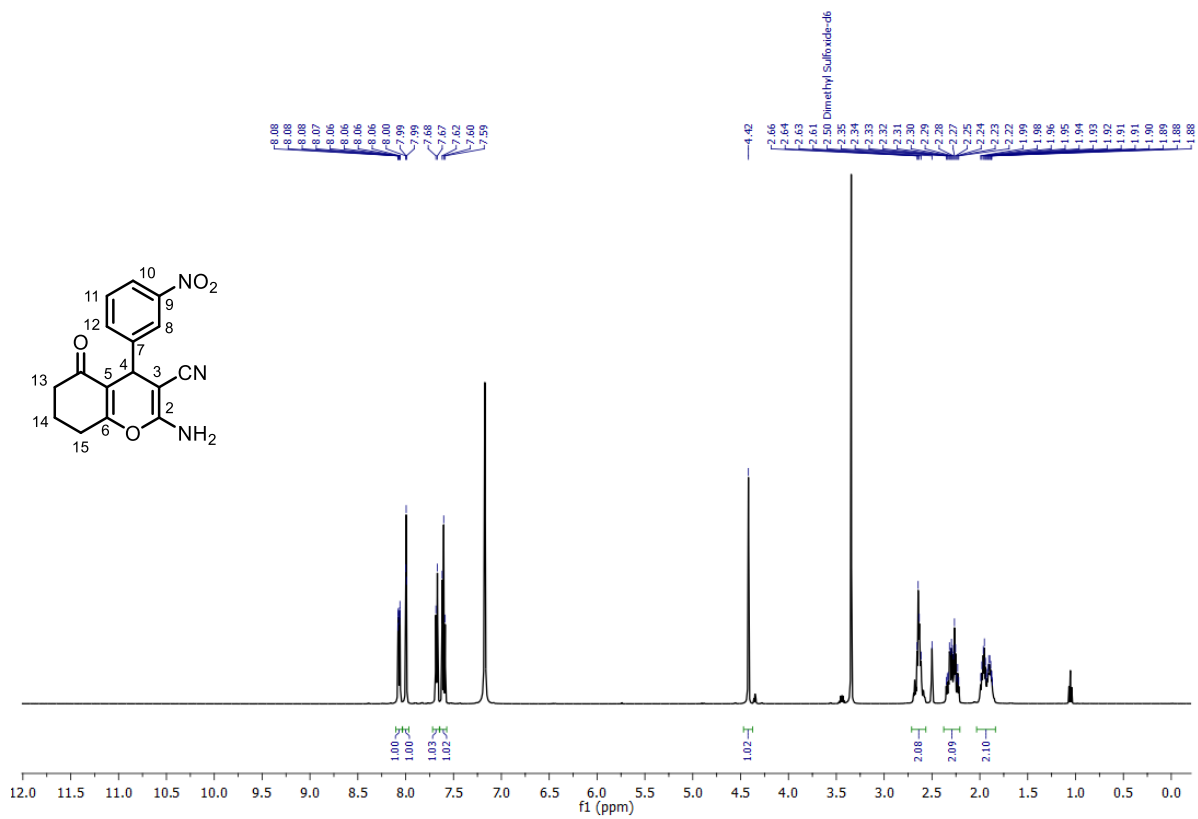


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) del compuesto **3p**.

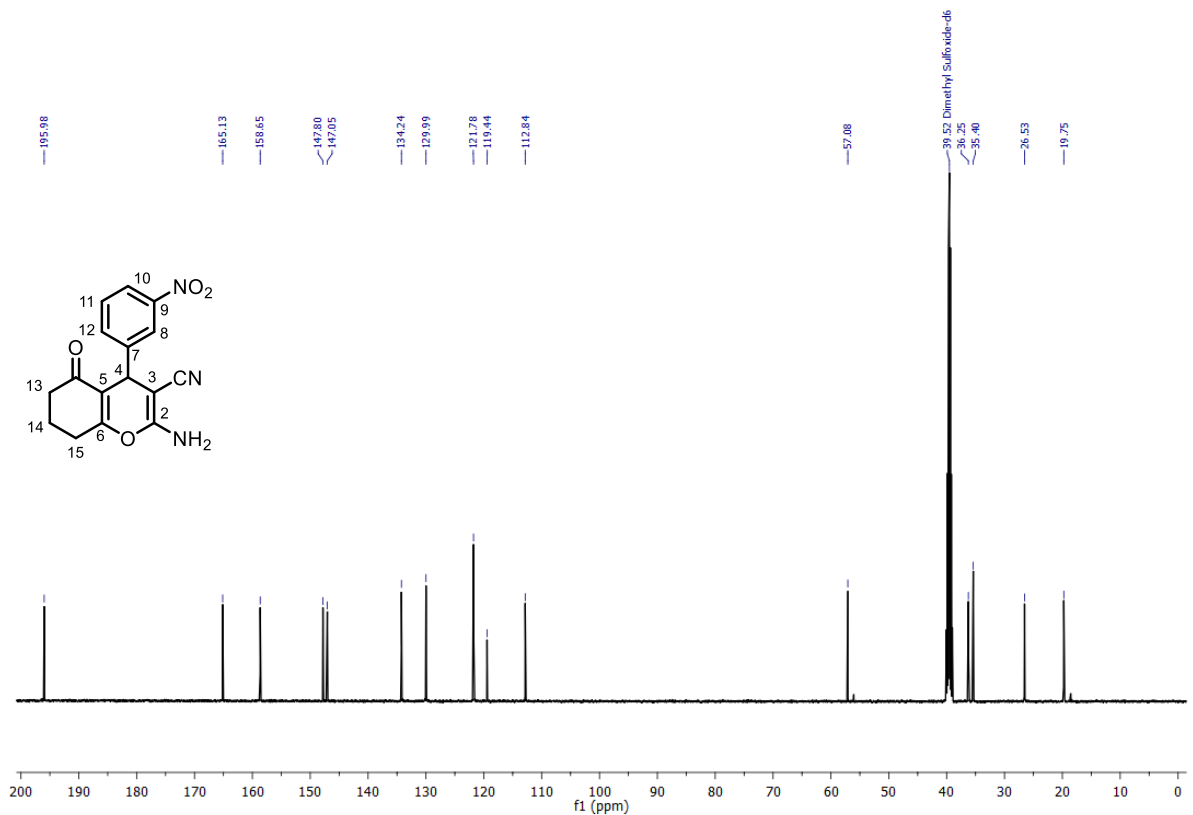


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) del compuesto **3p**.

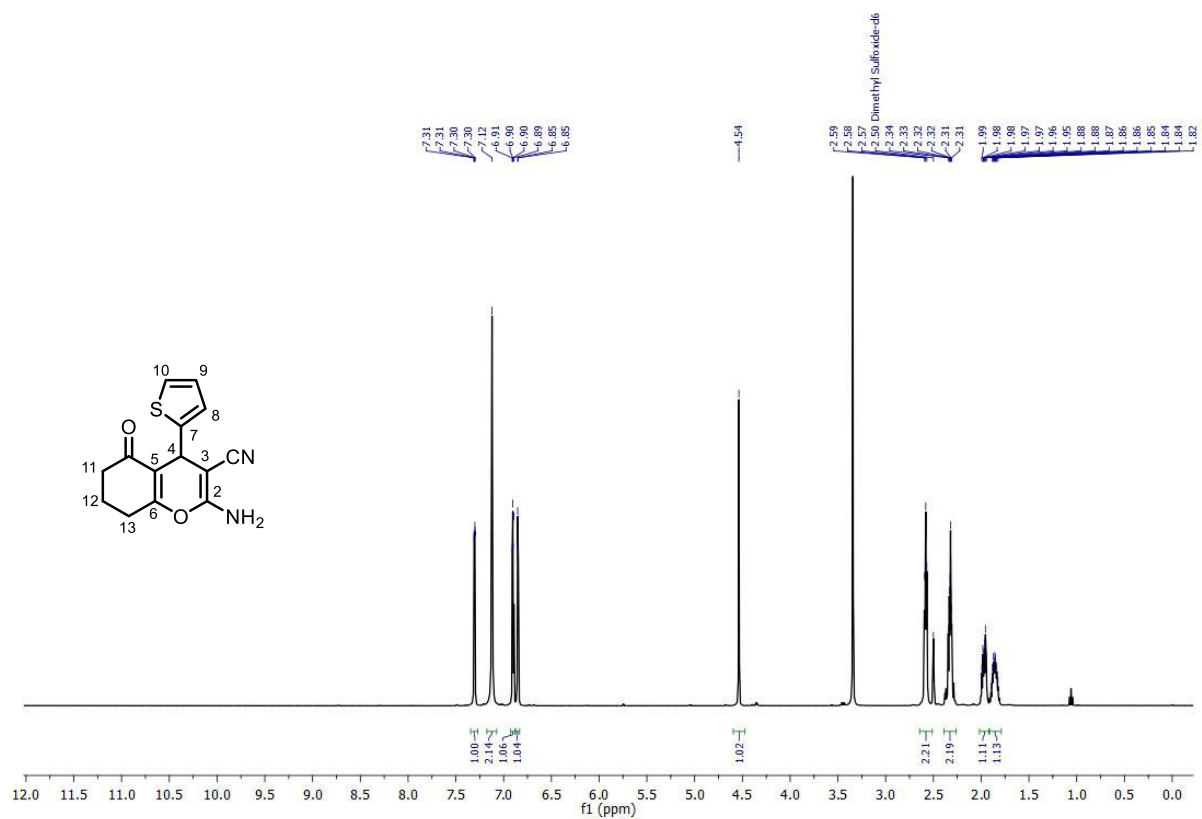




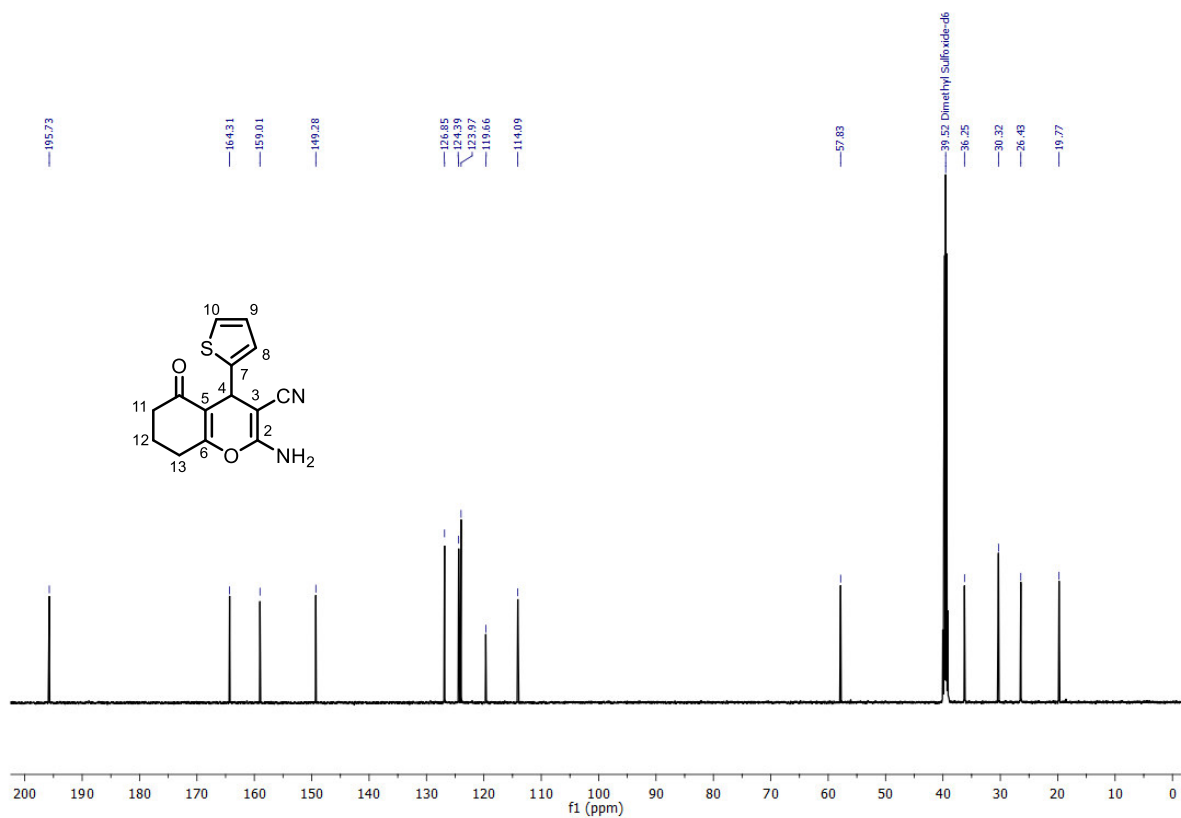
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) del compuesto **3q**.



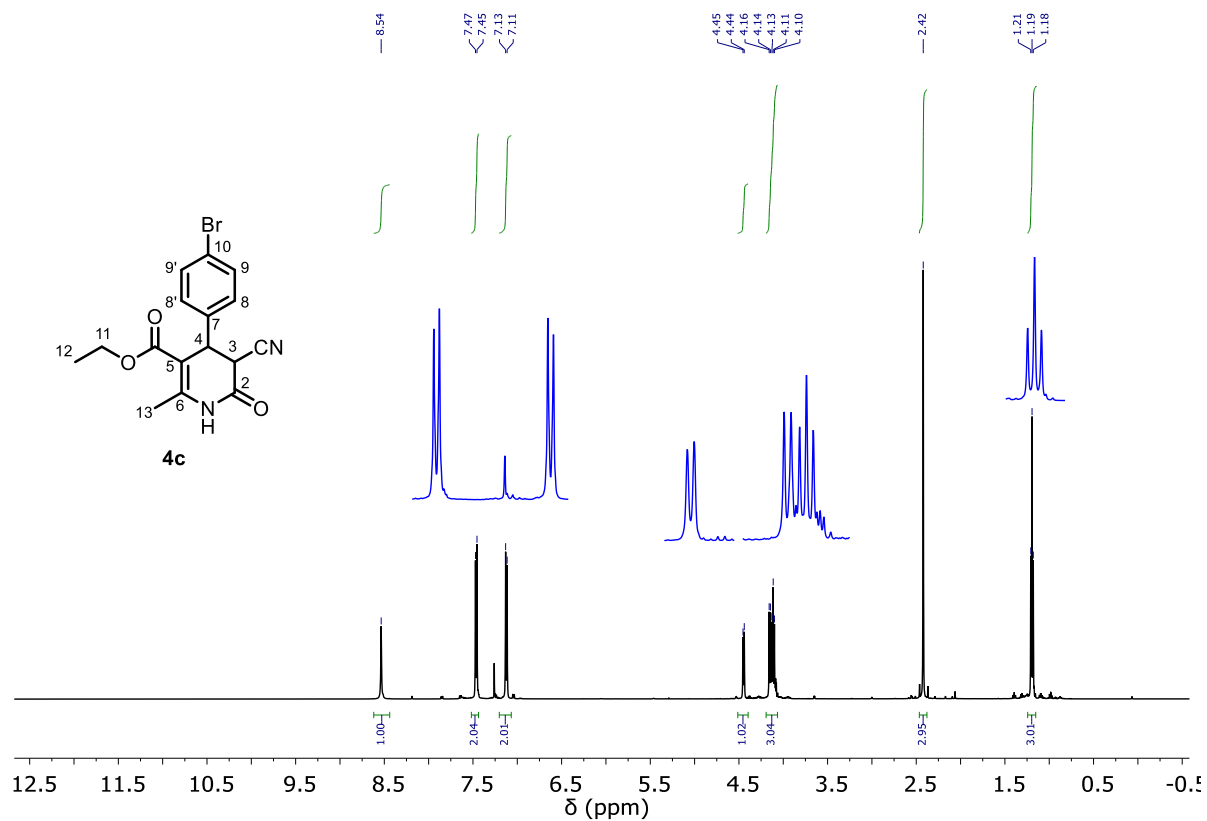
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) del compuesto **3q**.



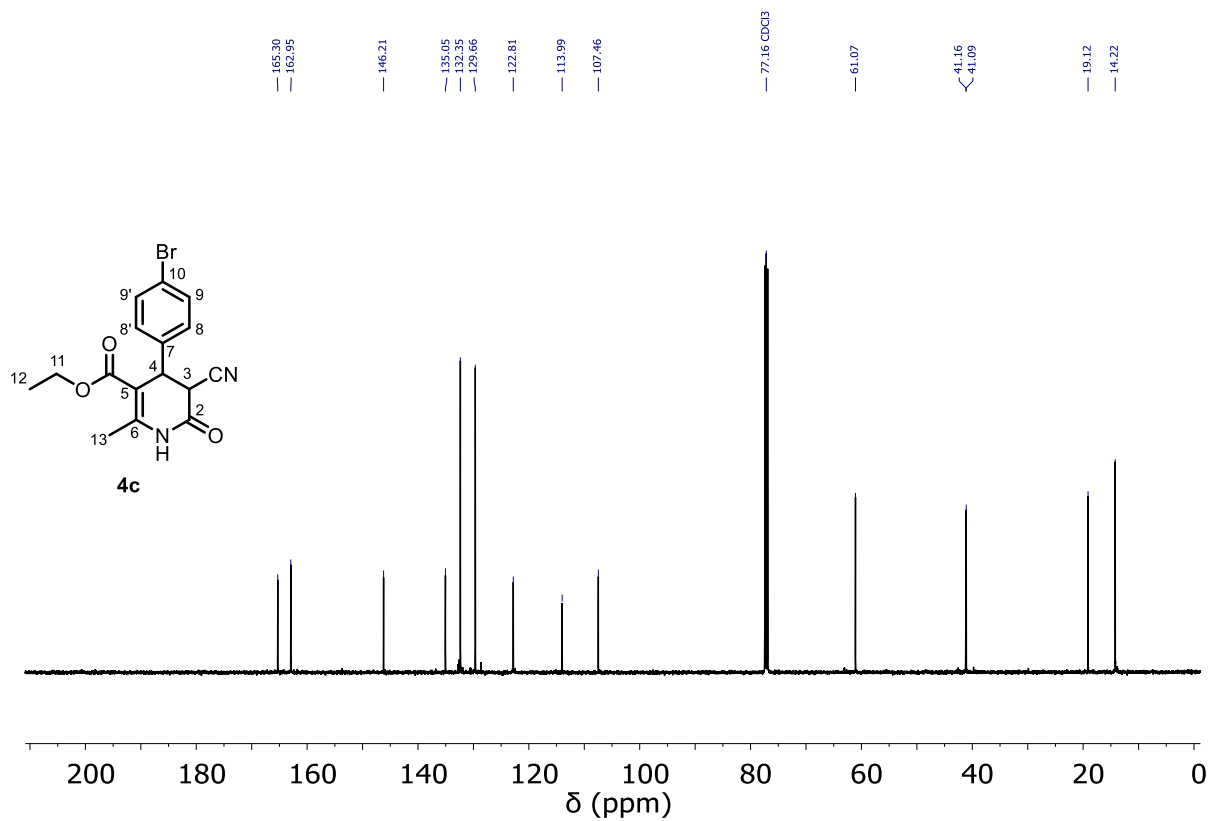
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) del compuesto **3r**.



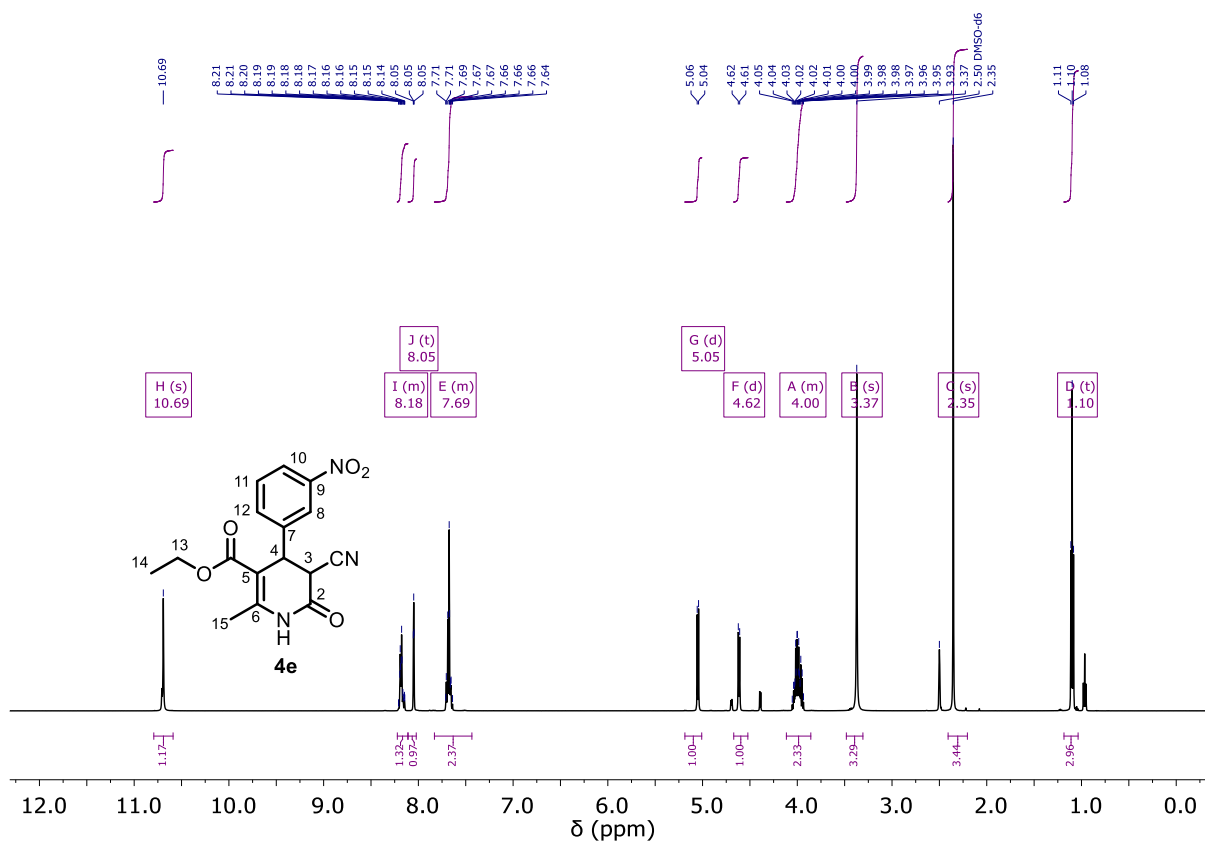
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) del compuesto **3r**.



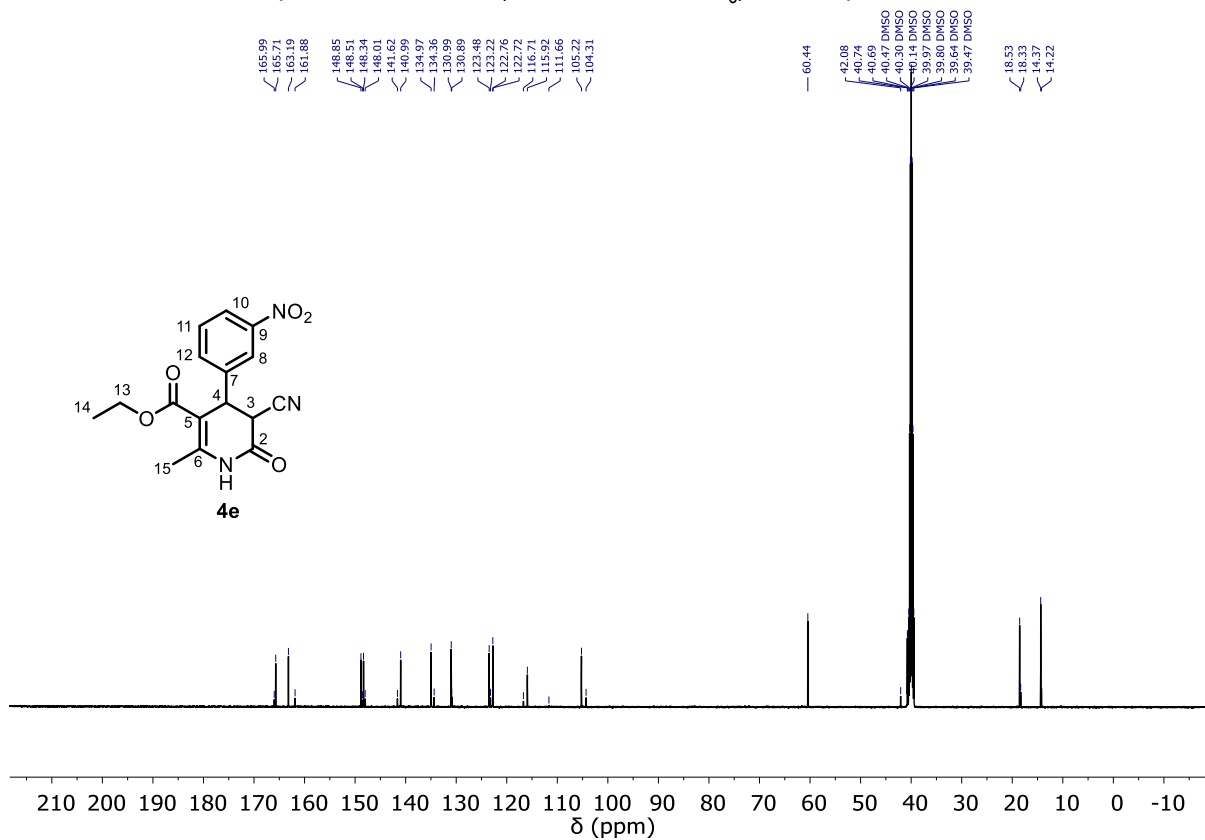
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **4c**.



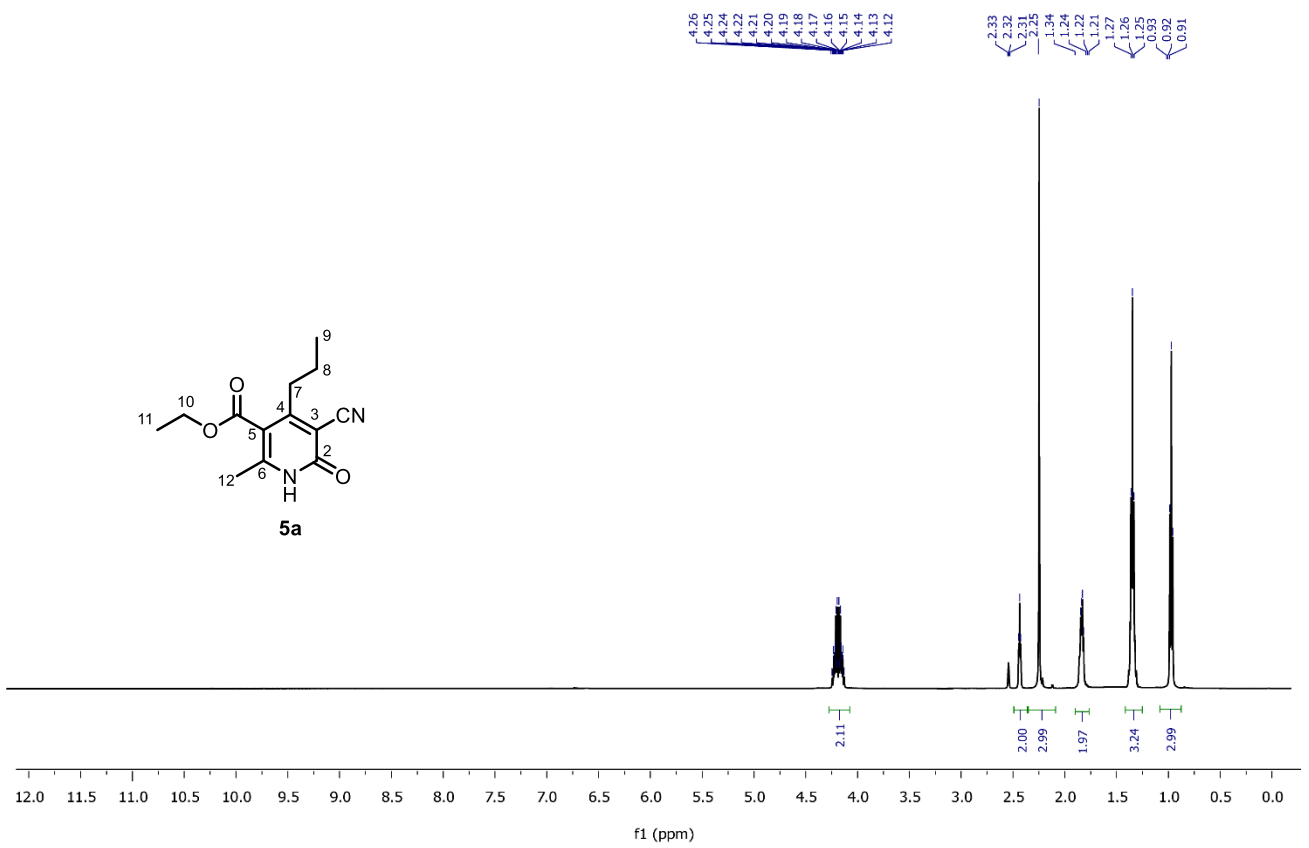
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **4c**.



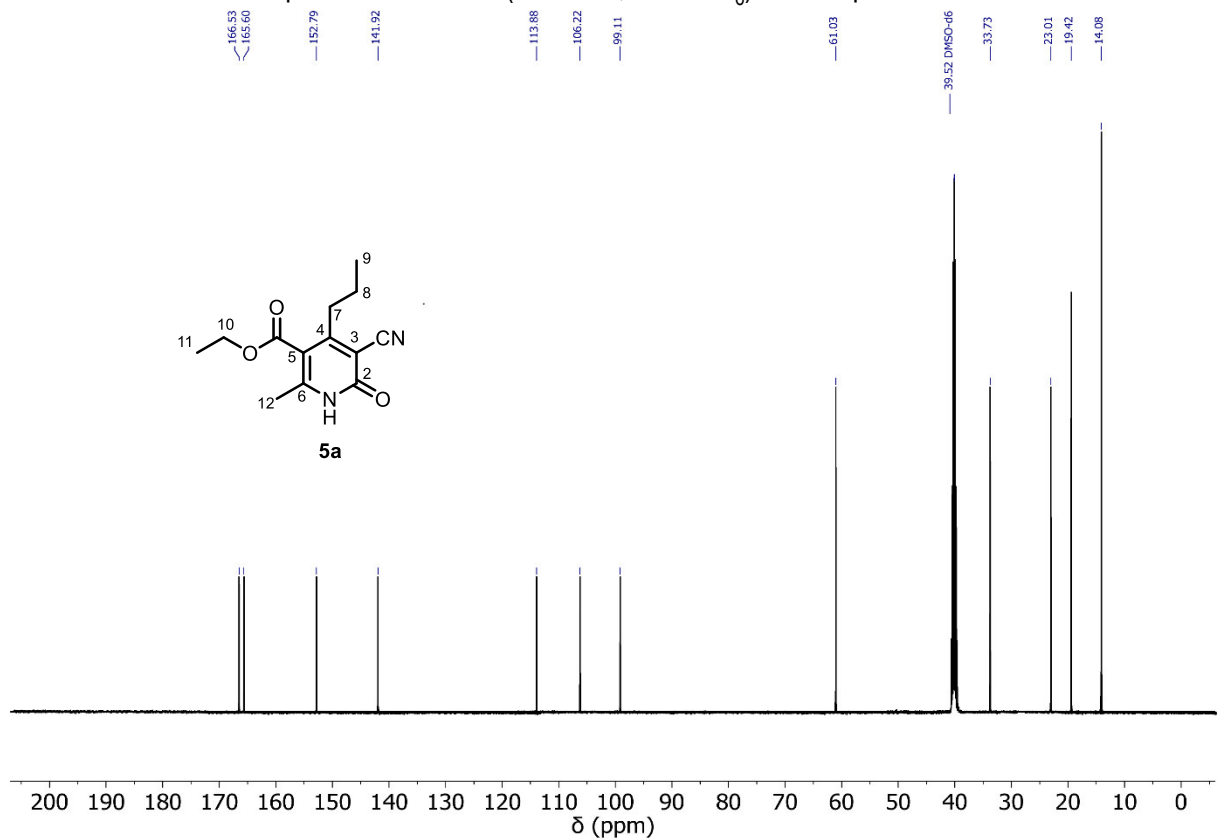
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) del compuesto **4e**.



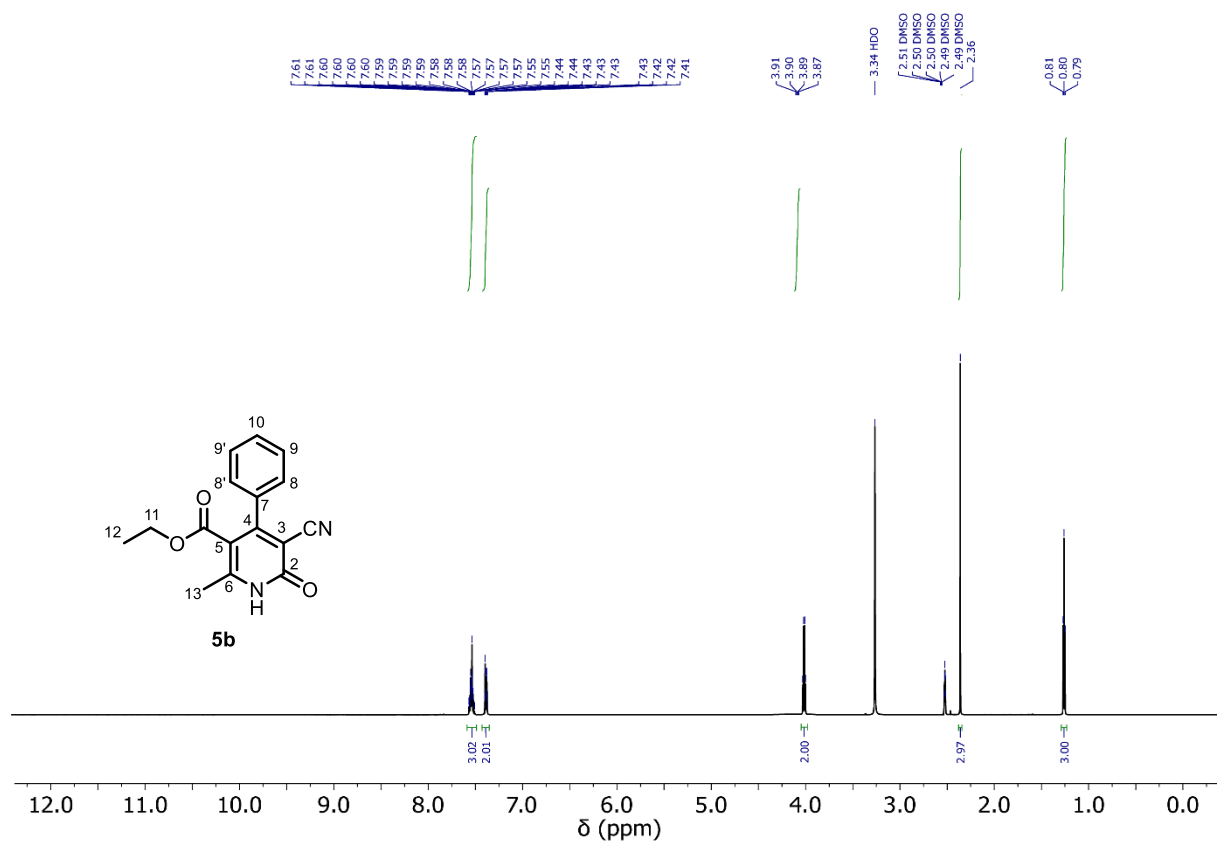
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) del compuesto **4e**.



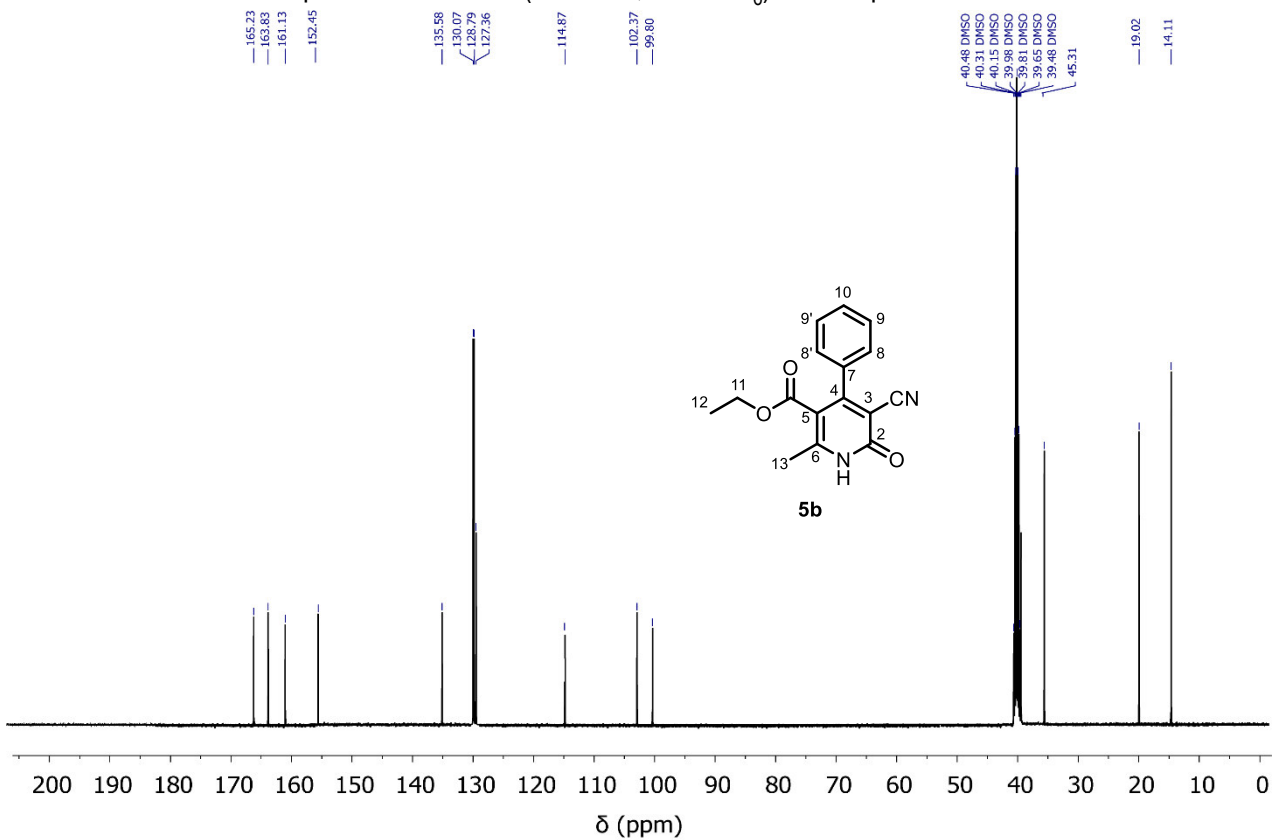
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) del compuesto **5a**.



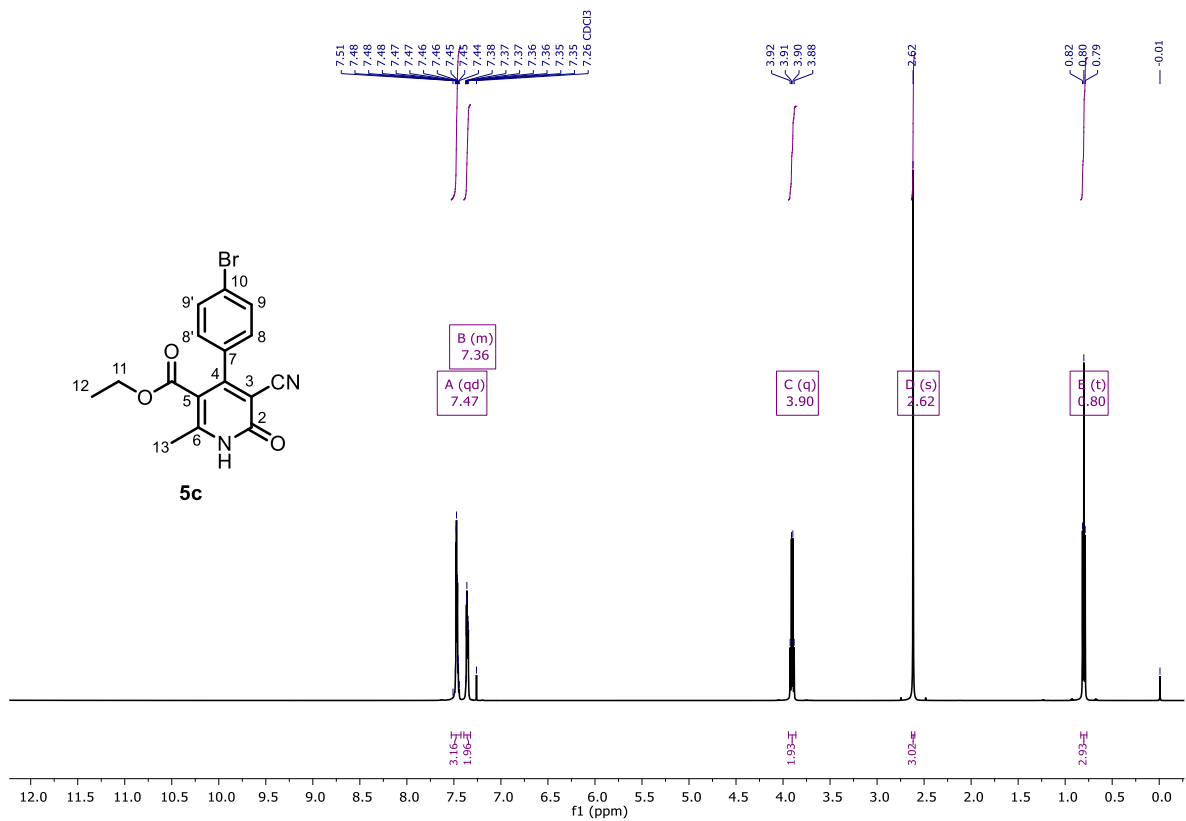
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) del compuesto **5a**.



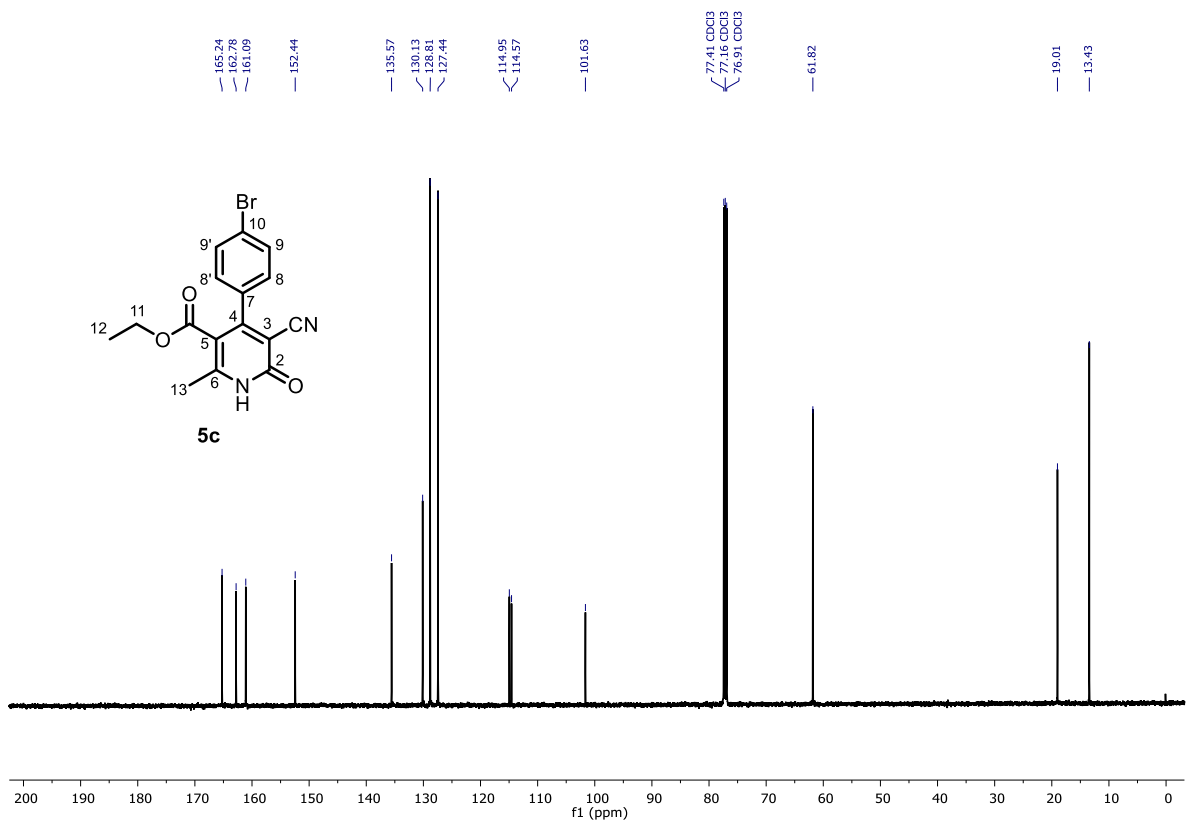
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) del compuesto **5b**.



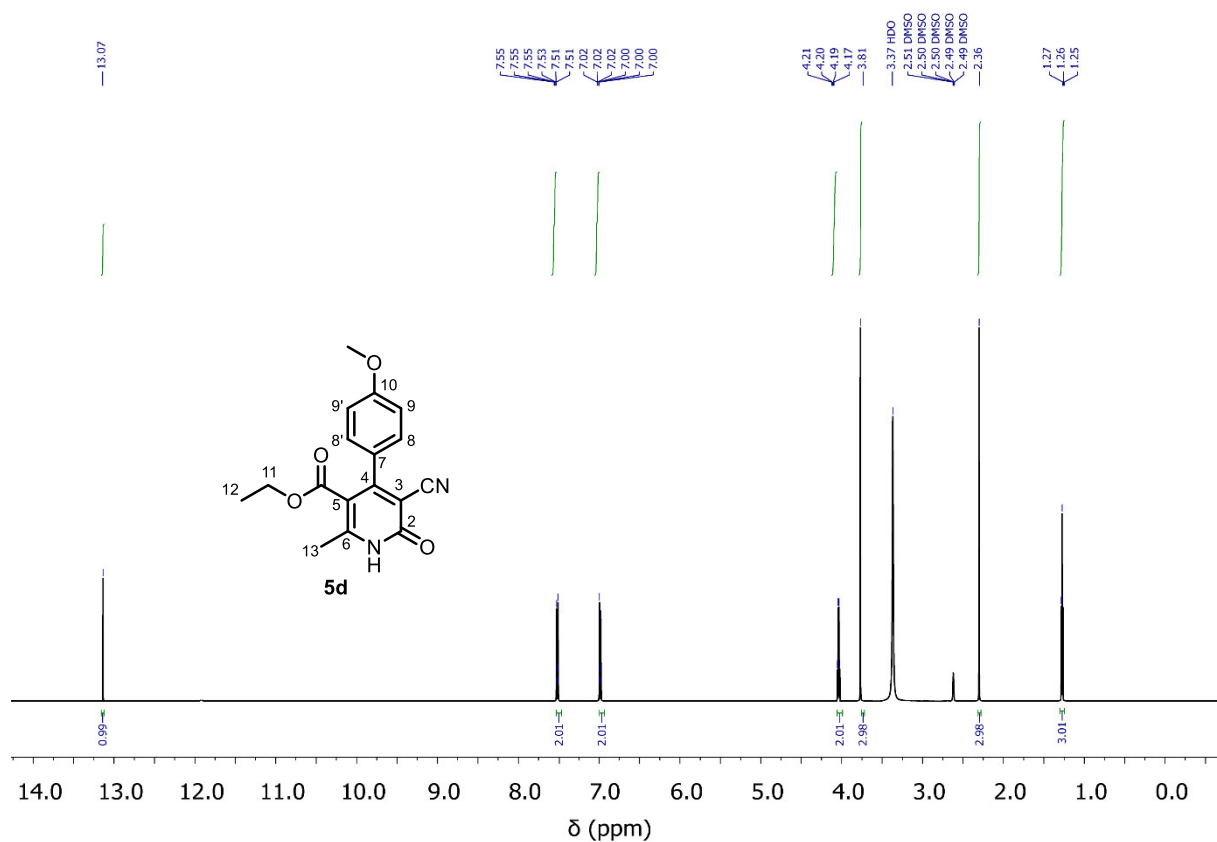
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) del compuesto **5b**.



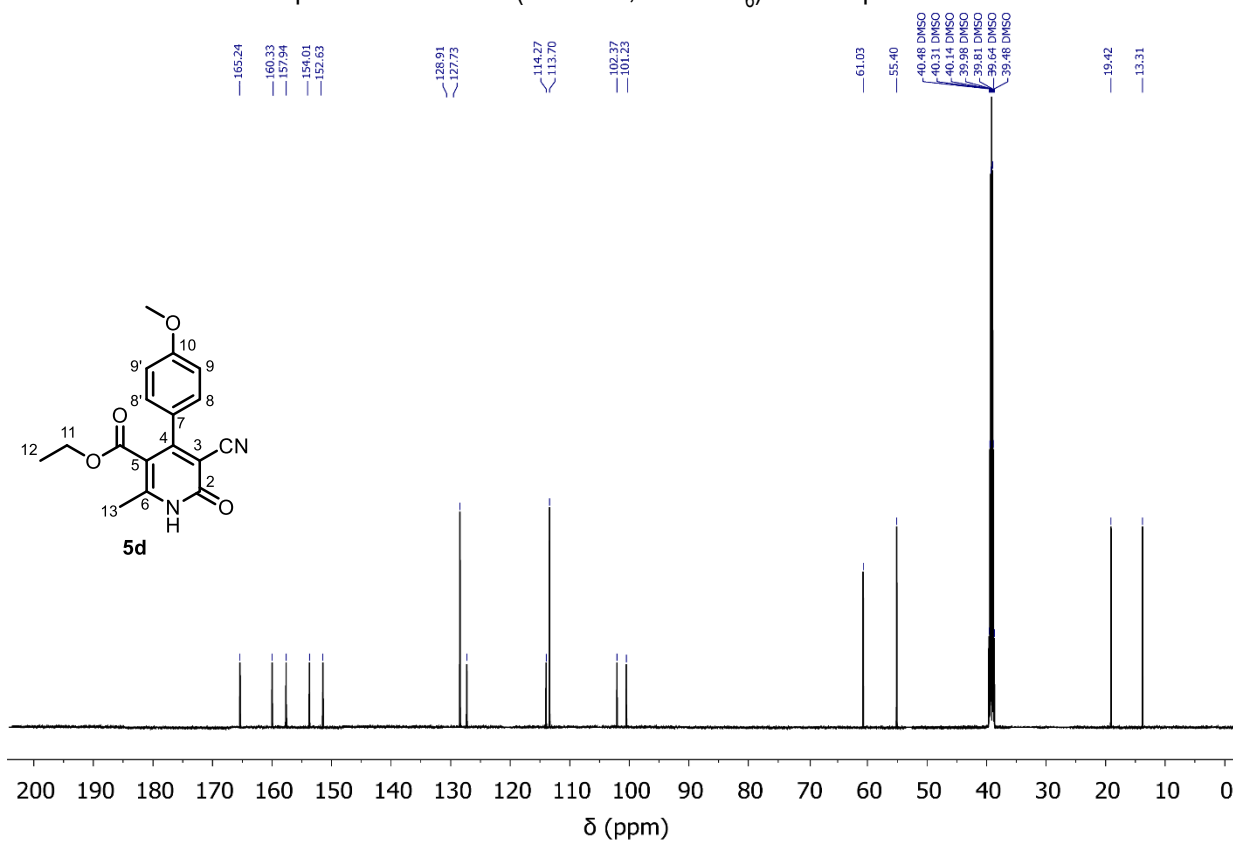
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **5c**.



Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **5c**.

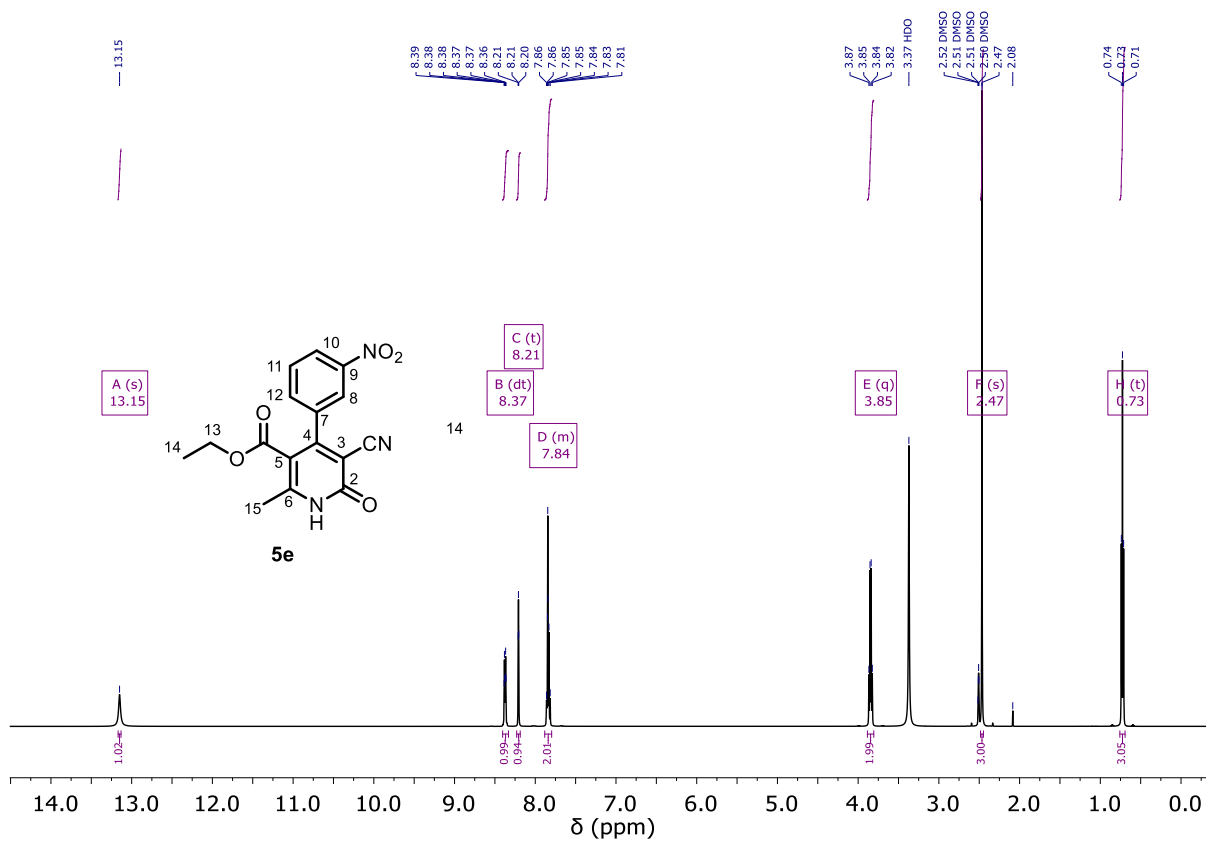


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) del compuesto **5d**.

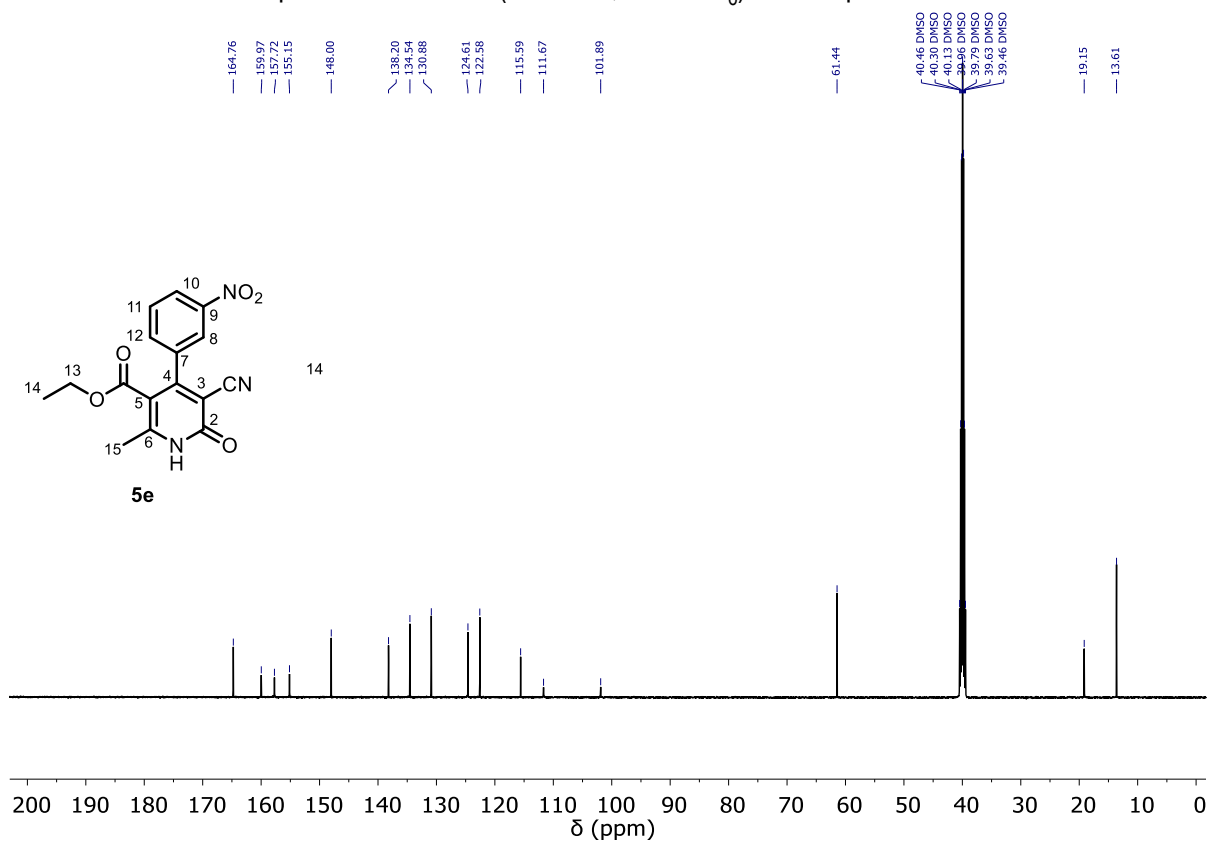


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) del compuesto **5d**.

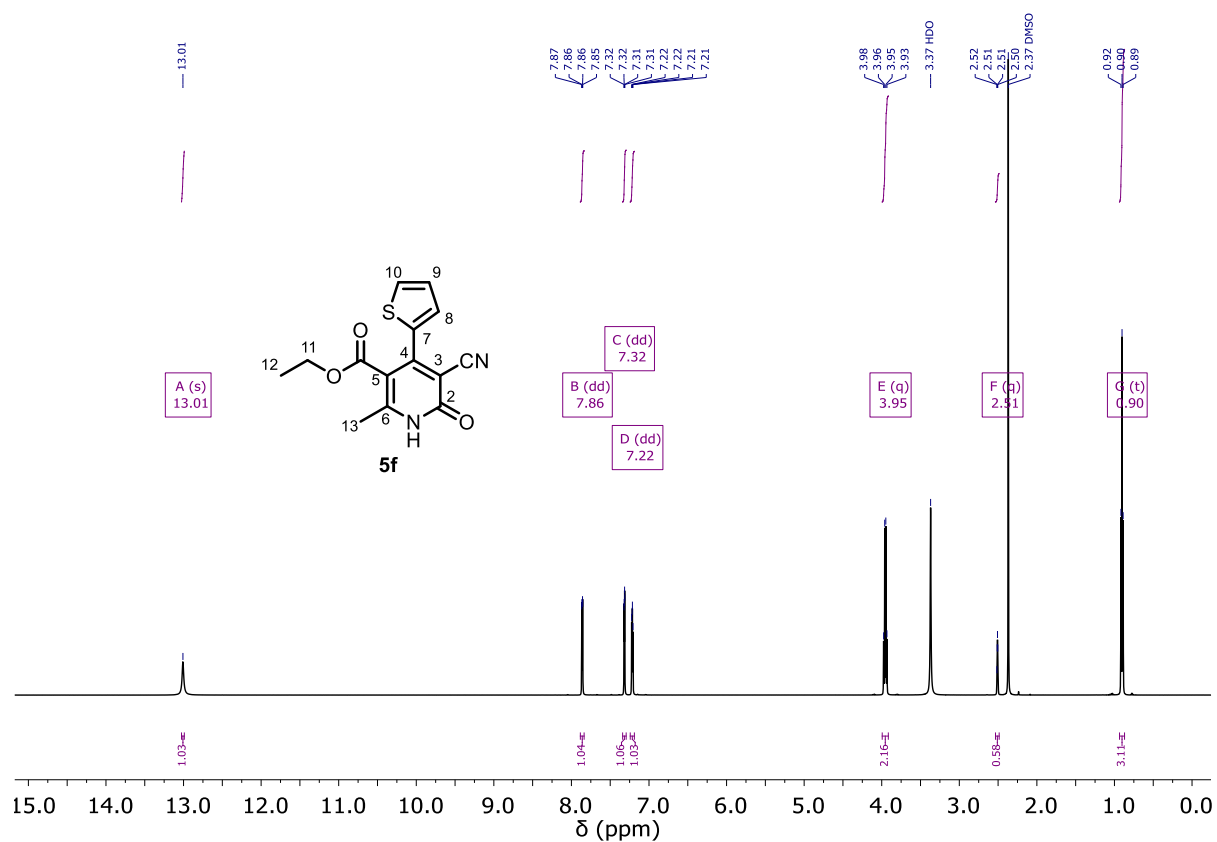




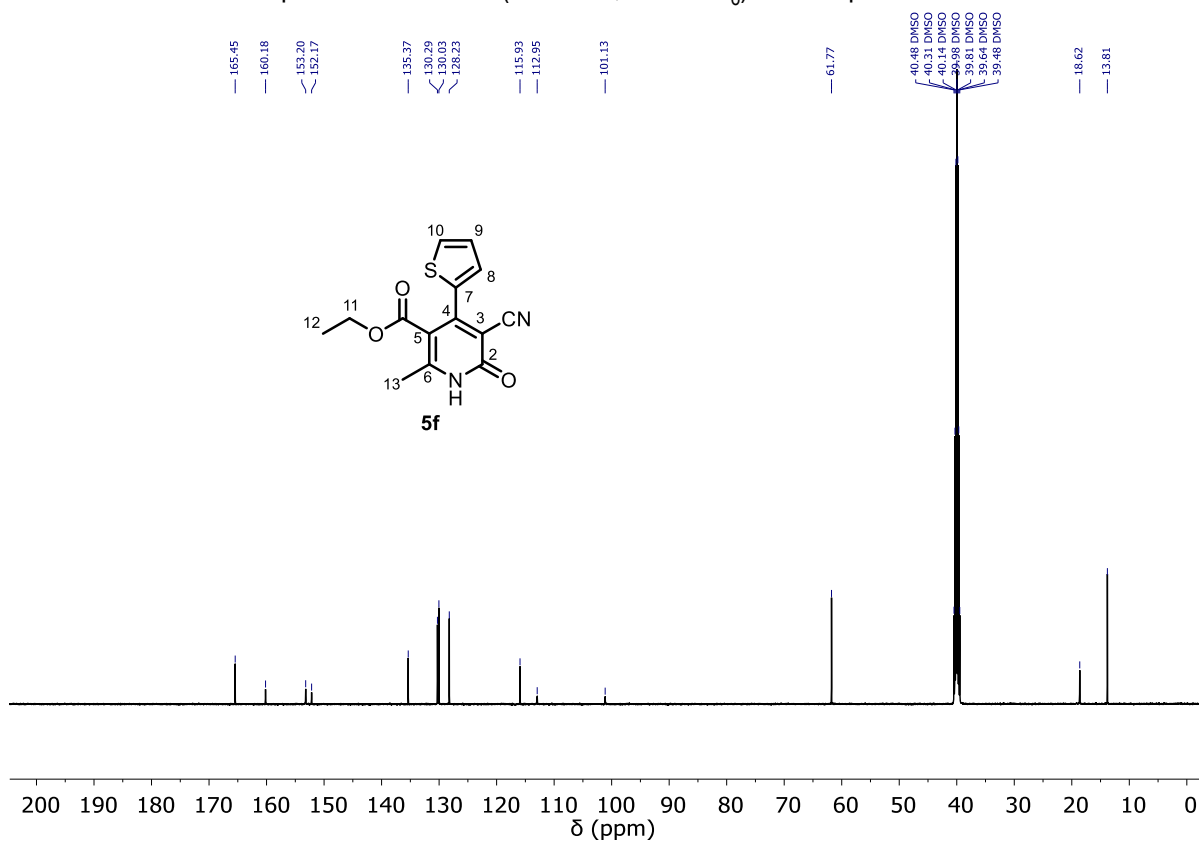
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) del compuesto **5e**.



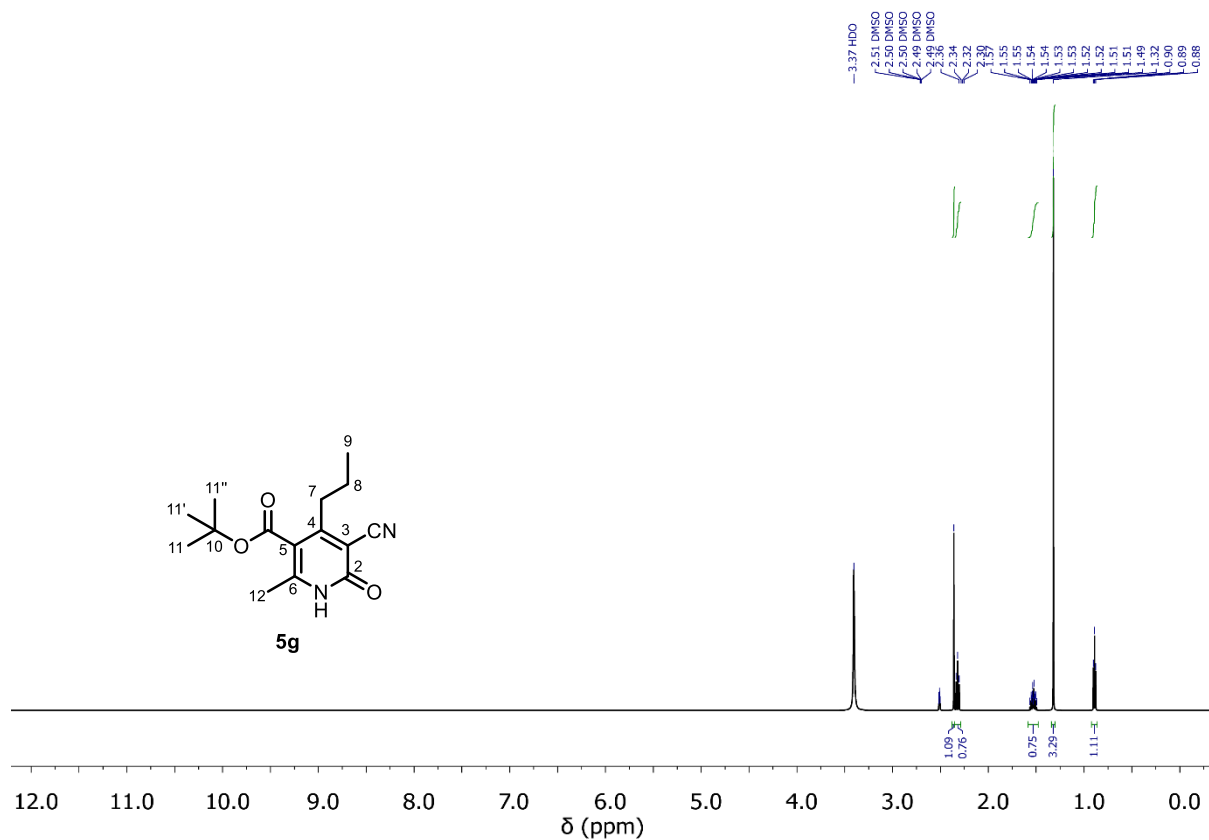
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) del compuesto **5e**.



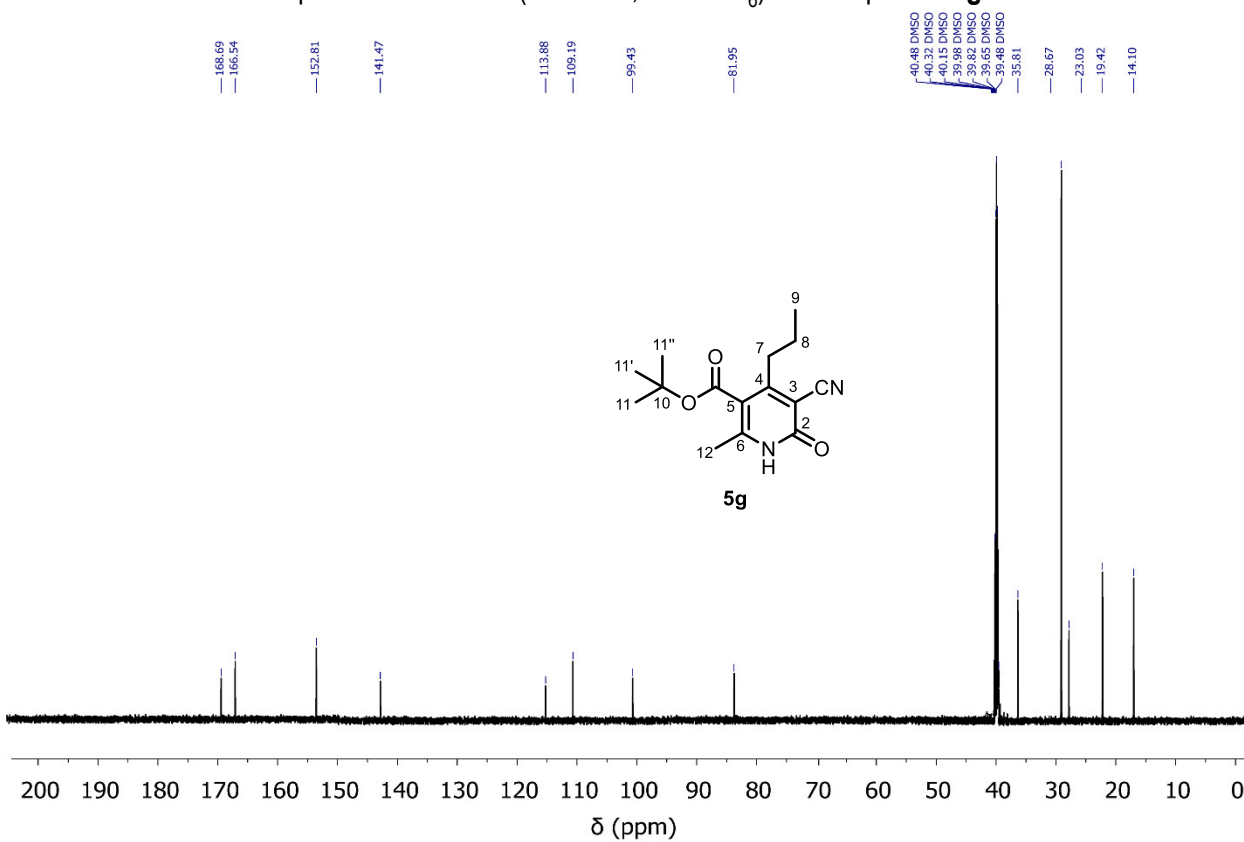
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) del compuesto **5f**.



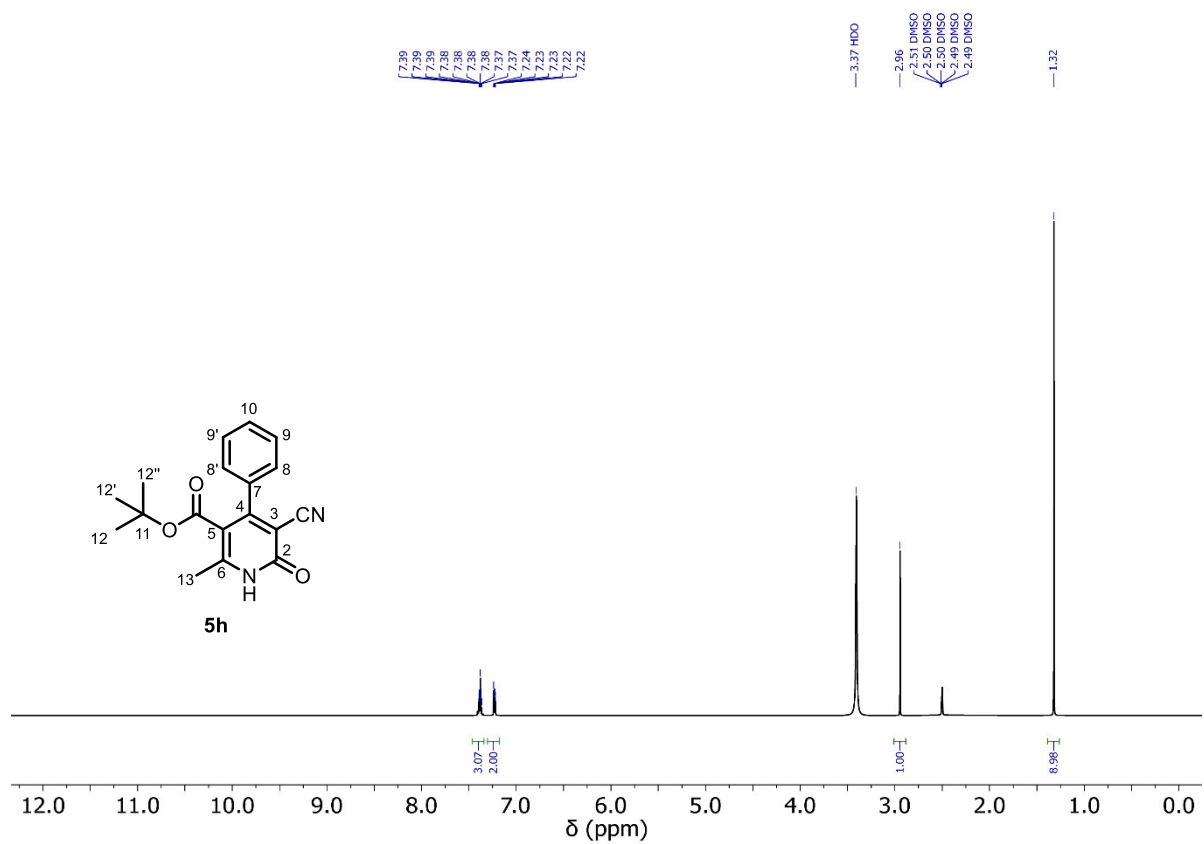
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) del compuesto **5f**



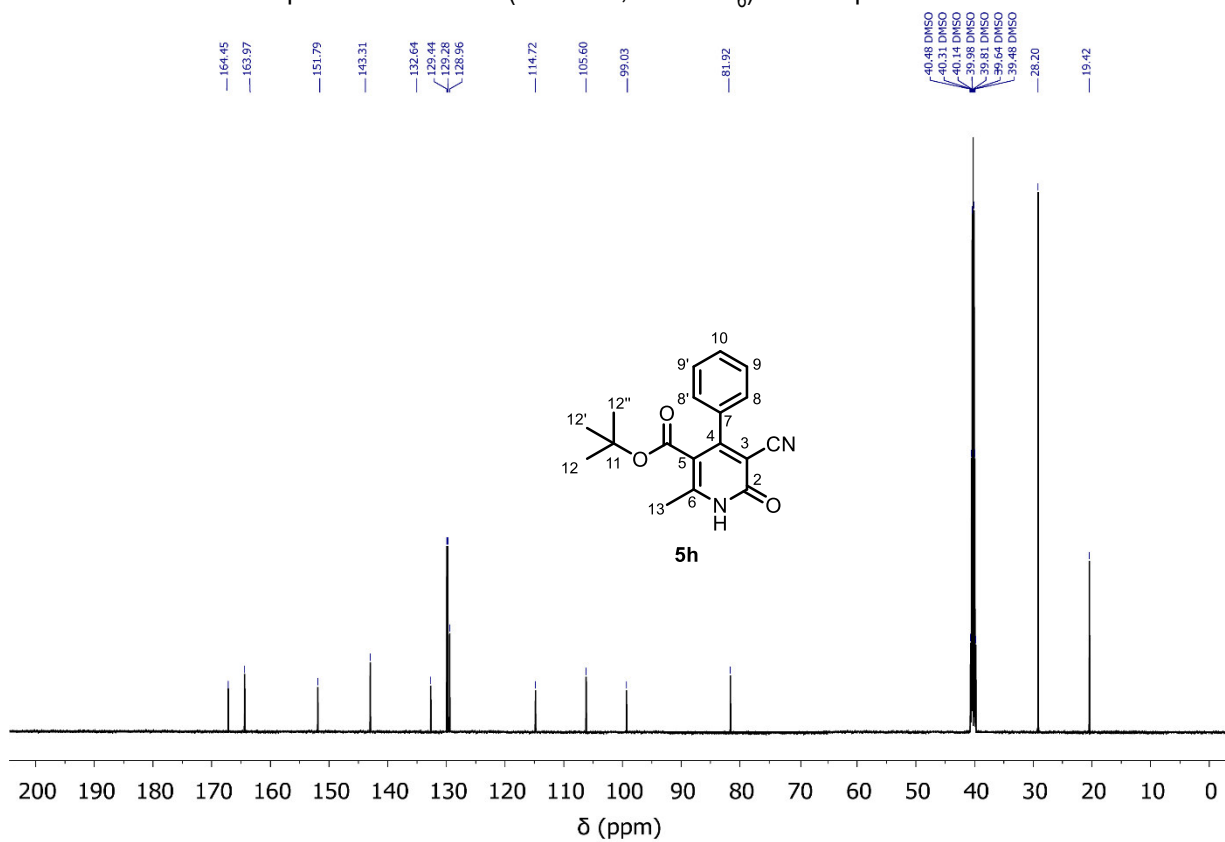
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) del compuesto **5g**.



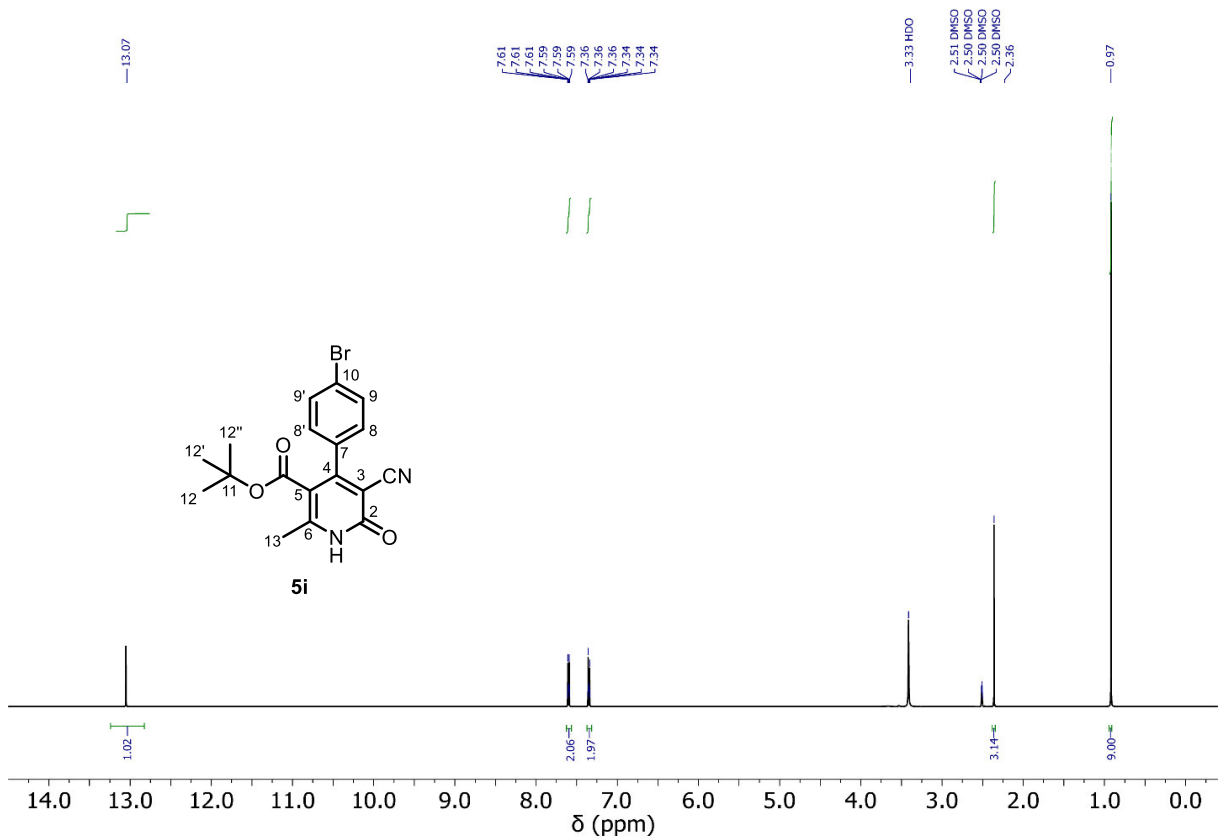
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) del compuesto **5g**.



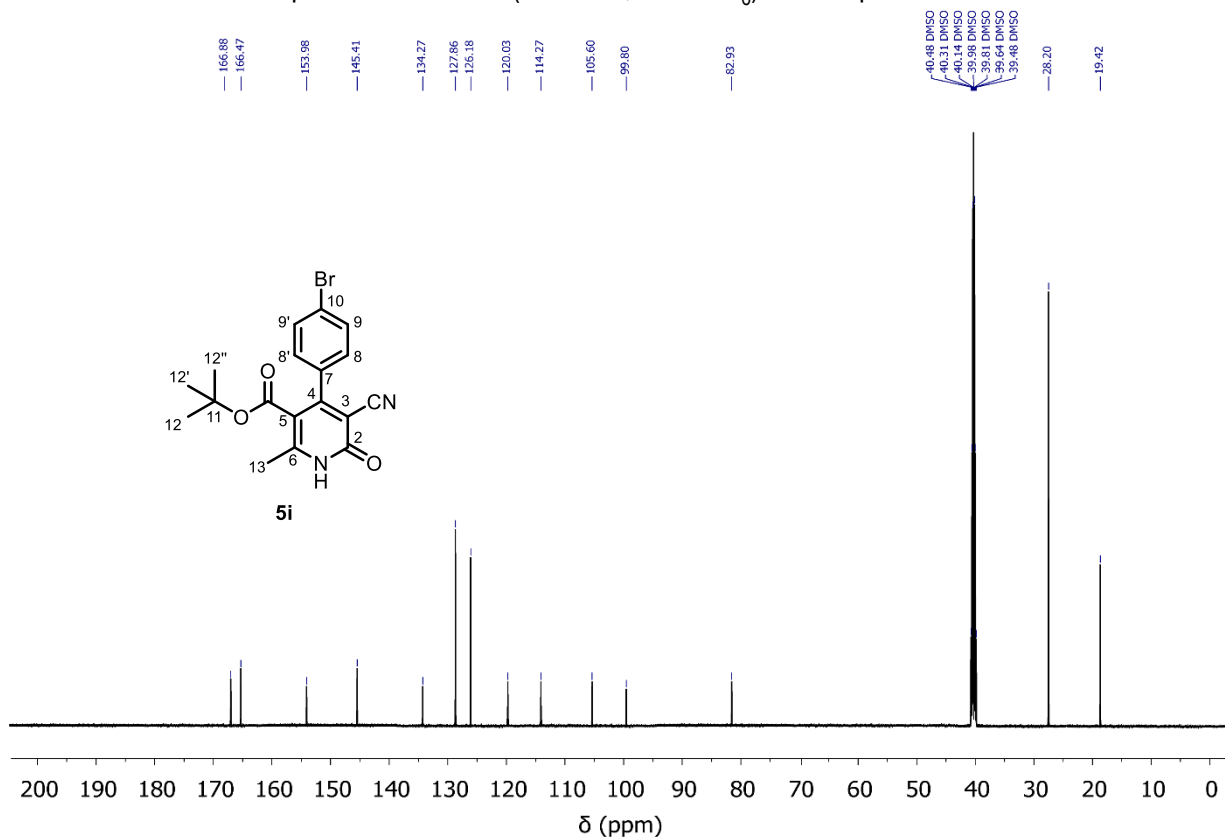
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) del compuesto **5h**.



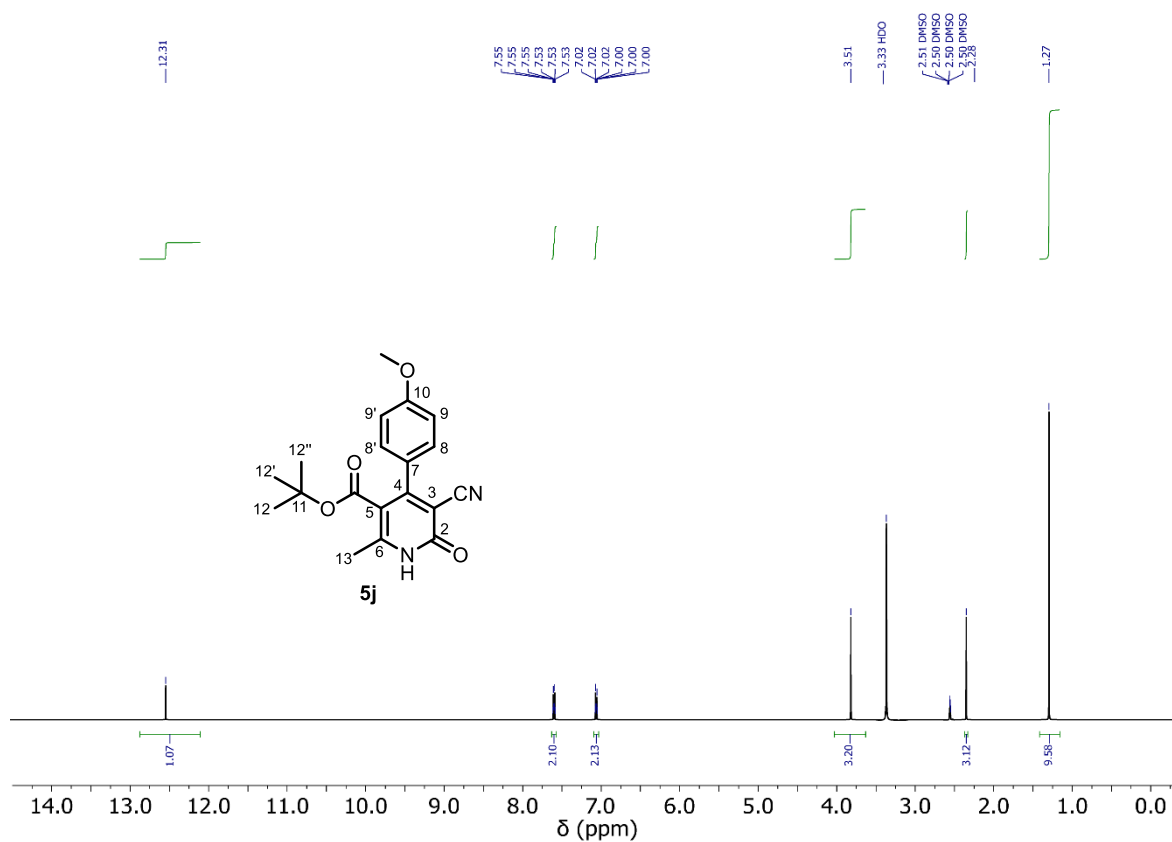
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) del compuesto **5h**.



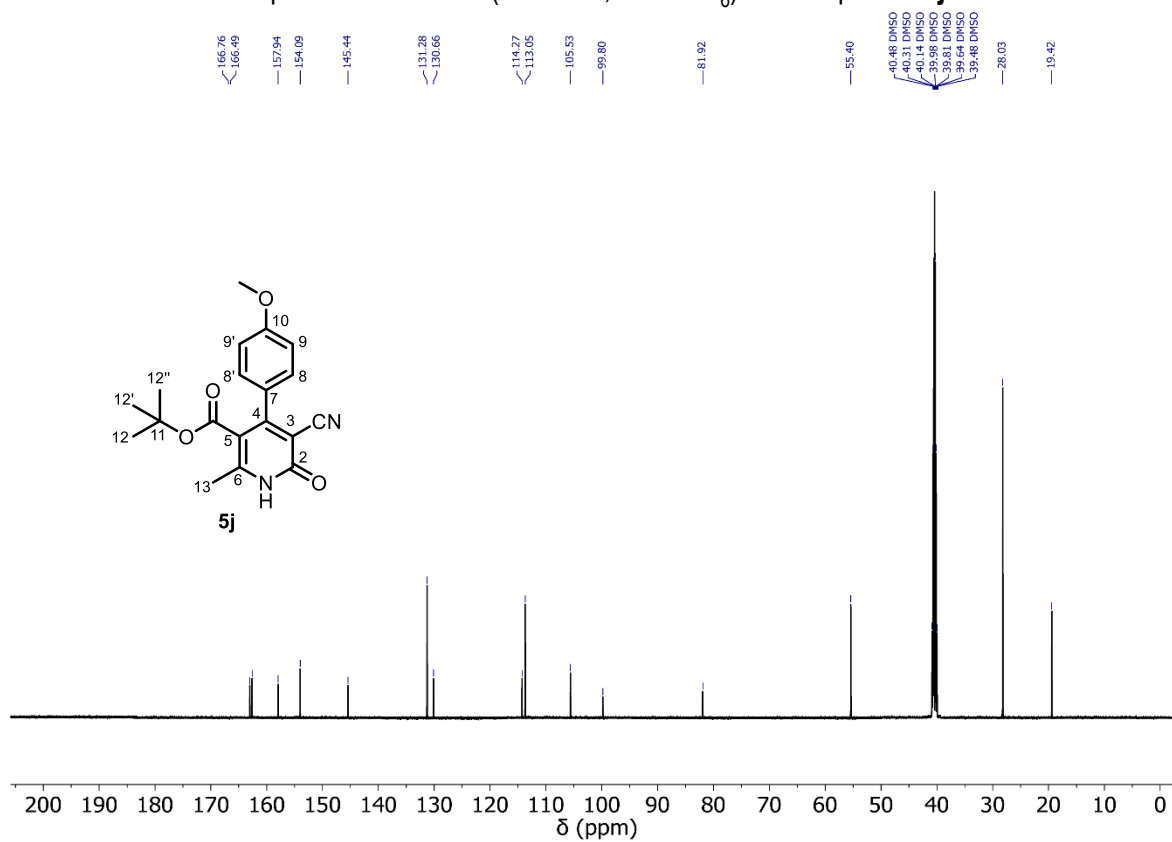
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) del compuesto **5i**.



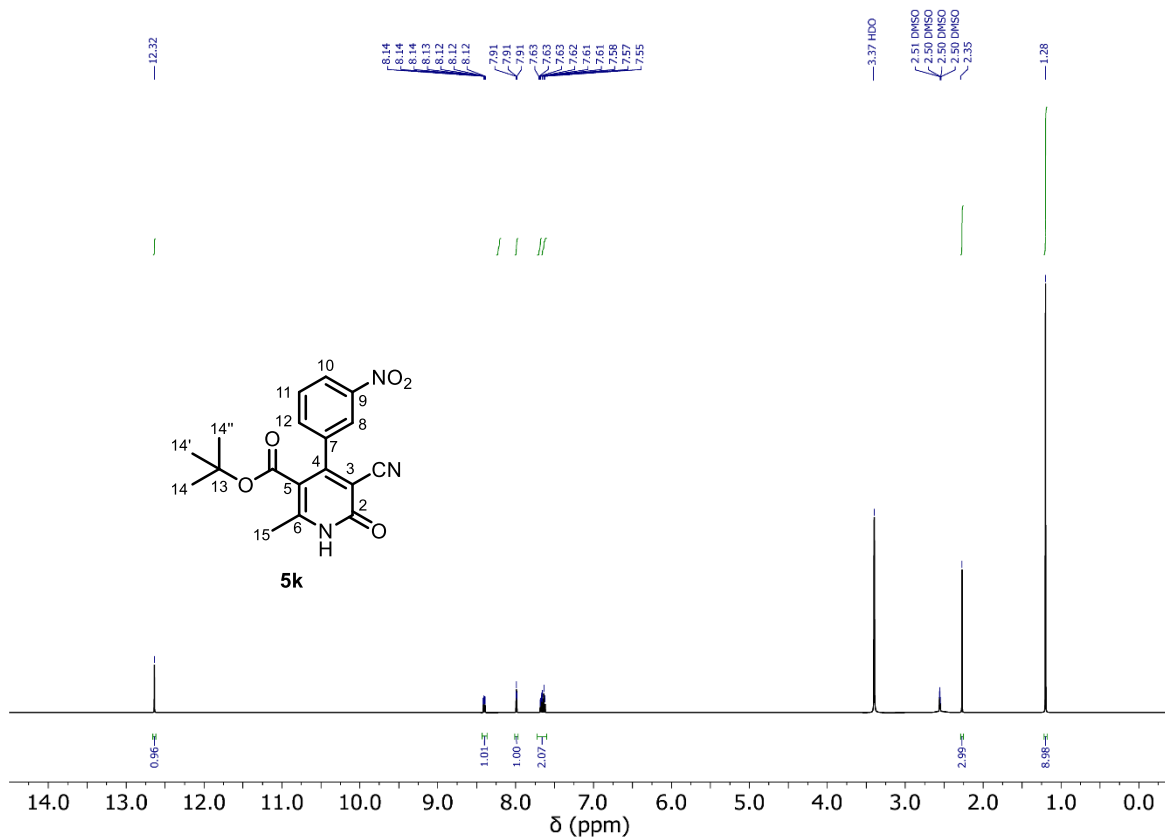
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) del compuesto **5i**.



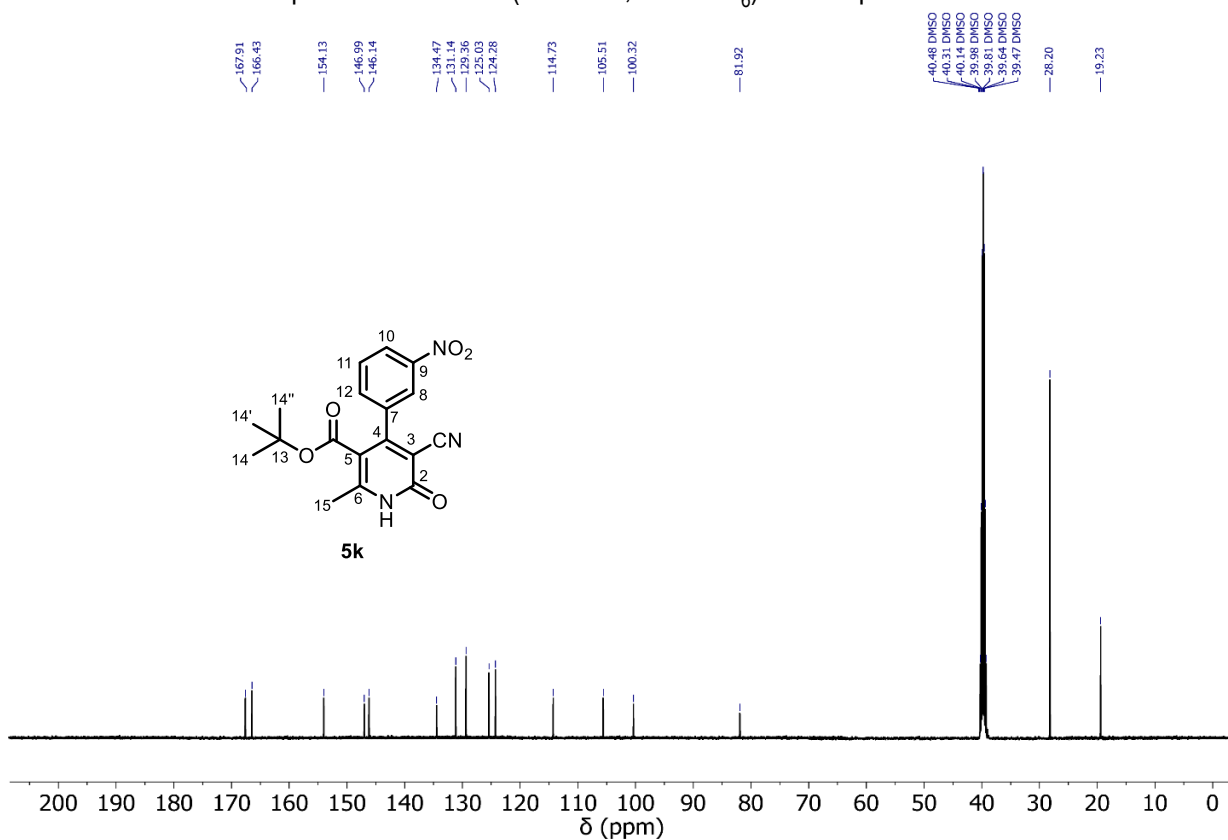
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) del compuesto **5j**.



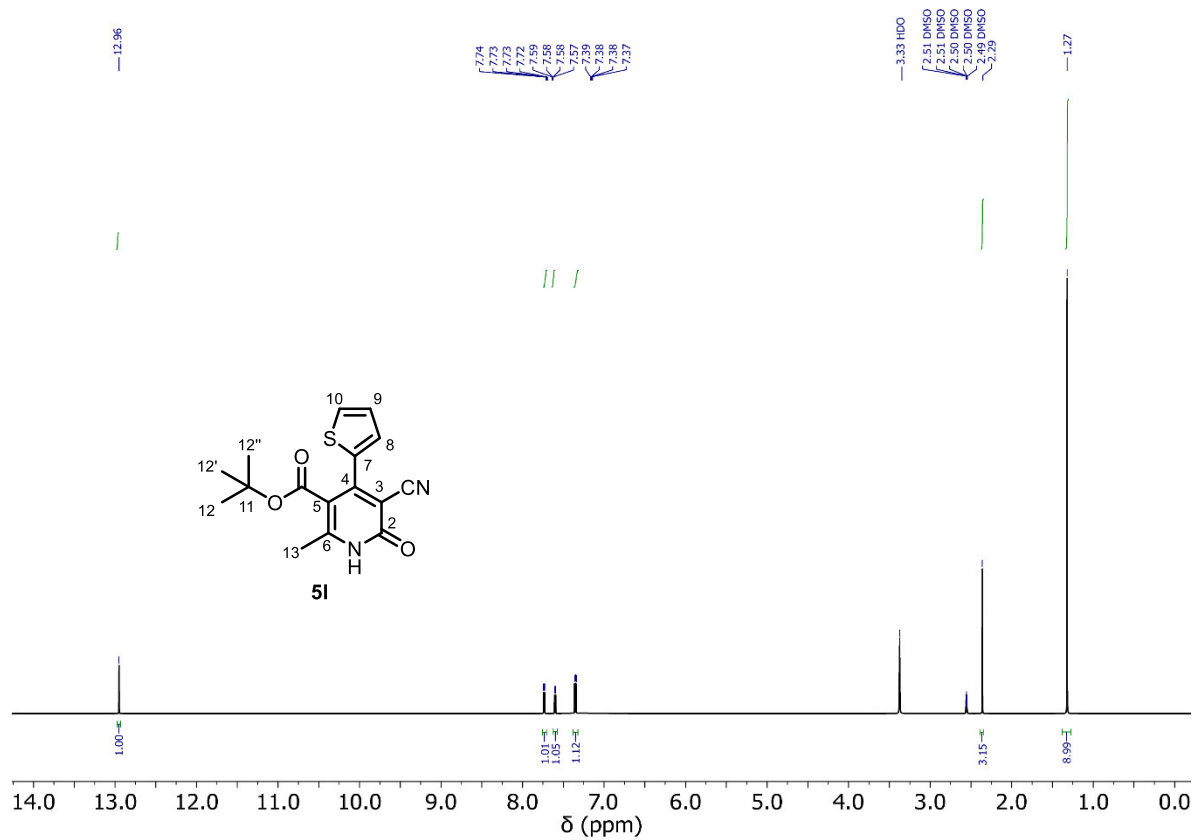
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) del compuesto **5j**.



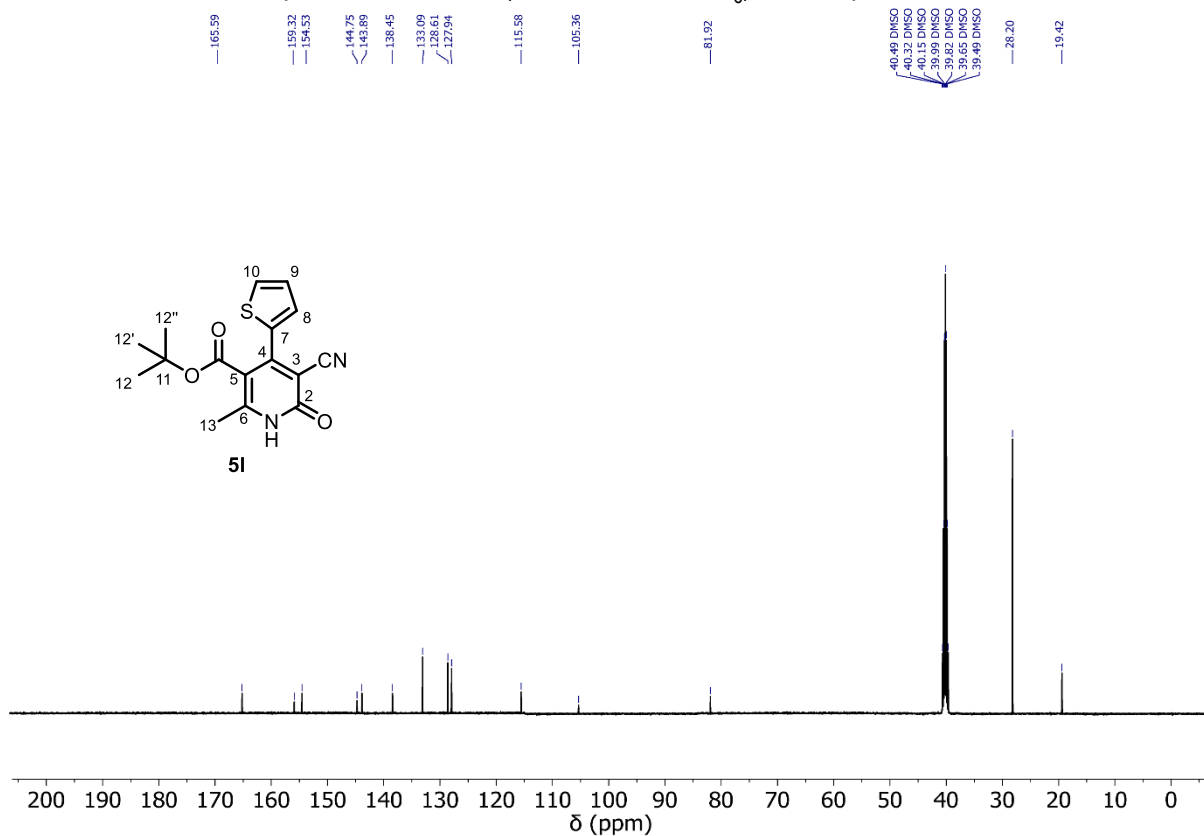
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) del compuesto **5k**.



Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) del compuesto **5k**.

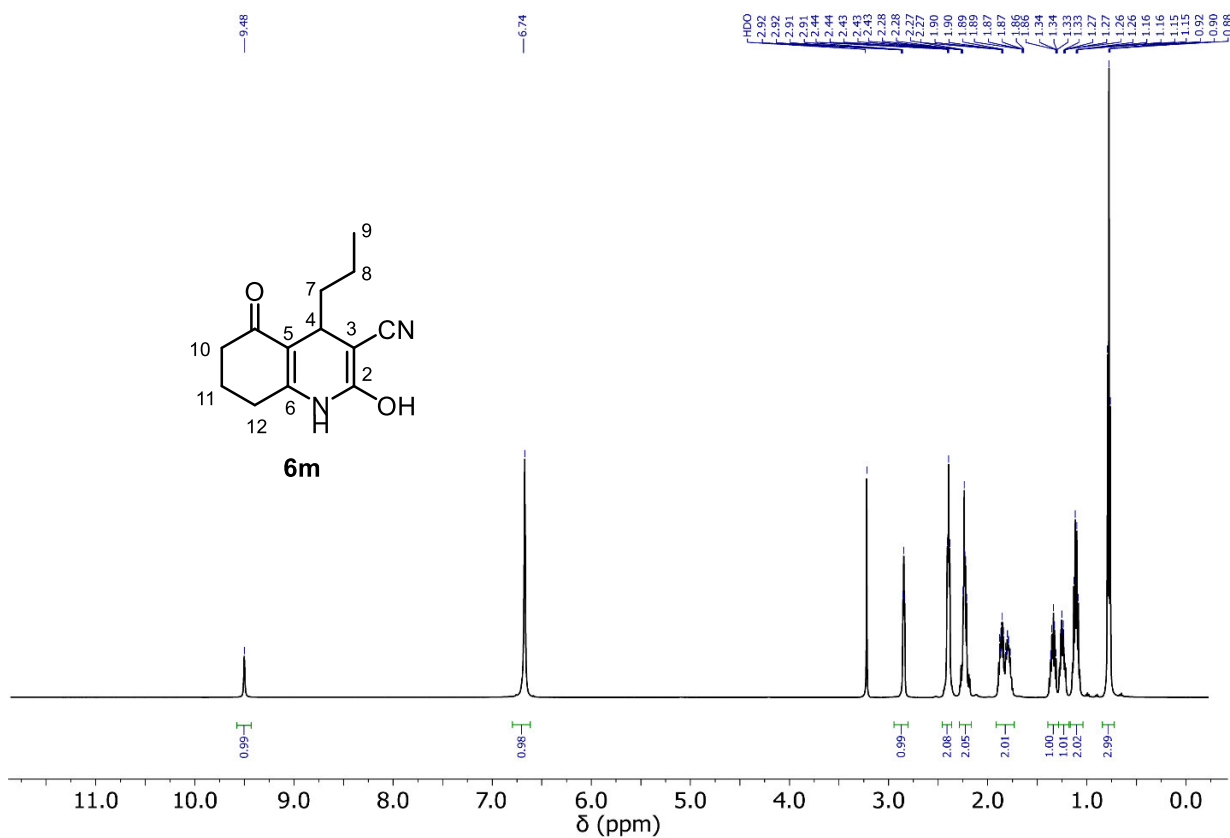


Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) del compuesto **5I**.

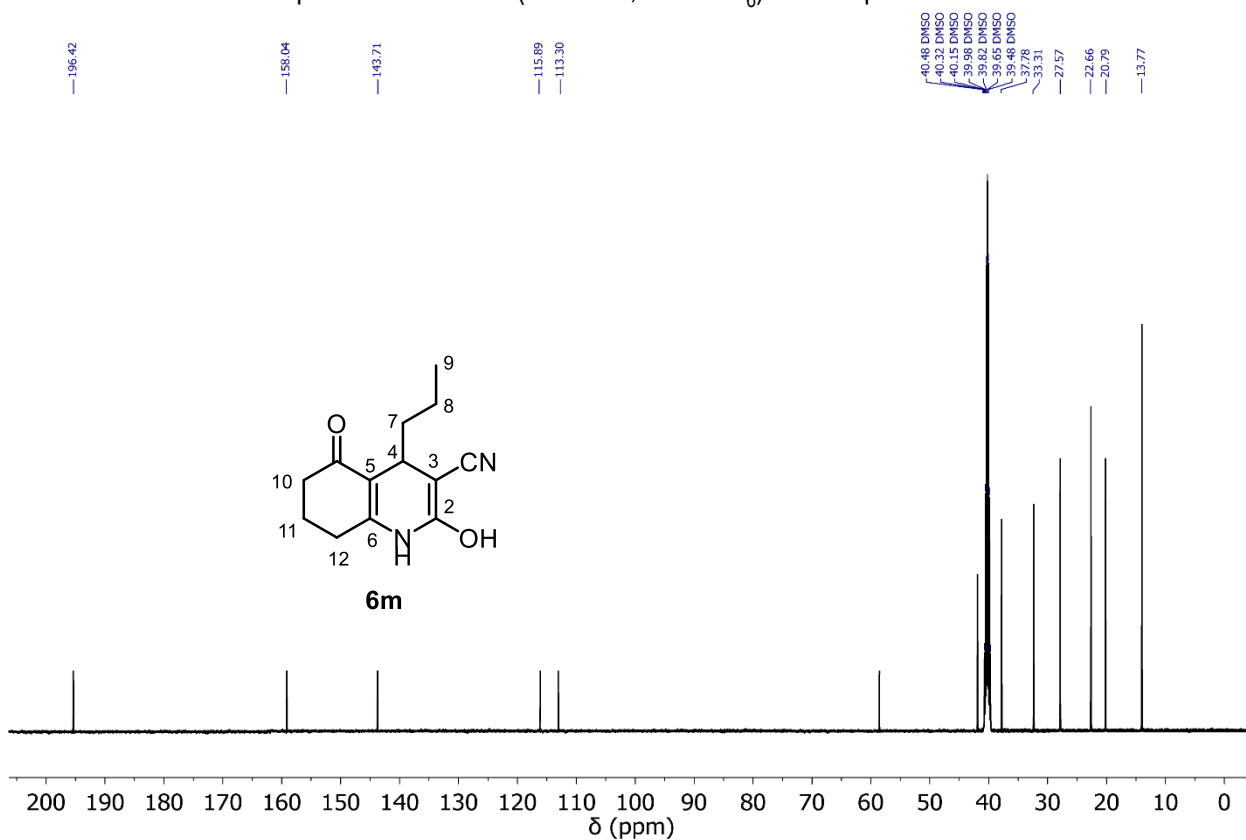


Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) del compuesto **5I**.

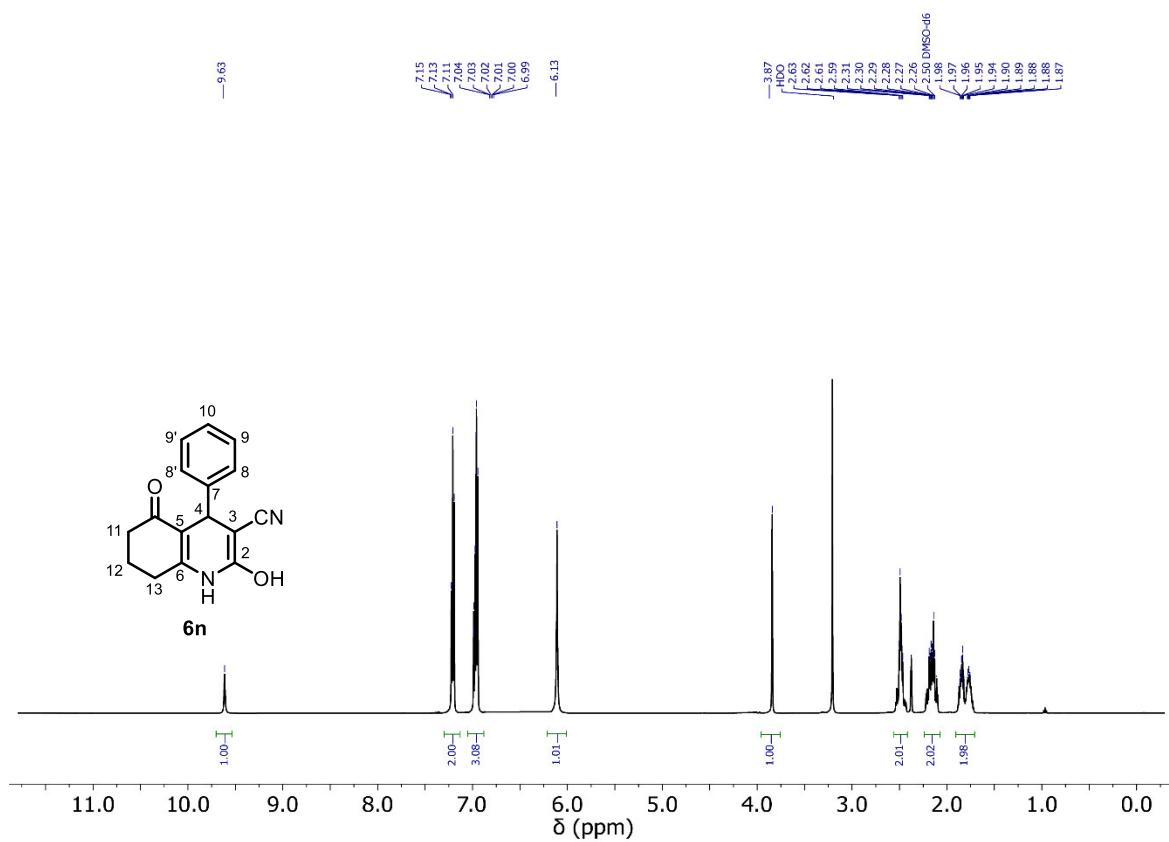




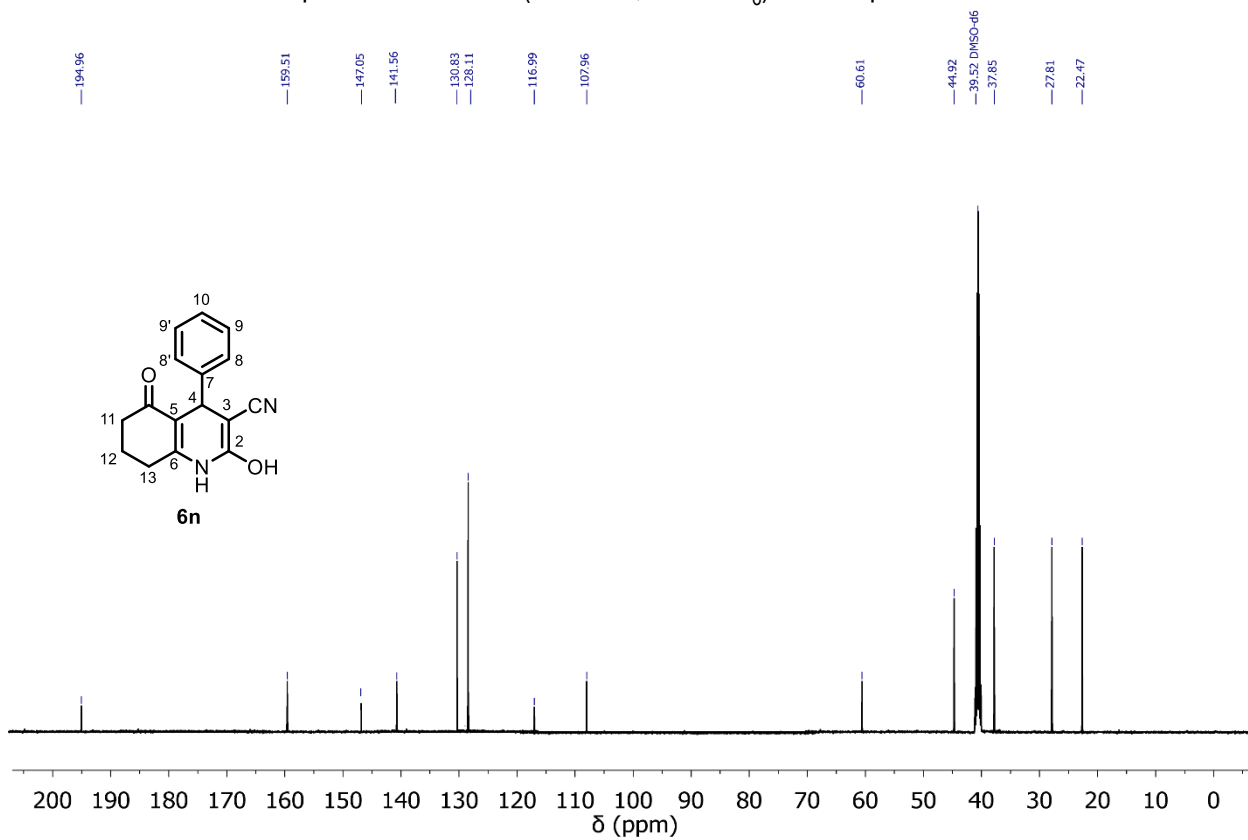
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) del compuesto **6m**.



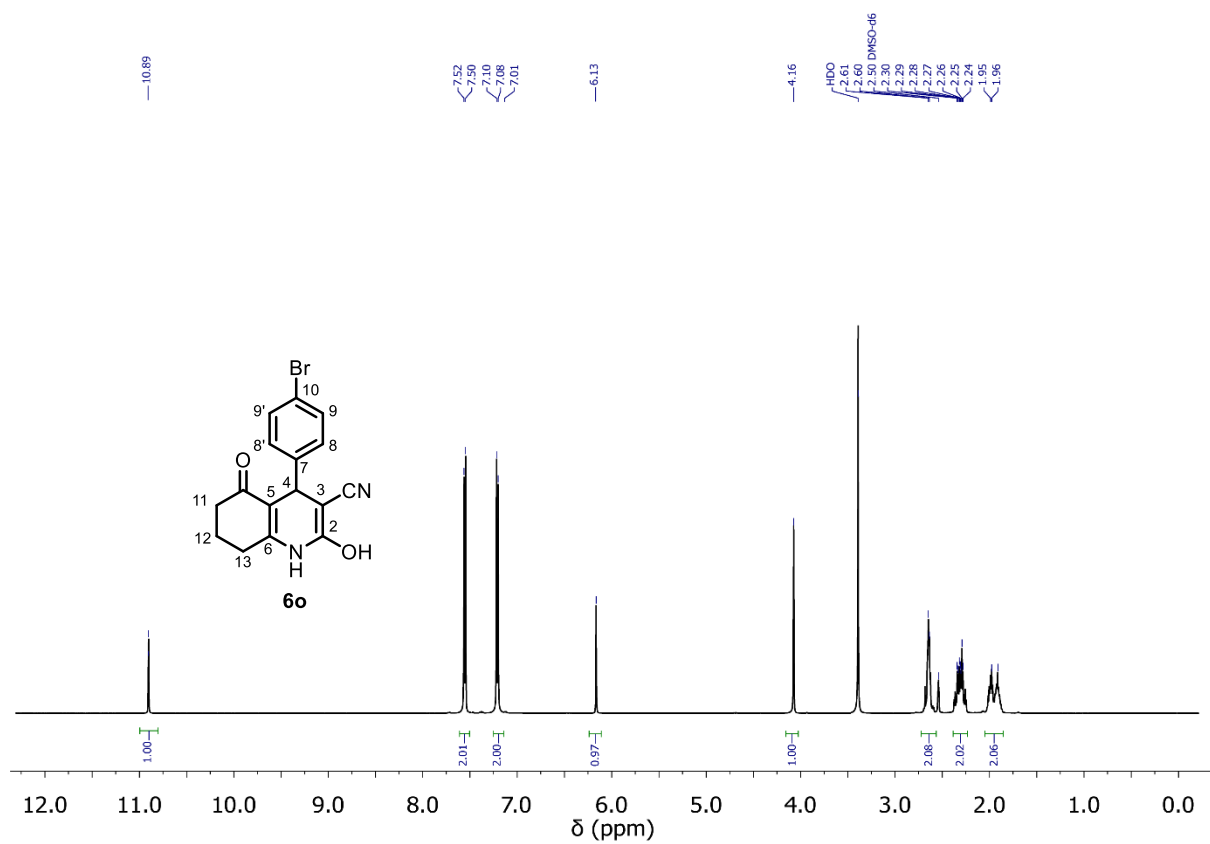
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) del compuesto **6m**.



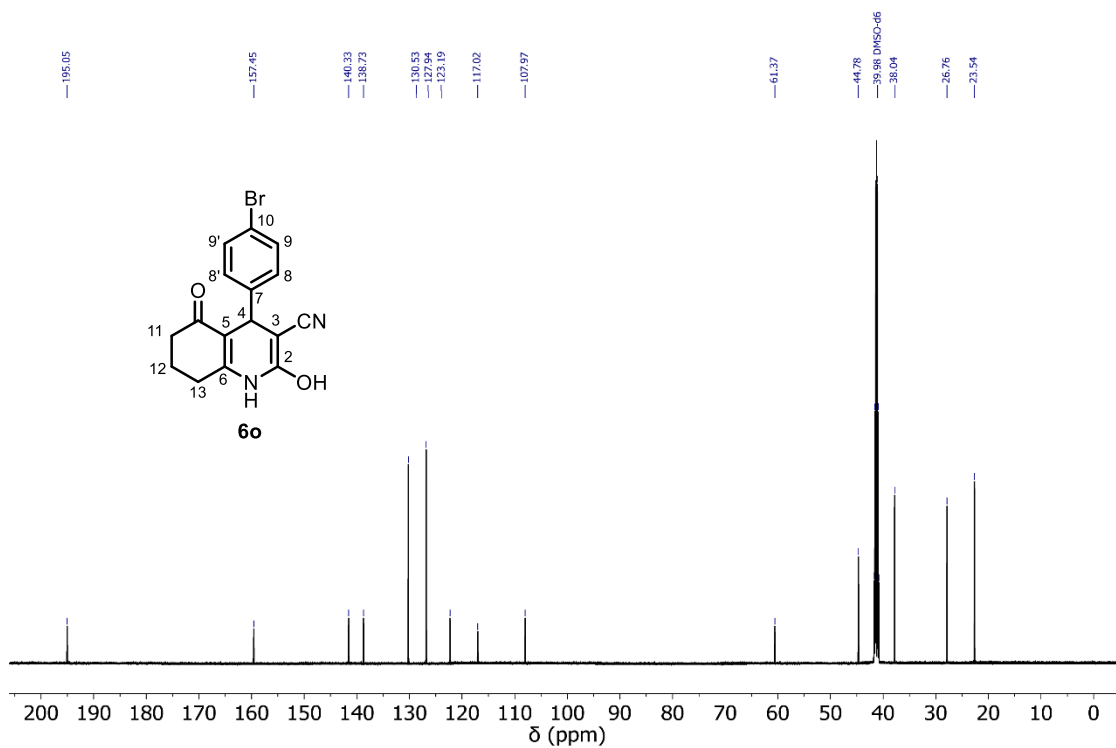
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) del compuesto **6n**.



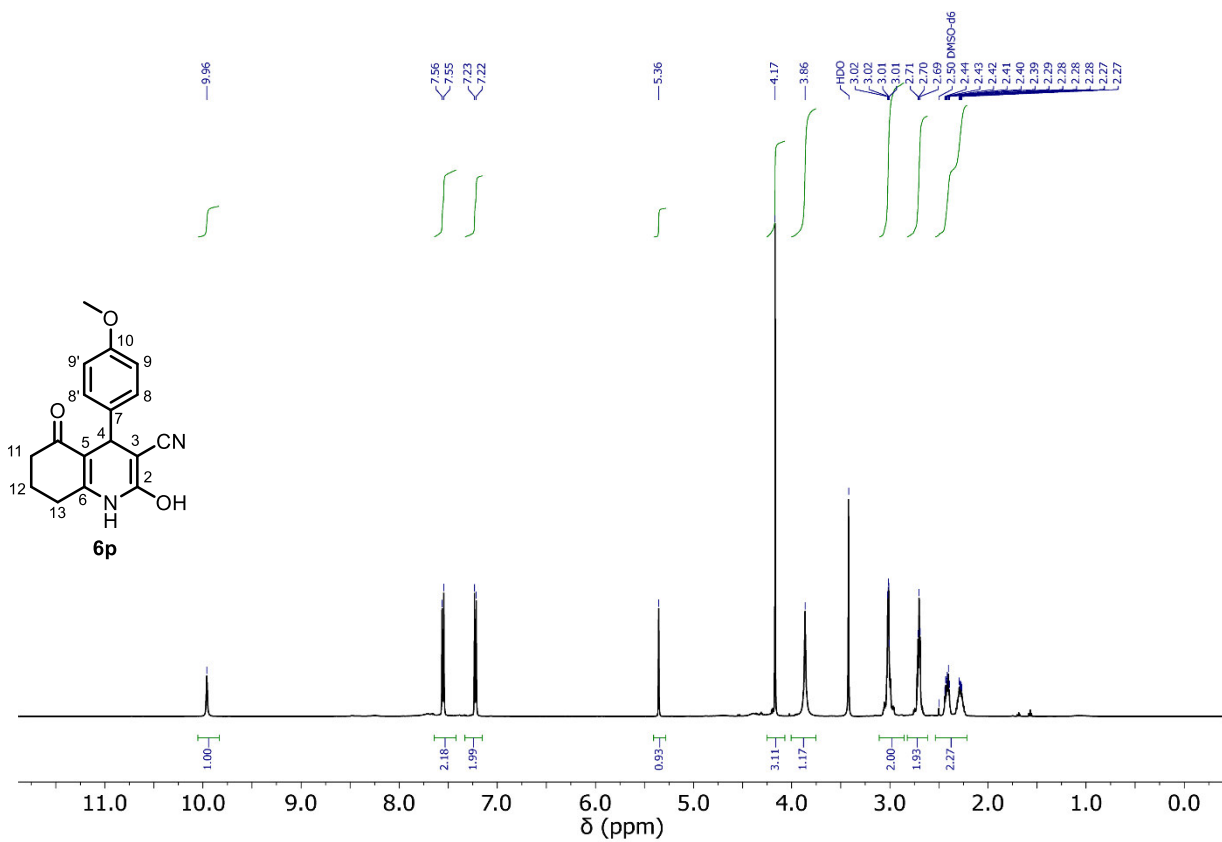
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) del compuesto **6n**.



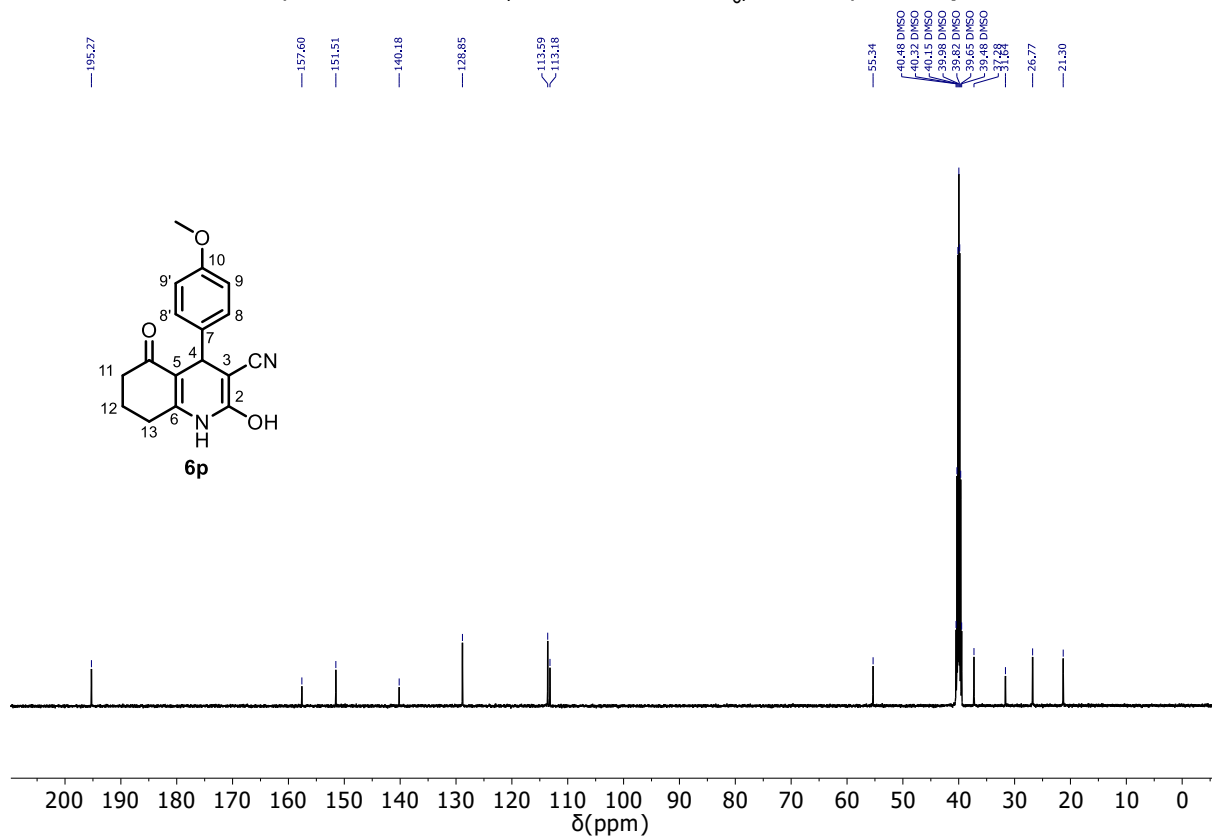
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) del compuesto **6o**.



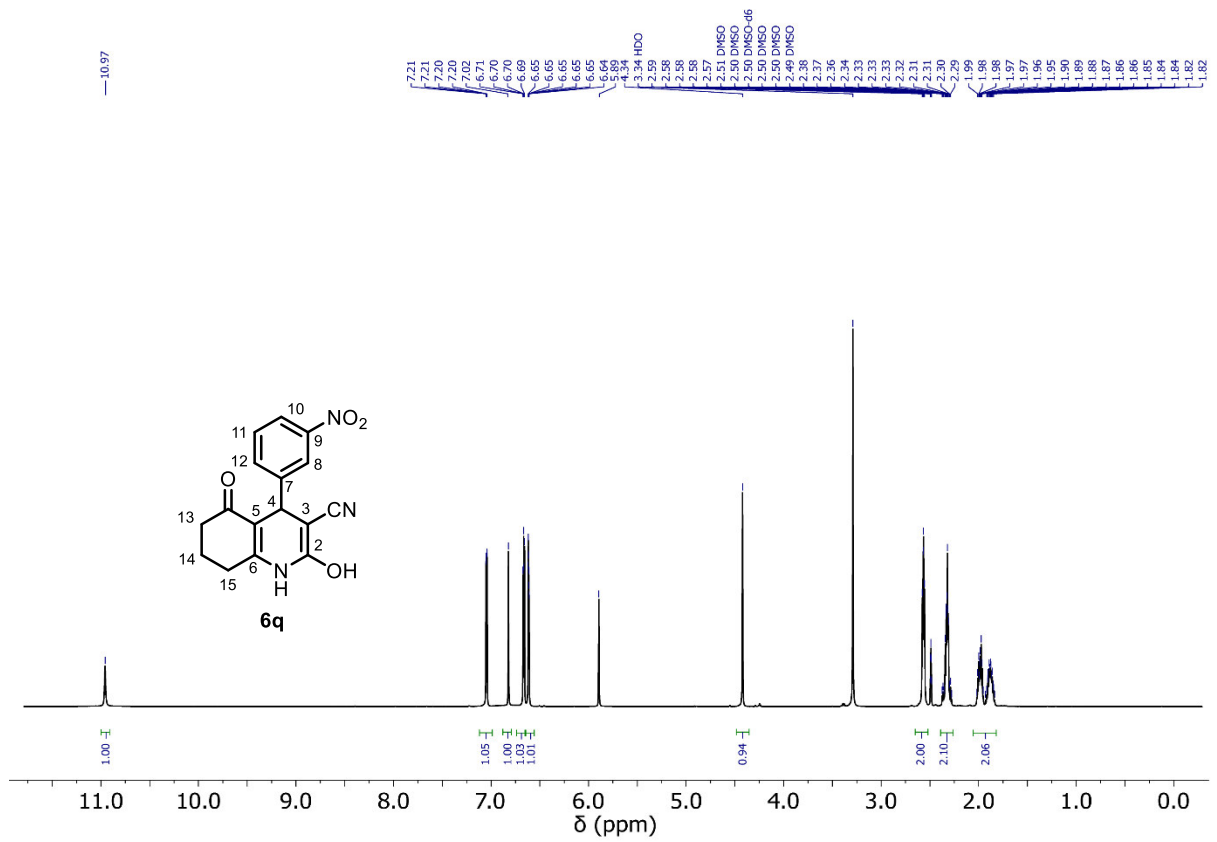
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) del compuesto **6o**.



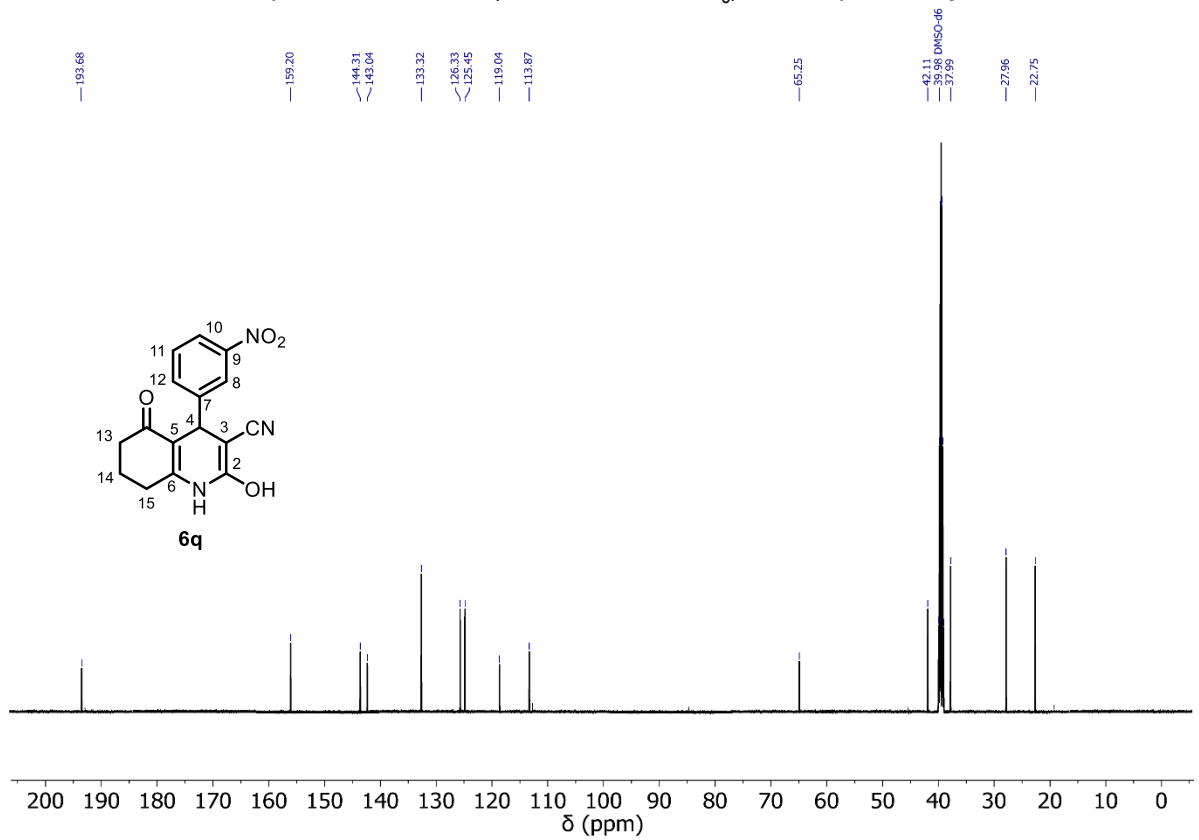
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) del compuesto **6p**.



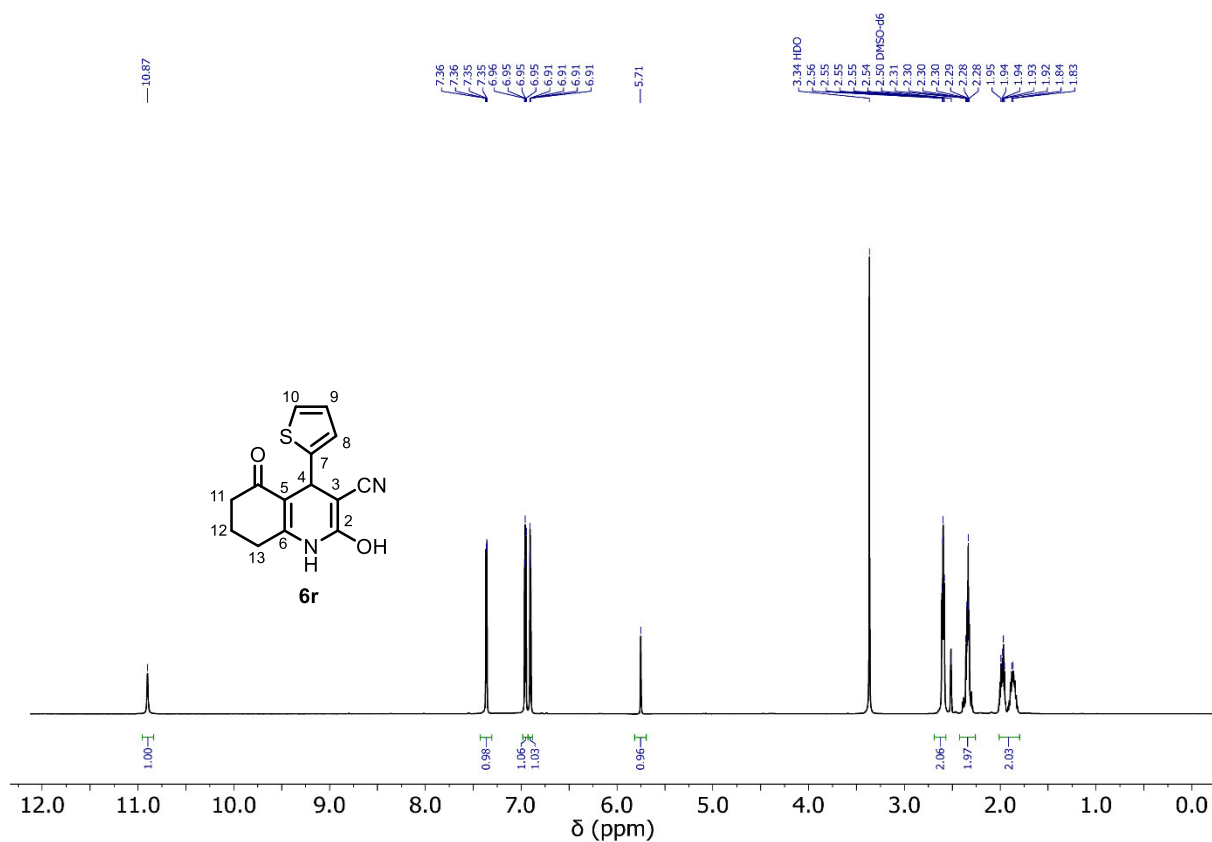
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) del compuesto **6p**.



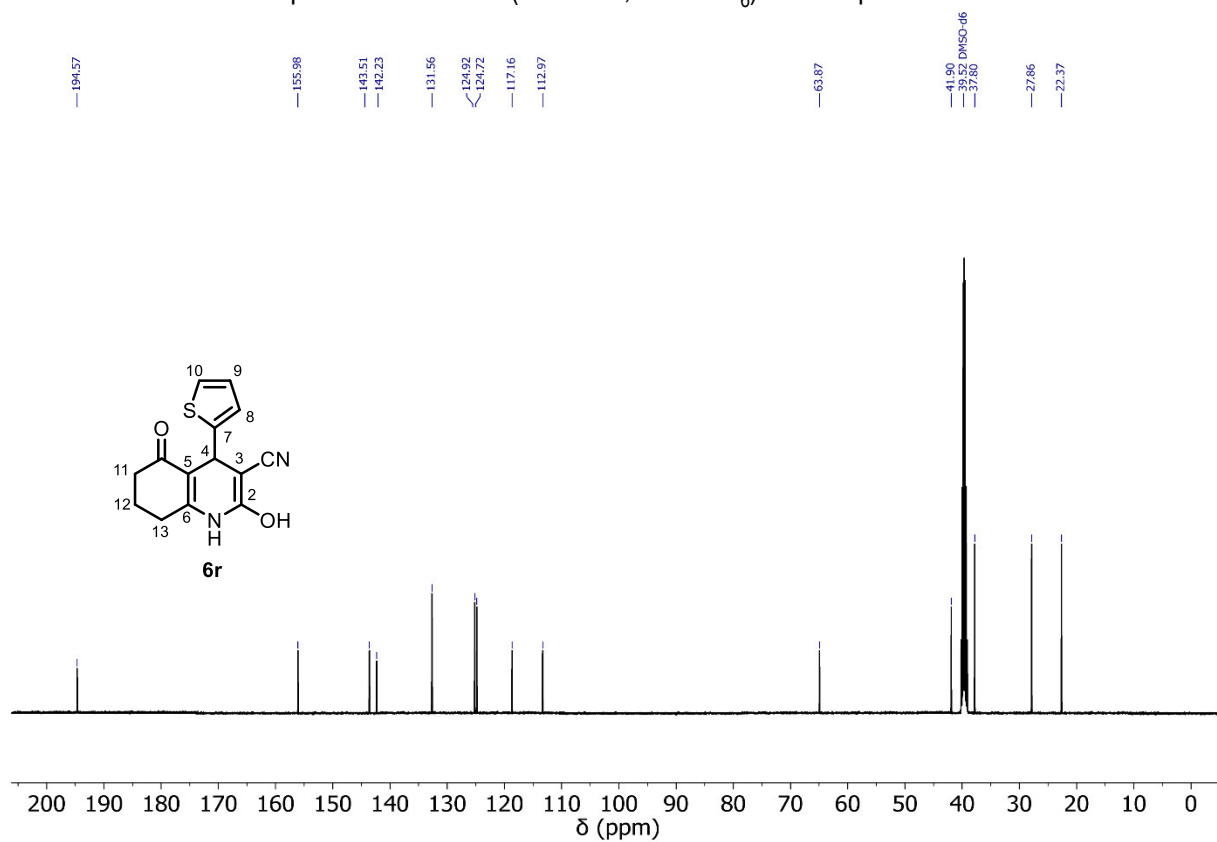
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) del compuesto **6q**.



Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) del compuesto **6q**.

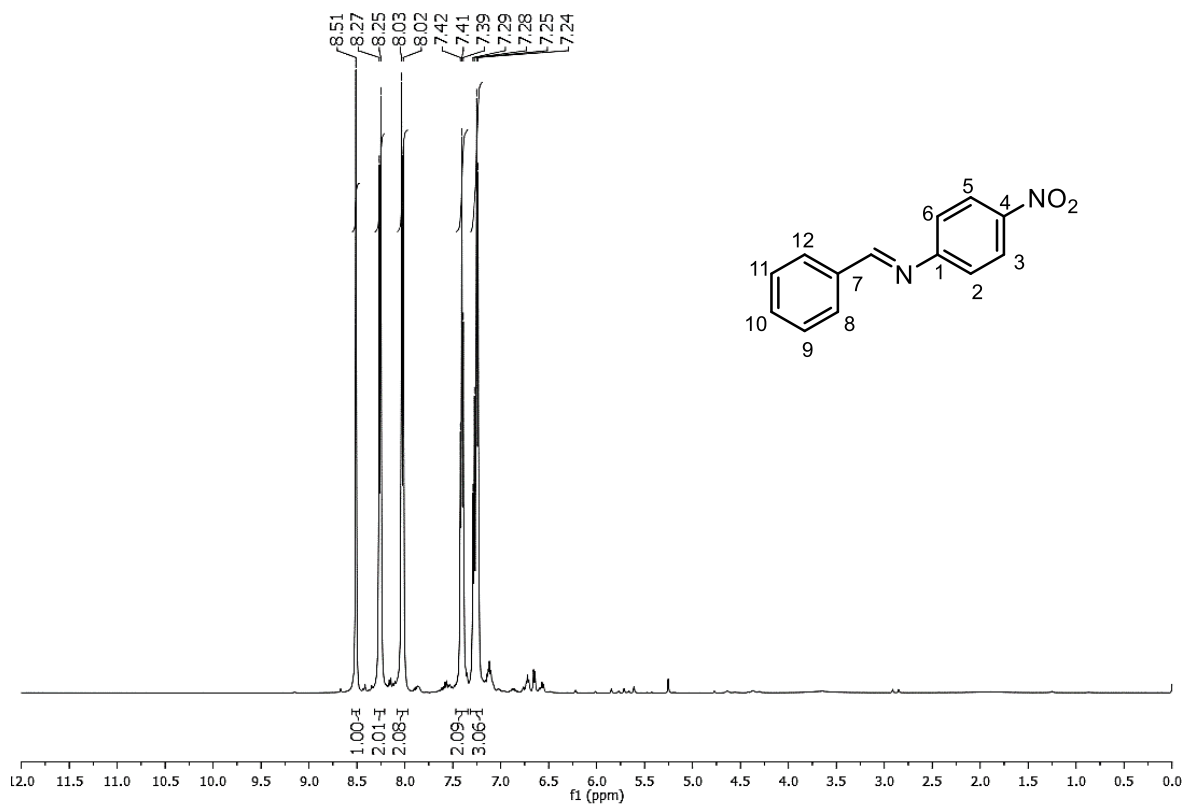


Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) del compuesto **6r**.

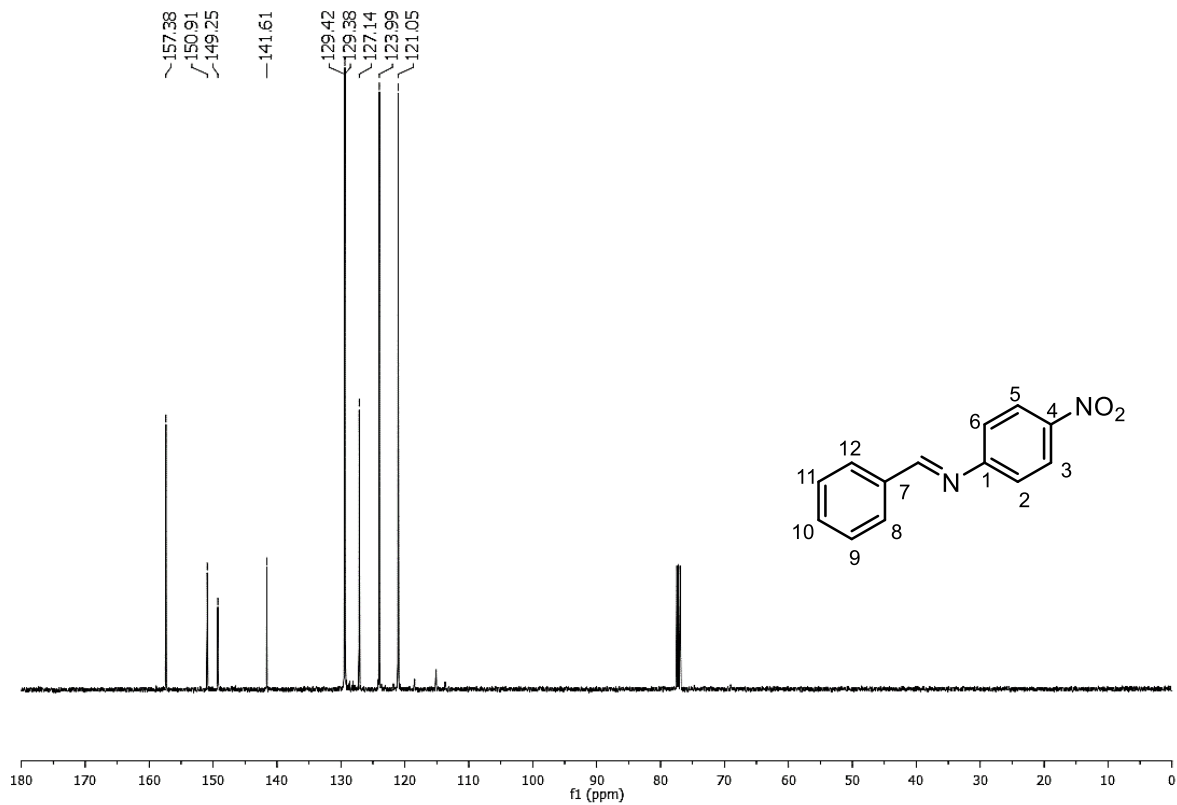


Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) del compuesto **6r**.

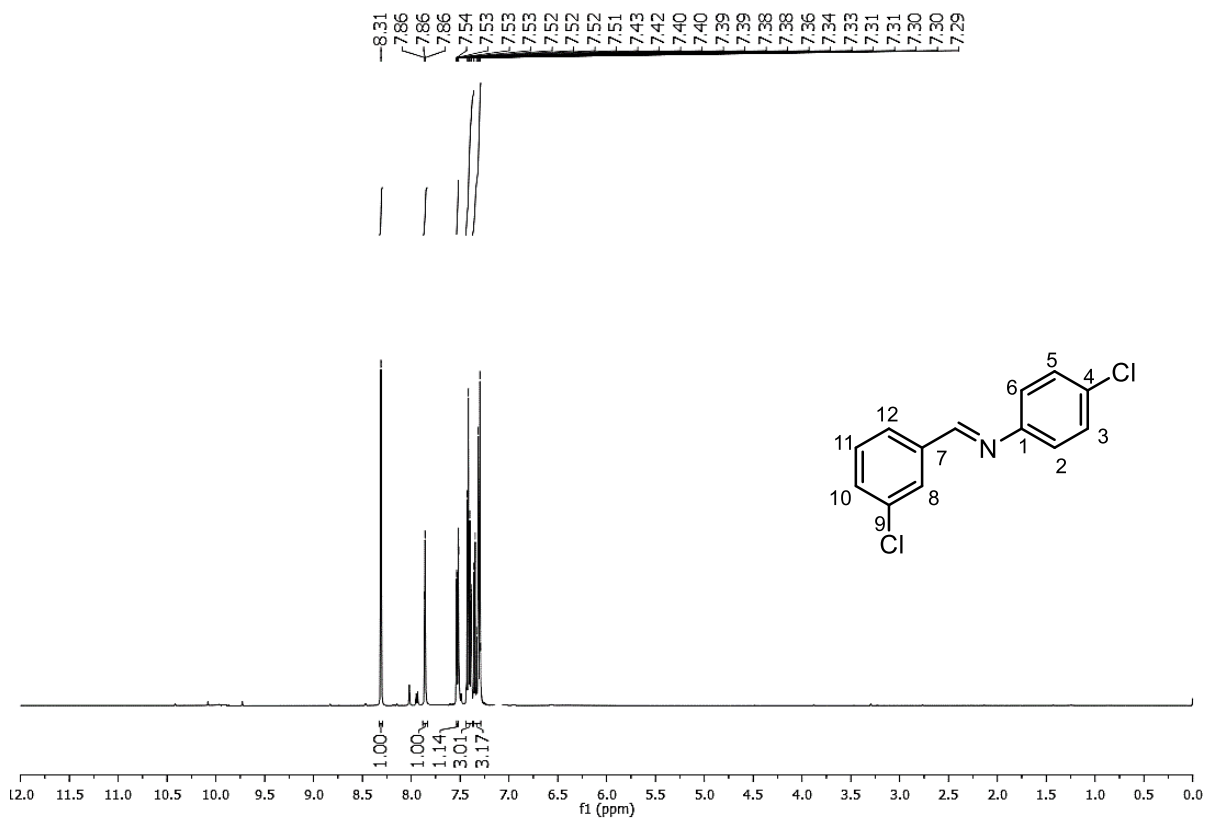
# IMINAS E IMINOÉSTERES



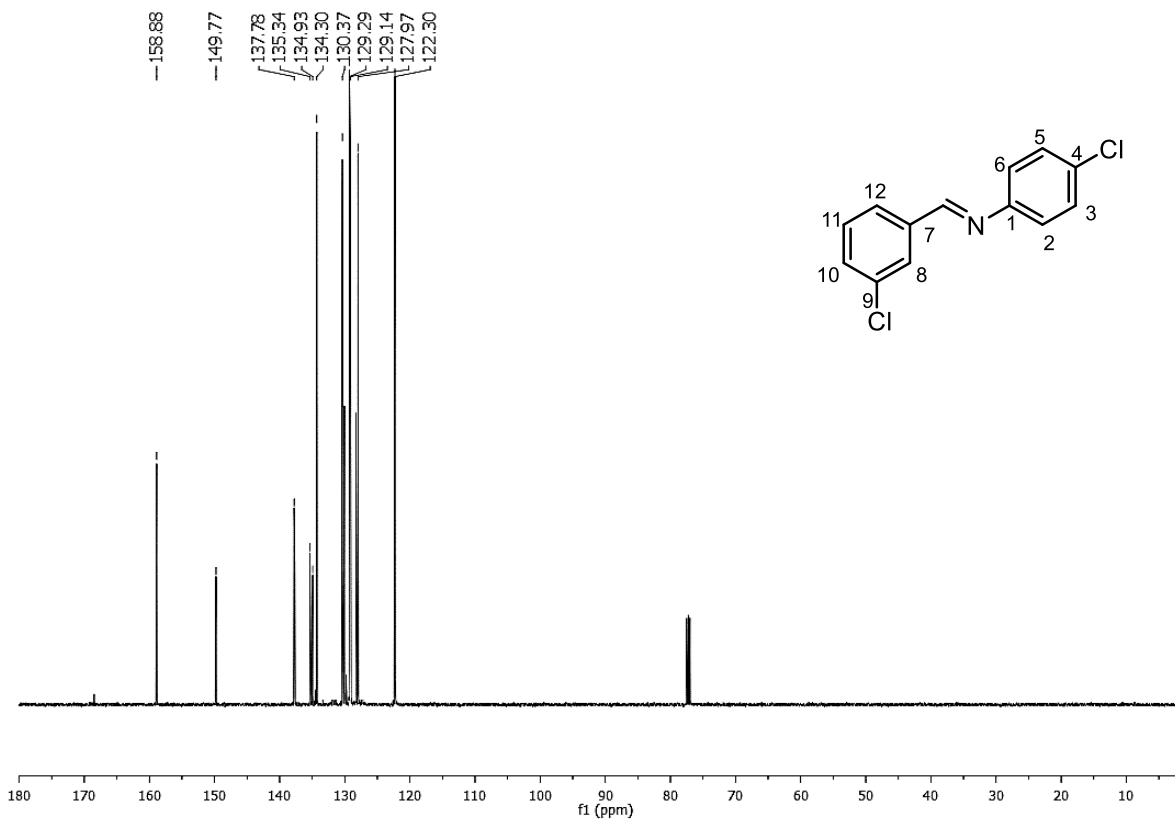
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto 5e.



Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto 5e.

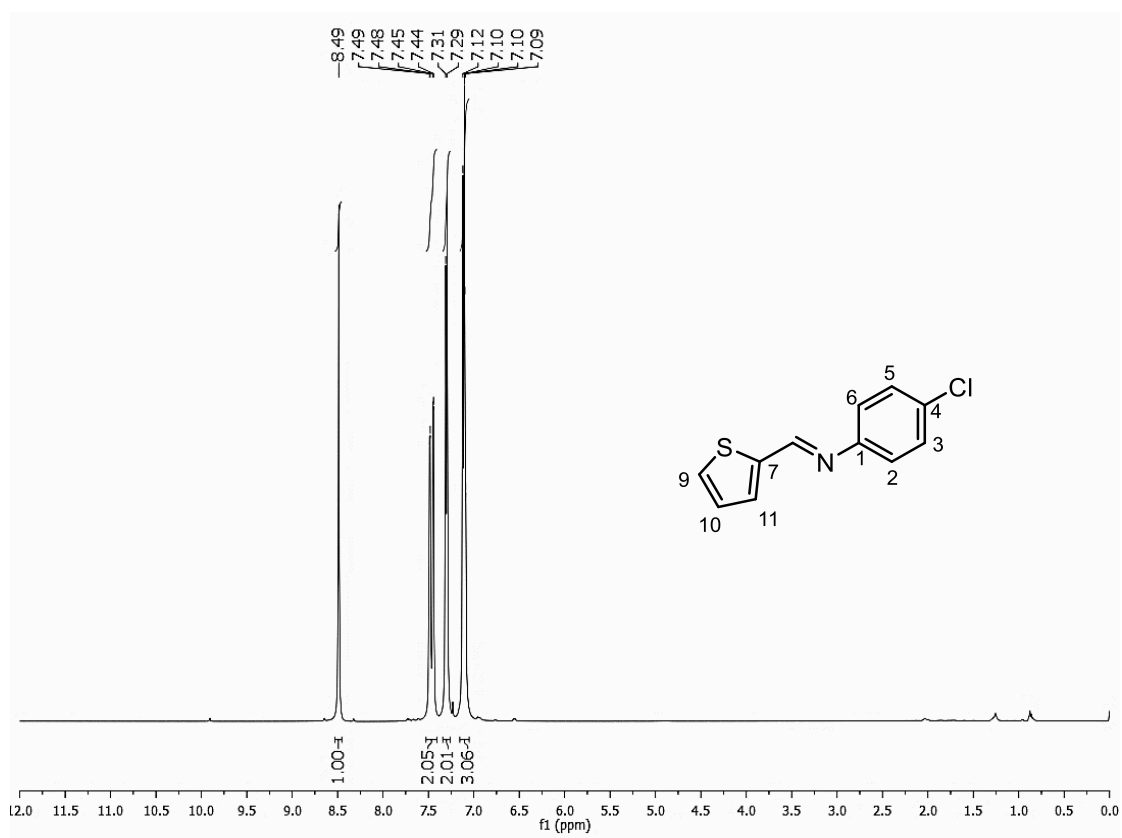


Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **5g**.

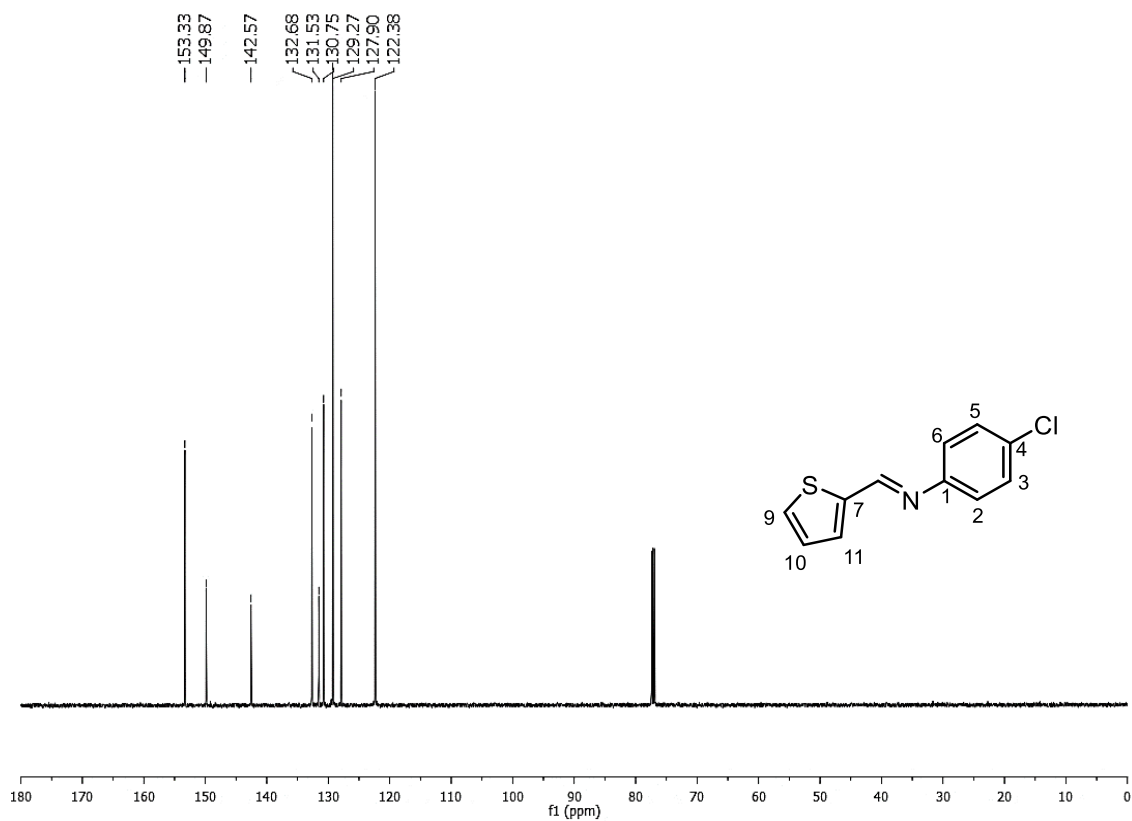


Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **5g**.



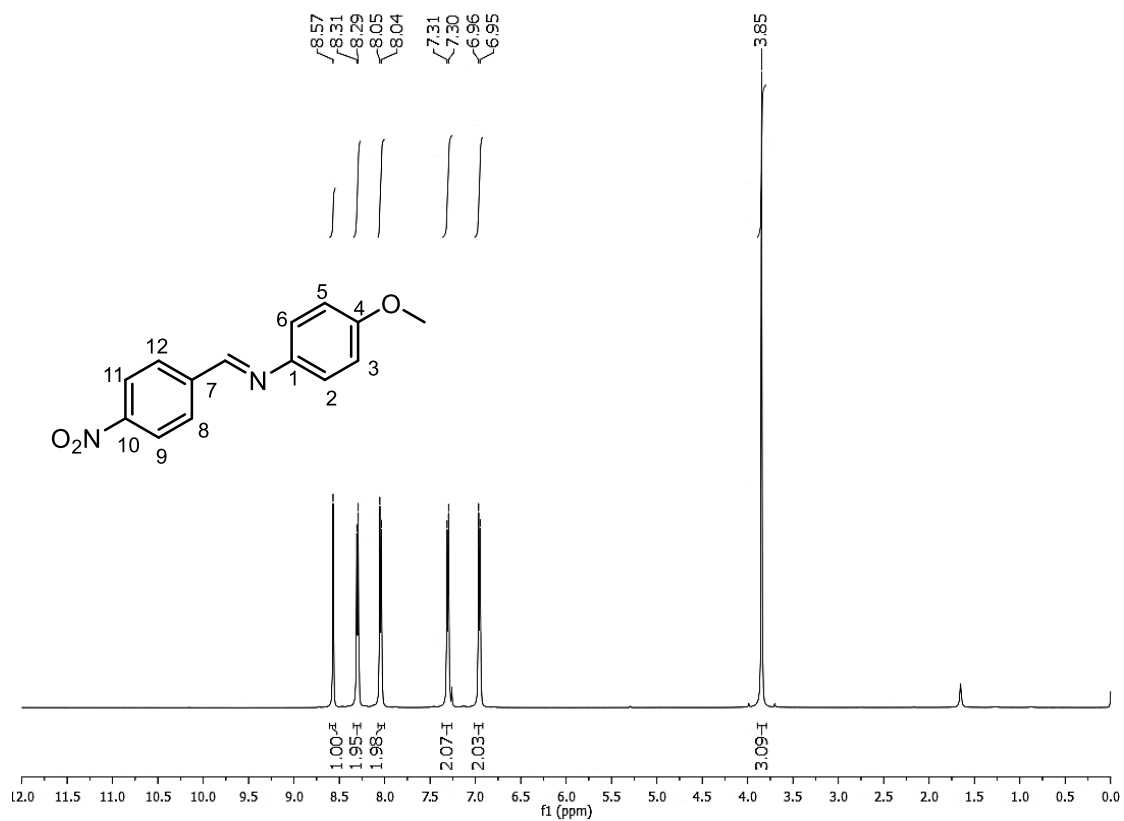


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 5h.

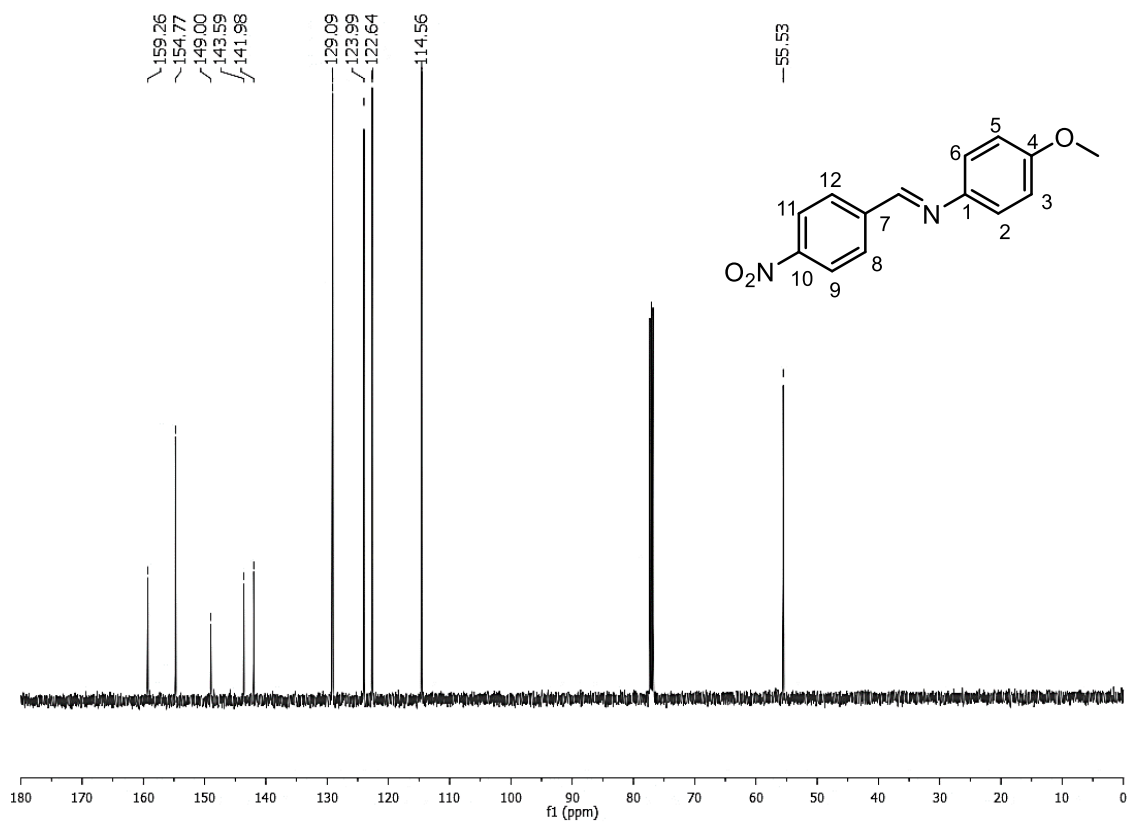


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 5h.

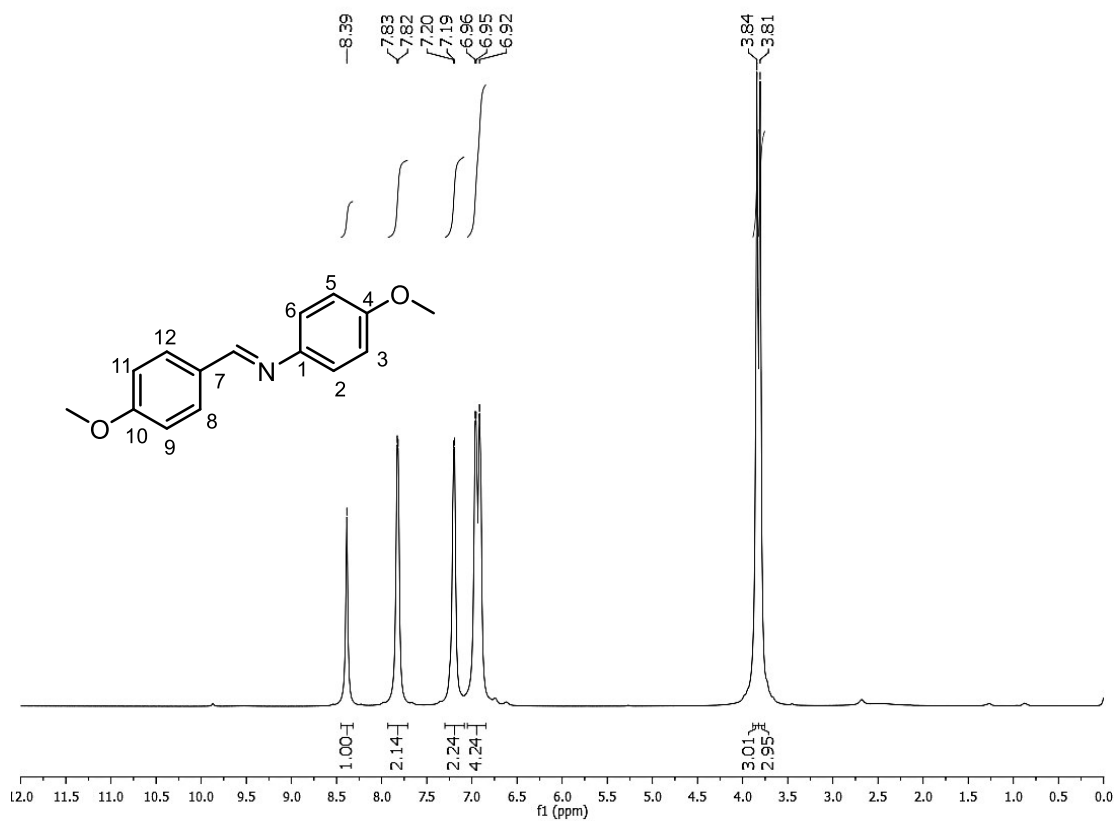
ANEXO II



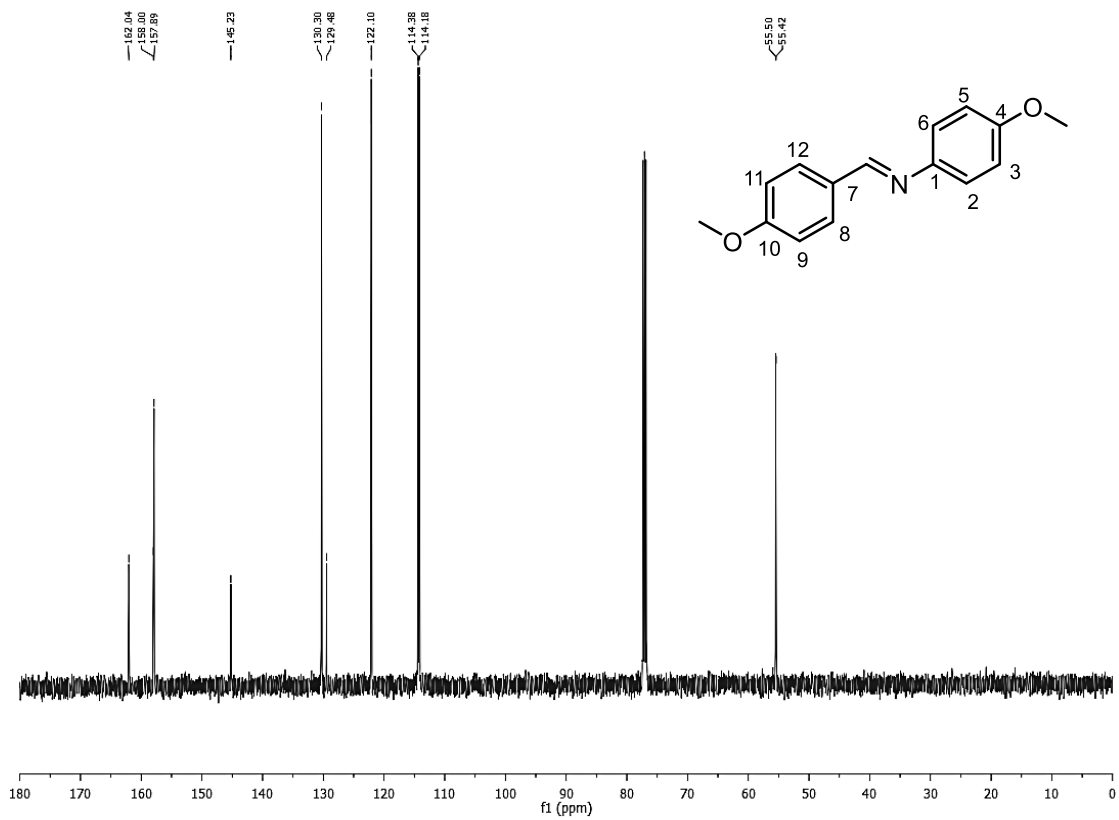
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto 5j.



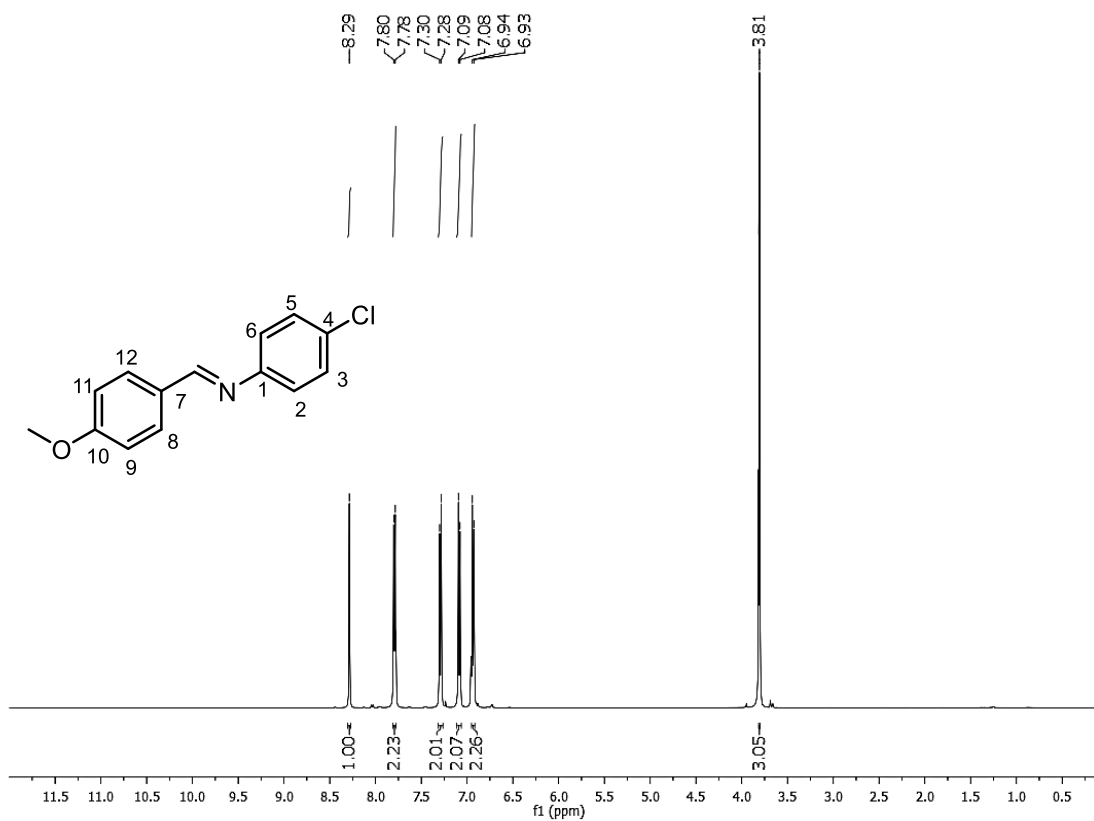
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto 5j.



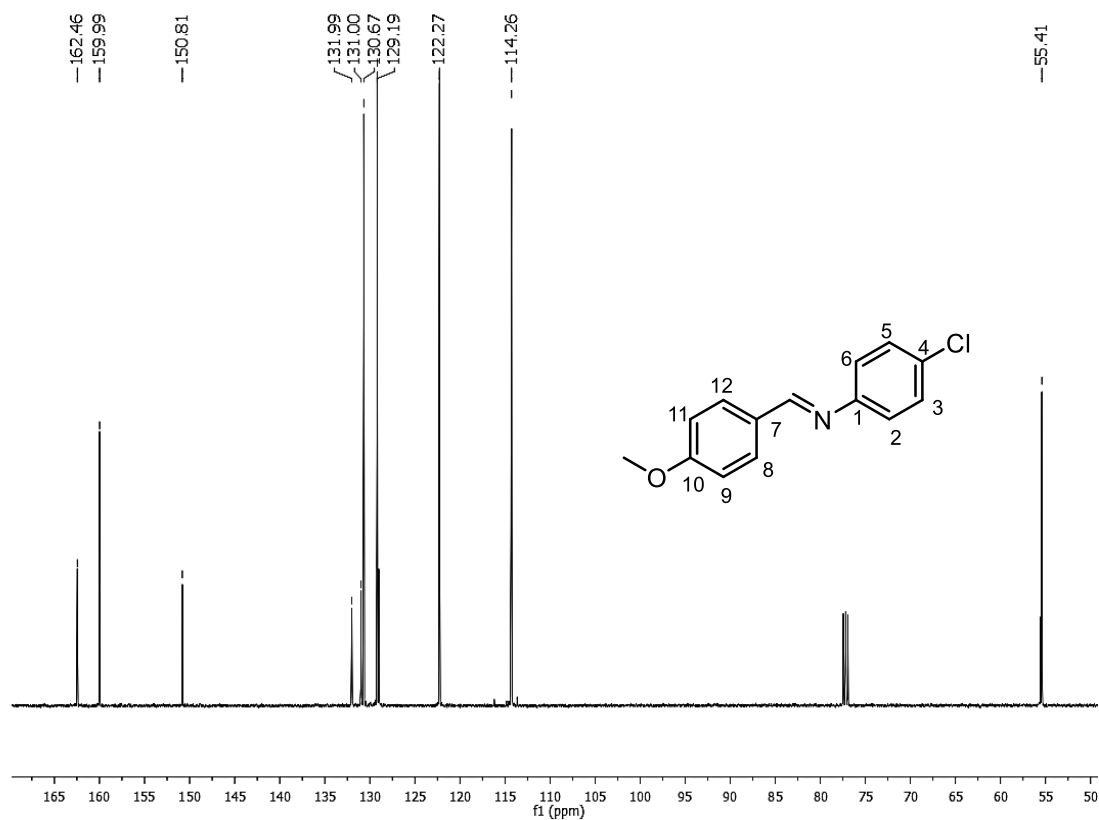
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 5k.



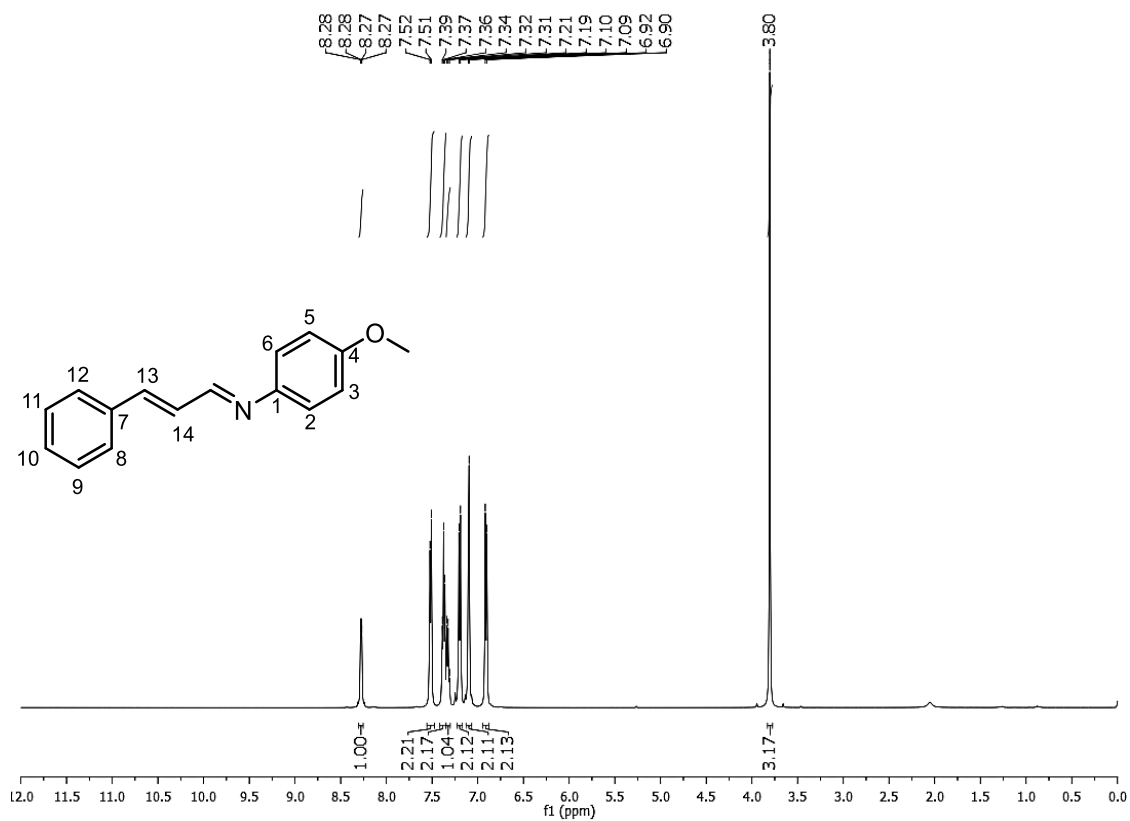
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 5k.



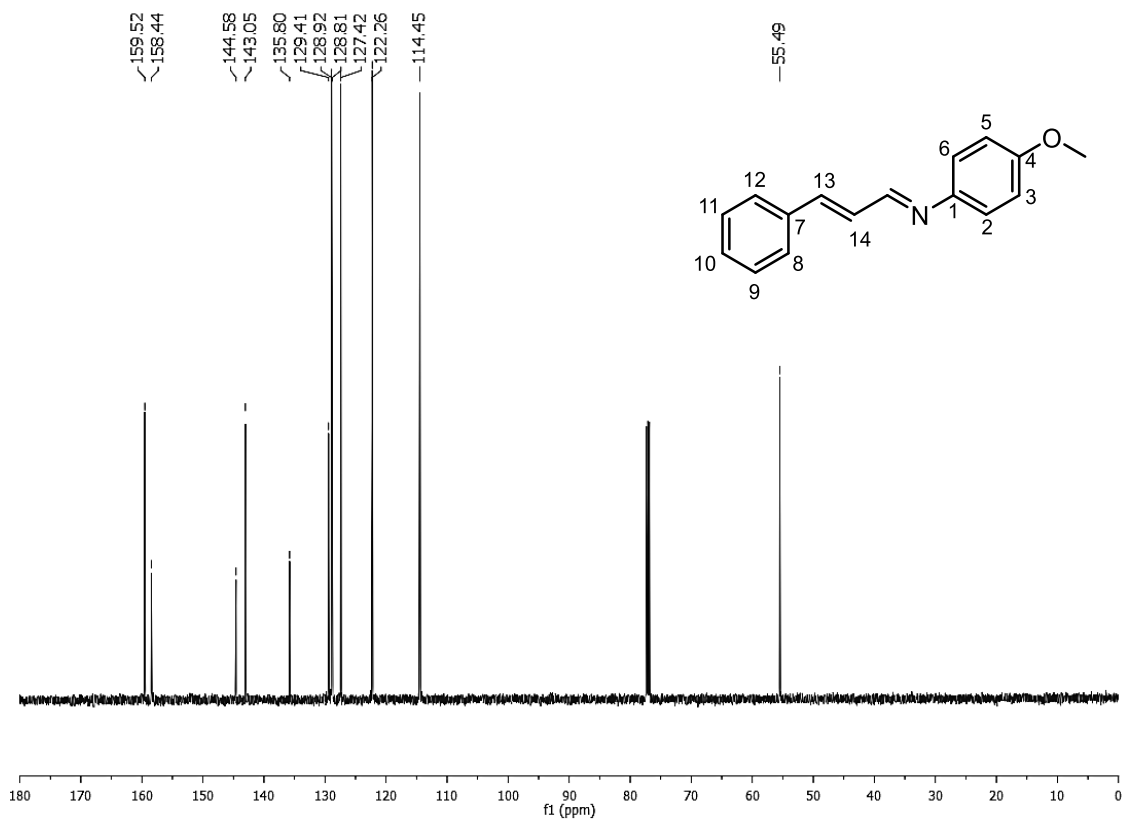
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 5I.



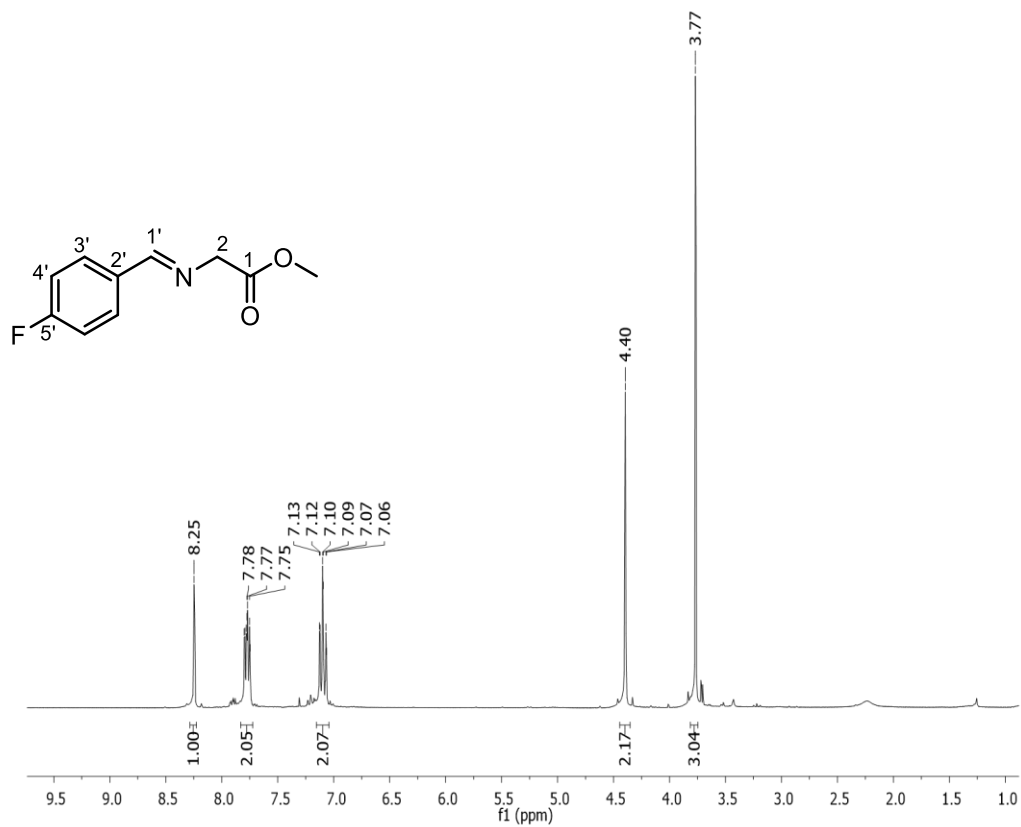
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 5I.



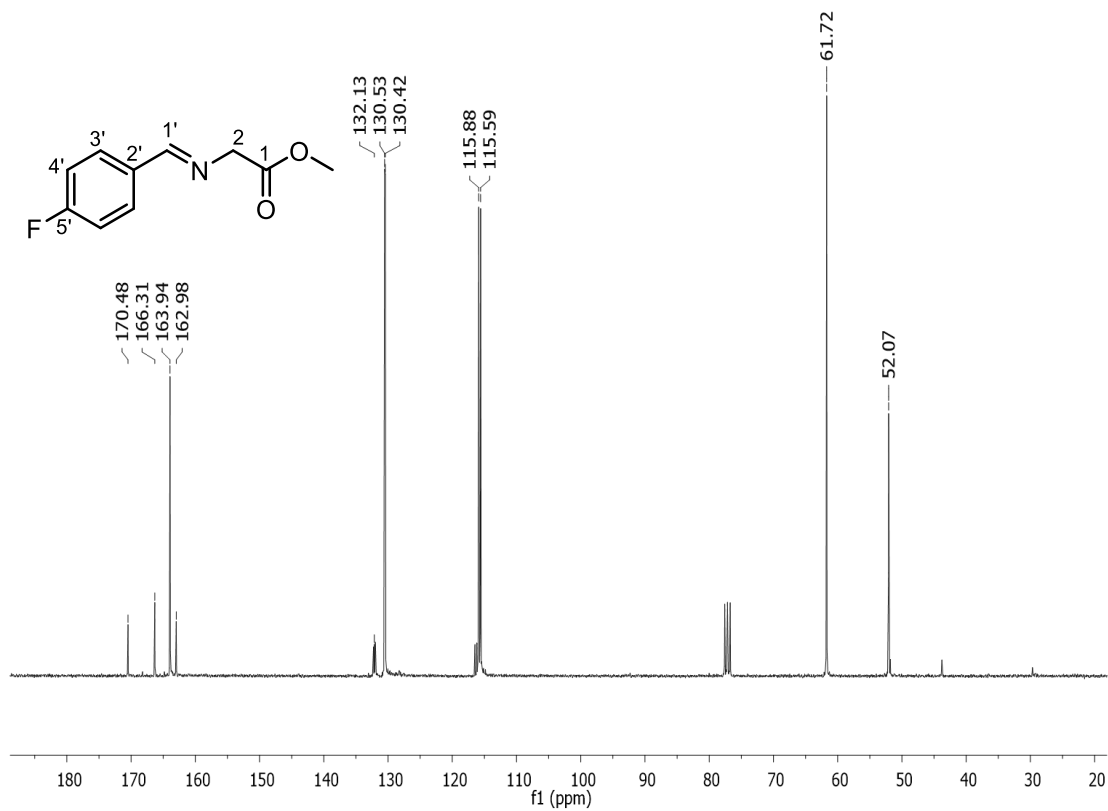
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **5o**.



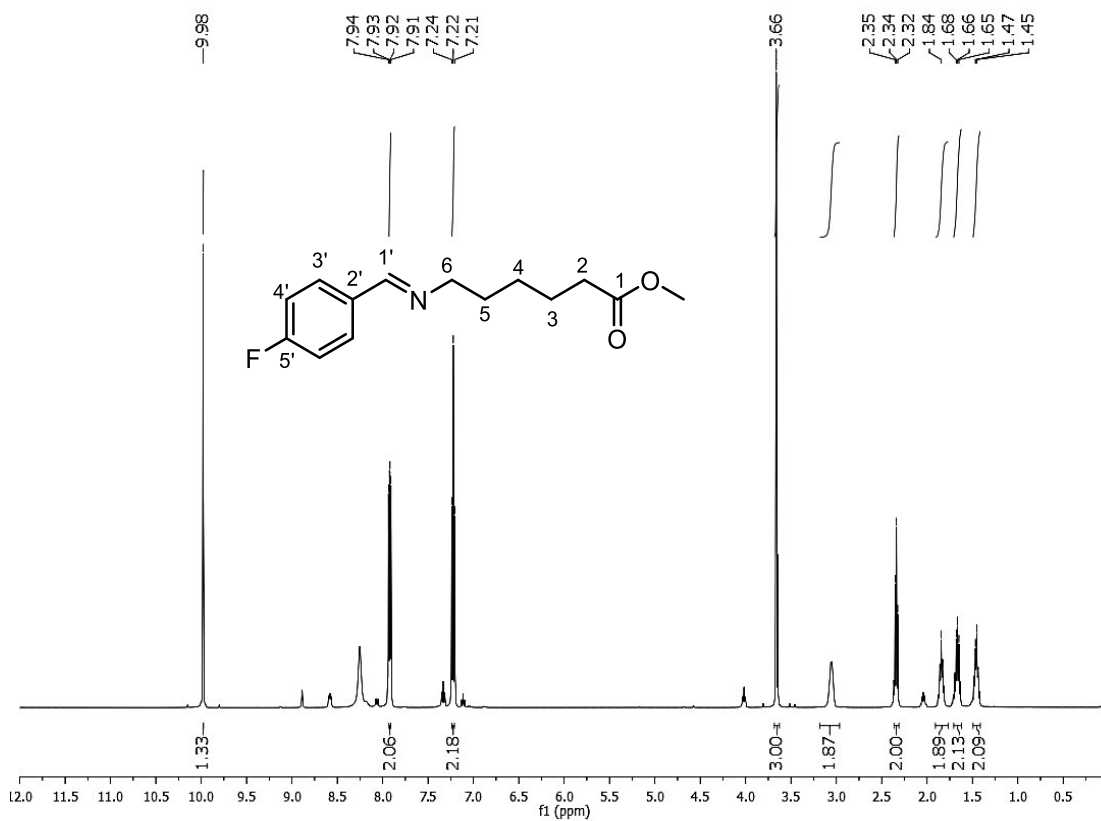
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **5o**.



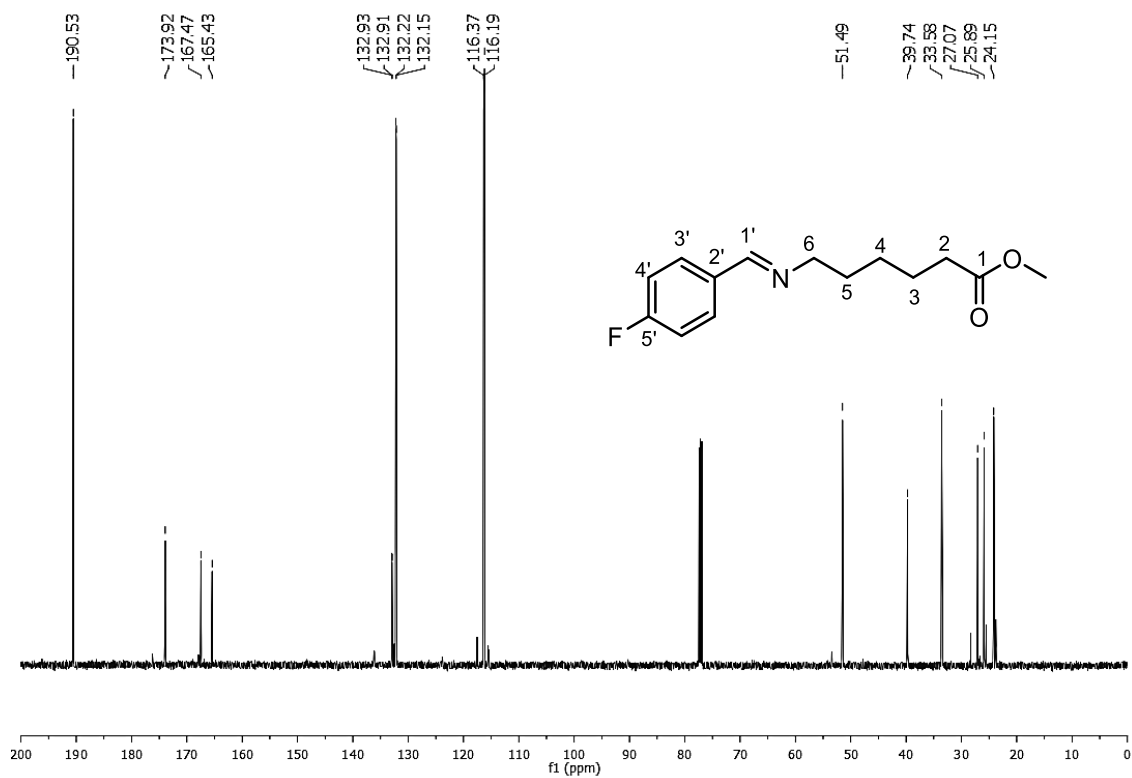
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **5p**.



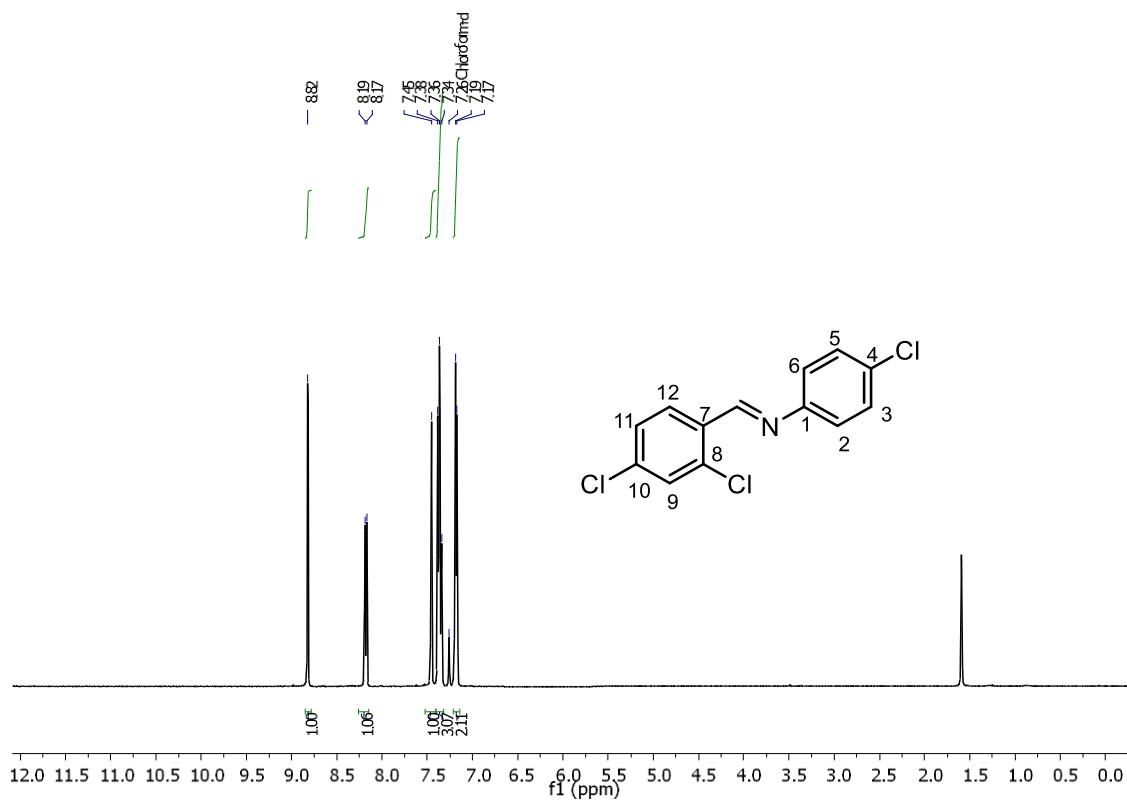
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **5p**.



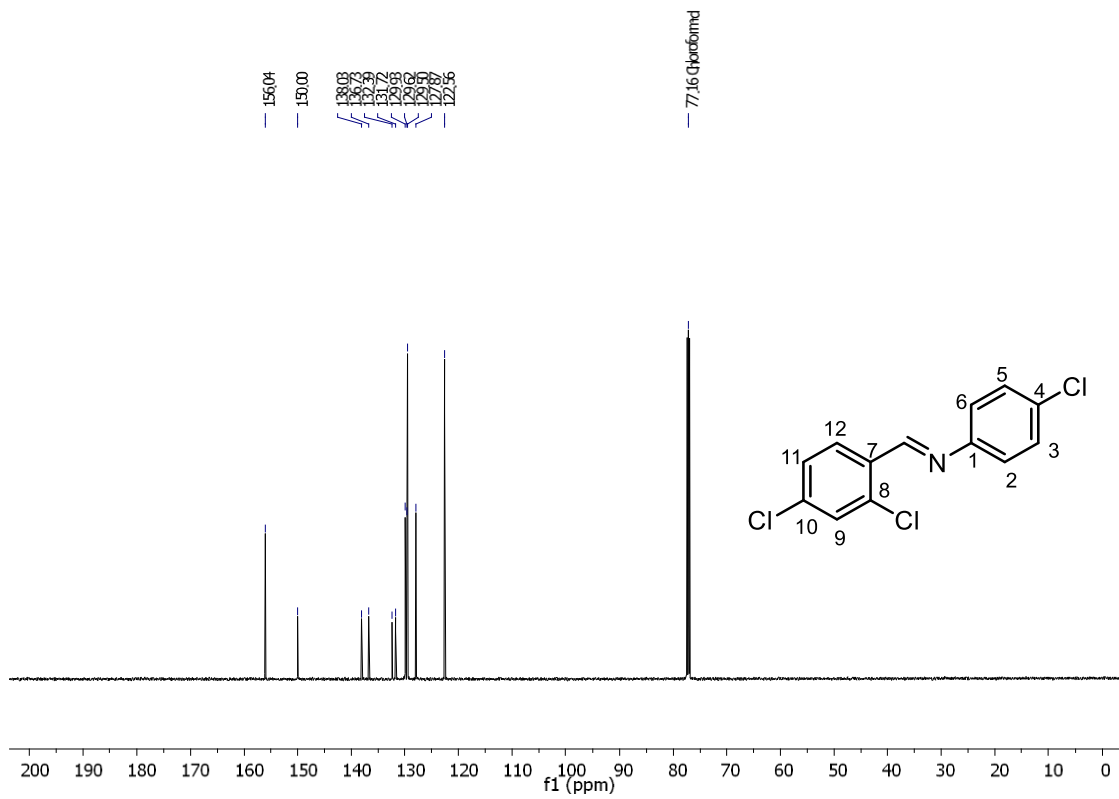
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **5q**.



Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **5q**.

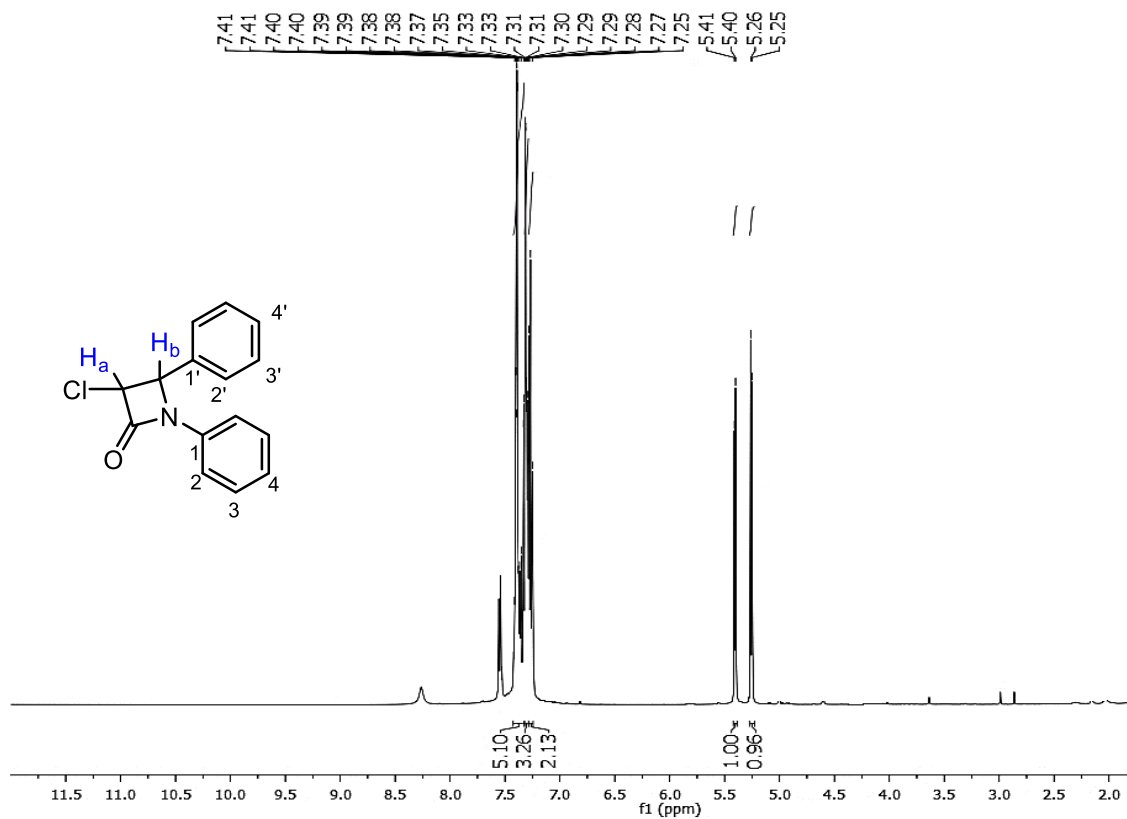


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **5n**.

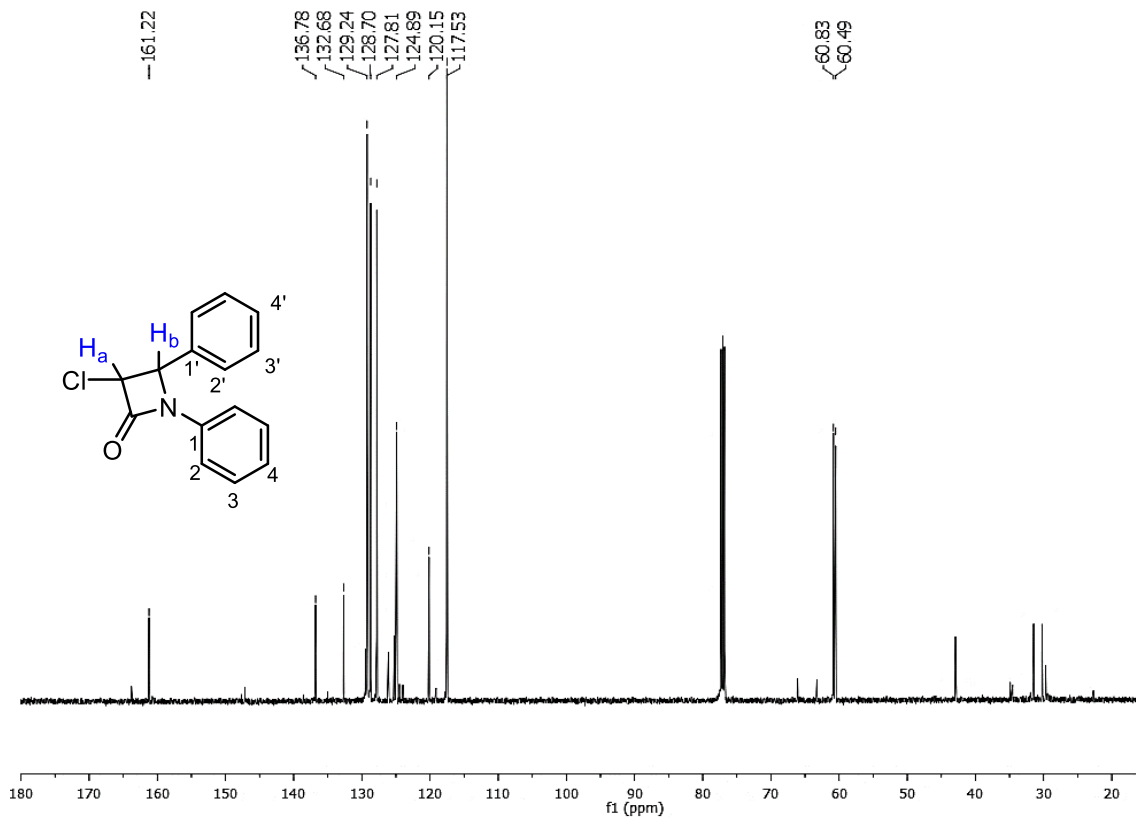


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **5n**.

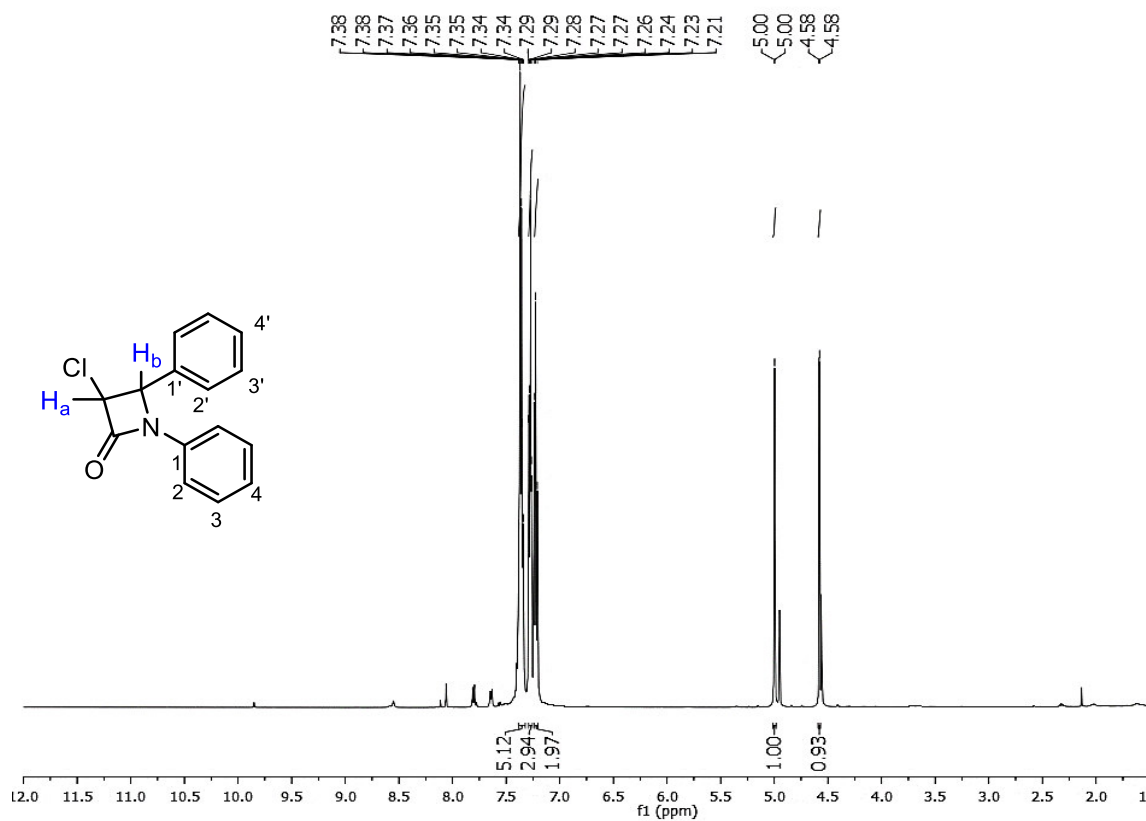




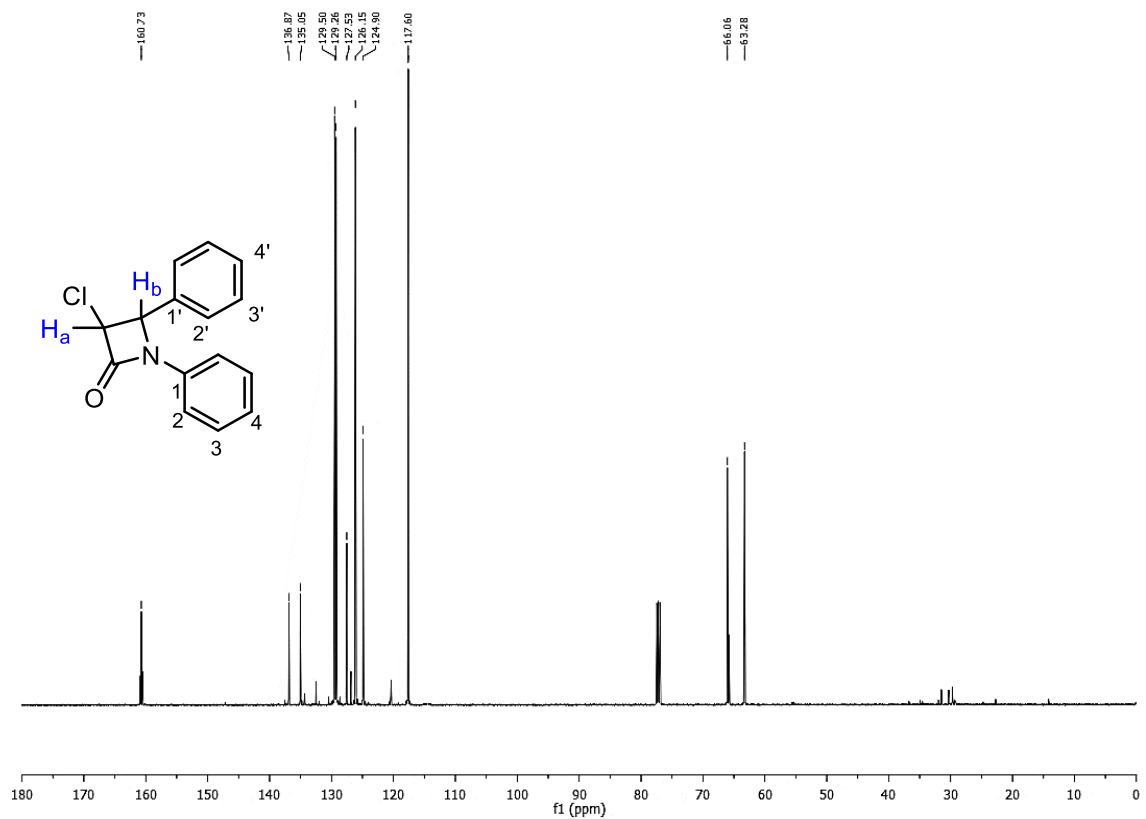
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 7a.



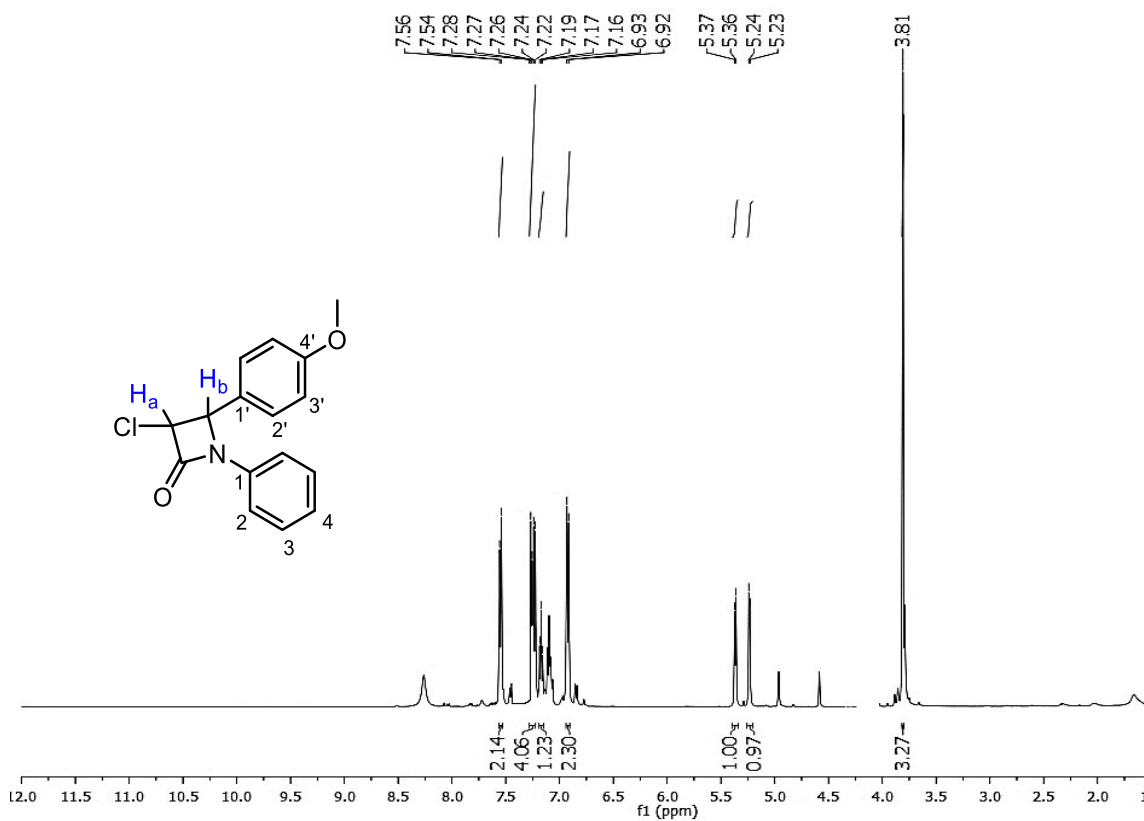
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 7a.



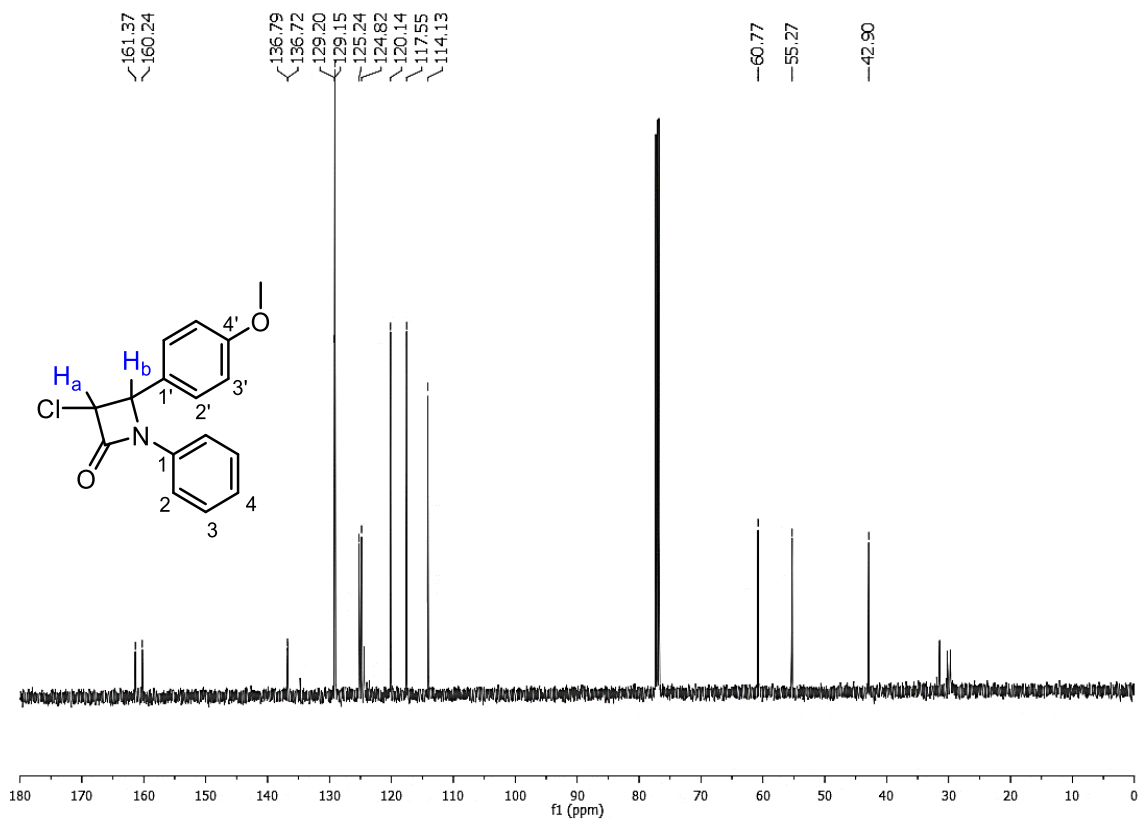
Espectro de RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ ) del compuesto **7a'**.



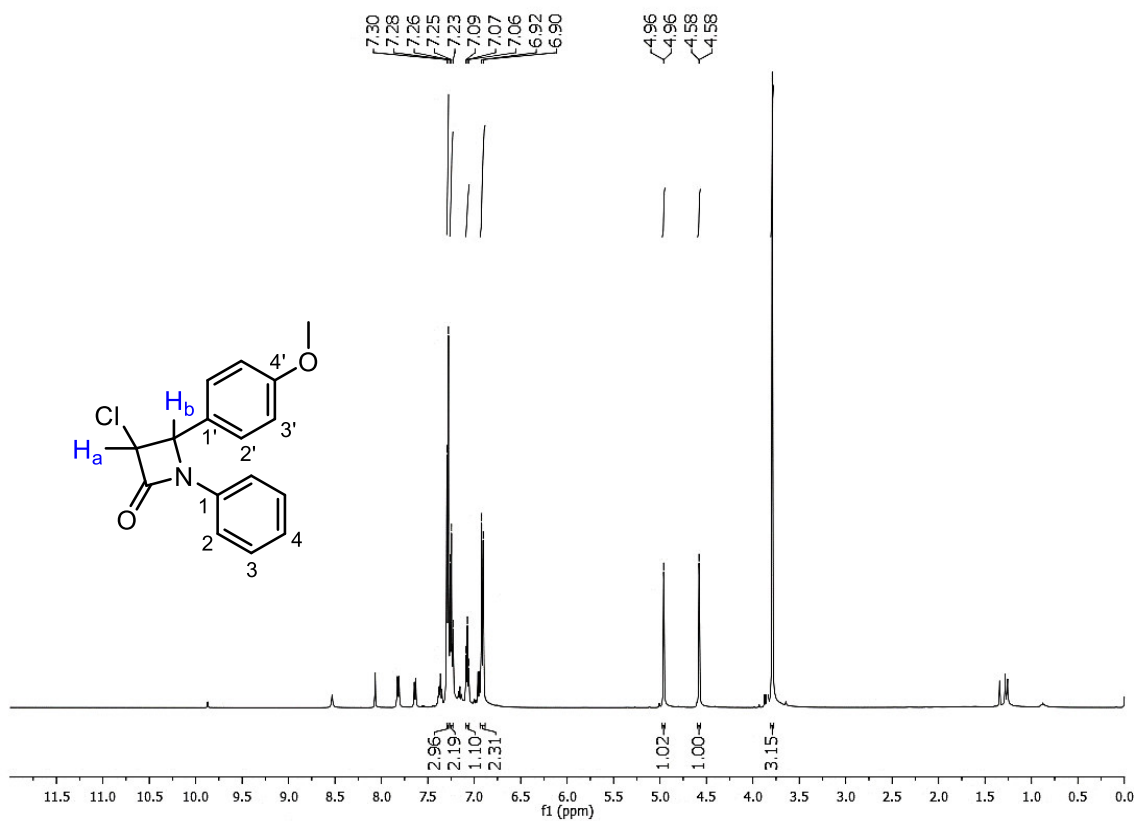
Espectro de RMN  $^{13}C$  (125 MHz,  $CDCl_3$ ) del compuesto **7a'**.



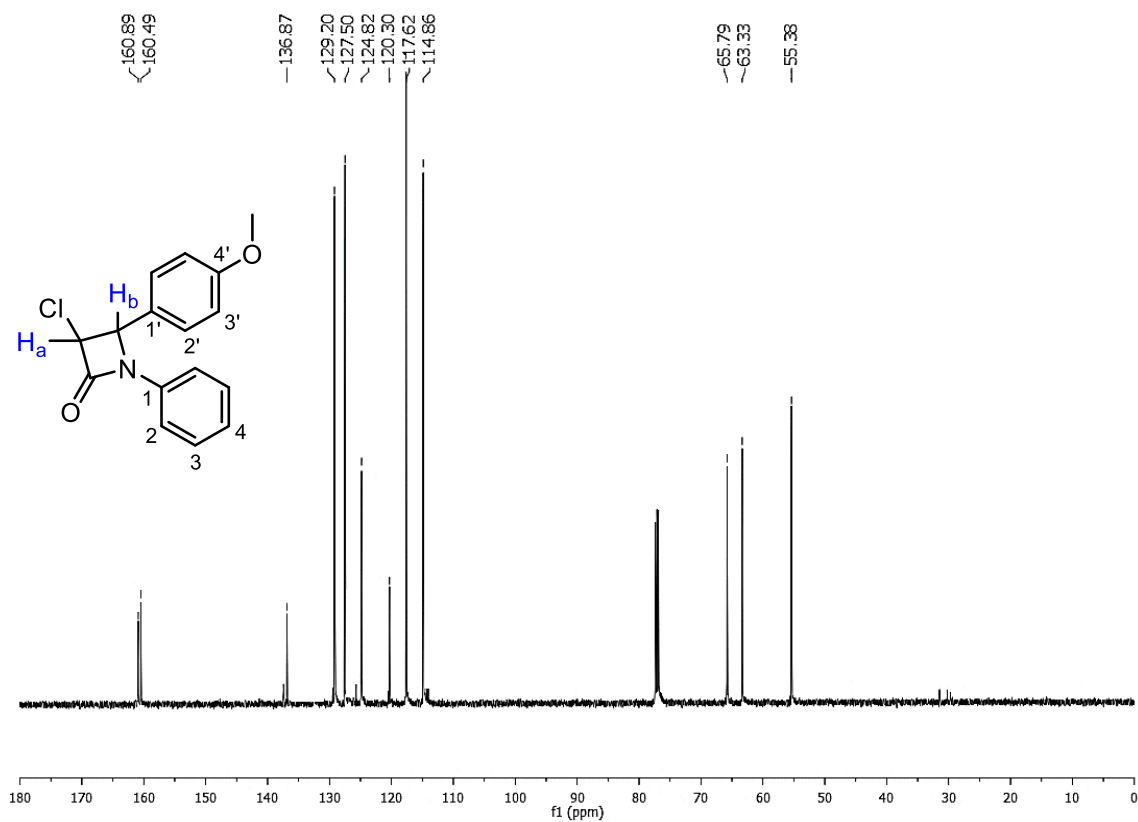
Espectro de RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ ) del compuesto **7b**.



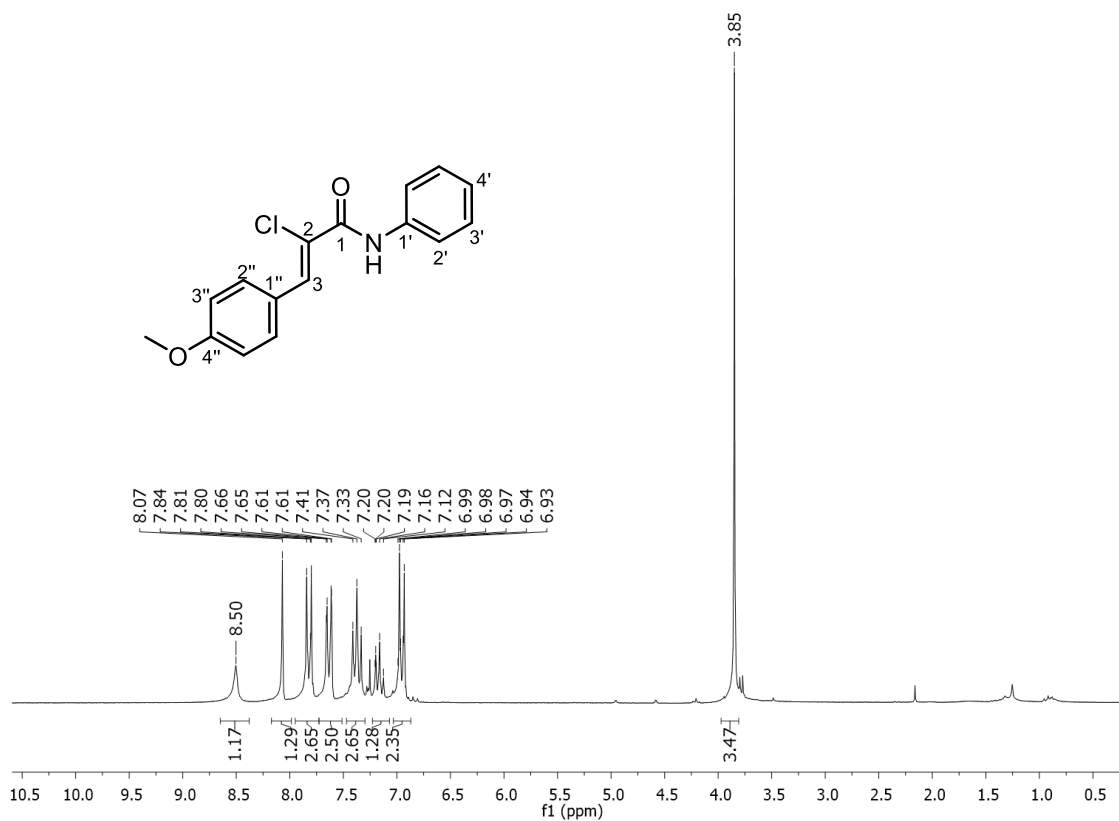
Espectro de RMN  $^{13}C$  (125 MHz,  $CDCl_3$ ) del compuesto **7b**.



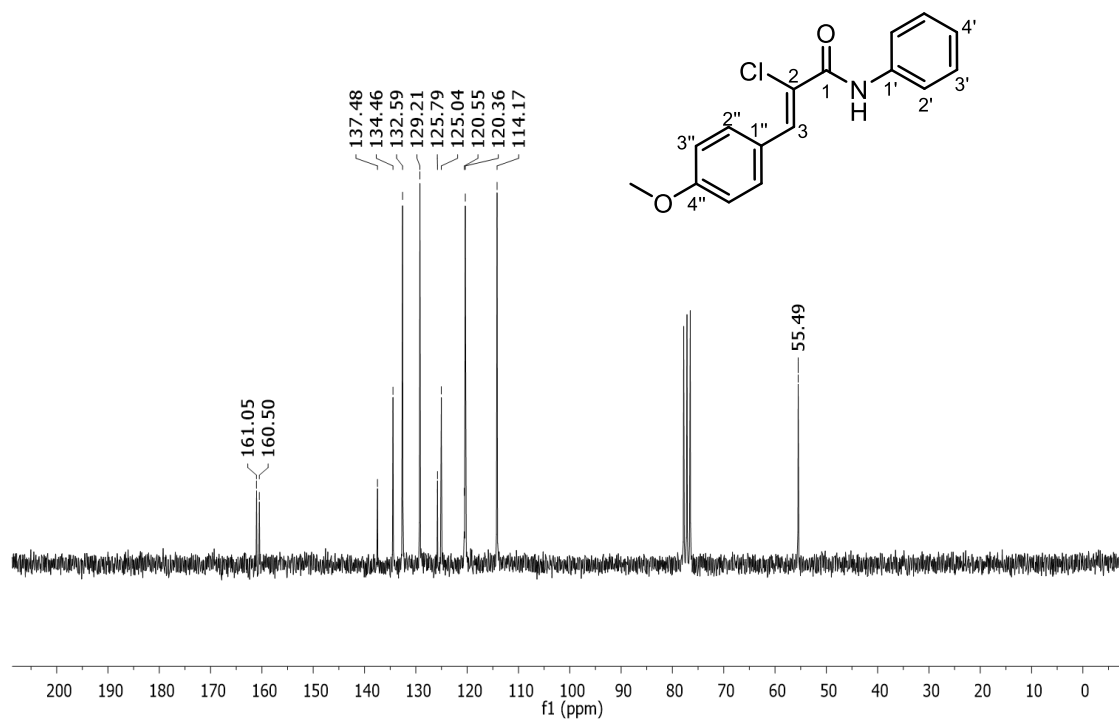
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **7b'**.



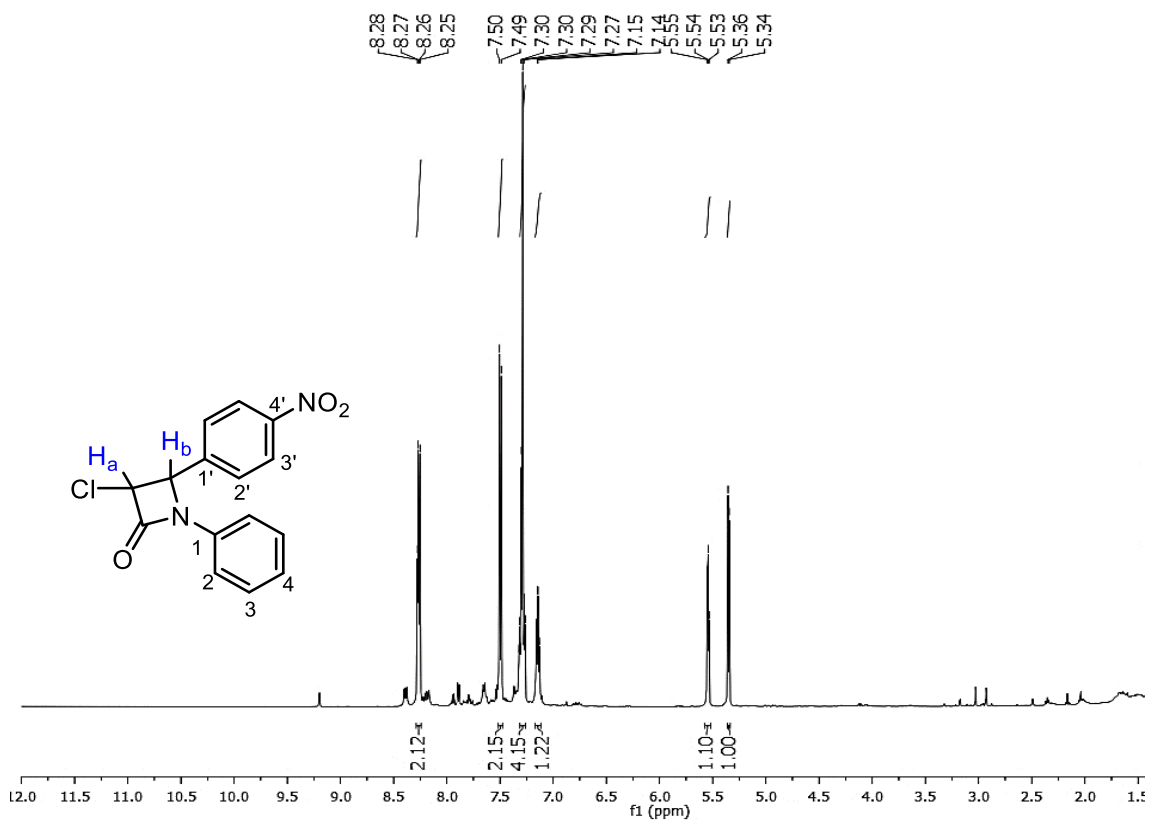
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **7b'**.



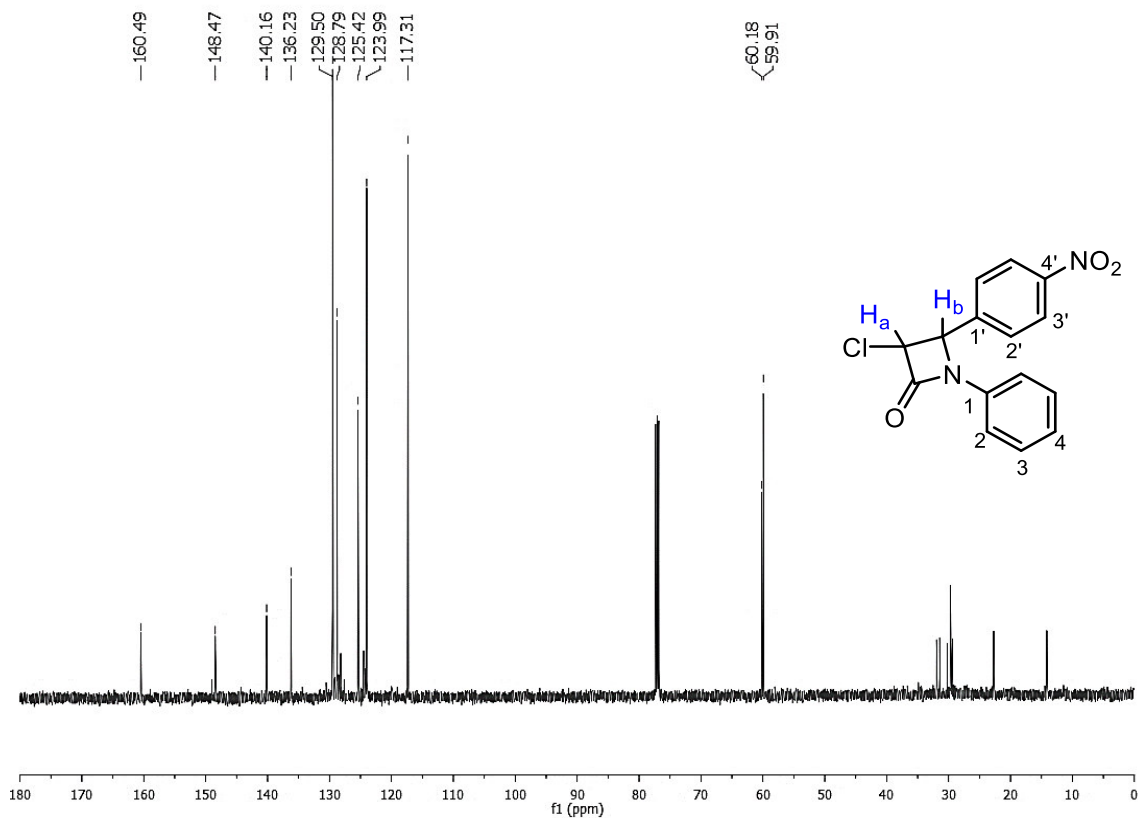
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **8b**.



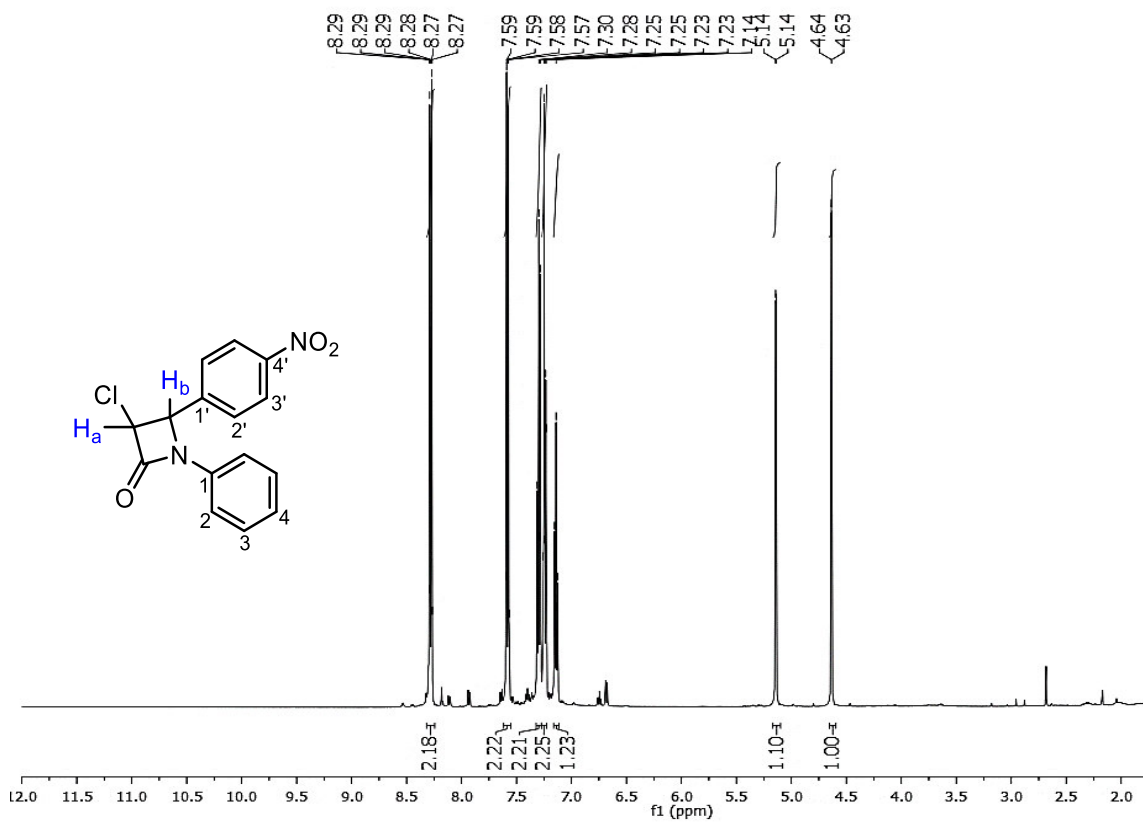
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **8b**.



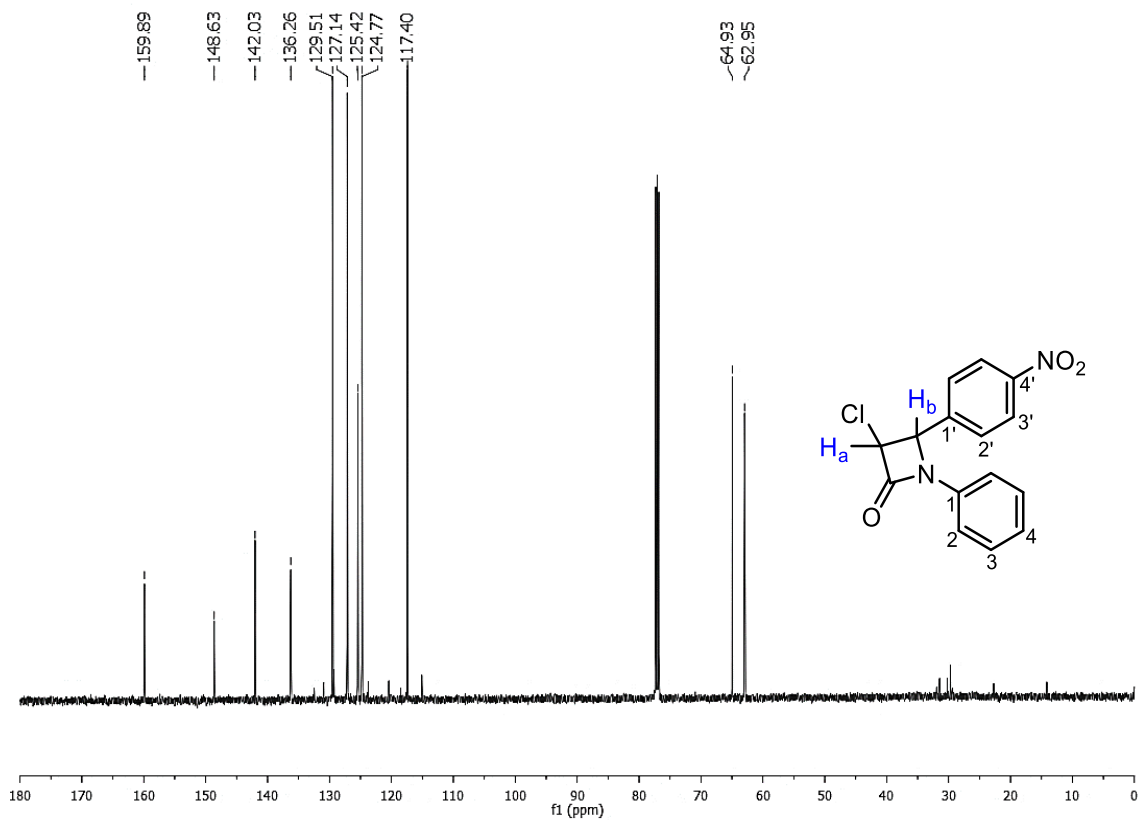
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **7c**.



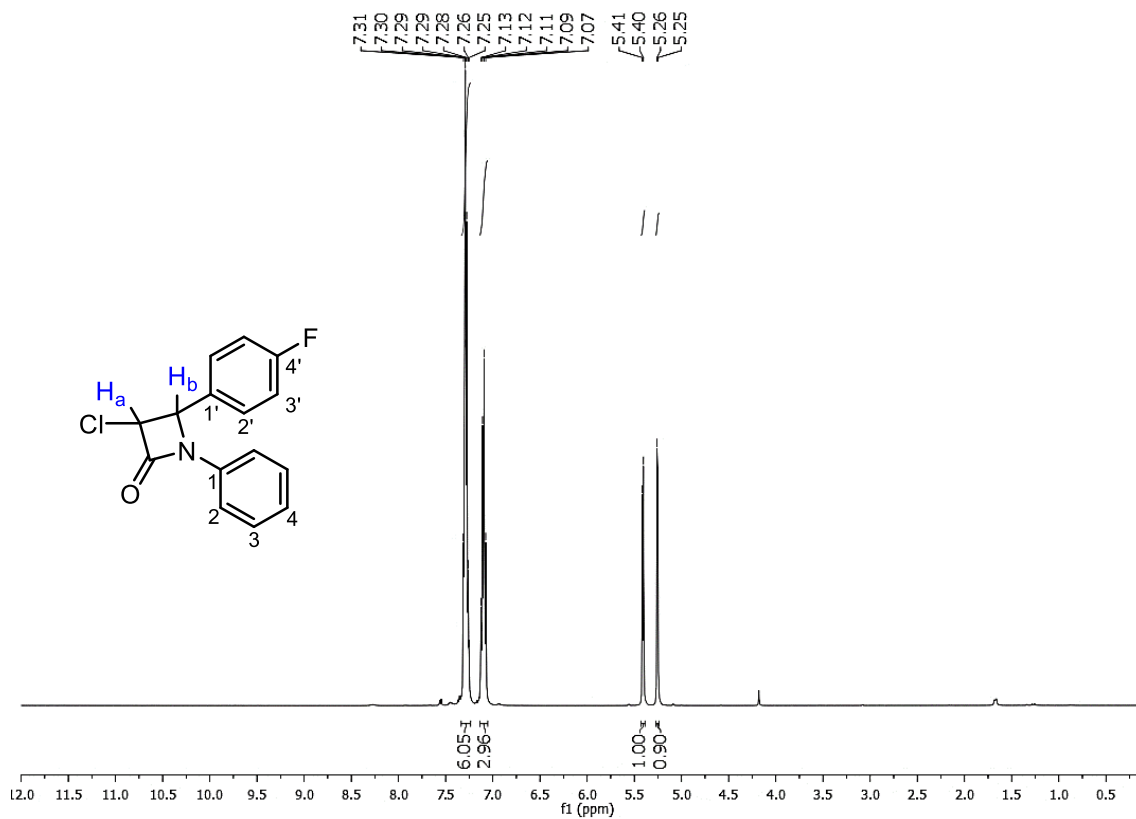
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **7c**.



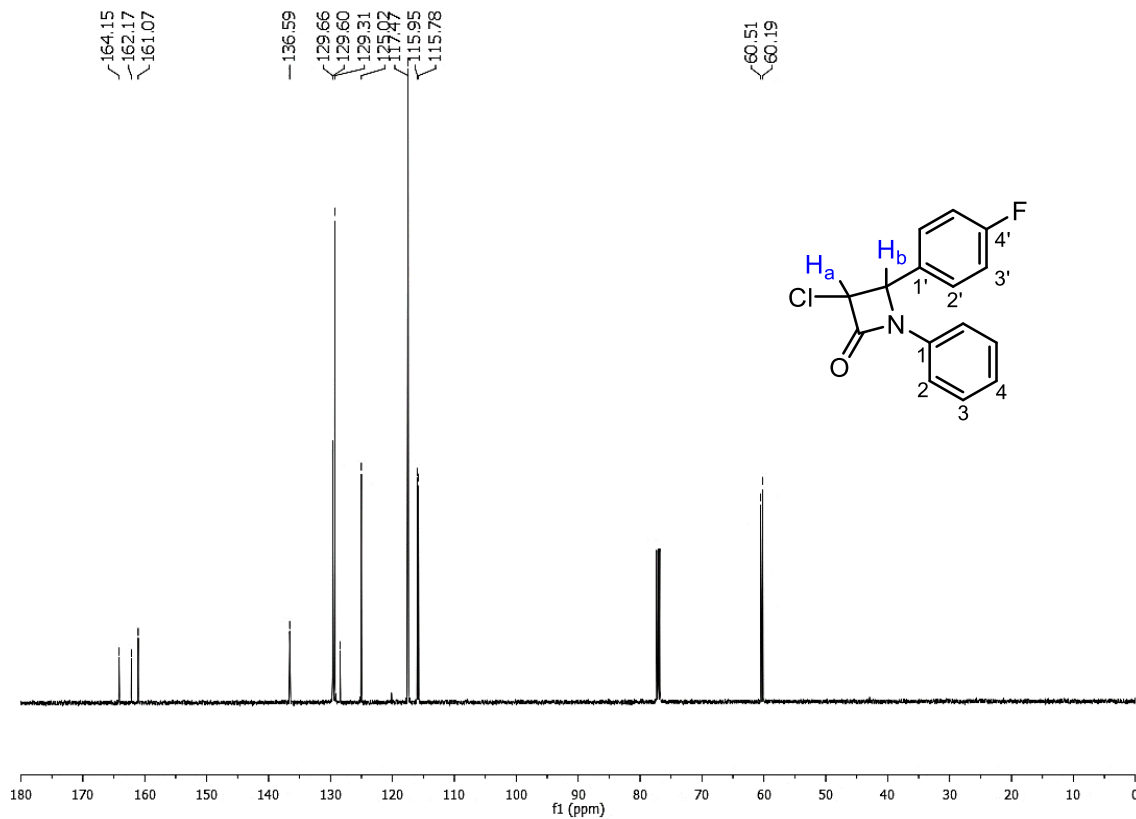
Espectro de RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ ) del compuesto **7c'**.



Espectro de RMN  $^{13}C$  (125 MHz,  $CDCl_3$ ) del compuesto **7c'**.

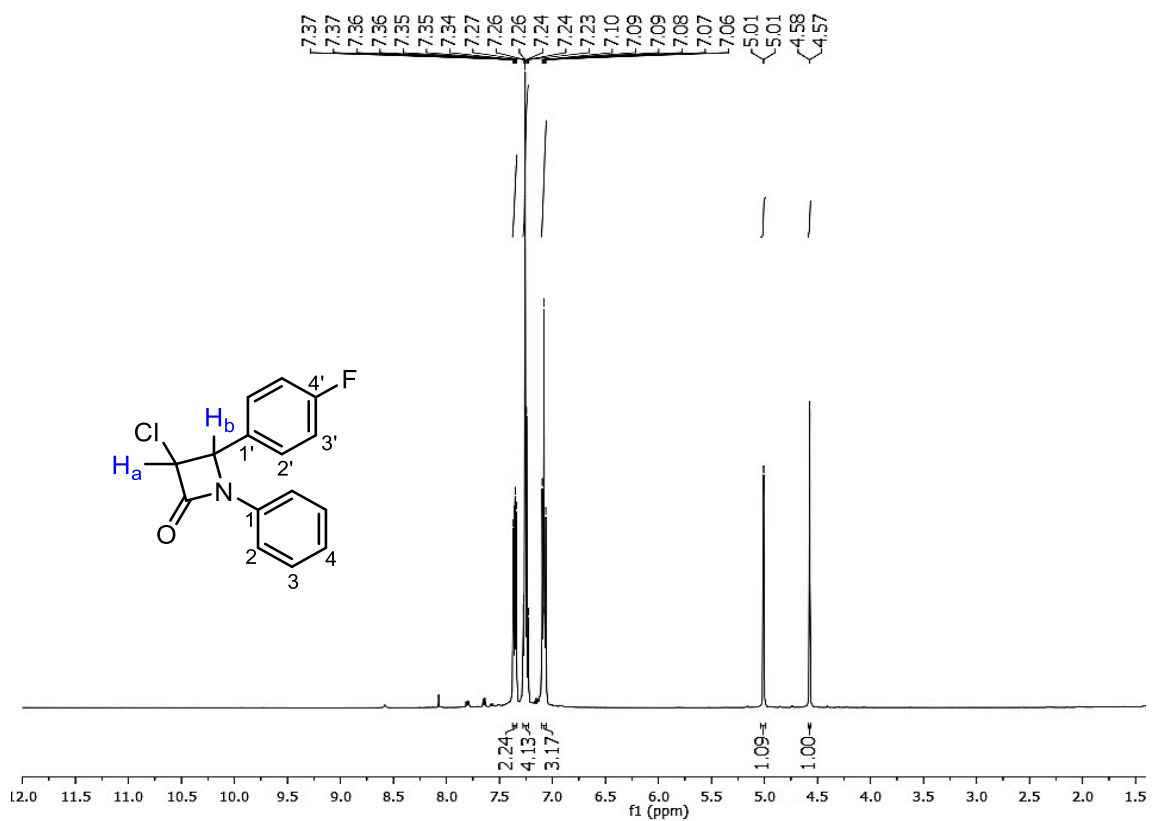


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 7d.

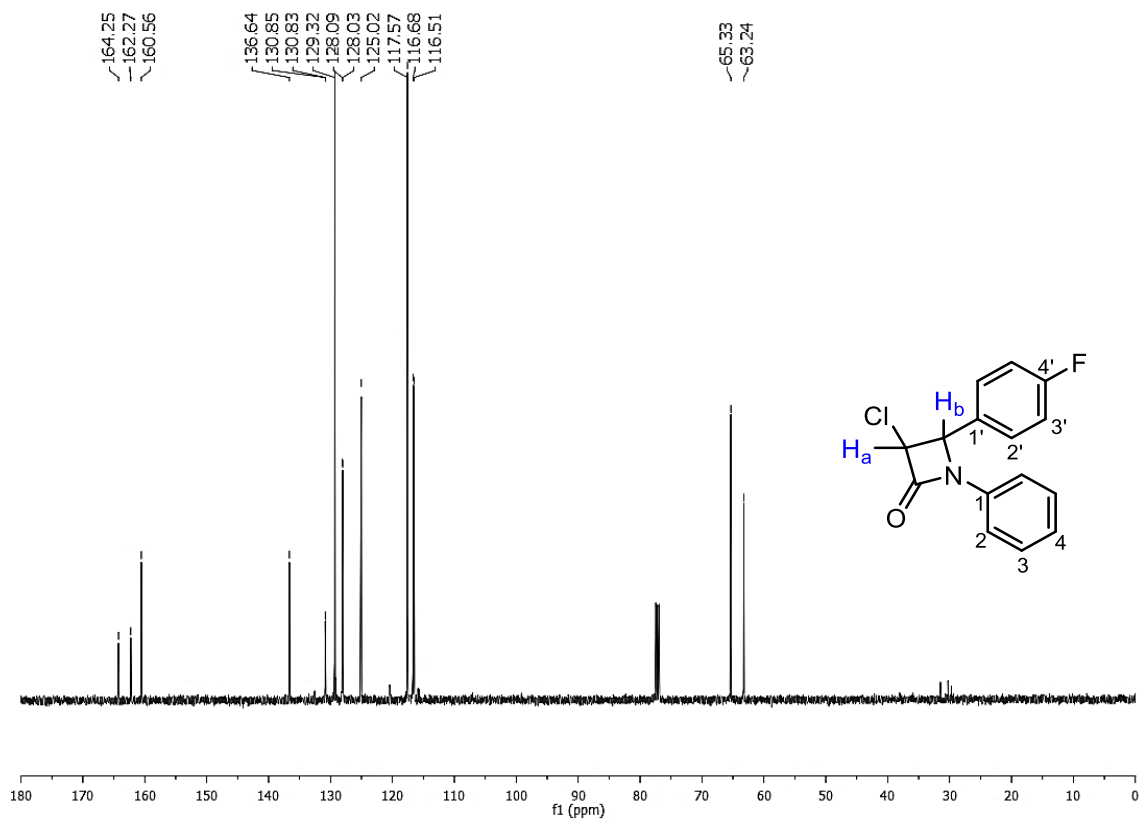


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 7d.

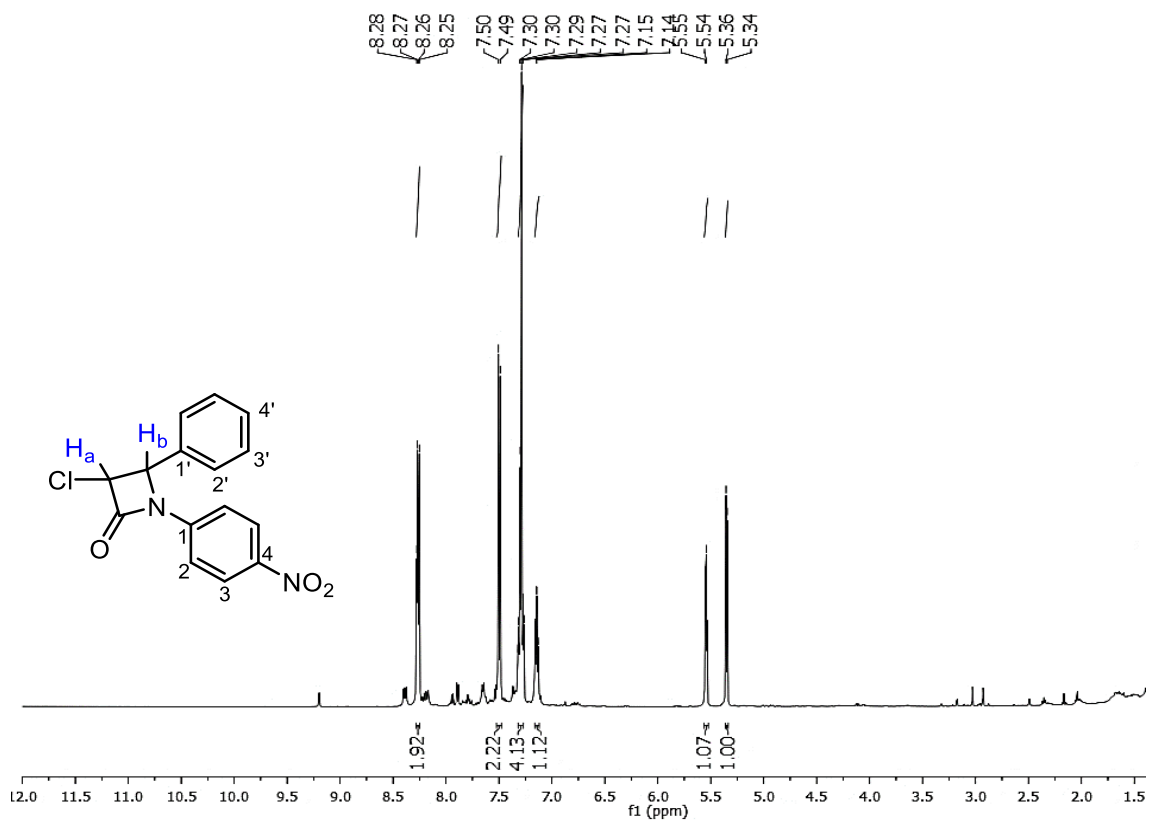




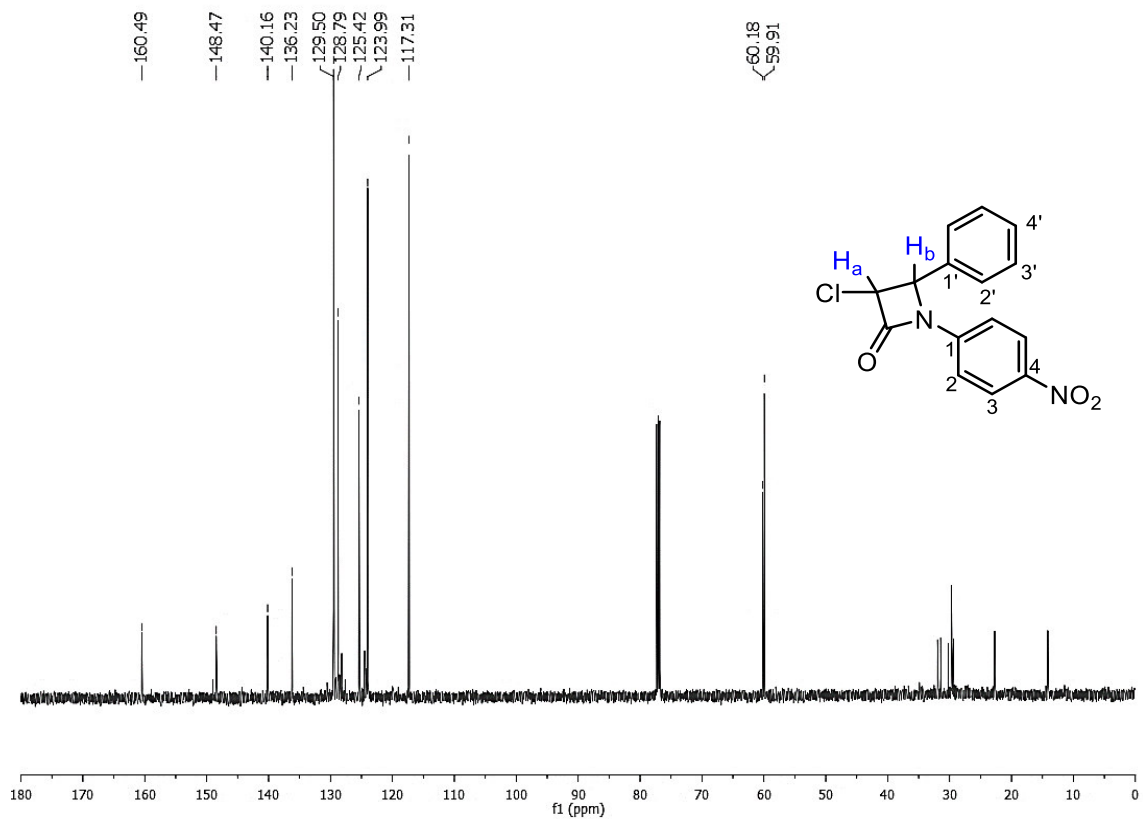
Espectro de RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ ) del compuesto **7d'**.



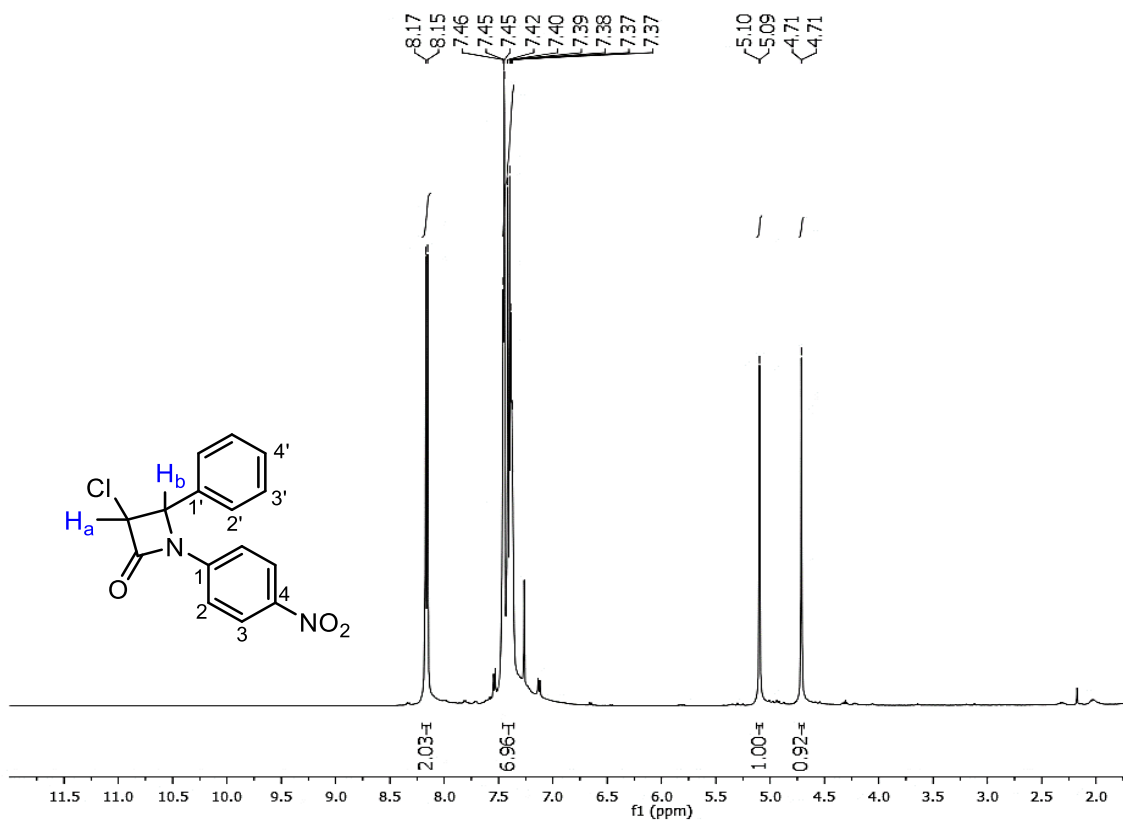
Espectro de RMN  $^{13}C$  (125 MHz,  $CDCl_3$ ) del compuesto **7d'**.



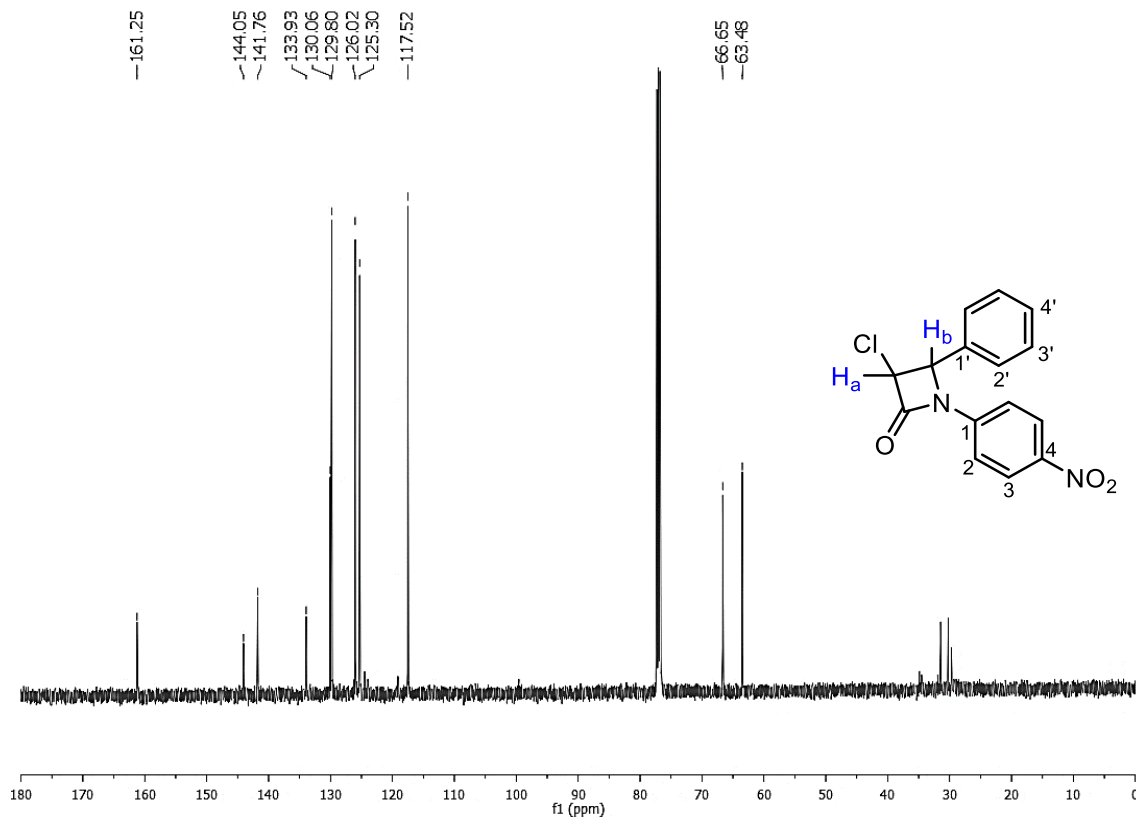
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 7e.



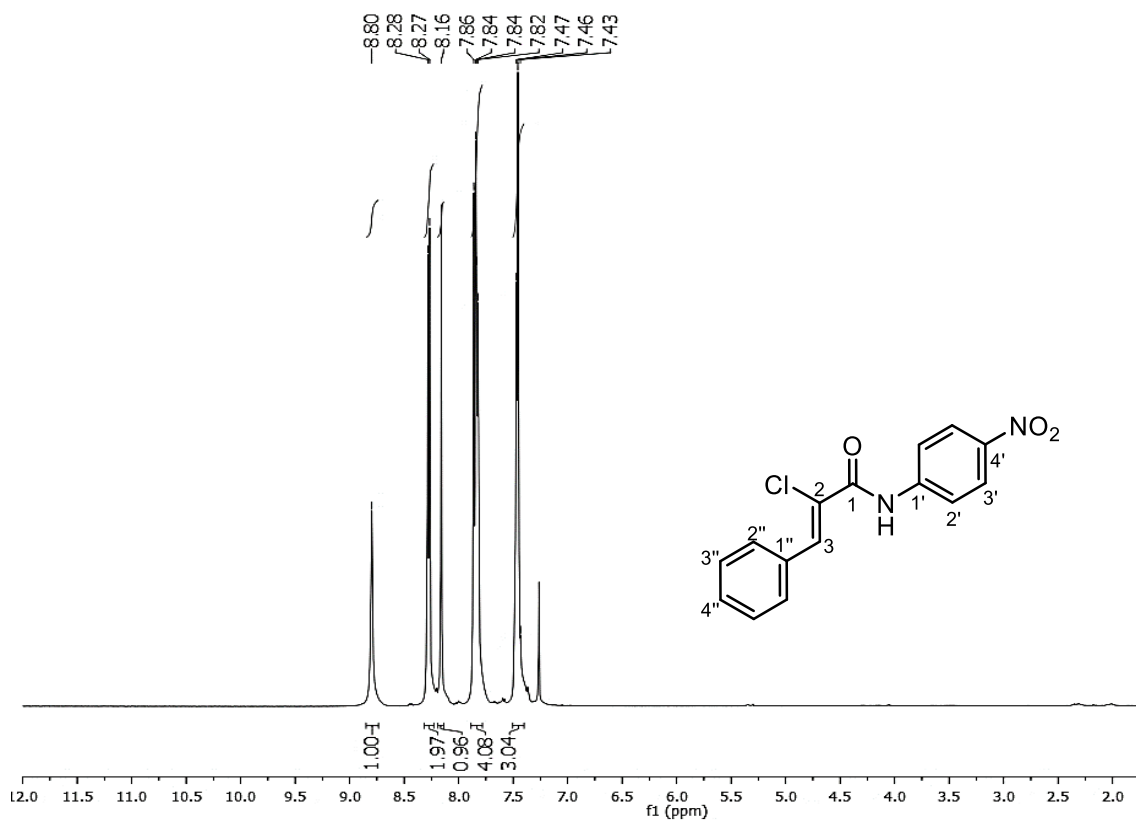
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 7e.



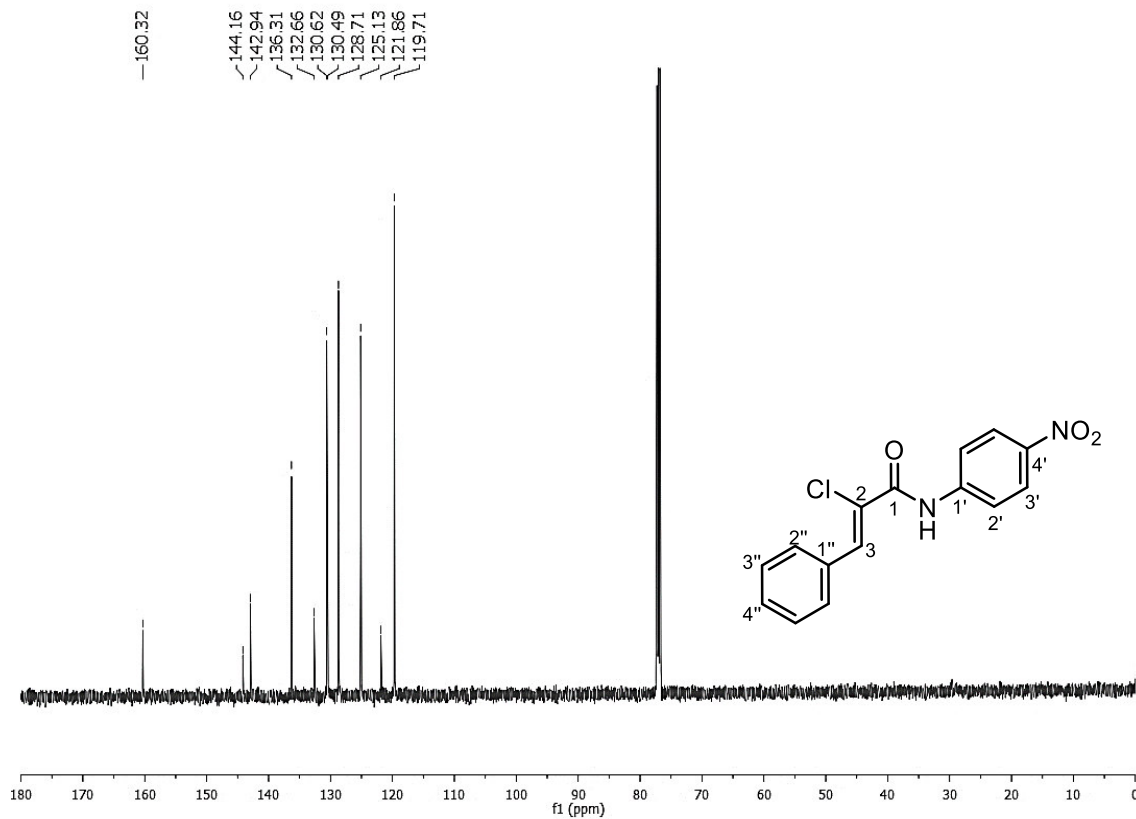
Espectro de RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ ) del compuesto **7e'**.



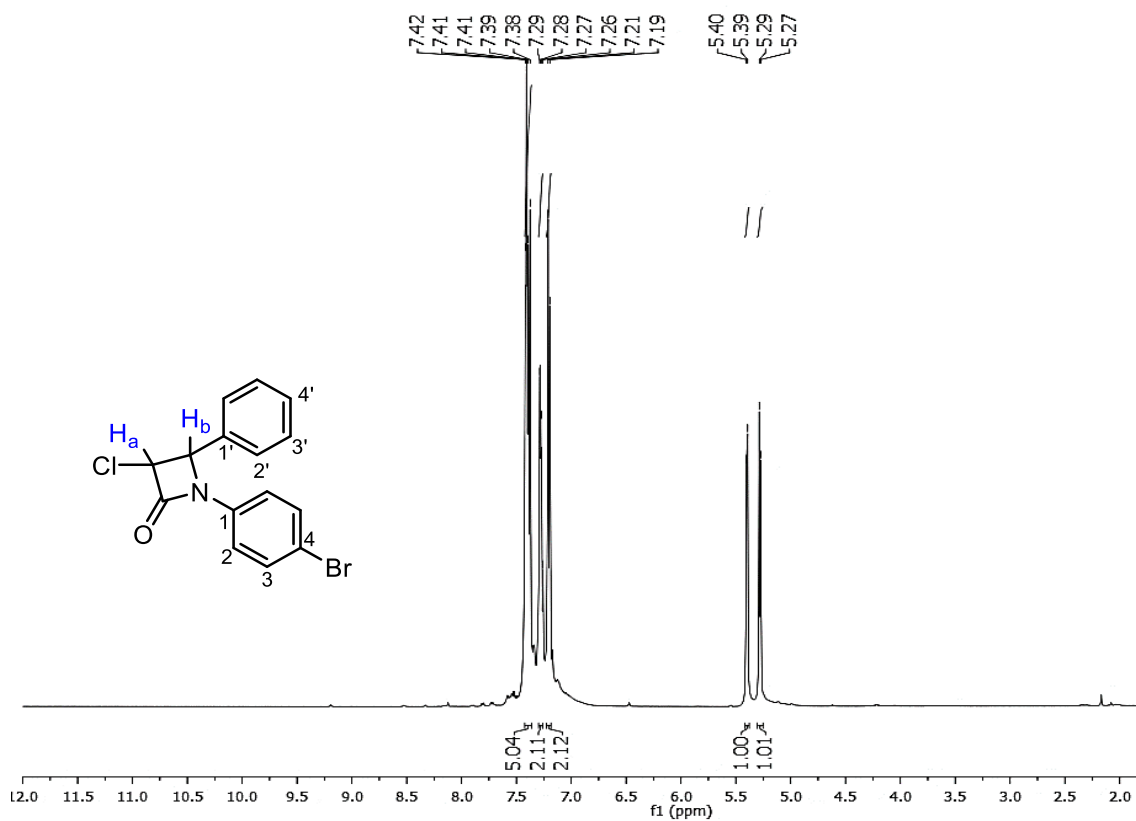
Espectro de RMN  $^{13}C$  (125 MHz,  $CDCl_3$ ) del compuesto **7e'**.



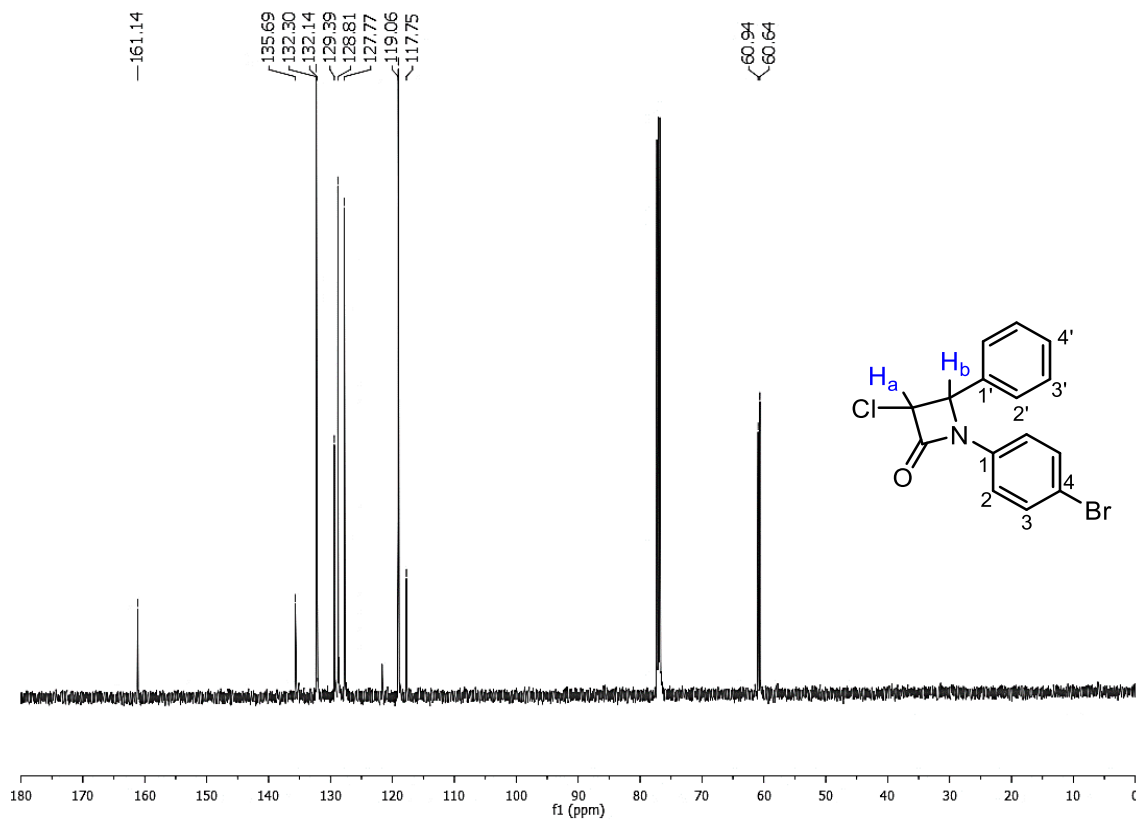
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **8e**.



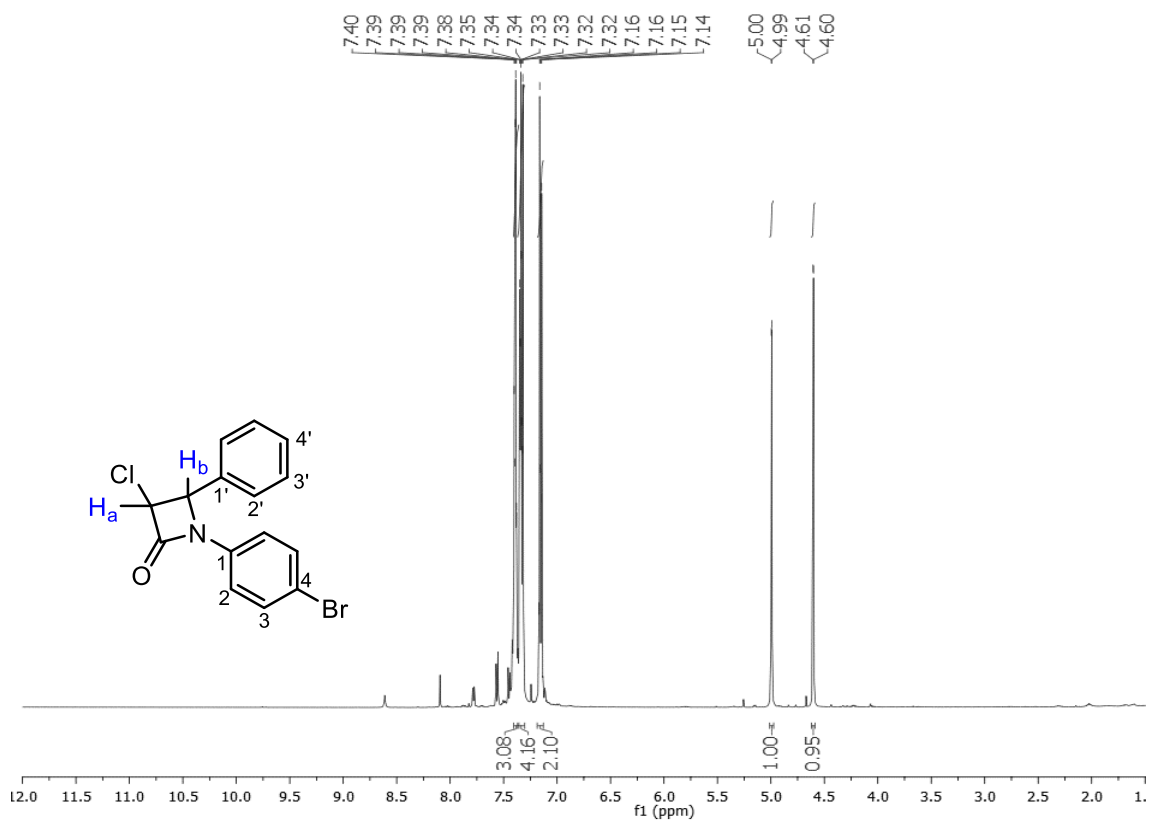
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **8e**.



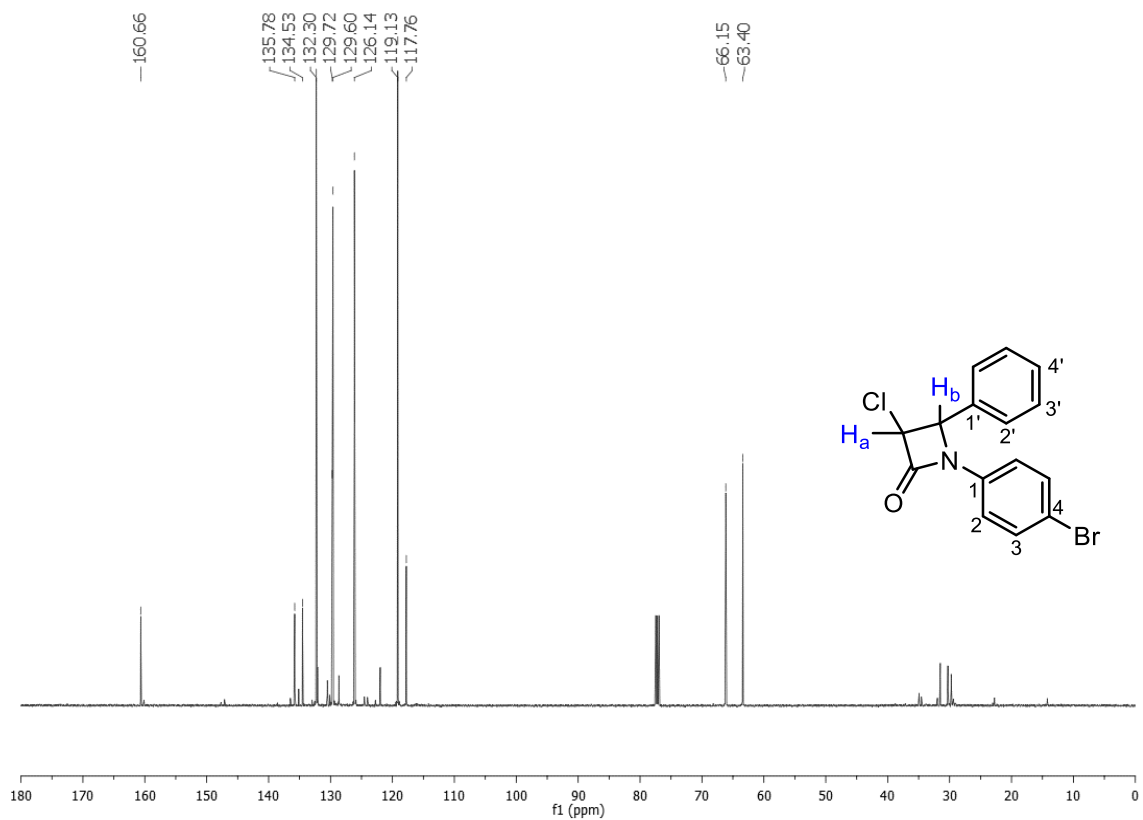
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **7f**.



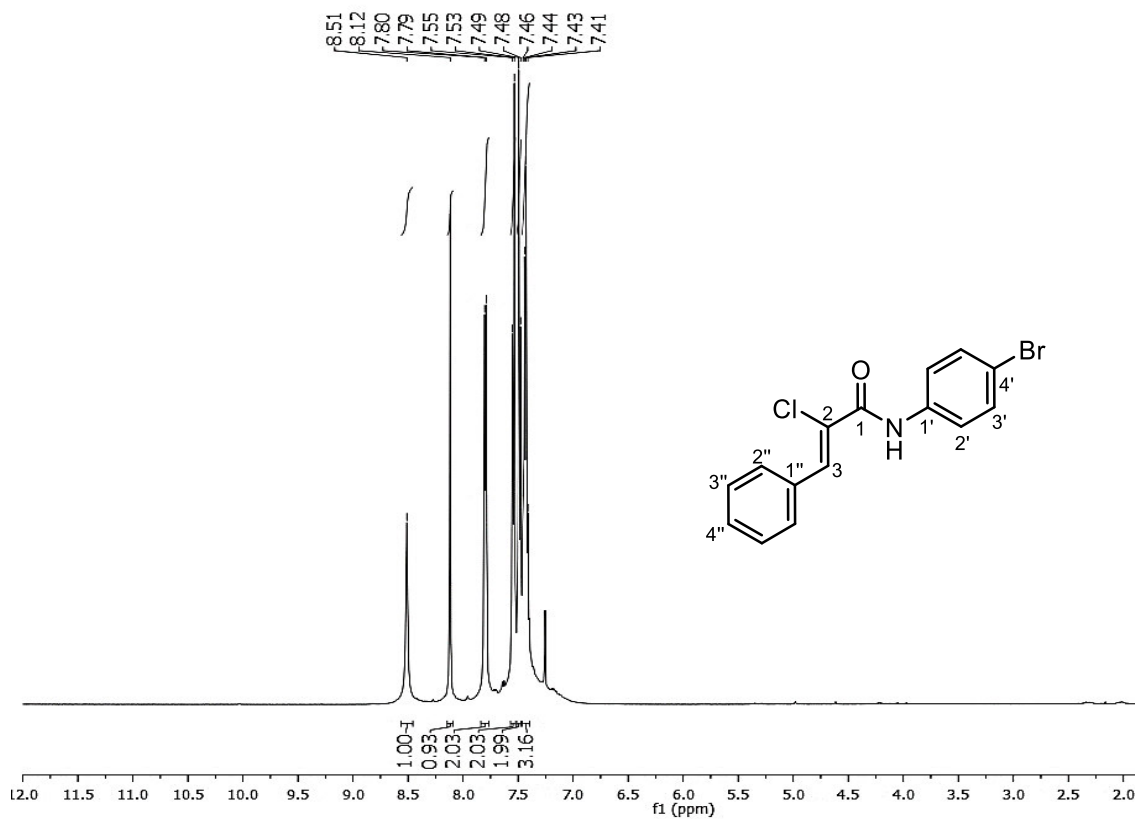
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **7f**.



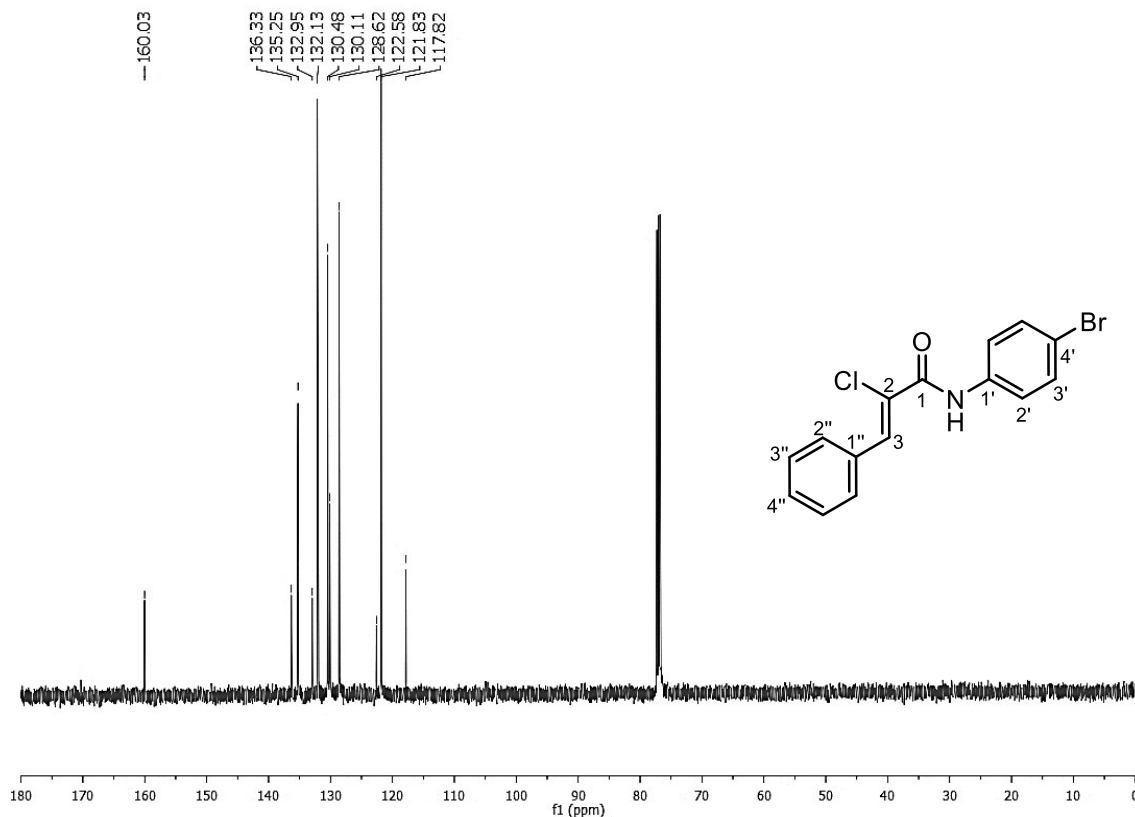
Espectro de RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ ) del compuesto **7f'**.



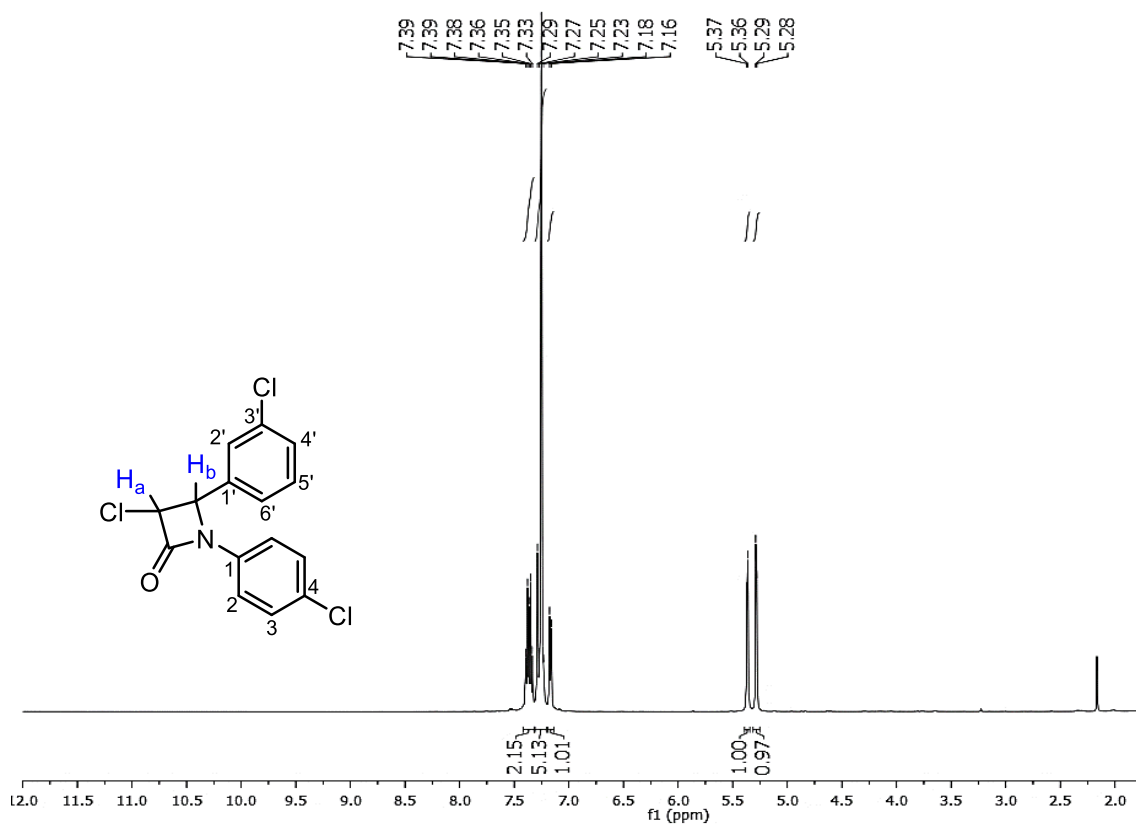
Espectro de RMN  $^{13}C$  (125 MHz,  $CDCl_3$ ) del compuesto **7f'**.



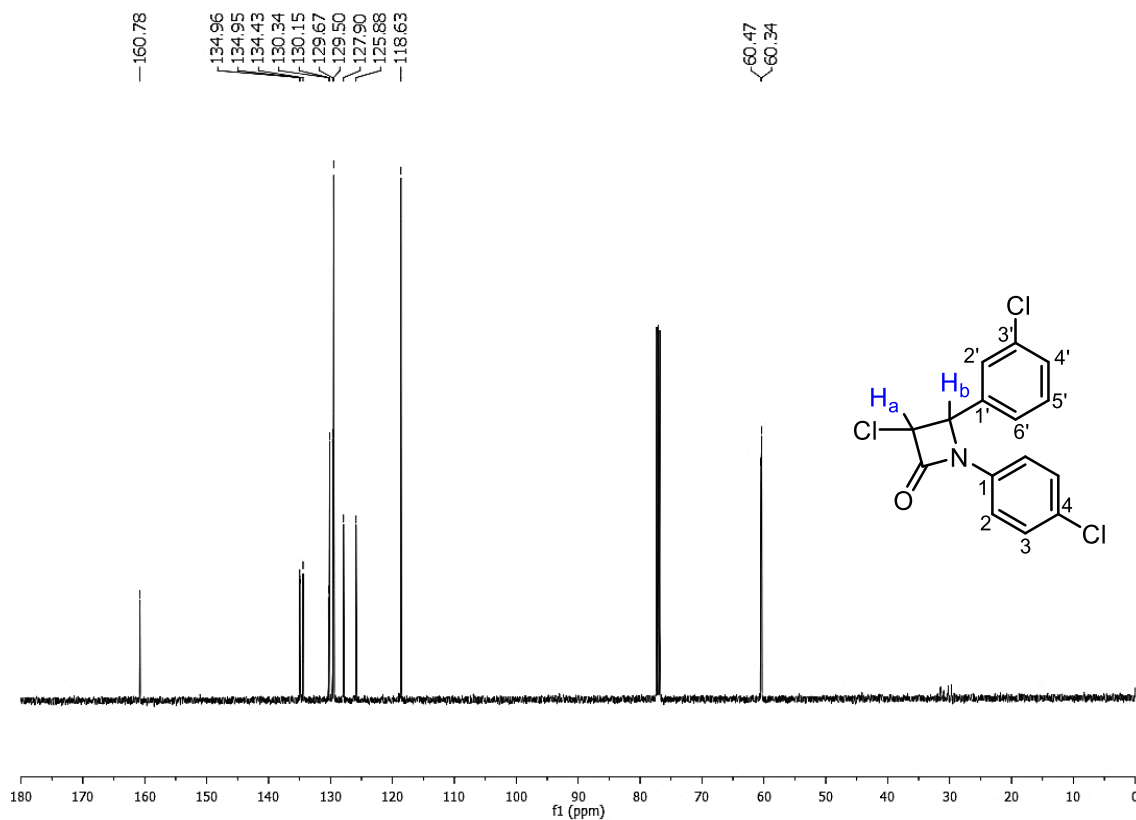
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **8f**.



Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **8f**.

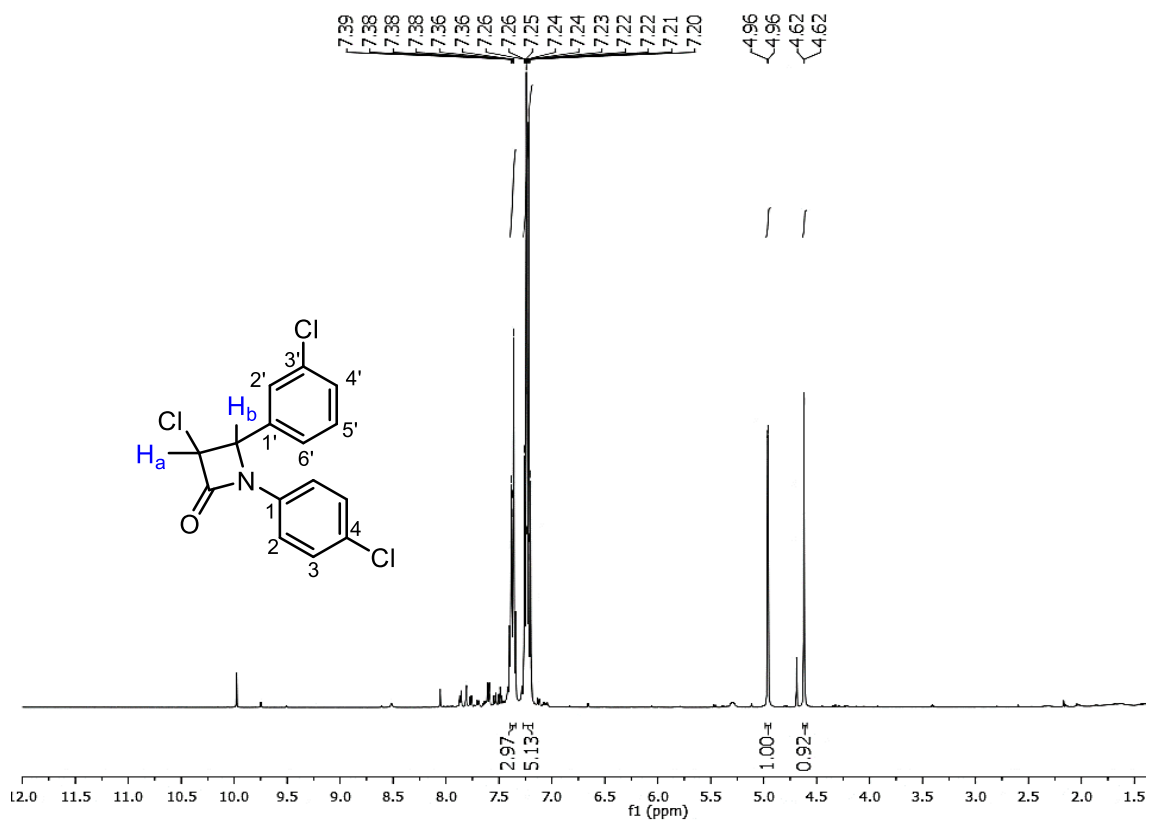


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 7g.

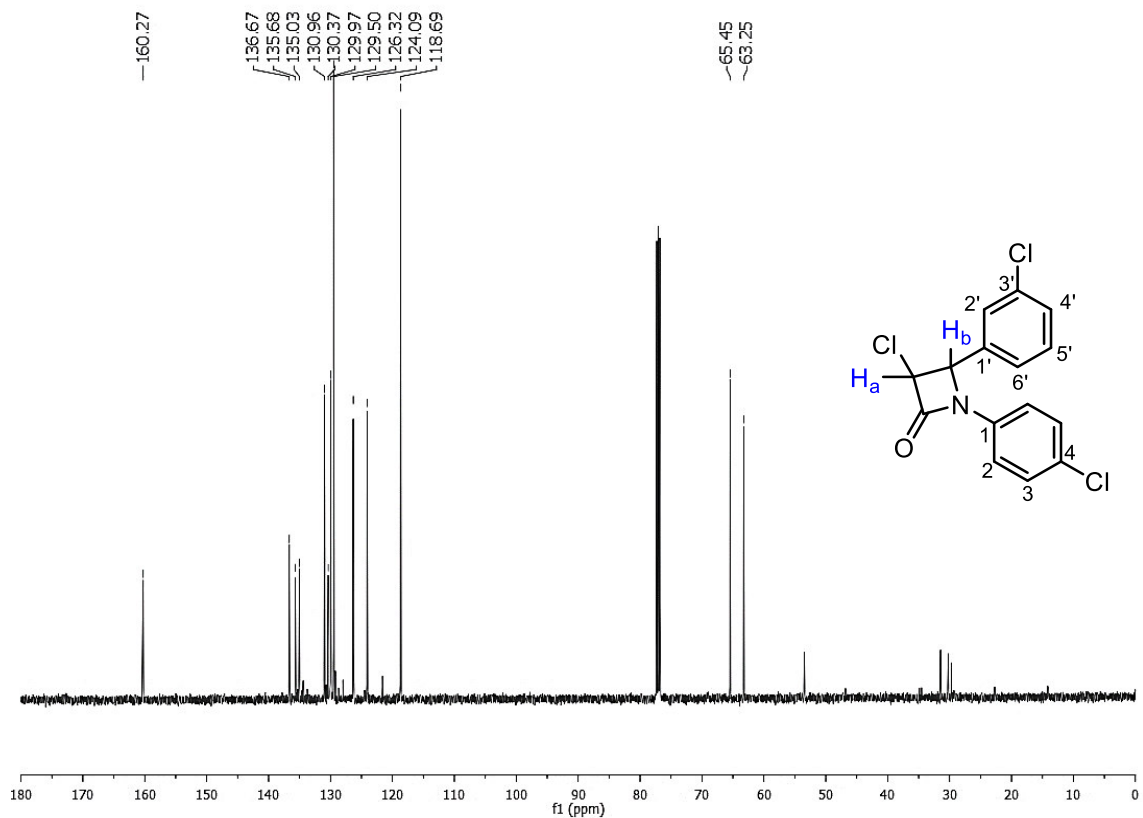


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 7g.

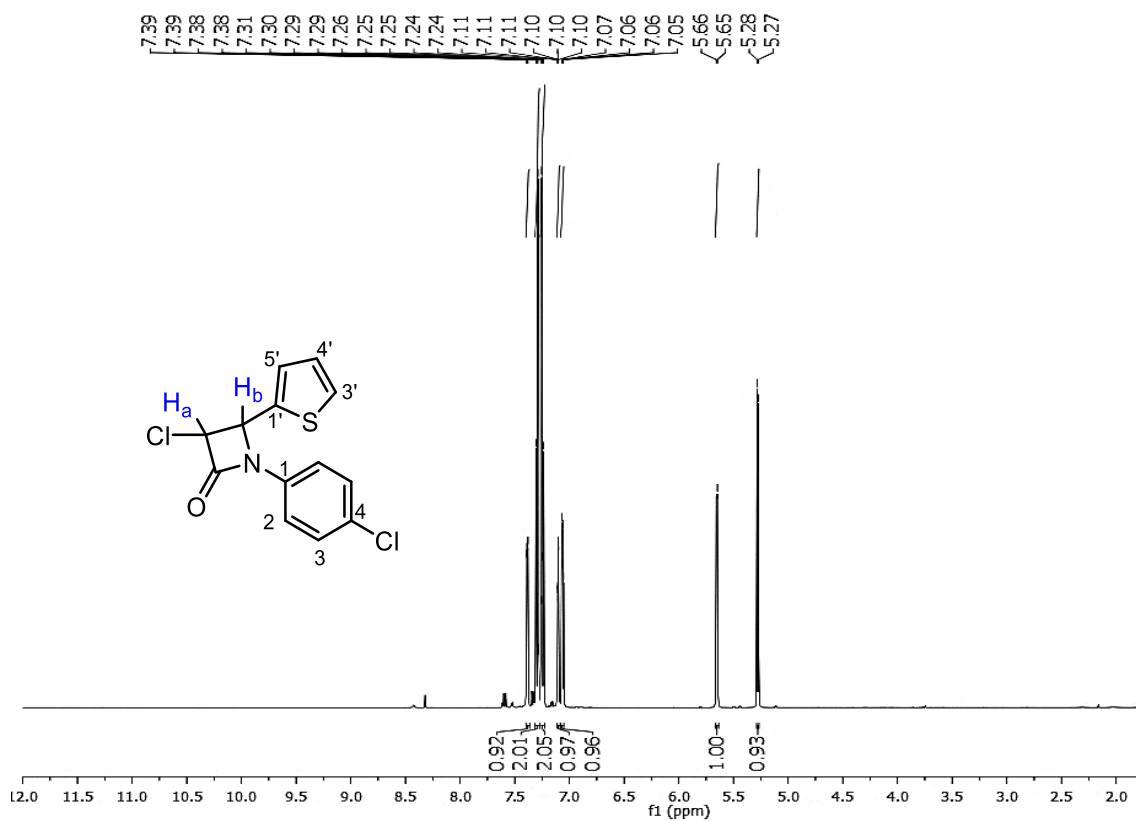




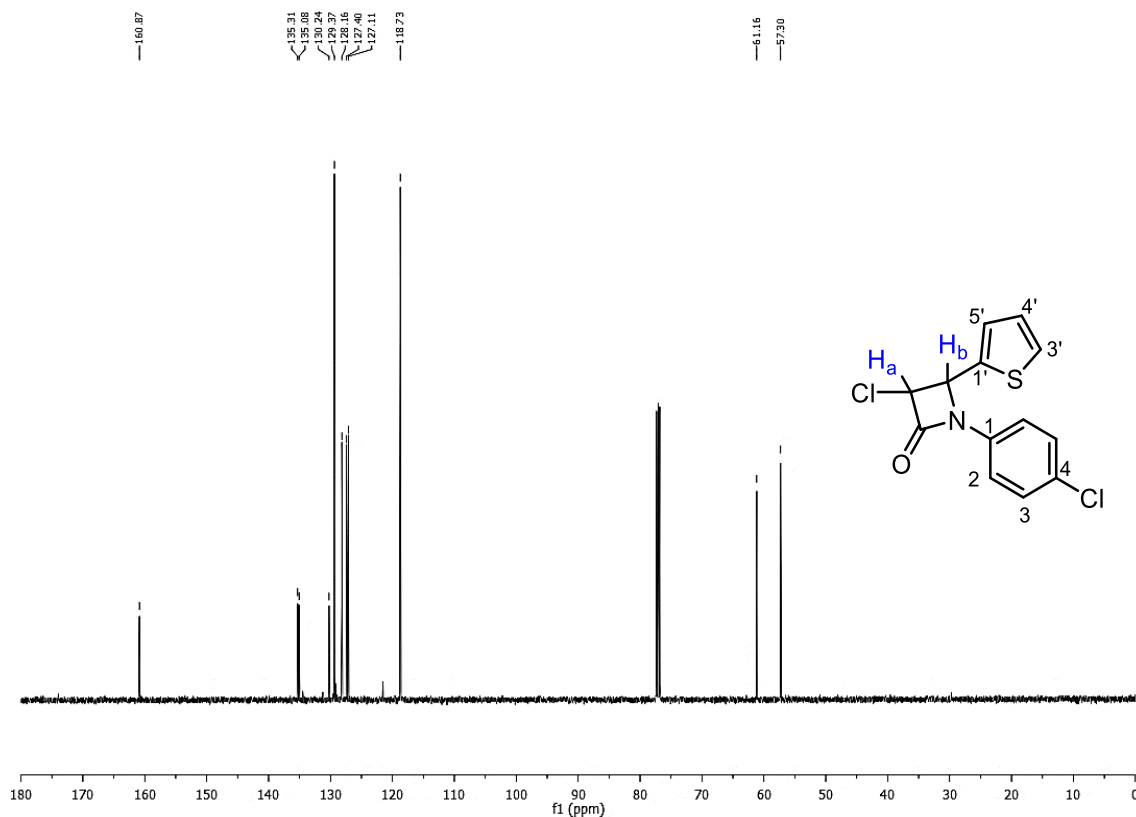
Espectro de RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ ) del compuesto **7g'**.



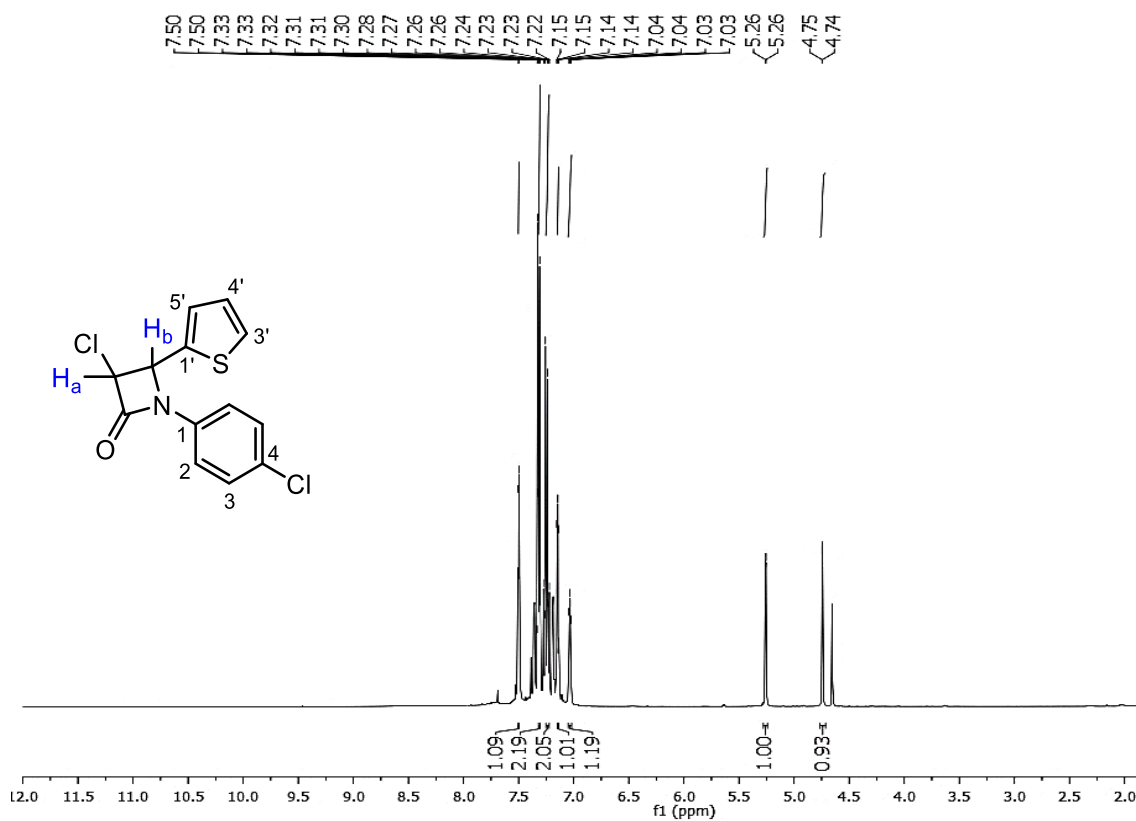
Espectro de RMN  $^{13}C$  (125 MHz,  $CDCl_3$ ) del compuesto **7g'**.



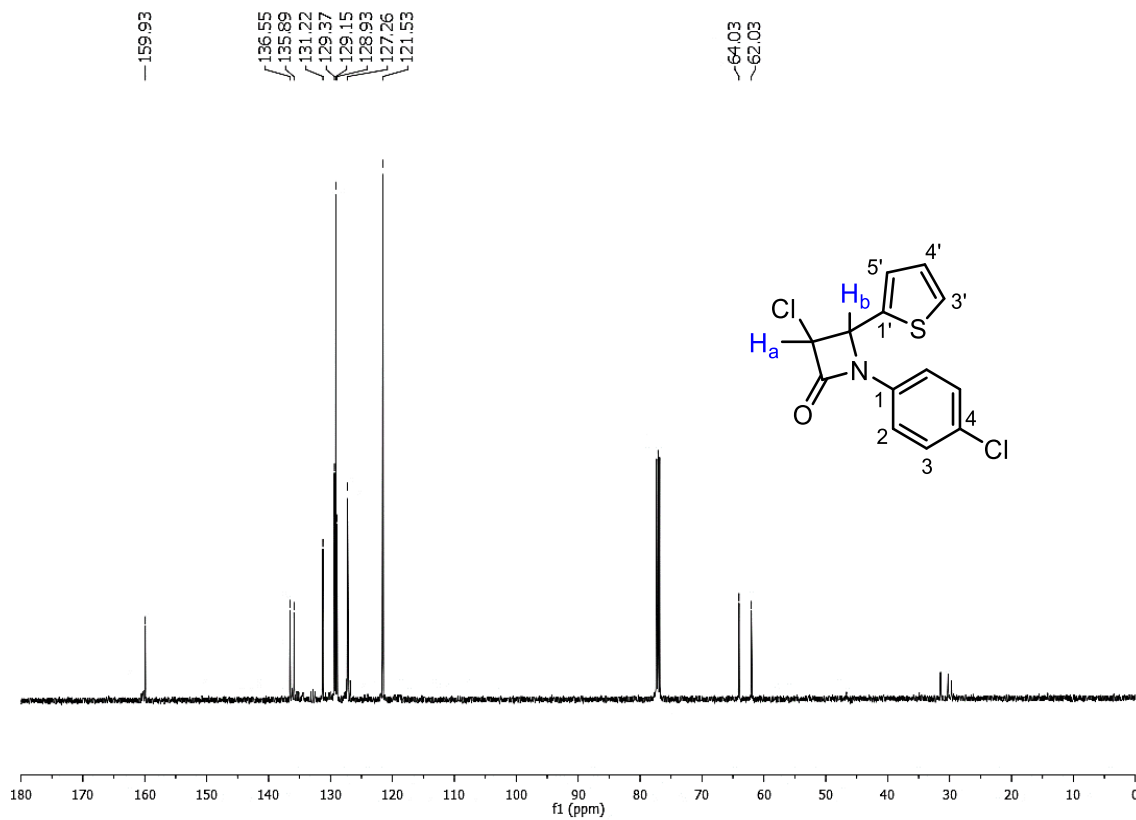
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 7h.



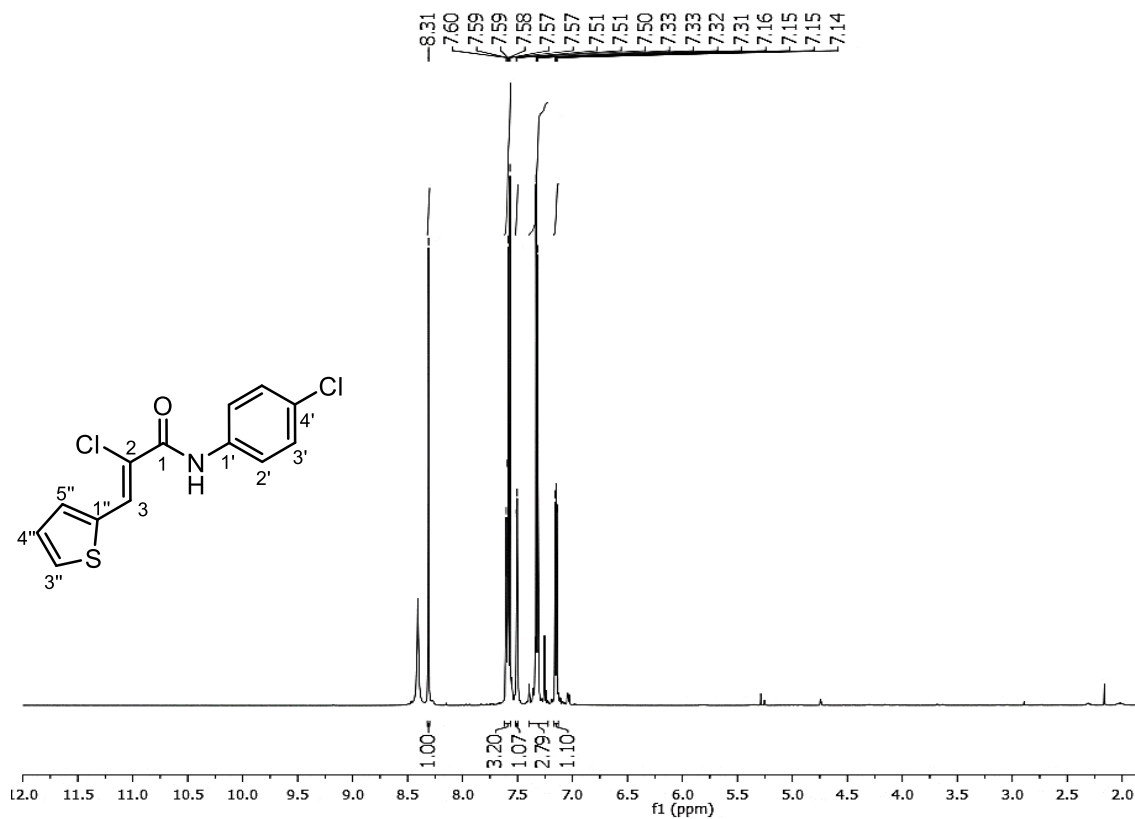
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 7h.



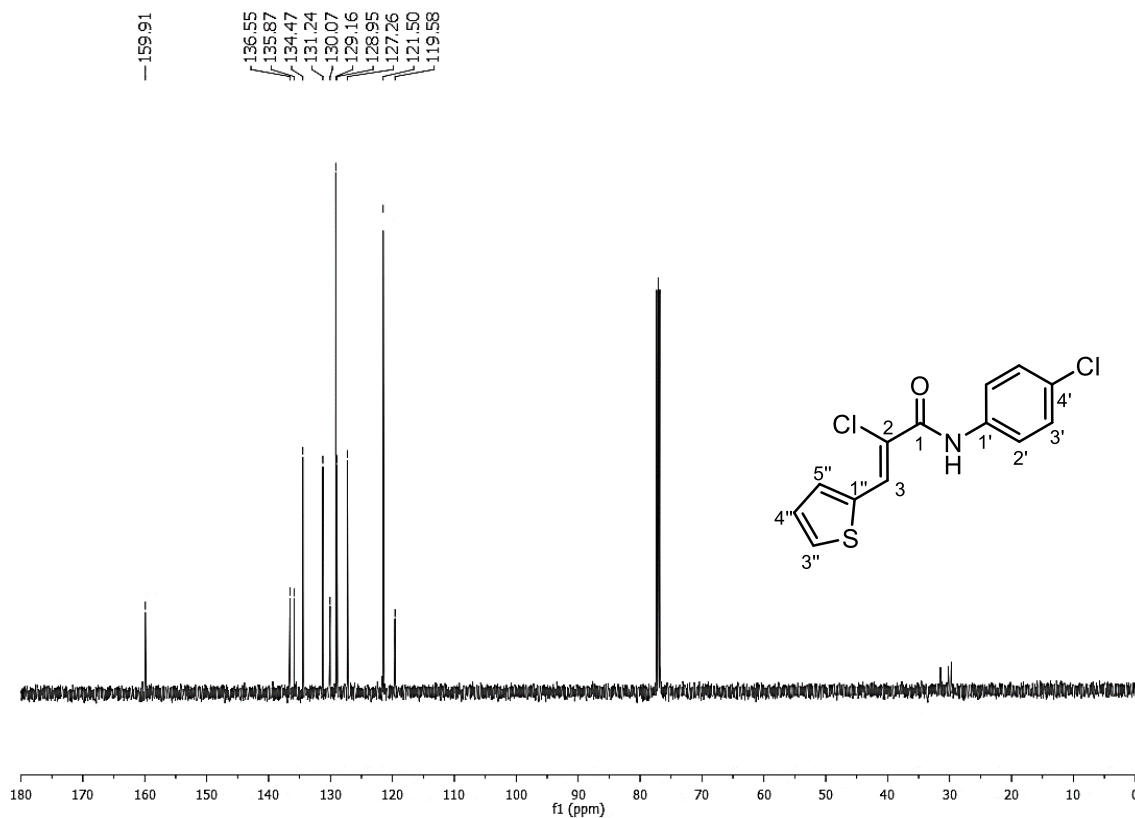
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **7h'**.



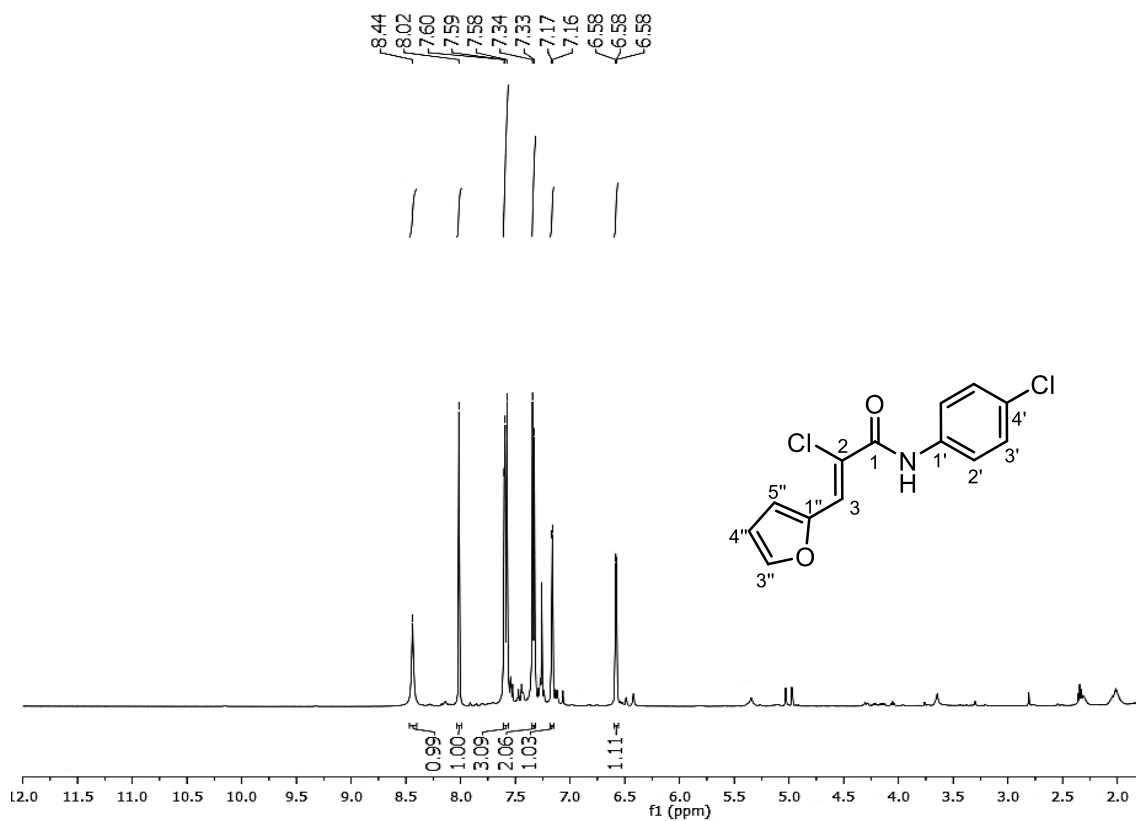
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **7h'**.



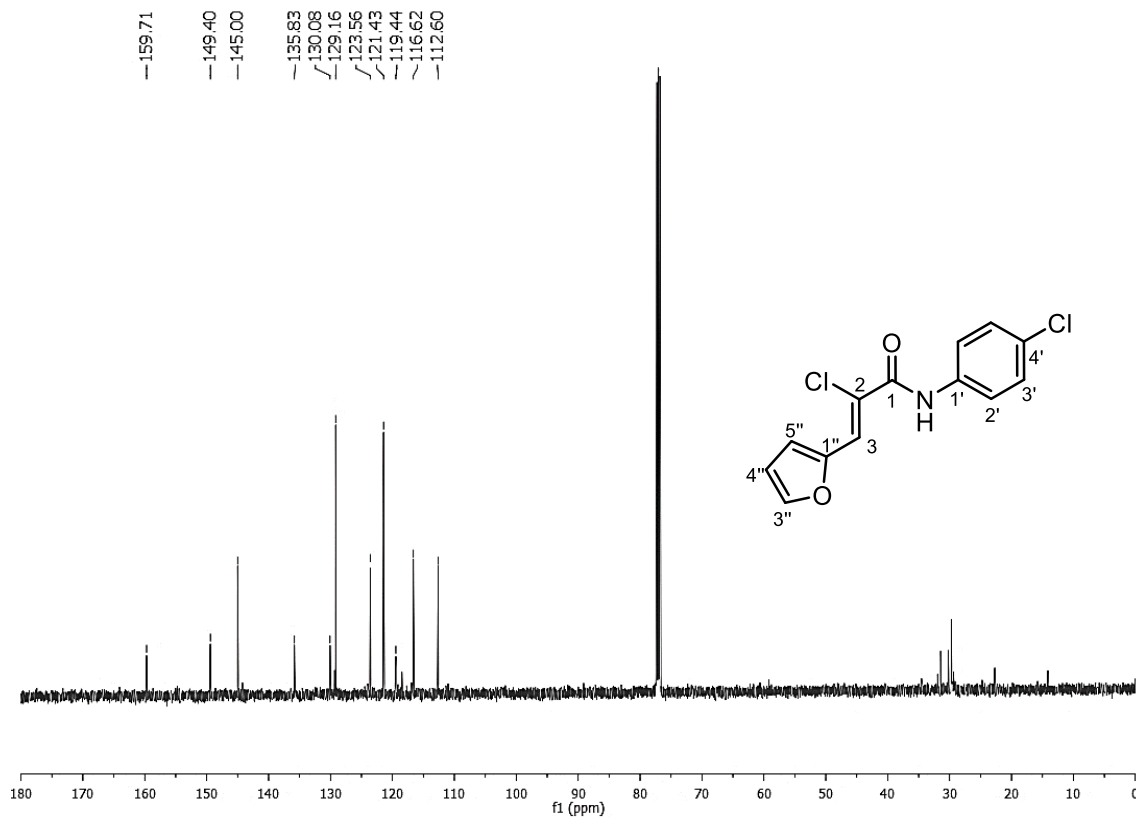
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **8h**.



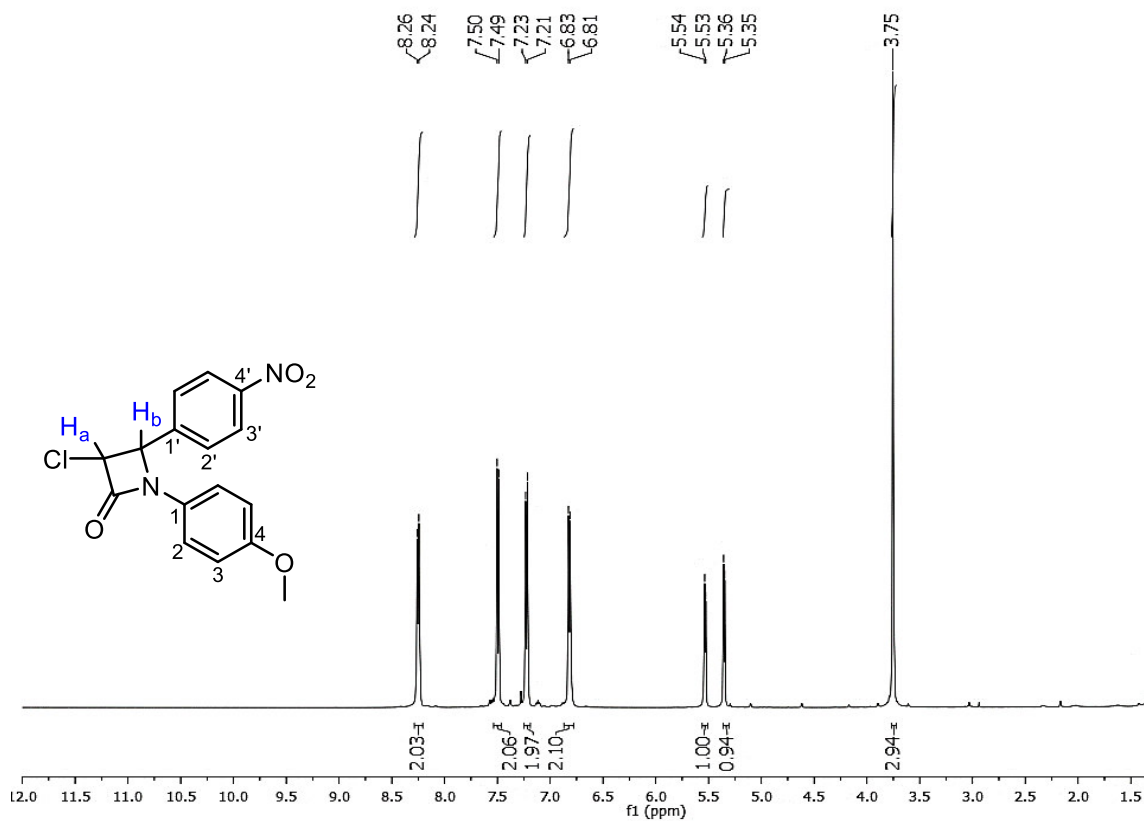
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **8h**.



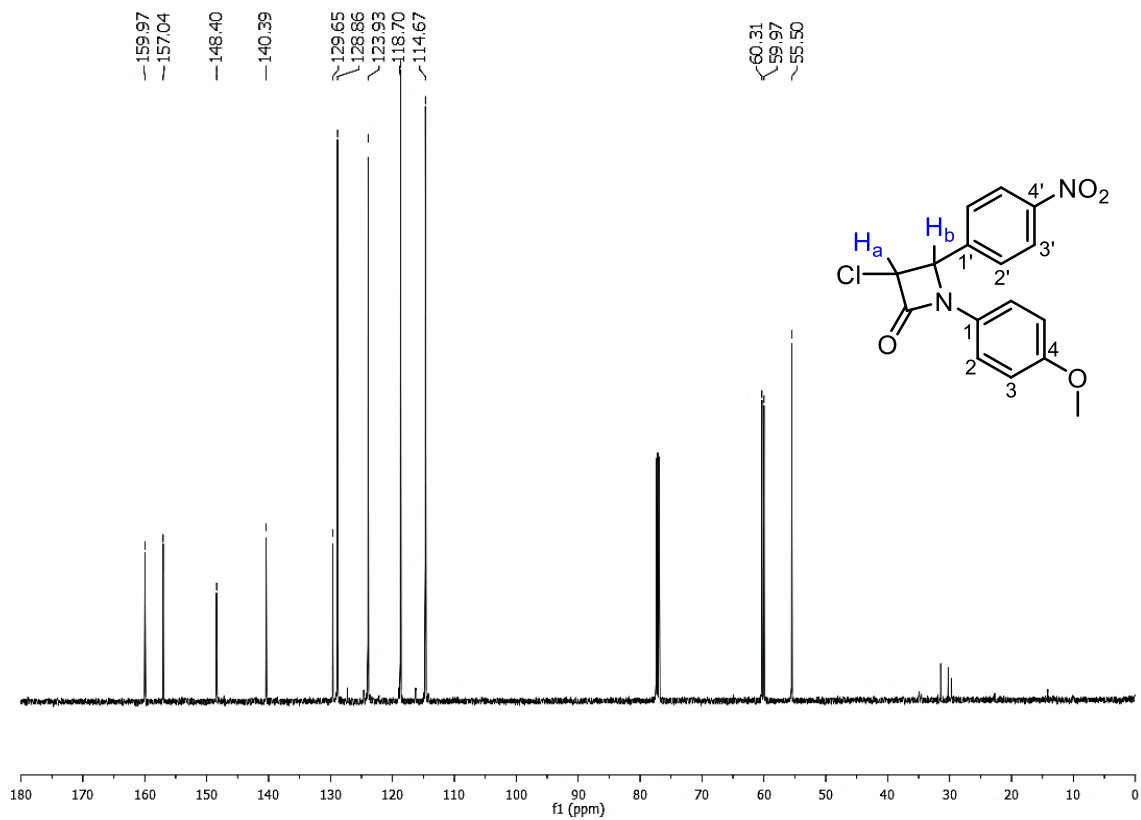
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **8i**.



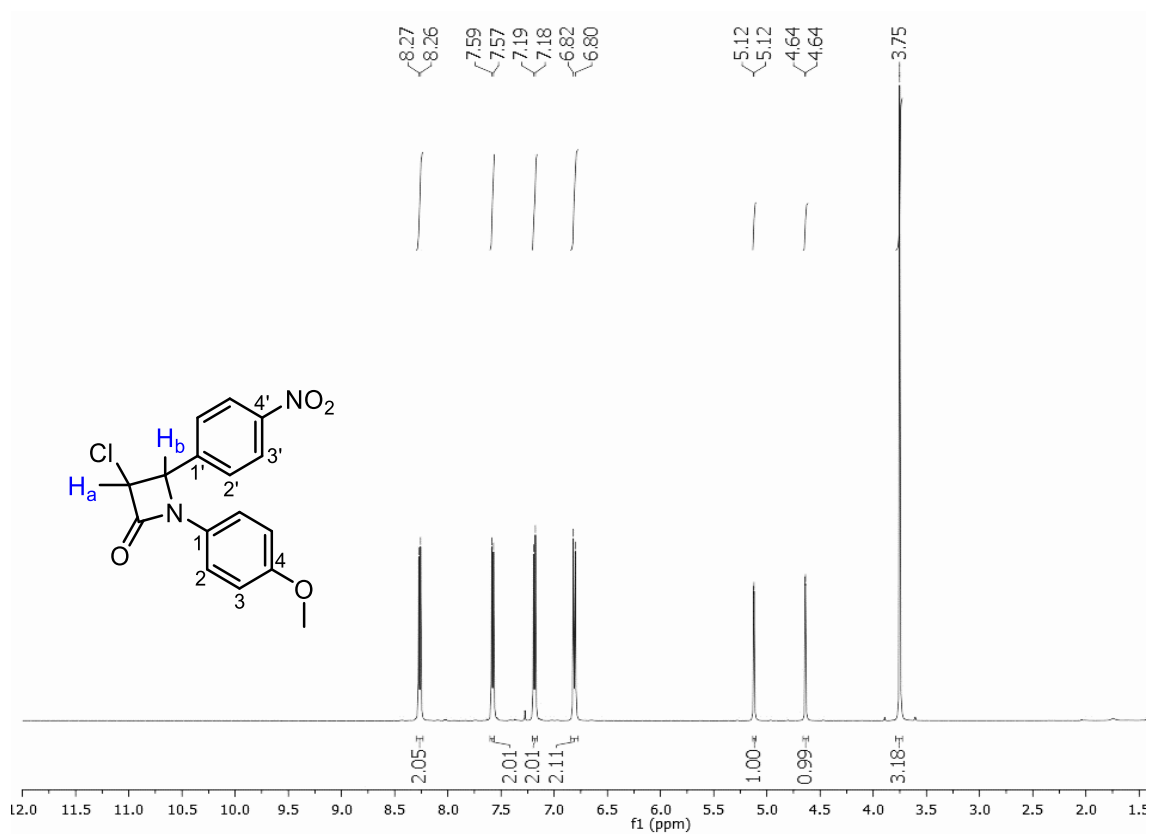
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **8i**.



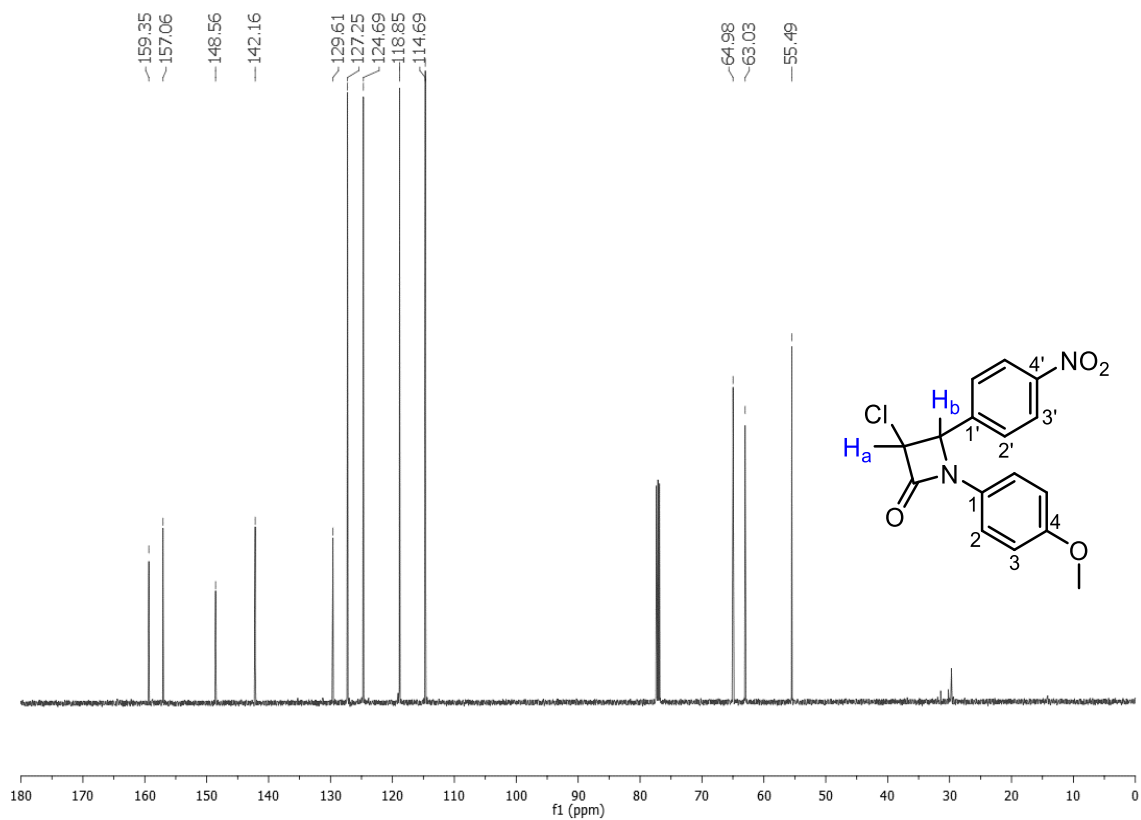
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 7j.



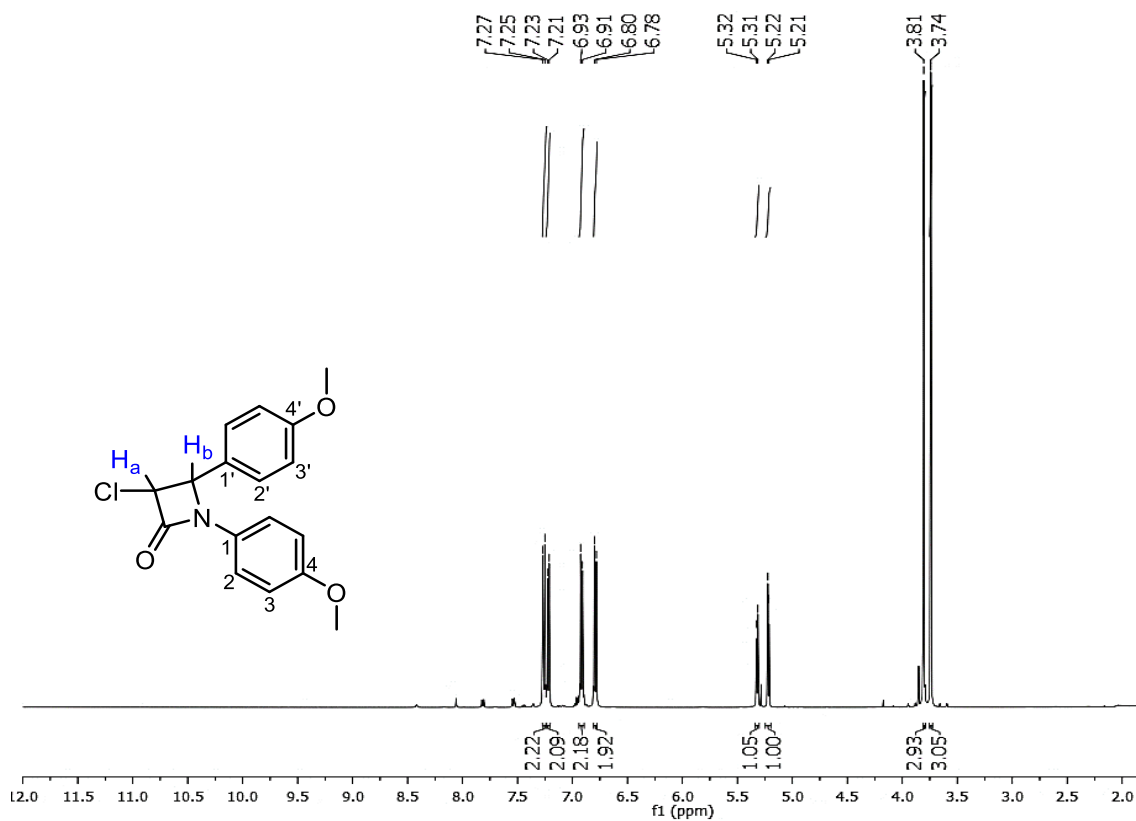
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 7j.



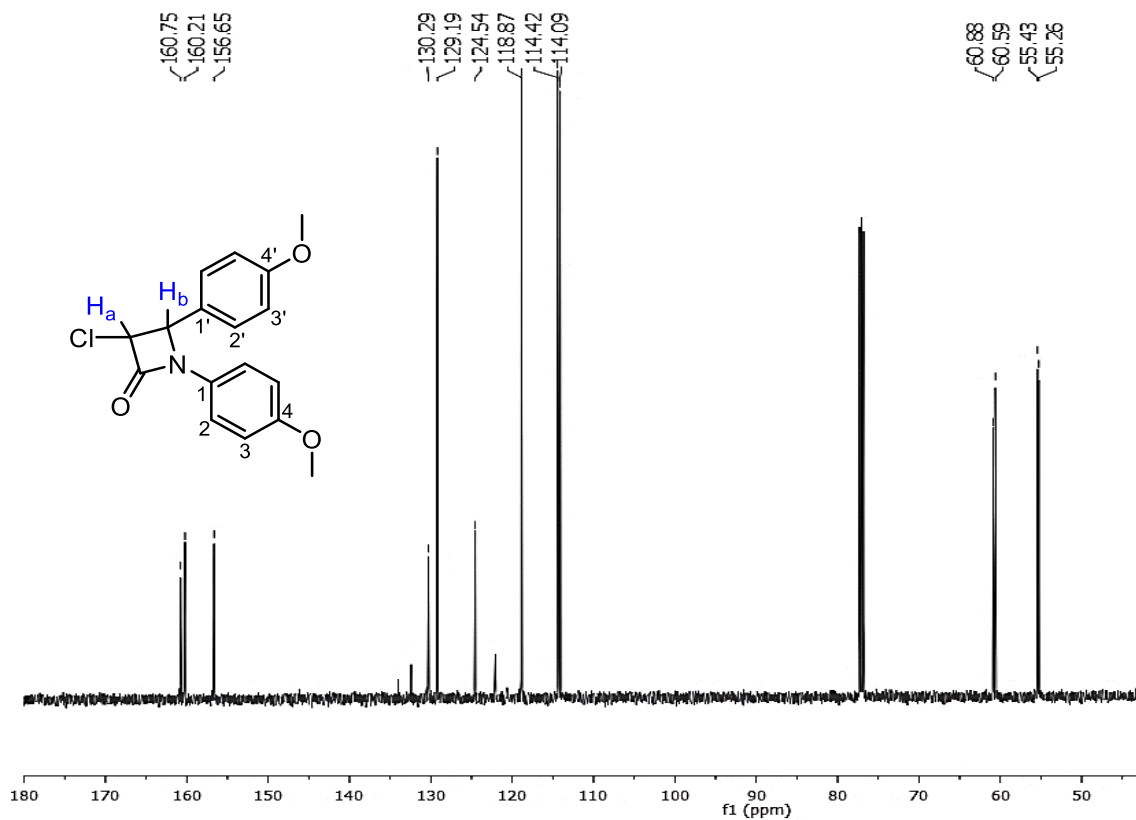
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **7j'**.



Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **7j'**.

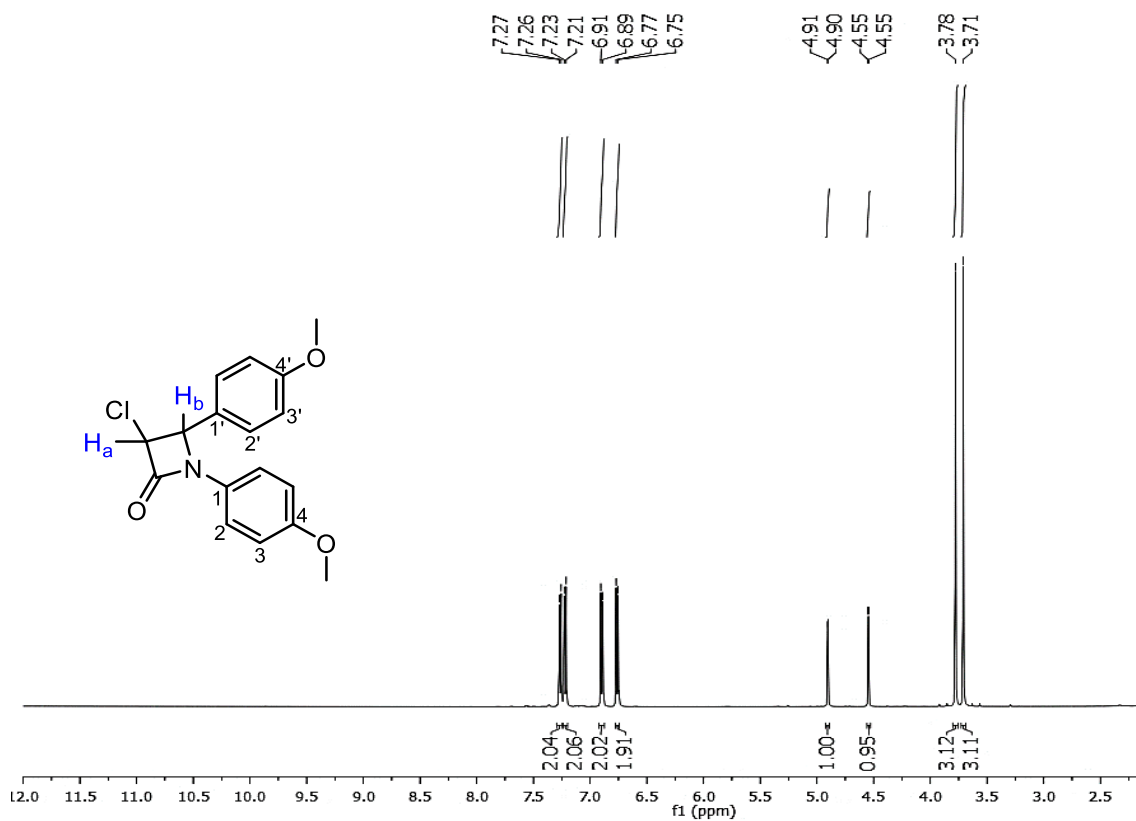


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **7k**.

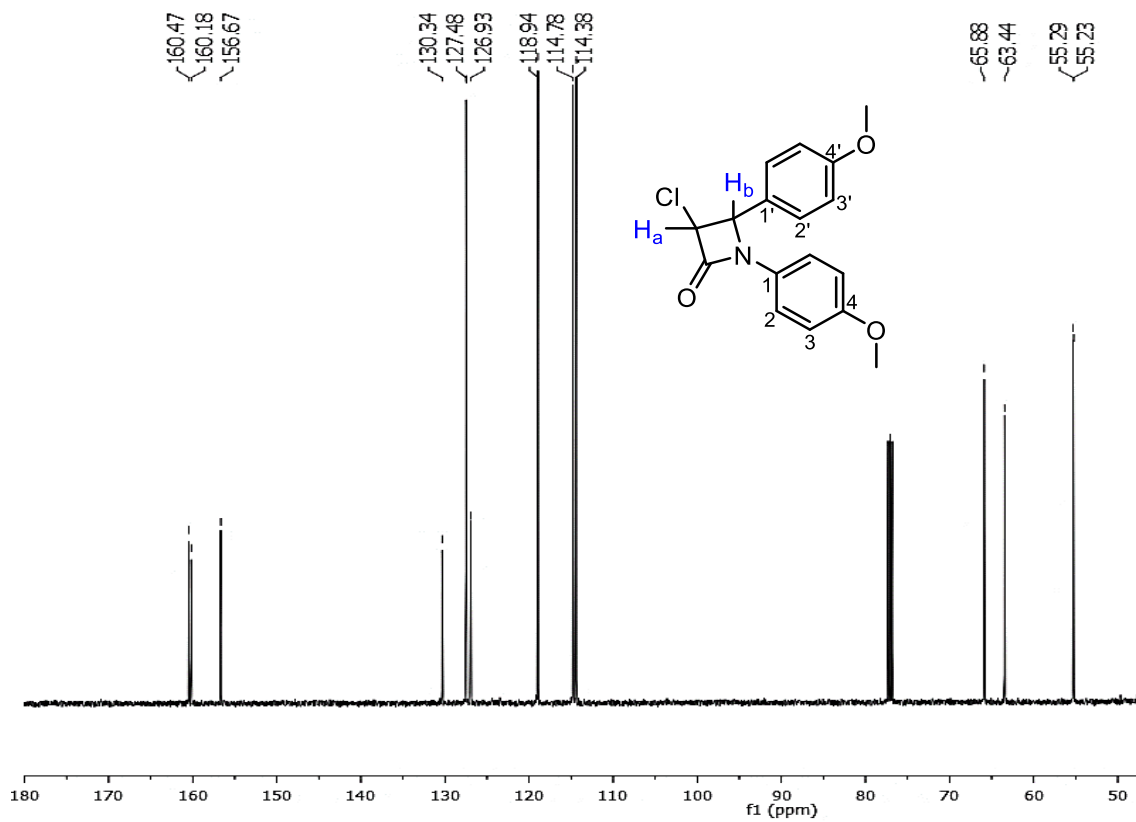


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **7k**.





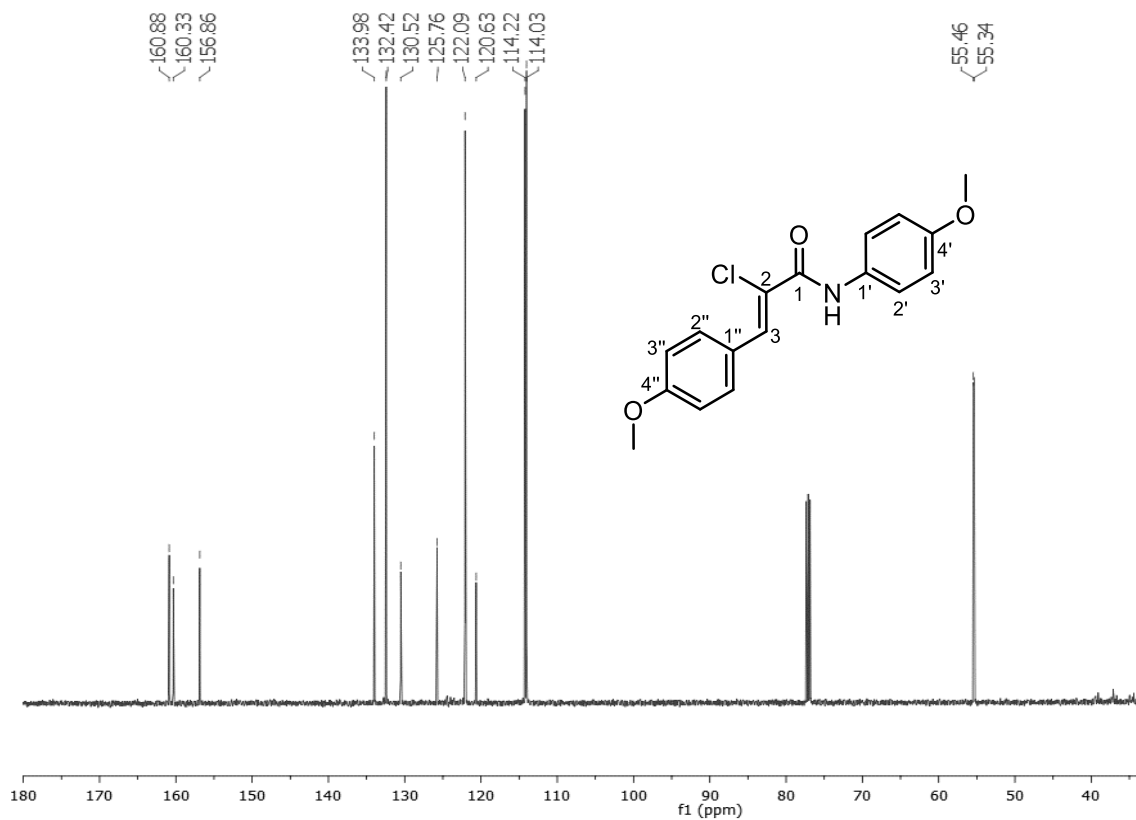
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 7k'.



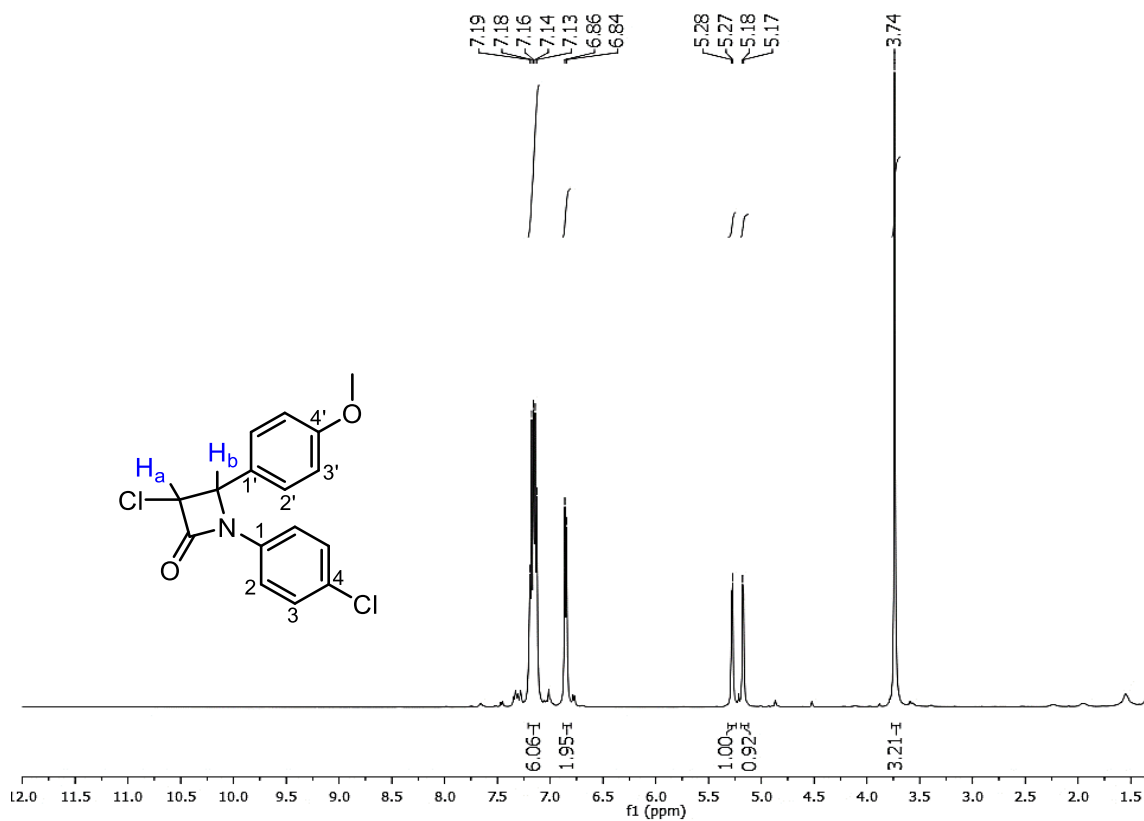
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 7k'.



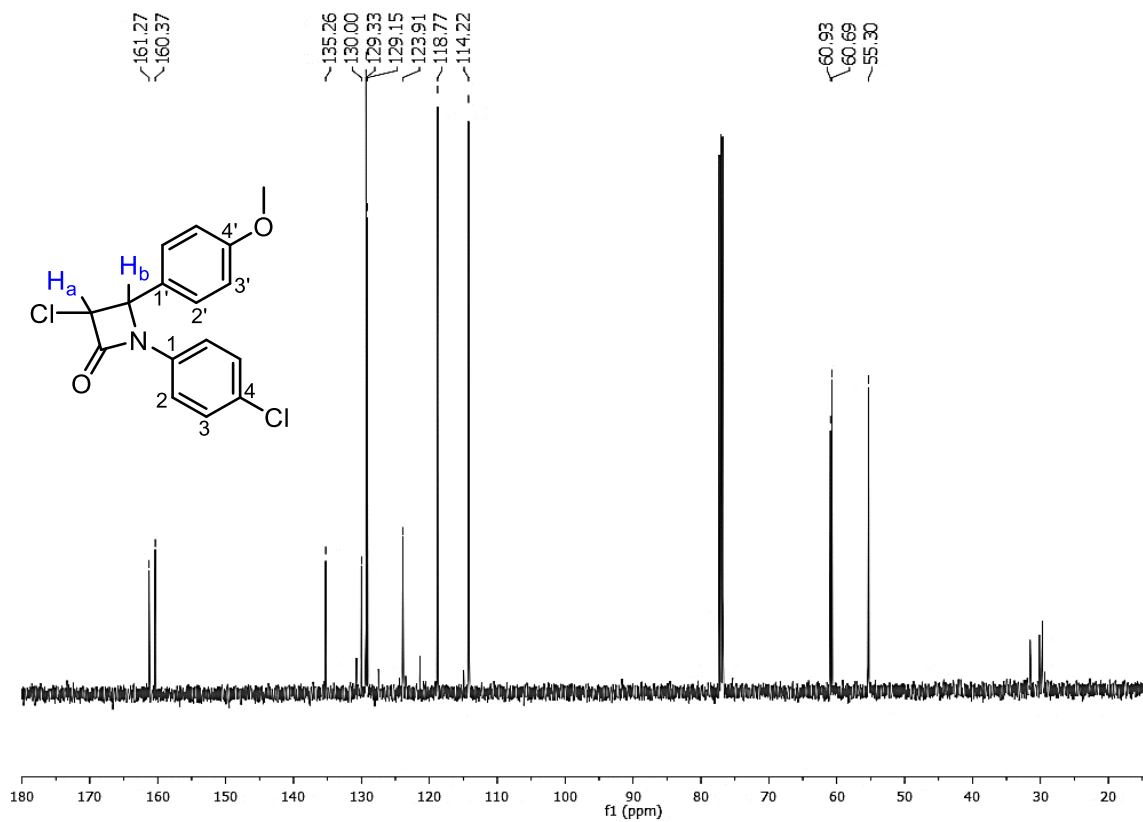
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **8k**.



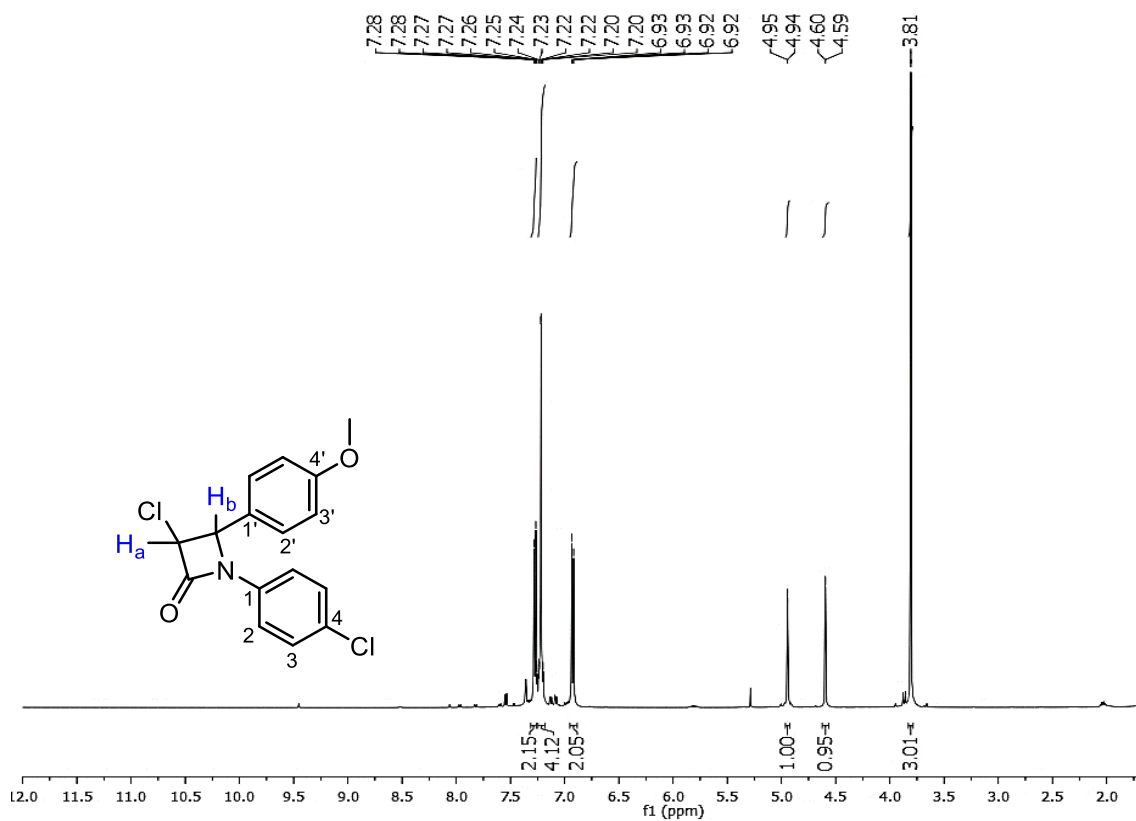
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **8k**.



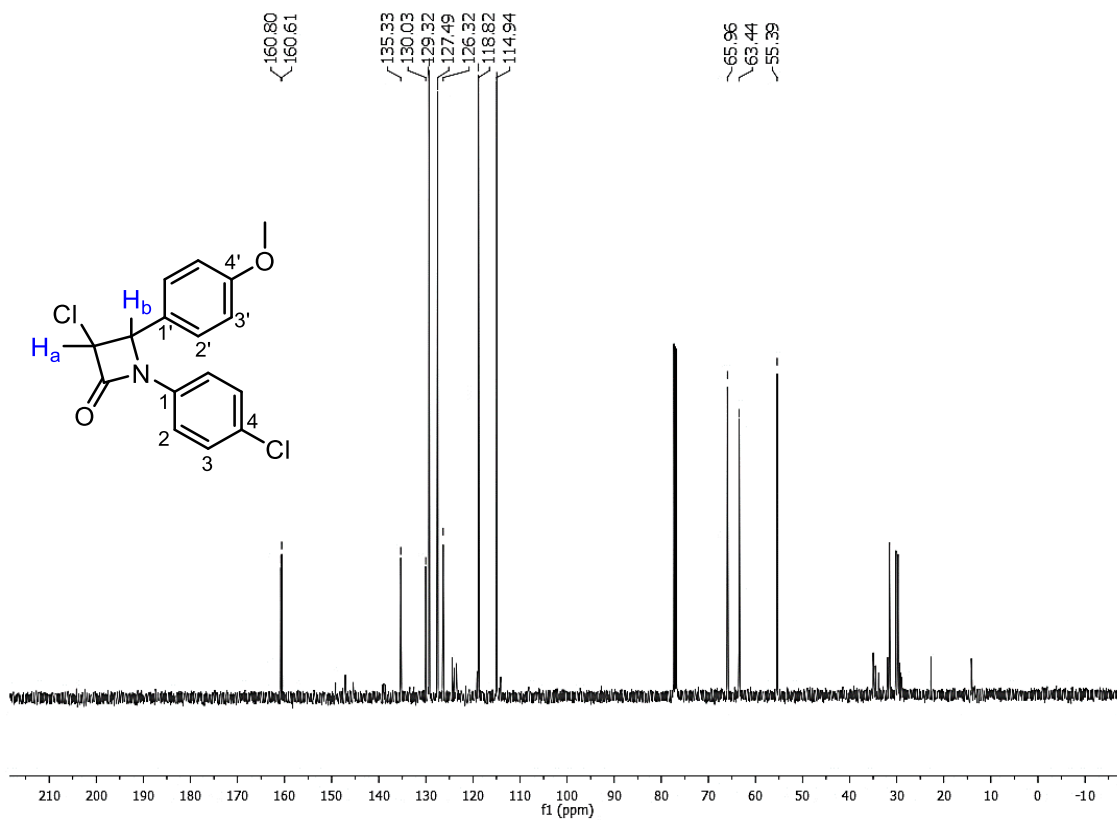
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 71.



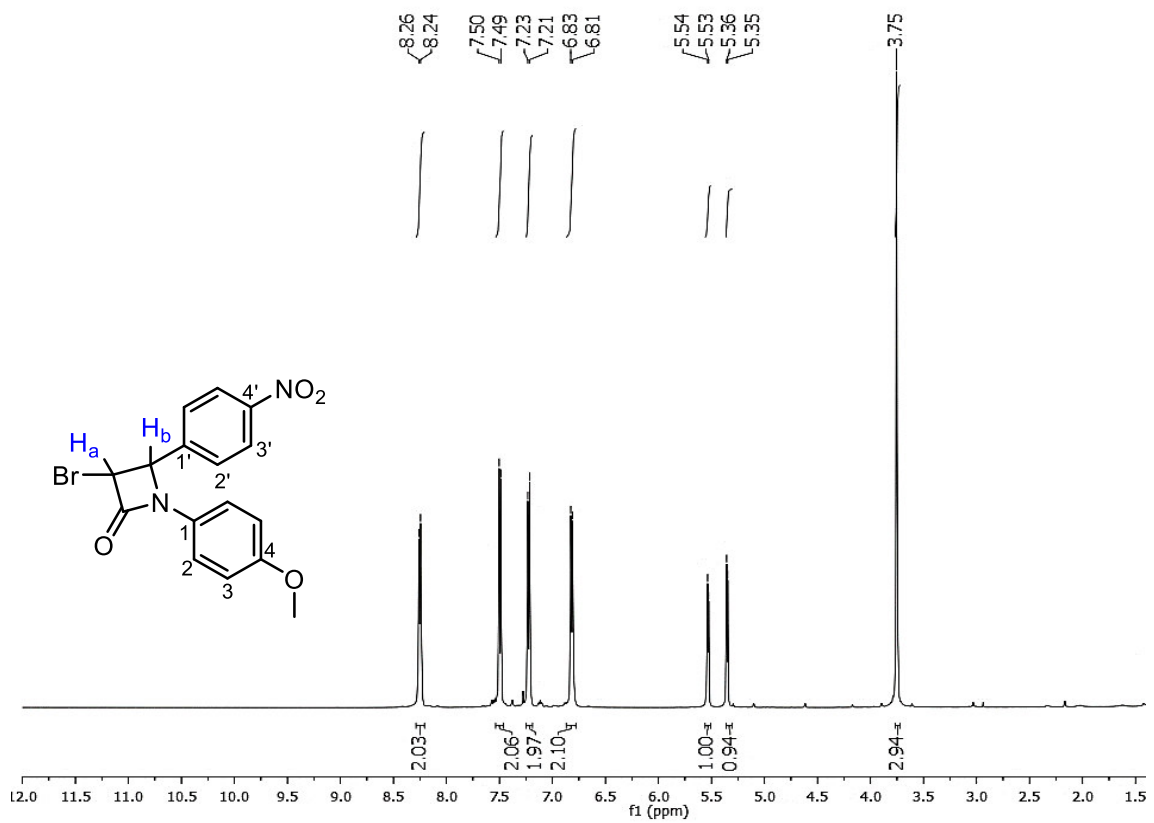
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 71.



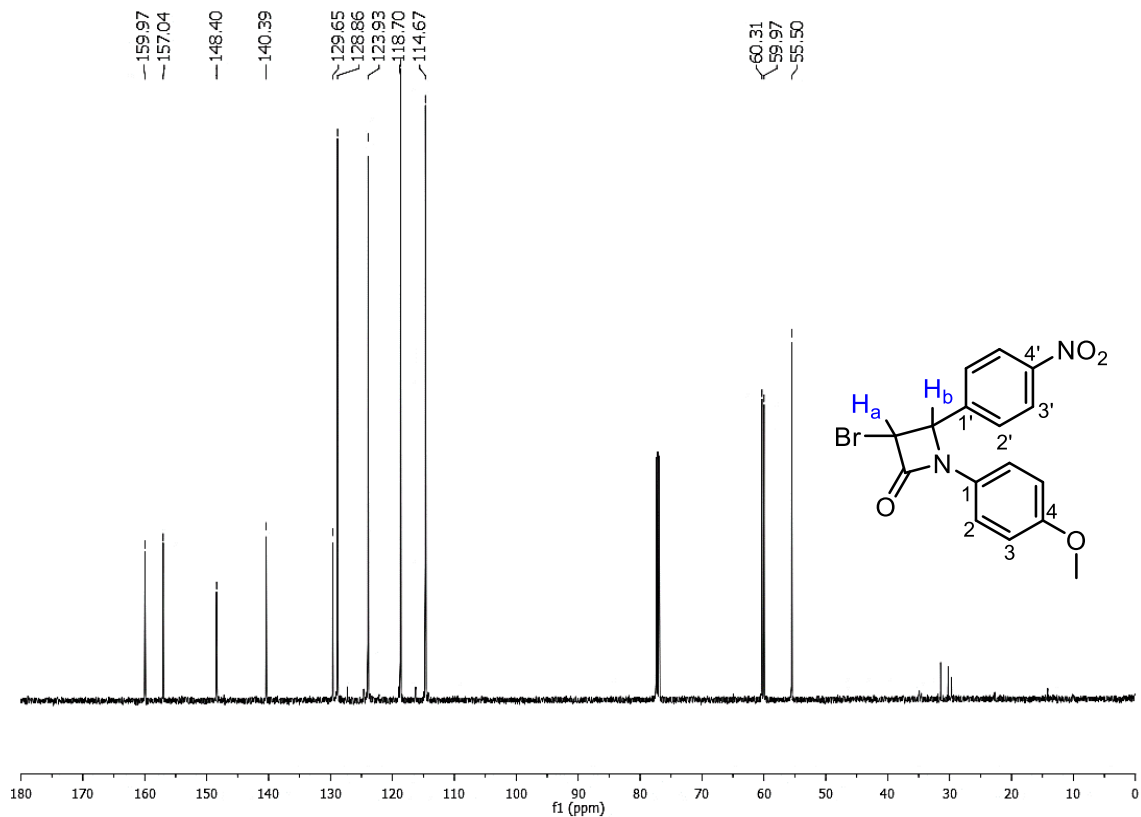
Espectro de RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ ) del compuesto 7I'.



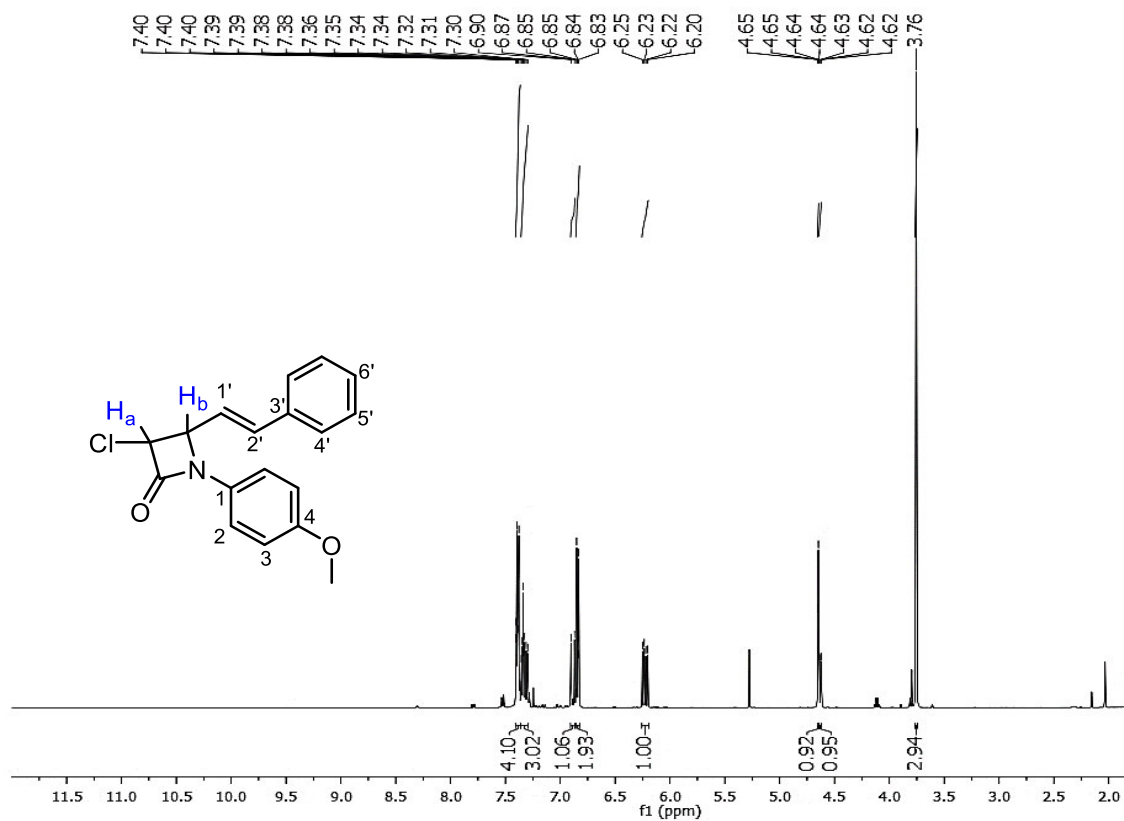
Espectro de RMN  $^{13}C$  (125 MHz,  $CDCl_3$ ) del compuesto 7I'.



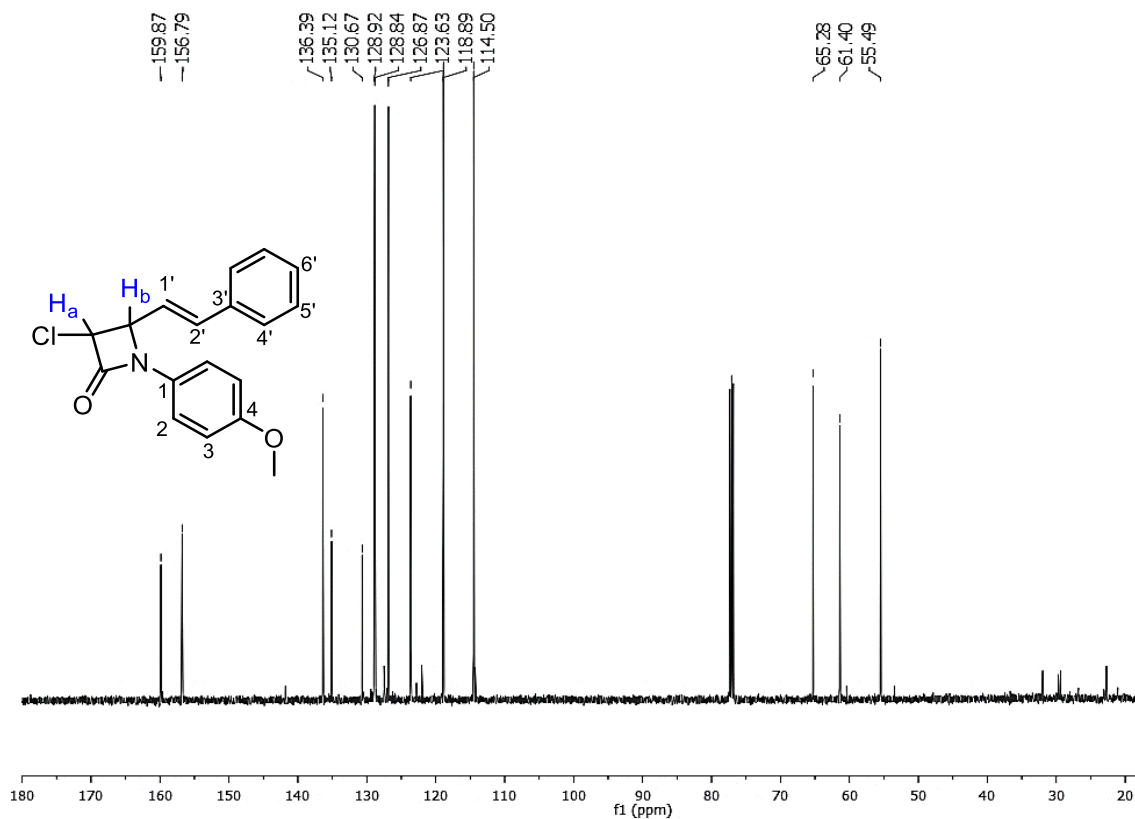
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 7m.



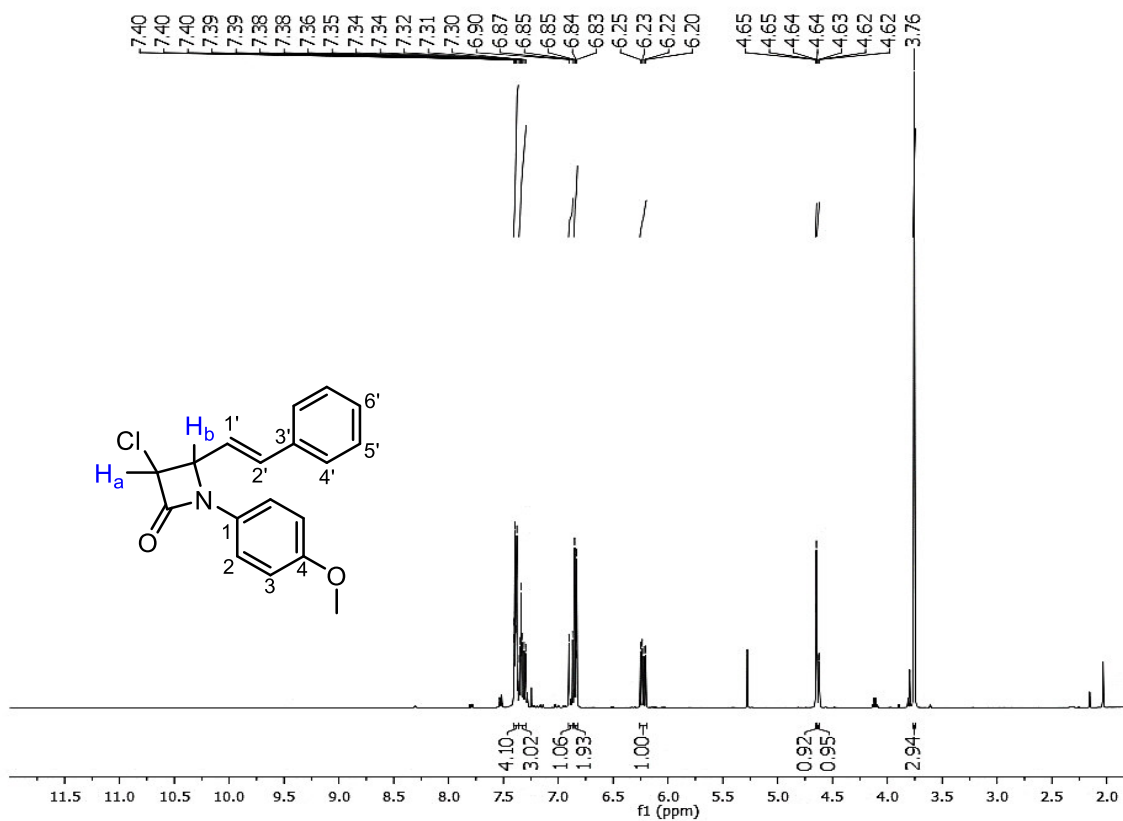
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 7m.



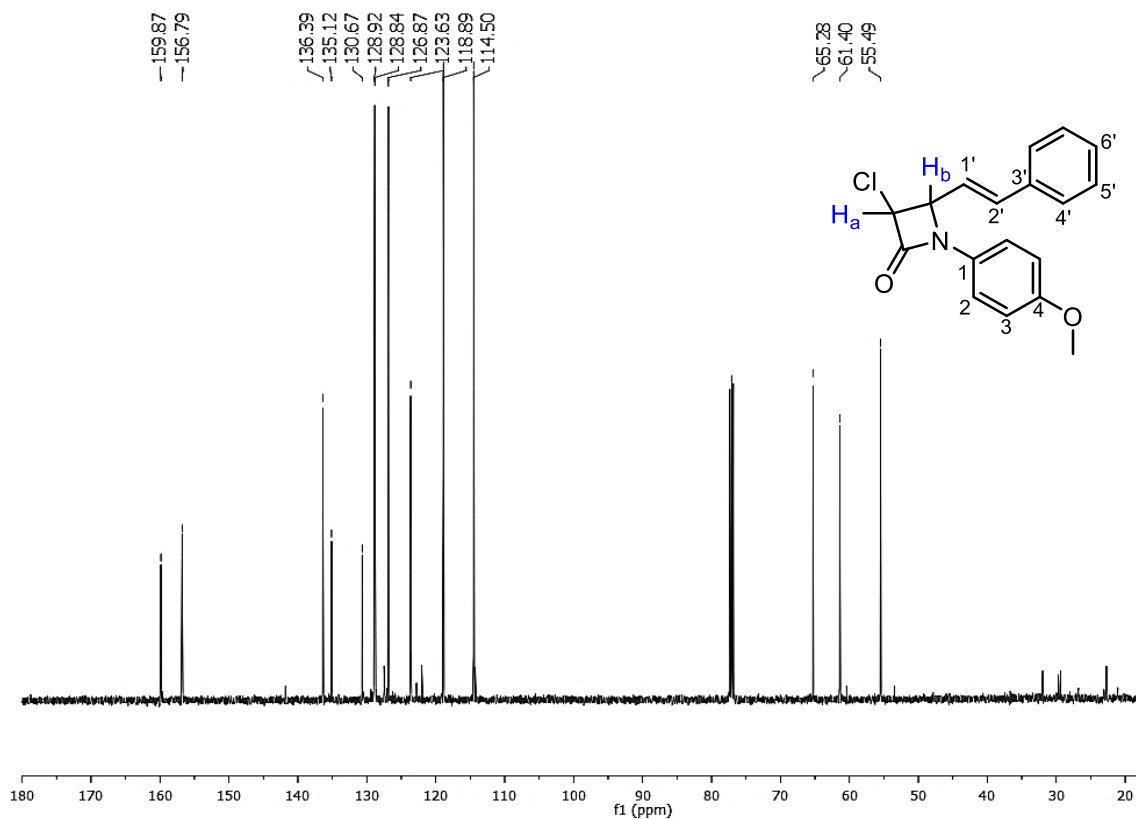
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **7o**.



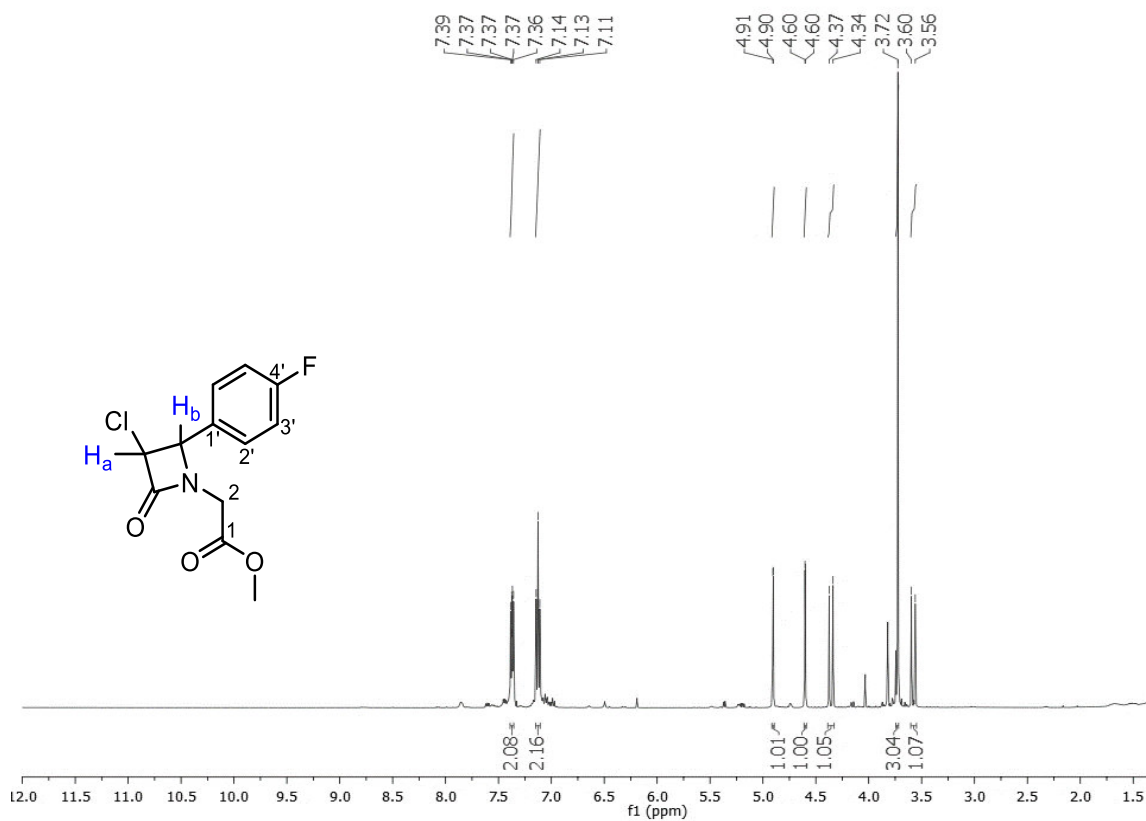
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **7o**.



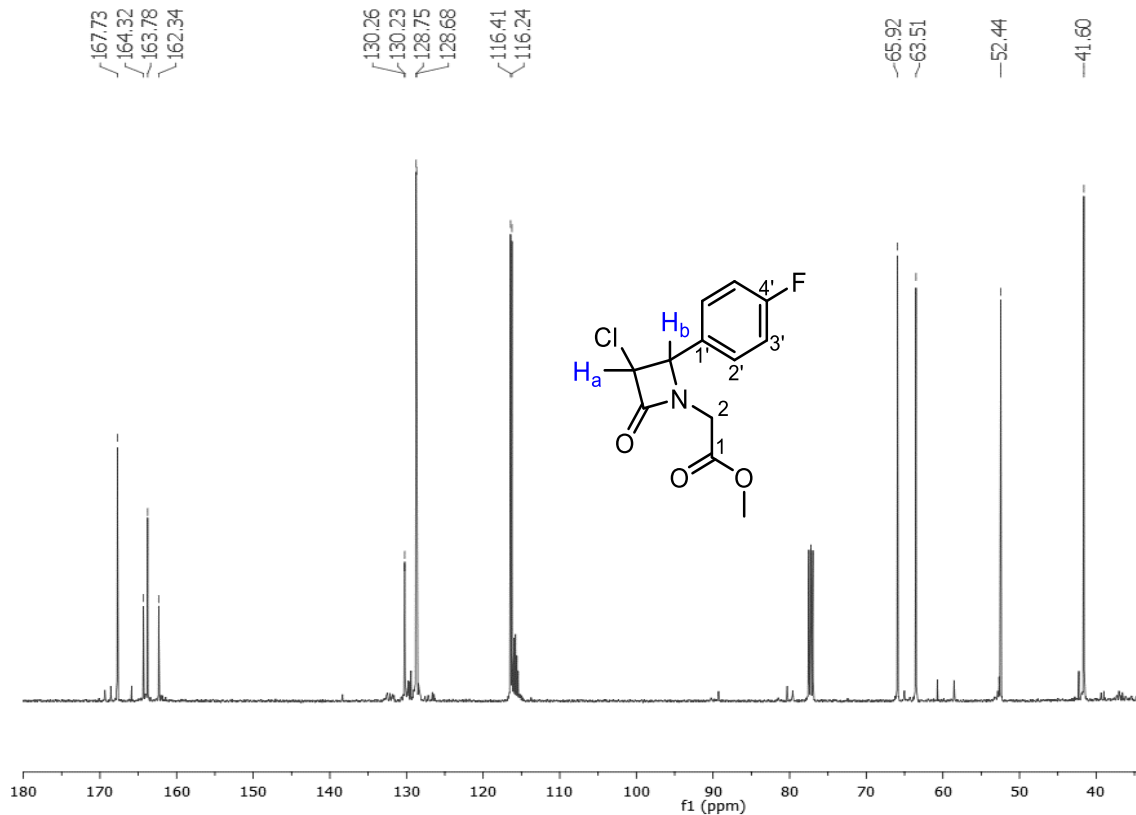
Espectro de RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ ) del compuesto **7o**.



Espectro de RMN  $^{13}C$  (125 MHz,  $CDCl_3$ ) del compuesto **7o**.

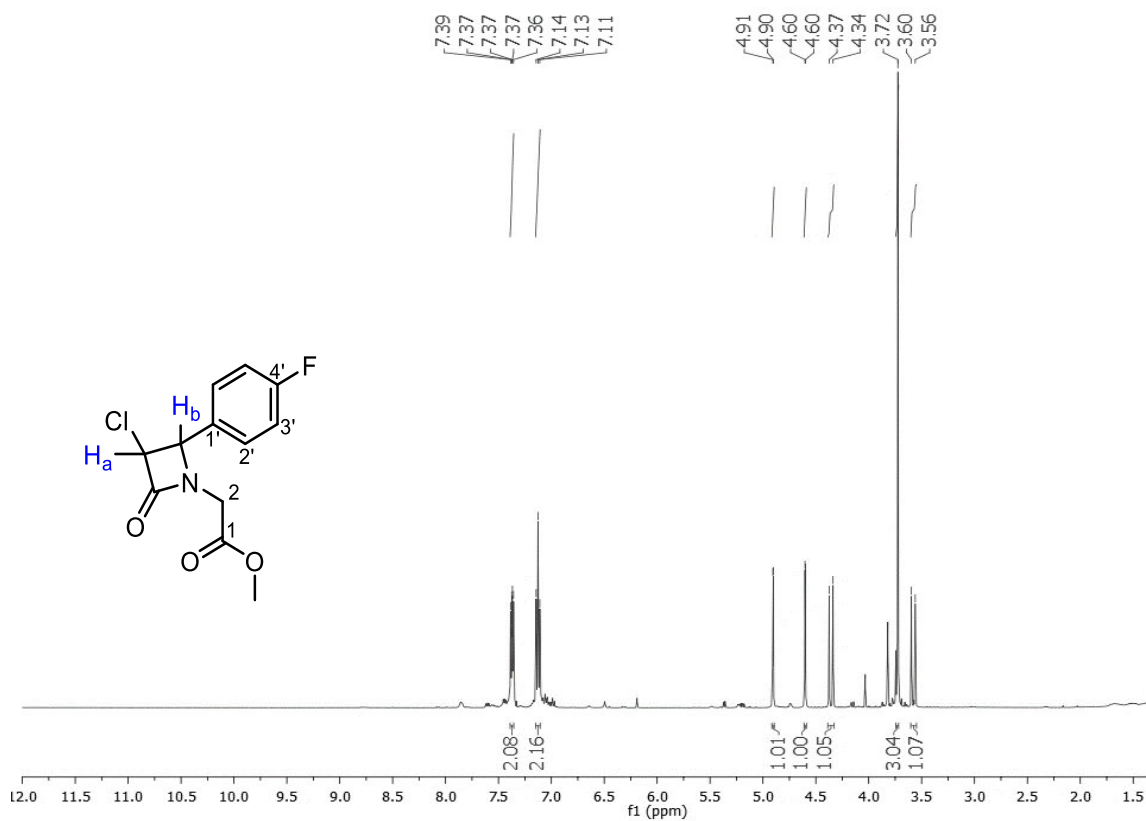


Espectro de RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ ) del compuesto 7p.

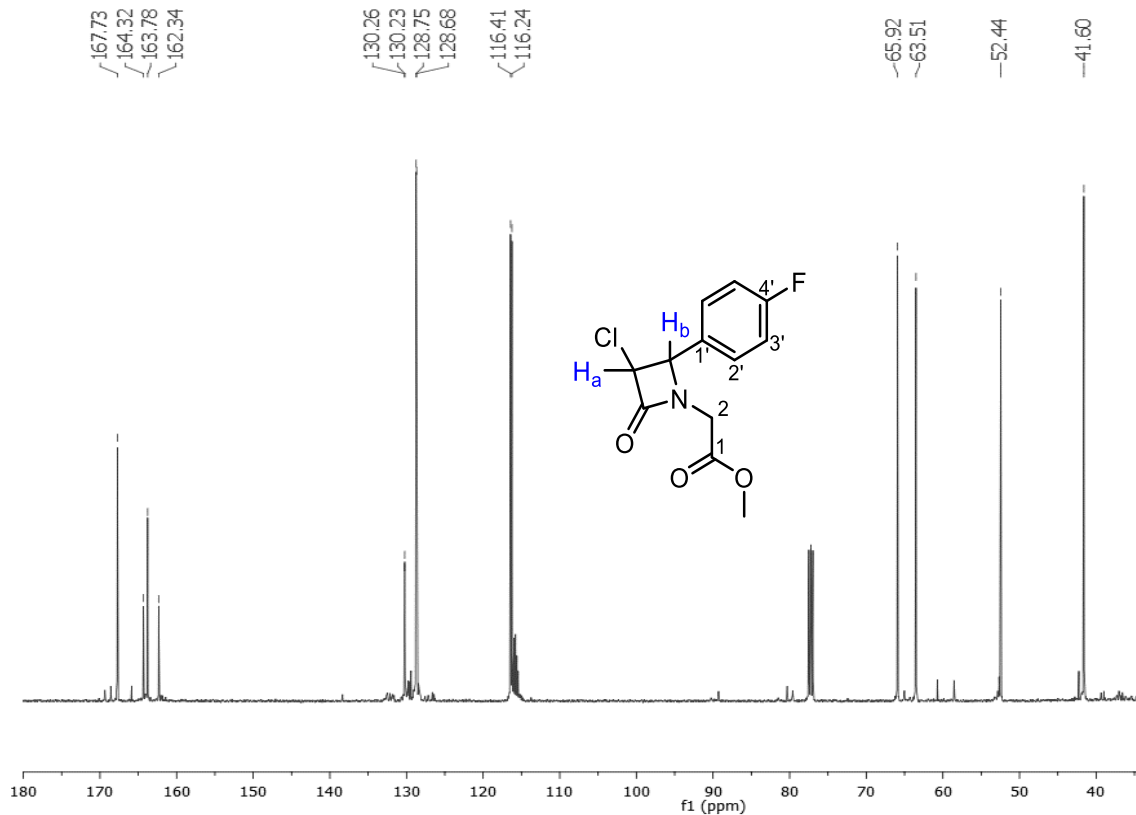


Espectro de RMN  $^{13}C$  (125 MHz,  $CDCl_3$ ) del compuesto 7p.

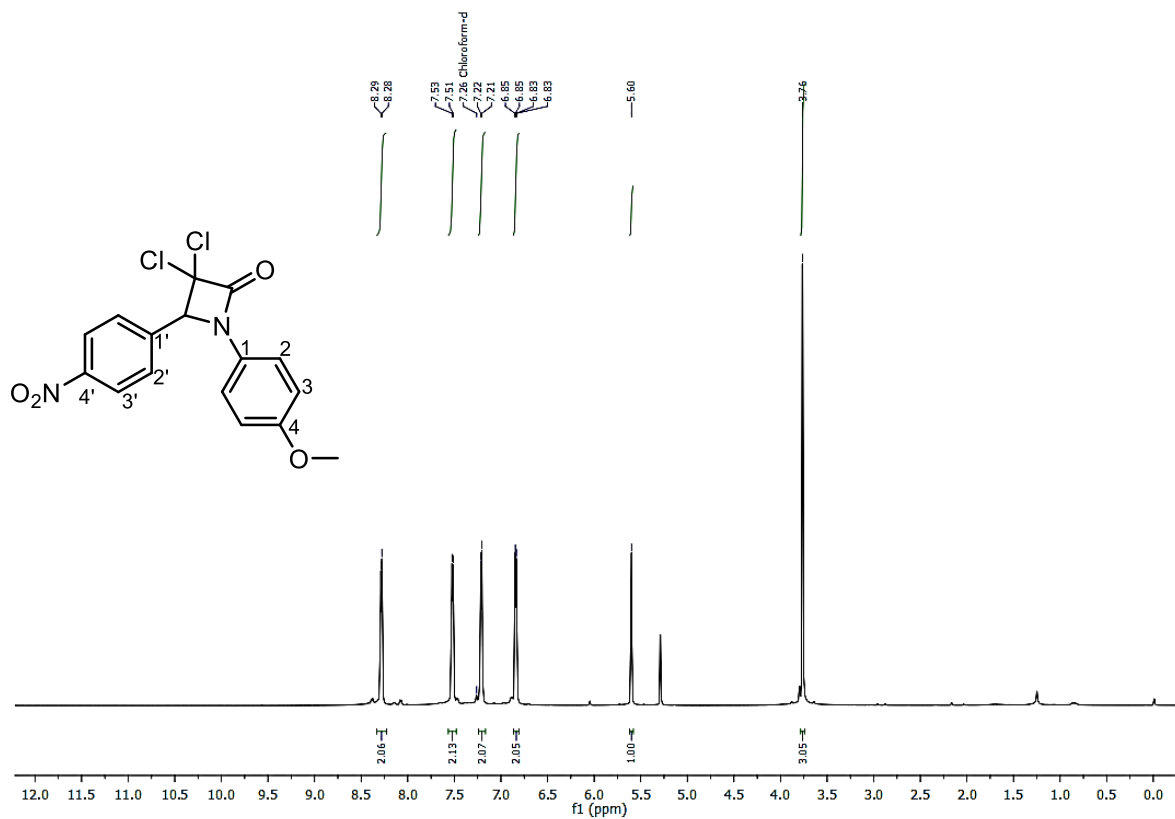




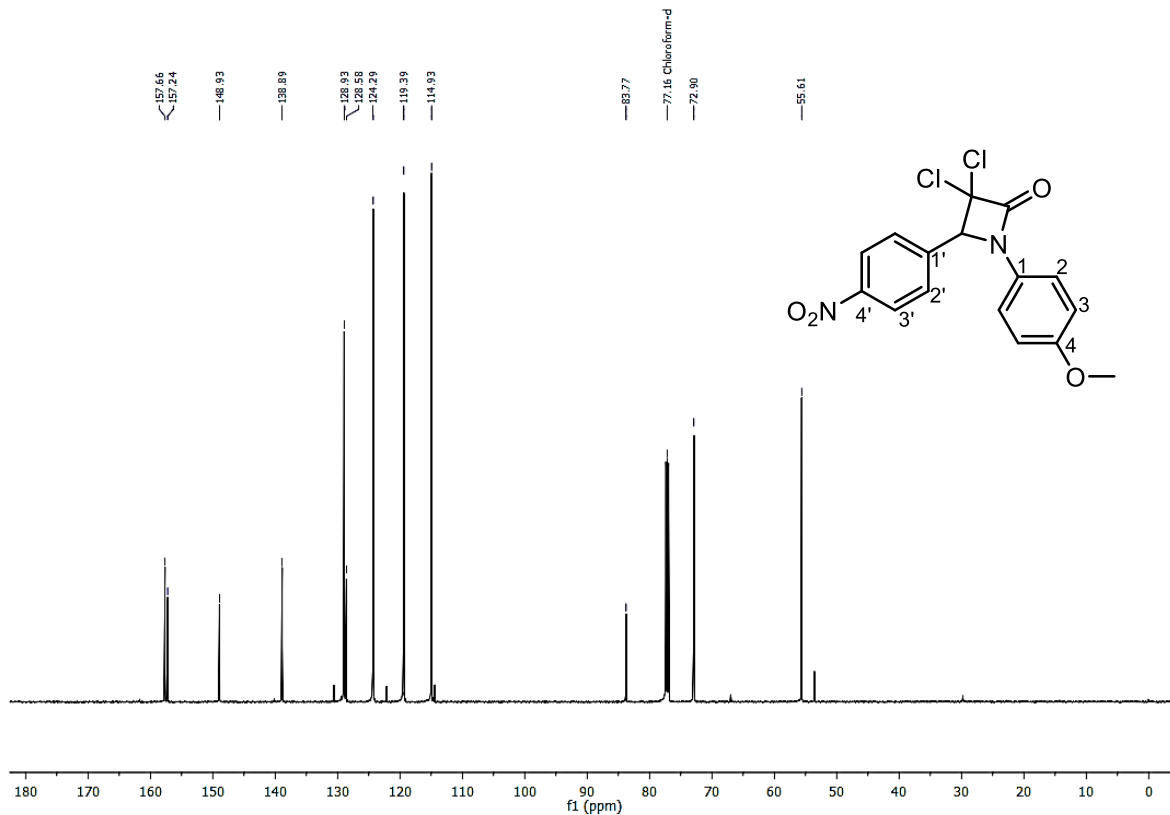
Espectro de RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ ) del compuesto 7p.



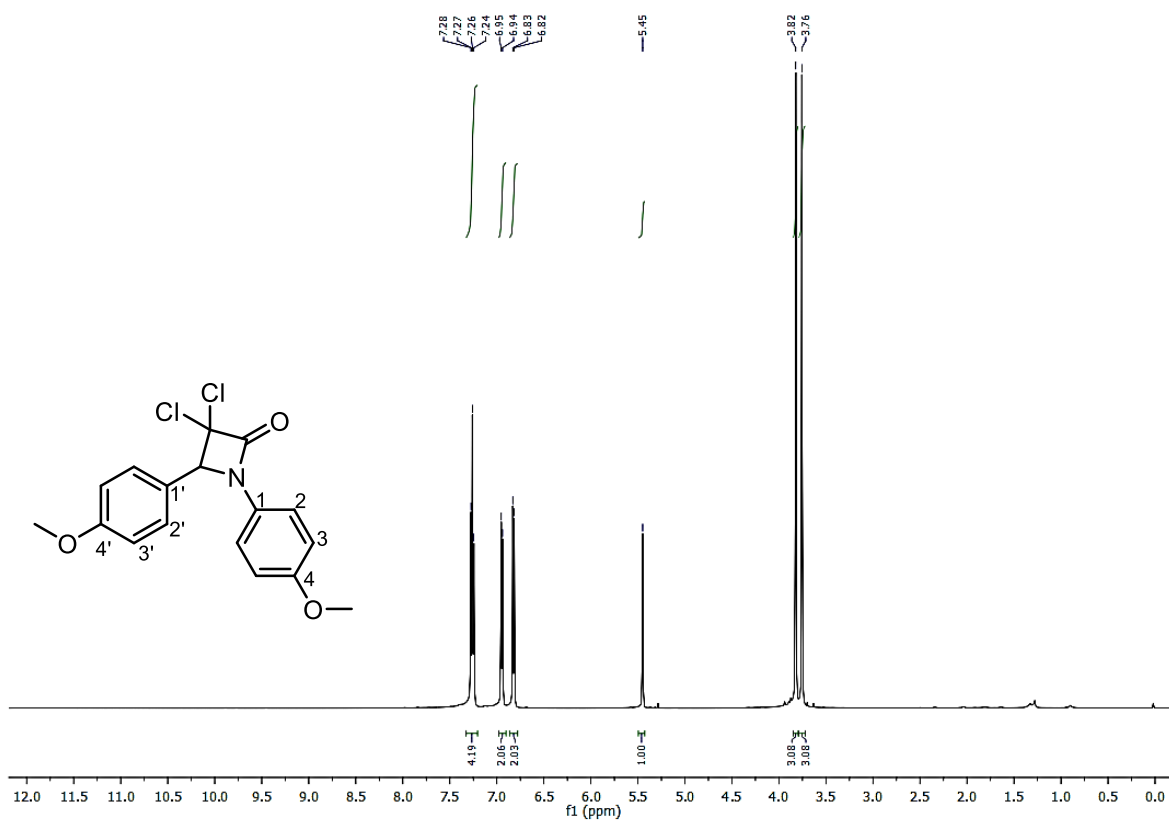
Espectro de RMN  $^{13}C$  (125 MHz,  $CDCl_3$ ) del compuesto 7p.



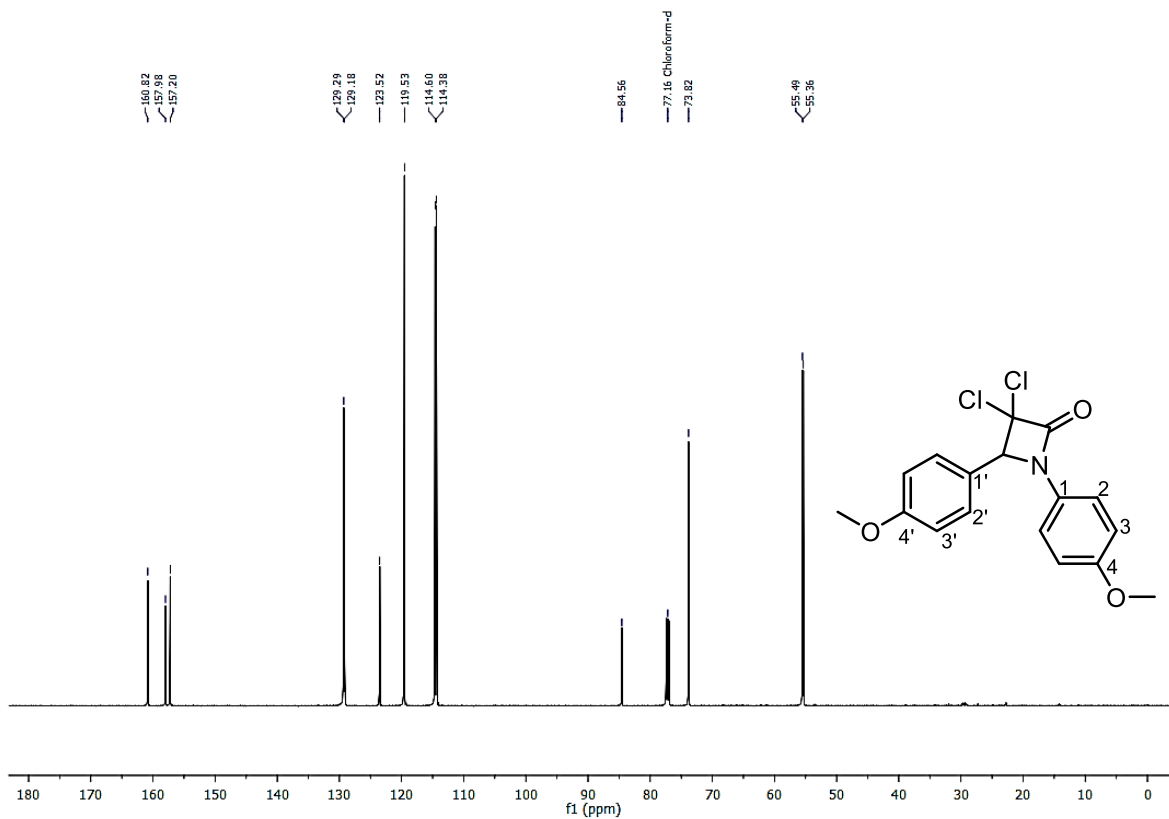
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **7r**.



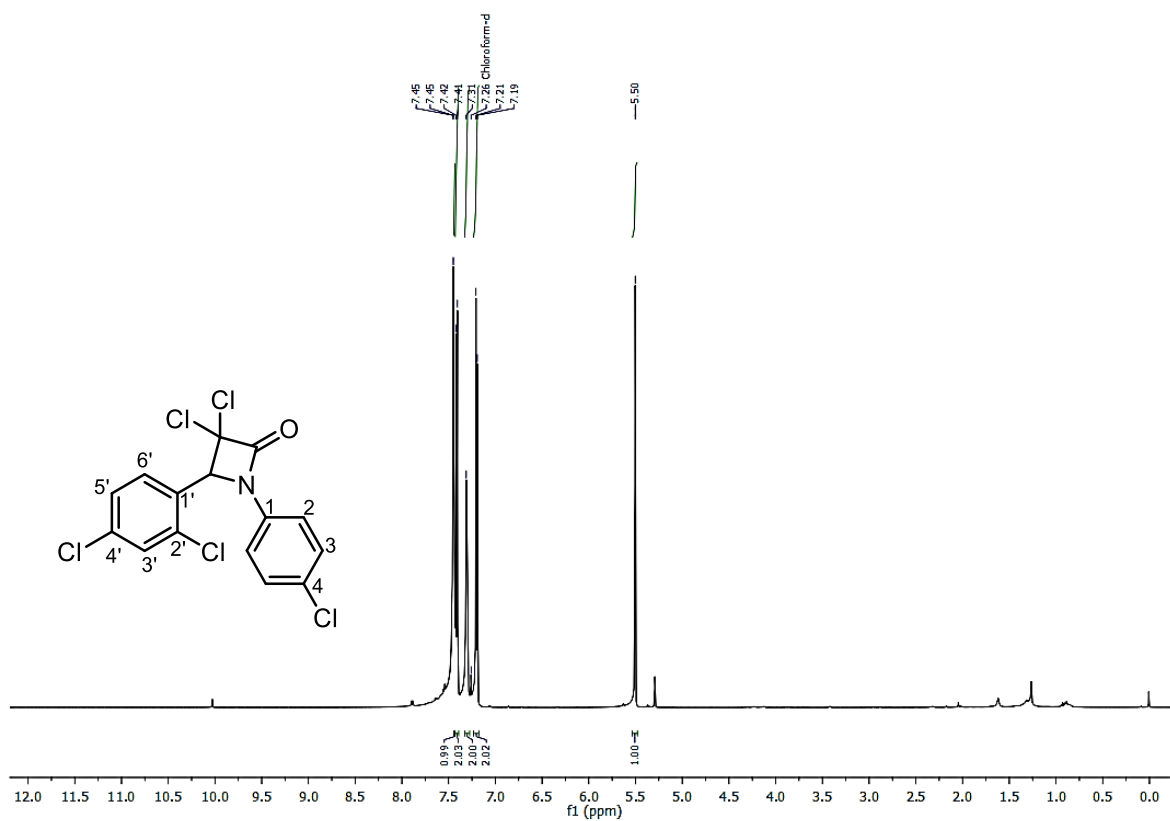
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **7r**.



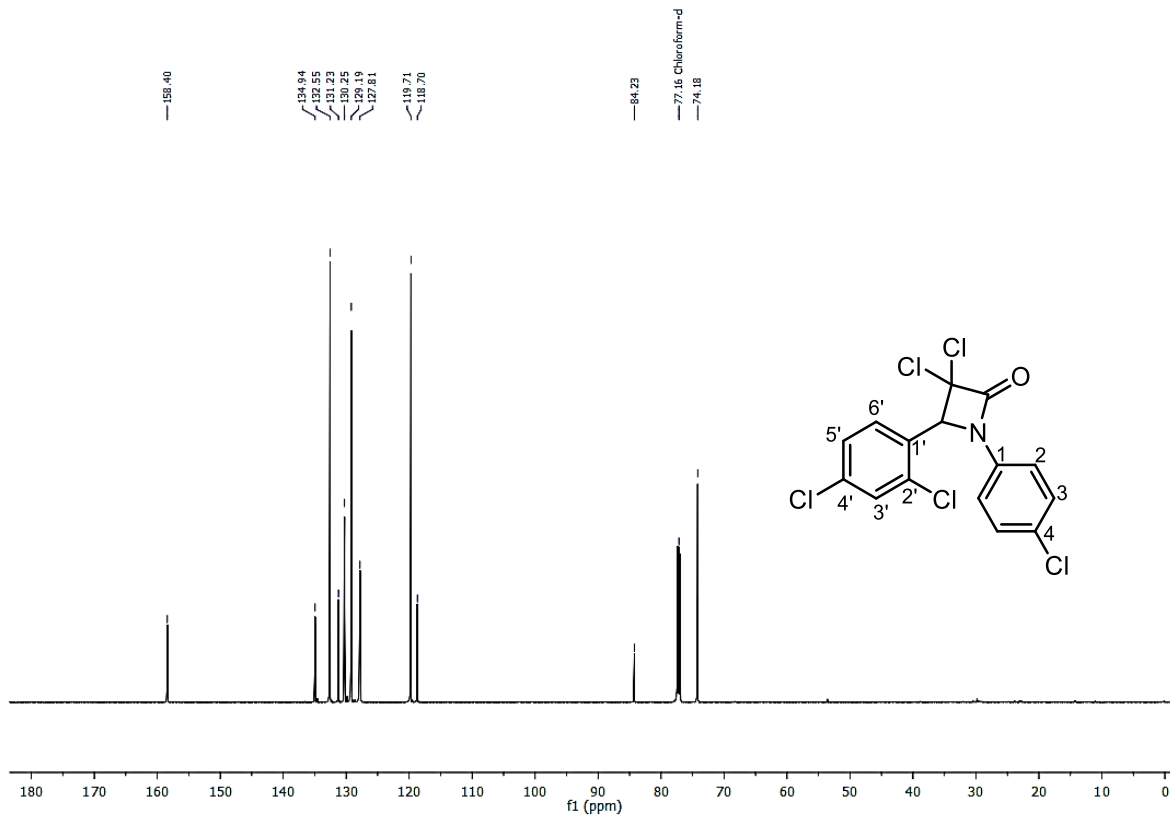
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **7s**.



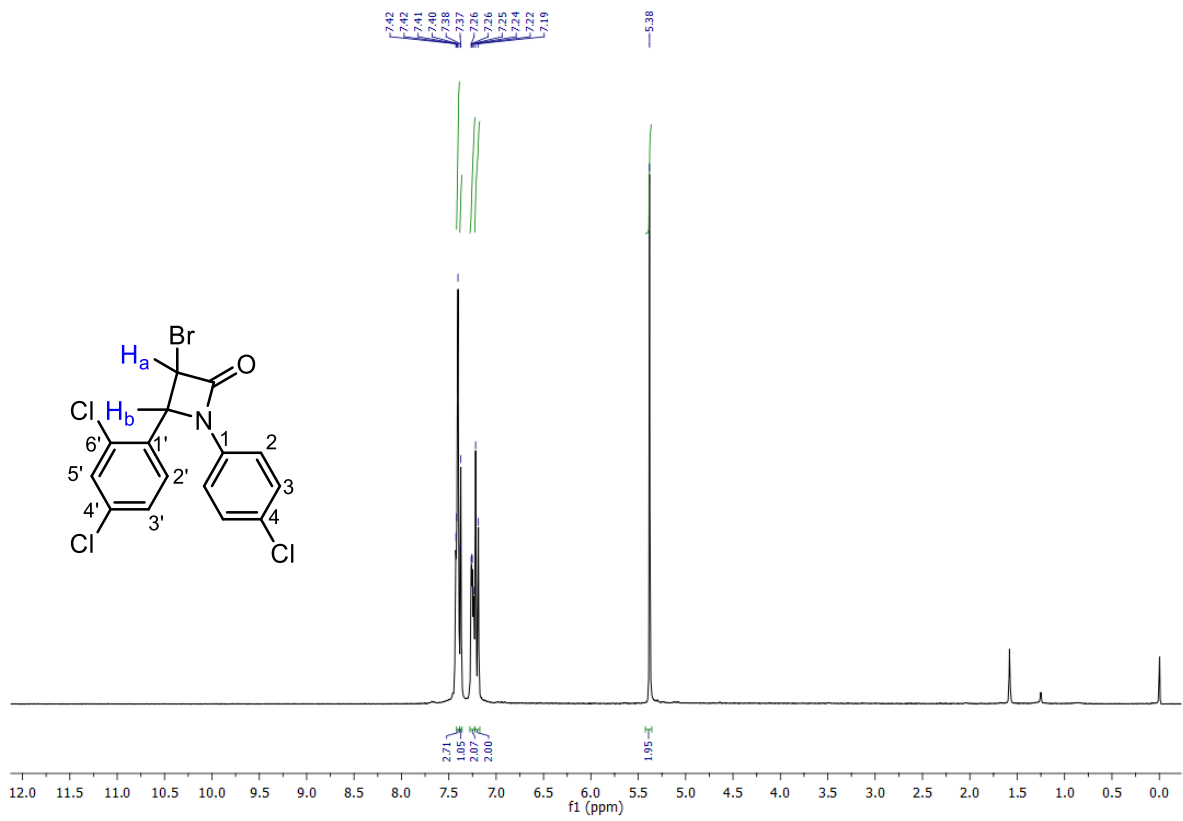
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **7s**.



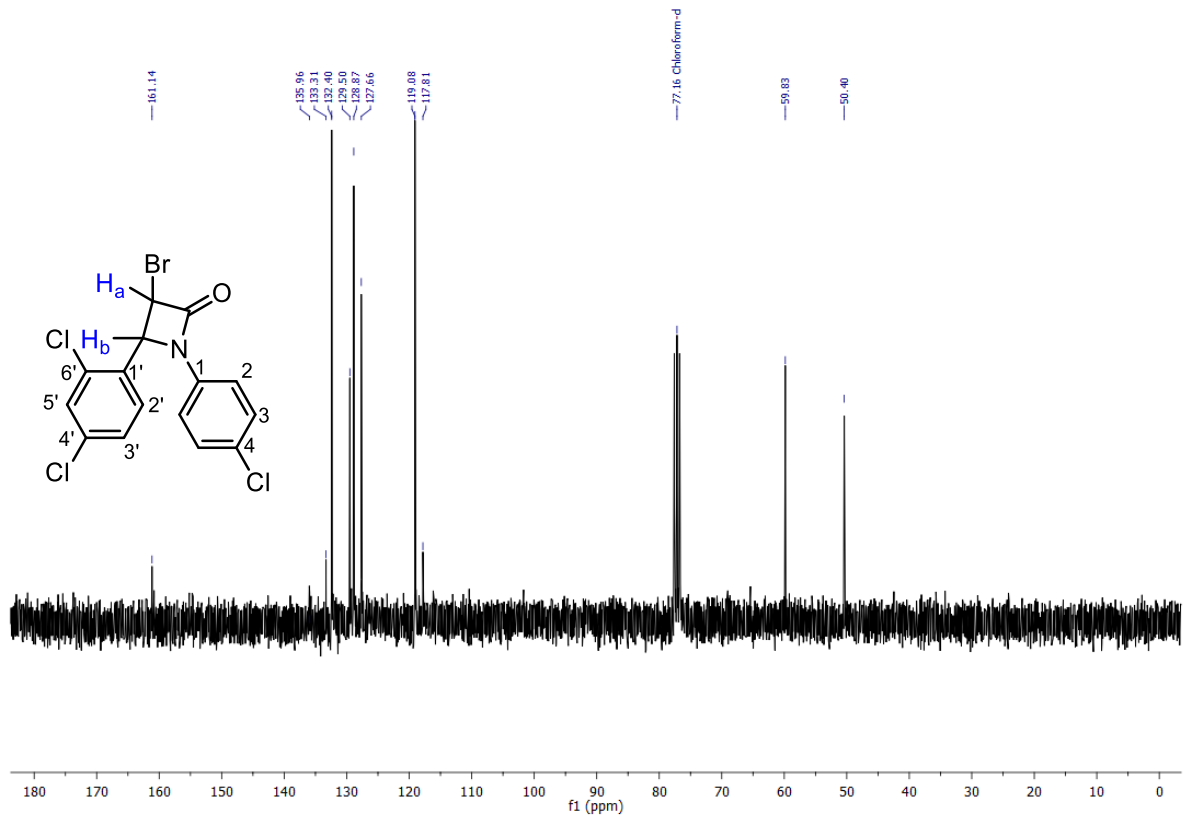
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 7t.



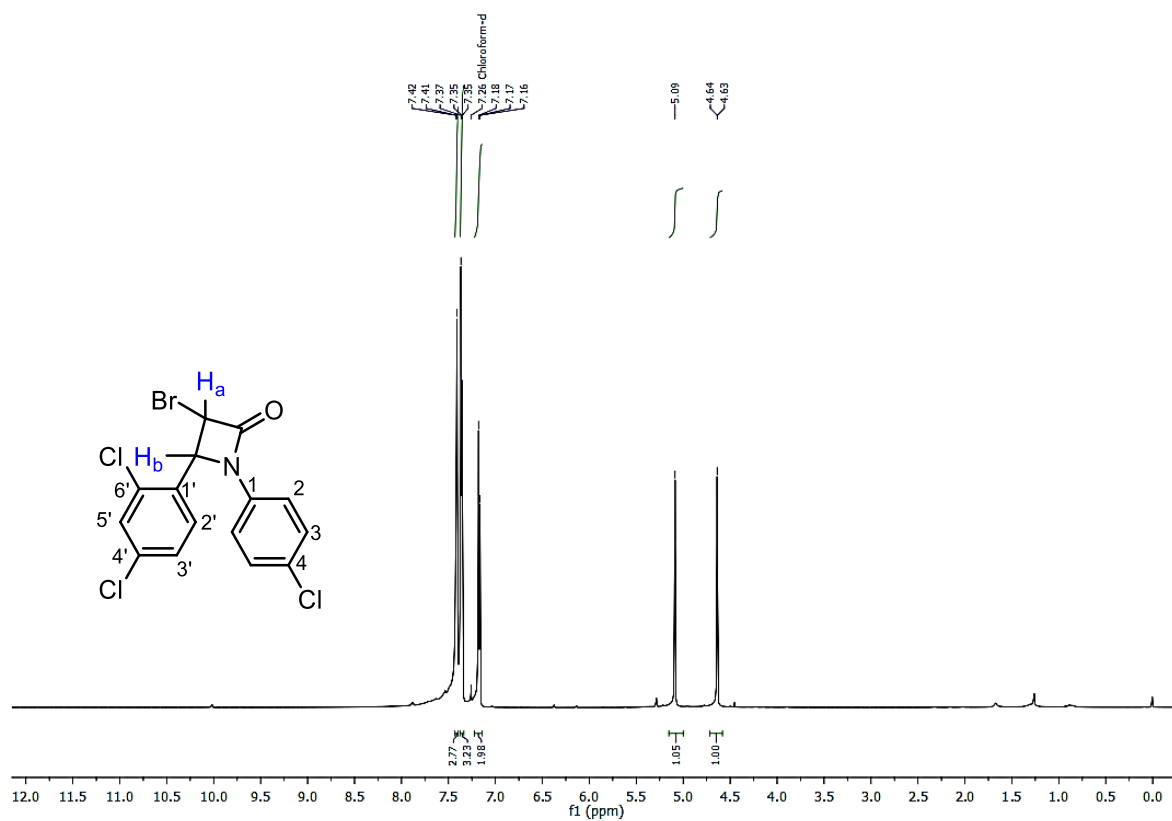
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 7t.



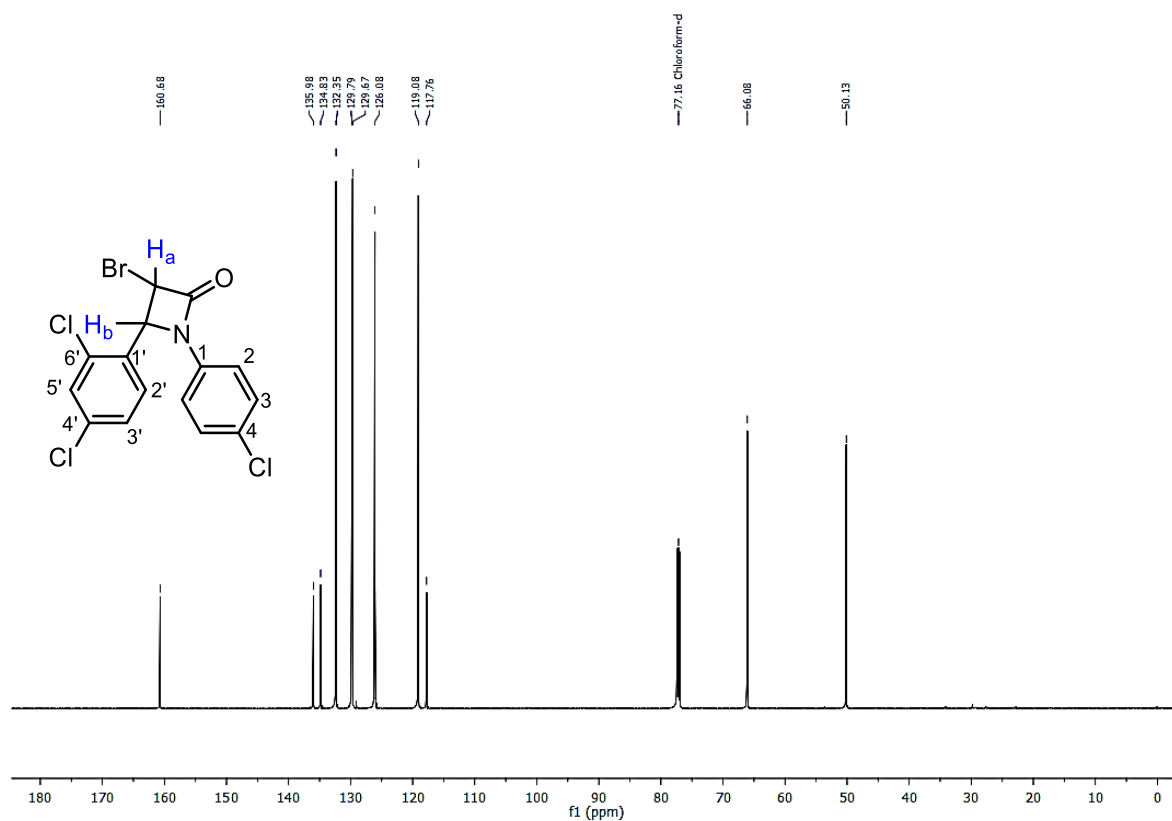
Espectro de RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ ) del compuesto **7u**.



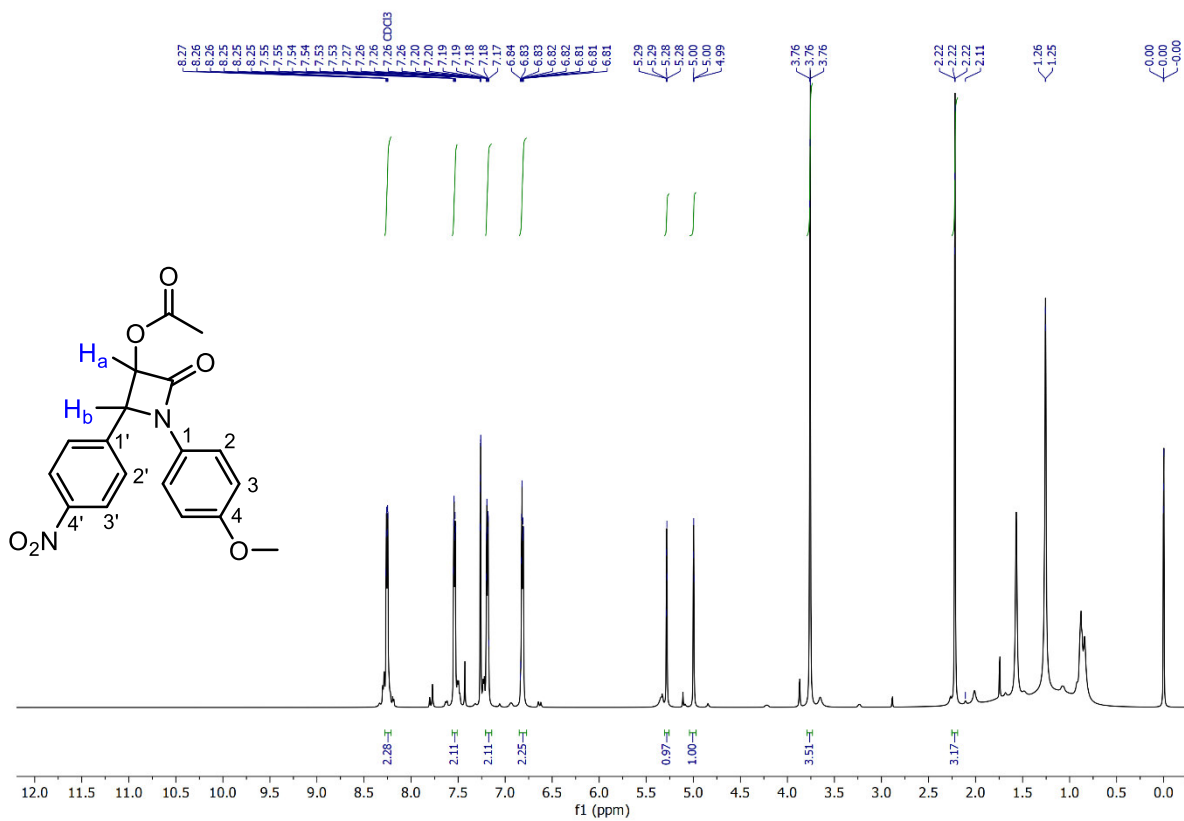
Espectro de RMN  $^{13}C$  (125 MHz,  $CDCl_3$ ) del compuesto **7u**.



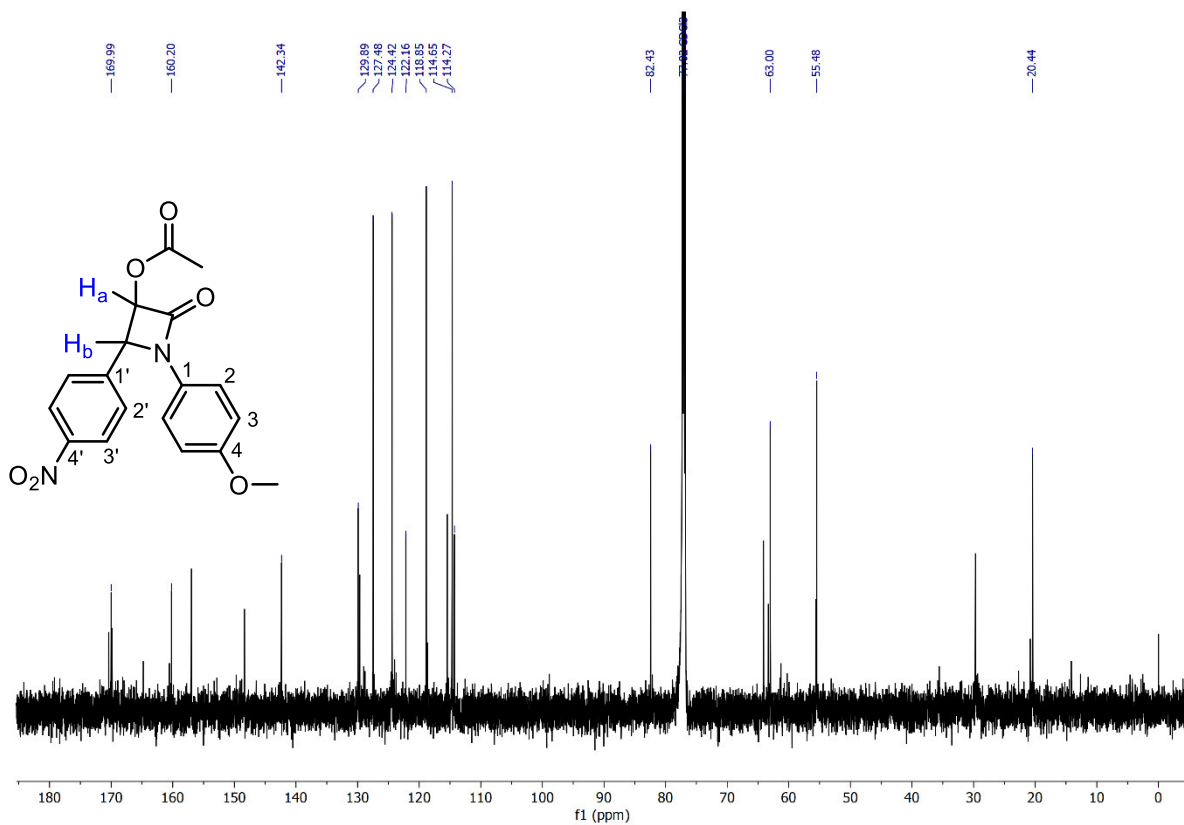
Espectro de RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ ) del compuesto **7u'**.



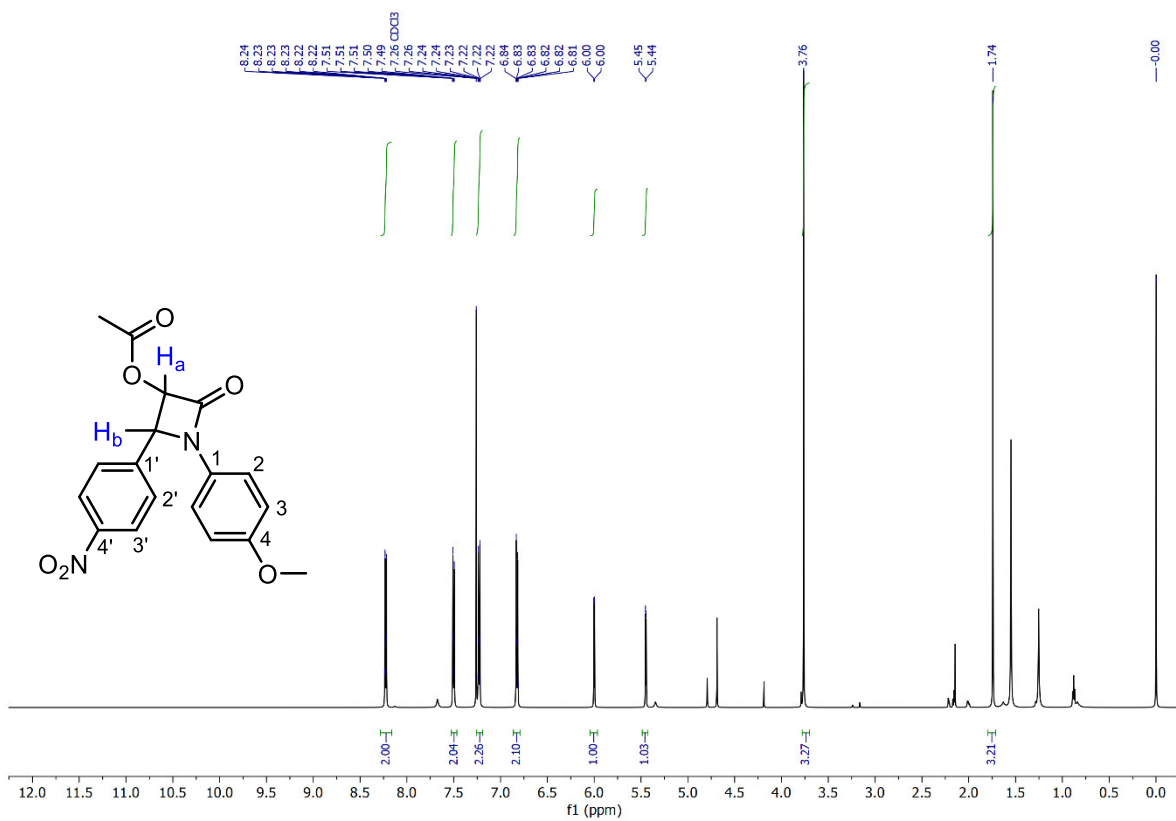
Espectro de RMN  $^{13}C$  (125 MHz,  $CDCl_3$ ) del compuesto **7u'**.



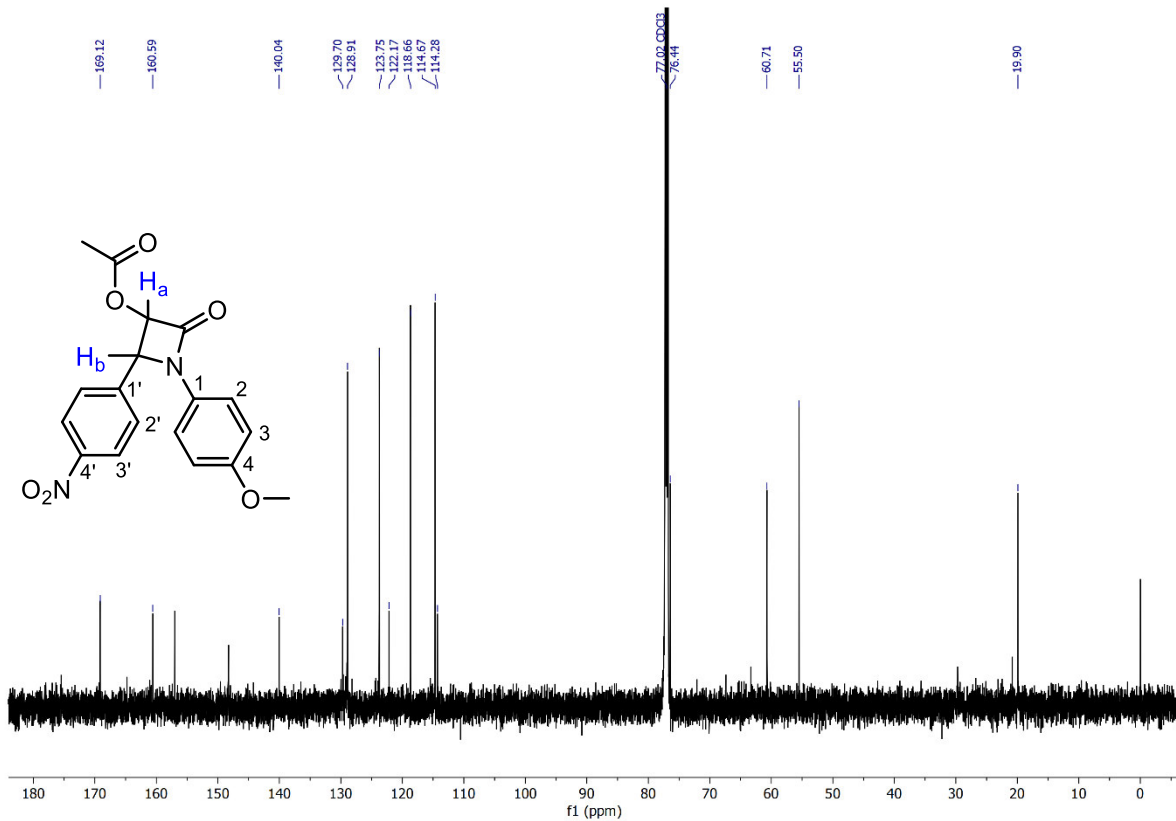
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto 7v.



Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto 7v.



Espectro de RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ ) del compuesto **7v'**.



Espectro de RMN  $^{13}C$  (125 MHz,  $CDCl_3$ ) del compuesto **7v'**.



---

## **PUBLICACIONES**

---

# Heterogeneous Catalysis with Basic Compounds to Achieve the Synthesis and C–N Cleavage of Azetidin-2-ones under Microwave Irradiation

Adriana Galván<sup>a</sup>Fabiola N. de la Cruz<sup>b</sup>Francisco Cruz<sup>a</sup>Merced Martínez<sup>a</sup>Clarisa Villegas Gomez<sup>a</sup>Yolanda Alcaraz<sup>c</sup>José Manuel Domínguez<sup>d</sup>Francisco Delgado<sup>e</sup>Miguel A. Vázquez<sup>\*a</sup>

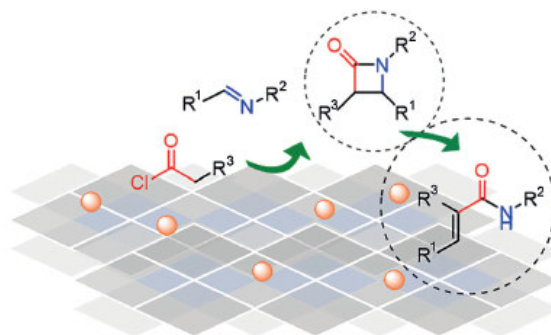
<sup>a</sup> Departamento de Química, Universidad de Guanajuato, Noria Alta S/N, 36050, Guanajuato, Gto., México  
mvazquez@ugto.mx

<sup>b</sup> Departamento de Química Orgánica, Universidad Autónoma de Coahuila, Blvd. V. Carranza e Ing. José Cárdenas, 25280, Saltillo, Coahuila, México

<sup>c</sup> Departamento de Farmacia, Universidad de Guanajuato, Noria Alta S/N, 36050, Guanajuato, Gto., México

<sup>d</sup> Instituto Mexicano del Petróleo, Eje Central Lázaro Cárdenas 152, 07730, Ciudad de México, México

<sup>e</sup> Departamento de Química Orgánica, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas-IPN, Prolongación Carpio y Plan de Ayala S/N, 11340, Ciudad de México, México



Received: 01.03.2019

Accepted after revision: 10.05.2019

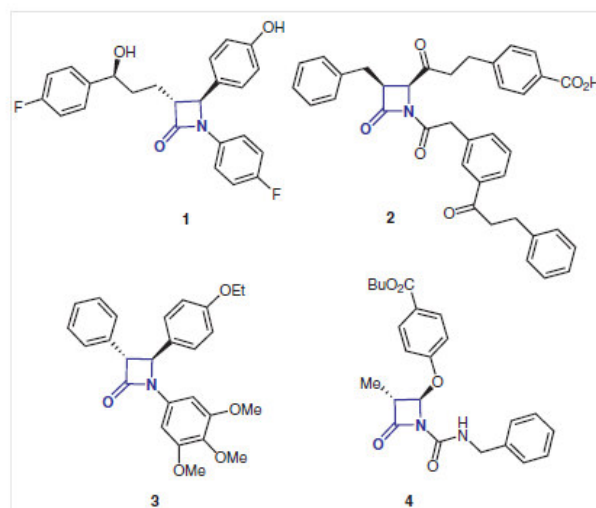
Published online: 28.05.2019

DOI: 10.1055/s-0037-1611851; Art ID: ss-2019-m0136-op

**Abstract** The synthesis of azetidin-2-ones with a completely heterogeneous catalysis is reported. The use of basic compounds as solid catalysts allowed for the synthesis of azetidin-2-ones under microwave irradiation without organic additives such as triethylamine. An excellent catalyst for this transformation was Mg-Al hydroxide (MAH). The present methodology offers the advantages of non-hazardous reaction conditions, short reaction times, high yields, and catalyst reusability. Different substitution groups were tested on the imines and acyl chlorides to explore the scope of the reaction. Unconventional N–C4 bond cleavage was detected in azetidin-2-ones. MAH was characterized by N<sub>2</sub> adsorption–desorption, X-ray diffraction (XRD), scanning electron microscopy (SEM), and high-resolution transmission electron microscopy (HR-TEM).

**Key words** heterogeneous catalyst, Mg-Al hydroxide, azetidin-2-ones, ring opening, microwave irradiation

Many antibiotics, including penicillin, have the azetidin-2-one ( $\beta$ -lactam) structure, which has been known in the field of medicinal chemistry since 1940.<sup>1,2</sup> Considerable research efforts have focused on this kind of heterocycle<sup>3</sup> to develop potent cholesterol absorption inhibitor **1**,<sup>4,5</sup> prostate-specific antigen inhibitor **2**,<sup>6,7</sup> antiproliferative agent **3** that acts by inhibition of tubulin polymerization,<sup>8–10</sup> and inhibitor **4** of the human cytomegalovirus protein<sup>11</sup> (Figure 1).



**Figure 1** Structures with an azetidine-2-one nucleus that have biological activity

Given the relevance of this structure, the development of new procedures for the creation of azetidin-2-one-based series of synthetic compounds should certainly be instrumental in the search for novel drugs. Several methodologies have been developed for the construction of four-membered nitrogen heterocycles.<sup>12–21</sup> The Staudinger synthesis, starting from ketene–imine, has been one the most popular

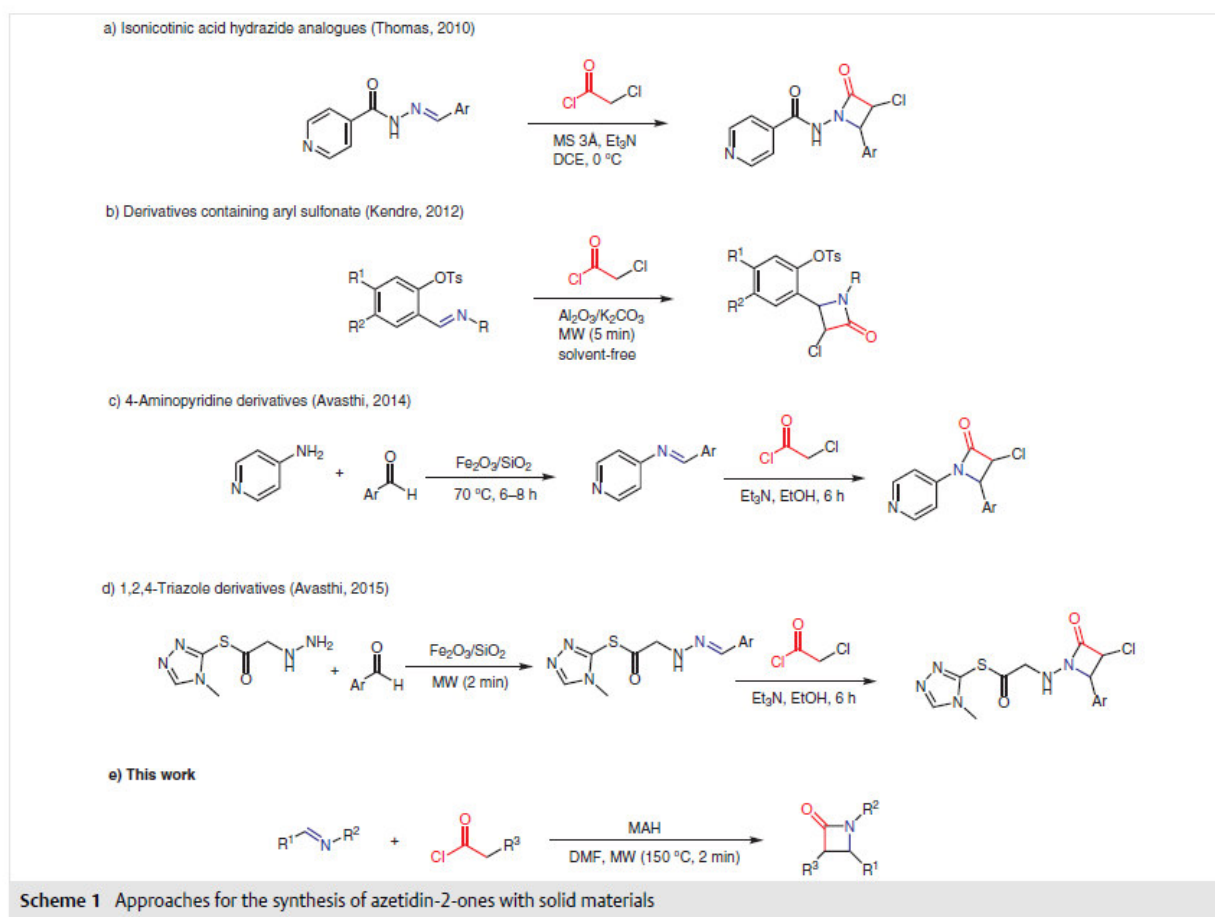
classical methods.<sup>22</sup> Among other methodologies are the [2+2] cycloaddition of isocyanates to vinyl ethers,<sup>23</sup> the ester or amide enolate-imine condensations,<sup>24</sup> and recently the Kinugasa reaction.<sup>25</sup> Each of these methodologies has been developed and implemented to improve selectivity, increase yield, and attain shorter reaction times. However, most of them are based on homogeneous catalysis with organic bases, representing an important drawback.

Heterogeneous catalysis is desirable in industry because the product purification process is simplified, in part by the ease of handling solid catalysts. Moreover, the catalysts can be recovered and reused.<sup>26–30</sup> Basic compounds such as  $\text{Al}_2\text{O}_3$ ,  $\text{MgO}$ , basic zeolites, and laminar hydroxides have been successfully employed in heterogeneous catalysis to achieve various organic transformations, including decarboxylation reactions,<sup>31</sup> pyranpyrazole synthesis,<sup>32</sup> methylation reactions,<sup>33</sup> and condensations.<sup>34</sup> In this context, extensive research on Mg–Al hydroxide (MAH) has led to its application in the synthesis of amides<sup>35</sup> and coumarins,<sup>36</sup> as well as in a variety of fundamental reactions: oxidation,<sup>37</sup> hydroxylation,<sup>38</sup> olefin epoxidation,<sup>39</sup> and transesterification.<sup>40</sup>

It is possible to synthesize azetidins in the presence of diverse solid materials, including MS 3A,<sup>41</sup>  $\text{Fe}_2\text{O}_3/\text{SiO}_2$ ,<sup>42,43</sup> and  $\text{Al}_2\text{O}_3$ <sup>44</sup> (Scheme 1).

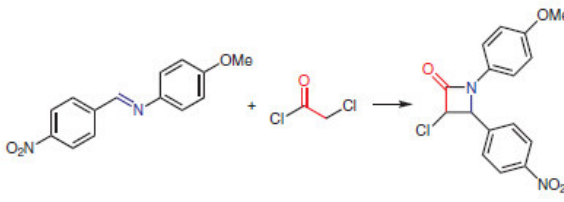
Azetidin-2-ones have been synthesized with inorganic materials and homogeneous catalysis, using compounds such as triethylamine<sup>45</sup> (Scheme 1a, c, d) and  $\text{K}_2\text{CO}_3$ <sup>44</sup> (Scheme 1b). To the best of our knowledge, their synthesis with a purely heterogeneous methodology has yet to be reported. We presently describe reactions between imines and acyl chlorides carried out with heterogeneous catalysis and microwave irradiation (Scheme 1e).

As a model system for optimizing the synthesis of azetidins, *N*-(4-nitrobenzylidene)-4-methoxyaniline (**5j**) and 2-chloroacetyl chloride (**6a**) were reacted under microwave irradiation (Table 1). Evaluation of various solvents, including MeCN, PhMe, DMF, and THF (Table 1, entries 1–4), all at 150 °C except the latter. Performing the reaction in MeCN or PhMe afforded the desired product in low yield (entries 1 and 3). With DMF (entry 4), a moderate yield was obtained for **7j** (65%). This compound was also achieved in a lower yield (37%) by reaction



acting **5j** and **6a** under neat conditions (entry 5). As a reference, triethylamine was used under similar conditions (entry 6), giving **7j** in a low yield (33%).

**Table 1** Optimization of the Synthesis of Azetidin-2-one **7j**<sup>a</sup>



Entry	<b>5j</b>			<b>6a</b>		<b>7j</b> ( <i>cis/trans</i> )	
	Solvent	Catalyst	Temp (°C)	Time (min)	Ratio <sup>b</sup> ( <i>cis/trans</i> )	Yield (%)	
1	MeCN	–	150	120	41/59	49	
2	THF	–	65	30	trace	trace	
3	PhMe	–	150	120	47/53	38	
4	DMF	–	150	150	46/54	65	
5	–	–	150	180	22/78	37	
6 <sup>c</sup>	DMF	Et <sub>3</sub> N	150	120	45/55	33	
7 <sup>d</sup>	DMF	MgO	150	120	52/48	61	
8 <sup>d</sup>	DMF	γ-Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	150	120	trace	trace	
9 <sup>d</sup>	DMF	MAH	150	120	53/47	76	
10 <sup>e</sup>	DMF	MAH	150	2	52/48	95	
11 <sup>e</sup>	DMF	MAH	100	2	52/48	50	
12 <sup>e</sup>	DMF	MAH	70	2	52/48	30	

<sup>a</sup> Reaction conditions: **5j** (0.2 mmol), **6a** (0.21 mmol), sealed vessel, and microwave irradiation.

<sup>b</sup> The *cis/trans* ratio was calculated from the <sup>1</sup>H NMR spectrum of the reaction crude and GC-MS.

<sup>c</sup> In open vessel with 10% mol of base.

<sup>d</sup> In open vessel with 10% w/w of inorganic material.

<sup>e</sup> In sealed vessel with 10% w/w of inorganic material.

The next step was the examination of catalytic materials (Table 1, entries 7–12), finding pure magnesium oxide (MgO, entry 7) slightly active and aluminum oxide (γ-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, entry 8) inactive. Testing MAH under the same reaction conditions increased the yield to 76% (entry 9), and then to 95% by shortening the reaction time from 2 hours to 2 minutes (entry 10). When conducting the reaction at different temperatures, a significantly reduced yield was observed below 150 °C (entries 11 and 12). Finally, the azetidin-2-one **7j** (entry 10) was purified by column chromatography with a hexane/EtOAc mixture.

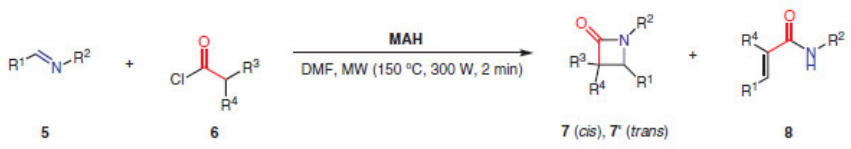
After optimizing the reaction conditions, the scope of the reaction was explored with a variety of imines (Table 2). The presence of an aromatic moiety did not affect the yield.

All the imines were excellent substrates regardless of the presence of electron-donating or electron-withdrawing groups on the benzene rings. The yields found with different derivatives of acetyl chloride depended on the electronegativity of the substituent at the α-position to the carbonyl group. With the presence of two chlorines, the transformation towards azetidin-2-one was quantitative (Table 2, entries 18–20). The yield decreased when using the acetyl chloride with an acetoxy group as a substituent. This transformation required prolonged reaction times (10 min), which led to the hydrolysis of the imine and the generation of by-products (entry 22).

There was also a low yield for entries 2, 5, 6, 8, 9, 11, and 15, attributed to ring-opened product **8** (discussed in detail later). A mixture of *cis/trans*-isomers was formed in all experiments, in agreement with the literature.<sup>46</sup> The *cis/trans* ratio was determined by NMR and GC-MS analysis of the reaction crude. Overall, slightly lower diastereoselectivity was observed for reactions with electron-donating groups on the *trans*-isomer. On the other hand, the presence of electron-withdrawing groups on the aryl moiety afforded the *cis*-isomer as the major product. Likewise, N-acetate- and N-hexanoate-substituted azetidin-2-ones were obtained in good yield and, surprisingly, with only one isomer (Table 2, entries 16 and 17). The structural description for the *cis*-isomer ( $J = -5.0$  Hz; dihedral angle 0°) and *trans*-isomer ( $J = -2.0$  Hz; dihedral angle 139.9°) is given as a coupling constant, provided by NMR and X-ray crystal structure analysis of product **7j** (Figure 2).

Another compound was isolated in some experiments. After characterization and confirmation by X-ray structural analysis (Figure 2c), it was identified as the ring-opened product (Figure 3). The well-known core reactivity of azetidin-2-one<sup>23</sup> owes itself to its strain energy, which results in four reactive positions on the nucleus of these compounds. Selectivity depends on the electronic effects of substituents and the reaction conditions. The cleavage of the N–C4 bond is typically carried out by hydrogenolysis when the C-4 substituent is an aryl group.<sup>47</sup> The photo-induced electron transfer methodology has been applied as well.<sup>48</sup> Cleavage is also found when the substituent is other than an aryl group, as in the reaction between 4-formyllactams and 2-(trimethylsilyl)thiazole.<sup>49</sup> The behavior observed presently is distinct from that reported previously. MAH herein catalyzed the ring opening, leading to different yields of the C4–N cleavage derivatives **8** (Figure 3). Unfortunately, no tendency was detected in the reaction conditions or for the electronic nature of substituents.

Table 2 Synthesis of Azetidin-2-ones 7 by Using Heterogeneous Catalysis with MAH



Entry	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Ratio <sup>a</sup> (cis/trans)	Yield (cis/trans, %) <sup>b</sup>	8 (%) <sup>c</sup>
1	Ph	Ph	H	Cl	7a (43/57)	40/52	n.d.
2	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	H	Cl	7b (40/60)	36/53	10
3	4-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	H	Cl	7c (55/45)	47/38	n.d.
4	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	H	Cl	7d (42/58)	39/54	n.d.
5	Ph	4-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	Cl	7e (49/51)	29/29	25
6	Ph	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	Cl	7f (43/57)	25/33	34
7	3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	Cl	7g (63/37)	55/32	n.d.
8	2-thienyl	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	Cl	7h (51/49)	22/22	39
9	2-furanyl	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	Cl	7i (0/0)	0/0	40
10	4-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	Cl	7j (59/41)	55/40	n.d.
11	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	Cl	7k (40/60)	46/31	12
12	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	Cl	7l (53/47)	46/40	n.d.
13	4-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	Br	7m (65/35)	55/0	n.d.
14	2,4-ClC <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	Cl	7n (74/26)	42/43	n.d.
15	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH=CH	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	Cl	7o (47/53)	26/32	38
16	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	MeO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub>	H	Cl	7p (0/100)	0/82	n.d.
17	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	MeO <sub>2</sub> C(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	H	Cl	7q (0/100)	0/80	n.d.
18	4-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Cl	Cl	7r (99)	91/0	0
19	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Cl	Cl	7s (99)	83/0	0
20	2,4-ClC <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Cl	Cl	7t (98)	89/0	0
21	2,4-ClC <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	Br	7u (55/45)	38/32	n.d.
22	4-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	OAc	7v (54/46)	12/10	n.d.

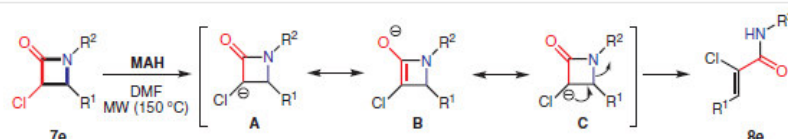
<sup>a</sup> The *cis/trans* ratio was ascertained by GC-MS analysis of the reaction crude.

<sup>b</sup> Isolated yield.

<sup>c</sup> n.d.: Not detected.

Thus, several experiments were performed to gain insight into the reactivity of azetidin-2-ones and MAH. A mixture of stereoisomers of **7e** (*cis/trans*) was used under the same reaction conditions (Table 2), monitoring reaction crudes with GC-MS. The analysis revealed that MAH induces the opening of the heterocycle to provide **8e** in moderate

yield (50%). A proposal for the mechanism is outline in Scheme 2. The basic characteristics of MAH are responsible for activating the  $\alpha$ -proton to the carbonyl group, which may be stabilized by resonance structures (A  $\leftrightarrow$  B) to later generate the ring-opened product.



Scheme 2 Azetidin-2-one ring opening catalyzed by MAH

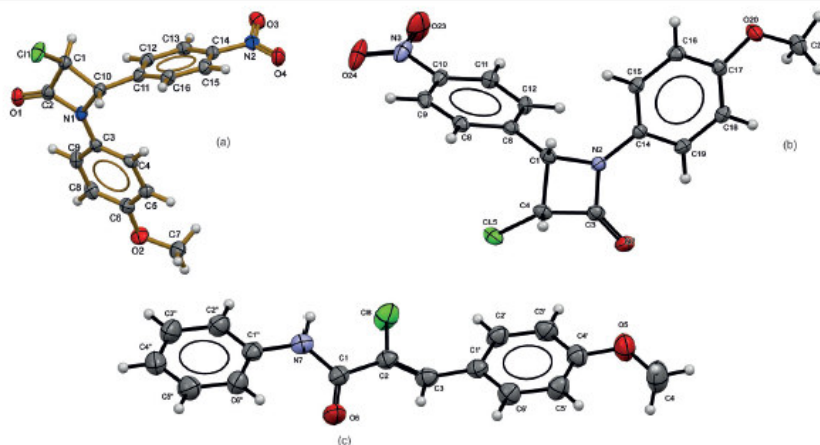


Figure 2 ORTEP drawing of compound **7j** for the: a) *trans*-isomer, b) *cis*-isomer, and c) ring-opened product **8b**

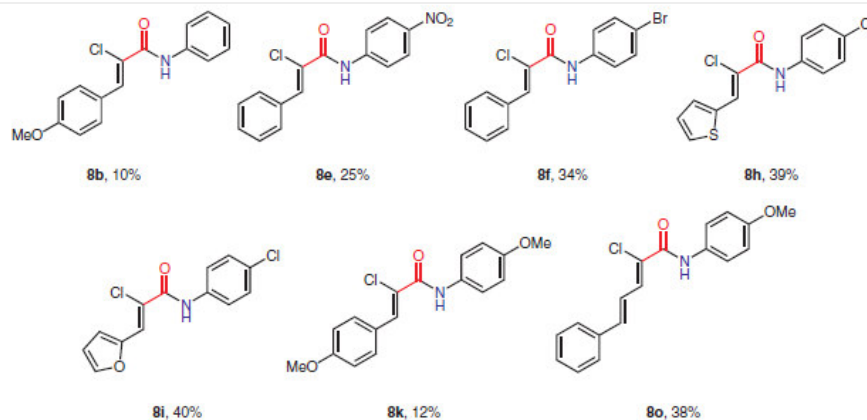
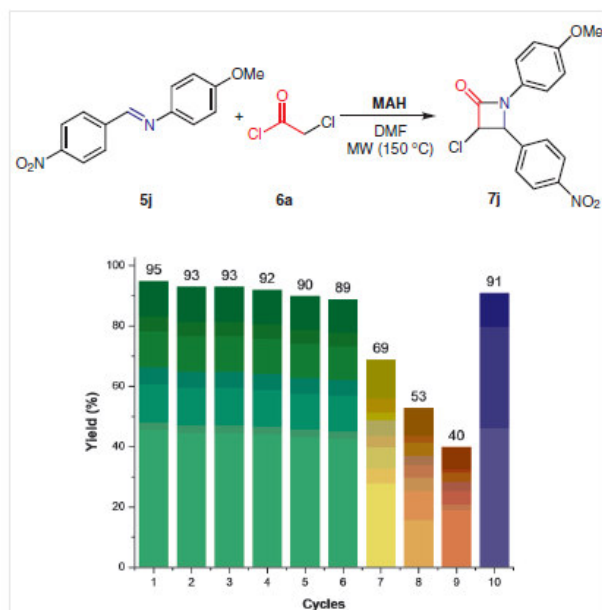


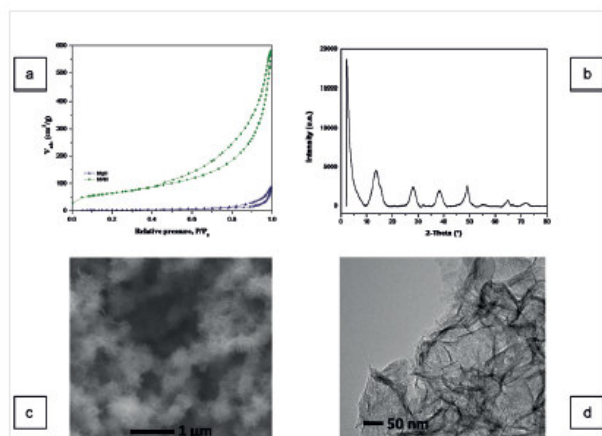
Figure 3 The products isolated and corresponding yield that resulted from the ring opening

The test of catalyst reuse was conducted with the imine **5j** (Scheme 3) under the previously established optimal conditions (*vide supra*). Once the first run was completed, the MAH catalyst was filtered in vacuo and then washed with dichloromethane. The recovered catalyst was reused directly (without the need for stove drying) in further cycles under the same conditions. The MAH catalyst could be recovered and reused up to 6 times without any significant loss of catalytic activity. According to the monitoring of the reaction crude by GC-MS, an 89% yield of **7j** was obtained on the 6th run (Scheme 3). The catalytic activity decreased dramatically by the 9th cycle, giving only a 40% yield. However, it could be recovered by washing the catalyst with water and drying it at 120 °C for 10 minutes, resulting in 91% yield.

The synthesis of MAH was carried out by the typical coprecipitation procedure.<sup>50</sup> The textural properties of MAH were characterized by N<sub>2</sub> physisorption analysis at 77 K (Figure 4a). The measured surface area of BET (232 m<sup>2</sup>/g) was superior to that of MgO (45 m<sup>2</sup>/g), with a pore volume of 0.60 cm<sup>3</sup>/g and a pore diameter of 7.5 nm. According to the powder X-ray analysis, the predominant phase in MAH is boehmite (JCPDS card 21-1307), which is an aluminum oxyhydroxide (Figure 4b). The scanning electron microscope (SEM) and transmission electron microscopy (TEM) analyses revealed that MAH had an amorphous character, a fibrillar shape, and a particle size under 1 μm (Figure 4c, d).



**Scheme 3** Recycling the MAH catalyst. Reagents and conditions: **5j** (0.2 mmol), **6a** (mmol), MAH (10% w/w), DMF (3 mL) in open vessel and microwave irradiation at 150 °C. The conversion was calculated from GC-MS of the reaction crude.



**Figure 4** MAH characterization by: a) an  $N_2$  adsorption–desorption graph, b) an X-ray diffractogram, and images from c) scanning electron microscopy (SEM) and d) transmission electron microscopy (TEM).

In conclusion, the use of heterogeneous catalysis with MAH resulted in the development of an efficient and environmentally benign strategy for synthesizing azetidin-2-one derivatives without the aid of organic bases. This methodology offers several advantages, including high yields, short reaction times, low cost, and a relatively clean reaction profile. The catalyst could be synthesized simply and recycled up to six times without any significant decrease in

activity. Subsequently, catalyst recovery was characterized by effortless regeneration of activity. Azetidin-2-one ring-opened products were formed through N–C4 bond cleavage promoted by the MAH catalyst.

Microwave irradiation was conducted in a Discover SP CEM microwave apparatus. The progress of the reaction was monitored by TLC (aluminum sheets, silica gel 60 F/UV<sub>254</sub>), using a hexane/EtOAc mixture as eluent. Visualization was carried out with UV light and  $I_2$ . The products were purified by column chromatography over silica gel (MN Kieselgel 60, 230–400 mesh).  $^1H$  and  $^{13}C$  NMR spectra were recorded on a Varian Gemini 200 MHz, Varian Gemini 300 MHz, or Bruker Ultrashield 500 and 600 MHz spectrometer in  $CDCl_3$ . Chemical shifts are reported in ppm, relative to TMS and  $CHCl_3$  as the internal standard. Melting points were determined on a digital Electrothermal 90100 melting point apparatus. High-resolution mass spectra (HRMS) were obtained with electrospray ionization on a Bruker QTOF mass spectrometer. X-ray data were collected on an Oxford Diffraction Gemini 'A' diffractometer with a CCD area detector.  $N_2$  physisorption samples were dried overnight at 120 °C, degassed at 200 °C under  $N_2$  flow for 3 h and examined at 77 K in Micromeritics Tristar II Plus 3030. The BET surface was measured in the relative pressure range of 0.05–0.3. Powder X-ray diffraction was obtained in a PANalytical X Pert Pro MRD diffractometer with  $Cu K\alpha$  radiation. Particle morphology was analyzed by TEM on a JEOL JEM-100S and by SEM on a JEOL 5900 LV.

$^1H$  and  $^{13}C$  NMR Spectra: For the numbering of carbon atoms, see the Supporting Information.

### Preparation of Catalysts; General Procedure

#### $\gamma-Al_2O_3$

$\gamma-Al_2O_3$  was synthesized by the precipitation method. A solution of  $Al_2(SO_4)_3 \cdot 17H_2O$  in deionized  $H_2O$  was prepared in a 1:12 mass/volume ratio. This solution was added dropwise into a 3 L glass reactor containing a mixture of deionized  $H_2O$  and  $NH_3$  gas at 70 °C. The suspension formed was filtered in vacuo and washed twice with a  $H_2O/NH_3$  mixture. The washed powder was dried at 110 °C for 12 h and calcined at 500 °C for 4 h under air at 5 °C/min.

#### MAH and MgO

MAH was prepared by the co-precipitation method. First,  $MgSO_4$  and  $Al_2(SO_4)_3$  were dissolved in deionized  $H_2O$  (200 mL) with an  $Mg/(Mg+Al)$  ratio of 0.75. The resulting solution was added dropwise, under constant stirring at 60 °C, into a 3-L glass reactor containing aq 0.5 M  $Na_2CO_3$  (500 mL) and the pH was adjusted to 11. Subsequently, the temperature was increased to 80 °C and stirring continued for 18 h. The solid formed was filtered in vacuo, washed with  $H_2O$ , and then dried at 80 °C for 2 h at 3 °C/min. MgO was prepared in a similar procedure.

#### Imines and Iminoesters **5**; General Procedure

In a 25 mL round-bottomed flask were mixed the corresponding aniline (4.0 mmol), aldehyde (4.4 mmol, 1.1 equiv), and MeOH (ca. 3.0 mL). The reaction mixture was irradiated by microwave energy in an open vessel (150 W) at 60 °C for 30 min. The reaction progress was monitored by TLC. Upon completion, the mixture was cooled to r.t. and MeOH was removed under reduced pressure. The pure product was precipitated with a DCM/hexane mixture (5:95).

**N-Benzylidenaniline (5a)**

Yellow solid; yield: 1.088 g (93%); mp 51–52 °C.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.28 (1 H, s, HC=N), 7.82–7.80 (2 H, m, H-8, H-12), 7.33–7.29 (5 H, m, H-2, H-6, H-9, H-10, H-11), 7.27–7.13 (3 H, m, H-3, H-4, H-5).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 160.5 (C=N), 152.2 (C-1), 136.4 (C-7), 131.6 (C-10), 129.4 (C-8, C-12), 129.1 (C-3, C-5), 129.0 (C-9, C-11), 126.2 (C-4), 121.2 (C-2, C-6).

Spectral data are consistent with the literature.<sup>51</sup>

**N-(4-Methoxybenzylidene)aniline (5b)**

White solid; yield: 1.224 g (90%); mp 61–62 °C.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.35 (1 H, s, HC=N), 7.84 (2 H, d, *J* = 8.8 Hz, H-8, H-12), 7.37 (2 H, t, *J* = 7.9 Hz, H-2, H-6), 7.20–7.15 (3 H, m, H-3, H-4, H-5), 6.95 (2 H, d, *J* = 8.8 Hz, H-9, H-11), 3.82 (3 H, s, OCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 162.3 (C-10), 159.7 (C=N), 152.4 (C-1), 130.6 (C-8, C-12), 129.3 (C-3, C-5), 129.2 (C-7), 125.6 (C-4), 120.9 (C-2, C-6), 114.2 (C-9, C-11), 55.4 (OCH<sub>3</sub>).

Spectral data are consistent with the literature.<sup>51</sup>

**N-(4-Nitrobenzylidene)aniline (5c)**

Orange oil; yield: 1.226 g (84%).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.51 (1 H, s, HC=N), 8.26 (2 H, d, *J* = 8.6 Hz, H-9, H-11), 8.03 (2 H, d, *J* = 8.6 Hz, H-8, H-12), 7.46–7.35 (2 H, m, H-2, H-6), 7.31–7.18 (3 H, m, H-3, H-4, H-5).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 157.4 (C=N), 150.9 (C-10), 149.3 (C-1), 141.6 (C-7), 129.4 (C-8, C-12), 129.4 (C-3, C-5), 127.1 (C-4), 124.0 (C-9, C-11), 121.1 (C-2, C-6).

Spectral data are consistent with the literature.<sup>52</sup>

**N-(4-Fluorobenzylidene)aniline (5d)**

Beige solid; yield: 1.114 g (87%); mp 45–46 °C.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.32 (1 H, s, HC=N), 7.83 (2 H, m, H-8, H-12), 7.38–7.31 (2 H, m, H-2, H-6), 7.21–7.14 (3 H, m, H-3, H-4, H-5), 7.11–7.06 (2 H, m, H-9, H-11).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 165.8 (*J* = 252.1 Hz, C-10), 158.8 (C=N), 151.9 (C-1), 132.7 (*J* = 3.0 Hz, C-7), 130.9 (*J* = 8.8 Hz, C-8, C-12), 129.3 (C-3, C-5), 126.1 (C-4), 121.0 (C-2, C-6), 115.9 (*J* = 22.0 Hz, C-9, C-11).

Spectral data are consistent with the literature.<sup>52</sup>

**N-(Benzylidene)-4-nitroaniline (5e)**

Golden solid; yield: 1.285 g (88%); mp 79–80 °C.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.51 (1 H, s, HC=N), 8.26 (2 H, d, *J* = 8.6 Hz, H-3, H-5), 8.03 (2 H, d, *J* = 8.6 Hz, H-2, H-6), 7.42–7.39 (2 H, m, H-8, H-12), 7.29–7.24 (3 H, m, H-9, H-10, H-11).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 157.4 (C=N), 150.9 (C-4), 149.3 (C-7), 141.6 (C-1), 129.4 (C-2, C-6), 129.4 (C-9, C-11), 127.1 (C-10), 124.0 (C-3, C-5), 121.1 (C-8, C-12).

**N-(Benzylidene)-4-bromoaniline (5f)**

Silver solid; yield: 1.529 g (91%); mp 65–66 °C.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.42 (1 H, s, HC=N), 7.93 (2 H, d, *J* = 7.5 Hz, H-3, H-5), 7.54–7.46 (5 H, m, H-8, H-9, H-10, H-11, H-12), 7.13 (2 H, d, *J* = 5.5 Hz, H-2, H-6).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 160.7 (C=N), 160.0 (C-1), 136.1 (C-7), 132.3 (C-3, C-5), 131.8 (C-10), 129.1 (C-8, C-12), 129.0 (C-9, C-11), 122.8 (C-2, C-6), 119.5 (C-4).

Spectral data are consistent with the literature.<sup>53</sup>

**N-(3-Chlorobenzylidene)-4-chloroaniline (5g)**

Green liquid; yield: 1.050 g (89%).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.31 (1 H, s, HC=N), 7.86 (1 H, s, H-8), 7.54 (1 H, ddd, *J* = 8.0, 2.1, 1.1 Hz, H-12), 7.44–7.38 (3 H, m, H-3, H-5, H-10), 7.38–7.29 (3 H, m, H-2, H-6, H-11).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 158.9 (C=N), 149.8 (C-1), 137.8 (C-7), 135.3 (C-9), 134.9 (C-10), 134.3 (C-4), 130.4 (C-11), 129.3 (C-3, C-5), 129.1 (C-8), 128.0 (C-12), 122.3 (C-2, C-6).

**N-(Thiophen-2-ylmethylene)-4-chloroaniline (5h)**

Brown solid; yield: 821.6 mg (79%); mp 72–73 °C.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.49 (1 H, s, HC=N), 7.48 (1 H, d, *J* = 4.8 Hz, H-9), 7.45 (1 H, d, *J* = 3.0 Hz, H-11), 7.30 (2 H, d, *J* = 8.4 Hz, H-3, H-5), 7.18–7.07 (3 H, m, H-2, H-6, H-10).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 153.3 (C=N), 149.9 (C-1), 142.6 (C-7), 132.7 (C-8), 131.5 (C-4), 130.8 (C-10), 129.3 (C-3, C-5), 127.9 (C-9), 122.4 (C-2, C-6).

Spectral data are consistent with the literature.<sup>51</sup>

**N-(Furan-2-ylmethylene)-4-chloroaniline (5i)**

Black oil; yield: 735.0 mg (76%).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.26 (1 H, s, HC=N), 7.62 (1 H, d, *J* = 1.7 Hz, H-9), 7.34 (2 H, d, *J* = 8.8 Hz, H-3, H-5), 7.17 (2 H, d, *J* = 8.7 Hz, H-2, H-6), 6.98 (1 H, d, *J* = 3.0 Hz, H-8), 6.57 (1 H, dd, *J* = 3.5, 1.8 Hz, H-9).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 151.9 (C-1), 149.8 (C-7), 148.0 (C=N), (C-7), 146.0 (C-9), 131.8 (C-4), 129.3 (C-3, C-5), 122.3 (C-2, C-6), 116.9 (C-11), 112.3 (C-10).

Spectral data are consistent with the literature.<sup>54</sup>

**N-(4-Nitrobenzylidene)-4-methoxyaniline (5j)**

Golden solid; yield: 1.175 g (94%); mp 131–132 °C.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.57 (1 H, s, HC=N), 8.30 (2 H, d, *J* = 8.3 Hz, H-9, H-11), 8.04 (2 H, d, *J* = 8.3 Hz, H-8, H-12), 7.30 (2 H, d, *J* = 8.4 Hz, H-2, H-6), 6.96 (2 H, d, *J* = 8.4 Hz, H-3, H-5), 3.85 (3 H, s, OCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 159.3 (C-4), 154.8 (C=N), 149.0 (C-10), 143.6 (C-1), 142.0 (C-7), 129.1 (C-8, C-12), 124.0 (C-9, C-11), 122.6 (C-2, C-6), 114.6 (C-3, C-5), 55.5 (OCH<sub>3</sub>).

Spectral data are consistent with the literature.<sup>52,53</sup>

**N-(4-Methoxybenzylidene)-4-methoxyaniline (5k)**

Olive green solid; yield: 1.049 g (89%); mp 145–146 °C.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.39 (1 H, s, HC=N), 7.82 (2 H, d, *J* = 4.9 Hz, H-8, H-12), 7.20 (2 H, d, *J* = 4.8 Hz, H-2, H-6), 6.94 (2 H, d, *J* = 5.5 Hz, H-3, H-5), 3.84 (3 H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.81 (3 H, s, OCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 162.0 (C=N), 158.0 (C-10), 145.2 (C-4), 130.3 (C-8, C-12), 129.5 (C-1), 122.1 (C-2, C-6), 114.4 (C-3, C-5), 114.2 (C-9, C-11), 55.5 (OCH<sub>3</sub>), 55.5 (OCH<sub>3</sub>).

Spectral data are consistent with the literature.<sup>52,53</sup>

**N-(4-Methoxybenzylidene)-4-chloroaniline (5l)**

Beige solid; yield: 881.6 mg (76%); mp 89–90 °C.



<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.29 (1 H, s, HC=N), 7.79 (2 H, d, *J* = 8.8 Hz, H-8, H-12), 7.29 (2 H, d, *J* = 8.6 Hz, H-3, H-5), 7.09 (2 H, d, *J* = 8.6 Hz, H-2, H-6), 6.98–6.89 (2 H, m, H-9, H-11), 3.81 (3 H, s, OCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 162.5 (C-10), 160.0 (C=N), 150.8 (C-1), 132.0 (C-4), 131.0 (C-8, C-12), 130.7 (C-3, C-5), 129.2 (C-7), 122.8 (C-2, C-6), 114.3 (C-9, C-11), 55.4 (OCH<sub>3</sub>).

Spectral data are consistent with the literature.<sup>55</sup>

#### ***N*-(2,4-Dichlorobenzylidene)-4-chloroaniline (5n)**

White solid; yield: 1.112 g (83%); mp 127–128 °C.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.82 (1 H, s, HC=N), 8.18 (1 H, d, *J* = 8.4 Hz, H-12), 7.45 (1 H, s, H-9), 7.36 (3 H, m, H-11, H-2, H-6), 7.18 (2 H, d, *J* = 7.7 Hz, H-5, H-4).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 156.0 (C=N), 150.0 (C-1), 138.0 (C-4), 136.7 (C-7), 132.4 (C-12), 131.7 (C-10), 129.9 (C-11), 129.6 (C-8), 129.5 (C-3, C-5), 127.9 (C-9), 122.6 (C-2, C-6).

#### ***N*-[(*E*)-Cinnamylidene]-4-methoxyaniline (5o)**

Silver solid; yield: 904.8 mg (78%); mp 119–120 °C.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.34–8.23 (1 H, m, HC=N), 7.52 (2 H, d, *J* = 7.3 Hz, H-8, H-12), 7.37 (2 H, t, *J* = 7.3 Hz, H-9, H-11), 7.33 (1 H, d, *J* = 7.1 Hz, H-14), 7.20 (2 H, d, *J* = 8.7 Hz, H-2, H-6), 7.09 (2 H, s, H-10, H-13), 6.91 (2 H, d, *J* = 8.7 Hz, H-3, H-5), 3.80 (3 H, s, OCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 159.5 (C=N), 158.4 (C-4), 144.6 (C-1), 143.1 (C-13), 135.8 (C-7), 129.4 (C-10), 128.9 (C-14), 128.8 (C-9, C-11), 127.4 (C-8, C-12), 122.3 (C-2, C-6), 114.5 (C-3, C-5), 55.5 (OCH<sub>3</sub>).

Spectral data are consistent with the literature.<sup>53</sup>

#### **Methyl *N*-[(4-Fluorobenzylidene)amino]acetate (5p)**

Amber oil; yield: 1.297 g (99%).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.25 (1 H, s, H-1'), 7.78–7.75 (2 H, m, H-3'), 7.13–7.06 (2 H, dt, *J* = 8.6, 1.7 Hz, H-4'), 4.40 (2 H, s, H-2), 3.77 (3 H, s, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 170.5 (C-1), 166.3 (*J* = 249.7 Hz, C-5'), 163.9 (C-1'), 132.1 (C-2'), 130.5 (*J* = 8.2 Hz, C-3'), 115.7 (*J* = 21.7 Hz, C-4'), 61.7 (C-2), 52.1 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

#### **Methyl *N*-[(4-Fluorobenzylidene)amino]hexanoate (5q)**

White oil; yield: 778.6 mg (86%).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 9.98 (1 H, s, H-1'), 7.94–7.91 (2 H, m, H-3'), 7.24–7.21 (2 H, m, H-4'), 3.66 (3 H, s, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.65 (2 H, s, H-6), 2.34 (2 H, t, *J* = 7.4 Hz, H-2), 1.84 (2 H, dt, *J* = 15.4, 7.7 Hz, H-3), 1.66 (2 H, dt, *J* = 15.2, 7.5 Hz, H-5), 1.45 (2 H, dt, *J* = 15.4, 7.8 Hz, H-4).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 190.5 (C-1), 173.9 (C-1'), 166.5 (*J* = 256.6 Hz, C-5'), 132.9 (*J* = 2.7 Hz, C-2'), 132.2 (*J* = 9.7 Hz, C-3'), 116.3 (*J* = 22.3 Hz, C-4'), 51.5 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 39.7 (C-6), 33.6 (C-2), 27.1 (C-5), 25.9 (C-4), 24.2 (C-3).

#### **3-Chloroazetididin-2-ones 7a–s and 8b–o; General Procedure**

The imine **5** (2 mmol), the solid catalyst (5% w/w), DMF (21.0 mmol, 10.5 equiv, ca. 1.8 mL), and acyl chloride **6** (2.4 mmol, 1.2 equiv) were placed in a 25 mL round-bottomed flask under N<sub>2</sub> atmosphere. The mixture was stirred at r.t. for 5 min and then irradiated by microwaves (300 W) in an open vessel at 180 °C for 2 min. The reaction progress was monitored by TLC and GC-MS. Upon completion of the reaction, the crude was extracted with DCM (3 × 10 mL) and the combined organic extracts were washed with H<sub>2</sub>O, and dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Af-

ter removing DCM under reduced pressure, the crude mixture was purified by column chromatography over 230–400 mesh SiO<sub>2</sub> and EtOAc/hexane (5:95) as eluent.

For catalyst recycling, the reaction mixture was filtered in vacuo before extraction and washed with DCM. For catalyst reactivation, it was additionally washed with H<sub>2</sub>O and stove-dried at 120 °C for 10 min.

#### ***cis*-3-Chloro-1,4-diphenylazetididin-2-one (7a)**

Orange crystals; yield: 284.4 mg (40%); mp 179–180 °C.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.41–7.35 (5 H, m, H-2', H-3', H-4'), 7.33–7.30 (3 H, m, H-2, H-4), 7.29–7.25 (2 H, m, H-3), 5.41 (1 H, d, *J* = 5.3 Hz, H<sub>a</sub>), 5.26 (1 H, d, *J* = 5.4 Hz, H<sub>b</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 161.2 (C=O), 136.8 (C-1), 132.7 (C-1'), 129.2 (C-3'), 128.7 (C-2'), 127.8 (C-3), 124.9 (C-4'), 120.2 (C-4), 117.6 (C-2), 60.8 (C<sub>b</sub>), 60.5 (C<sub>a</sub>).

HRMS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd for [C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>ClNO]<sup>+</sup>: 258.0685; found: 258.0681.

#### ***trans*-3-Chloro-1,4-diphenylazetididin-2-one (7a')**

Red oil; yield: 369.7 mg (52%).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.38–7.34 (5 H, m, H-2', H-3', H-4'), 7.29–7.27 (3 H, m, H-2, H-4), 7.26–7.21 (2 H, m, H-3), 5.00 (1 H, d, *J* = 1.9 Hz, H<sub>a</sub>), 4.58 (1 H, d, *J* = 1.9 Hz, H<sub>b</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 160.7 (C=O), 136.9 (C-1), 135.0 (C-1'), 129.5 (C-3'), 127.5 (C-2'), 126.2 (C-3), 124.9 (C-4'), 124.8 (C-4), 114.9 (C-2), 66.1 (C<sub>b</sub>), 63.3 (C<sub>a</sub>).

#### ***cis*-3-Chloro-4-(4-methoxyphenyl)-1-phenylazetididin-2-one (7b)**

Yellow crystals; yield: 245.2 mg (36%); mp 173–174 °C.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.32 (2 H, dd, *J* = 8.6, 1.1 Hz, H-2'), 7.27 (2 H, dd, *J* = 15.0, 2.8 Hz, H-2), 7.24 (2 H, d, *J* = 8.7 Hz, H-3), 7.13–7.07 (1 H, m, H-4), 6.93 (2 H, d, *J* = 8.7 Hz, H-3'), 5.37 (1 H, d, *J* = 5.3 Hz, H<sub>a</sub>), 5.24 (1 H, d, *J* = 5.3 Hz, H<sub>b</sub>), 3.81 (3 H, s, OCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 161.4 (C=O), 160.2 (C-4'), 136.8 (C-1), 130.7 (C-2'), 124.8 (C-4), 124.4 (C-1'), 120.1 (C-3), 117.6 (C-2), 114.1 (C-3'), 60.8 (C<sub>b</sub>), 60.5 (C<sub>a</sub>), 55.3 (OCH<sub>3</sub>).

#### ***trans*-3-Chloro-4-(4-methoxyphenyl)-1-phenylazetididin-2-one (7b')**

Yellow solid; yield: 360.9 mg (53%); mp 89–90 °C.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.30 (4 H, d, *J* = 8.7 Hz, H-2', H-2), 7.26–7.23 (2 H, m, H-3), 7.09–7.06 (1 H, m, H-4), 6.91 (2 H, d, *J* = 8.7 Hz, H-3'), 4.96 (1 H, d, *J* = 1.9 Hz, H<sub>a</sub>), 4.58 (1 H, d, *J* = 1.9 Hz, H<sub>b</sub>), 3.79 (3 H, s, OCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 160.9 (C=O), 160.5 (C-4'), 136.9 (C-1), 129.2 (C-2'), 127.5 (C-3), 124.8 (C-4), 120.3 (C-1'), 117.6 (C-2), 114.9 (C-3'), 65.8 (C<sub>b</sub>), 63.3 (C<sub>a</sub>), 55.4 (OCH<sub>3</sub>).

HRMS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd for [C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>ClNO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: 288.7508; found: 288.0778.

#### ***cis*-3-Chloro-4-(4-nitrophenyl)-1-phenylazetididin-2-one (7c)**

Red solid; yield: 314.4 mg (47%); mp 152–153 °C.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.26 (2 H, d, *J* = 8.7 Hz, H-3'), 7.50 (2 H, d, *J* = 8.6 Hz, H-2'), 7.33–7.25 (4 H, m, H-2, H-3), 7.18–7.11 (1 H, m, H-4), 5.55 (1 H, d, *J* = 5.4 Hz, H<sub>a</sub>), 5.36 (1 H, d, *J* = 5.4 Hz, H<sub>b</sub>).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 160.5 (C=O), 148.5 (C-4'), 140.2 (C-1'), 136.2 (C-1), 129.5 (C-2), 128.8 (C-2'), 125.4 (C-4), 124.0 (C-3'), 117.3 (C-3), 60.2 (C<sub>b</sub>), 59.9 (C<sub>a</sub>).

**trans-3-Chloro-4-(4-nitrophenyl)-1-phenylazetididin-2-one (7c')**

Red oil; yield: 254.2 mg (38%).

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.29–8.27 (2 H, m, H-3'), 7.59–7.58 (2 H, m, H-2'), 7.57–7.30 (2 H, m, H-2), 7.28–7.25 (2 H, m, H-3), 7.23–7.14 (1 H, m, H-4), 5.14 (1 H, d,  $J$  = 1.9 Hz, H<sub>a</sub>), 4.63 (1 H, d,  $J$  = 2.0 Hz, H<sub>b</sub>).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 159.9 (C=O), 148.6 (C-4'), 142.0 (C-1'), 136.3 (C-1), 129.5 (C-2), 127.1 (C-2'), 125.4 (C-4), 124.8 (C-3'), 117.4 (C-3), 64.9 (C<sub>b</sub>), 63.0 (C<sub>a</sub>).

HRMS (ESI+):  $m/z$  [M + H]<sup>+</sup> calcd for [C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>]<sup>+</sup>: 303.0536; found: 303.0530.

**cis-3-Chloro-4-(4-fluorophenyl)-1-phenylazetididin-2-one (7d)**

White solid; yield: 269.9 mg (39%); mp 174–175 °C.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.31–7.25 (6 H, m, H-2', H-2, H-3), 7.13–7.07 (3 H, m, H-3', H-4), 5.41 (1 H, d,  $J$  = 5.3 Hz, H<sub>a</sub>), 5.26 (1 H, d,  $J$  = 5.3 Hz, H<sub>b</sub>).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 162.2 ( $J$  = 248.4 Hz, C-4'), 161.1 (C=O), 136.6 (C-1), 129.6 ( $J$  = 8.4 Hz, C-2'), 129.3 (C-3), 128.5 ( $J$  = 2.8 Hz, C-1'), 125.0 (C-4), 117.5 (C-2), 115.8 ( $J$  = 21.9 Hz, C-3'), 60.5 (C<sub>b</sub>), 60.2 (C<sub>a</sub>).

HRMS (ESI+):  $m/z$  [M + H]<sup>+</sup> calcd for [C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>ClFNO]<sup>+</sup>: 276.0591; found: 276.0554.

**trans-3-Chloro-4-(4-fluorophenyl)-1-phenylazetididin-2-one (7d')**

Yellow solid; yield: 373.6 mg (54%); mp 117–118 °C.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.39–7.33 (2 H, m, H-2'), 7.29–7.22 (4 H, m, H-2, H-3), 7.12–7.05 (3 H, m, H-3', H-4), 5.01 (1 H, d,  $J$  = 1.8 Hz, H<sub>a</sub>), 4.58 (1 H, d,  $J$  = 1.9 Hz, H<sub>b</sub>).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 163.3 ( $J$  = 249.0 Hz, C-4'), 160.6 (C=O), 136.7 (C-1), 130.9 ( $J$  = 3.2 Hz, C-1'), 129.3 (C-3), 128.1 ( $J$  = 8.4 Hz, C-2'), 125.0 (C-4), 117.6 (C-2), 116.6 ( $J$  = 21.9 Hz, C-3'), 65.3 (C<sub>b</sub>), 63.2 (C<sub>a</sub>).

**cis-3-Chloro-1-(4-nitrophenyl)-4-phenylazetididin-2-one (7e)**

Red solid; yield: 194.0 mg (29%); mp 140–142 °C.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.26 (2 H, d,  $J$  = 8.7 Hz, H-3), 7.50 (2 H, d,  $J$  = 8.6 Hz, H-3'), 7.33–7.25 (4 H, m, H-2', H-2), 7.18–7.11 (1 H, m, H-4'), 5.55 (1 H, d,  $J$  = 5.4 Hz, H<sub>a</sub>), 5.36 (1 H, d,  $J$  = 5.4 Hz, H<sub>b</sub>).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 160.5 (C=O), 148.5 (C-4), 140.2 (C-1'), 136.2 (C-1), 129.5 (C-4'), 128.8 (C-3'), 125.4 (C-2), 124.0 (C-2'), 117.3 (C-3), 60.2 (C<sub>b</sub>), 59.9 (C<sub>a</sub>).

**trans-3-Chloro-1-(4-nitrophenyl)-4-phenylazetididin-2-one (7e')**

Red solid; yield: 194.0 mg (29%); mp 140–142 °C.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.16 (2 H, d,  $J$  = 9.1 Hz, H-3), 7.49–7.34 (7 H, m, H-2', H-3', H-4', H-2), 5.10 (1 H, d,  $J$  = 2.0 Hz, H<sub>a</sub>), 4.71 (1 H, d,  $J$  = 2.1 Hz, H<sub>b</sub>).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 161.3 (C=O), 144.1 (C-4), 141.8 (C-1), 133.9 (C-1'), 130.1 (C-4'), 129.8 (C-3'), 125.9 (C-2), 125.3 (C-2'), 117.5 (C-3), 66.7 (C<sub>b</sub>), 63.5 (C<sub>a</sub>).

HRMS (ESI+):  $m/z$  [M + H]<sup>+</sup> calcd for [C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>]<sup>+</sup>: 303.0536; found: 303.0497.

**cis-3-Chloro-1-(4-bromophenyl)-4-phenylazetididin-2-one (7f)**

Yellow solid; yield: 161.8 mg (25%); mp 179–180 °C.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.42–7.38 (5 H, m, H-3', H-4', H-3), 7.29–7.26 (2 H, m, H-2'), 7.20 (2 H, d,  $J$  = 8.8 Hz, H-2), 5.40 (1 H, d,  $J$  = 5.3 Hz, H<sub>a</sub>), 5.28 (1 H, d,  $J$  = 5.3 Hz, H<sub>b</sub>).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 161.1 (C=O), 135.7 (C-1), 132.3 (C-3), 132.1 (C-1'), 129.4 (C-4'), 128.8 (C-3'), 127.8 (C-2'), 119.1 (C-2), 117.8 (C-4), 60.9 (C<sub>b</sub>), 60.6 (C<sub>a</sub>).

HRMS (ESI+):  $m/z$  [M + H]<sup>+</sup> calcd for [C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>BrClNO]<sup>+</sup>: 335.9791; found: 335.9758.

**trans-3-Chloro-1-(4-bromophenyl)-4-phenylazetididin-2-one (7f')**

Red solid; yield: 213.5 mg (33%); mp 140–142 °C.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.40–7.38 (3 H, m, H-4', H-3), 7.35–7.33 (4 H, m, H-2', H-3'), 7.32–7.14 (2 H, m, H-2), 4.99 (1 H, d,  $J$  = 2.0 Hz, H<sub>a</sub>), 4.60 (1 H, d,  $J$  = 2.0 Hz, H<sub>b</sub>).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 160.7 (C=O), 135.8 (C-1), 134.5 (C-1'), 132.3 (C-3), 129.7 (C-4'), 129.6 (C-3'), 126.1 (C-2'), 119.1 (C-2), 117.8 (C-4), 66.2 (C<sub>b</sub>), 63.4 (C<sub>a</sub>).

**cis-3-Chloro-1-(4-chlorophenyl)-4-(3-chlorophenyl)azetididin-2-one (7g)**

White crystals; yield: 359.0 mg (55%); mp 177–178 °C.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.39–7.33 (2 H, m, H-3), 7.29–7.23 (4 H, m, H-5', H-2', H-2), 7.17 (1 H, d,  $J$  = 7.4 Hz, H-6'), 5.37 (1 H, d,  $J$  = 5.3 Hz, H<sub>a</sub>), 5.28 (1 H, d,  $J$  = 5.4 Hz, H<sub>b</sub>).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 160.8 (C=O), 135.0 (C-1'), 134.9 (C-1), 134.4 (C-3'), 130.3 (C-6'), 130.2 (C-4), 129.7 (C-2'), 129.5 (C-3), 127.9 (C-5'), 125.9 (C-4'), 118.6 (C-2), 60.5 (C<sub>b</sub>), 60.3 (C<sub>a</sub>).

**trans-3-Chloro-1-(4-chlorophenyl)-4-(3-chlorophenyl)azetididin-2-one (7g')**

Dark yellow liquid; yield: 208.9 mg (32%).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta$  = 7.40–7.35 (3 H, m, H-2', H-3), 7.26–7.20 (5 H, m, H-6', H-5', H-4', H-2), 4.96 (1 H, d,  $J$  = 1.9 Hz, H<sub>a</sub>), 4.62 (1 H, d,  $J$  = 2.0 Hz, H<sub>b</sub>).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 160.3 (C=O), 136.7 (C-1'), 135.7 (C-1), 135.0 (C-3'), 131.0 (C-6'), 130.4 (C-4), 130.0 (C-2'), 129.5 (C-3), 126.3 (C-5'), 124.1 (C-4'), 118.7 (C-2), 65.5 (C<sub>b</sub>), 63.3 (C<sub>a</sub>).

HRMS (ESI+):  $m/z$  [M + H]<sup>+</sup> calcd for [C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>3</sub>NO]<sup>+</sup>: 325.9906; found: 325.9878.

**cis-3-Chloro-1-(4-chlorophenyl)-4-(2-thiophen-2-yl)azetididin-2-one (7h)**

Yellow solid, yield: 147.9 mg (22%); mp 71–72 °C.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta$  = 7.39 (1 H, dd,  $J$  = 5.0, 1.2 Hz, H-3'), 7.32–7.27 (2 H, m, H-3), 7.27–7.22 (2 H, m, H-2), 7.12–7.09 (1 H, m, H-4'), 7.06 (1 H, dd,  $J$  = 5.0, 3.6 Hz, H-5'), 5.65 (1 H, d,  $J$  = 5.2 Hz, H<sub>a</sub>), 5.28 (1 H, d,  $J$  = 5.2 Hz, H<sub>b</sub>).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 160.9 (C=O), 135.3 (C-1'), 135.1 (C-1), 130.2 (C-4), 129.4 (C-3), 128.2 (C-3'), 127.4 (C-4'), 127.1 (C-5'), 118.7 (C-2), 61.2 (C<sub>b</sub>), 57.3 (C<sub>a</sub>).

**trans-3-Chloro-1-(4-chlorophenyl)-4-(2-thiophen-2-yl)azetididin-2-one (7h')**

Dark yellow solid, yield: 147.9 mg (22%); mp 95–96 °C.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ = 7.50 (1 H, d, *J* = 3.4 Hz, H-3'), 7.34–7.29 (2 H, m, H-3), 7.28–7.23 (2 H, m, H-2), 7.19 (1 H, d, *J* = 3.2 Hz, H-4'), 7.15 (1 H, dd, *J* = 5.0, 3.8 Hz, H-5'), 5.26 (1 H, d, *J* = 1.8 Hz, H<sub>a</sub>), 4.74 (1 H, d, *J* = 1.9 Hz, H<sub>b</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 159.9 (C=O), 136.6 (C-1'), 135.9 (C-1), 131.2 (C-4), 129.4 (C-3'), 129.2 (C-3), 128.9 (C-4'), 127.3 (C-5'), 121.5 (C-2), 64.0 (C<sub>b</sub>), 62.0 (C<sub>a</sub>).

HRMS (ESI+): *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd for [C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>NOS]<sup>+</sup>: 297.9860; found: 297.9837.

#### *cis*-3-Chloro-1-(4-methoxyphenyl)-4-(4-nitrophenyl)azetidin-2-one (7j)

Red crystals; yield: 357.1 mg (55%); mp 136–137 °C.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.25 (2 H, d, *J* = 8.4 Hz, H-3'), 7.49 (2 H, d, *J* = 8.6 Hz, H-2'), 7.22 (2 H, d, *J* = 9.0 Hz, H-2), 6.82 (2 H, d, *J* = 9.0 Hz, H-3), 5.53 (1 H, d, *J* = 4.9 Hz, H<sub>a</sub>), 5.35 (1 H, d, *J* = 5.2 Hz, H<sub>b</sub>), 3.75 (3 H, s, OCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 160.0 (C=O), 157.0 (C-4), 148.4 (C-1'), 140.4 (C-4'), 129.7 (C-1), 128.9 (C-2'), 123.9 (C-3'), 118.7 (C-2), 114.7 (C-3), 60.3 (C<sub>b</sub>), 60.0 (C<sub>a</sub>), 55.5 (OCH<sub>3</sub>).

HRMS (ESI+): *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd for [C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: 332.0564; found: 332.0825.

#### *trans*-3-Chloro-1-(4-methoxyphenyl)-4-(4-nitrophenyl)azetidin-2-one (7j')

Yellow crystals; yield: 259.7 mg (40%); mp 139–140 °C.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.26 (2 H, d, *J* = 8.7 Hz, H-3'), 7.58 (2 H, d, *J* = 8.7 Hz, H-2'), 7.19 (2 H, d, *J* = 9.0 Hz, H-2), 6.81 (2 H, d, *J* = 9.0 Hz, H-3), 5.12 (1 H, d, *J* = 1.6 Hz, H<sub>a</sub>), 4.64 (1 H, d, *J* = 1.8 Hz, H<sub>b</sub>), 3.75 (3 H, s, OCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 159.4 (C=O), 157.1 (C-4), 148.6 (C-1'), 142.2 (C-4'), 129.6 (C-1), 127.3 (C-2'), 124.7 (C-3'), 118.9 (C-2), 114.7 (C-3), 65.0 (C<sub>b</sub>), 63.0 (C<sub>a</sub>), 55.5 (OCH<sub>3</sub>).

#### *cis*-3-Chloro-1-(4-methoxyphenyl)-4-(4-methoxyphenyl)azetidin-2-one (7k)

White solid; yield: 302.9 mg (46%); mp 165–166 °C.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.26 (2 H, d, *J* = 9.1 Hz, H-2'), 7.22 (2 H, d, *J* = 8.7 Hz, H-2), 6.92 (2 H, d, *J* = 8.7 Hz, H-3), 6.79 (2 H, d, *J* = 9.1 Hz, H-3'), 5.32 (1 H, d, *J* = 5.2 Hz, H<sub>a</sub>), 5.22 (1 H, d, *J* = 5.2 Hz, H<sub>b</sub>), 3.81 (3 H, s, C<sub>4</sub>-OCH<sub>3</sub>), 3.74 (3 H, s, C<sub>4'</sub>-OCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 160.8 (C=O), 160.2 (C-4'), 156.7 (C-4), 130.3 (C-1'), 129.2 (C-2'), 124.5 (C-1), 118.9 (C-2), 114.4 (C-3), 114.1 (C-3'), 60.9 (C<sub>b</sub>), 60.6 (C<sub>a</sub>), 55.4 (C<sub>4</sub>-OCH<sub>3</sub>), 55.3 (C<sub>4'</sub>-OCH<sub>3</sub>).

#### *trans*-3-Chloro-1-(4-methoxyphenyl)-4-(4-methoxyphenyl)azetidin-2-one (7k')

White crystals; yield: 204.1 mg (31%); mp 112–113 °C.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.26 (2 H, d, *J* = 8.7 Hz, H-2'), 7.22 (2 H, d, *J* = 9.1 Hz, H-2), 6.90 (2 H, d, *J* = 8.7 Hz, H-3'), 6.76 (2 H, d, *J* = 9.1 Hz, H-3), 4.90 (1 H, d, *J* = 1.7 Hz, H<sub>a</sub>), 4.55 (1 H, d, *J* = 1.9 Hz, H<sub>b</sub>), 3.78 (3 H, s, C<sub>4</sub>-OCH<sub>3</sub>), 3.71 (3 H, s, C<sub>4'</sub>-OCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 160.5 (C=O), 160.2 (C-4'), 156.7 (C-4), 130.3 (C-1'), 127.5 (C-2'), 126.9 (C-1), 118.9 (C-2), 114.8 (C-3), 114.4 (C-3'), 65.9 (C<sub>b</sub>), 63.4 (C<sub>a</sub>), 55.3 (C<sub>4</sub>-OCH<sub>3</sub>), 55.2 (C<sub>4'</sub>-OCH<sub>3</sub>).

HRMS (ESI+): *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd for [C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>ClNO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>: 318.0897; found: 318.1517.

#### *cis*-3-Chloro-1-(4-chlorophenyl)-4-(4-methoxyphenyl)azetidin-2-one (7l)

White solid; yield: 301.5 mg (46%); mp 180–181 °C.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.24–7.09 (6 H, m, H-2', H-2, H-3), 6.85 (2 H, d, *J* = 8.4 Hz, H-3'), 5.28 (1 H, d, *J* = 5.1 Hz, H<sub>a</sub>), 5.17 (1 H, d, *J* = 5.2 Hz, H<sub>b</sub>), 3.74 (3 H, s, OCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 161.3 (C=O), 160.4 (C-4'), 135.3 (C-1), 130.0 (C-4), 129.3 (C-2'), 129.2 (C-3), 123.9 (C-1'), 118.8 (C-2), 114.2 (C-3'), 60.9 (C<sub>b</sub>), 60.7 (C<sub>a</sub>), 55.3 (OCH<sub>3</sub>).

#### *trans*-3-Chloro-1-(4-chlorophenyl)-4-(4-methoxyphenyl)azetidin-2-one (7l')

White solid; yield: 262.2 mg (40%); mp 164–165 °C.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.27 (2 H, d, *J* = 8.7 Hz, H-2), 7.23–7.18 (4 H, m, H-2', H-3), 6.93 (2 H, d, *J* = 8.7 Hz, H-3'), 4.95 (1 H, d, *J* = 1.9 Hz, H<sub>a</sub>), 4.60 (1 H, d, *J* = 1.9 Hz, H<sub>b</sub>), 3.81 (3 H, s, OCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 160.8 (C=O), 160.6 (C-4'), 135.3 (C-1), 130.0 (C-4), 129.3 (C-2'), 127.5 (C-3), 126.3 (C-1'), 118.8 (C-2), 114.9 (C-3'), 66.0 (C<sub>b</sub>), 63.4 (C<sub>a</sub>), 55.4 (OCH<sub>3</sub>).

HRMS (ESI+): *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> calcd for [C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>Na]<sup>+</sup>: 344.0221; found: 344.0289.

#### *cis*-3-Bromo-1-(4-methoxyphenyl)-4-(4-nitrophenyl)azetidin-2-one (7m)

Brown solid; yield: 404.8 mg (55%); mp 129–130 °C.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.25 (2 H, d, *J* = 8.4 Hz, H-3'), 7.49 (2 H, d, *J* = 8.6 Hz, H-2'), 7.22 (2 H, d, *J* = 9.0 Hz, H-2), 6.82 (2 H, d, *J* = 9.0 Hz, H-3), 5.53 (1 H, d, *J* = 4.9 Hz, H<sub>a</sub>), 5.35 (1 H, d, *J* = 5.2 Hz, H<sub>b</sub>), 3.75 (3 H, s, OCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 160.0 (C=O), 157.0 (C-4), 148.4 (C-1'), 140.4 (C-4'), 129.7 (C-1), 128.9 (C-2'), 123.9 (C-3'), 118.7 (C-2), 114.7 (C-3), 60.3 (C<sub>b</sub>), 60.0 (C<sub>a</sub>), 55.5 (OCH<sub>3</sub>).

HRMS (ESI+): *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd for [C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: 377.0137; found: 377.0095.

#### *cis*-3-Chloro-*N*-(4-chlorophenyl)-4-(2,4-dichlorobenzyl)azetidin-2-one (7n)

White crystals; yield: 266.4 mg (42%); mp 151–152 °C.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.52 (1 H, s, H-3'), 7.27 (5 H, m, H-5', H-3, H-2), 7.07 (1 H, d, *J* = 8.4 Hz, H-6'), 5.73 (1 H, d, *J* = 5.2 Hz, H<sub>a</sub>), 5.38 (1 H, d, *J* = 5.2 Hz, H<sub>b</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 160.8 (C=O), 135.8 (C-1'), 135.0 (C-1), 134.4 (C-4'), 130.6 (C-3'), 130.0 (C-4), 129.7 (C-2'), 129.3 (C-3), 129.1 (C-5'), 127.6 (C-2), 118.7 (C-6'), 60.2 (C<sub>b</sub>), 58.1 (C<sub>a</sub>).

#### *trans*-3-Chloro-1-(4-chlorophenyl)-4-(2,4-dichlorophenyl)azetidin-2-one (7n')

White crystals; yield: 272.8 mg (43%); mp 131–132 °C.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.52 (1 H, s, H-3'), 7.24 (5 H, m, H-5', H-3, H-2), 7.11 (1 H, d, *J* = 8.4 Hz, H-6'), 5.73 (1 H, s, H<sub>a</sub>), 5.38 (1 H, s, H<sub>b</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 160.4 (C=O), 136.0 (C-1'), 135.1 (C-1), 134.2 (C-4'), 130.9 (C-3'), 130.6 (C-4), 130.5 (C-2'), 129.7 (C-3), 128.2 (C-5'), 127.8 (C-2), 118.8 (C-6'), 62.7 (C<sub>b</sub>), 62.3 (C<sub>a</sub>).

#### *cis*-3-Chloro-1-(4-methoxyphenyl)-4-[(*E*)-styryl]azetidin-2-one (7o)

Brown solid; yield: 171.9 mg (26%); mp 122–123 °C.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.43 (2 H, dd,  $J$  = 16.5, 8.1 Hz, H-2), 7.35 (2 H, t,  $J$  = 7.3 Hz, H-5'), 7.31 (2 H, d,  $J$  = 7.2 Hz, H-4'), 6.88–6.81 (2 H, m, H-2', H-6'), 6.86–6.82 (2 H, m, H-3), 6.29 (1 H, dd,  $J$  = 15.9, 8.5 Hz, H-1'), 5.17 (1 H, d,  $J$  = 5.2 Hz,  $\text{H}_a$ ), 4.92 (1 H, dd,  $J$  = 8.4, 5.2 Hz,  $\text{H}_b$ ), 3.76 (3 H, s,  $\text{OCH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 164.4 (C=O), 156.8 (C-4), 137.5 (C-2'), 135.5 (C-3'), 130.8 (C-1), 128.8 (C-4', C-6'), 126.9 (C-5'), 123.1 (C-1'), 118.8 (C-2), 114.5 (C-3), 60.3 ( $\text{C}_b$ ), 59.8 ( $\text{C}_a$ ), 55.5 ( $\text{OCH}_3$ ).

HRMS (ESI+):  $m/z$  [M + H] $^+$  calcd for  $[\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClNO}_2]^+$ : 314.0948; found: 314.0910.

#### *trans*-3-Chloro-1-(4-methoxyphenyl)-4-[(*E*)-styryl]azetididin-2-one (7o')

White crystals; yield: 211.6 mg (32%); mp 120–121 °C.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.40–7.38 (4 H, m, H-5', H-2), 7.36–7.30 (3 H, m, H-4', H-6'), 6.90–6.87 (1 H, m, H-2'), 6.86–6.83 (2 H, m, H-3), 6.23 (1 H, dd,  $J$  = 15.9, 8.4 Hz, H-1'), 4.65 (1 H, d,  $J$  = 1.9 Hz,  $\text{H}_a$ ), 4.63 (1 H, ddd,  $J$  = 8.4, 1.9, 0.6 Hz,  $\text{H}_b$ ), 3.76 (3 H, s,  $\text{OCH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 159.9 (C=O), 156.8 (C-4), 136.4 (C-2'), 135.1 (C-3'), 130.7 (C-1), 128.9 (C-6'), 128.8 (C-4'), 126.9 (C-5'), 123.6 (C-1'), 118.9 (C-2), 114.5 (C-3), 65.3 ( $\text{C}_b$ ), 61.4 ( $\text{C}_a$ ), 55.5 ( $\text{OCH}_3$ ).

#### Methyl 2-[(*trans*-3-Chloro-4-(4-fluorophenyl)-4-oxoazetididin-1-yl]acetate (7p')

Yellow oil; yield: 570.6 mg (82%).

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.39–7.36 (2 H, m, H-2'), 7.14–7.11 (2 H, m, H-3'), 4.90 (1 H, d,  $J$  = 1.9 Hz,  $\text{H}_a$ ), 4.60 (1 H, d,  $J$  = 1.9 Hz,  $\text{H}_b$ ), 4.36 (1 H, d,  $J$  = 18.1 Hz, H-2 $\alpha$ , H-2 $\beta$ ), 3.72 (3 H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.58 (1 H, d,  $J$  = 18.0 Hz, H-2 $\alpha$ , H-2 $\beta$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 167.7 (C-1), 164.3 ( $J$  = 248.9 Hz, C-4'), 163.8 (C=O), 130.3 ( $J$  = 3.8 Hz, C-1'), 128.7 ( $J$  = 8.5 Hz, C-2'), 116.3 ( $J$  = 21.8 Hz, C-3'), 65.2 ( $\text{C}_b$ ), 63.5 ( $\text{C}_a$ ), 52.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 41.6 (C-2).

HRMS (ESI+):  $m/z$  [M + H] $^+$  calcd for  $[\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClFNO}_3]^+$ : 272.0489; found: 272.0461.

#### Methyl 6-[(*trans*-3-Chloro-4-(4-fluorophenyl)-4-oxoazetididin-1-yl]hexanoate (7q')

Yellow oil; yield: 521.7 mg (80%).

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.30 (2 H, dd,  $J$  = 8.6, 5.2 Hz, H-2'), 7.13 (2 H, t,  $J$  = 8.5 Hz, H-3'), 4.53 (1 H, d,  $J$  = 1.4 Hz,  $\text{H}_a$ ), 4.47 (1 H, d,  $J$  = 1.1 Hz,  $\text{H}_b$ ), 3.66 (3 H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.24–3.13 (2 H, m, H-6), 2.59 (2 H, t,  $J$  = 7.4 Hz, H-2), 1.70–1.55 (4 H, m, H-3, H-5), 1.52 (2 H, dt,  $J$  = 14.8, 7.4 Hz, H-4).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 173.8 (C-1), 161.7 (C=O), 160.3 ( $J$  = 246.4 Hz, C-4'), 131.0 ( $J$  = 2.6 Hz, C-1'), 128.4 ( $J$  = 8.4 Hz, C-2'), 116.4 ( $J$  = 21.9 Hz, C-3'), 65.4 ( $\text{C}_b$ ), 63.1 ( $\text{C}_a$ ), 51.6 ( $\text{OCH}_3$ ), 40.9 (C-6), 33.7 (C-2), 27.1 (C-5), 26.3 (C-4), 24.3 (C-3).

HRMS (ESI+):  $m/z$  [M + H] $^+$  calcd for  $[\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{ClFNO}_3]^+$ : 328.1115; found: 328.1078.

#### 3,3-Dichloro-1-(4-methoxyphenyl)-4-(4-nitrophenyl)azetididin-2-one (7r)

Yellow oil; yield: 651.9 mg (91%).

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.28 (2 H, d,  $J$  = 6.6 Hz, H-3'), 7.52 (2 H, d,  $J$  = 6.8 Hz, H-2'), 7.21 (2 H, d,  $J$  = 6.8 Hz, H-2), 6.84 (2 H, dd,  $J$  = 8.9, 2.1 Hz, H-3), 5.60 (1 H, s,  $\text{H}_b$ ), 3.76 (2 H, s,  $\text{OCH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 157.7 (C=O), 157.2 (C-4), 148.9 (C-4'), 138.9 (C-1'), 128.9 (C-2'), 128.6 (C-1), 124.3 (C-3'), 119.4 (C-2), 114.9 (C-3), 83.8 ( $\text{CCL}_2$ ), 72.9 ( $\text{C}_b$ ), 55.6 ( $\text{OCH}_3$ ).

HRMS (ESI+):  $m/z$  [M + H] $^+$  calcd for  $[\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4]^+$ : 366.0174; found: 366.0168.

#### 3,3-Dichloro-1,4-bis(4-methoxyphenyl)azetididin-2-one (7s)

White solid; yield: 605.8 mg (83%); mp 128–130 °C.

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.26 (4 H, dd,  $J$  = 12.9, 5.7 Hz, H-3, H-3'), 6.95 (2 H, d,  $J$  = 8.7 Hz, H-2), 6.82 (2 H, d,  $J$  = 9.0 Hz, H-2'), 5.45 (1 H, s,  $\text{H}_b$ ), 3.82 (3 H, s, C4'- $\text{OCH}_3$ ), 3.76 (3 H, s, C4- $\text{OCH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 160.8 (C=O), 158.0 (C-4'), 157.2 (C-4), 129.3 (C-2'), 129.2 (C-1), 123.5 (C-1'), 119.5 (C-2), 114.6 (C-3), 114.4 (C-3'), 84.6 ( $\text{CCL}_2$ ), 73.8 ( $\text{C}_b$ ), 55.5 (C4'- $\text{OCH}_3$ ), 55.4 (C4- $\text{OCH}_3$ ).

HRMS (ESI+):  $m/z$  [M + H] $^+$  calcd for  $[\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{NO}_3]^+$ : 350.0351; found: 351.0424.

#### 3,3-Dichloro-1-(4-chlorophenyl)-4-(2,4-dichlorophenyl)azetididin-2-one (7t)

Yellow oil; yield: 618.5 mg (89%).

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.48–7.43 (1 H, m, H-3'), 7.41 (2 H, d,  $J$  = 8.7 Hz, H-3), 7.31 (2 H, d,  $J$  = 5.6 Hz, H-5', H-6'), 7.20 (2 H, d,  $J$  = 8.7 Hz, H-2), 5.50 (1 H, s,  $\text{H}_b$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 158.4 (C=O), 134.9 (C-2'), 132.5 (C-3), 131.2 (C-1), 130.2 (C-3', C-4), 129.2 (C-5', C-6'), 127.8 (C-1'), 119.7 (C-2), 118.7 (C-4'), 84.2 ( $\text{CCL}_2$ ) 74.2 ( $\text{C}_b$ ).

#### cis-3-Bromo-1-(4-chlorophenyl)-4-(2,4-dichlorophenyl)azetididin-2-one (7u)

White solid; yield: 270.8 mg (38%); mp 186–187 °C.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.46–7.37 (3 H, m, H-3, H-3'), 7.30–7.24 (2 H, m, H-5', H-6'), 7.21 (2 H, d,  $J$  = 8.8 Hz, H-2), 5.39 (2 H, s,  $\text{H}_a$ ,  $\text{H}_b$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 161.1 (C=O), 135.9 (C-2'), 133.3 (C-1), 132.4 (C-3', C-6'), 129.5 (C-5'), 128.9 (C-3), 127.7 (C-4, C-4'), 119.1 (C-2), 117.8 (C-1'), 59.8 ( $\text{C}_a$ ), 50.4 ( $\text{C}_b$ ).

#### *trans*-3-Bromo-1-(4-chlorophenyl)-4-(2,4-dichlorophenyl)azetididin-2-one (7u')

Yellow oil; yield: 228.0 mg (32%).

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.44–7.39 (2 H, m, H-5', H-3'), 7.39–7.34 (3 H, m, H-3, H-6'), 7.17 (2 H, d,  $J$  = 8.8 Hz, H-2), 5.09 (1 H, s,  $\text{H}_a$ ), 4.64 (1 H, d,  $J$  = 1.9 Hz,  $\text{H}_b$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 160.7 (C=O), 136.0 (C-2'), 134.8 (C-1), 132.3 (C-3', C-6'), 129.8 (C-5'), 129.7 (C-3), 126.1 (C-4, C-4'), 119.1 (C-2), 117.8 (C-1'), 66.1 ( $\text{C}_a$ ), 50.1 ( $\text{C}_b$ ).

#### cis-1-(4-Methoxyphenyl)-2-(4-nitrophenyl)-4-oxoazetididin-3-yl Acetate (7v)

Orange oil; yield: 83.4 mg (12%).

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.23 (2 H, d,  $J$  = 8.8 Hz, H-3'), 7.50 (2 H, d,  $J$  = 8.7 Hz, H-2'), 7.23 (2 H, d,  $J$  = 9.0 Hz, H-2), 6.82 (2 H, d,  $J$  = 9.1 Hz, H-3), 6.00 (1 H, d,  $J$  = 5.0 Hz,  $\text{H}_a$ ), 5.45 (1 H, d,  $J$  = 5.0 Hz,  $\text{H}_b$ ), 3.76 (3 H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 1.74 (3 H, s,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ).



UNIVERSIDAD DE GUANAJUATO

POSGRADO EN QUÍMICA

# Aplicación de Materiales Catalíticos en Síntesis Orgánica

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

**DOCTOR EN CIENCIAS QUÍMICAS**

P R E S E N T A

**M.C. ADRIANA DEL CARMEN GALVÁN CABRERA**

Asesor: Dr. Merced Martínez Rosales

Co-asesor: Dr. Miguel Ángel Vázquez Guevara

**JULIO 2021**

**GUANAJUATO, GTO.**

---

# **Aplicación de Materiales Catalíticos en Síntesis Orgánica**

---

**M.C. Adriana del Carmen Galván Cabrera**

---

## CONSTANCIA DE APROBACIÓN

---

### Directores de Tesis

---

Dr. Merced Martínez Rosales

---

Dr. Miguel Ángel Vázquez Guevara

### Jurado

---

Dr. Jorge Armando Cervantes Jáuregui

---

Dr. David Cruz Cruz

---

Dr. José Luis Rico Cerda

---

Dr. Alberto Feliciano Carmona

---

Dr. José Antonio Guerra Contreras

---

Dra. Rosalba Fuentes Ramírez

---

## AGRADECIMIENTOS

---

A la Universidad de Guanajuato, institución donde realicé mis estudios de posgrado. Con especial atención a la División de Ciencias Naturales y Exactas y al Posgrado en Química.

A mis asesores de tesis, Dr. Merced Martínez Rosales y Dr. Miguel Ángel Vázquez Guevara por su apoyo y dirección.

A mi grupo de investigación por su compañía y asesoría en todo momento.

A los integrantes de mi comité tutorial, Dr. Jorge Armando Cervantes Jáuregui, Dr. Merced Martínez Rosales y Dr. Miguel Ángel Vázquez Guevara por su constante orientación.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por el apoyo económico otorgado, #551221/295092.

Al Laboratorio Nacional de Caracterización de Propiedades Físicoquímicas de Estructura Molecular (LACAPFEM), al Centro de Nanociencias y Micro y Nanotecnologías (CNMN) del Instituto Politécnico Nacional (IPN) y a la maestra Ma. Lourdes Palma Tirado (UNAM, Campus Juriquilla) por su apoyo en las técnicas de caracterización.



El presente trabajo se realizó en el Laboratorio de Síntesis Orgánica del Departamento de Química de la División de Ciencias Naturales y Exactas de la Universidad de Guanajuato bajo la dirección del Dr. Miguel Ángel Vázquez Guevara y Dr. Merced Martínez Rosales con el apoyo económico de los proyectos de investigación sectorial CONACYT-SENER #177007, CONACYT-CB #A1-S-27694, Laboratorio Nacional UG-UAA-CONACyT 299078 y DAIP-UGto # 034/2021.

---

## DEDICATORIAS

---

El presente trabajo de tesis involucra la interacción de dos áreas que amo, la ciencia de los materiales y la química orgánica. Realizar mis estudios de doctorado en un proyecto que se encuentra en medio ha sido gratificante y en ocasiones frustrante.

Primero, quiero dedicar este escrito a mi familia que ha esperado pacientemente y me ha apoyado incondicionalmente.

A mis compañeros de laboratorio por su tiempo y ayuda: María Inés, Julio, Santy, Luis Javier, Irene, Solano y Fercho.

A Lupita por confiar en mí como asesora.

A Pedro por estar a mi lado y motivarme.

A mis amigos Toño, Francisco, Dani, Charly, Jesús y Christopher.

A mis asesores Dr. Merced y Dr. Miguel.

ACGC

---

## RESUMEN

---

La síntesis orgánica es una rama de la química enfocada en la preparación de compuestos orgánicos mediante un conjunto de transformaciones químicas dirigidas. Un desafío prioritario y atemporal para los científicos en esta área, es el desarrollo de metodologías sintéticas más simples, eficientes y limpias que faciliten la obtención de moléculas cada vez más complejas. Esto implica, nuevos procedimientos con menos pasos de reacción (transformaciones one pot) en combinación con sistemas catalíticos homogéneos/heterogéneos/enzimáticos. Los catalizadores más recurrentes en síntesis orgánica son los homogéneos que proporcionan una interacción directa con los reactivos al encontrarse en la misma fase de reacción, esto se traduce en una mayor actividad y selectividad. No obstante, existen algunos aspectos negativos a considerar como la estabilidad; la contaminación de los productos obtenidos que toma importancia cuando el catalizador es metálico y el producto es de interés farmacológico; y la dificultad de recuperación del catalizador que impacta directamente en el costo y la sustentabilidad del proceso desarrollado. En este punto el desarrollo de metodologías sintéticas que incorporen materiales con propiedades catalíticas es fundamental desde una perspectiva verde. Una alternativa evidente es el uso de catalizadores heterogéneos que son en su mayoría sólidos fáciles de recuperar mediante filtración o decantación; sin embargo, la actividad y selectividad pueden verse afectadas fuertemente por la poca accesibilidad a los sitios activos, asimismo la lixiviación de las especies activas no está excluida. Una solución a los problemas antes mencionados es la heterogeneización que resulta de la síntesis o inmovilización de especies activas en la superficie o poros de un material sólido. El sistema resultante es un catalizador híbrido con las propiedades químicas de un catalizador homogéneo y las propiedades físicas de un catalizador heterogéneo.

El presente trabajo de tesis se basa en el desarrollo de materiales con propiedades catalíticas y su aplicación en la obtención de compuestos orgánicos; el cual se divide en dos partes.

### *Parte I. Inmovilización del heteropolíácido de Keggin $H_3PW_{12}O_{40}$ en sílices mesoporosas ordenadas*

Se describen las propiedades generales, reactividad y aplicaciones de los polioxometalatos (POMs). Posteriormente, se reporta la síntesis de catalizadores híbridos derivados de POMs, los cuales, se obtienen mediante la funcionalización de las sílices mesoporosas ordenadas, SBA-15 (hexagonal 2D) y MCF (hexagonal 3D), utilizando la metodología de grafting covalente con fragmentos de líquido iónico; seguida por la inmovilización del heteropolíácido de Keggin  $H_3PW_{12}O_{40}$  (HPW) por metátesis del anión. Se manejan cargas de HPW de 0.1-1.0 mm/g. Los catalizadores sintetizados se caracterizan por las técnicas adsorción-

desorción de N<sub>2</sub>, cuantificación de sitios ácidos, SEM-EDS, HR-TEM, SAXS, XRD, FT-IR, XPS, TGA, RMN del estado sólido CP-MAS de <sup>29</sup>Si, <sup>13</sup>C y <sup>31</sup>P. Finalmente, se explora la aplicabilidad de los sistemas catalíticos híbridos en síntesis orgánica: (1) síntesis de 2-amino-4*H*-piranos y su transformación en 2-piridonas bajo catálisis auto tándem (ATC); y (2) la activación de benzopiranos.

#### *Parte II. Síntesis de azetidín-2-onas monocíclicas en presencia de catalizadores heterogéneos*

Se reporta la síntesis de azetidín-2-onas en presencia de distintos catalizadores heterogéneos. El uso de catalizadores sólidos con propiedades básicas permite la síntesis de azetidín-2-onas o  $\beta$ -lactamas en ausencia de aditivos orgánicos como la trietilamina, esto en combinación con irradiación con microondas. Siendo el hidróxido de Mg-Al (MAH), un excelente catalizador para dicha transformación. La metodología desarrollada ofrece como ventajas tiempos de reacción cortos (2 min) y rendimientos altos (hasta 95%). El material MAH se reutiliza sin pérdida significativa en la actividad catalítica hasta seis ciclos de reacción, la cual puede regenerarse mediante lavados con agua y secado. Se evalúan los límites y alcances de la reacción con la variación de grupos funcionales tanto en iminas como en cloruros de acilo. Durante este estudio, se detectó la ruptura del enlace N-C4 en el núcleo de azetidín-2-onas que es poco convencional. El catalizador MAH se caracterizó por las técnicas de fisisorción de N<sub>2</sub>, difracción de rayos X (XRD), microscopía electrónica de barrido (SEM) y microscopía electrónica de transmisión de alta resolución (HR-TEM).

---

# CONTENIDO

---

## PARTE I. Inmovilización del Heteropoliácido de Keggin $H_3PW_{12}O_{40}$ en sílices mesoporosas ordenadas

1.	GENERALIDADES .....	1
1.1.	Polioxometalatos .....	1
1.1.1.	Historia.....	2
1.1.2.	Formación y estructura .....	2
1.1.3.	Propiedades .....	4
1.1.4.	Aplicación en catálisis.....	5
1.1.5.	Heterogeneización de especies activas con líquidos iónicos.....	7
2.	ANTECEDENTES .....	11
3.	OBJETIVOS .....	14
3.2.	General.....	14
3.3.	Específicos .....	14
4.	HIPÓTESIS.....	15
5.	JUSTIFICACIÓN.....	15
6.	METODOLOGÍA GENERAL.....	16
6.1.	Síntesis de los catalizadores híbridos .....	16
6.2.	Caracterización y evaluación catalítica.....	16
7.	CARACTERIZACIÓN DE LOS CATALIZADORES.....	17
7.1.	Fisisorción de nitrógeno.....	17
7.2.	Difracción de rayos X de polvos (XRD) .....	20
7.3.	Difracción de rayos X de ángulo bajo (SAXS) .....	21
7.4.	Microscopía electrónica de transmisión de alta resolución (HR-TEM) .....	22
7.5.	Microscopía electrónica de barrido con análisis elemental (SEM-EDS) .....	23
7.6.	Espectroscopía infrarroja (FT-IR).....	25
7.7.	Espectroscopía Fotoelectrónica de Rayos X (XPS).....	26
7.8.	Análisis termogravimétrico .....	29
7.9.	Resonancia Magnética Nuclear del Estado Sólido.....	30
8.	APLICACIÓN DE LOS CATALIZADORES HPW-MIM-OMS EN LA SÍNTESIS DE 2-PIRIDONAS.....	32

8.1.	<b>Generalidades</b> .....	33
8.1.1.	Importancia biológica de las piridonas .....	33
8.1.2.	Estructura y reactividad .....	34
8.1.3.	Métodos de síntesis.....	35
8.2.	<b>Multicatálisis y POMs</b> .....	38
8.3.	<b>Evaluación catalítica</b> .....	42
8.3.1.	Optimización de condiciones de reacción.....	42
8.3.2.	Evaluación de los límites y alcances de la reacción .....	45
8.3.3.	Síntesis one-pot de 2-piridonas en presencia de MCF-1.0 .....	47
8.3.4.	Recuperación y reutilización del sistema catalítico .....	50
8.4.	<b>Activación de 2-(trifluorometil)-2-hidroxi-2H-cromenos</b> .....	51
9.	<b>CONCLUSIONES</b> .....	55
10.	<b>PERSPECTIVAS</b> .....	56
11.	<b>EXPERIMENTACIÓN</b> .....	57
11.1.	<b>Métodos Generales</b> .....	57
11.2.	Protocolo general para la síntesis de SBA-15 .....	58
11.3.	Protocolo general para la síntesis de MCF .....	58
11.4.	<b>Funcionalización de SBA-15 y MCF</b> .....	59
11.4.1.	Síntesis del líquido iónico.....	59
11.4.2.	Funcionalización de las sílices SBA-15 y MCF con el IL (1).....	59
11.5.	Inmovilización del ácido fosfotúngstico en sílices funcionalizadas con líquidos iónicos .....	60
11.6.	Síntesis de 2-amino-4H-piranos .....	60
11.7.	Procedimiento general para la síntesis de 3-ciano-3,4-dihidro-2-piridonas (5a-r).....	66
11.8.	Procedimiento general para la síntesis one-pot de 3-ciano-3,4-dihidro-2-piridonas (5a-r) .....	66
<b>PARTE II. Síntesis de Azetidín-2-onas Monocíclicas en Presencia de Catalizadores Heterogéneos</b>		
1.	<b>GENERALIDADES</b> .....	75
1.1.	<b>Importancia biológica</b> .....	75
1.1.1.	$\beta$ -lactamas monocíclicas .....	76
1.2.	<b>Estructura y reactividad</b> .....	78
1.3.	<b>Relevancia sintética</b> .....	79
1.4.	<b>Métodos de síntesis</b> .....	80

1.4.1.	Síntesis de Staudinger.....	83
1.5.	Antecedentes.....	85
2.	OBJETIVOS.....	88
3.	HIPÓTESIS.....	89
4.	JUSTIFICACIÓN.....	89
5.	METODOLOGÍA GENERAL.....	90
6.	RESULTADOS.....	91
6.1.	Optimización.....	91
6.2.	Síntesis de materias primas: iminas e iminoésteres.....	95
6.3.	Límites y alcances de la reacción.....	96
6.4.	Reutilización del catalizador.....	99
6.5.	Caracterización de los catalizadores heterogéneos.....	100
7.	CONCLUSIONES.....	102
8.	PERPECTIVAS.....	103
9.	EXPERIMENTACIÓN.....	104
9.1.	Métodos Generales.....	104
9.2.	Protocolo general para la síntesis de $\gamma$ -Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> .....	105
9.3.	Protocolo general para la síntesis de MAH and MgO.....	105
9.4.	Procedimiento general para la síntesis de iminas e iminoésteres.....	105
9.5.	Procedimiento general para la síntesis de azetidín-2-onas.....	111

# ÍNDICE DE FIGURAS

## PARTE I. Inmovilización del Heteropoliácido de Keggin $H_3PW_{12}O_{40}$ en sílices mesoporosas ordenadas

Figura 1-1. Estructuras de algunos polioxometalatos. ....	Error! Bookmark not defined.
Figura 1-2. Proceso de formación de polioxometalatos y modos de compartición de los átomos de oxígeno: (a) a través de las esquinas, (b) a través de bordes y (c) a través de caras. ....	2
Figura 1-3. Heteropoliación de Keggin $\alpha-[XM_{12}O_{40}]^{n-}$ . ....	3
Figura 1-4. Metodologías utilizadas en la inmovilización o heterogeneización en sólidos porosos. ....	7
Figura 1-5. (a) Catálisis bifásica líquido-IL y catálisis de película de IL (b-f). ....	8
Figura 1-6. Familia de sílices mesoporosas ordenadas M41S. ....	9
Figura 1-7. Formación de las sílices mesoporosas ordenadas SBA-15 y MCF. ....	10
Figura 7-1. Isotermas de adsorción-desorción de $N_2$ para los materiales obtenidos a partir de la sílice mesoporosa ordenada SBA-15.....	18
Figura 7-2. Gráficas de distribución de tamaños de poro para SBA-15 y sus derivados, (a) adsorción y (b) desorción. ....	18
Figura 7-3. Isotermas de adsorción-desorción de $N_2$ de la sílice mesoporosa MCF y sus derivados. ....	19
Figura 7-4. Gráficas de distribución de tamaños de poro para MCF y sus derivados, (a) adsorción y (b) desorción. ....	19
Figura 7-5. Patrones de difracción de rayos X de los catalizadores SBA-1.0 y MCF-1.0 en comparación con los soportes puros, funcionalizados con líquidos iónicos y HPW. ....	20
Figura 7-6. Perfil de difracción de rayos de ángulo bajo (SAXS) de los soportes puros SBA-15 y MCF. ....	21
Figura 7-7. Microscopía electrónica de transmisión de alta resolución (HR-TEM) para SBA-15 pura. ....	22
Figura 7-8. Microscopía electrónica de transmisión de alta resolución (HR-TEM) para MCF pura. ....	22
Figura 7-9. SEM y SEM-EDS para los materiales derivados de SBA-15. ....	23
Figura 7-10. SEM y SEM-EDS para los materiales derivados de MCF. ....	24
Figura 7-11. Espectros infrarrojos de los catalizadores híbridos de SBA-15 (a) y MCF (b). ....	25
Figura 7-12. Tipos de oxígenos presentes en el heteropoliación de Keggin $H_3PW_{12}O_{40}$ . ....	26
Figura 7-13. Espectro XPS para MIM-SBA-15 y SBA-1.0. ....	27
Figura 7-14. Espectro XPS para MIM-MCF y MCF-1.0. ....	28
Figura 7-15. TGA para los soportes y catalizadores sintetizados. ....	29
Figura 7-16. Espectro de CP-MAS RMN de $^{29}Si$ en estado sólido de los soportes y catalizadores derivados de SBA-15 (a) y MCF (b). ....	30



Figura 7-17. Espectro de CP-MAS RMN de $^{13}\text{C}$ en estado sólido de los soportes y catalizadores derivados de SBA-15 (a) y MCF (b). .....	31
Figura 7-18. Espectro de CP-MAS RMN de $^{31}\text{P}$ en estado sólido de los soportes y catalizadores derivados de SBA-15 (a) y MCF (b). .....	31
Figura 8-1. Importancia biológica del núcleo de 2-piridona. ....	33
Figura 8-2. Equilibrio tautomérico y estructuras resonantes de la 2-piridona. ....	34
Figura 8-3. Funcionalización de 2-piridonas. ....	34
Figura 8-4. Clasificación de sistemas multicatalíticos. ....	38
Figura 8-5. Taxonomía de la catálisis en cascada. ....	39
Figura 8-6. Catálisis auto tándem (ATC). ....	39
Figura 8-7. Combinación de ácidos de Brønsted y oxidantes en la síntesis de heterociclos. ....	40
Figura 8-8. Síntesis de 2-piridonas mediante una secuencia ácido-oxidante. ....	41
Figura 8-9. Reutilización del catalizador MCF-1.0 en la síntesis de 2-piridonas. ....	50
Figura 8-10. Diagrama ORTEP del compuesto <b>9a</b> . ....	52
Figura 8-13. Mecanismo propuesto para la formación de bases de Schiff en presencia del catalizador MCF-1.0. ....	53
Figura 8-14. Reutilización del catalizador MCF-1.0 en la síntesis de 9b. ....	54
<b>PARTE II. Síntesis de Azetidín-2-onas Monocíclicas en Presencia de Catalizadores Heterogéneos</b>	
Figura 1-1. Estructura de $\beta$ -lactamas bicíclicas y tricíclicas con actividad biológica como antibióticos. ....	75
Figura 1-2. Importancia biológica de las azetidín-2-onas. ....	76
Figura 1-3. Derivados carbonílicos de azetidina. ....	78
Figura 1-4. Catalizadores nucleofílicos utilizados en la síntesis de $\beta$ -lactamas. ....	86
Figura 6-1. Espectro de RMN $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) del intermedio de N-acilación. ....	92
Figura 6-2. Espectros de RMN $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de la reacción entre <b>5j</b> y cloruro de cloroacetilo en presencia de $\text{Et}_3\text{N}$ a 1.5 h y 3.0 h. ....	93
Figura 6-3. Espectros de RMN $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de los isómeros <i>cis</i> y <i>trans</i> de la azetidín-2-ona <b>7j</b> . ....	94
Figura 6-4. Diagrama ORTEP del compuesto <b>7j</b> : (a) isómero <i>trans</i> y (b) isómero <i>cis</i> . ....	94
Figura 6-5. Diagrama ORTEP del compuesto de apertura del enlace N-C4 del compuesto <b>7b</b> . ....	98
Figura 6-6. Productos de apertura de azetidín-2-onas a través del enlace N-C4 catalizada por el MAH. ....	98
Figura 6-7. Isotermas de adsorción-desorción de $\text{N}_2$ de los catalizadores heterogéneos. ....	100
Figura 6-8. (a) Microscopía SEM y (b) TEM de MAH. ....	101
Figura 6-9. Patrones de difracción de rayos X de los materiales (a) MAH, (b) $\text{MgO}$ y (c) $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ . ....	101

# ÍNDICE DE ESQUEMAS

## PARTE I. Inmovilización del Heteropoliácido de Keggin $H_3PW_{12}O_{40}$ en sílices mesoporosas ordenadas

Esquema 6-1. Síntesis de catalizadores híbridos HPW. ....	16
Esquema 8-1. Síntesis de 2-piridonas utilizando reacciones de multicomponentes (MCRs).....	35
Esquema 8-2. Síntesis de 2-piridonas mediante la transformación de heterociclos. ....	37
Esquema 8-3. Transformación directa del 4 <i>H</i> -pirano <b>4c</b> en la 2-piridona <b>5c</b> en presencia de MCF-1.0. ....	44
Esquema 8-4. Transformación de 4 <i>H</i> -piranos de la serie 3.....	46
Esquema 8-5. Síntesis de derivados de 2-amino-4 <i>H</i> -piranos en presencia de polioxometalatos. ....	47

## PARTE II. Síntesis de Azetidin-2-onas Monocíclicas en Presencia de Catalizadores Heterogéneos

Esquema 1-1. Relevancia del núcleo de azetidin-2-ona en síntesis orgánica.....	79
Esquema 1-2. Estrategias sintéticas de azetidin-2-onas. ....	80
Esquema 1-3. Cicloadición de cetenas de Staudinger.....	83
Esquema 1-4. Rutas mecanísticas propuestas para la formación de $\beta$ -lactamas mediante la cicloadición de cetenas e iminas.....	84
Esquema 1-5. Periselectividad en la cicloadición de iminas $\alpha$ , $\beta$ -insaturadas y cetenas.....	85
Esquema 1-6. Síntesis de $\beta$ -lactamas en presencia de materiales. ....	87
Esquema 5-1. Metodología general para la síntesis de azetidin-2-onas. ....	90
Esquema 6-1. Apertura del anillo de azetidin-2-ona catalizada por MAH.....	98
Esquema 6-2. Reutilización del catalizador MAH. Condiciones de reacción: <b>5j</b> (0.2 mmol), <b>6a</b> (0.21 mmol), MAH 10% (p/p), DMF (3.0 mL) en sistema abierto (150 °C, 300 W, 2 min). La conversión fue calculada a partir del análisis de los crudos de reacción por GC-MS. ....	99

# ÍNDICE DE TABLAS

## PARTE I. Inmovilización del Heteropoliácido de Keggin $H_3PW_{12}O_{40}$ en sílices mesoporosas ordenadas

Tabla 1-1. Catalizadores híbridos basados en POMs y materiales organofuncionalizados. ....	12
Tabla 7-1. Propiedades texturales de los soportes y catalizadores sintetizados determinadas por la técnica de fisisorción de $N_2$ . ....	17
Tabla 8-1. Optimización de la síntesis de 2-piridonas a partir de 2-amino-4H-piranos. ....	43
Tabla 8-2. Síntesis de 2-amino-4H-piranos (3a-3l). ....	45
Tabla 8-3. Síntesis de 2-piridonas a partir de la transformación de 2-amino-4H-piranos bajo catálisis auto tándem (ATC).....	46
Tabla 8-4. Síntesis de 2-piridonas a partir de sus componentes en un proceso one-pot catalizada por MCF-1.0 .....	49
Tabla 8-5. Transformación de benzopiranos en presencia de MCF-1.0 .....	51
Tabla 8-6. Límites y alcances de la reacción. ....	52

## PARTE II. Síntesis de Azetidin-2-onas Monocíclicas en Presencia de Catalizadores Heterogéneos

Tabla 1-1. Relevancia biológica de algunas 3-cloroazetidin-2-onas. ....	77
Tabla 6-1. Reacción modelo para la síntesis de azetidin-2-onas. ....	91
Tabla 6-2. Síntesis de iminas bajo irradiación con microondas. ....	95
Tabla 6-3. Síntesis de azetidin-2-onas: límites y alcances de la reacción. ....	97
Tabla 6-4. Propiedades texturales de los catalizadores heterogéneos utilizados. ....	100

## LISTA ABREVIACIONES Y ACRÓNIMOS

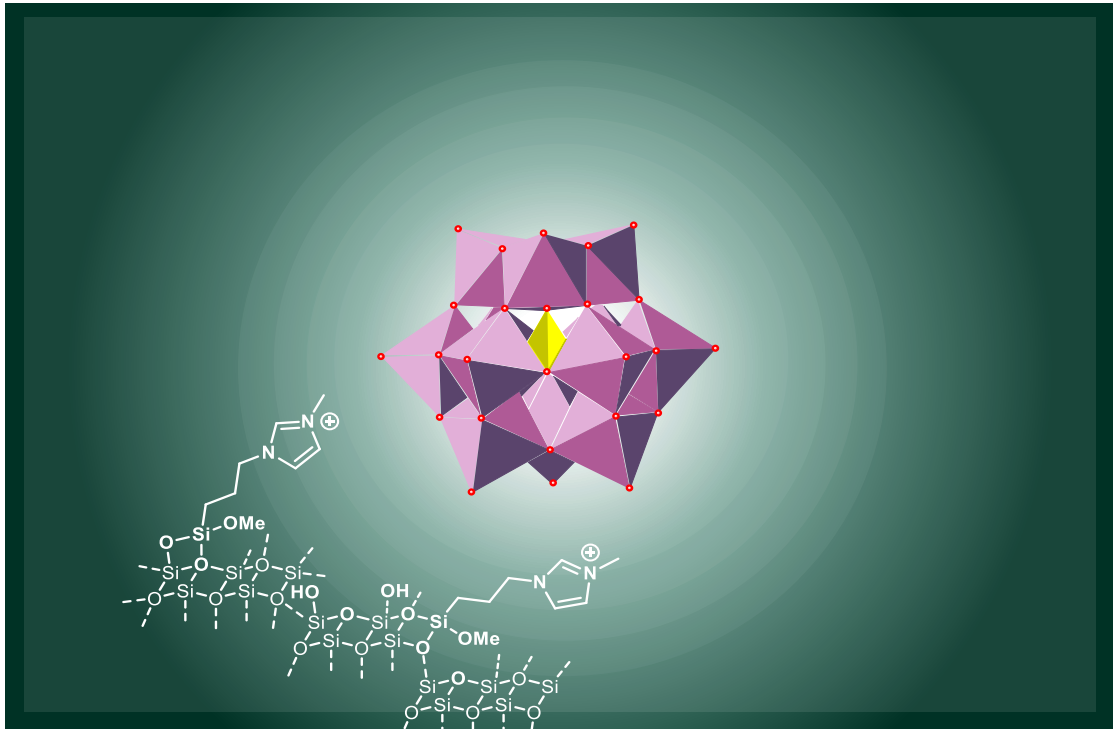
<b>APTES</b>	3-aminopropiltriétoxissilano
<b>CDCl<sub>3</sub></b>	Cloroformo deuterado
<b>CPTMS</b>	3-cloropropiltrimetoxissilano
<b>C<sub>sa</sub></b>	Concentración de sitios ácidos, meqg <sup>-1</sup>
<b>DCE</b>	Dicloroetano
<b>DCM</b>	Diclorometano
<b>DMF</b>	<i>N, N</i> -dimetilformamida
<b>DMSO-<i>d</i><sub>6</sub></b>	Dimetilsulfóxido deuterado
<b>D<sub>p</sub></b>	Diámetro de poro, nm
<b>DSC</b>	Calorimetría diferencial de barrido
<b>EDS</b>	Espectroscopía de energía dispersiva
<b>AcOEt</b>	Acetato de etilo
<b>EtOH</b>	Etanol
<b>FTIR</b>	Espectroscopía infrarroja
<b>HPA</b>	Heteropolianión/ heteropoliácido
<b>HPA</b>	Heteropoliácido, heteropolianión
<b>HPMo</b>	H <sub>3</sub> PMo <sub>12</sub> O <sub>40</sub> , ácido fosfomolibdico
<b>HPW</b>	H <sub>3</sub> PW <sub>12</sub> O <sub>40</sub> , ácido fosfotúngstico
<b>HR-TEM</b>	Microscopía electrónica de transmisión de alta resolución
<b>IL</b>	Líquido iónico
<b>IPA</b>	Isopoliácido,
<b>MAH</b>	Hidróxido de aluminio y magnesio
<b>MCF</b>	Mesocelular silica foam
<b>MCM</b>	Mobil composition of matter
<b>MeCN</b>	Acetonitrilo
<b>MeOH</b>	Metanol
<b>MIM</b>	Metilimidazolio
<b>MO</b>	Óxido metálico
<b>MW</b>	Microondas
<b>Ox</b>	Oxidación, oxidante
<b>PhMe</b>	Tolueno
<b>POM</b>	Polioxometalato
<b>rt</b>	Temperatura ambiente
<b>SBA</b>	Santa Barbara amorphous/Santa Barbara acids
<b>SEM</b>	Microscopía electrónica de barrido
<b>TEOS</b>	Tetraetilortosilicato
<b>TGA</b>	Análisis termogravimétrico
<b>TMB</b>	1,3,5-trimetilbenceno, Mesitileno
<b>V<sub>p</sub></b>	Volumen de poro, cm <sup>3</sup> g <sup>-1</sup>
<b>XPS</b>	Espectroscopía fotoelectrónica de rayos X
<b>XRD</b>	Difracción de rayos X

---

## INTRODUCCIÓN

---

La síntesis orgánica es una rama de la química enfocada en la preparación de compuestos orgánicos mediante un conjunto de transformaciones químicas dirigidas. Un desafío prioritario y atemporal para los científicos en esta área, es el desarrollo de metodologías sintéticas más simples, eficientes y limpias que faciliten la obtención de moléculas cada vez más complejas. Esto implica, nuevos procedimientos con menos pasos de reacción (transformaciones one pot) en combinación con sistemas catalíticos homogéneos/heterogéneos/enzimáticos. Los catalizadores más recurrentes en síntesis orgánica son los homogéneos que proporcionan una interacción directa con los reactivos al encontrarse en la misma fase de reacción, esto se traduce en una mayor actividad y selectividad. No obstante, existen algunos aspectos negativos a considerar como la estabilidad; la contaminación de los productos obtenidos que toma importancia cuando el catalizador es metálico y el producto es de interés farmacológico; y la dificultad de recuperación del catalizador que impacta directamente en el costo y la sustentabilidad del proceso desarrollado. Una alternativa evidente pudiera ser el uso de catalizadores heterogéneos que son en su mayoría sólidos fáciles de recuperar mediante filtración o decantación; sin embargo, la actividad y selectividad pueden verse afectadas fuertemente por la poca accesibilidad a los sitios activos, asimismo la lixiviación de las especies activas no está excluida. Una alternativa a los problemas antes mencionados es la heterogeneización que resulta de la síntesis o inmovilización de especies activas en la superficie o poros de un material sólido. El sistema resultante es un catalizador híbrido con las propiedades químicas de un catalizador homogéneo y las propiedades físicas de un catalizador heterogéneo.



PARTE I

---

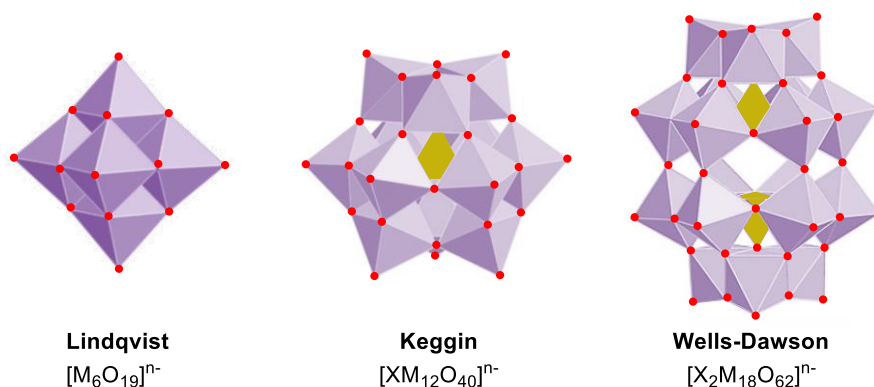
## Inmovilización del heteropoliácido de Keggin H<sub>3</sub>PW<sub>12</sub>O<sub>40</sub> en sílices mesoporosas ordenadas

---

## 10. GENERALIDADES

### 10.6. Polioxometalatos

Los polioxometalatos (POMs) son clústeres aniónicos discretos, formados por unidades de óxido metálico ( $\text{MO}_x$ ,  $x=4-7$ ) de metales de transición tempranos ( $M= \text{V}, \text{Nb}, \text{Ta}, \text{Mo}, \text{W}$ ) en sus estados de oxidación más altos y oxígeno, **Figura 1-1**. Las estructuras fascinantes de los POMs poseen una superficie rica en oxígeno y propiedades modulables como tamaño, composición, densidad de carga, potencial redox y fuerza ácida. Además de alta estabilidad térmica en el estado sólido, solubilidad en disolventes polares y no polares, así como capacidad de almacenamiento de electrones/protones. Por ello, los POMs han encontrado aplicación en el área de síntesis orgánica,<sup>186</sup> fotocatalisis,<sup>187</sup> celdas solares sensibilizadas con colorante,<sup>188</sup> degradación de contaminantes orgánicos,<sup>189</sup> captura y conversión de  $\text{CO}_2$ ,<sup>190</sup> oxidación de agua,<sup>191</sup> bloques de construcción en química supramolecular<sup>192</sup> e incluso como metalodrogas con actividad antibacteriana,<sup>193</sup> antitumoral<sup>194</sup> y antiviral.<sup>195</sup>



**Figura 10-1.** Estructuras de algunos polioxometalatos.

<sup>186</sup> M. M. Heravi, M. Vazin Fard, Z. Faghihi, *Green Chem. Lett. Rev.* **2013**, 6, 282–300.

<sup>187</sup> C. Streb, K. Kastner, J. Tucher, *Chem. Photocatal.* **2013**, 247–262.

<sup>188</sup> L. Chen, W. L. Chen, X. L. Wang, Y. G. Li, Z. M. Su, E. B. Wang, *Chem. Soc. Rev.* **2019**, 48, 260–284.

<sup>189</sup> Dehghani, R.; Aber, S.; Mahdizadeh, F. *CLEAN - Soil, Air, Water* **2018**, 46, 1800413.

<sup>190</sup> B. Yu, B. Zou, C.-W. Hu, *J. CO2 Util.* **2018**, 26, 314–322.

<sup>191</sup> J. M. Sumliner, H. Lv, J. Fielden, Y. V. Geletii, C. L. Hill, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2014**, 2014, 635–644.

<sup>192</sup> M. Stuckart, K. Y. Monakhov, *Chem. Sci.* **2019**, 10, 4364–4376.

<sup>193</sup> A. Bijelic, M. Aureliano, A. Rompel, *Chem. Commun.* **2018**, 54, 1153–1169.

<sup>194</sup> A. Bijelic, M. Aureliano, A. Rompel, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2019**, 58, 2980–2999.

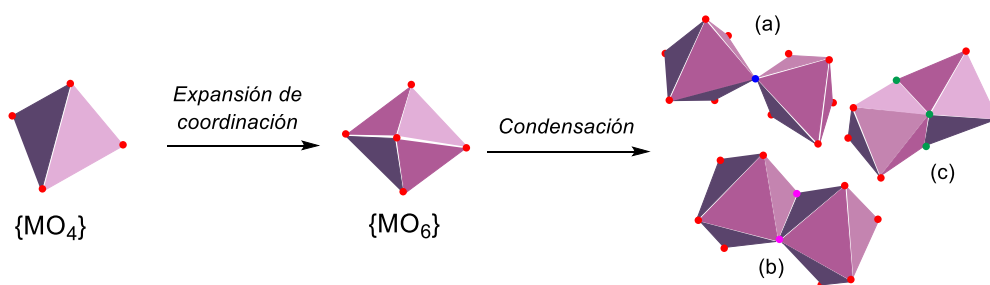
<sup>195</sup> R. Francese, A. Cibra, M. Rittà, M. Donalisio, M. Argenziano, R. Cavalli, A. S. Mougharbel, U. Kortz, D. Lembo, *Antiviral Res.* **2019**, 163, 29–33.

### 10.6.1. Historia

El primer POM fue sintetizado por Berzelius<sup>196</sup> en 1826, al combinar molibdato de amonio  $[(\text{NH}_4)_2\text{MoO}_4]$  con ácido fosfórico en exceso. En 1864, Marignac descubrió los primeros heteropolitungstatos. Pauling y Werner estudiaron distintos molibdatos y análogos de tungsteno con el objeto de entender su composición y estructura. Werner<sup>197</sup> propuso una estructura para los compuestos en estudio en 1909. Pauling<sup>198</sup> en 1929, propuso estructuras basadas en unidades octaédricas ( $\text{MO}_6$ ) ensambladas mediante la compartición de esquinas. Finalmente, en 1933 Keggin<sup>199</sup> reportó la estructura del ácido fosfotúngstico ( $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ), la cual fue resuelta mediante el análisis de imágenes de rayos X de polvos. Hoy la estructura de Keggin cumple 88 años y representa el centro de la química de los polioxometalatos.

### 10.6.2. Formación y estructura

Los átomos metálicos que constituyen a los POMs se conocen como adendas y representan puntos de unión o de condensación entre las unidades  $\text{MO}_x$  ( $x=4-7$ ); los más comunes son Mo, W y V. El primer paso para la formación de los POMs es la expansión de un complejo tetraédrico metal-hidróxido ( $\text{MO}_4$ ) a un complejo octaédrico hidróxido/oxo-metálico ( $\text{MO}_6$ ), que posteriormente sufre reacciones de condensación bajo condiciones de reacción ácidas; los ligantes o átomos de oxígeno pueden unirse de distintas formas: (a) compartición a través de las esquinas, (b) compartición a través de los bordes y (c) compartición a través de las caras, **Figura 1-2**.



**Figura 10-2.** Proceso de formación de polioxometalatos y modos de compartición de los átomos de oxígeno: (a) a través de las esquinas, (b) a través de bordes y (c) a través de caras.

<sup>196</sup> Berzelius, J. J. *Ann. Phys.* **1826**, 82, 369–392.

<sup>197</sup> (a) Werner, A. *Ber. Deutschen Chem. Ges.* **1907**, 40, 40. (b) Kauffman, G. B. *Coord. Chem. Rev.* **1973**, 9, 339–363.

<sup>198</sup> Pauling, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1929**, 51, 2868–2880.

<sup>199</sup> Keggin, J. F. *Nature* **1933**, 131, 908–909.



Existe una gran cantidad de compuestos dentro de los POMs, vienen en distintas formas y tamaños con un número aparentemente interminable de estructuras. Los POMs pueden clasificarse en dos grupos de manera general, isopolianiones y heteropolianiones. Los isopolianiones  $[M_mO_y]^{n-}$ , están formados únicamente por átomos metálicos y oxígeno, sus estructuras tienden a ser más inestables que las de los heteropolianiones; presentan cargas altas y una superficie oxigenada fuertemente básica, lo cual los hace excelentes bloques de construcción; en la **Figura 1-1** se muestra la estructura de Lindqvist  $[M_6O_{19}]^{n-}$  que pertenece a este grupo. Por otro lado, los heteropolianiones  $[X_rM_mO_y]^{n-}$  (HPAs) contienen heteroaniones en sus estructuras como  $SO_4^{2-}$  y  $PO_4^{3-}$ ; han sido explorados ampliamente debido a su estabilidad y aplicación en catálisis. Las formas protonadas de los heteropolianiones se conocen como heteropoliácidos,  $H_nX_rM_mO_y$  o HXM. Ejemplos de este grupo son las estructuras de Keggin  $[XM_{12}O_{40}]^{n-}$  y Wells-Dawson  $[X_2M_{18}O_{62}]^{n-}$ , ver **Figura 1-1**.

### Estructura de Keggin, $[XM_{12}O_{40}]^{n-}$

Los polioxometalatos de Keggin son los más estudiados debido a su estabilidad, disponibilidad comercial, bajo costo y propiedades químicas. Estos fueron objeto de estudio en el presente trabajo, por lo que se hace énfasis en su estructura, propiedades y aplicaciones.

La estructura de Keggin está formada por un tetraedro  $XO_4$  (heteroanión) rodeada por doce octaedros  $MO_6$  agrupados en cuatro unidades  $M_3O_{13}$ , esto es, la unión de tres tetraedros. De este ensamble, surgen átomos de oxígeno distintos (**Figura 1-3**); oxígenos terminales ( $M=O_t$ ), oxígenos unidos al heteroátomo  $X-O$ , oxígenos que comparten bordes o que conectan las unidades  $M_3O_{13}$  ( $M-O_b-M$ ) y oxígenos que comparten esquinas o que se encuentran dentro de una unidad  $M_3O_{13}$  ( $M-O_c-M$ ). Es bien aceptado que en los heteropoliácidos hidratados, los hidrógenos se encuentran en los oxígenos terminales; mientras que para los heteropoliácidos anhidros existen controversias,  $M=O_t$  o  $M-O-M$ . La rotación de  $60^\circ$  de al menos un agregado ( $M_3O_{13}$ ), genera los isómeros  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  y  $\epsilon$ ; siendo el isómero  $\alpha$  el más estable y abundante, dicha estructura fue la elucidada por Keggin hace casi 90 años.

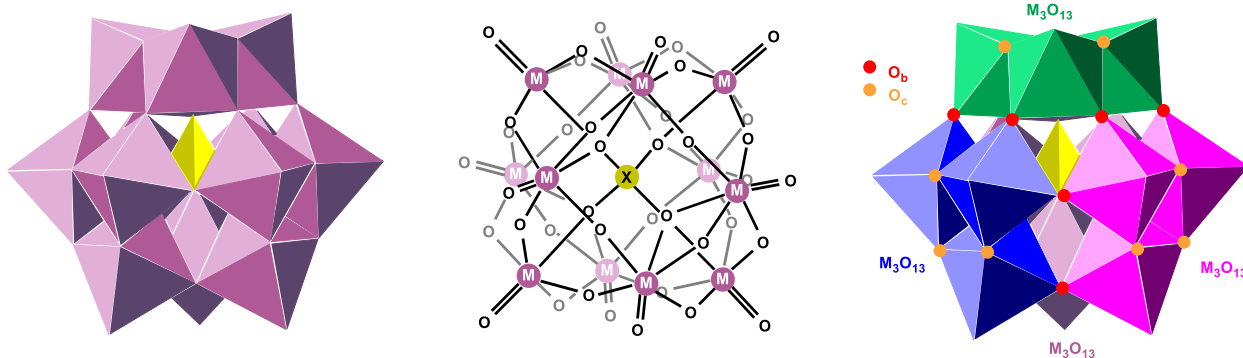


Figura 10-3. Heteropoliación de Keggin  $\alpha$ - $[XM_{12}O_{40}]^{n-}$ .

### 10.6.3. Propiedades

#### Estabilidad

Una de las propiedades más atractivas para la aplicación de los POMs es su estabilidad frente a  $H_2O$ ,  $O_2$  y temperatura. Los POMs contienen un número variable de moléculas de agua de cristalización que puede controlarse mediante tratamiento térmico. La pérdida de estas moléculas de agua genera POMs anhidros, tratamiento térmico posterior que impliquen la pérdida adicional de al menos una molécula de agua lleva a la descomposición parcial de los mismos.<sup>200</sup> En los HPAs, la estabilidad térmica depende del átomo adenda (M) y el heteroátomo (X), así como del tipo de estructura.<sup>201</sup> La estabilidad térmica de los heteropoliácidos disminuye como sigue:  $H_3PW_{12}O_{40} > H_4SiW_{12}O_{40} > H_3PMo_{12}O_{40} > H_4SiMo_{12}O_{40}$ . En lo referente al tipo de estructura,  $H_3PW_{12}O_{40}$  (Keggin)  $>$   $H_6P_2W_{18}O_{62}$  (Wells-Dawson). Las sales inorgánicas de POMs formadas mediante intercambio protónico en general presentan mayor estabilidad térmica y hay una dependencia del catión metálico. La estabilidad de los HPAs frente a hidrólisis depende tanto del metal:  $W^{6+} > Mo^{6+} > V^{5+}$ , así como del heteroátomo,  $Si^{4+} > Ti^{4+} > Zr^{4+} > Ge^{4+} > P^{5+} > As^{5+}$ .<sup>202</sup> Finalmente, la estabilidad de los POMs frente a  $O_2$  se debe al alto estado de oxidación de los átomos adenda.

#### Acidez

La acidez de los POMs se presenta tanto en solución como en estado sólido. Debido a su naturaleza iónica, los POMs son solubles en disolventes polares. En agua los HPAs se comportan como ácidos fuertes puesto que se disocian por completo; la acidez de los POMs en solución es más pronunciada que la de los ácidos

<sup>200</sup> (a) Rocchicciolidelcheff, C.; Fournier, M.; Franck, R.; Thouvenot, R. *Inorg. Chem.* **1983**, 22, 207-216. (b) Fournier, M.; Feumijantou, C.; Rabia, C.; Herve, G.; Launay, S. *J. Mater. Chem.* **1992**, 2, 971-978.

<sup>201</sup> Mizuno, N.; Misono, M. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 199-218.

<sup>202</sup> (a) Pope, M.T., *Heteropoly and Isopoly Oxometalates*. **1983** Ed. Springer (b) Evans, H.T. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 1291-1292.

minerales fuertes. Los HPAs presentan mayor acidez que los ácidos de sus heteroaniones correspondientes. Esto se debe al gran tamaño de los heteropolianiones y la gran disponibilidad de átomos de oxígeno capaces de estabilizar la carga del anión. La acidez, medida utilizando indicadores de Hammett en MeCN, para los HPAs decrece como sigue:  $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40} > \text{H}_4\text{SiW}_{12}\text{O}_{40} > \text{H}_6\text{P}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}$ .<sup>203</sup>

## Óxido-reducción

Los POMs son considerados como depósitos de electrones o 'esponjas de electrones' debido a su gran capacidad de almacenar y liberar electrones sin afectar su identidad química, esto es, sin descomponerse ni cambiar su arreglo estructural. Los POMs pueden considerarse como bases de Lewis débiles debido a los ligantes oxo en su superficie que pueden unirse a ácidos de Lewis; sin embargo, los iones de los metales además poseen orbitales desocupados, de modo que el exterior de los POMs también tiene sitios ácidos de Lewis.<sup>204</sup> Sus propiedades redox dependen de (i) el tipo y número de átomos de metales de transición en la estructura, (ii) de la basicidad primeramente de las especies reducidas y ocasionalmente, de las especies completamente oxidadas; (iii) del tamaño de la molécula, (iv) de la carga negativa global del POM y (v) del tamaño del heteroátomo central.<sup>205</sup>

### 10.6.4. Aplicación en catálisis

Como se describió con anterioridad los POMs, en especial los heteropolianiones, poseen propiedades de gran interés para su aplicación en el área de catálisis como su estabilidad que es mayor respecto a compuestos organometálicos comunes y enzimas. Pueden utilizarse en disolventes como agua<sup>206</sup> y sistemas ricos en oxígeno sin la necesidad de una atmósfera inerte. Los POMs presentan sensibilidad frente a la luz y electricidad por lo que pueden aplicarse en fotocatalisis<sup>207</sup> y electrocatalisis. Más aún, por su reactividad como (1) ácidos de Brønsted fuertes que encuentran aplicación en reacciones de esterificación y transesterificación,<sup>208</sup> reacciones de condensación,<sup>209</sup> deshidratación de alcoholes,<sup>210</sup> transformación de alcanos,<sup>211</sup> polimerización de alquenos,<sup>212</sup>

<sup>203</sup> Drago, R. S.; Dias, J. A.; Maier, T. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7702-7710.

<sup>204</sup> Gumerova, N. I.; Rompel, A. *Nat. Rev. Chem.* **2018**, *2*, 0112.

<sup>205</sup> López, X. *Phys. Sci. Rev.* **2017**, *2* (11).

<sup>206</sup> Heravi, M. M.; Vazin Fard, M.; Faghghi, Z. *Green Chem. Lett. Rev.* **2013**, *6*, 282-300.

<sup>207</sup> Streb, C.; Kastner, K.; Tucher, J. *Chem. Photocatal.* **2013**, 247-262.

<sup>208</sup> Zhu, J.; Wang, P.; Lu, M. *Catal. Sci. Technol.* **2015**, *5*, 3383-3393.

<sup>209</sup> Xu, Q.; Niu, Y.; Wang, G.; Li, Y.; Zhao, Y.; Singh, V.; Niu, J.; Wang, J. *Mol. Catal.* **2018**, *453*, 93-99.

<sup>210</sup> Wilke, T.; Barteau, M. A. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2019**, *58*, 14752-14760.

<sup>211</sup> Lefebvre, F. *Curr. Catal.* **2017**, *6*, 77-89.

<sup>212</sup> Wang, X.; Li, F.; Chen, Y. *Inorg. Chem. Commun.* **2005**, *8*, 70-71.

nitrición,<sup>213</sup> reacciones de multicomponentes (MCRs),<sup>214</sup> etc.; los POMs representan una alternativa al uso de ácidos convencionales en transformaciones donde la toxicidad, la pérdida de catalizador, corrosión y dificultad de recuperación y reutilización representan un desafío. (2) Bases de Lewis (suaves), poseen una superficie abundante en átomos de oxígeno capaces de donar electrones. (3) Iones metálicos (adendas) con orbitales libres capaces de aceptar electrones (ácidos de Lewis), carácter oxidante; se han utilizado en reacciones de oxidación de alcoholes<sup>215</sup> y piridinas,<sup>216</sup> epoxidación de olefinas,<sup>217</sup> acoplamiento cruzado,<sup>218</sup> reacciones de ciclo-adición<sup>219</sup> y desulfuración oxidativa.

Un punto muy importante sobre estas propiedades es la facilidad para modularse mediante (1) la variación de sus contraiones, (2) el anclaje covalente de adendas orgánicos<sup>220</sup> y (3) la elección apropiada del disolvente. Debido a su solubilidad, pueden funcionar como catalizadores homogéneos (disolventes polares) o catalizadores heterogéneos (disolventes apolares). Por razones ambientales, se prefiere el desarrollo de catalizadores heterogéneos sobre el de los catalizadores homogéneos por las dificultades que pueden surgir durante la recuperación, separación y reutilización de estos. Sin embargo, la aplicación de los POMs en fase heterogénea se ve limitada por su baja área superficial (< 10 m<sup>2</sup>/g). Para compensar esta desventaja se han desarrollado estrategias que buscan la heterogeneización de los POMs; hay dos enfoques principales (1) la preparación de sales insolubles con cationes inorgánicos<sup>221</sup> o compuestos orgánicos como las aminas, surfactantes o líquidos iónicos;<sup>222</sup> (2) la inmovilización en soportes porosos como óxidos metálicos, sílices mesoporosas,<sup>223</sup> MOFs, polímeros<sup>224</sup> y nanopartículas magnéticas; los POMs se han inmovilizado en

<sup>213</sup> Saikia, S.; Borah, R. *Appl. Organomet. Chem.* **2019**, *33*, 1–15.

<sup>214</sup> Kozhevnikov, I. V. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 171–198.

<sup>215</sup> (a) Zhang, L.; Hou, Q.; Zhou, Y.; Wang, J. *Mol. Catal.* **2019**, *473*, 110397. (b) Chen, L.; Feng, T.; Wang, P.; Chen, Z.; Yan, R.; Liao, B.; Xiang, Y. *Appl. Catal. A Gen.* **2016**, *523*, 304–311.

<sup>216</sup> Zhao, W.; Wang, X.; Yang, C. *Synth. Commun.* **2014**, *44*, 150–160.

<sup>217</sup> W. Zhao, X. Wang and C. Yang, *Synth. Commun.* **2014**, *44*, 150–160.

<sup>218</sup> Lorion, M. M.; Matt, B.; Alves, S.; Proust, A.; Poli, G.; Oble, J.; Izzet, G. *Chem. - A Eur. J.* **2013**, *19*, 12607–12612.

<sup>219</sup> Lu, B.-B.; Yang, J.; Liu, Y.-Y.; Ma, J.-F. *Inorg. Chem.* **2017**, *56*, 11710–11720.

<sup>220</sup> Kibler, A. J.; Newton, G. N. *Polyhedron* **2018**, *154*, 1–20.

<sup>221</sup> Popa, A.; Sasca, V. *React. Kinet. Mech. Catal.* **2017**, *121*, 657–672.

<sup>222</sup> Wang, X.; Zhou, Y.; Chen, G.; Li, J.; Long, Z.; Wang, J. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2014**, *2*, 1918–1927.

<sup>223</sup> Zhao, J.; Leng, Y.; Jiang, P.; Wang, J.; Zhang, C. *New J. Chem.* **2016**, *40*, 1022–1028.

<sup>224</sup> Zhao, J.; Leng, Y.; Jiang, P.; Wang, J.; Zhang, C. *New J. Chem.* **2016**, *40*, 1022–1028.

soportes porosos mediante adsorción,<sup>225</sup> intercambio iónico,<sup>226</sup> encapsulación<sup>227</sup> y anclaje covalente,<sup>228</sup>

Figura 1-4.

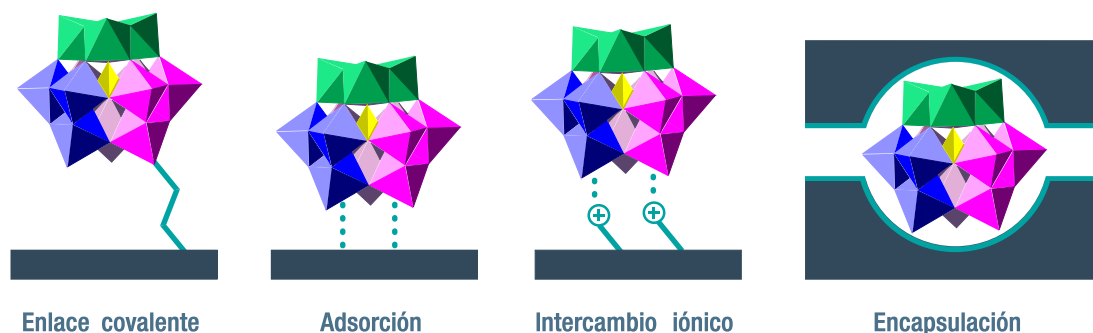


Figura 10-4. Metodologías utilizadas en la inmovilización o heterogeneización en sólidos porosos.

En la presente investigación, se estudió la síntesis de un catalizador híbrido mediante la inmovilización del heteropolíacido de Keggin HPW por intercambio iónico en sílices mesoporosas ordenadas funcionalizadas con líquidos iónicos. A continuación, se describen los principios implicados en la síntesis de tales catalizadores.

### 10.6.5. Heterogeneización de especies activas con líquidos iónicos

La inmovilización de especies catalíticas a través de líquidos iónicos (ILs) fue impulsada por sus propiedades sobresalientes y modulables como presión de vapor despreciable, estabilidad térmica, capacidad de disolución, etc.; que son compuestos iónicos formados por un catión orgánico y un anión orgánico o inorgánico, cuyo punto de fusión se encuentra por debajo de los 100 °C.<sup>229</sup>

La catálisis de película delgada de líquido iónico consiste en soportar o heterogeneizar una fase catalíticamente activa en forma de una película delgada de líquido iónico en una matriz porosa.<sup>230</sup> Surgió como una alternativa a la catálisis bifásica líquido-líquido iónico, **Figura 1-5a**; en la cual, una fase de disolvente

<sup>225</sup> (a) Chen, L.; Nohair, B.; Zhao, D.; Kaliaguine, S. *ChemCatChem* **2018**, *10*, 1918–1925. (b) Enferadi-Kerenkan, A.; Do, T.-O.; Kaliaguine, S. *Catal. Sci. Technol.* **2018**, *8*, 2257–2284.

<sup>226</sup> (a) Tayebbe, R.; Amini, M. M.; Pouyamanesh, S.; Aliakbari, A. *Dalt. Trans.* **2015**, *44*, 5888–5897. (b) Ghanbari, M.; Moradi, S.; Setoodehkhah, M. *Green Chem. Lett. Rev.* **2018**, *11*, 111–124. (c) Ma, Z.; Wang, R.; Yu, T.; Bi, L. *J. Mater. Sci.* **2019**, *54*, 3817–3831. (d) Sadjadi, S.; Heravi, M. M.; Zadsirjan, V.; Ebrahimzadeh, M. *Res. Chem. Intermed.* **2017**, *43*, 5467–5483.

<sup>227</sup> (a) Stuckart, M.; Monakhov, K. Y. *J. Mater. Chem. A* **2018**, *6*, 17849–17853. (b) Kurhade, A.; Zhu, J.; Hu, Y.; Dalai, A. K. *ACS Omega* **2018**, *3*, 14064–14075.

<sup>228</sup> Bentaleb, F.; Makrygenni, O.; Brouri, D.; Coelho Diogo, C.; Mehdi, A.; Proust, A.; Launay, F.; Villanneau, R. *Inorg. Chem.* **2015**, *54*, 7607–7616

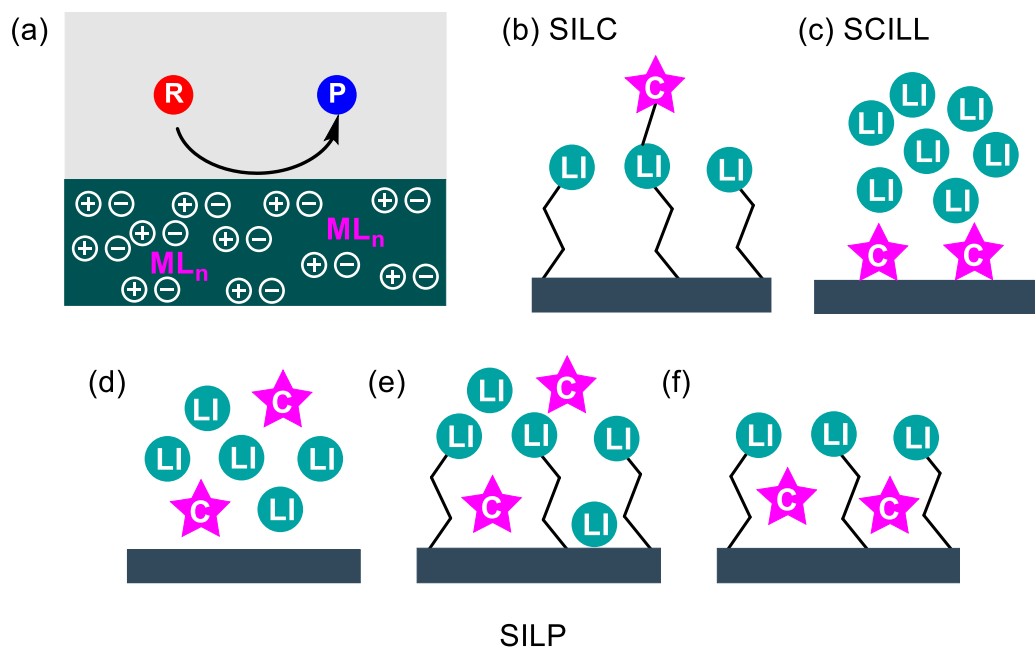
<sup>229</sup> Karimi, B.; Elhamifar, D.; Clark, J.H.; Hunt, A.J. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 8047–8053.

<sup>230</sup> (a) Welton, T. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2459–2477. (b) Steinrück, H. P.; Wasserscheid, P. *Catal. Letters* **2015**, *145*, 380–397.

orgánico interacciona con una fase de líquido iónico que contiene a la especie catalítica, asimilando a un catalizador heterogéneo; algunos requisitos son la diferencia de miscibilidad entre reactivos y productos, solubilidad apropiada y difusión rápida de los reactivos al sitio activo, excelente solvatación del centro metálico por el IL y la elección adecuada del disolvente orgánico. Algunas limitaciones de la catálisis bifásica incluyen problemas de transferencia de masa asociadas a la viscosidad de los líquidos iónicos, uso de grandes volúmenes de ILs que elevan los costos y dificultan la manipulación, así como, la separación de los productos. Mientras que en la catálisis de película delgada de IL existen variantes en función de la interacción que hay entre la especie catalítica, soporte poroso y IL,<sup>231</sup> **Figura 1-5b-f**, estas se describen abajo.

En el catalizador de líquido iónico soportado (SILC, *Supported Ionic Liquid Catalyst*), el IL funciona como punto de anclaje entre el soporte y la especie catalítica, **Figura 1-5b**. En el catalizador sólido con una película de líquido iónico (SCILL, *Solid Catalyst with a Ionic Liquid Layer*), un catalizador heterogéneo es recubierto con una película de IL la cual proporciona estabilidad y selectividad a los sitios activos, **Figura 1-5c**. En el catalizador de fase de IL soportada (SILP, *Supported Ionic Liquid Phase*), se tiene una fase líquido iónico activa que se soporta mediante impregnación (**Figura 1-5d**); encapsulación entre una superficie funcionalizada con ILs y una fase de IL (**Figura 1-5e**); y la dispersión en la superficie de un sólido poroso funcionalizado con ILs (**Figura 1-5f**). Algunas ventajas de estas variantes son el uso de cantidades pequeñas de IL, disminución de los problemas de transferencia de masa por el acortamiento de los caminos de difusión, así como, la fácil manipulación y reutilización del sistema catalítico.

<sup>231</sup> (a) Wasserheid P.; Schultz P.S. (2007) *Ionic liquids in synthesis*, Wiley, Weinheim. (b) Heinze, M. T.; Zill, J. C.; Matysik, J.; Einicke, W. D.; Gläser, R.; Stark, A. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2014**, *16*, 24359–24372. (c) Campisciano, V.; Giacalone, F.; Gruttadauria, M. *Chem. Rec.* **2017**, *17*, 918–938.



**Figura 10-5.** (a) Catálisis bifásica líquido-IL y catálisis de película de IL (b-f).

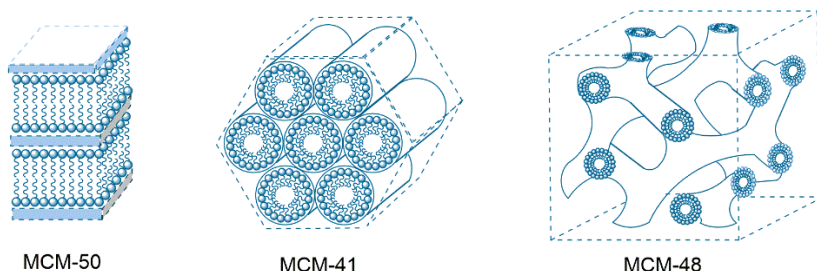
Los soportes más utilizados en la catálisis de película delgada de IL son las sílices mesoporosas ordenadas (OMS) por su fácil preparación, modificación y propiedades texturales.<sup>232</sup> Poseen un arreglo de poros bien definido, áreas superficiales altas, tamaños de poros modulables y estabilidad hidrotermal. El primer reporte sintético de estos materiales fue el de la familia M41S (Mobil Oil, 1991),<sup>233</sup> conformada por sílices con distintos arreglos de poros (hexagonal, laminar, cúbico), **Figura 1-6**. Siendo la sílice MCM-41 (hexagonal 1D) la más estable y utilizada en este grupo, principalmente como adsorbente y ampliamente como soporte catalítico. Una desventaja de esta estructura fue el bajo grosor de su pared que se vio reflejado en la falta de estabilidad térmica. Posteriormente, se desarrollaron otras familias de materiales como la SBA (Santa Barbara Amorphous); resalta la sílice SBA-15<sup>234</sup> que posee un arreglo hexagonal de poros cilíndricos abiertos por ambos extremos en 2D (p6mm), áreas superficiales de 600-1000 m<sup>2</sup>/g, diámetros de poro modulables de 4-30 nm, volúmenes de poro de 0.56-1.24 cm<sup>3</sup>/g y estabilidad térmica hasta 1200 °C, atribuida a su grosor de pared (31-61 Å); la morfología de sus partículas es tubular curva. Su síntesis involucra el uso de un tribloque de copolímero (Pluronic P123) como director de estructura en medio ácido. La adición de un agente hinchante como el 1,3,5-trimetilbenceno (TMB,  $x > 0.32$ ) resulta en una transición de fase, de hexagonal 2D

<sup>232</sup> (a) Xu, L. W.; Yang, M. S.; Jiang, J. X.; Qiu, H. Y.; Lai, G. Q. *Cent. Eur. J. Chem.* **2007**, *5*, 1073–1083. (b) Sun, B.; Zhou, G.; Zhang, H. *Prog. Solid State Chem.* **2016**, *44*, 1–19.

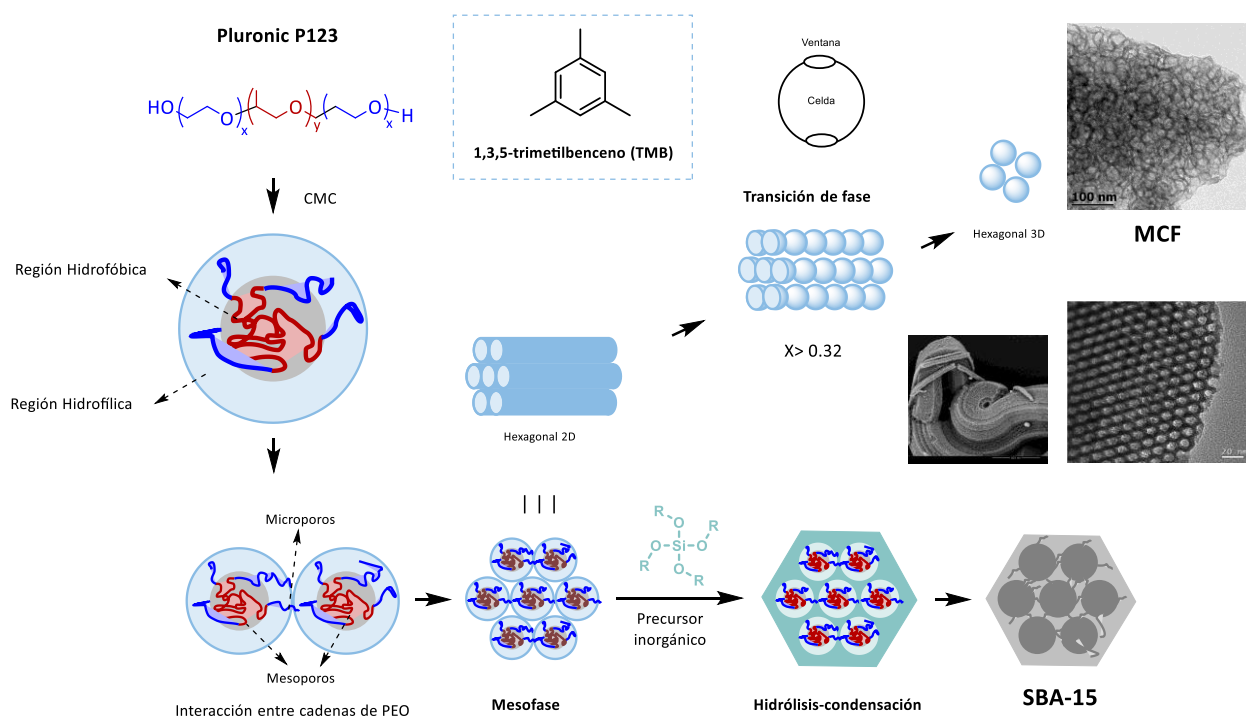
<sup>233</sup> Kresge, C. T.; Leonowicz, M. E.; Roth, W. J.; Vartuli, J. C.; Beck, J. S. *Nature* **1992**, *359*, 710-712.

<sup>234</sup> Zhao, D.; Feng, J.; Huo, Q.; Melosh, N.; Fredrickson, G. H.; Chmelka, B. F.; Stucky, G. D. *Science* **1998**, *279*, 548–552.

a hexagonal 3D. La sílice sintetizada se conoce como 'mesocelular silica foam' (MCF).<sup>235</sup> La MCF presenta poros esféricos (celdas, hasta 36.0 nm) interconectados por cavidades (ventanas, 6.9-18.0 nm), áreas superficiales de 530-900 m<sup>2</sup>/g, volúmenes de poro (1.0-2.4 cm<sup>3</sup>/g). Tanto SBA-15 como MCF se han utilizado en la inmovilización de los POMs usando las estrategias descritas arriba, **Figura 1-4**.<sup>236</sup>



**Figura 10-6.** Familia de sílices mesoporosas ordenadas M41S.



**Figura 10-7.** Formación de las sílices mesoporosas ordenadas SBA-15 y MCF.

<sup>235</sup> Schmidt-Winkel, P.; Lukens, W. W.; Zhao, D.; Yang, P.; Chmelka, B. F.; Stucky, G. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 254–255.

<sup>236</sup> (a) Enferadi-Kerenkan, A.; Do, T.-O.; Kaliaguine, S. *Catal. Sci. Technol.* **2018**, *8*, 2257–2284. (b) Wang, S.-S.; Yang, G.-Y. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 4893–4962.



---

## 11. ANTECEDENTES

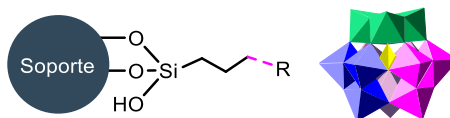
---


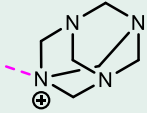
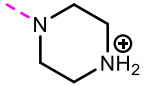
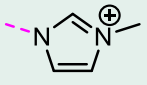
En la **Tabla 1-1**, se muestran las estructuras de distintos catalizadores basados en heteropoliácidos, inmovilizados en soportes porosos mediante la combinación de grafting covalente y metátesis del anión; así como, las transformaciones orgánicas en las que han sido aplicados. Dentro de los fragmentos orgánicos utilizados, se encuentran grupos amino, metenamina, piperazina, imidazolio, isonicotinamida, 1,4-fenilendiamina y 2-cloro-4,6-bis(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-1-il)-1,3,5-triazina; siendo los grupos amino e imidazolio los más utilizados por su disponibilidad y estabilidad térmica respectivamente. Los soportes más empleados son la sílice mesoporosa ordenada SBA-15 y las nanopartículas magnéticas (NMPs) que proporcionan superficies ricas en grupos hidroxilo o puntos de anclaje en el grafting covalente. Los heteropoliácidos más recurrentes son los tipo Keggin y Wells-Dawson.

Sin embargo, las metodologías sintéticas desarrolladas con tales sistemas catalíticos se enfocan en las características oxidantes o ácidas de los heteropoliácidos, una transformación a la vez sin considerar el efecto de la estructura porosa del soporte en la reactividad de estos últimos.

En este proyecto, se plantea la inmovilización del heteropoliácido de Keggin  $H_3PW_{12}O_{40}$  en las sílices mesoporosas ordenadas SBA-15 y MCF, funcionalizadas con grupos imidazolio. Se evalúa el efecto de la morfología de los soportes en la dirección de las propiedades ácido-oxidantes de los catalizadores híbridos resultantes.

**Tabla 10-1.** Catalizadores híbridos basados en POMs y materiales organofuncionalizados.



Fragmento orgánico (R)	Soporte	HPA	Aplicación
	SBA-15	H <sub>5</sub> PV <sub>2</sub> Mo <sub>10</sub> O <sub>40</sub>	Oxidación de fenol <sup>237</sup>
	SBA-15	H <sub>3</sub> PW <sub>12</sub> O <sub>40</sub>	Síntesis de 1,3-tiazoles trisustituídos <sup>238</sup>
	SBA-15	[PW <sub>11</sub> O <sub>39</sub> ] <sup>7-</sup> , lacunar	Acidólisis de aceite de soya <sup>239</sup>
	La-SBA-15	H <sub>3</sub> PW <sub>12</sub> O <sub>40</sub>	Desulfuración oxidativa <sup>240</sup> Esterificación del glicerol <sup>241</sup>
	MCM-41	H <sub>4</sub> PVMo <sub>11</sub> O <sub>40</sub> ; H <sub>3</sub> PMo <sub>12</sub> O <sub>40</sub>	Alquilación de <i>o</i> -xileno con estireno <sup>242</sup>
	HNTs	Cs <sub>3</sub> (NH <sub>4</sub> )[{Ru <sub>4</sub> O <sub>6</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>9</sub> ] <sub>2</sub> Sb <sub>2</sub> W <sub>20</sub> O <sub>68</sub> (OH) <sub>2</sub>	Conversión de etanol <sup>243</sup>
	NMPs	H <sub>4</sub> SiW <sub>12</sub> O <sub>40</sub>	Oxidación de <i>n</i> -tetradecano <sup>244</sup>
	MCF	H <sub>3</sub> PMo <sub>12</sub> O <sub>40</sub>	Síntesis de 1 <i>H</i> -pirazol-[1,2- <i>b</i> ]-ftalazindionas <sup>245</sup>
	SBA-15	H <sub>3</sub> PMo <sub>12</sub> O <sub>40</sub>	Conversión de etanol <sup>246</sup>
	SBA-15	H <sub>5</sub> PV <sub>2</sub> Mo <sub>10</sub> O <sub>40</sub>	Síntesis de 2-amino-4 <i>H</i> -cromenos <sup>247</sup>
	SBA-15	Na <sub>9</sub> EuW <sub>10</sub> O <sub>36</sub> ·32H <sub>2</sub> O	Síntesis de 3,4-dihidropirimidonas
	SBA-15	H <sub>3</sub> PMo <sub>12</sub> O <sub>40</sub>	Obtención de materiales luminiscentes <sup>248</sup>
	SBA-15	H <sub>3</sub> PW <sub>12</sub> O <sub>40</sub>	Desulfuración oxidativa <sup>249</sup> Epoxidación de olefinas <sup>250</sup>
	SBA-15	H <sub>3</sub> PW <sub>12</sub> O <sub>40</sub>	Oxidación de alcoholes <sup>251</sup>

<sup>237</sup> Wu, X.; Chen, X.; Guan, H.; Wang, X.; Chen, L. *J. Sol-Gel Sci. Technol.* **2014**, *72*, 663–667.

<sup>238</sup> Jahanshahi, R.; Akhlaghinia, B. *Res. Chem. Intermed.* **2018**, *44*, 2451–2474.

<sup>239</sup> Xie, W.; Hu, P. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 637–645.

<sup>240</sup> Ribeiro, S. O.; Granadeiro, C. M.; Almeida, P. L.; Pires, J.; Capel-Sanchez, M. C.; Campos-Martin, J. M.; Gago, S.; de Castro, B.; Balula, S. S. *Catal. Today* **2019**, *333*, 226–236.

<sup>241</sup> Ratchadapiban, K.; Praserttham, P.; Tungasmita, D.; Tangku, C.; Anutrasakda, W. *Catalysts* **2018**, *8*, 360.

<sup>242</sup> Sheng, X.; Zhou, Y.; Zhang, Y.; Duan, Y.; Xue, M. *Catal. Letters* **2012**, *142*, 360–367.

<sup>243</sup> Popa, A.; Sasca, V.; Verdes, O.; Ianasi, C.; Banica, R. *J. Therm. Anal. Calorim.* **2017**, *127*, 319–334.

<sup>244</sup> Ma, Z.; Wang, R.; Yu, T.; Bi, L. *J. Mater. Sci.* **2019**, *54*, 3817–3831.

<sup>245</sup> Arora, P.; Rajput, J. K. *Appl. Organomet. Chem.* **2018**, *32*, 1–18.

<sup>246</sup> (a) Kim, H.; Jung, J. C.; Yeom, S. H.; Lee, K.-Y.; Yi, J.; Song, I. K. *Mater. Res. Bull.* **2007**, *42*, 2132–2142. (b) Kim, H.; Jung, J. C.; Kim, P.; Yeom, S. H.; Lee, K.-Y.; Song, I. K. *J. Mol. Catal. A Chem.* **2006**, *259*, 150–155.

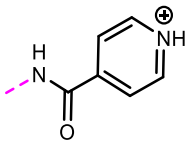
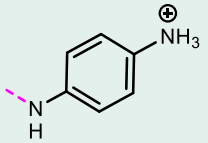
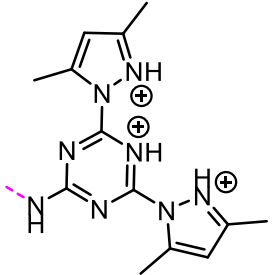
<sup>247</sup> Sadjadi, S.; Heravi, M. M.; Zadsirjan, V.; Ebrahimzadeh, M. *Res. Chem. Intermed.* **2017**, *43*, 5467–5483.

<sup>248</sup> Cuan, J.; Yan, B. *Microporous Mesoporous Mater.* **2014**, *183*, 9–16.

<sup>249</sup> Xiong, J.; Zhu, W.; Ding, W.; Yang, L.; Zhang, M.; Jiang, W.; Zhao, Z.; Li, H. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 16847–16855.

<sup>250</sup> Wang, J.; Zou, Y.; Sun, Y.; Hemgesberg, M.; Schaffner, D.; Gao, H.; Song, X.; Zhang, W.; Jia, M.; Thiel, W. R. *Chinese J. Catal.* **2014**, *35*, 532–539.

<sup>251</sup> Zhao, H.; Zeng, L.; Li, Y.; Liu, C.; Hou, B.; Wu, D.; Feng, N.; Zheng, A.; Xie, X.; Su, S.; Yu, N. *Microporous Mesoporous Mater.* **2013**, *172*, 67–76.

	SBA-15	$H_5PV_2Mo_{10}O_{40}$	Oxidación de alcoholes <sup>252</sup>
	LDH-SBA-15	$H_3PW_{12}O_{40}$	Síntesis de 2-amino-4H-piranos <sup>253</sup>
	Óxido de grafeno	$H_3PW_{12}O_{40}$	Oxidación de alcoholes <sup>254</sup>
	SBA-15	$H_5PV_2W_{10}O_{40}$	Síntesis de bis(indolil)metanos <sup>255</sup>
	Al-SBA-15	$H_6P_2W_{18}O_{62}$	Síntesis de 2H-indazolo[2,1-b]ftalazin-trionas <sup>256</sup>
	MNPs	$H_3PW_{12}O_{40}$	Síntesis de tetrahidrobenzo[b]piranos e indazolo[2,1-ftalazintrionas <sup>257</sup>
	MNPs	$H_6P_2W_{18}O_{62}$	Síntesis de 1,4-dihidropiridinas <sup>258</sup>
	SBA-15	$H_5PV_2W_{10}O_{40}$	Síntesis de piridinas multisustituidas <sup>259</sup>

<sup>252</sup> Bordoloi, A.; Sahoo, S.; Lefebvre, F.; Halligudi, S. *J. Catal.* **2008**, *259*, 232–239.

<sup>253</sup> Sadjadi, S.; Heravi, M. M.; Zadsirjan, V.; Farzaneh, V. *Appl. Surf. Sci.* **2017**, *426*, 881–889.

<sup>254</sup> Zhang, W.-H.; Shen, J.-J.; Wu, J.; Liang, X.-Y.; Xu, J.; Liu, P.; Xue, B.; Li, Y.-X. *Mol. Catal.* **2017**, *443*, 262–269.

<sup>255</sup> Tayebee, R.; Amini, M. M.; Nehzat, F.; Sadeghi, O.; Armaghan, M. *J. Mol. Catal. A Chem.* **2013**, *366*, 140–148.

<sup>256</sup> Tayebee, R.; Amini, M. M.; Pouyamanesh, S.; Aliakbari, A. *Dalt. Trans.* **2015**, *44*, 5888–5897.

<sup>257</sup> Mozafari, R.; Heidarizadeh, F. *Polyhedron* **2019**, *162*, 263–276.

<sup>258</sup> Ghanbari, M.; Moradi, S.; Setoodehkhah, M. *Green Chem. Lett. Rev.* **2018**, *11*, 111–124.

<sup>259</sup> Ghanbari, M.; Mollakarimi Dastjerdi, N.; Ahmadi, S.; Moradi, S. *J. Iran. Chem. Soc.* **2018**, *15*, 1119–1131.

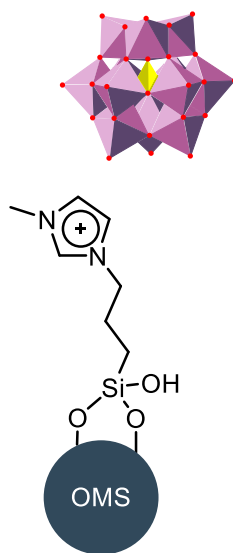
---

## 12.OBJETIVOS

---

### 12.7. General

Sintetizar catalizadores sólidos mediante la inmovilización del heteropolianión de Keggin en sílices mesoporosas tipo SBA-15 (2D) y MCF (3D) funcionalizadas con líquidos iónicos para su evaluación en la síntesis de compuestos orgánicos.



### 12.8. Específicos

- Sintetizar y caracterizar las sílices mesoporosas SBA-15 y MCF de acuerdo con los protocolos descritos en la literatura.
- Funcionalizar las sílices mesoporosas con líquidos iónicos mediante *grafting* covalente.
- Inmovilizar el heteropolianión de Keggin en las sílices funcionalizadas mediante metátesis del anión.
- Caracterizar los catalizadores y soportes funcionalizados.
- Evaluar los catalizadores sintetizados en transformaciones orgánicas.

---

## 13. HIPÓTESIS

---

La inmovilización del heteropoliácido de Keggin  $H_3PW_{12}O_{40}$  en sílices mesoporosas ordenadas funcionalizadas con líquidos iónicos, puede proveer estabilidad y mayor área superficial al sistema catalítico resultante; mientras que la variación en la morfología de poros puede influir en la reactividad (acidez de Brønsted y capacidad oxidante) frente a distintos sustratos orgánicos.

---

## 14. JUSTIFICACIÓN

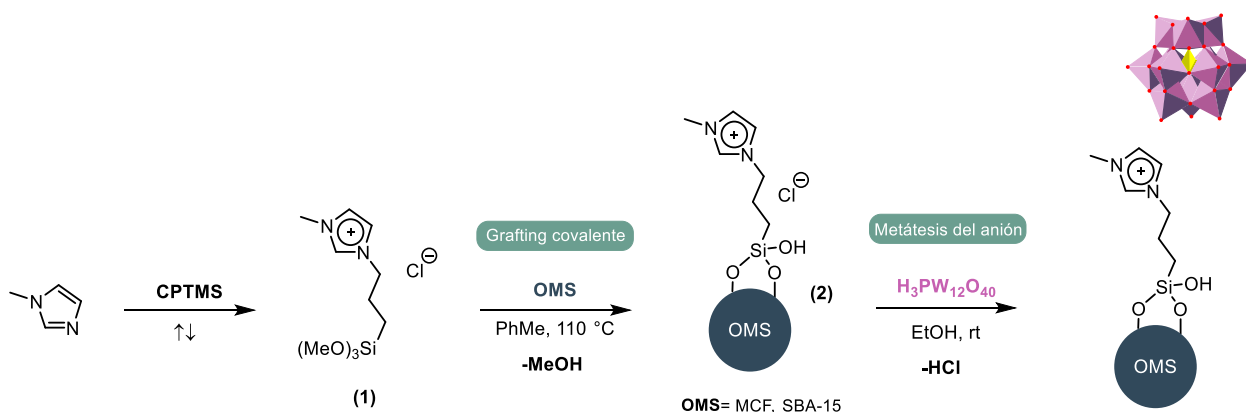
---

La síntesis de moléculas complejas requiere de numerosas etapas de reacción y purificación, lo que se ve reflejado en el rendimiento, costos y tiempo. Se busca el desarrollo de metodologías sintéticas más simples, eficientes y limpias mediante la combinación de procesos one-pot con distintos sistemas catalíticos homogéneos/ heterogéneos o multicatálisis. En el presente se plantea la síntesis de multicatalizadores híbridos basados en el polioxometalatos con estructura de Keggin, los cuales son conocidos por su versatilidad para catalizar reacciones ácido-base o reacciones de oxidación. Estas últimas relevantes en la construcción de heterociclos.

## 15. METODOLOGÍA GENERAL

### 15.9. Síntesis de los catalizadores híbridos

Para la formulación de los catalizadores, primero se sintetizaron los soportes tipo sílices mesoporosas ordenadas SBA-15 y MCF con base en los protocolos reportados en la literatura. Enseguida, los soportes se funcionalizaron con el líquido iónico (1) mediante grafting covalente o injertado químico. El ácido fosfotúngstico (HPW) se inmovilizó mediante la metátesis del anión cloruro (**Esquema 6-1**). Se utilizaron cargas de HPW de 0.1, 0.5 y 1.0 mmol/g.



Esquema 15-1. Síntesis de catalizadores híbridos HPW.

### 15.10. Caracterización y evaluación catalítica

Una vez sintetizados los catalizadores híbridos se caracterizaron mediante las técnicas de adsorción-desorción de N<sub>2</sub>, microscopía electrónica de barrido (SEM), microscopía electrónica de transmisión de alta resolución (HR-TEM), difracción de rayos X de polvos (XRD), dispersión de rayos X de ángulo bajo (SAXS), espectroscopía infrarroja (FT-IR), espectroscopía fotoelectrónica de rayos X (XPS), análisis termogravimétrico (TGA) y resonancia magnética del estado sólido con polarización cruzada (RMN CP-MAS) de <sup>29</sup>Si, <sup>13</sup>C y <sup>31</sup>P. Finalmente, los catalizadores se evaluaron en la síntesis y transformación de 2-amino-4H-piranos y benzopiranos..

## 16. CARACTERIZACIÓN DE LOS CATALIZADORES

### 16.11. Fisisorción de nitrógeno

Las propiedades texturales para todos los soportes y catalizadores sintetizados se determinaron con la técnica de adsorción-desorción de nitrógeno a -77 K, **Tabla 7-1**. La sílice pura SBA-15, el respectivo soporte funcionalizado con fragmentos de líquido iónico (MIM-SBA-15), así como, los catalizadores de HPW (SBA-0.1, SBA-0.5 y SBA-1.0), mostraron isothermas tipo IV y lazos de histéresis H1, de acuerdo con la IUPAC,<sup>260</sup> que corresponden a materiales mesoporosos con poros cilíndricos abiertos por ambos extremos, **Figura 7-1**. La distribución de tamaños de poro para las isothermas de adsorción y desorción reveló la presencia de poros con tamaño uniforme, **Figura 7-2**. El anclaje del líquido iónico resultó en una disminución considerable del área superficial ( $S_{BET}$ ) de 859 a 309 m<sup>2</sup>/g; la incorporación del ácido de Keggin (HPW) a una carga de 0.1 mmol/g tuvo un área de 218 m<sup>2</sup>/g; a cargas de 0.5 y 1.0 mmol/g no se observaron diferencias significativas, las áreas determinadas fueron 165 y 164 m<sup>2</sup>/g respectivamente. Se observó el mismo comportamiento para el diámetro de poro ( $D_p$ ) y volumen de poro ( $V_p$ ). Entonces, a cargas de HPW superiores a 0.5 mmol/g no se presentaron diferencias significativas en las propiedades texturales.

**Tabla 16-1.** Propiedades texturales de los soportes y catalizadores sintetizados determinadas por la técnica de fisisorción de N<sub>2</sub>.

Ent.	Material	$S_{BET}$ (m <sup>2</sup> /g)	$D_p$ (nm)	$V_p$ (cm <sup>3</sup> /g)	$C_{sa}$ (meq/g)
1	SBA-15	859	5.9	0.94	1.1
2	MIM-SBA-15	308	5.3	0.52	1.4
3	SBA-0.1	218	5.2	0.38	2.5
4	SBA-0.5	165	4.4	0.23	3.9
5	SBA-1.0	164	4.3	0.23	4.0
6	MCF	803	Ventana: 8.4 Celda: 18.6	1.22	1.0
7	MIM-MCF	259	Ventana: 7.3 Celda: 17.0	0.99	2.2
8	MCF-0.1	143	Ventana: 6.6 Celda: 16.7	0.50	4.6
9	MCF-0.5	140	Ventana: 6.1 Celda: 15.3	0.50	5.3
10	MCF-1.0	72	Ventana: 6.1 Celda: 15.0	0.29	6.2

<sup>260</sup> Sadjadi, S.; Heravi, M. M.; Zadsirjan, V.; Ebrahimzadeh, M. *Res. Chem. Intermed.* **2017**, *43*, 5467–5483.

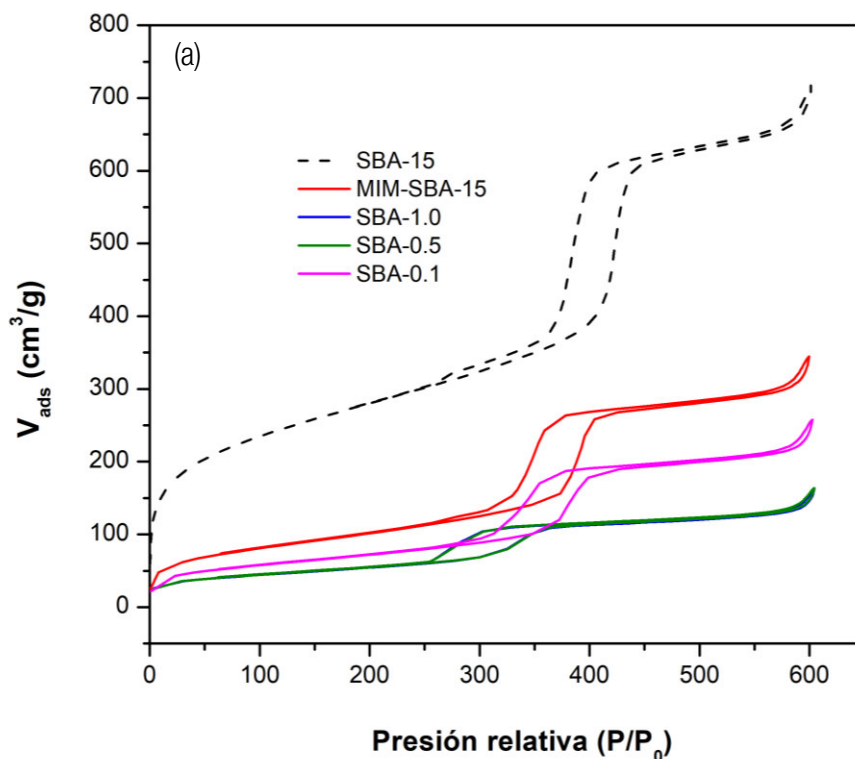


Figura 16-1. Isothermas de adsorción-desorción de N<sub>2</sub> para los materiales obtenidos a partir de la sílice mesoporosa ordenada SBA-15.

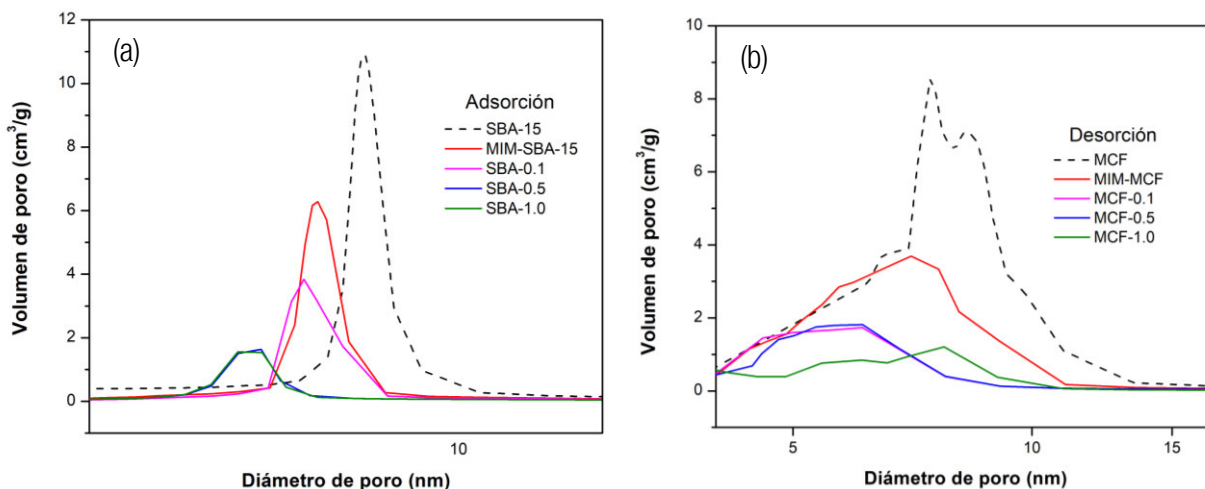
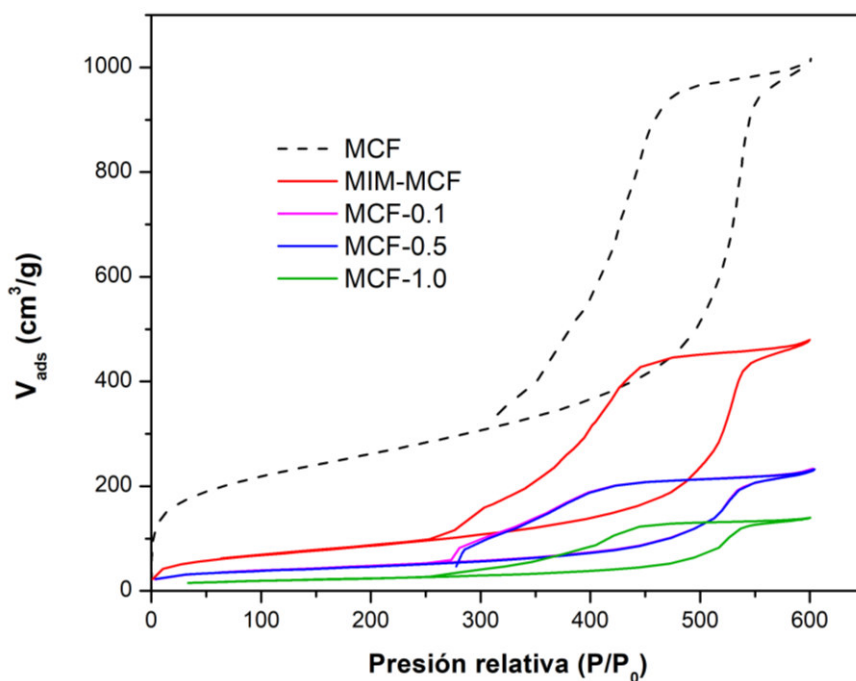


Figura 16-2. Gráficas de distribución de tamaños de poro para SBA-15 y sus derivados, (a) adsorción y (b) desorción.

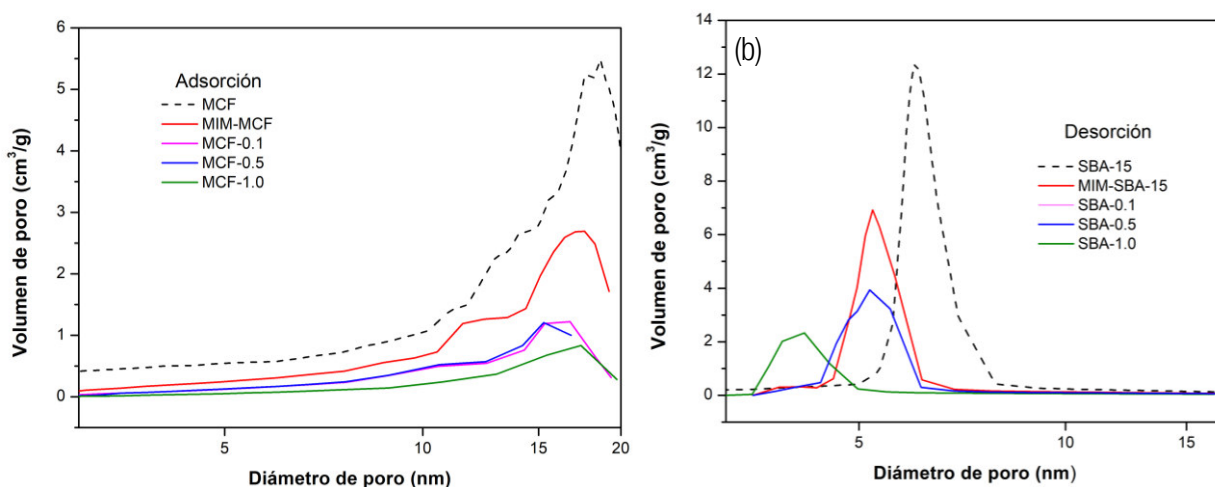
La sílice MCF y sus derivados presentaron isothermas tipo IV con lazos de histéresis H2(b) con poros tipo tintero, **Figura 7-1**. El área superficial inicial fue de 803 m<sup>2</sup>/g y 259 m<sup>2</sup>/g después de la funcionalización con el líquido iónico (MIM-MCF). Los catalizadores de HPW (MCF-0.1, MCF-0.5 y MCM-1.0), no mostraron diferencias significativas para el valor de S<sub>BET</sub> y el volumen de poro a cargas de HPW de 0.1 y 0.5 mmol/g pero se observó un decremento en los tamaños de celda (**Figura 7-4a**) y ventana (**Figura 7-4b**). El tamaño de



ventana se mantuvo a 6.1 nm y el tamaño de celda disminuyó hasta 15.0 nm. La **Tabla 7-1** también muestra los resultados de la cuantificación de sitios ácido por la técnica de Boehm ( $C_{sa}$ ). En general, las modificaciones de las sílices mesoporosas SBA-15 y MCF con el líquido iónico solo y en combinación con el ácido de Keggin (HPW) resultaron en un aumento de la concentración total de sitios ácidos. Se observó una correlación directa entre la concentración de sitios ácidos y la carga de HPW para SBA-15 y MCF, siendo más alta para MCF. El catalizador con mayor concentración de sitios ácidos fue MCF-1.0 con 6.2 meq/g.



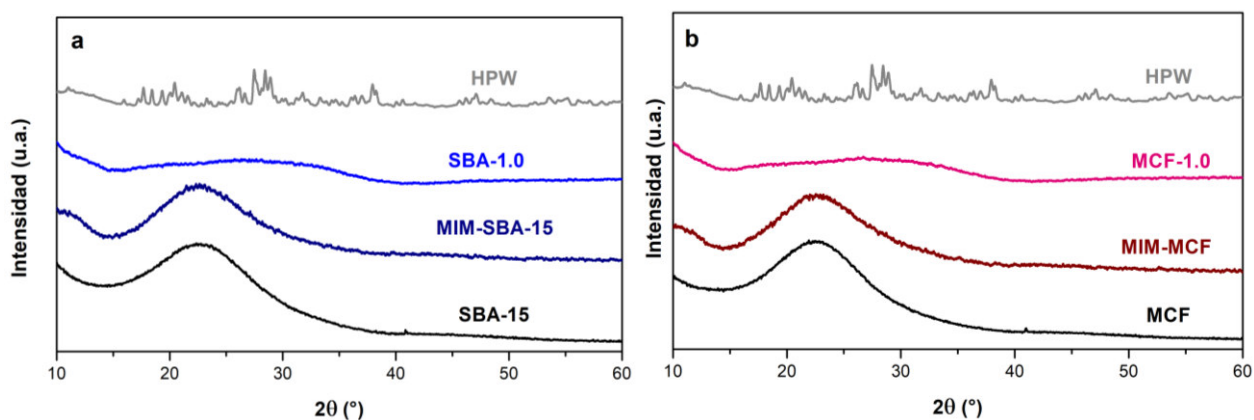
**Figura 16-3.** Isothermas de adsorción-desorción de  $N_2$  de la sílice mesoporosa MCF y sus derivados.



**Figura 16-4.** Gráficas de distribución de tamaños de poro para MCF y sus derivados, (a) adsorción y (b) desorción.

## 16.12. Difracción de rayos X de polvos (XRD)

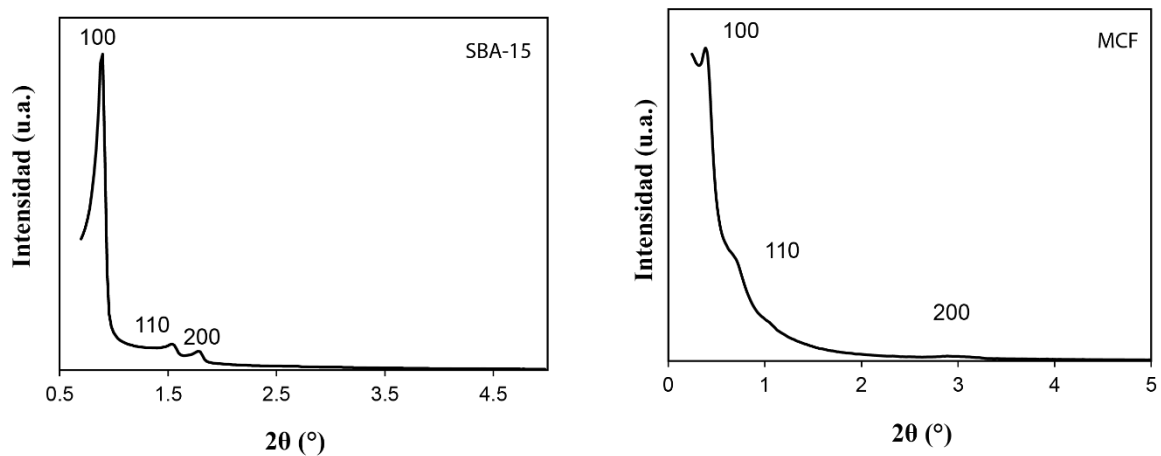
La **Figura 7-5** muestra los patrones de difracción de las sílices pura (SBA-15 y MCF), sílices funcionalizadas con líquidos iónicos (MIM-SBA-15 y MIM-MCF) y los catalizadores con cargas de HPW de 1.0 mmol/g (SBA-1.0 y MCF-1.0) en comparación con  $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ . En general, se observa un pico ancho en  $2\theta=15-30^\circ$  que corresponde con la naturaleza amorfa las parece de sílice de SBA-15 (**Figura 4-5a**) y MCF (**Figura 4-5b**). El mismo comportamiento se observa a lo largo de los pasos de injertado covalente y metátesis del anión, que es indicativo de alta dispersión de los fragmentos de líquido iónico y el heteropolianión HPW dentro de la matriz mesoporosa.



**Figura 16-5.** Patrones de difracción de rayos X de los catalizadores SBA-1.0 y MCF-1.0 en comparación con los soportes puros, funcionalizados con líquidos iónicos y HPW.

### 16.13. Difracción de rayos X de ángulo bajo (SAXS)

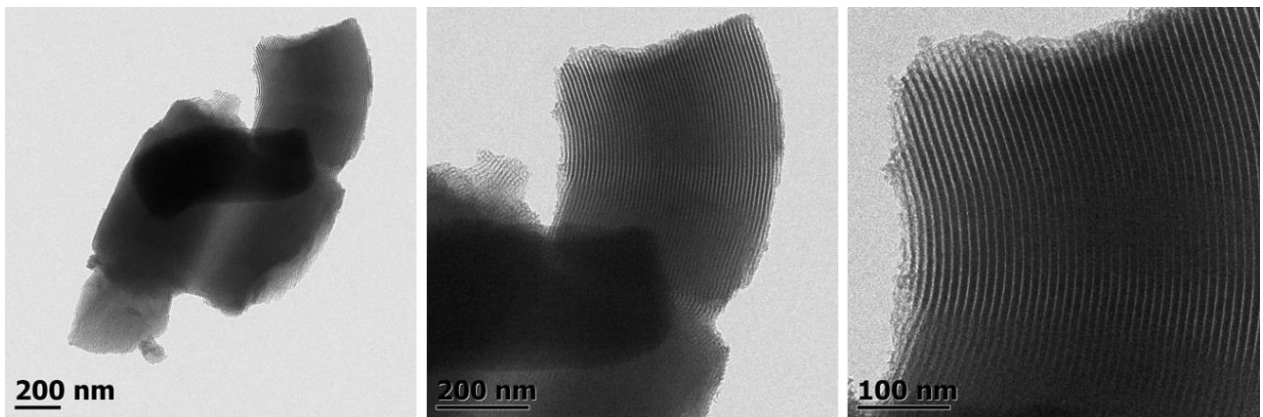
En la **Figura 7-6** se muestra el perfil de difracción de rayos X de ángulo bajo para las sílices mesoporosas puras. Se observan los picos característicos de SBA-15 a  $0.89$ ,  $1.53$  y  $1.71^\circ$  de  $2\theta$  que corresponden a los planos de difracción  $D_{100}=9.9$  nm,  $D_{110}=5.8$  nm y  $D_{200}=5.1$  nm, las distancias interplanares se calcularon de acuerdo con la ley de Bragg; el patrón de difracción es consistente con un arreglo de poros hexagonal en 2D (grupo espacial  $p6mm$ ). Los datos de  $D_{100}$  y el diámetro de poro ( $D_p$ , calculado mediante adsorción-desorción de  $N_2$ ) se utilizaron para calcular el grosor de pared,  $\delta=5.5$  nm. El patrón de difracción para MCF muestra un pico intenso a  $0.46^\circ$  de  $2\theta$  que corresponde a una distancia interplanar de  $19.1$  nm, un valor cercano al diámetro de poro determinado por adsorción-desorción de  $N_2$  ( $18.4$  nm, celda).



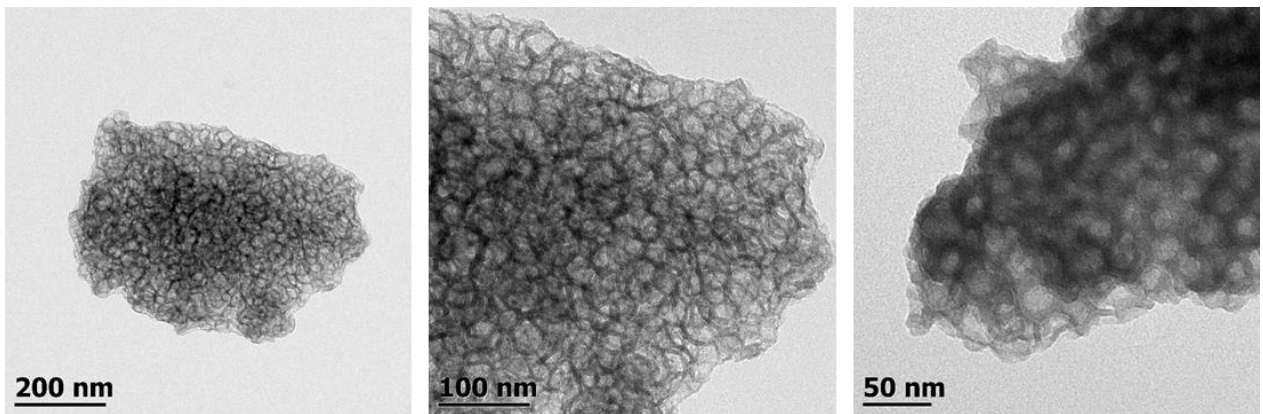
**Figura 16-6.** Perfil de difracción de rayos de ángulo bajo (SAXS) de los soportes puros SBA-15 y MCF.

## 16.14. Microscopía electrónica de transmisión de alta resolución (HR-TEM)

En la **Figura 7-7** se muestra la microscopía electrónica de transmisión del soporte puro SBA-15 donde se observó la naturaleza tubular curva de los mesoporos con un tamaño aproximado de 5.8 nm que concuerda con el  $D_p$  determinado por adsorción-desorción de  $N_2$ ; en los bordes puede apreciarse levemente el arreglo hexagonal de poros. La **Figura 7-8** muestra la microscopía de transmisión de la sílice MCF, se observaron poros esféricos (celdas) interconectados que se asemejan a una esponja; el tamaño estimado de los poros es 18 nm que concuerda con el valor reportado por adsorción-desorción de  $N_2$ .



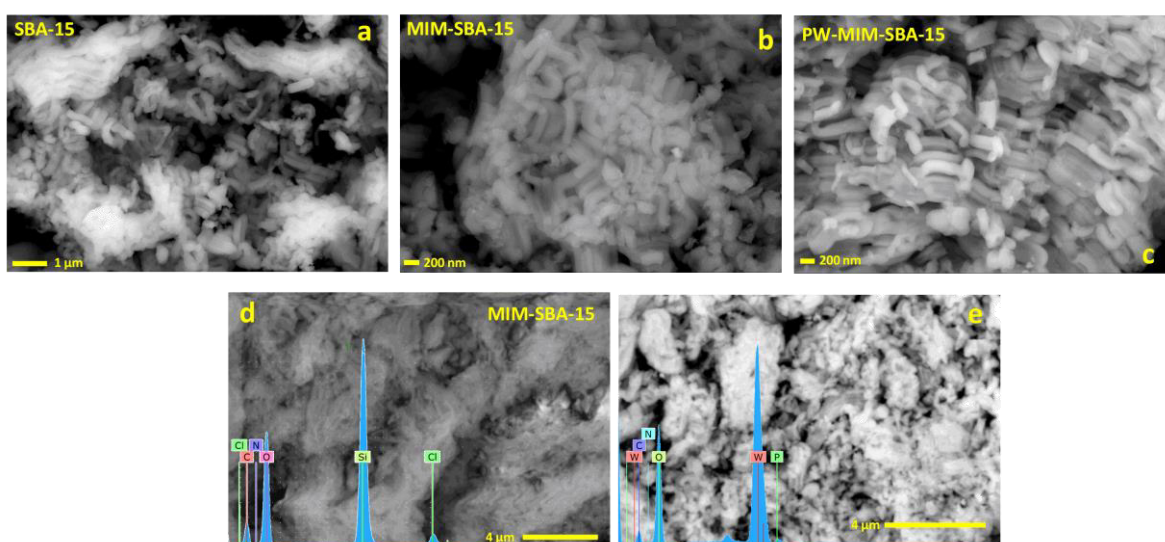
**Figura 16-7.** Microscopía electrónica de transmisión de alta resolución (HR-TEM) para SBA-15 pura.



**Figura 16-8.** Microscopía electrónica de transmisión de alta resolución (HR-TEM) para MCF pura.

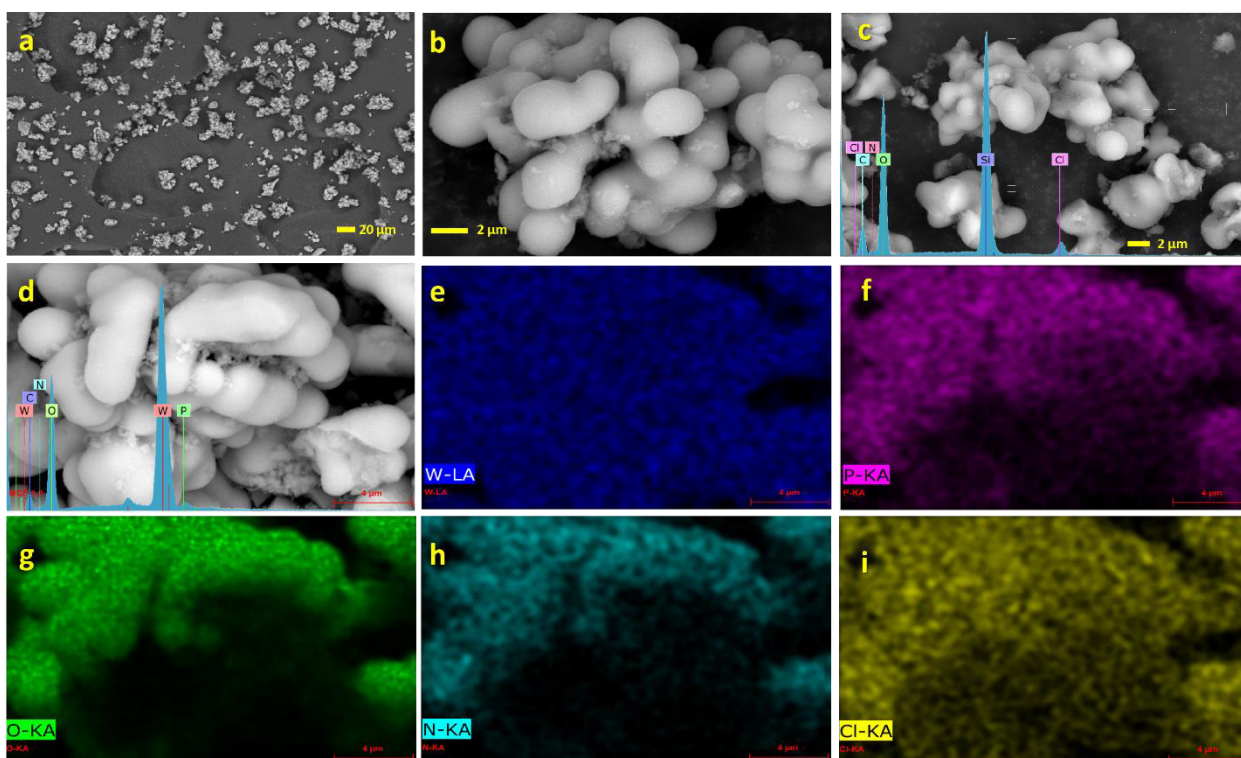
### 16.15. Microscopía electrónica de barrido con análisis elemental (SEM-EDS)

Las imágenes de microscopía electrónica de barrido (SEM) para SBA-15 (**Figura 7-9a**) mostraron partículas tubulares curvas con dimensiones de alrededor de 150 nm x 400 nm; la morfología de las partículas se preservó después de la funcionalización por grafting covalente con fragmentos de líquido iónico (MIM-SBA-15, **Figura 7-9b**) y la inmovilización del heteropoliácido de Keggin (HPW), **Figura 9-4c**. El análisis EDS de MIM-SBA-15 (**Figura 7-9d**) reveló la presencia de los elementos C, N y Cl a lo largo de SBA-15 provenientes del fragmento de líquido iónico. La **Figura 7-9e** corresponde al análisis EDS para el catalizador SBA-1.0; se detectaron los elementos C y N provenientes del líquido iónico, P y W del heteropoliácido mientras que Cl no fue observado. Esto último puede atribuirse a la metátesis efectiva del anión cloruro con HPW.



**Figura 16-9.** SEM y SEM-EDS para los materiales derivados de SBA-15.

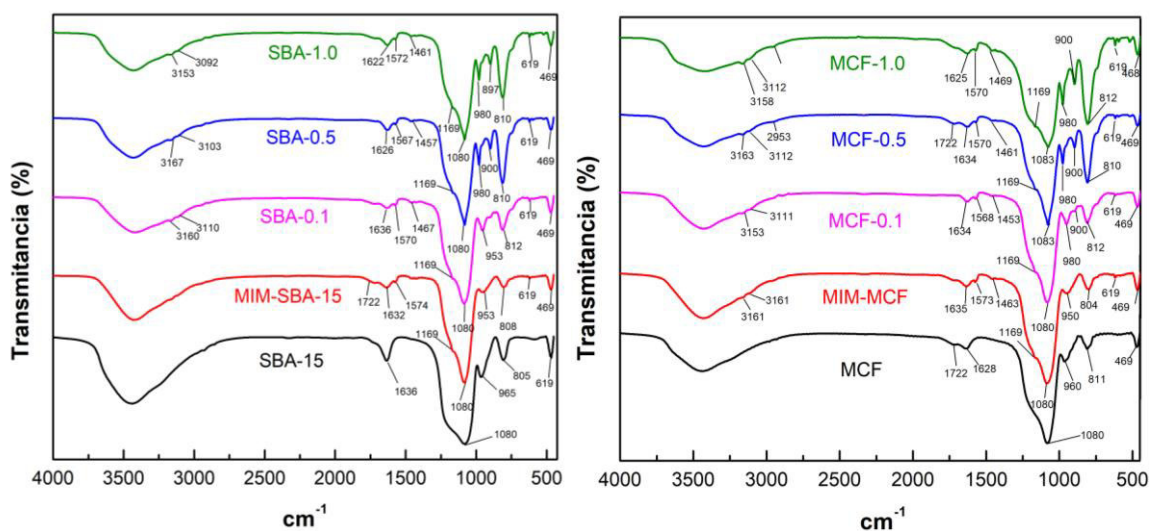
La microscopía SEM para MCF (**Figuras 7-10 a, b**) revelaron partículas esféricas fusionadas con un diámetro alrededor de 2  $\mu\text{m}$ . La morfología de las partículas se preservó a lo largo de las modificaciones realizadas en la síntesis del catalizador híbrido, **Figuras 7-10 c, d**. El análisis EDS para MIM-MCF confirmó la presencia del fragmento de líquido iónico (C, N, Cl). El análisis EDS (**Figura 7-10 d**) y mapeo elemental (**Figuras 7-10 e-i**) del catalizador MCF-1.0 confirmó la inmovilización y dispersión de HPW en la estructura porosa de MCF. Al igual que SBA-15, el elemento Cl no fue detectado para MCF-1.0, lo que reafirmó la metátesis efectiva del anión cloruro.



**Figura 16-10.** SEM y SEM-EDS para los materiales derivados de MCF.

## 16.16. Espectroscopía infrarroja (FT-IR)

En la **Figura 7-11a** se muestra el espectro infrarrojo para los catalizadores inmovilizados en SBA-15 y MCF (**Figura 7-11b**). En ambos casos, se observan las vibraciones de alargamiento de Si-O-Si en 960 y 1080  $\text{cm}^{-1}$ . La incorporación de los fragmentos de líquido iónico en las sílices mesoporosas se refleja en las absorciones a 1460  $\text{cm}^{-1}$  para la vibración de flexión del enlace C-H, 1570 y 1630  $\text{cm}^{-1}$  para las vibraciones de estiramiento de los enlaces C=C y C=N respectivamente.<sup>261</sup> Los catalizadores híbridos de  $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$  exhiben absorciones a 810  $\text{cm}^{-1}$  para  $\text{W-O}_b\text{-W}$  (oxígenos que comparten bordes), 900  $\text{cm}^{-1}$  para  $\text{W-O}_c\text{-W}$  (oxígenos que comparten esquinas), 980  $\text{cm}^{-1}$  para  $\text{W=O}_t$  (oxígenos terminales) y 1060  $\text{cm}^{-1}$  para P-O (oxígenos centrales), esta última se superpone con la vibración de estiramiento Si-O-Si.<sup>262</sup> En la **Figura 7-12** se muestran los tipos de oxígenos presentes en el polioxometalato HPW.



**Figura 16-11.** Espectros infrarrojos de los catalizadores híbridos de SBA-15 (a) y MCF (b).

<sup>261</sup> Rajkumar, T.; Ranga Rao, G. *Mater. Lett.* **2008**, *62*, 4134–4136.

<sup>262</sup> Rocchiccioli-Deltcheff, C.; Fournier, M.; Franck, R.; Thouvenot, R. *Inorg. Chem.* **1983**, *22*, 207–216.

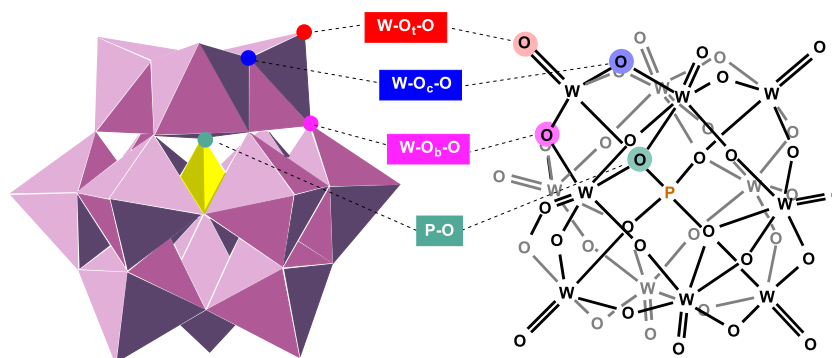


Figura 16-12. Tipos de oxígenos presentes en el heteropolianión de Keggin  $H_3PW_{12}O_{40}$ .

## 16.17. Espectroscopía Fotoelectrónica de Rayos X (XPS)

Las Figuras 7-13 y 7-14 muestran el análisis XPS para los catalizadores inmovilizados sobre SBA-15 y MCF respectivamente en comparación con sus precursores correspondientes (MIM-SBA-15 y MIM-MCF). El espectro general de XPS (Figuras 7-13a y 7-14a) para los dos materiales reveló la presencia de los estados electrónicos para Si, O, C, N y Cl para los soportes funcionalizados con líquidos iónicos, después de la inmovilización de HPW se encontraron los estados electrónicos para Si, O, C, N y W. La ausencia de Cl puede ser atribuida a la metátesis del anión cloruro en el líquido iónico con el heteropolianión HPW. El espectro XPS de Si2p muestra dos picos principales a 103.8 eV y 102.9 eV que se atribuyen a silicio en sílice y al silano utilizado en el proceso de injertado covalente del líquido iónico (Figuras 7-13b y 7-14b). El espectro de N1s (Figuras 7-13c y 7-14c) para los soportes funcionalizados muestra dos picos a 401.6 eV y 399.6 eV que pertenecen al anillo de imidazolio del líquido iónico; los catalizadores solo mostraron un pico a 401.9 eV que corresponde a nitrógeno cargado positivamente, probablemente se debe al tamaño del heteropolianión. El espectro de O1s (Figuras 7-13e y 7-14e), muestra un pico a 532.6 eV para los soportes funcionalizados que pertenece a oxígeno presente en sílice; después de la incorporación de HPW en los soportes se observan un pico a 532.9 eV (sílice) y otro a 530.9 eV para oxígeno de óxidos metálicos. El espectro de C1s (Figuras 7-13f y 7-14f) mostró para los soportes y los catalizadores, dos picos a 286.6 y 284.8 eV que se pueden atribuir a la cadena alifática y al anillo de imidazolio del líquido iónico. Finalmente, el espectro de W4f (Figuras 7-13d y 7-14d) para los catalizadores SBA-1.0 y MCF-1.0, muestra los picos esperados W4f 5/2 (38.4 eV) y W4f 7/2 (36.2 eV) atribuidos a la presencia de tungsteno en su estado de oxidación más alta ( $W^{6+}$ ), lo cual es relevante para su aplicación como oxidante. Se observaron dos picos adicionales a 37.2 eV ( $W^{5+}$ , carácter redox de HPW) y 35.1 eV; este último puede atribuirse a la interacción del heteropolianión de Keggin con el líquido iónico.



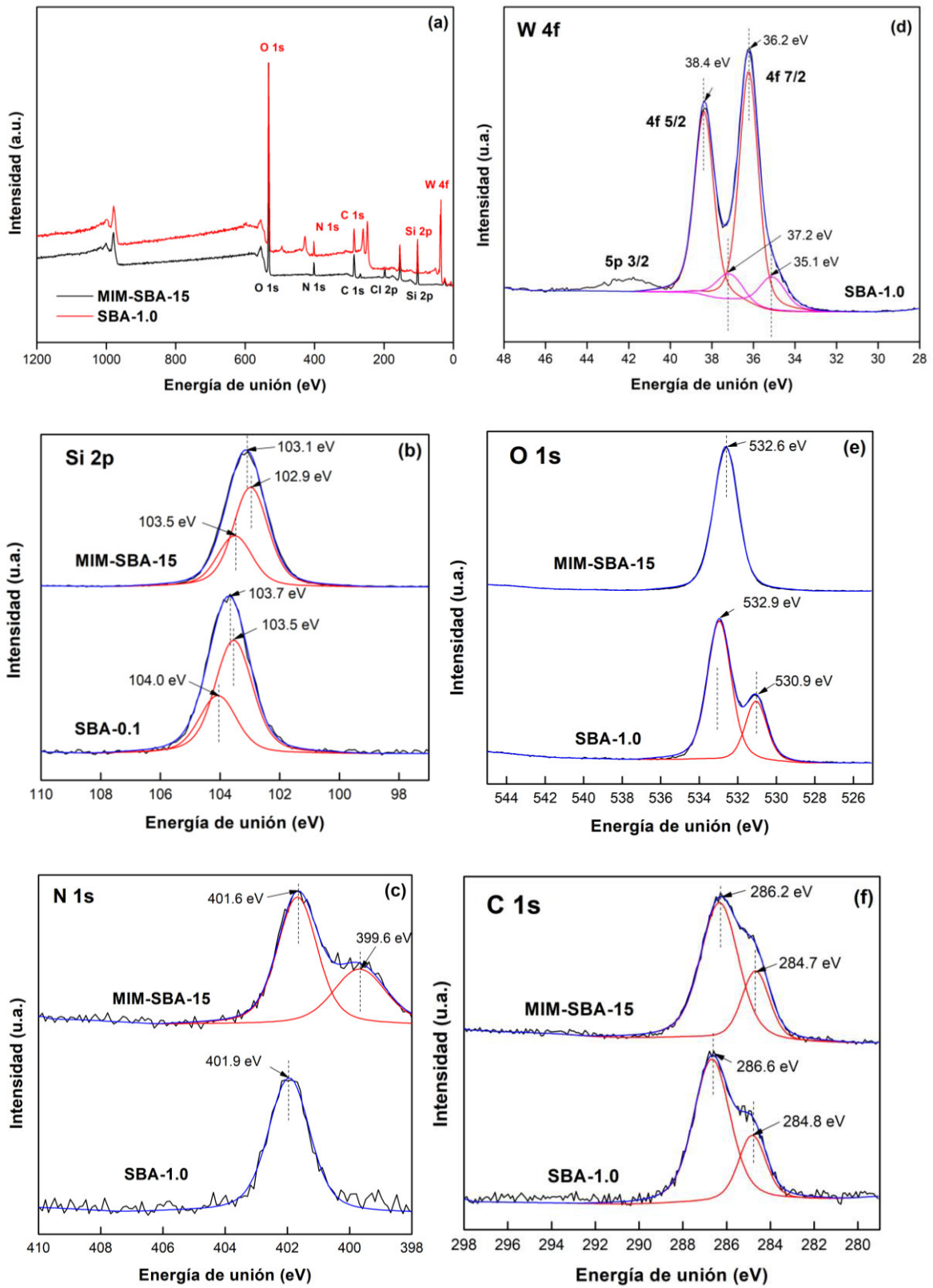


Figura 16-13. Espectro XPS para MIM-SBA-15 y SBA-1.0.

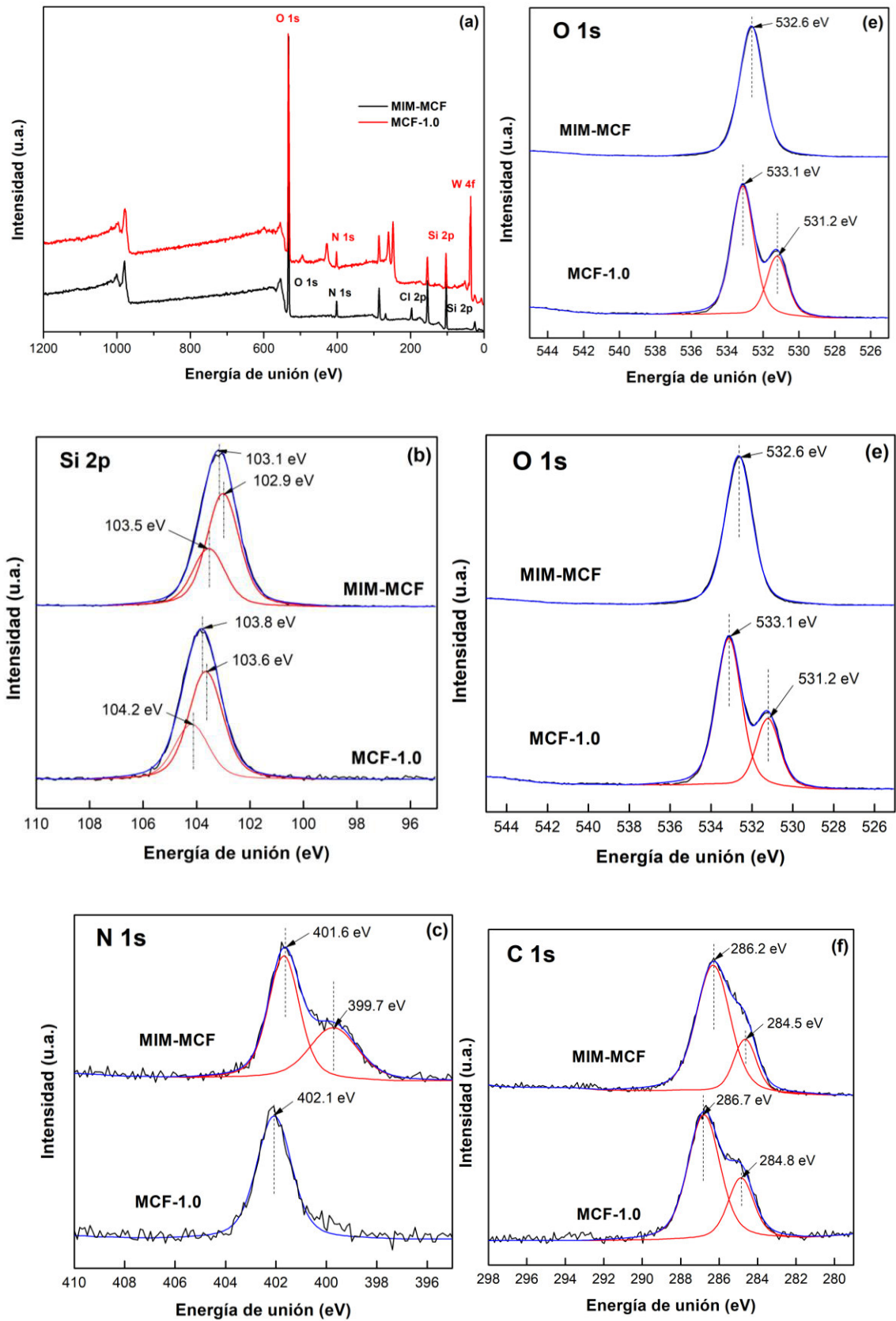
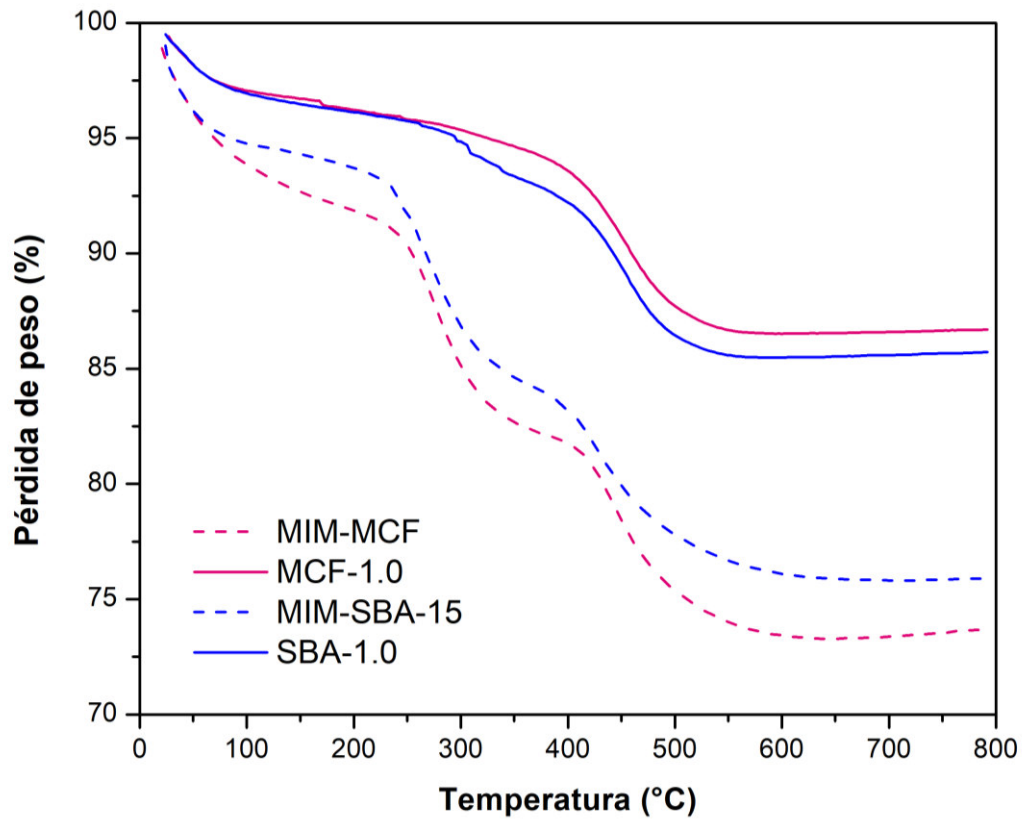


Figura 16-14. Espectro XPS para MIM-MCF y MCF-1.0.

## 16.18. Análisis termogravimétrico

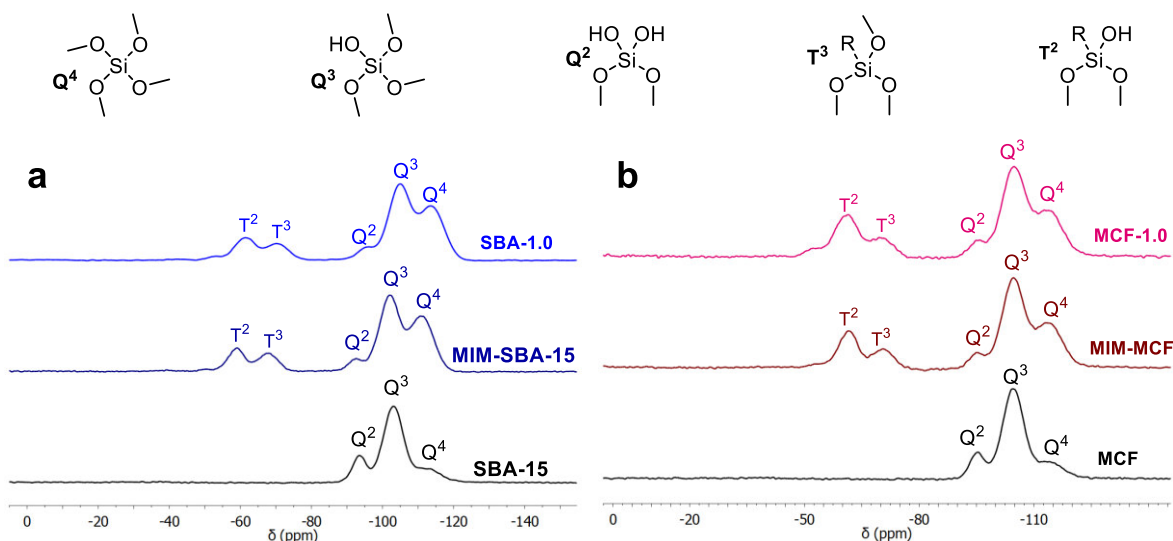
La estabilidad térmica para los soportes funcionalizados y los catalizadores (SBA-1.0 y MCF-1.0) fue determinada mediante análisis termogravimétrico, ver **Figura 7-15**. La pérdida de peso debajo de 150 °C corresponde a agua de fisisorción. Las transformaciones posteriores entre 250 y 350 °C pueden relacionarse a la descomposición del líquido iónico.



**Figura 16-15.** TGA para los soportes y catalizadores sintetizados.

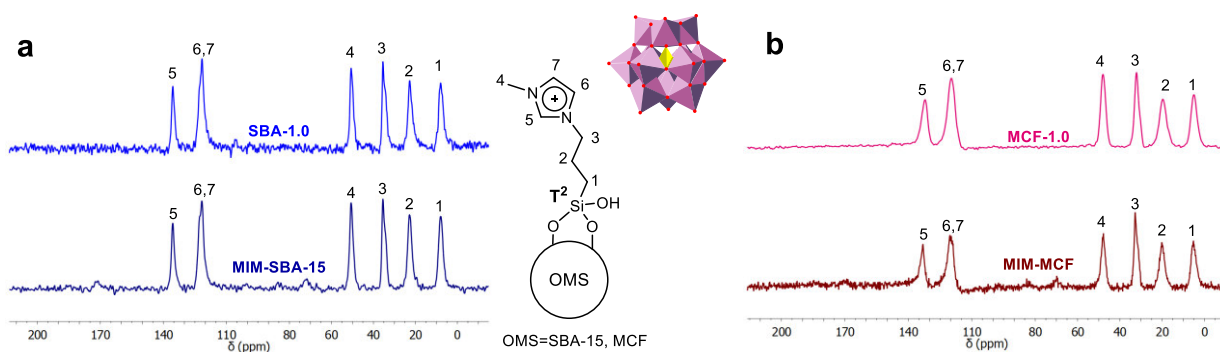
## 16.19. Resonancia Magnética Nuclear del Estado Sólido

Se realizaron estudios de RMN en el estado sólido para corroborar el anclaje covalente del líquido iónico y posterior inmovilización del heteropoliácido de Keggin en las sílices mesoporosas, SBA-15 y MCF. Primero el espectro de RMN  $^{29}\text{Si}$  CP-MAS (**Figura 7-16a**), mostró señales a -94, -103 y -114 ppm que corresponden a las coordinaciones  $\text{Q}^2$  [ $\text{Si}(\text{OH})_2(\text{OSi})_2$ ],  $\text{Q}^3$  [ $\text{Si}(\text{OH})(\text{OSi})_3$ ] y  $\text{Q}^4$  [ $\text{Si}(\text{OSi})_4$ ] para la sílice pura SBA-15. Después de la funcionalización con fragmentos de líquido iónico, las bandas Q para MIM-SBA-15 se observaron a -92 ( $\text{Q}^2$ ), -103 ( $\text{Q}^3$ ) y -113 ( $\text{Q}^4$ ) ppm; se observaron dos señales adicionales a -59 ( $\text{T}^2$ ) y -68 ( $\text{T}^3$ ) ppm, que indican la incorporación covalente de líquidos iónicos mediante la formación de enlaces Si-C. Como se muestra en la **Figura 7-16b**, MIM-MCF exhibe el mismo comportamiento que MIM-SBA-15, con resonancias a -95 ( $\text{Q}^2$ ), -105 ( $\text{Q}^3$ ), -114 ( $\text{Q}^4$ ), -61 ( $\text{T}^2$ ) y -71 ( $\text{T}^3$ ) ppm. Cuando el heteropoliácido HPW se incorporó en MIM-SBA-15 y MIM-MCF, se observaron desplazamientos a campo bajo para las bandas  $\text{Q}^n$  y  $\text{T}^m$  en SBA-15, mientras que para MCF permanecieron constantes. El análisis de RMN  $^{13}\text{C}$  CP-MAS para la sílice SBA-15 funcionalizada con líquidos iónicos se muestra en la **Figura 7-17a**, presenta señales a 135.5 (NCHN, C5) y 121.7 (CH-CH, C6 y C7) ppm para el anillo de imidazolio; a 50.6 (N-CH<sub>3</sub>, C4) para el grupo metilo unido a nitrógeno, 35.4 (N-CH<sub>2</sub>-, C3), 22.8 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, C2) y 7.9 ppm (-CH<sub>2</sub>-Si, C1) ppm para la cadena alifática. MIM-MCF mostró las mismas señales, **Figura 4-17b**. Después la metátesis del anión, el espectro para los catalizadores SBA-1.0 y MCF-1.0, mostró las señales correspondientes a los fragmentos de líquido iónico.

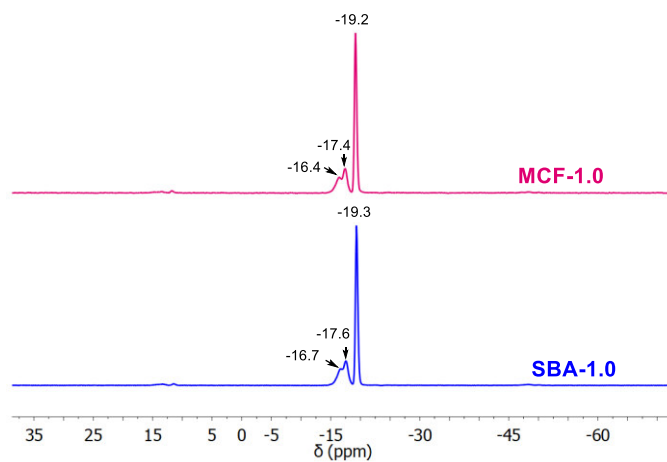


**Figura 16-16.** Espectro de CP-MAS RMN de  $^{29}\text{Si}$  en estado sólido de los soportes y catalizadores derivados de SBA-15 (a) y MCF (b).

Finalmente, la **Figura 7-18** muestra los espectros de RMN  $^{31}\text{P}$  CP-MAS para los catalizadores SBA-1.0 y MCF-1.0, la señal principal aparece alrededor de -19.0 ppm es atribuida a HPW y evidencia la incorporación del heteropoliácido. Se observan dos señales adicionales alrededor de 16.5 y 17.5 ppm debido a la interacción del anillo de imidazolio y el anión  $[\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]^-$ .

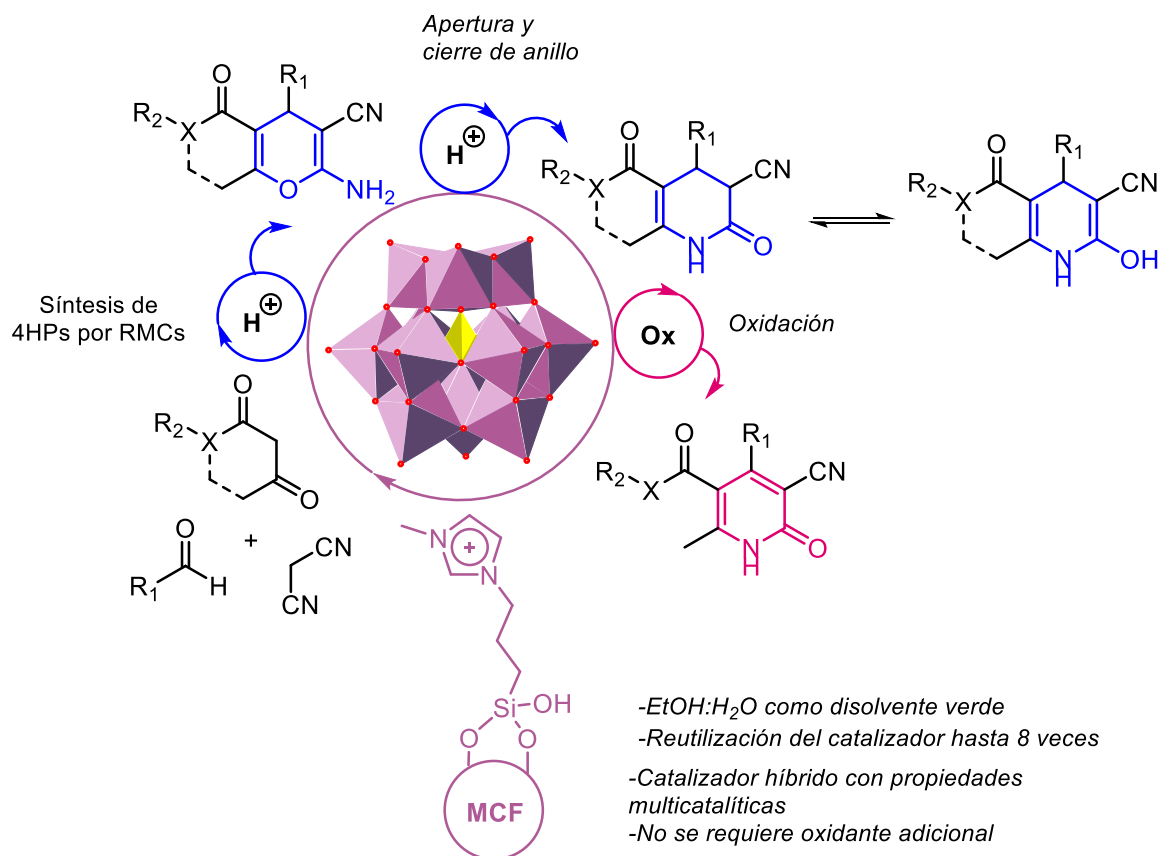


**Figura 16-17.** Espectro de CP-MAS RMN de  $^{13}\text{C}$  en estado sólido de los soportes y catalizadores derivados de SBA-15 (a) y MCF (b).



**Figura 16-18.** Espectro de CP-MAS RMN de  $^{31}\text{P}$  en estado sólido de los soportes y catalizadores derivados de SBA-15 (a) y MCF (b).

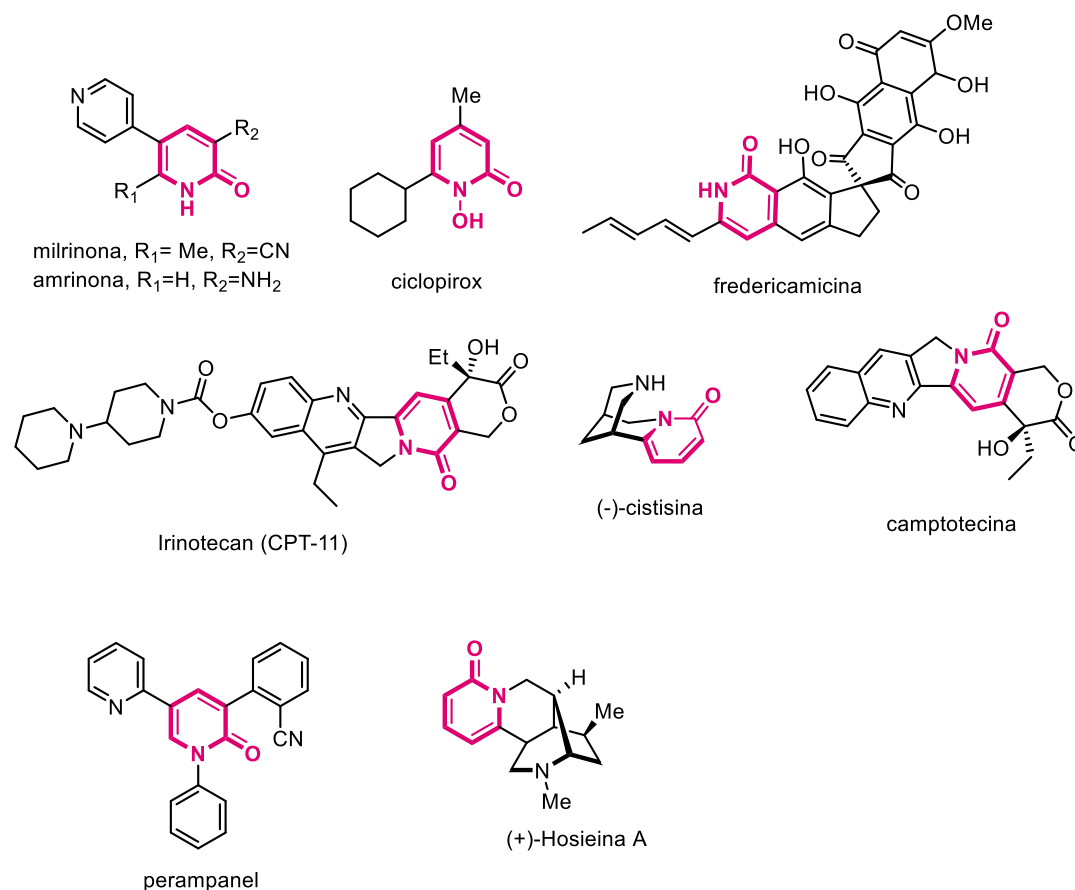
## 17. Aplicación de los catalizadores HPW-MIM-OMS en la síntesis de 2-piridonas



## 17.20. Generalidades

### 17.20.1. Importancia biológica de las piridonas

Dentro de los compuestos N-heterocíclicos, las 2-piridonas y sus derivados se consideran estructuras privilegiadas debido a su abundancia en productos con actividad biológica anticancerígena,<sup>263</sup> antiviral,<sup>264</sup> antifúngica,<sup>265</sup> antiinflamatoria,<sup>266</sup> cardiotónica e inhibidora de la enzima convertidora de angiotensina (ACE).<sup>267</sup> El núcleo de 2-piridona está presente en la camptotecina, amrinona y milrinona, (-)-cisticina, ciclopirox, perampanel y fredericamicina, **Figura 8-1**.



<sup>263</sup> Abdel, E. A.; Salem, M. A.; Helal, M. H.; El-Gaby, M. S. A. *Orient. J. Chem.*, **2015**, *31*, 875–884.

<sup>264</sup> Jia, H.; Song, Y.; Yu, J.; Zhan, P.; Rai, D.; Liang, X.; Ma, C.; Liu, X. *Eur. J. Med. Chem.*, **2017**, *136*, 144–153.

<sup>265</sup> (a) Breinholt, J.; Ludvigsen, S.; Rassing, B. R.; Rosendahl, C. N.; Nielsen, S. E.; Olsen, C. E. *J. Nat. Prod.*, **1997**, *60*, 33–35.

(b) Han, J.; Liu, C.; Li, L.; Zhou, H.; Liu, L.; Bao, L.; Chen, Q.; Song, F.; Zhang, L.; Li, E.; Liu, L.; Pei, Y.; Jin, C.; Xue, Y.; Yin, W.; Ma, Y.; Liu, H. *J. Org. Chem.*, **2017**, *82*, 11474–11486.

<sup>266</sup> (a) Gonçalves, D. S.; Melo, S. M. de S.; Jacomini, A. P.; da Silva, M. J. V.; Pianoski, K. E.; Ames, F. Q.; Aguiar, R. P.; Oliveira, A. F.; Volpato, H.; Bidóia, D. L.; Nakamura, C. V.; Bersani-Amado, C. A.; Back, D. F.; Moura, S.; Paula, F. R.; Rosa, F. A.; *Bioorg. Med. Chem.*, **2020**, *28*, 115549. (b) Rai, S. K.; Singh, P.; Khanam, S.; Tewari, A. K. *New J. Chem.*, **2016**, *40*, 5577–5587.

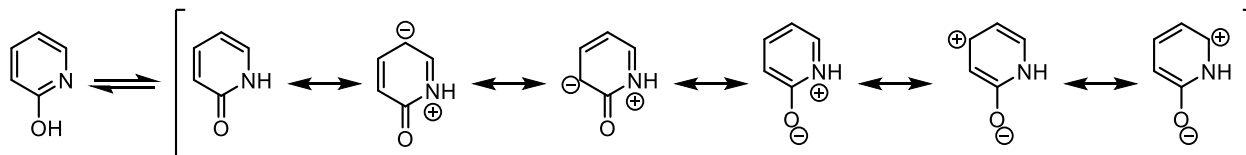
<sup>267</sup> Straub, C. S.; Padwa, A. *Org. Lett.*, **1999**, *1*, 83–86.

**Figura 17-1.** Importancia biológica del núcleo de 2-piridona.



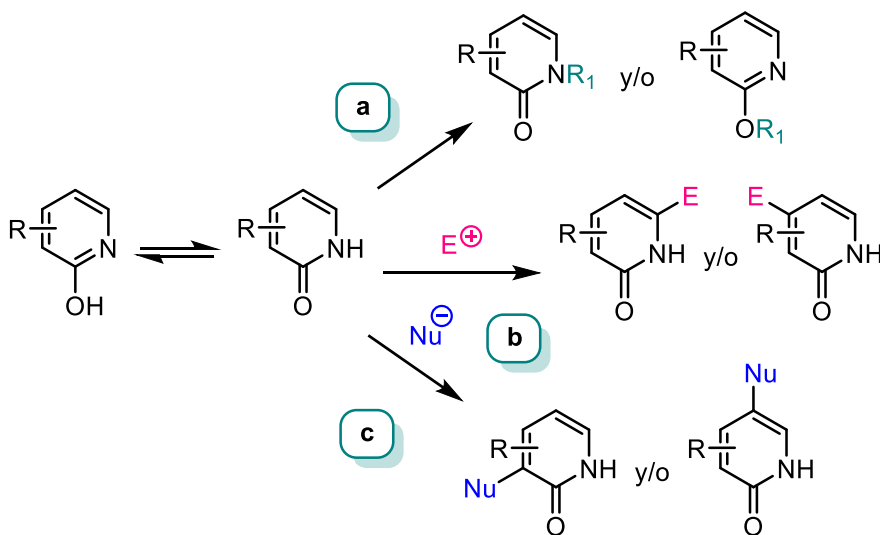
## 17.20.2. Estructura y reactividad

Además de ser núcleos abundantes en productos con actividad biológica, las 2-piridonas encuentran aplicación como bloques de construcción en la síntesis de alcaloides y materiales funcionales. Esto se atribuye al equilibrio tautomérico lactama/lactima, **Figura 8-2** se muestra dicho equilibrio, así como las estructuras resonantes de la 2-piridona.<sup>268</sup>



**Figura 17-2.** Equilibrio tautomérico y estructuras resonantes de la 2-piridona.

Como consecuencia se observa la quimioselectividad de O-funcionalización vs N-funcionalización, **Figura 8-3a**. En condiciones de reacción básica depende del patrón de sustitución, base, disolventes, reactivos y aditivos. En condiciones ácidas o neutras el producto de N-funcionalización es observado. Las 2-piridonas también pueden llevar a cabo reacciones de C-funcionalización que dependen de los reactivos, sustituyentes y efectos estéricos. A pesar de que las 2-piridonas son consideradas aromáticas pueden sufrir reacciones de adición nucleofílica en las posiciones 4 y 6, **Figura 8-3c**; pueden reaccionar con electrófilos a través de sustitución electrofílica aromática ( $S_EAr$ ) en las posiciones 3 y 5, **Figura 8-3b**. Entre otros procesos, se encuentran las reacciones de cicloadición [4+2],<sup>269</sup> reducción y transformación del grupo carbonilo.



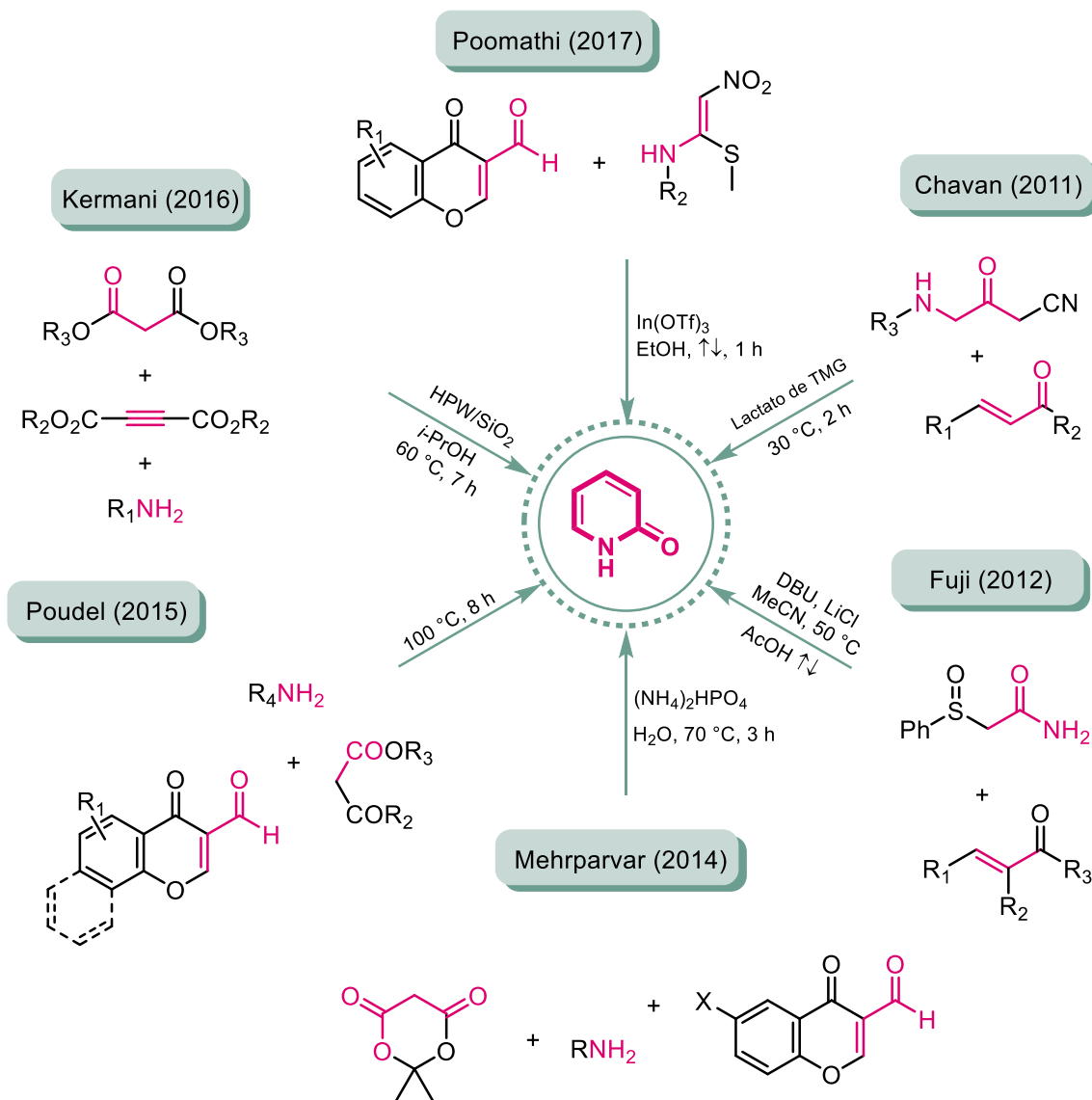
**Figura 17-3.** Funcionalización de 2-piridonas.

<sup>268</sup> Sośnicki, J. G.; Idzik, T. J. *Synthesis (Stuttg)*. **2019**, *51*, 3369–3396.

<sup>269</sup> (a) Maturi, M. M.; Bach, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7661–7764. (b) Chennapuram, M.; Subba Reddy, U. V.; Seki, C.; Okuyama, Y.; Kwon, E.; Uwai, K.; Tokiwa, M.; Takeshita, M.; Nakano, H. *European J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 4633–4641.

### 17.20.3. Métodos de síntesis

Las 2-piridonas pueden prepararse mediante dos enfoques sintéticos principales;<sup>270</sup> el primero mediante reacciones de multicomponentes (MCRs), **Esquema 8-1**. Chavan reportó la síntesis de 3-ciano-2-piridonas 4,6-disustituidas a partir de cianoacetamidas y compuestos 1,3-dicarbonílicos catalizada por un líquido iónico de guanidina.<sup>271</sup> Fuji y colaboradores<sup>272</sup> describieron la síntesis de 2-piridonas mediante la adición 1,4 de 2-(fenilsulfinil)acetamida a cetonas  $\alpha, \beta$ -insaturadas seguida de una ciclización y eliminación de sulfóxido.



**Esquema 17-1.** Síntesis de 2-piridonas utilizando reacciones de multicomponentes (MCRs).

<sup>270</sup> Torres, M.; Gil, S.; Parra, M. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 1757–1779.

<sup>271</sup> Chavan, S. S.; Degani, M. S. *Catal. Letters* **2011**, *141*, 1693–1697

<sup>272</sup> Fujii, M.; Nishimura, T.; Koshiba, T.; Yokoshima, S.; Fukuyama, T. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 232–234.

Mehrpavar<sup>273</sup> preparó derivados de ácidos 2-pirido-3-carboxílicos mediante una reacción de tres componentes, 3-formilcromona, el ácido de Meldrum y aminas primarias en presencia de cantidades catalíticas de fosfato ácido de amonio en agua. Poudel<sup>274</sup> sintetizó derivados de 2-piridonas mediante una reacción de multicomponentes térmica de 4-oxo-4*H*-cromen-3-carbaldehídos con 1,3-dicetoésteres y anilinas o aminas primarias alifáticas bajo condiciones libres de catalizador y disolvente. Kermani y colaboradores<sup>275</sup> reportaron la síntesis de derivados de 2-piridonas catalizada por el heteropoliácido de Keggin H<sub>3</sub>PW<sub>12</sub>O<sub>40</sub> a partir de aminas, ésteres acetilénicos y ésteres malónicos. Poomathi<sup>276</sup> describió la síntesis de 2-piridonas promovida por triflato de indio a partir 3-formilcromonas y (*Z*)-*N*-metil-1- (metiltio)-2-nitroetenamina.

El segundo enfoque en la síntesis de 2-piridonas involucra la transformación de heterociclos en uno o varios pasos de reacción, ver **Esquema 8-2**, dichas metodologías se describen a continuación: (A) la hidrólisis de  $\alpha$ -halopiridinas bajo condiciones ácidas;<sup>277</sup> (B) la oxidación de piridinas con ferrocianuro de potasio en medio alcalino;<sup>278</sup> (C) la transformación del anillo de 2-piridona inducida con urea;<sup>279</sup> (D) la cicloadición [3+2] de 2-aminotioisomünchnonas y dipolarófilos acetilénicos;<sup>280</sup> (E) Lin reportó la reducción regioselectiva de glutarimidias asimétricas con NaH seguida de LiAlH<sub>4</sub>/NH<sub>4</sub>Cl·H<sub>2</sub>O en la formación de hidroxipiridonas que pueden transformarse en 2-piridonas 3,4-disustituidas después de su deshidratación con BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O y posterior tratamiento con un exceso de NaH y un haluro de alquilo;<sup>281</sup> (F) la cicloadición [4+2] de oxazinonas con acetilencarboxilatos seguida de una descarboxilación produce 2-piridonas;<sup>282</sup> (G) Poschenrieder planteó la síntesis de 2-piridonas en dos pasos de reacción, (1) el tratamiento de maleimidias con un exceso de diazometano para generar biciclopropanos y (2) un reordenamiento promovido con ácido;<sup>283</sup> (H) Nishiwaki<sup>284</sup> describió la reacción de 3-metil-5-nitropirimidin-4(3*H*)-onas con cetonas y NH<sub>4</sub>AcO en la síntesis de 3-nitro-2-piridonas 5,6-disustituidas; (I) la hidrogenólisis catalítica de 5-sililmetilisoxazoles como fuente de  $\beta$ -aminoenonas seguida por el tratamiento malononitrilo produce 2-piridonas que retienen el grupo sililo.<sup>285</sup> Una

<sup>273</sup> Mehrpavar, S.; Balalaie, S.; Rabbanizadeh, M.; Ghabraie, E.; Rominger, F. *Mol. Divers.* **2014**, *18*, 535–543.

<sup>274</sup> Poudel, T. N.; Lee, Y. R.; Kim, S. H. *Green Chem.* **2015**, *17*, 4579–4586.

<sup>275</sup> Samzadeh-Kermani, A. *Synlett* **2015**, *27*, 461–464.

<sup>276</sup> Poomathi, N.; Perumal, P. T.; Ramakrishna, S. *Green Chem.* **2017**, *19*, 2524–2529

<sup>277</sup> Sutherland, A.; Gallagher, T. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3352–3355.

<sup>278</sup> Fernando, S.R.L.; Maharroof, U.S.M.; Deshayes, K.D.; Kinstle, T.H.; Ogawa, M.Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 5783

<sup>279</sup> Goel, A.; Singh, F. V.; Sharon, A.; Maulik, P. R. *Synlett* **2005**, *2005*, 623–626

<sup>280</sup> Areces, P.; Avalos, M.; Babiano, R.; González, L.; Jiménez, J. L.; Palacios, J. C.; Pilo, M. D. *Carbohydr. Res.* **1991**, *222*, 99–112

<sup>281</sup> Lin, C. H.; Tsai, M. R.; Wang, Y. S.; Chang, N. C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5688–5691.

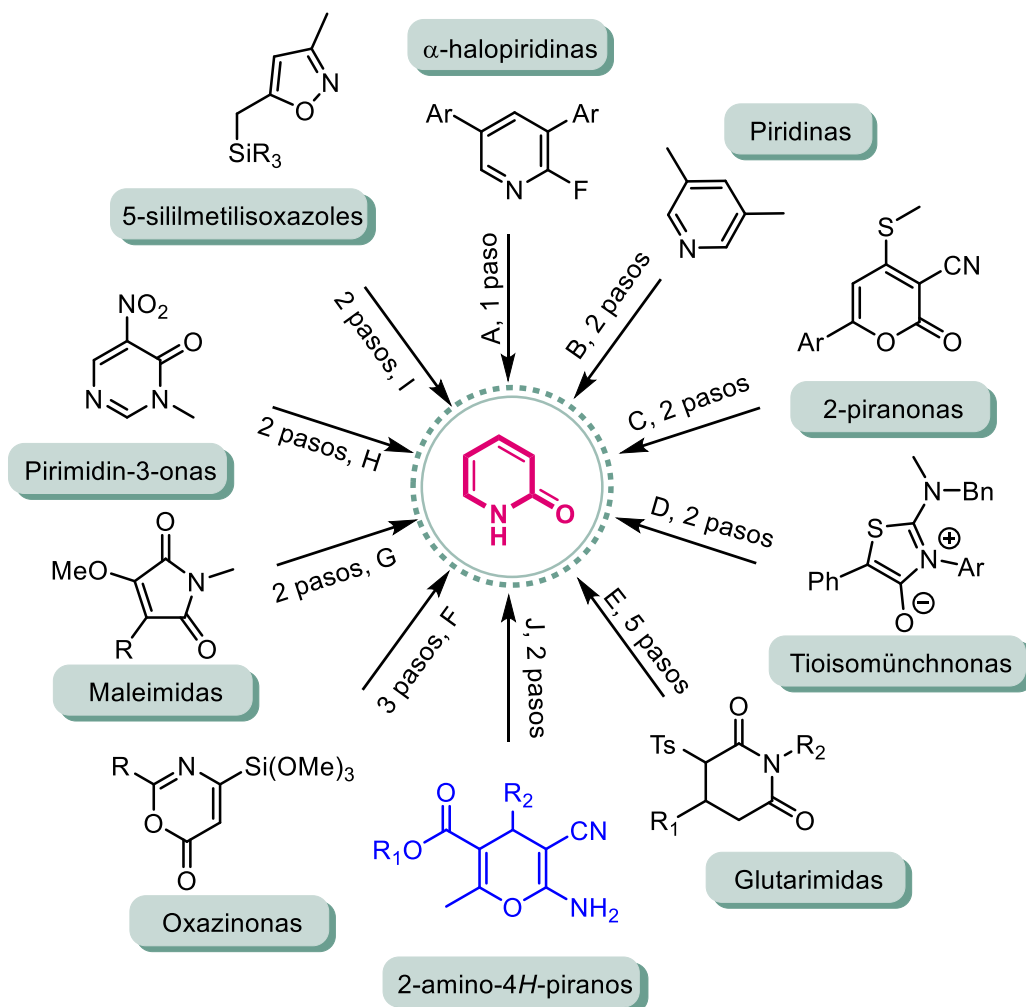
<sup>282</sup> Shioiri, T.; Takaoka, K.; Aoyama, T. *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, *36*, 1555–1563.

<sup>283</sup> Poschenrieder, H.; Eckl, E.; Stachel, H.-D.; Windt, A.; Polborn, K. *J. Heterocycl. Chem.* **2000**, *37*, 839–846.

<sup>284</sup> Nishiwaki, N.; Adachi, T.; Matsuo, K.; Wang, H.; Matsunaga, T.; Tohda, Y.; Ariga, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, *4*, 27–31.

<sup>285</sup> Calvo, L. A.; González-Nogal, A. M.; González-Ortega, A.; Sañudo, M. C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8981–8984.

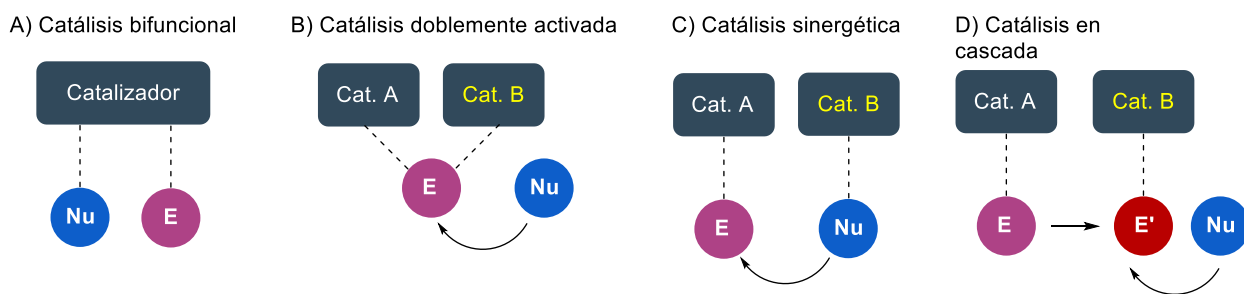
última metodología en la síntesis de 2-piridonas es la transformación de 2-amino-4H-piranos en dos pasos de reacción con la combinación de un ácido y un oxidante, la cual se describe más adelante.



Esquema 17-2. Síntesis de 2-piridonas mediante la transformación de heterociclos.

## 17.21. Multicatálisis y POMs

La catálisis tradicional como la conocemos es 'monocatálisis'; la interacción de un solo catalizador con un solo sustrato.<sup>286</sup> La 'multicatálisis' es el proceso en el que múltiples reacciones, químicamente diferentes, proceden en presencia de al menos un catalizador sin la necesidad de aislar o purificar algún intermedio.<sup>287</sup> En la **Figura 8-4**, se muestran los mecanismos de multicatálisis: (A) catálisis bifuncional, dos sustratos son activados de manera independiente por grupos funcionales discretos del mismo catalizador; (B) catálisis doblemente activada, cuando dos catalizadores trabajan concertadamente para activar un solo sustrato; (C) dos catalizadores y dos ciclos catalíticos trabajan concertadamente para crear un nuevo enlace y (D) catálisis en cascada, dos catalizadores activan un mismo sustrato de manera secuencial, esto produce intermedios.



**Figura 17-4.** Clasificación de sistemas multicatalíticos.

Dentro de los POMs, los heteropoliácidos, son catalizadores versátiles por sus múltiples sitios activos que incluyen protones (ácidos de Brønsted), átomos de oxígenos (bases suaves) y metales (oxidantes).<sup>288</sup> Sin embargo, la mayoría de las transformaciones reportadas que incluyen POMs/HPAS se refieren a procesos monocatalíticos.<sup>289</sup> Algunas metodologías multicatalíticas que emplean POMs han sido reportadas para

<sup>286</sup> Allen, A. E.; MacMillan, D. W. C. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 633.

<sup>287</sup> (a) Ambrosini, L. M.; Lambert, T. H. *ChemCatChem* **2010**, *2*, 1373–1380. (b) Wende, R. C.; Schreiner, P. R. *Green Chem.* **2012**, *14*, 1821.

<sup>288</sup> Wang, S. S.; Yang, G. Y. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 4893–4962.

<sup>289</sup> (a) Wang S.-S.; Yang, G.-Y. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 4893–4962. (b) Enferadi-Kerenkan, A.; Do, T.-O.; Kaliaguine, S.; *Catal. Sci. Technol.* **2018**, *8*, 2257–2284. (c) Sadjadi S.; Heravi, M. M. *Curr. Org. Chem.* **2016**, *20*, 1404–1444.

catálisis en cascada,<sup>290</sup> catálisis sinérgica,<sup>291</sup> catálisis cooperativa<sup>292</sup> y más ampliamente catálisis bifuncional.<sup>293</sup>

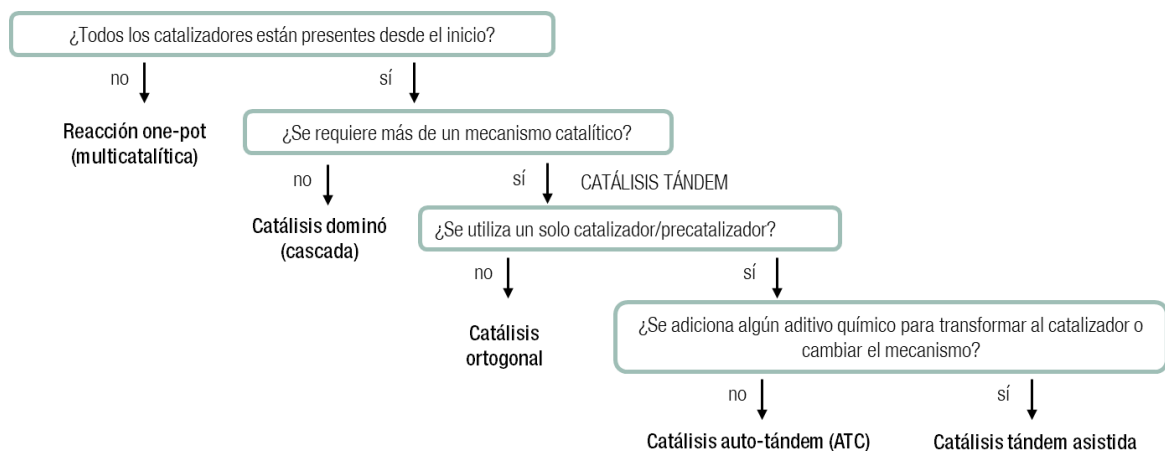


Figura 17-5. Taxonomía de la catálisis en cascada.

La catálisis en cascada puede dividirse de acuerdo con la Figura 8-5,<sup>294</sup> depende del número de especies catalíticas, mecanismos y presencia de aditivos. La catálisis auto tándem (ATC) es la activación de procesos múltiples, mecanísticamente diferentes, por un solo catalizador, Figura 8-6.<sup>295</sup>

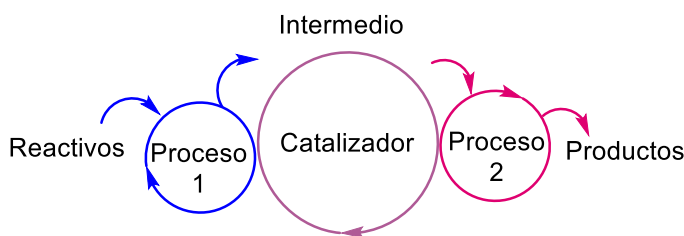


Figura 17-6. Catálisis auto tándem (ATC).

<sup>290</sup> a) Sumliner, J. M.; Lv, H.; Fielden, J.; Geletii Y. V.; Hill, C. L. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2014**, 2014, 635–644. (b) Haviv, E.; Shimon, L. J. W.; Neumann, R. *Chem. - A Eur. J.* **2017**, 23, 92–95.

<sup>291</sup> (a) Kim, M.; Chamack, M.; Geletii Y. V.; Hill, C. L. *Inorg. Chem.* **2018**, 57, 311–318. (b) Zhang, Y.; Wang, H.; Yao, Q.; Yan, F.; Cui, C.; Sun, M.; Zhang, H. *RSC Adv.* **2016**, 6, 39618–39626. (c) Chen, L.; Zhang, X.; Zhou, J.; Xie, Z.; Kuang, Q.; Zheng, L. *Nanoscale* **2019**, 11, 3292–3299. (d) Mitchell, S. G.; de la Fuente, M.; *J. Mater. Chem.* **2012**, 22, 18091.

<sup>292</sup> (a) Liu, P.; Wang, C.; Li, C. *J. Catal.* **2009**, 262, 159–168. (b) Granadeiro, C. M.; de Castro, B.; Balula, S. S.; Cunha-Silva, L. *Polyhedron* **2013**, 52, 10–24. (c) X. Zhong, Y. Lu, F. Luo, Y. Liu, X. Li and S. Liu, *Chem. - A Eur. J.* **2018**, 24, 3045–3051.

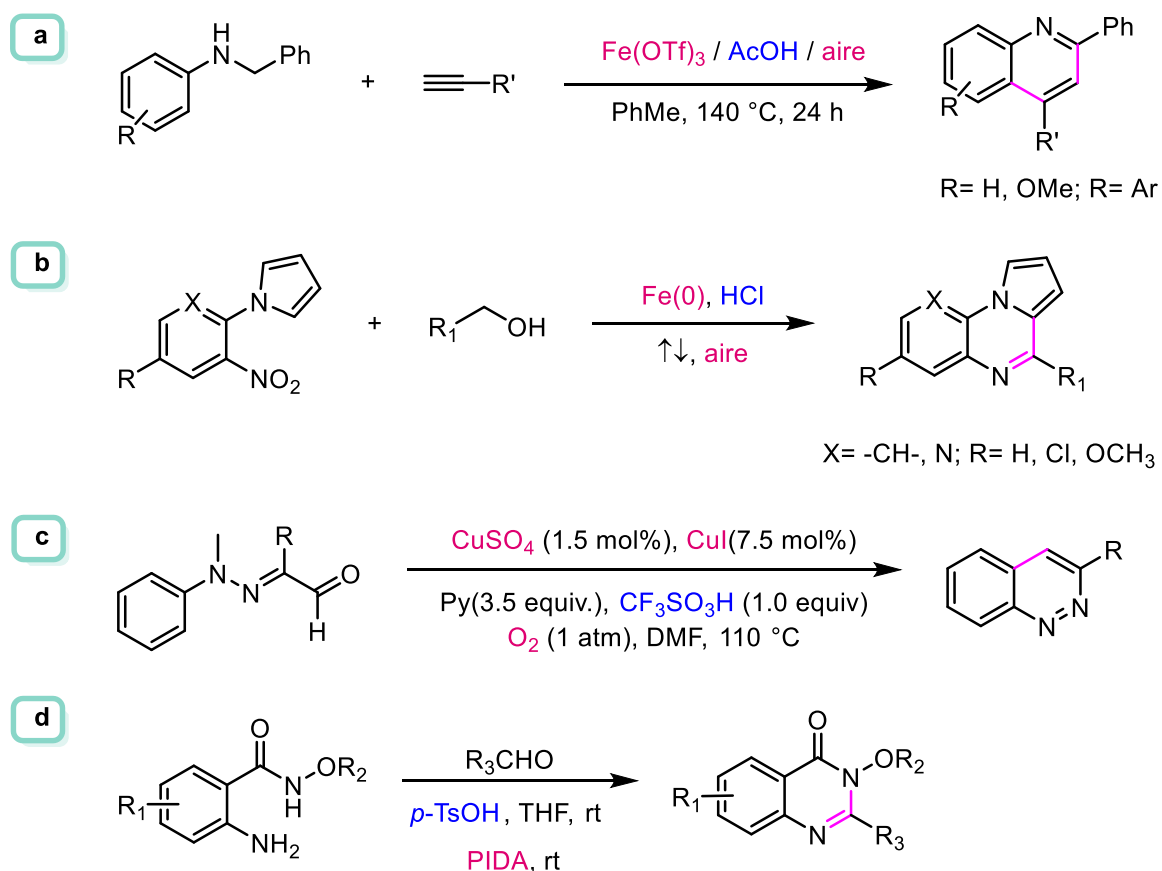
<sup>293</sup> a) Wang, M.; Dipazir, S.; Lu, P.; Wang, Y.; Yuan, M.; Li, S.; Zhang, G. *J. Colloid Interface Sci.* **2018**, 532, 774–781. (b) Wang, C.; Bu, X.; Ma, J.; Liu, C.; Chou, K.; Wang, X.; Li, Q. *Catal. Today* **2016**, 274, 82–87. (c) García-Bosch, N.; Especel, C.; Guerrero Ruiz, A.; Rodríguez-Ramos, I. *Catal. Today* **2019**, 0–1. (d) Shi, N.; Liu, D.; Dang, F.; Chen, Q.; Li, M.; Wen, F. *Bioresour. Technol.* **2019**, 273, 677–681. (e) Lachkar D.; Lacôte, E. *Comptes Rendus Chim.* **2016**, 19, 113–116. (f) Anderson, E.; Crisci, A.; Murugappan, K.; Román-Leshkov, Y. *ChemSusChem* **2017**, 10, 2226–2234. (g) Luo, B.; Xu, L. *Dalt. Trans.* **2019**, 48, 6892–6898.

<sup>294</sup> Fogg, D. E.; Dos Santos, E. N. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, 248, 2365–2379.

<sup>295</sup> Camp, J. E. *European J. Org. Chem.* **2017**, 2017, 425–433.

El carácter dual de los POMs (ácido de Brønsted-oxidante) los hace candidatos excelentes para su aplicación en ATC. Recientemente, la dualidad de los POMs ha sido aprovechada en la transformación directa de carbohidratos en 2,5-dimetilfurano (DDF)<sup>296</sup> y deshidratación/oxidación de alcoholes.<sup>297</sup>

Cabe mencionar que la combinación de ácidos de Brønsted y oxidantes en síntesis orgánica ha resultado en el desarrollo de metodologías para la obtención quinolinas,<sup>298</sup> pirrolo[1,2-a]quinolinas,<sup>299</sup> cinolinas<sup>300</sup> y quinazolininas, **Esquema 8-7**.<sup>301</sup>



**Figura 17-7.** Combinación de ácidos de Brønsted y oxidantes en la síntesis de heterociclos.

<sup>296</sup> Wang, Q.; Hou, W.; Meng, T.; Hou, Q.; Zhou, Y.; Wang, J. *Catal. Today* **2019**, 319, 57–65.

<sup>297</sup> Wilke, T.; Barteau, M. A. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2019**, 58, 14752–14760.

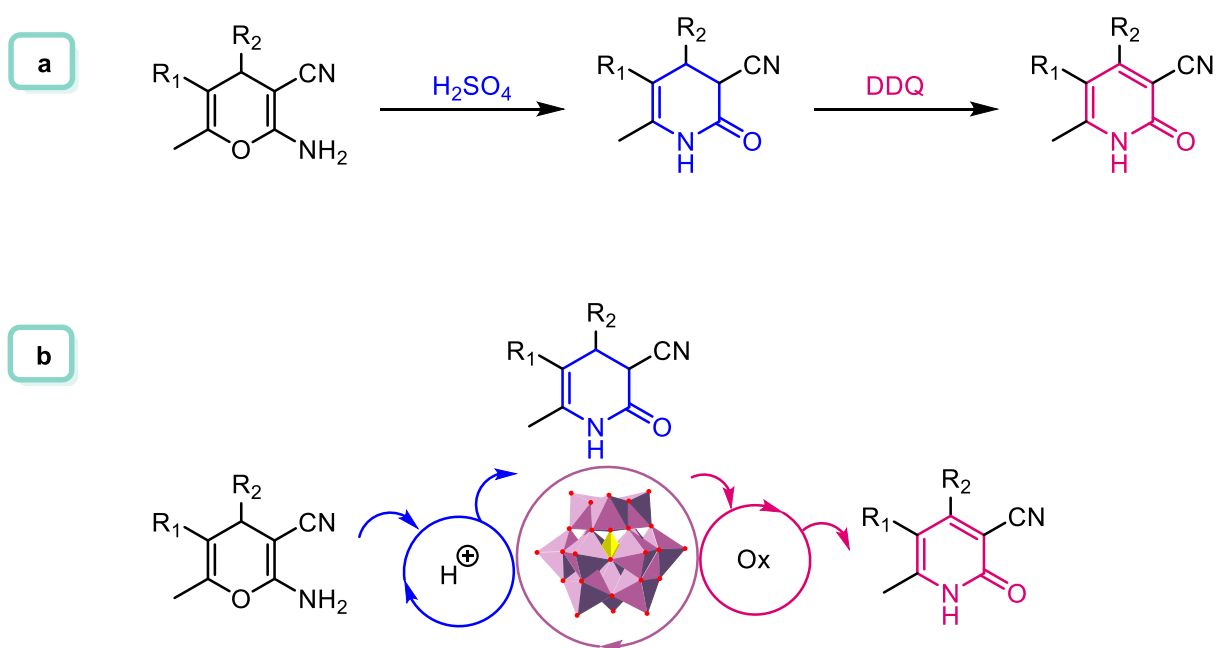
<sup>298</sup> Yang, J.; Meng, X.; Lu, K.; Lu, Z.; Huang, M.; Wang, C.; Sun, F. *RSC Adv.* **2018**, 8, 31603–31607.

<sup>299</sup> Pereira, M. de F.; Thiéry, V. *Org. Lett.* **2012**, 14, 4754–4757.

<sup>300</sup> Zhang, G.; Miao, J.; Zhao, Y.; Ge, H. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2012**, 51, 8318–8321

<sup>301</sup> Cheng, R.; Guo, T.; Zhang-Negrerie, D.; Du, Y.; Zhao, K. *Synthesis (Stuttg.)* **2013**, 45, 2998–3006.

En el grupo de investigación se tiene como antecedente la síntesis en dos pasos de 2-piridonas: (1) la apertura y cierre del anillo de 2-amino-4*H*-piranos en la obtención de 3,4-dihidropiridin-2-onas bajo condiciones ácidas ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ) y (2) la oxidación con DDQ, **Figura 8-8a**.<sup>302</sup> Bhattacharyya reportó la síntesis de 3,4-dihidropiridin-2-onas en dos pasos de reacción: (1) la síntesis de 2-amino-4*H*-piranos catalizada por ZnO nanocristalino y (2) tratamiento con *p*-TsOH.<sup>303</sup> Pradhan describió la síntesis de 3,4-dihidropiridin-2-onas catalizada por PEG- $\text{SO}_3\text{H}$ .<sup>304</sup> Aquí se propone la síntesis de 2-piridonas a partir de 2-amino-4*H*-piranos en presencia del heteropoliácido de Keggin HPW bajo catálisis auto tándem (ATC), **Figura 8-8b**; HPW se inmoviliza en sílices mesoporosas ordenadas para sobrellevar la falta de área superficial y controlar su reactividad, **Figura 8-8b**.



**Figura 17-8.** Síntesis de 2-piridonas mediante una secuencia ácido-oxidante.

<sup>302</sup> Hernández, F.; De la Cruz, F.; López, J.; Peña, E.; Delgado, F.; Alcaraz, Y.; Robles, J.; Martínez-Alfaro, M.; Vázquez, M. A. *J. Mex. Chem. Soc.* **2017**, *58*, 152-158.

<sup>303</sup> Bhattacharyya, P.; Pradhan, K.; Paul, S.; Das, A. R. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 4687-4691.

<sup>304</sup> Pradhan, K.; Bhattacharyya, P.; Paul, S.; Das, A. R. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 5840-5844.

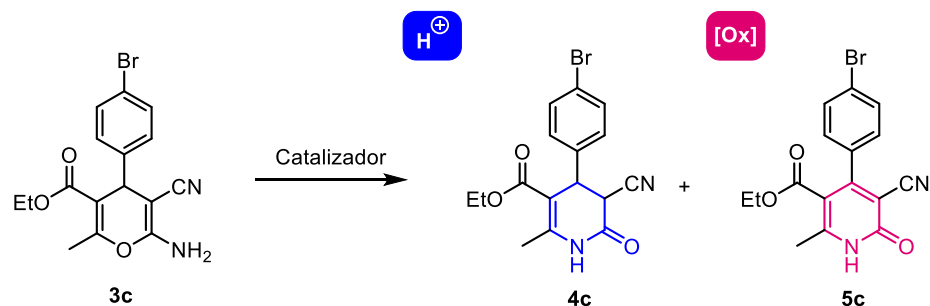


## 17.22. Evaluación catalítica

### 17.22.1. Optimización de condiciones de reacción

Para evaluar el potencial del heteropoliácido  $H_3PW_{12}O_{40}$  en catálisis auto tándem (ATC), se estudió la transformación directa del 2-amino-4*H*-pirano (**3c**) en la 2-piridona (**5c**) en presencia de los soportes y catalizadores sintetizados, **Tabla 8-1**. Primero se evaluaron las sílice puras y las sílices funcionalizadas con los (ensayos 1-4) en EtOH como disolvente, el avance de la reacción fue monitoreado por CCF y RMN  $^1H$ ; después de 24 h, no se observó transformación alguna. A continuación, se evaluaron los catalizadores soportados en SBA-15 (0.1-1.0 mmol/g de HPW), ensayos 5-10. Para el soporte SBA-0.1 (10% p/p) en EtOH (ensayo 5), no se observó transformación tras 12 h de reacción. Entonces, el aumento de la carga de SBA-0.1 a un 25 % p/p así como la concentración a 0.2 M (ensayo 6), generó el producto **4c** en trazas. El uso de la mezcla EtOH: H<sub>2</sub>O (1:1) resultó en un incremento del rendimiento (ensayo 7) de **4c** (19%) y finalmente, se observó la 2-piridona **5c** en trazas. Bajo las mismas condiciones de reacción (ensayo 8), el catalizador SBA-0.5 dio el producto **4c** en un 41% y **5c** en 12%. Para el catalizador SBA-1.0 con la mayor carga de heteropoliácido de Keggin (1 mmol/g, ensayo 9), el producto **4c** se obtuvo en un 62% y **5c** en un 20%. La reacción en EtOH puro con SBA-1.0 como catalizador (ensayo 10) resultó en un decremento del rendimiento de **4c** (34%) y el compuesto **5c** no fue detectado. Lo siguiente fue evaluar los catalizadores soportados en sílice MCF. Para MCF-0.1 en EtOH (ensayo 11), los compuestos **4c** y **5c** fueron obtenidos en trazas. Se repitió el mismo experimento utilizando EtOH: H<sub>2</sub>O (1:1) como disolvente (ensayo 12), el compuesto **4c** se obtuvo en un rendimiento del 28% y el compuesto **5c** en un 53%. Para MCF-0.5 (ensayo 13) en la mezcla EtOH: H<sub>2</sub>O (1:1) se obtuvo el compuesto **5c** en un 77%, **4c** se obtuvo solo en un 15% de rendimiento. Luego para el catalizador MCF-1.0 en EtOH (ensayo 14), **4c** fue el producto mayoritario (64%). El aumento de la carga de catalizador hasta un 50% p/p resultó en la disminución de la transformación del 4*H*-pirano (ensayo 15). La disminución MCF-1.0 a un 10% así como la temperatura de reacción (80 °C) resultó en un rendimiento de **4c** del 73% y un 25% para **5c** (ensayo 16). Para la reacción en la que se utilizó agua como disolvente (ensayo 17), el compuesto **5c** fue el producto mayoritario. Cuando MeCN se usó como disolvente, no se observó transformación (ensayo 18). Entonces se realizó la reacción en la mezcla MeCN: H<sub>2</sub>O (1:1) y dio 72% de rendimiento para el compuesto **5c**, ensayo 19. Se realizó la reacción bajo las mismas condiciones de reacción usando EtOH: H<sub>2</sub>O (1:1) como disolvente (ensayo 20), se obtuvo **5c** en un 80%. El aumento del tiempo de reacción hasta 24 h (ensayo 21), resultó en un rendimiento del 91% de **5c** (medido por RMN  $^1H$ ), el compuesto **5c** fue aislado mediante precipitación utilizando la mezcla EtOAc: Hexano (5:95).

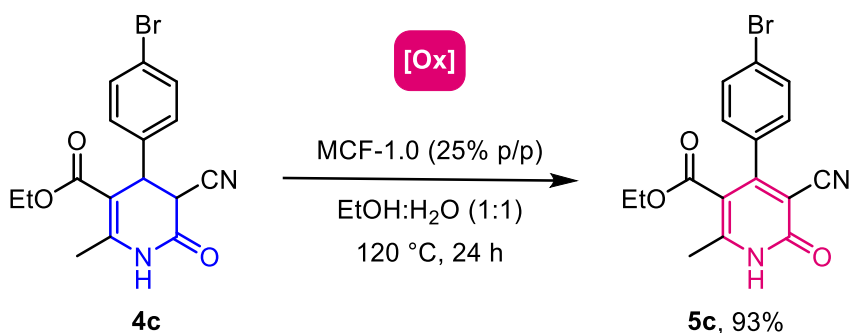
Tabla 17-1. Optimización de la síntesis de 2-piridonas a partir de 2-amino-4H-piranos.



Ensayo	Catalizador	Carga	Disolvente	T (°C)	t (h)	C (M)	3c (%) <sup>a</sup>	4c (%) <sup>a</sup>	5c (%) <sup>a</sup>
1	SBA-15	25	EtOH	120	24	0.2	98	n. r. <sup>c</sup>	n. r.
2	MIM-SBA-15	25	EtOH	120	24	0.2	99	n. r.	n. r.
3	MCF	25	EtOH	120	24	0.2	98	n. r.	n. r.
4	MIM-MCF	25	EtOH	120	24	0.2	97	n. r.	n. r.
5	SBA-0.1	10	EtOH	120	12	0.1	97	n. d. <sup>d</sup>	n. d.
6	SBA-0.1	25	EtOH	120	12	0.2	94	trazas	n. d.
7	SBA-0.1	25	EtOH: H <sub>2</sub> O (1:1)	120	24	0.2	67	19	trazas
8	SBA-0.5	25	EtOH: H <sub>2</sub> O (1:1)	120	24	0.2	38	41	12
9	SBA-1.0	25	EtOH: H <sub>2</sub> O (1:1)	120	24	0.2	13	62	20
10	SBA-1.0	25	EtOH	120	12	0.2	59	34	n. d.
11	MCF-0.1	25	EtOH	120	12	0.2	89	trazas	trazas
12	MCF-0.1	25	EtOH: H <sub>2</sub> O (1:1)	120	24	0.2	7	28	53
13	MCF-0.5	25	EtOH: H <sub>2</sub> O (1:1)	120	24	0.2	n. d.	15	77
14	MCF-1.0	25	EtOH	120	12	0.2	5	64	22
15	MCF-1.0	50	EtOH	120	12	0.1	52	25	18
16	MCF-1.0	10	EtOH	80	12	0.1	n. d.	73	25
17	MCF-1.0	25	H <sub>2</sub> O	120	12	0.2	n. d.	34	58
18	MCF-1.0	25	MeCN	120	12	0.2	95	n. d.	n. d.
19	MCF-1.0	25	MeCN: H <sub>2</sub> O (1:1)	120	12	0.2	n. d.	24	72
20	MCF-1.0	25	EtOH: H <sub>2</sub> O (1:1)	120	12	0.2	n. d.	13	80
21	MCF-1.0	25	EtOH: H <sub>2</sub> O (1:1)	120	24	0.2	n. d.	n. d.	91 (88) <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Rendimiento medido utilizando 1,4-dioxano como estándar interno. <sup>b</sup> No hay reacción. <sup>c</sup> No detectado. <sup>d</sup> Rendimiento base pura, aislado por precipitación.

La reacción del compuesto **4c** puro bajo condiciones de reacción óptimas resultó en un 93% de rendimiento de **5c** (**Esquema 8-3**). La incorporación de agua en la mezcla de reacción resultó ser crucial para la formación del compuesto **5c**. En general, hay selectividad asociada a la morfología de los poros, para SBA-15 (hexagonal 2D) el compuesto **4c** (catálisis de Brønsted) tiende a ser producto mayoritario, mientras que la adición de agua es requerida para la generación del compuesto **5c** (oxidación) cuando se utiliza EtOH como disolvente. Para los catalizadores de MCF (hexagonal 3D), el compuesto **5c** puede generarse en ausencia de agua con etanol como disolvente (ensayos 14 y 15) con rendimientos inferiores; sin embargo, la adición de agua tiene un efecto altamente significativo en el rendimiento de **5c**. Entonces, el carácter dual de H<sub>3</sub>PW<sub>12</sub>O<sub>40</sub> (acidez de Brønsted-oxidante) puede modularse mediante la elección del soporte. También existe una correlación entre la carga de H<sub>3</sub>PW<sub>12</sub>O<sub>40</sub> con la actividad catalítica, siendo los catalizadores con 1.0 mmol/g los más activos. En lo que refiere a las propiedades texturales, como se mencionó con anterioridad existe un decremento de las propiedades texturales después de realizar los procesos de funcionalización e inmovilización. A pesar de que el catalizador MCF-1.0 presentó el área superficial más baja ( $S_{\text{BET}} = 72 \text{ m}^2/\text{g}$ ) aún tiene un tamaño y volumen poro superiores a su contraparte SBA-15, esto es reflejado en la transformación de 4*H*-piranos.

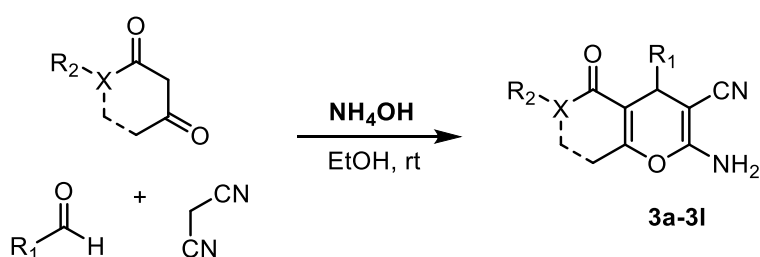


**Esquema 17-3.** Transformación directa del 4*H*-pirano **4c** en la 2-piridona **5c** en presencia de MCF-1.0.

## 17.22.2. Evaluación de los límites y alcances de la reacción

Con las condiciones de reacción optimizadas, se estudió la aplicabilidad de la metodología desarrollada. Para ello, se sintetizaron 2-amino-4*H*-piranos (**3a-3r**) a partir de distintos compuestos 1,3-dicarbonílicos, aldehídos y malononitrilo en presencia NH<sub>4</sub>OH, de acuerdo con el protocolo ya descrito por el grupo de investigación,<sup>305, 306</sup> ver **Tabla 8-2**. Se sintetizaron tres series de compuestos (S1-S3); en general, se obtuvieron rendimientos buenos para los derivados con sustituyentes aromáticos (R<sub>1</sub>) y alifáticos a lo largo de todas las series; mientras que para los derivados con sustituyente tienilo el rendimiento fue inferior.

**Tabla 17-2.** Síntesis de 2-amino-4*H* piranos (**3a-3l**).



R <sub>1</sub>	S1	S2	S3
<b>n-Pr</b>	<b>3a</b> , 88%	<b>3g</b> , 90%	<b>3m</b> , 84%
<b>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub></b>	<b>3b</b> , 90%	<b>3h</b> , 87%	<b>3n</b> , 89%
<b>4Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub></b>	<b>3c</b> , 95%	<b>3i</b> , 93%	<b>3o</b> , 92%
<b>4MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub></b>	<b>3d</b> , 89%	<b>3j</b> , 86%	<b>3p</b> , 90%
<b>3NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub></b>	<b>3e</b> , 94%	<b>3k</b> , 96%	<b>3q</b> , 91%
<b>2-tienil</b>	<b>3f</b> , 82%	<b>3l</b> , 84%	<b>3r</b> , 78%

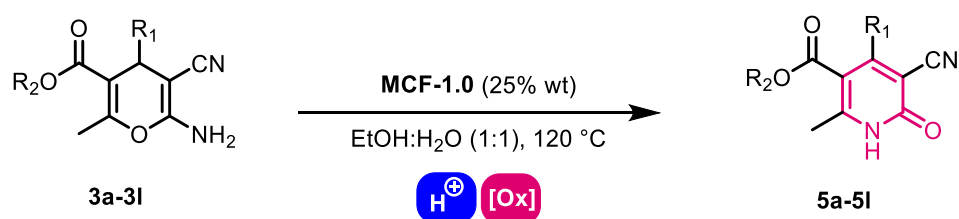
<sup>a</sup> Condiciones de reacción: aldehído (1.0 mmol), malononitrilo (1.05 mmol), sistema 1,3-dicarbonilo (1.05 mmol), 10% (p/p) de NH<sub>4</sub>OH acuoso (28% p/p) en EtOH absoluto (2 mL).

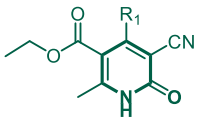
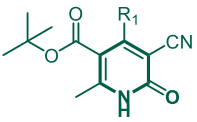
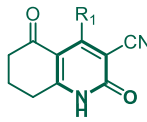
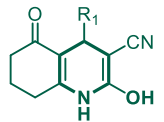
<sup>305</sup> Sánchez, A.; Hernández, F.; Cruz, P. C.; Alcaraz, Y.; Tamariz, J.; Delgado, F.; Vázquez, M. A. *J. Mex. Chem. Soc.* **2017**, *56*, 121–127.

<sup>306</sup> Hernández, F.; De la Cruz, F.; López, J.; Peña, E.; Delgado, F.; Alcaraz, Y.; Robles, J.; Martínez-Alfaro, M.; Vázquez, M. A. *J. Mex. Chem. Soc.* **2017**, *58*, 152-158.

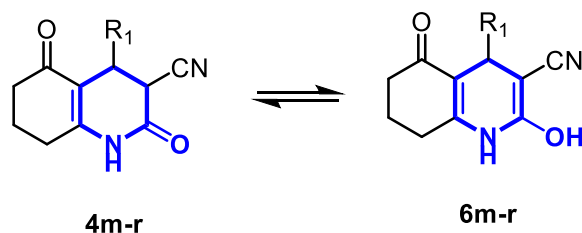
En la **Tabla 8-3**, se muestran los resultados de la síntesis de 2-piridonas a partir de los 4*H*-piranos descritos arriba. Las 2-piridonas provenientes de aldehídos aromáticos (**5a**, **5g**) se obtuvieron en buenos rendimientos (77-80%). Para los 4*H*-piranos con sustituyentes aromáticos en la posición 4 se obtuvieron las piridonas correspondientes en rendimientos superiores (85-91%); desafortunadamente, no se observó tendencia alguna. Finalmente, los 4*H*-piranos sustituidos con grupos tienilo (**5f**, **5l**) mostraron rendimientos bajos (45-56%). Durante la evaluación de los 4*H*-piranos de la serie 3, no se detectó la formación de los productos de oxidación (**5m-5r**), se observaron los productos correspondientes al equilibrio tautomérico de **4m-r**, ver **Esquema 8-4**.

**Tabla 17-3.** Síntesis de 2-piridonas a partir de la transformación de 2-amino-4*H*-piranos bajo catálisis auto tándem (ATC).



R <sub>1</sub>				
	S1	S2	S3	
<b>n-Pr</b>	<b>5a</b> , 80%	<b>5g</b> , 77%	<b>5m</b> , n. d.	<b>6m</b> , 71%
<b>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub></b>	<b>5b</b> , 83%	<b>5h</b> , 87%	<b>5n</b> , n. d.	<b>6n</b> , 74%
<b>4Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub></b>	<b>5c</b> , 91%	<b>5i</b> , 89%	<b>5o</b> , n. d.	<b>6o</b> , 83%
<b>4MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub></b>	<b>5d</b> , 86%	<b>5j</b> , 85%	<b>5p</b> , n. d.	<b>6p</b> , 80%
<b>3NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub></b>	<b>5e</b> , 90%	<b>5k</b> , 90%	<b>5q</b> , n. d.	<b>6q</b> , 86%
<b>2-tienil</b>	<b>5f</b> , 56%	<b>5l</b> , 45%	<b>5r</b> , n. d.	<b>6r</b> , 56%

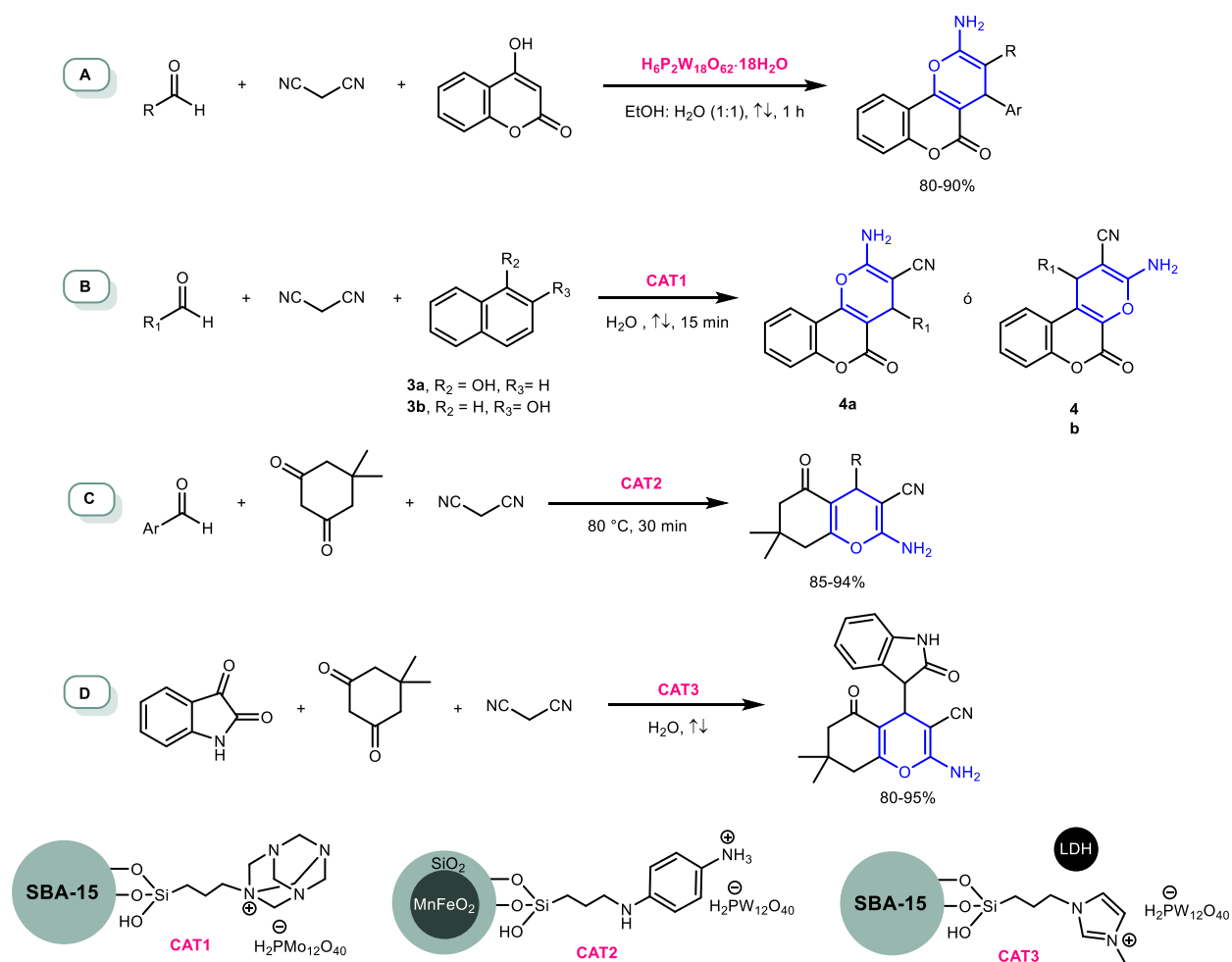
<sup>a</sup> Condiciones de reacción: 2-amino-4*H*-pirano (**3a-3r**, 0.3 mmol) y MCF-1.0 (25% p/p) en EtOH: H<sub>2</sub>O (1:1) (0.2 M).



**Esquema 17-4.** Transformación de 4*H*-piranos de la serie 3.

### 17.22.3. Síntesis one-pot de 2-piridonas en presencia de MCF-1.0

Cabe mencionar que la síntesis de 2-amino-4H-piranos a partir de sus componentes ha sido reportada en presencia de polioxometalatos, **Esquema 8-5**. Los 2-amino-5-oxo-dihidropiran[3,2-c] fueron sintetizado por Heravi utilizando como catalizador el heropoliácido de Well-Dawson  $H_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 18H_2O$  en reflujo con la mezcla EtOH:  $H_2O$  (1:1) como disolvente, **Esquema 8-5A**.<sup>307</sup> Sadjadi reportó la síntesis de 2-amino-4H-cromenos en medio acuoso catalizada por SBA-15@metenamina-HPA, **Esquema 8-5B**.<sup>308</sup> Mozafari reportó recientemente la síntesis de tetrahidrobenzo[b]piranos e indazolo[2,1-f]talazintronas mediada por nanopartículas de  $MnFeO_2$  recubiertas con SBA-15@NHPhNH<sub>2</sub> y dopadas con ácido fosfotúngstico, **Esquema 8-5C**.<sup>309</sup> Sadjadi también reportó la síntesis de 2-amino-4H-piranos en agua en presencia de un composito LDH-SBA-15-IL impregnado con ácido fosfotúngstico, **Esquema 8-5D**.<sup>310</sup>



**Esquema 17-5.** Síntesis de derivados de 2-amino-4H-piranos en presencia de polioxometalatos.

<sup>307</sup> Heravi, M. M.; Jani, B. A.; Derikvand, F.; Bamoharram, F. F.; Oskooie, H. A. *Catal. Commun.* **2008**, *10*, 272–275.

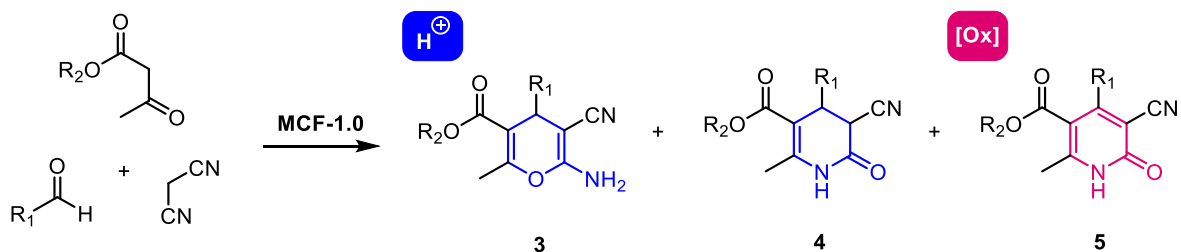
<sup>308</sup> Sadjadi, S.; Heravi, M. M.; Zadsirjan, V.; Ebrahimzadeh, M. *Res. Chem. Intermed.* **2017**, *43*, 5467–5483.

<sup>309</sup> Mozafari, R.; Heidarizadeh, F. *Polyhedron* **2019**, *162*, 263–276.

<sup>310</sup> Sadjadi, S.; Heravi, M. M.; Zadsirjan, V.; Farzaneh, V. *Appl. Surf. Sci.* **2017**, *426*, 881–889.

Entonces, se estudió el enfoque multicatalítico para la síntesis de 2-piridonas a partir de sus componentes con la secuencia: (1) síntesis de 2-amino-4*H*-piranos, (2) la apertura y cierre de anillo y (3) la oxidación, **Tabla 8-4**. Ya que los pasos (2) y (3) en la síntesis de 2-piridonas se analizaron con anterioridad, los estudios posteriores se enfocaron en la síntesis de 2-amino-4*H*-piranos. Primero, se probaron las condiciones de reacción optimizadas (**Tabla 8-1**) en la síntesis del compuesto **5c**; después de 24 h, el crudo de reacción se analizó por RMN <sup>1</sup>H y CCF, el producto final (**5c**) fue obtenido en un 52%; el bajo rendimiento se atribuyó a la formación de subproductos. Luego, se realizaron varios ensayos bajo condiciones de reacción más suaves (ensayos 2-8) para incrementar el rendimiento de **5c**; durante el análisis de los crudos de reacción se observó que los subproductos se forman a la par que el 2-amino-4*H*-pirano **3c** y que el aldehído nunca se consumió por completo. Se decidió cambiar el 4-bromobenzaldehído por el 4-nitrobenzaldehído para generar la 2-piridona correspondiente (**5e**) bajo condiciones de reacción más suaves (ensayo 9); el 4*H*-pirano **3e** fue generado fácilmente en un periodo de 6 h, esto fue confirmado por el espectro de RMN <sup>1</sup>H del producto aislado. Los siguientes experimentos involucraron la formación de **3e** seguida por un incremento de la temperatura de reacción a 120 °C (ensayos 10-13); la 2-piridona **5e** se generó en un rendimiento del 94% cuando se utilizaron condiciones similares a las optimizadas en la **Tabla 8-1**. Finalmente, se generó la 2-piridona **5d** con un rendimiento del 82% bajo las mismas condiciones de reacción.

**Tabla 17-4.** Síntesis de 2-piridonas a partir de sus componentes en un proceso one-pot catalizada por MCF-1.0



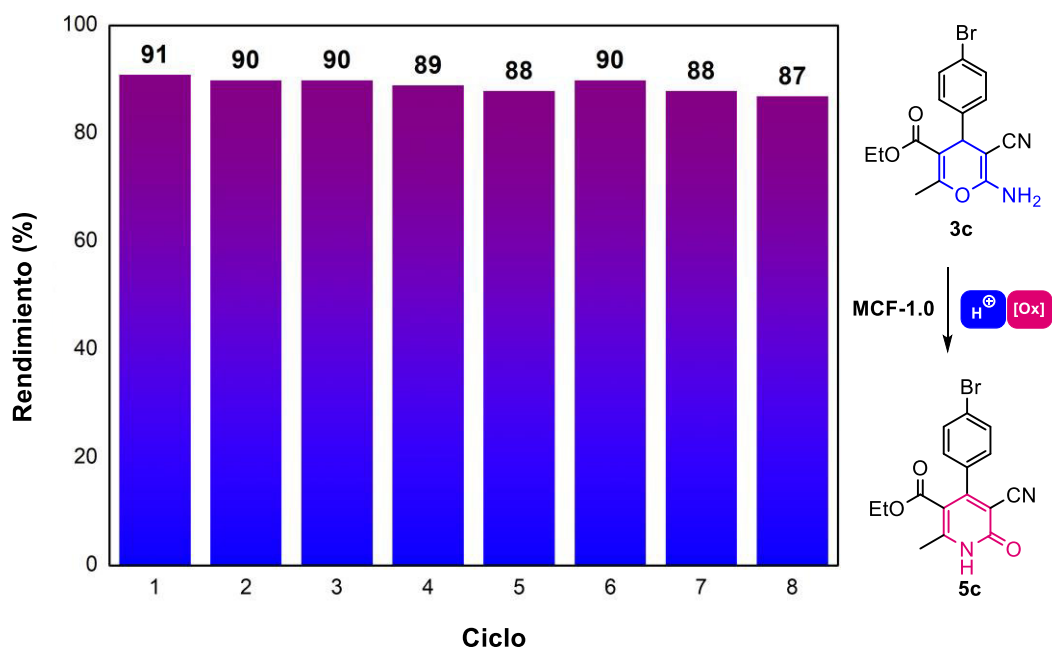
Ensayo	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Carga (%)	T (°C)	C (M)	t (h)	3 (%) <sup>a</sup>	4 (%) <sup>a</sup>	5 (%) <sup>a</sup>
1	4BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Et	25	120	0.2	24	n. d.	n. d.	52
2	4BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Et	25	reflujo	0.2	48	n. d.	15	39
3	4BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Et	10	reflujo	0.2	48	n. d.	20	25
4	4BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Et	25	60	0.2	24	23	trazas	trazas
5	4BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Et	25	rt	0.2	48	n. d.	n. d.	n. d.
6	4BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Et	10	rt	0.2	48	n. d.	n. d.	n. d.
7	4BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Et	15	120	0.2	24	38	n. d.	n. d.
8	4BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Et	5	120	0.2	24	12	n. d.	n. d.
9 <sup>b</sup>	4NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Et	5	reflujo	0.1	6	89	n. d.	n. d.
10 <sup>b</sup>	4NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Et	5	reflujo → 120	0.1	30	55	27	11
11 <sup>b</sup>	4NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Et	15	reflujo → 120	0.1	30	nd	21	71
13 <sup>b</sup>	4NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Et	25	reflujo → 120	0.2	24	nd	nd	94
14 <sup>b</sup>	4MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Et	25	reflujo → 120	0.2	24	nd	nd	82

Condiciones de reacción: 2-amino-4*H*-pirano (**3a-3r**, 0.3 mmol) y MCF-1.0 en EtOH: H<sub>2</sub>O (1:1) (0.2 M). <sup>a</sup> Rendimiento medido utilizando 1,4-dioxano como estándar interno. <sup>b</sup> Rendimiento aislado. <sup>c</sup> No detectado.



#### 17.22.4. Recuperación y reutilización del sistema catalítico

Finalmente, se evaluó la posibilidad de recuperar y reutilizar el sistema catalítico en la síntesis de 2-piridonas. Para ello, el 2-amino-4*H*-pirano **3c** fue tomado como modelo y transformado en la presencia del catalizador MCF-1.0 bajo condiciones de reacción optimizadas. La actividad catalítica fue evaluada a lo largo ocho ciclos de reacción, **Figura 8-9**. Después de cada ciclo de reacción, el catalizador se recuperó mediante filtración, se lavó con acetona, se secó a vacío por 10 min antes de volverse a utilizar. Luego, el crudo de reacción se concentró a presión reducida y se analizó por RMN  $^1\text{H}$ ; el rendimiento fue determinado utilizando 1,4-dioxano como estándar interno. Después de ocho ciclos de reacción consecutivos, no se observó pérdida de la actividad catalítica.



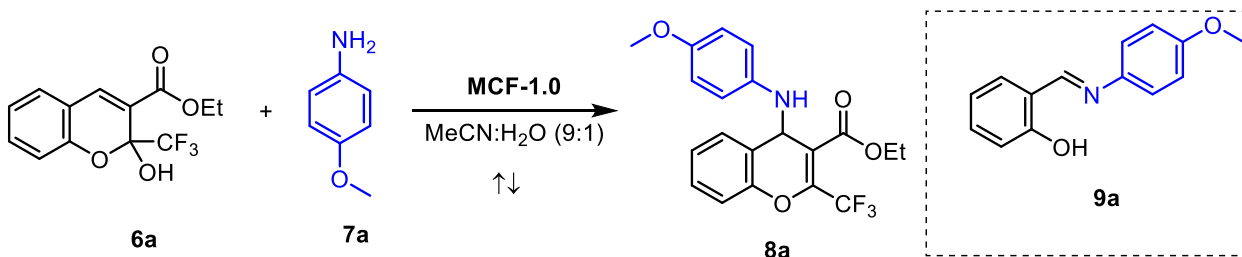
**Figura 17-9.** Reutilización del catalizador MCF-1.0 en la síntesis de 2-piridonas.

### 17.23. Activación de 2-(trifluorometil)-2-hidroxi-2H-cromenos

Se ha reportado que la activación de benzopiranos con ácidos Lewis en presencia de tiofenoles como nucleófilos, lleva a la mezcla de los productos de reacción  $S_N1$  y  $S_N2$ .<sup>311</sup> Mientras que la reacción dichos sistemas con ácidos de Brönsted como TsOH genera cumarinas.<sup>312</sup> Conociendo las características multicatalíticas de los híbridos de Keggin sintetizados, se estudió la efectividad del catalizador MCF-1.0 en la activación de 2-(trifluorometil)-2-hidroxi-2H-cromenos; los resultados mostrados a continuación forman parte de un trabajo de tesis.<sup>313</sup>

En la **Tabla 8-5**, se describen algunos de los ensayos reportados al hacer reaccionar el compuesto **6a** con la *p*-anisidina (**7a**) en la mezcla MeCN: H<sub>2</sub>O (9:1) como disolvente y utilizando MCF-1.0 como catalizador en la generación de **8a**. La carga inicial de catalizador utilizada fue del 10% (ensayo 1), después de 4 días de reacción a reflujo se observó la formación de un compuesto. El análisis de tal compuesto por las técnicas de RMN <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C y difracción de rayos X de monocristal (**Figuras 8-10**) revelaron una reactividad no anticipada, la obtención de la base de Schiff **9a**.

**Tabla 17-5.** Transformación de benzopiranos en presencia de MCF-1.0



Ensayo	MCF-1.0 (% p/p)	7a (equiv.)	8a	9a <sup>a</sup>
1	10	1.2	n.d.	25
2	30	1.2	n.d.	40
3	50	1.2	n.d.	45
4	10	1.4	n.d.	30
5	30	1.4	n.d.	92
6	50	1.4	n.d.	66
7	10	2.0	n.d.	41
8	30	2.0	n.d.	62
9	50	2.0	n.d.	70

Condiciones de reacción: **6a** (100 mg, 0.35 mmol), **7a**, MCF-1.0 y 10 mL de MeCN: H<sub>2</sub>O (1:1). <sup>a</sup> Rendimiento base pura.

<sup>311</sup> Li, X.; Zhao, J.; Wang, Z.; Han, J.; Zhao, J.; Zhu, S. *Tetrahedron* **2012**, 68 (38), 8011–8017.

<sup>312</sup> Chizhov, D. L.; Sosnovskikh, V. Y.; Pryadeina, M. V.; Burgart, Y. V.; Saloutin, V. I.; Charushin, V. N. *Synlett* **2008**, 2, 281–285.

<sup>313</sup> Rivera Barajas, D. B., Tesis de Licenciatura “Síntesis, funcionalización y aplicación de benzopiranos como detectores enzimáticos”, 2019, IPN-UG

Se utilizaron diferentes cargas de catalizador de hasta 50% p/p y 2.0 equivalentes de **6a** con fin de observar cambios en la reactividad o mejorar el rendimiento de **9a** (ensayos 2-9). Sin embargo, se observó el mismo comportamiento, tiempos de reacción largos y **9a** como producto. Pudo incrementarse el rendimiento de la reacción hasta un 92% en un tiempo de 10 h, ensayo 5.

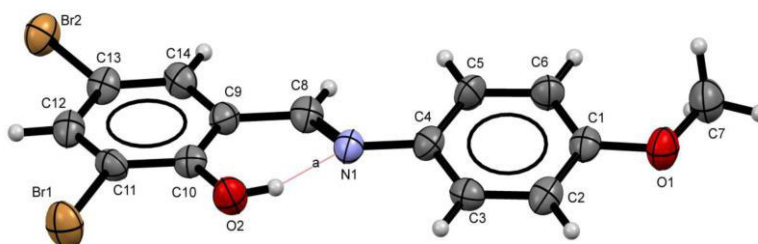
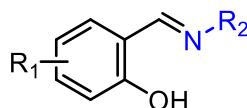


Figura 17-10. Diagrama ORTEP del compuesto **9a**.

Los resultados proporcionados muestran que el efecto de los sustituyentes en el anillo de benzopirano así como en la amina, bajo condiciones de reacción optimizadas generan la base de Schiff correspondiente,

Tabla 8-6.

Tabla 17-6. Límites y alcances de la reacción.

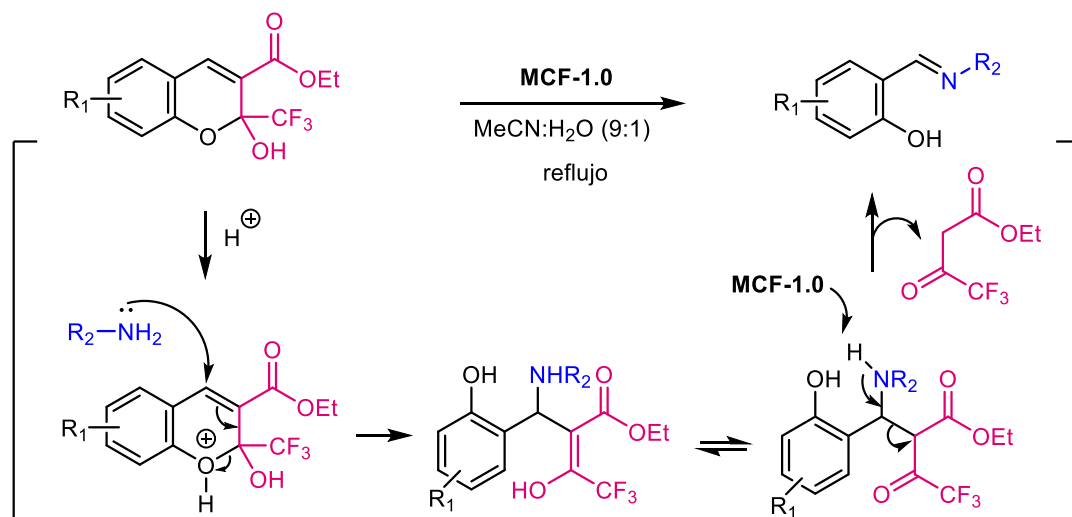


9

Ensayo	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Rendimiento (%) <sup>a</sup>
1	H	4MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>9a</b> , 92
2	3,5-Br	4MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>9b</b> , 90
3	5-Br	4MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>9c</b> , 86
4	5-NO <sub>2</sub>	4MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>9d</b> , 89
5	3,5-Br	Ph	<b>9e</b> , 89
6	3,5-Br	4Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>9f</b> , 86
7	3,5-Br	<i>n</i> -Pr	<b>9g</b> , 87
8	3,5-Br	Cy	<b>9h</b> , 87
9	5-NO <sub>2</sub>	Ph	<b>9i</b> , 86
10	5-NO <sub>2</sub>	Cy	<b>9j</b> , 88

Condiciones de reacción: **6a** (100 mg, 0.35 mmol), **7a** (0.49 mmol, 1.4 equiv.), MCF-1.0 (30% p/p) y 10 mL de MeCN: H<sub>2</sub>O (1:1). <sup>a</sup> Rendimiento base pura.

No existen reportes de la formación de bases de Schiff a partir de 2-(trifluorometil)-2-hidroxi-2H-cromenos en la literatura. Estructuras similares pueden generarse mediante la reacción de derivados de salicilaldehído y anilinas.<sup>314</sup> Catalizadores basados en POMs han sido utilizados en la oxidación de anilinas<sup>315</sup> o bencilaminas<sup>316</sup> para la generación de azoderivados o iminas respectivamente. En la **Figura 8-13**, se muestra una propuesta mecanística para la formación de bases de Schiff en presencia de MCF-1.0.



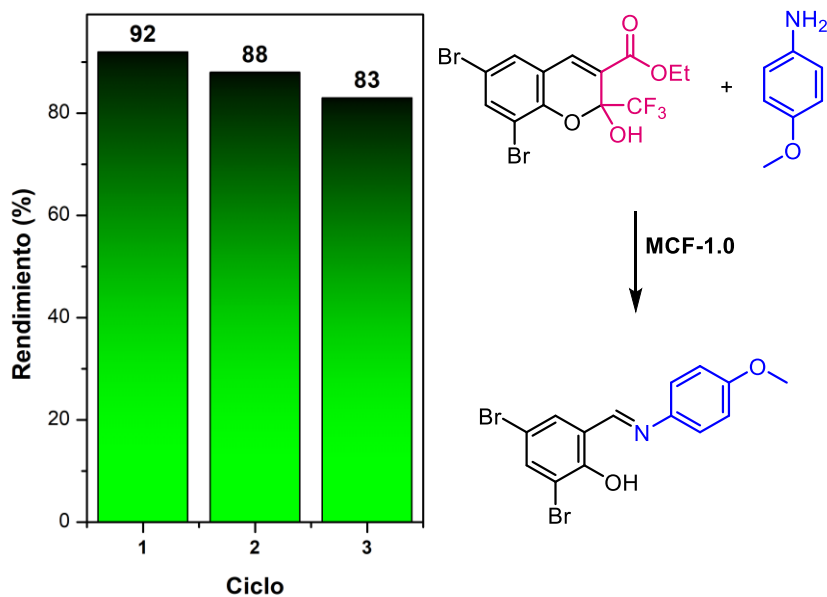
**Figura 17-11.** Mecanismo propuesto para la formación de bases de Schiff en presencia del catalizador MCF-1.0.

<sup>314</sup> Abirami, M.; Nadaraj, V. *Int. J. Pharm. Bio. Sci.* **2014**, 5 (1), 978–982.

<sup>315</sup> Bamoharram, F. F.; Heravi, M. M.; Roshani, M.; Akbarpour, M. *J. Mol. Catal. A Chem.* **2006**, 255 (1–2), 193–198.

<sup>316</sup> Neumann, R.; Levin, M. *J. Org. Chem* **1991**, 56 (19), 5707–5710.

Para estudiar la factibilidad de recuperación del sistema catalítico, se tomó como modelo la síntesis del compuesto **9b** en un tiempo de 8 h bajo condiciones de reacción óptimas. Al término de la reacción, el catalizador se recuperó mediante filtración a vacío y se lavó con EtOH. Después de tres ciclos de reacción, se observó una disminución del rendimiento hasta un 83%, **Figura 8-14**.

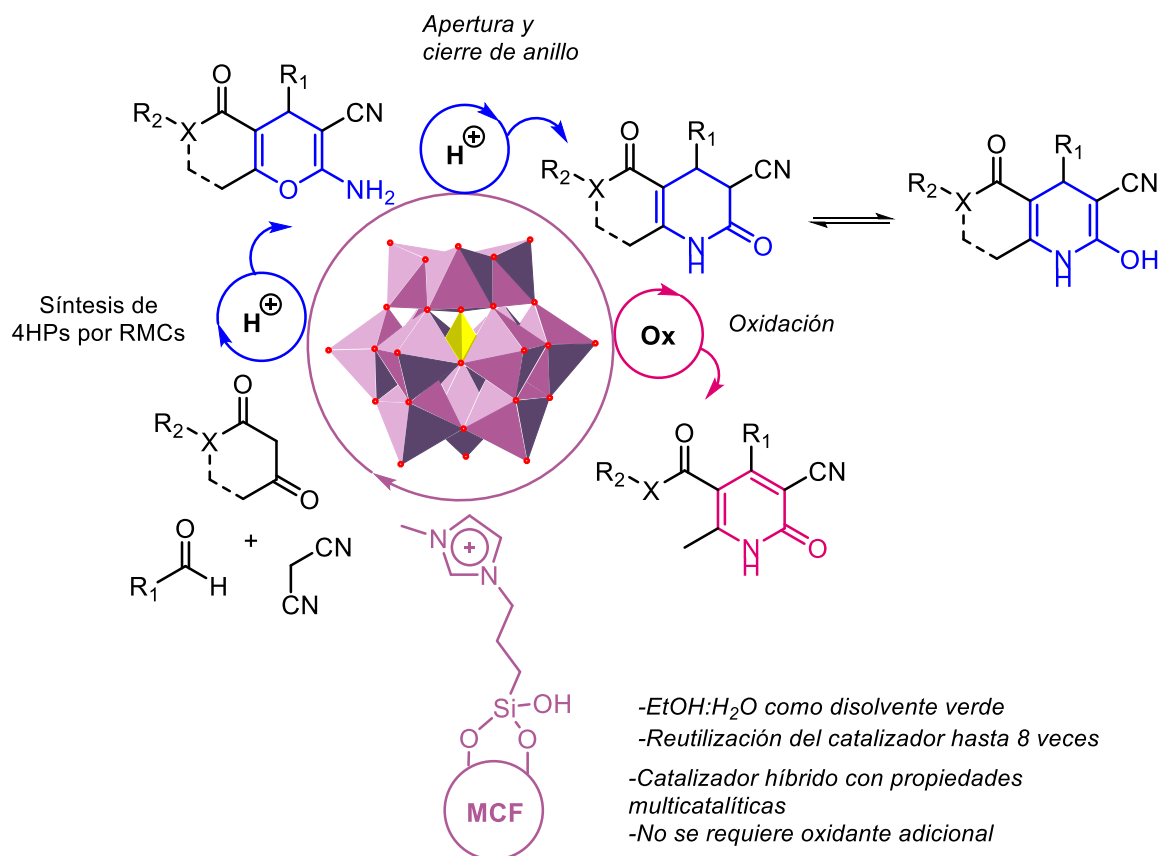


**Figura 17-12.** Reutilización del catalizador MCF-1.0 en la síntesis de **9b**.

## 18. CONCLUSIONES

### Síntesis de 2-piridonas

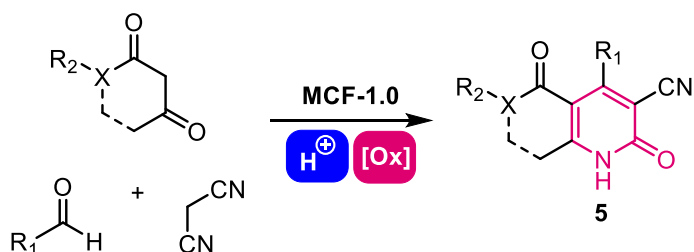
- (4) Se sintetizaron catalizadores híbridos basados en  $H_3PW_{12}O_{40}$  mediante su inmovilización en sílices mesoporosas ordenadas (SBA-15, MCF) y se evaluó su aplicabilidad en Catálisis Auto-tándem (ATC) mediante la síntesis y transformación de 2-amino-4H-piranos en 2-piridonas.
- (5) La metodología desarrollada se extendió a las síntesis de 2-amino-4H-piranos desde sus componentes hasta la generación de 2-piridonas



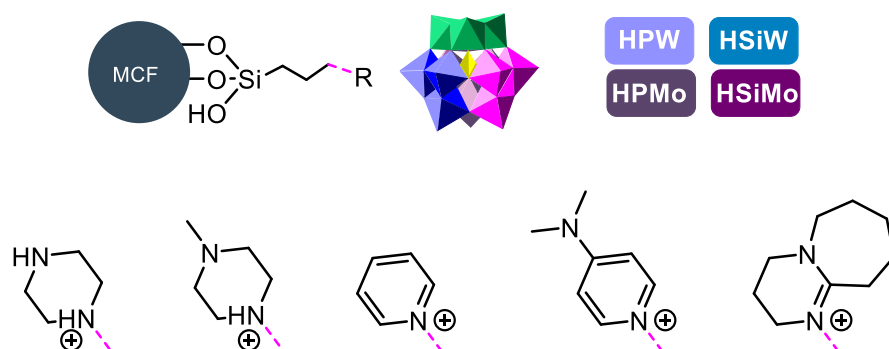
- (6) Se encontró que el carácter dual de los catalizadores híbridos es influenciado por la morfología del soporte, siendo SBA-15 el catalizador más eficiente en catálisis Brønsted, aunque el proceso de oxidación puede favorecerse con adición de agua. El catalizador más versátil en la síntesis de 2-piridonas resultó ser MCF-1.0.

## 19. PERSPECTIVAS

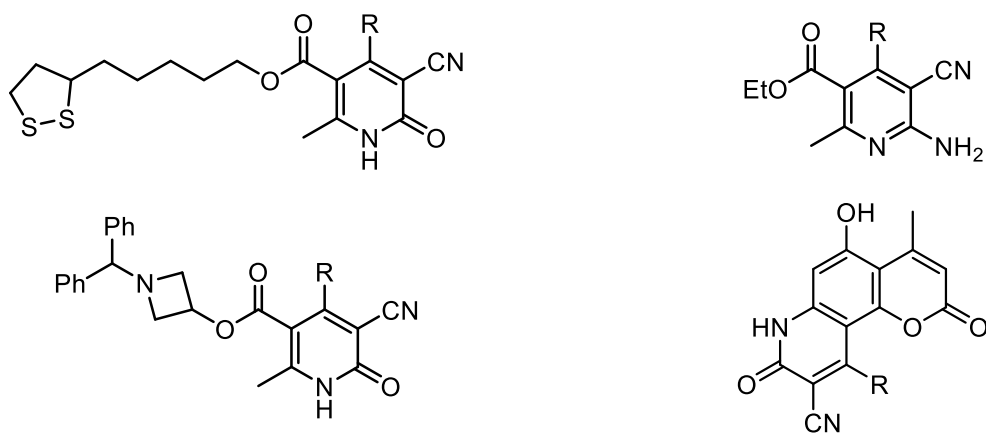
- La caracterización completa de los catalizadores híbridos: SAXS, HR-TEM
- La extensión de la metodología one-pot para la síntesis de 2-piridonas catalizada por MCF-1.0 a otros compuestos 1,3-dicarbonílicos.



- Evaluar el efecto del líquido iónico y distintos heteropolianiones de Keggin en su dualidad ácido-oxidante.



- Utilizar los catalizadores sintetizados en la obtención de:



---

## 20. EXPERIMENTACIÓN

---

### 20.24. Métodos Generales

La irradiación con microondas se realizó en un aparato Discover SP CEM. El progreso de la reacción fue monitoreado con cromatografía en capa fina (CCF) con placas sílice gel (60 F/UV254) soportadas en aluminio de 0.2 mm de grosor y mezclas de AcOEt/hexano como eluyente. La visualización se realizó con luz ultravioleta y I<sub>2</sub>. Los productos se purificaron por cromatografía en columna sobre sílice gel (60 o 230-400 mallas). Los espectros de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C se adquirieron a 23 °C ya sea en un equipo Varian Gemini de 200 ó 300 MHz o Bruker Ultrashield de 500 ó 600 MHz en cloroformo deuterado (CDCl<sub>3</sub>) o dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-*d*<sub>6</sub>). Los datos están reportados en el siguiente orden: desplazamiento químico ( $\delta$ ), multiplicidad [s (singulete), d (doblete), t (triplete), q (cuadruplete), quin (quintuplete), sex (sextuplete), hep (heptuplete), m (multiplete)], constante de acoplamiento (*J*, Hz) e integral. El desplazamiento químico se reporta en partes por millón (ppm) relativo al tetrametilsilano (TMS), CDCl<sub>3</sub> o DMSO-*d*<sub>6</sub>. Los puntos de fusión se determinaron en un aparato digital Electrothermal 90100. Los espectros de masas de alta resolución (HRMS) con la técnica de ionización electrospray en un espectrómetro de masas Bruker QTOF. Los datos difracción de rayos de monocristal se colectaron en un difractor Oxford Diffraction Gemini 'A' con un detector de área CCD. Las muestras analizadas por fisisorción de nitrógeno se secaron a 120 °C por 12 h, se desgasificaron a 200 °C bajo flujo de nitrógeno por 3 h y examinadas a 77 K en un equipo Micromeritics Tristar II Plus 3030. El área específica se determinó con el método de Brunauer-Emmett-Teller (BET) en un rango de 0.05-0.3 de presión relativa *P/P*<sub>0</sub>. El análisis por difracción de rayos X de polvos se realizó en un difractor PaNalytical X Pert Pro MRD con fuente de irradiación de Cu K $\alpha$ . La morfología de las partículas se analizó por TEM en un microscopio JEOL JEM-100S y SEM en un microscopio JEOL 5900 LV.



## 20.25. Protocolo general para la síntesis de SBA-15

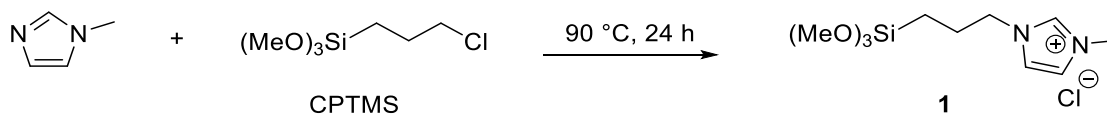
- (10) En un recipiente de polipropileno con tapa se pesaron 16.2 g de Pluronic P123 (Sigma-Aldrich,  $M_v=5800$ ) y posteriormente se disolvieron en 375 mL de solución de HCl 1.6 M (JT Baker, 37%).
- (11) Se agitó a 35-40 °C por 4 h, la temperatura se mantuvo con ayuda de un baño de aceite.
- (12) Se adicionaron 37.0 mL de TEOS (Sigma-Aldrich, 97%) por goteo con ayuda de una bomba peristáltica con un flujo de (0.9 mL/min).
- (13) El recipiente de polipropileno se cerró herméticamente y se agitó a la misma temperatura por 20 h (hidrólisis).
- (14) Se ajustó la temperatura a 80 °C y se mantuvo por 24 h bajo condiciones estáticas (envejecimiento).
- (15) La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a vacío. Se lavó con 650 mL de agua destilada.
- (16) Se secó a 60 °C por 12 h.
- (17) Se calcinó como sigue: 120 °C (1 h, 5 °C/min), 550 (6 h, 1 °C/min), 50°C (0.5 h, 5 °C/min).
- (18) El tamaño de partícula se homogenizó a 150  $\mu\text{m}$ .

## 20.26. Protocolo general para la síntesis de MCF

- (10) En un recipiente de polipropileno con tapa se colocaron 16.2 g de Pluronic P123, 375 mL de solución de HCl 1.6 M (JT Baker, 37%) y 6.7 mL de mesitileno.
- (11) Se agitó vigorosamente a 35-40 °C por 2 h, la temperatura se mantuvo con ayuda de un baño de aceite.
- (12) Se adicionaron 37.0 mL de TEOS por goteo con ayuda de una bomba peristáltica con un flujo de (0.9 mL/min).
- (13) El recipiente de polipropileno se cerró herméticamente y se agitó a la misma temperatura por 24 h (hidrólisis). Se ajustó la velocidad de agitación.
- (14) Se ajustó la temperatura a 110 °C y se mantuvo por 24 h bajo condiciones estáticas (envejecimiento).
- (15) La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a vacío. Se lavó con 650 mL de una mezcla EtOH: H<sub>2</sub>O (1:1).
- (16) Se secó a 60 °C por 12 h.
- (17) Se calcinó como sigue: 120 °C (1 h, 5 °C/min), 550 (6 h, 1 °C/min), 50°C (0.5 h, 5 °C/min)
- (18) El tamaño de partícula se homogenizó a 150  $\mu\text{m}$ .

## 20.27. Funcionalización de SBA-15 y MCF

### 20.27.1. Síntesis del líquido iónico

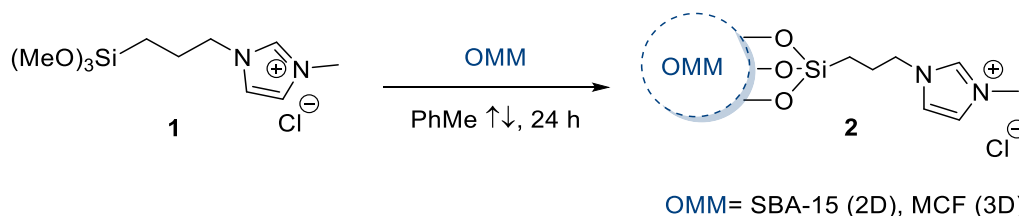


En un matraz seco de 25 mL seco con agitador magnético, se colocaron 5.6 mL (0.03 mol) de *N*-metilimidazol y 2.5 mL (0.03 mol) de cloropropiltrimetoxisilano (CPTMS.). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 24 h. Se enfrió a temperatura ambiente y se lavó con Et<sub>2</sub>O anhidro (3x20 mL). Posteriormente, el líquido obtenido se secó a vacío para generar el producto deseado (1). El líquido iónico se almacenó bajo atmósfera de N<sub>2</sub>.

#### Cloruro de 3-metil-1-(3-(trimetoxisilil) propil)-1*H*-imidazolio

Líquido ámbar, rendimiento 95%. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.53 (s, 1H), 7.59 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.36 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 4.26 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.50 (s, 9H), 1.99 – 1.89 (m, 3H), 0.60-0.52. (m, 2H). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 137.1, 124.4, 120.8, 51.1, 50.5, 36.4, 22.8, 7.5. Los datos espectrales son consistentes con la literatura.<sup>317</sup>

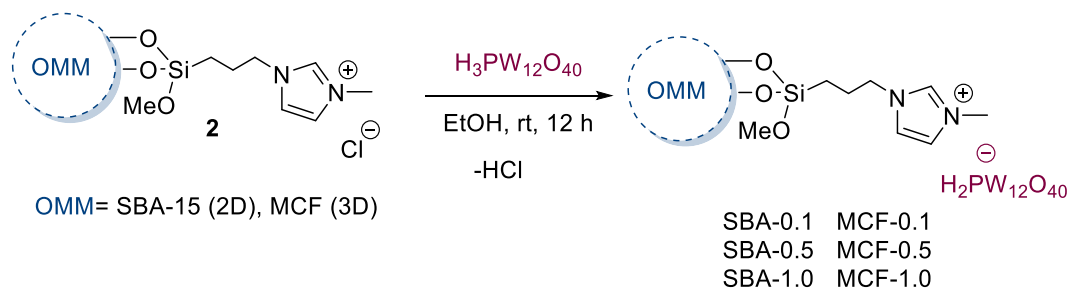
### 20.27.2. Funcionalización de las sílices SBA-15 y MCF con el IL (1)



En un matraz seco de 50 mL con agitador se colocaron 1.0 g de sílice mesoporosa (SBA-15 o MCF), 0.5 g del líquido iónico (1) y 25 mL de PhMe anhidro. La mezcla de reacción se llevó a reflujo y se agitó durante 24 h. Se enfrió a temperatura ambiente, el sólido se filtró a vacío y se lavó con sucesivamente con 20 mL de PhMe y 20 mL de DCM. Posteriormente, el sólido se lavó con DCE en un extractor Soxhlet por 24 h. El sólido se secó a vacío para generar el producto (2).

<sup>317</sup> Xiong, J.; Zhu, W.; Ding, W.; Yang, L.; Zhang, M.; Jiang, W.; Zhao, Z.; Li, H. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 16847–16855.

## 20.28. Inmovilización del ácido fosfotúngstico en sílices funcionalizadas con líquidos iónicos

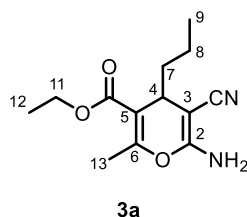


En un matraz seco de 50 mL con agitador se disolvió el ácido fosfotungstico (Sigma-Aldrich) en 25 mL de EtOH absoluto. La solución se sonicó por 5 min y se adicionaron 0.5 g de sílice funcionalizada (**2**). Se sonicó por 5 min adicionales. La suspensión obtenida se agitó a temperatura ambiente por 12 h. El sólido se filtró a vacío y se lavó con EtOH absoluto (3x20 mL). Finalmente se secó a vacío (50 mbar, 40 °C, 1 h). Se prepararon catalizadores con cargas de 1.0, 0.5 y 0.1 mmol/ g de HPW para los dos soportes estudiados, SBA-15 y MCF.

## 20.29. Síntesis de 2-amino-4H-piranos<sup>318</sup>

En un matraz redondo de 50 mL se colocaron el aldehído (3.0 mmol), el compuesto 1,3-dicarbonilo (3.0 mmol, 1.0 equiv.) correspondientes, malononitrilo (3.0 mmol, 1.0 equiv.) y 6.0 mL de EtOH absoluto. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que se disolvieron los materiales de partida. Luego, se adicionó por goteo 10% en peso de solución acuosa de NH<sub>4</sub>OH (28 % p/p) con agitación vigorosa. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se consumió el aldehído; el progreso de la reacción se monitoreó por CCF con EtOAc: hexano (3:7) como eluyente. El producto se recuperó por filtración y purificó por recristalización con EtOH/H<sub>2</sub>O.

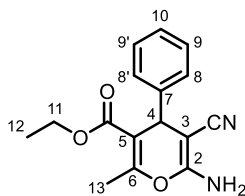
### 2-amino-3-ciano-5-etoxicarbonil-6-metil-4-(1-propil)-4H-pirano (3a)



<sup>318</sup> Sánchez, A.; Hernández, F.; Cruz, P. C.; Alcaraz, Y.; Tamariz, J.; Delgado, F.; Vázquez, M. A. *J. Mex. Chem. Soc.* **2017**, *56*, 12–27.

Sólido blanco, rendimiento 88%. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  6.79 (2H, s), 4.22-4.07 (2H, m), 3.32 (1H, s), 3.21 (1H, t,  $J = 4.9$  Hz), 2.20 (3H, s), 1.41-1.31 (2H, m), 1.26-1.17 (5H, m), 0.85 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  165.9, 160.1, 157.2, 120.3, 107.9, 60.2, 54.6, 38.7, 32.3, 18.1, 17.7, 13.9, 13.8.

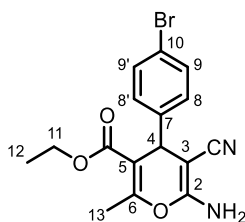
### 2-amino-3-ciano-5-etoxicarbonil-6-metil-4-fenil-4H-pirano (3b)



3b

Sólido blanco, rendimiento 90%. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7.31 (2H, t,  $J = 7.6$  Hz), 7.21 (1H, t,  $J = 7.3$  Hz), 7.15 (2H, d,  $J = 7.1$  Hz), 6.90 (2H, s), 4.29 (1H, s), 4.04-3.88 (2H, m), 2.31 (3H, s), 1.02 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  165.4, 158.5, 156.6, 144.9, 128.4, 127.2, 126.8, 119.7, 107.2, 60.1, 57.25, 38.8, 18.1, 13.7.

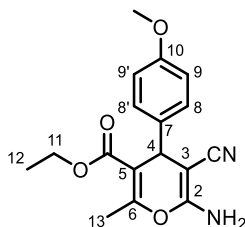
### 2-amino-3-ciano-5-etoxicarbonil-6-metil-4-(4-bromofenil)-4H-pirano (3c)



3c

Sólido blanco, rendimiento 95%. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.41 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.08 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 4.57 (2H, s), 4.41 (1H, s), 4.13-3.96 (2H, m), 3.01 (3H, s), 1.11 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.8, 157.7, 157.2, 143.0, 131.8, 129.4, 121.2, 118.8, 107.6, 61.8, 60.9, 38.5, 18.6, 14.0.

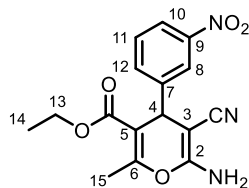
### 2-amino-3-ciano-5-etoxicarbonil-6-metil-4-(4-metoxifenil)-4H-pirano (3d)



3d

Sólido blanco, rendimiento 85%. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7.05 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 6.86 (4H, m), 4.24 (1H, s), 4.02-3.91 (2H, m), 3.72 (3H, s), 2.29 (3H, s), 1.06 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  165.5, 158.4, 158.1, 156.0, 136.9, 128.3, 119.8, 113.8, 107.6, 60.1, 57.5, 55.0, 38.0, 18.1, 13.8.

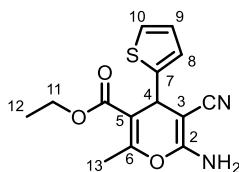
### 2-amino-3-ciano-5-etoxicarbonil-6-metil-4-(3-nitrofenil)-4H-pirano (3e)



3e

Sólido blanco, rendimiento 94%. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.10 (1H, ddd,  $J = 8.1, 2.2, 1.0$  Hz), 8.05 (1H, t,  $J = 1.9$  Hz), 7.58 (1H, d,  $J = 7.7$  Hz), 7.49 (1H, t,  $J = 7.9$  Hz), 4.64 (2H, s), 4.58 (1H, s), 4.10-3.99 (2H, m), 2.41 (3H, s), 1.12 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.4, 158.1, 157.9, 148.6, 146.2, 134.2, 129.7, 122.7, 122.6, 118.5, 107.1, 61.2, 61.1, 38.9, 18.8, 14.1.

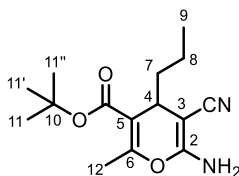
### 2-amino-3-ciano-5-etoxicarbonil-6-metil-4-(2-tienil)-4H-pirano (3f)



3f

Sólido blanco, rendimiento 72%. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.35 (1H, dd,  $J = 5.1, 1.1$  Hz), 7.04 (2H, s), 6.93 (1H, dd,  $J = 5.1, 3.5$  Hz), 6.85 (1H, d,  $J = 3.0$  Hz), 4.65 (1H, s), 4.15-4.01 (2H, m), 3.34 (2H, s), 2.28 (3H, s), 1.15 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  165.3, 159.1, 156.7, 149.4, 126.9, 124.8, 124.0, 119.6, 107.7, 60.4, 56.9, 33.8, 18.2, 13.8.

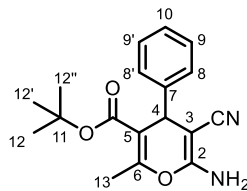
### 2-amino-3-ciano- tert-butoxicarbonil-6-metil-4-(1-propil)-4H-pirano (3g)



3g

Sólido blanco, rendimiento 90%. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  6.65 (1H, s), 3.14 (1H, t,  $J = 5.0$  Hz), 2.16 (3H, s), 1.44 (9H, s), 1.39-1.29 (2H, m), 1.28-1.18 (2H, m), 0.86 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  165.1, 160.1, 156.1, 120.4, 109.2, 80.4, 54.8, 38.7, 32.4, 27.7, 18.0, 17.8, 13.9.

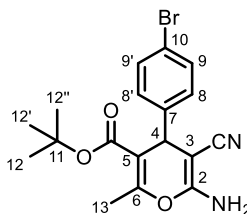
### 2-amino-3-ciano-5-*tert*-butoxicarbonil-6-metil-4-fenil-4*H*-pirano (3h)



3h

Sólido blanco, rendimiento 87%. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.32 (2H, t,  $J = 7.6$  Hz), 7.22 (1H, t,  $J = 7.3$  Hz), 7.14 (2H, d,  $J = 7.0$  Hz), 6.85 (2H, s), 4.23 (1H, s), 2.28 (3H, s), 1.20 (9H, s). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  164.7, 158.0, 155.7, 144.9, 128.3, 127.3, 126.7, 119.8, 108.2, 80.5, 57.2, 39.1, 27.4, 17.9.

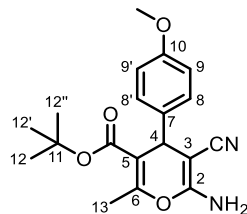
### 2-amino-3-ciano-5-*tert*-butoxicarbonil-6-metil-4-(4-bromofenil)-4*H*-pirano (3i)



3i

Sólido blanco, rendimiento 93%. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.52 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.10 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.91 (2H, s), 4.23 (1H, s), 2.27 (3H, s), 1.22 (9H, s). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  164.5, 158.3, 156.2, 144.4, 131.2, 129.5, 119.7, 119.6, 107.7, 80.7, 56.9, 38.6, 27.5, 17.9.

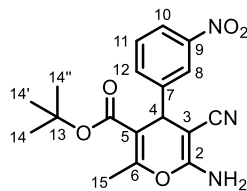
### 2-amino-3-ciano-5-*tert*-butoxicarbonil-6-metil-4-(4-metoxifenil)-4*H*-pirano (3j)



3j

Sólido blanco, rendimiento 86%. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.05 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 6.88 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 6.80 (2H, s), 4.18 (1H, s), 3.72 (3H, s), 2.27 (3H, s), 1.22 (9H, s). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  164.8, 158.3, 158.1, 155.15, 136.9, 128.4, 119.9, 113.7, 108.6, 80.5, 57.4, 55.0, 39.5, 38.3, 27.5, 17.8.

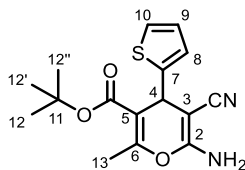
### 2-amino-3-ciano-5-*tert*-butoxicarbonil-6-metil-4-(3-nitrofenil)-4*H*-pirano (3k)



3k

Sólido blanco, rendimiento 96%. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.16-8.10 (1H, m), 7.98 (1H, s), 7.66 (2H, d,  $J = 5.1$  Hz), 4.47 (1H, s), 2.31 (3H, s), 1.21 (9H, s). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  164.3, 158.6, 156.9, 147.7, 147.4, 134.2, 130.2, 121.9, 121.8, 119.5, 107.2, 80.9, 56.2, 38.8, 27.4, 18.1.

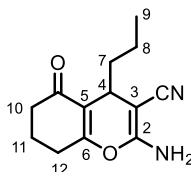
### 2-amino-3-ciano-5- *tert*-butoxicarbonil-6-metil-4-(2-tienil)-4H-pirano (3l)



**3l**

Sólido blanco, rendimiento 80%. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.36 (1H, dd, *J* = 5.0, 0.8 Hz), 6.98 (2H, s), 6.94 (1H, dd, *J* = 5.0, 3.5 Hz), 6.84 (1H, dd, *J* = 3.1 Hz), 4.58 (1H, s), 2.25 (3H, s), 1.33 (9H, s). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 164.5, 158.3, 155.9, 149.4, 126.8, 124.7, 124.0, 119.7, 108.6, 80.9, 56.9, 34.1, 27.6, 18.0

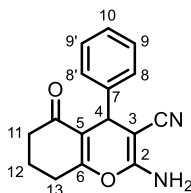
### 2-Amino-5,6,7,8-tetrahidro-5-oxo-4-(1-propil)-4H-cromeno-3-carbonitrilo (3m)



**3m**

Sólido blanco, rendimiento 84%. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 6.87 (s, 2H, -NH<sub>2</sub>), 3.21 – 3.04 (m, 1H, H4), 2.50 (dd, *J* = 9.2, 3.5 Hz, 2H, H10), 2.42 – 2.18 (m, 2H, H12), 2.06 – 1.78 (m, 2H, H11), 1.54 – 1.24 (m, 2H, H7), 1.23 – 1.09 (m, 2H, H8), 0.84 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H9). RMN <sup>13</sup>C (126 MHz, DMSO) δ 196.4, 164.9, 159.8, 120.3, 113.9, 55.5, 37.4, 36.4, 29.1, 26.4, 19.9, 17.6, 13.9.

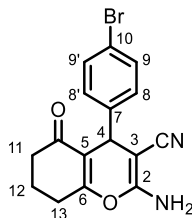
### 2-Amino-5,6,7,8-tetrahidro-5-oxo-4-fenil-4H-cromeno-3-carbonitrilo (3n)



**3n**

Sólido blanco, rendimiento 89%. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.28 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H9, H9'), 7.23 – 7.12 (m, 3H, H8, H8', H10), 6.99 (s, 2H, -NH<sub>2</sub>), 4.19 (s, 1H, H4), 3.35 (s, 1H), 2.61 (m, 2H, H11), 2.40 – 2.18 (m, 2H, H13), 2.07 – 1.74 (m, 2H, H12). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 195.9, 164.5, 158.5, 144.8, 128.3, 127.1, 126.5, 119.8, 113.8, 58.2, 36.3, 35.4, 26.5, 19.8.

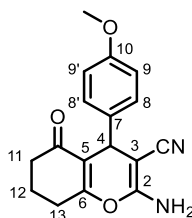
### 2-Amino-5,6,7,8-tetrahidro-5-oxo-4-(4-bromofenil)-4H-cromeno-3-carbonitrilo (3o)



3o

Sólido blanco, rendimiento 92%. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.47 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H, H9, H9'), 7.13 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H, H8, H8'), 7.05 (s, 2H, -NH $_2$ ), 4.19 (s, 1H, H4), 2.60 (m, 2H, H11), 2.27 (m, 2H, H13), 2.08 – 1.75 (m, 2H, H12). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  195.9, 164.6, 158.5, 144.2, 131.2, 129.5, 119.6, 113.3, 57.6, 36.3, 35.1, 26.5, 19.8.

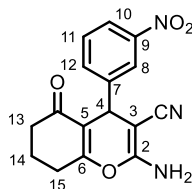
### 2-Amino-5,6,7,8-tetrahidro-5-oxo-4-(4-metoxifenil)-4H-cromeno-3-carbonitrilo (3p)



3p

Sólido blanco, rendimiento 90%. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.07 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H, H8, H8'), 6.95 (s, 2H, -NH $_2$ ), 6.83 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H, H9, H9'), 4.14 (s, 1H, H4), 3.71 (s, 3H, -OCH $_3$ ), 2.59 (q,  $J$  = 6.0, 5.5 Hz, 2H, H11), 2.36 – 2.13 (m, 2H, H13), 2.05 – 1.77 (m, 2H, H12). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  195.9, 164.1, 158.4, 157.9, 136.9, 128.2, 119.9, 114.1, 113.7, 58.5, 55.0, 36.4, 34.6, 26.5, 19.8.

### 2-Amino-5,6,7,8-tetrahidro-5-oxo-4-(3-nitrofenil)-4H-cromeno-3-carbonitrilo (3q)

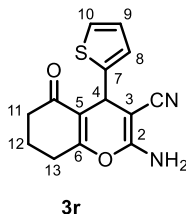


3q

Sólido blanco, rendimiento 91%. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.07 (ddd,  $J$  = 8.1, 2.2, 1.0 Hz, 1H, H10), 7.99 (t,  $J$  = 1.9 Hz, 1H, H8), 7.68 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H, H11), 7.60 (t,  $J$  = 7.9 Hz, 1H, H12), 7.17 (s, 2H, -NH $_2$ ), 4.42 (s, 1H, H4), 2.64 (q,  $J$  = 9.3, 7.4 Hz, 2H, H13), 2.29 (dtt,  $J$  = 27.7, 11.2, 5.4 Hz, 2H, H15), 2.07 – 1.79 (m, 2H, H14). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  195.9, 165.13, 158.6, 147.8, 147.0, 134.2, 129.9, 121.8, 119.4, 112.8, 57.1, 36.2, 35.4, 26.5, 19.7.



### 2-Amino-5,6,7,8-tetrahidro-5-oxo-4-(2-tienil)-4H-cromeno-3-carbonitrilo (3r)



Sólido blanco, rendimiento 78%. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7.30 (dd,  $J = 5.1, 1.2$  Hz, H10), 7.12 (s, 2H,  $-\text{NH}_2$ ), 6.90 (dd,  $J = 5.1, 3.5$  Hz, 1H, H8), 6.85 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H, H9), 4.54 (s, 1H, H4), 2.64 – 2.53 (m, 2H, H11), 2.41 – 2.25 (m, 2H, H13), 2.10 – 1.70 (m, 2H, H12). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  195.73, 164.31, 159.01, 149.28, 126.85, 124.39, 123.97, 119.66, 114.09, 57.83, 36.25, 30.32, 26.43, 19.77.

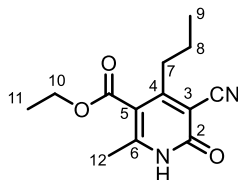
### 20.30. Procedimiento general para la síntesis de 3-ciano-3,4-dihidro-2-piridonas (5a-r)

En un tubo de presión de 5 mL se colocaron 100 mg del 2-amino-3-ciano-4H-pirano (**3a-r**), 25 mg del catalizador MCF-1.0 y la mezcla EtOH:  $\text{H}_2\text{O}$  (1:1) como disolvente (0.2 M). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C hasta que el material de partida se consumió. El progreso de la reacción fue monitoreado por CCF utilizando EtOAc: hexano (5:5) como eluyente. El producto se recuperó mediante precipitación con EtOH. Se efectuó cromatografía en columna cuando fue necesario utilizando EtOAc: hexano como eluyente y se colectó el producto a presión reducida.

### 20.31. Procedimiento general para la síntesis one-pot de 3-ciano-3,4-dihidro-2-piridonas (5a-r)

En tubo de presión de 5 mL se colocaron el aldehído (0.27 mmol), el compuesto 1,3-dicarbonílico (0.27 mmol, 1.0 equiv.), 25 mg del catalizador MCF-1.0 y la mezcla EtOH:  $\text{H}_2\text{O}$  (1:1) como disolvente. La mezcla de reacción se agitó a 120 °C hasta que el material de partida se consumió. El progreso de la reacción fue monitoreado por CCF utilizando las mezclas de EtOAc: hexano (5:5) y (3:7) como eluyentes. El producto se recuperó mediante precipitación con EtOH. Se efectuó cromatografía en columna cuando fue necesario utilizando EtOAc: hexano como eluyente y se colectó el producto a presión reducida.

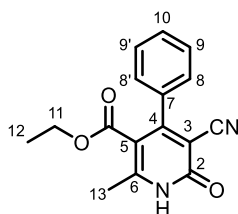
### Etil 5-ciano-2-metil-4-(1-propil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato (5a)



5a

Sólido blanco, rendimiento 80%. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  4.19 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 2.32 (t,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.59-1.53 (m, 2H), 1.26 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.92 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  166.5, 165.64, 152.8, 141.9, 113.9, 106.2, 99.1, 61.0, 33.8, 23.0, 19.4, 14.1.

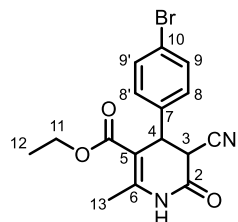
### Etil 5-ciano-2-metil-4-fenil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato (5b)



5b

Sólido café claro, rendimiento 83%. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.47 (dt,  $J = 5.9, 3.0$  Hz, 3H), 7.39 – 7.33 (m, 2H), 3.90 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 0.80 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.2, 162.8, 161.1, 152.4, 135.6, 130.1, 128.8, 127.4, 114.9, 102.4, 101.6, 45.3, 19.0, 14.1.

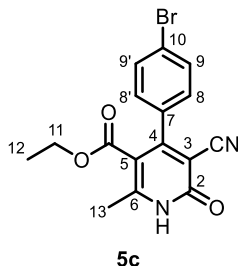
### Etil 4-(4-bromofenil)-5-ciano-2-metil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxilato (4c)



4c

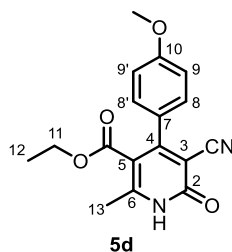
RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.47 (s, 1H), 7.42 – 7.35 (m, 2H), 7.08 – 7.03 (m, 2H), 4.38 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 4.11 – 3.98 (m, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.13 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.20, 162.85, 153.63, 146.11, 134.95, 132.71, 132.50, 132.25, 131.83, 130.49, 129.56, 128.55, 122.71, 113.89, 107.36, 60.97, 42.44, 41.06, 41.00, 39.67, 19.02, 14.12.

### Etil 5-ciano-2-metil-4-(4-bromofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato (5c)



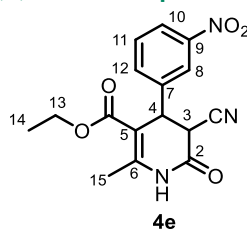
Sólido blanco, rendimiento 91%. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.68 (s, 1H), 7.47 (dd,  $J = 5.0, 1.8$  Hz, 2H), 7.42 – 7.30 (m, 2H), 3.91 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 0.80 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.7, 163.3, 154.0, 145.4, 134.3, 128.8, 126.2, 119.9, 114.3, 102.4, 99.8, 61.0, 19.4, 14.1.

### Etil 5-ciano-2-metil-4-(4-metoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato (5d)



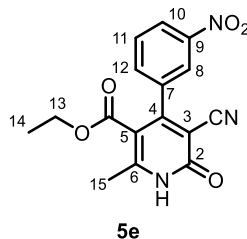
Sólido blanco, rendimiento 86%. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  13.07 (s, 1H), 7.55 – 7.51 (m, 1H), 7.03 – 6.99 (m, 1H), 4.19 (q,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 3.81 (s, 1H), 2.36 (s, 1H), 1.26 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  165.2, 160.3, 157.9, 154.0, 152.6, 128.9, 127.7, 114.3, 113.7, 102.4, 101.2, 61.0, 55.4, 19.4, 13.3.

### Etil 5-ciano-2-metil-4-(3-nitrofenil)-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxilato (4e)



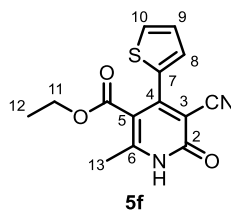
RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.69 (s, 1H), 8.22 – 8.11 (m, 1H), 8.05 (t,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 7.83 – 7.44 (m, 2H), 5.05 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 4.62 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 4.12 – 3.86 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.10 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  165.99, 165.71, 163.19, 161.88, 148.85, 148.51, 148.34, 148.01, 141.62, 140.99, 134.97, 134.36, 130.99, 130.89, 123.48, 123.22, 122.76, 122.72, 116.71, 115.92, 111.66, 105.22, 104.31, 60.44, 18.53, 18.33, 14.37, 14.22.

### Etil 5-ciano-2-metil-4-(3-nitrofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato (5e)



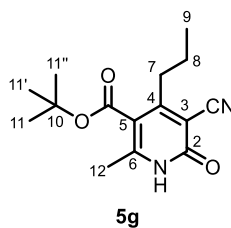
Sólido beige, rendimiento 90%. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  13.14 (s, 1H), 8.37 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.84 (s, 2H), 3.84 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 0.72 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  164.3, 159.5, 157.3, 154.7, 147.6, 137.8, 134.1, 130.4, 124.2, 122.1, 115.1, 111.2, 101.5, 61.0, 18.7, 13.2

### Etil 5-ciano-2-metil-4-(2-tienil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato (5f)



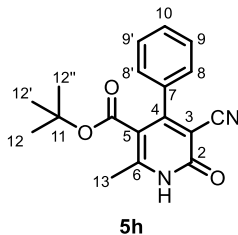
Sólido blanco, rendimiento 56%. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  13.00 (s, 1H), 7.85 (dd,  $J = 5.0, 1.2$  Hz, 1H), 7.31 (dd,  $J = 3.6, 1.2$  Hz, 1H), 7.21 (dd,  $J = 5.0, 3.6$  Hz, 1H), 3.95 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 0.90 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  165.4, 160.2, 153.2, 152.2, 135.4, 130.3, 130.0, 128.2, 115.9, 112.9, 101.12, 61.8, 18.6, 13.8.

### Tert-butil 5-ciano-2-metil-4-(1-propil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato (5g)



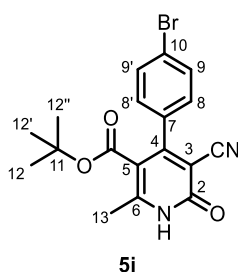
Sólido blanco, rendimiento 77%. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  2.36 (3H, s), 2.29 (t,  $J = 5.0$  Hz, 2H), 1.49-1.39 (m, 2H), 1.34 (s, 9H), 0.91 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) 168.7, 166.5, 152.8, 141.5, 113.9, 109.2, 99.4, 81.9, 30.8, 28.7, 28.1, 22.6, 19.4, 13.7.

### Tert-butil 5-ciano-2-metil-4-fenil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato (5h)



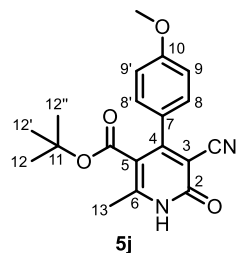
Sólido café, rendimiento 87%. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7.43 – 7.33 (m, 3H), 7.27 – 7.18 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.32 (s, 9H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  164.4, 164.0, 151.8, 143.3, 132.6, 129.4, 129.3, 128.96, 114.7, 105.6, 99.0, 81.9, 28.2, 19.4.

### Tert-butil 5-ciano-2-metil-4-(4-bromofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato (5i)



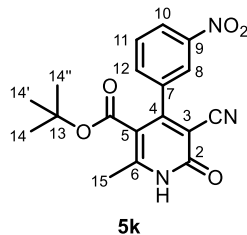
Sólido ocre, rendimiento 89%. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  13.07 (s, 1H), 7.60 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.35 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 0.97 (s, 9H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  166.5, 166.2, 154.1, 145.4, 134.3, 128.8, 126.2, 120.0, 114.3, 105.5, 99.8, 82.9, 28.2, 19.4.

### Tert-butil 5-ciano-2-metil-4-(4-metoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato (5j)



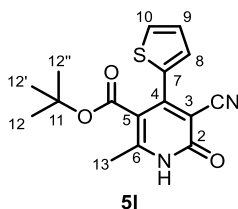
Sólido beige, rendimiento 85%. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) 12.32 (s, 1H),  $\delta$  7.54 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.01 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 3.81 (s, 1H), 2.36 (s, 1H), 1.32 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  166.8, 166.5, 157.9, 154.0, 145.4, 131.3, 130.1, 114.2, 113.0, 105.5, 99.8, 81.9, 55.4, 28.0, 19.4.

### Tert-butil 5-ciano-2-metil-4-(3-nitrofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato (5k)



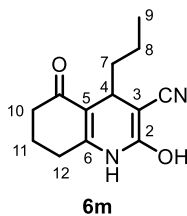
Sólido café rojizo, rendimiento 90%. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.31(s, 1H), 8.13 (dt,  $J$  = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.91 (t,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 7.65 – 7.60 (m, 1H), 7.57 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.28 (s, 9H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  167.9, 166.4, 154.1, 147.0, 146.1, 134.5, 131.1, 129.4, 125.0, 124.3, 114.7, 105.50, 100.3, 81.9, 28.0, 19.2.

### Tert-butil 5-ciano-2-metil-4-(2-tienil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato (5l)



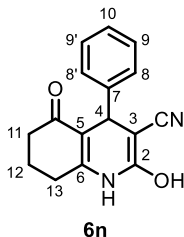
Sólido café oscuro, rendimiento 45%. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.96 (s, 1H), 7.73 (dd,  $J$  = 6.7, 1.7 Hz, 1H), 7.58 (dd,  $J$  = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 7.38 (dd,  $J$  = 6.8, 5.1 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.27 (s, 9H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  169.6, 154.7, 154.3, 144.5, 143.8, 138.5, 133.8, 128.5, 127.6, 115.4, 105.6, 81.9, 28.1, 19.4.

### 2-hidroxi-5-oxo-4-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolin-3-carbonitrilo (6m)



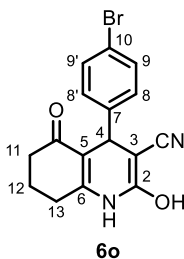
Sólido blanco, rendimiento 71%. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.48 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 2.91-2.91 (m, 1H), 2.36-2.27 (m, 2H), 1.94-1.76 (m, 2H), 1.41-1.13 (m, 2H), 1.11-1.02 (m, 2H), 0.90 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H) RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  196.4, 158.0, 143.5, 115.9, 113.3, 57.6, 40.9, 37.8, 33.7, 27.6, 21.7, 20.8, 13.7.

### 2-hidroxi-5-oxo-4-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolin-3-carbonitrilo (6n)



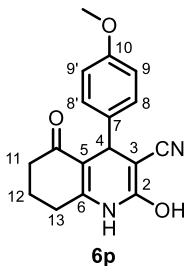
Sólido beige, rendimiento 74%. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  9.63 (s, 1H), 7.16-7.13 (m, 2H), 7.02-6.96 (m, 3H), 6.13 (s, 1H), 3.87 (s, 1H), 2.63-2.47 (m, 2H), 2.26-2.07 (m, 2H), 1.88-1.74 (m, 2H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  195.0, 159.5, 147.0, 141.6, 130.8, 128.1, 117.0, 108.0, 60.6, 44.9, 37.8, 27.8, 22.5.

### 4-(4-bromofenil)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidroquinolin-3-carbonitrilo (6o)



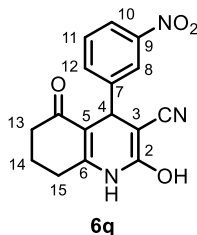
Sólido beige, rendimiento 83%. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10.89, (s, 1H), 7.51 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.09 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 6.13 (s, 1H), 4.16 (s, 1H), 2.73-2.61 (m, 2H), 2.38-2.27 (m, 2H), 2.03-1.71 (m, 2H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  195.0, 157.4, 140.3, 138.7, 130.5, 127.9, 117.02, 108.0, 61.4, 44.8, 38.0, 26.8, 13.5.

### 2-hidroxi-4-(4-metoxifenil)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolin-3-carbonitrilo (6p)



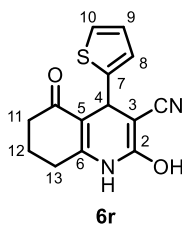
Sólido beige, rendimiento 83%. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  9.96 (s, 1H), 7.55 (d,  $J=8.6$  Hz, 2H), 7.22 (d,  $J=8.7$  Hz, 2H), 5.36 (s, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.86 (s, 1H), 3.06 - 2.93 (m, 2H), 2.76-2.61 (m, 2H), 2.48-2.26 (m, 2H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  195.3, 157.6, 151.5, 140.2, 128.8, 113.6, 113.2, 55.3, 37.3, 31.6, 26.8, 21.3.

**2-hidroxi-4-(3-nitrofenil)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolin-3-carbonitrilo (6q)**



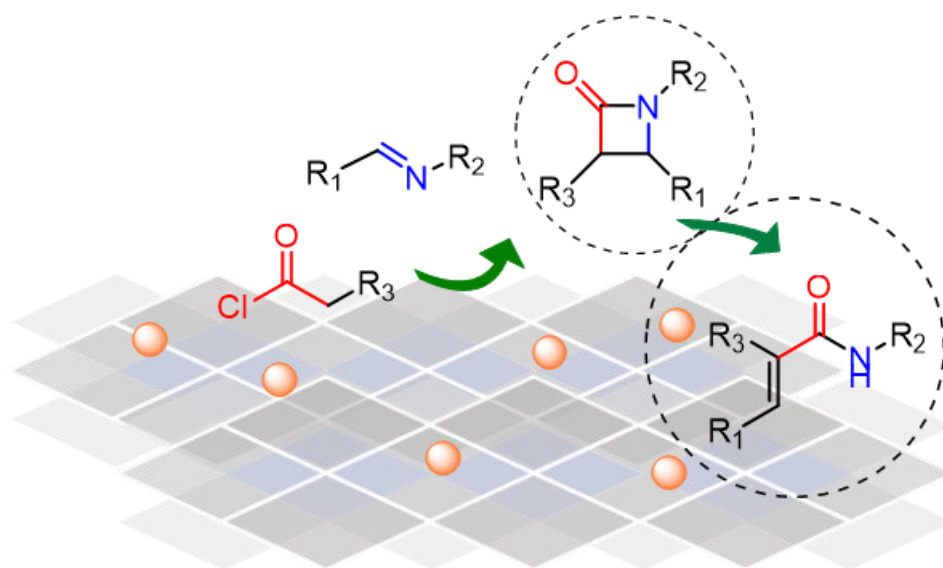
Sólido café, rendimiento 86%. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10.97 (s, 1H), 7.33-7.27 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.70-6.68 (m, 1H), 6.66-6.63 (m, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 2.62-2.56 (m, 2H), 2.39-2.27 (m, 2H), 2.06-1.72 (m, 2H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  193.7, 159.2, 144.3, 143.0, 133.3, 126.3, 125.4, 119.0, 113.9, 65.2, 42.1, 38.0, 28.0, 22.7.

**2-hidroxi-5-oxo-4-(tiofen-2-il)-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolin-3-carbonitrilo (6r)**



Sólido café, rendimiento 56%. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10.87 (s, 1H), 7.35 (dd,  $J = 5.1, 1.3$  Hz, 1H), 6.95 (dd,  $J = 5.1, 3.5$  Hz, 1H), 6.84 – 6.81 (m, 1H), 5.71 (s, 1H) 2.56 - 2.51 (m, 2H), 2.39 – 2.30 (m, 2H), 1.99 – 1.73 (m, 2H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  194.6, 156.0, 143.5, 142.2, 131.6, 124.9, 124.7, 117.2, 113.0, 63.9, 41.9, 37.8, 27.9, 22.4.





PARTE II

---

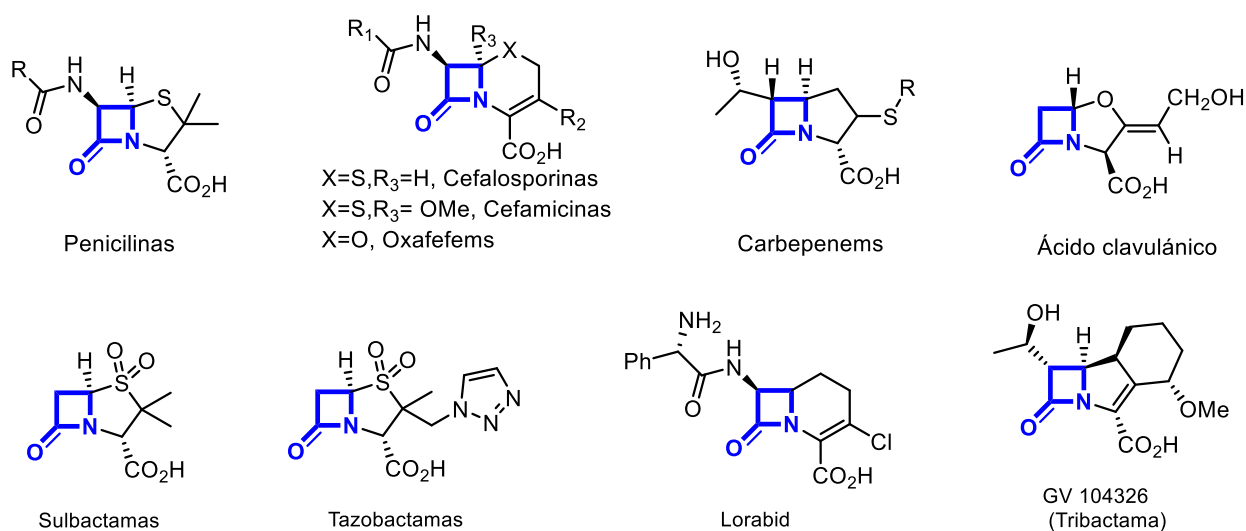
## Síntesis de Azetidín-2-onas Monocíclicas en Presencia de Catalizadores Heterogéneos

---

## 21. GENERALIDADES

### 21.32. Importancia biológica

Las azetidín-2-onas o  $\beta$ -lactamas, son amidas cíclicas de cuatro miembros en las que un grupo carbonilo se encuentra en la posición  $\beta$  al átomo de nitrógeno en el anillo. La primer azetidín-2-ona, fue sintetizada por H. Staudinger en 1907 mediante la cicloadición de cetenas e iminas.<sup>319</sup> Sin embargo, no fue hasta 1928, que el núcleo de  $\beta$ -lactama tomó importancia con el descubrimiento de la penicilina por Alexander Fleming, esto a partir del hongo filamentoso *penicillium notatum*.<sup>320</sup> En 1945, Fleming compartió el premio Nobel de Fisiología o Medicina con Howard Florey y Ernst Boris Chain por el descubrimiento de la penicilina y sus efectos curativos en distintas enfermedades infecciosas.<sup>321</sup> Desde entonces, el núcleo de azetidín-2-ona permaneció relevante debido su baja toxicidad, alta efectividad y bajo costo. La estructura de las  $\beta$ -lactamas se encuentra presente en más del 50% de los antibióticos conocidos y representa la familia de productos naturales de origen microbiano más importante en el campo de la medicina. Dicha familia está conformada por  $\beta$ -lactamas bicíclicas como las penicilinas, las cefalosporinas, las cefamicinas, las oxacefems, las carbepenems, las clavamas (ácido clavulánico), las sulbactamas, las tazobactamas y Lorabid;  $\beta$ -lactamas tricíclicas o tribactamas, véase **Figura 1-1**. Una última categoría corresponde a las  $\beta$ -lactamas monocíclicas, las cuales son propósito de este trabajo de investigación.



**Figura 21-1.** Estructura de  $\beta$ -lactamas bicíclicas y tricíclicas con actividad biológica como antibióticos.

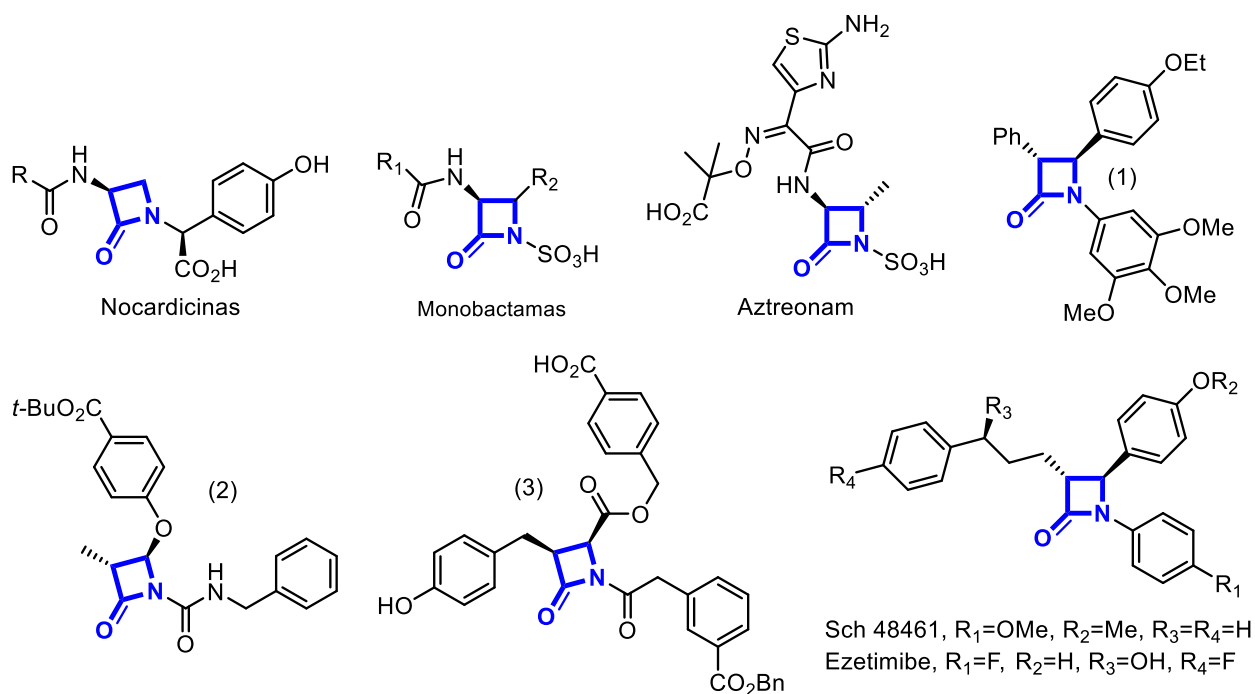
<sup>319</sup>Staudinger, H. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1907**, *40*, 1145–1148.

<sup>320</sup>Fleming, A. *Bull. World Health Organ.* **2001**, *79*, 780–790.

<sup>321</sup><https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1945/fleming/lecture>

### 21.32.1. $\beta$ -lactamas monocíclicas

Aunque la mayoría de los antibióticos mencionados arriba comprenden un anillo de  $\beta$ -lactama fusionado a un fragmento heterocíclico de cinco o seis miembros, varias  $\beta$ -lactamas monocíclicas han presentado actividad biológica relevante, en la **Figura 1-2** se muestran algunas de estas estructuras. Las  $\beta$ -lactamas monocíclicas pueden clasificarse de acuerdo con el sustituyente en el átomo de nitrógeno: monobactamas ( $-\text{SO}_3^-$ ), monosulfactamas ( $-\text{OSO}_3^-$ ), monocarbamas ( $-\text{CONHSO}_2\text{R}$ ), etc. El descubrimiento de las primeras  $\beta$ -lactamas monocíclicas de origen natural, las nocardinas, ocurrió en 1976,<sup>322</sup> estas estructuras presentan actividad antibiótica moderada. En 1981, las compañías farmacéuticas Takeda Chemical Industries Ltd y Bristol Myers Squibb descubrieron de manera independiente las monobactamas; las cuales se aislaron de cepas bacterianas pertenecientes a los géneros *Gluconobacter*, *Acetobacter*, *Pseudomonas* y *Agrobacterium*, encontradas en agua, suelo y plantas.<sup>323,324</sup> Sin embargo, ninguna de estas estructuras presentó actividad antibacteriana notable. Lo que desencadenó el interés por el desarrollo de metodologías sintéticas que permitieran la modificación lateral de las monobactamas y consecuentemente aumentar su actividad.



**Figura 21-2.** Importancia biológica de las azetidín-2-onas.

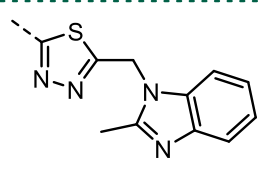
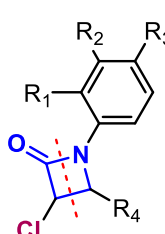
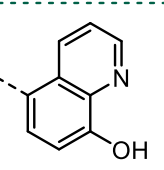
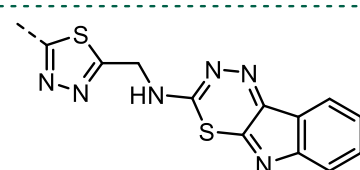
<sup>322</sup> Hashimoto, M.; Komori, T.; Kamiya, T. *J. Antibiot. (Tokyo)*. **1976**, 29, 890–901.

<sup>323</sup> Imada, A.; Kitano, K.; Kintaka, K.; Muroi, M.; Asai, M. *Nature* **1981**, 289, 590–591.

<sup>324</sup> Sykes, R. B.; Cimarusti, C. M.; Bonner, D. P.; Bush, K.; Floyd, D. M.; Georgopapadakou, N. H.; Koster, W. H.; Liu, W. C.; Parker, W. L.; Principe, P. A.; Rathnum, M. L.; Slusarchyk, W. A.; Trejo, W. H.; Wells, J. S. *Nature* **1981**, 291, 489–491.

Como resultado, la única monobactama con actividad antibiótica significativa y que es comercializada globalmente es el Aztreonam.<sup>325</sup> Estudios posteriores extendieron la aplicabilidad de las  $\beta$ -lactamas monocíclicas más allá de los antibióticos (**Figura 1-2**); algunos ejemplos incluyen inhibidores de la polimerización de la tubulina (1),<sup>326</sup> inhibidores de absorción del colesterol como el Ezetimibe y el compuesto SCh 48461,<sup>327</sup> inhibidores de la proteasa de citomegalovirus humano (2)<sup>328</sup> e inhibidores de antígenos específicos de próstata (3).<sup>329</sup> Una característica importante de las  $\beta$ -lactamas monocíclicas es que presentan inhibición de las  $\beta$ -lactamasas, que son clave en el desarrollo de resistencia bacteriana. Dentro de las  $\beta$ -lactamas monocíclicas, las 3-cloroazetidín-2-onas han sido estudiadas ampliamente debido a su fácil preparación mediante la síntesis de Staudinger, particularmente entre ariliminas y clorocetenas, generadas a partir de cloruro de cloroacteilo en presencia de una base. Estas estructuras presentan actividad antibacteriana, antifúngica, citotóxica, antiinflamatoria, analgésica y antifilarial, ver **Tabla 1-1**.<sup>330</sup>

**Tabla 21-1.** Relevancia biológica de algunas 3-cloroazetidín-2-onas.

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Actividad
	H	OMe	OH	2-piridil	antibacterial
	H	H	NMe <sub>2</sub>	4MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	antibacterial
	Cl	H	H		antibacterial antifúngico
 3-cloroazetidín-2-ona	H	H	OMe		antifilarial
	Cl	H	H		antiinflamatorio analgésico

<sup>325</sup> Sykes, R. B.; Bonner, D. P. *Am. J. Med.* **1985**, *78*, 2–10.

<sup>326</sup> O'Boyle, N. M.; Carr, M.; Greene, L. M.; Keely, N. O.; Knox, A. J. S.; McCabe, T.; Lloyd, D. G.; Zisterer, D. M.; Meegan, M. J. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 4595–4607.

<sup>327</sup> (a) Clader, J. W. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1–9. (b) Burnett, D. *Curr. Med. Chem.* **2004**, *11*, 1873–1887.

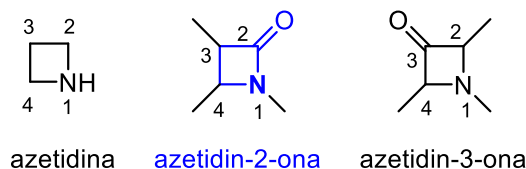
<sup>328</sup> Borthwick, A. D.; Weingarten, G.; Haley, T. M.; Tomaszewski, M.; Wang, W.; Hu, Z.; Bedard, J.; Jin, H.; Yuen, L.; Mansour, T. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 365–370.

<sup>329</sup> Adlington, R. M.; Baldwin, J. E.; Chen, B.; Cooper, S. L.; McCoull, W.; Pritchard, G. J.; Howe, T. J.; Becker, G. W.; Hermann, R. B.; McNulty, A. M.; Neubauer, B. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 1689–1694.

<sup>330</sup> Galletti, P.; Giacomini, D. *Curr. Med. Chem.* **2011**, *18*, 4265–4283.

### 21.33. Estructura y reactividad

Los compuestos carbonílicos derivados del núcleo de azetidina se conocen como azetidionas, amidas cíclicas de cuatro miembros. Pueden presentarse en dos formas: 1) las azetidín-2-onas o  $\beta$ -lactamas, en las que un grupo carbonilo se encuentra en la posición  $\beta$  al átomo de nitrógeno en el anillo y son conocidas por su actividad como antibióticos y 2) las azetidín-3-onas, menos exploradas y poco abundantes en la naturaleza, **Figura 1-3**.



**Figura 21-3.** Derivados carbonílicos de azetidina.

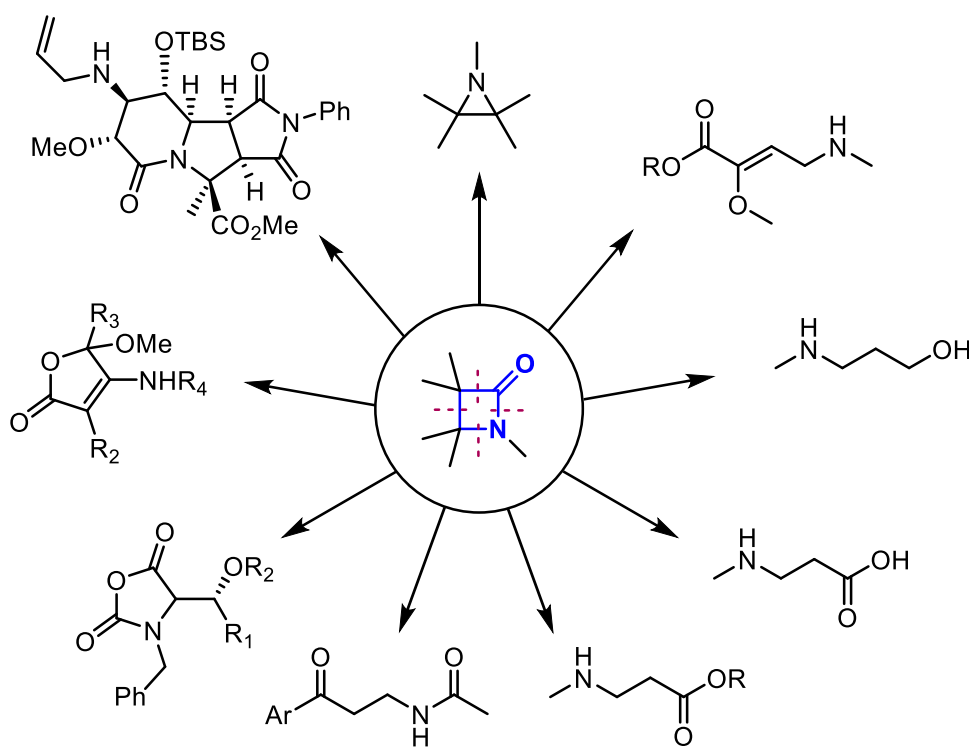
La estructura de las  $\beta$ -lactamas es más susceptible a condiciones hidrolíticas debido a la tensión existente en el anillo, en comparación con lactamas de mayor tamaño. La tensión aumenta con la fusión de un segundo anillo, que ocurre en la mayoría de los antibióticos que contienen el núcleo de  $\beta$ -lactama. La estabilidad se ve afectada por la falta de planaridad del sistema. En una amida ideal, la hibridación  $sp^2$  del átomo de nitrógeno es generada por efectos de resonancia y presenta una geometría de enlace trigonal plana. Sin embargo, la tensión en el anillo disminuye los efectos resonantes y la geometría de enlace cambia a piramidal, ocasionando que el grupo carbonilo se comporte de forma similar que las cetonas. En 1970, Sweet y Dahl describieron un formalismo que explica la reactividad en  $\beta$ -lactamas, donde el parámetro 'h' corresponde a la altura de una pirámide trigonal definida por el átomo de nitrógeno (como apéndice) y tres átomos adyacentes. Entre mayor es el valor 'h' en una  $\beta$ -lactama, más se aleja de la planaridad y aumenta su reactividad o labilidad.<sup>331</sup> Años más tarde Woodward<sup>332</sup> asoció dicho formalismo a la actividad biológica de distintos antibióticos. Esta característica de las  $\beta$ -lactamas es particularmente importante en la síntesis de nuevos compuestos activos.

<sup>331</sup> Sweet, R. M.; Dahl, L. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 5489–5507.

<sup>332</sup> Woodward, R. B. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* **1980**, *289*, 239–250.

## 21.34. Relevancia sintética

Además de ser una clase de compuestos con actividad biológica potencial, las  $\beta$ -lactamas son consideradas bloques de construcción importantes en la síntesis de diversos productos activos. En 1995, Ojima desarrolló el 'método de sintón de  $\beta$ -lactamas' que se basa en el uso de  $\beta$ -lactamas enantiopuras como intermedios sintéticos.<sup>333</sup> La utilidad sintética de las  $\beta$ -lactamas reside en la tensión del anillo que las hace susceptibles de llevar a cabo rupturas en presencia de distintos reactivos. La apertura de las  $\beta$ -lactamas puede ocurrir mediante la ruptura de cualquiera de sus enlaces, C-C o C-N. Algunos productos sintetizados con este enfoque incluyen  $\beta$ -aminoácidos,  $\beta$ -aminoésteres,  $\gamma$ -aminoalcoholes y heterociclos que van desde aziridina hasta macrociclos, **Esquema 1-1**.<sup>334</sup> La ruptura más reportada en las  $\beta$ -lactamas ocurre en el enlace N1-C2 en presencia de nucleófilos, incluida el agua. La ruptura en el enlace N1-C4 es poco común y procede mediante hidrogenólisis catalizada por paladio cuando existe un sustituyente arilo en la posición del anillo de  $\beta$ -lactama.<sup>335</sup>



**Esquema 21-1.** Relevancia del núcleo de azetidina-2-ona en síntesis orgánica.

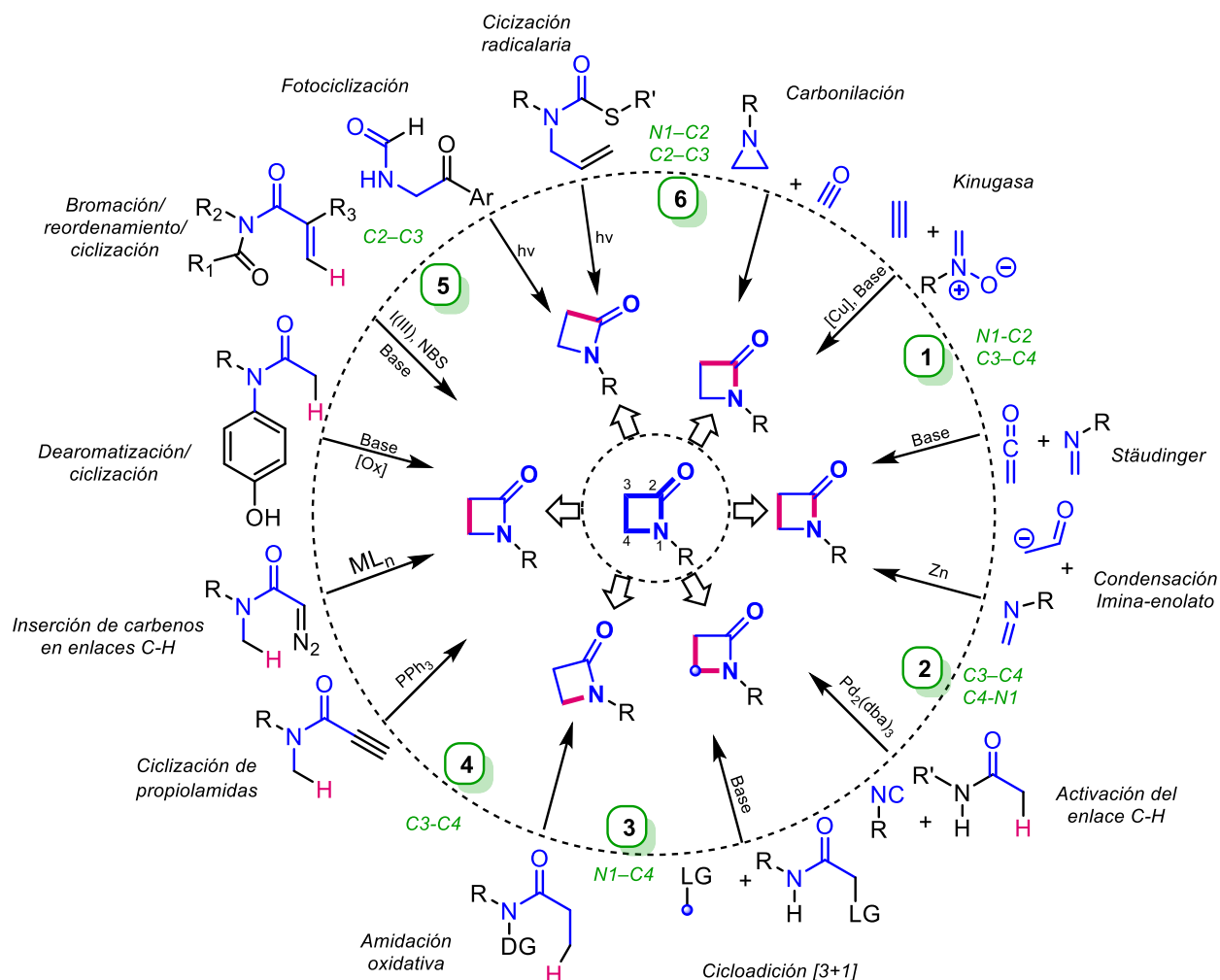
<sup>333</sup> Ojima, I. *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 383–389.

<sup>334</sup> (a) Alcaide, B.; Almendros, P.; Aragoncillo, C. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 4437–4492. (b) Singh, G. S.; Sudheesh, S. In *Natural Lactones and Lactams*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, **2013**; pp. 101–145.

<sup>335</sup> Ojima, I.; Shimizu, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 3100–3102.

## 21.35. Métodos de síntesis

Tomando en consideración la presencia del núcleo de  $\beta$ -lactama en un sin número antibióticos y de compuestos con actividad anticancerígena, antiviral, antihiperlipidémica, antifúngica, etc.; la necesidad de diversidad estructural de compuestos eficaces frente a bacterias resistentes y su aplicabilidad como sintones en síntesis orgánica resulta importante el desarrollo de métodos sintéticos nuevos y sencillos para la obtención de  $\beta$ -lactamas. En el **Esquema 1-2**, se describen algunas de las estrategias sintéticas conocidas para la obtención de  $\beta$ -lactamas de acuerdo con los enlaces formados (C-C, C-N). En color azul se muestran los reactivos de partida, así como, los átomos correspondientes en el anillo de  $\beta$ -lactama. Mientras que los enlaces formados y átomos de hidrógeno involucrados en la reacción aparecen en color rosa.



Esquema 21-2. Estrategias sintéticas de azetidinas.

### Enlaces N1-C2 y C3-C4

La síntesis de Staudinger fue reportada hace más de cien años y permanece relevante siendo una de las más utilizadas para la síntesis de  $\beta$ -lactamas; es aceptada como la cicloadición térmica [2+2] entre cetenas e iminas, esta metodología se discutirá a detalle más adelante. La ciclocondensación entre iminas y enolatos de ésteres genera  $\beta$ -lactamas con alta estereoselectividad; se han desarrollado variantes de esta metodología mediadas por zinc, indio, rodio y dimetilzinc. Un ejemplo es la reacción de Aza-Reformatsky entre un  $\alpha$ -halo éster y una imina en presencia de un catalizador de zinc, esto genera  $\beta$ -amino ésteres que pueden llevar a cabo una ciclación mediante la formación de un enlace amida y generar así la  $\beta$ -lactama correspondiente.

### Enlaces C3-C4 y C4-N1

La cicloadición [3+1] entre  $\alpha$ -halohidroxamatos e iluros de azufre para la síntesis de  $\beta$ -lactamas fue reportada por Liu y Chen; un dato interesante observado en esta transformación es su carácter divergente dependiendo del sustituyente unido a nitrógeno en el  $\alpha$ -halohidroxamato, un grupo alquilo genera la  $\beta$ -lactama mediante una cicloadición [3+1] mientras que un grupo arilo lleva a  $\gamma$ -lactamas a través de una cicloadición [3+2].<sup>336</sup> Kong desarrolló la activación del enlace C-H  $\alpha$  en olefinas  $\alpha,\beta$ -insaturadas catalizada por Pd para la síntesis de 4-imino- $\beta$ -lactamas con alta estereoselectividad *cis*, la presencia de átomos de hidrógeno en la posición  $\beta$  genera  $\gamma$ -lactamas.<sup>337</sup>

### Enlace N1-C4

Otra metodología para la síntesis de  $\beta$ -lactamas, ahora mediante la formación del enlace N1-C4, es la activación de los enlaces C(sp<sup>3</sup>)-H catalizada por Pd. El primer reporte fue realizado por He y por Nadres en 2012 de manera independiente, utilizando piridina como grupo director mediante una amidación intramolecular para la síntesis de  $\beta$ -lactamas y pirrolidina.<sup>338</sup> Posteriormente, Ye utilizó como grupo director 1,2,3-triazoles lo que permitió dirigir el curso de la reacción hacia una ciclización ( $\beta$ -lactamas) o una sustitución con la modificación de los sustituyentes en el anillo de 1,2,3-triazol.<sup>339</sup>

<sup>336</sup> Li, C.; Jiang, K.; Ouyang, Q.; Liu, T.-Y.; Chen, Y.-C. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2738–2741.

<sup>337</sup> Kong, W.-J.; Liu, Y.-J.; Xu, H.; Chen, Y.-Q.; Dai, H.-X.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 2146–2149.

<sup>338</sup> (a) He, G.; Zhao, Y.; Zhang, S.; Lu, C.; Chen, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 3–6. (b) Nadres, E. T.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7–10.

<sup>339</sup> Ye, X.; He, Z.; Ahmed, T.; Weise, K.; Akhmedov, N. G.; Petersen, J. L.; Shi, X. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 3712.



### Enlace C3-C4

La síntesis de  $\beta$ -lactamas puede proceder mediante la inserción de carbenos de diazoamida en enlaces C-H;<sup>340</sup> la activación de diazoamidas ocurre en presencia de metales de transición como cobre, oro y rodio entre otros. El carbeno resultante en posición  $\alpha$  al grupo amida puede llevar a cabo la inserción en un enlace C-H para formar la  $\beta$ -lactama; en esta transformación se observa la formación de  $\gamma$ - o  $\delta$ -lactamas que son más estables. Una metodología común para la síntesis de  $\beta$ -lactamas es la desprotonación del átomo  $\alpha$  al carbonilo seguido por una ciclización (4-exo). Abdellaoui reportó la ciclización intramolecular de cianoacetamidas en presencia de I(III) y KOH para la síntesis de  $\beta$ -lactamas espiro en la posición 4;<sup>341</sup> esto mediante la combinación de aromatización/ciclización, en esta transformación se requiere la presencia de grupos fenólicos. Otra estrategia para la formación del enlace C3-C4 es la ciclización de propiolamidas catalizada por trifenilfosfina (PPh<sub>3</sub>) reportada por Zhu.<sup>342</sup> La reacción procede mediante la adición conjugada de la PPh<sub>3</sub> a la propiolamida seguida de una migración 1,4 que lleva a la formación de un aleno como intermedio, finalmente, ocurre una ciclización 4-exo para la formación de la  $\beta$ -lactama. La síntesis de  $\alpha$ -éster- $\beta$ -lactamas fue reportada por Patzelt;<sup>343</sup> en esta metodología se utiliza N-bromosuccinimida (NBS) y un iodoareno para generar un reactivo hipervalente de I(III) que es responsable de catalizar la reacción, esto en presencia de una base. La transformación procede a través de una cascada triple, bromación/reordenamiento/ciclización.

### Enlace C2-C3

La formación del enlace C2-C3 que involucra al grupo carbonilo por lo general procede a través de radicales. Grainger desarrolló una metodología para la síntesis de  $\beta$ -lactamas mediante una ciclización radicalaria 4-exo.<sup>344</sup> En esta estrategia, el radical carbamilo es generado mediante irradiación con luz, este reacciona con un doble adyacente en una ciclización intramolecular para generar el anillo de  $\beta$ -lactama. Markley sintetizó 3-hidroxi- $\beta$ -lactamas mediante la irradiación de aril- $\beta$ -cetoformamidas, los radicales carbonilo generados con luz UV, que experimentan una fotociclización Norris-Yang tipo II.<sup>345</sup>

### Enlaces N1-C2 y C2-C3

La reacción de Kinugasa es una de las metodologías más utilizadas para la síntesis de  $\beta$ -lactamas. Consiste en la reacción entre alquinos terminales y una nitrona catalizada por cobre. Se cree que el mecanismo

<sup>340</sup> Doyle, M. P.; Kalinin, A. V.; Ene, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8837–8846.

<sup>341</sup> Abdellaoui, H.; Xu, J. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 4323–4330.

<sup>342</sup> Zhu, L.; Xiong, Y.; Li, C. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 628–633.

<sup>343</sup> Patzelt, C.; Pöthig, A.; Gulder, T. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3466–3469.

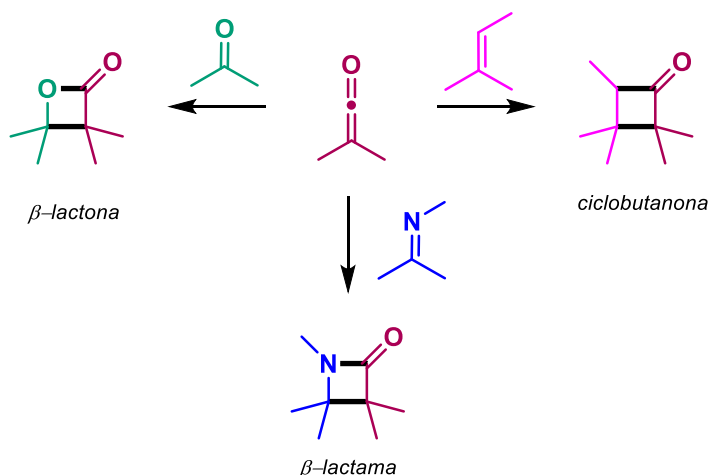
<sup>344</sup> Grainger, R. S.; Innocenti, P. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2004**, *43*, 3445–3448.

<sup>345</sup> Markley, J. L.; Morse, T. L.; Rath, N. P.; Wencewicz, T. A. *Tetrahedron* **2018**, *74*, 2743–2753.

general es una secuencia de la formación de un acetiluro de cobre, la adición de la nitrona, una cicloadición y un reordenamiento.<sup>346</sup> Finalmente, Piens reportó la carbonilación de aziridina catalizada por cobalto para la síntesis de  $\beta$ -lactamas. La reacción toma lugar mediante la adición oxidante del enlace C-N del anillo de aziridina por el lado menos impedido, seguida por la inserción migratoria del átomo de nitrógeno y una eliminación reductora.<sup>347</sup>

### 21.35.1. Síntesis de Staudinger

A continuación, se describe en detalle la síntesis de Staudinger que es la metodología más general y utilizada para la síntesis de  $\beta$ -lactamas. Fue desarrollada en 1907 por Staudinger quien extendió sus estudios en la química de cetenas no sólo a la síntesis de  $\beta$ -lactamas, sino de  $\beta$ -lactonas y ciclobutanonas<sup>348</sup> como se muestra en el **Esquema 1-3**. A pesar de que es una de las estrategias más antiguas para la obtención de  $\beta$ -lactamas y es aceptada formalmente como la cicloadición térmica [2+2] entre iminas y cetenas, los detalles mecanísticos permanecieron inciertos.



**Esquema 21-3.** Cicloadición de cetenas de Staudinger.

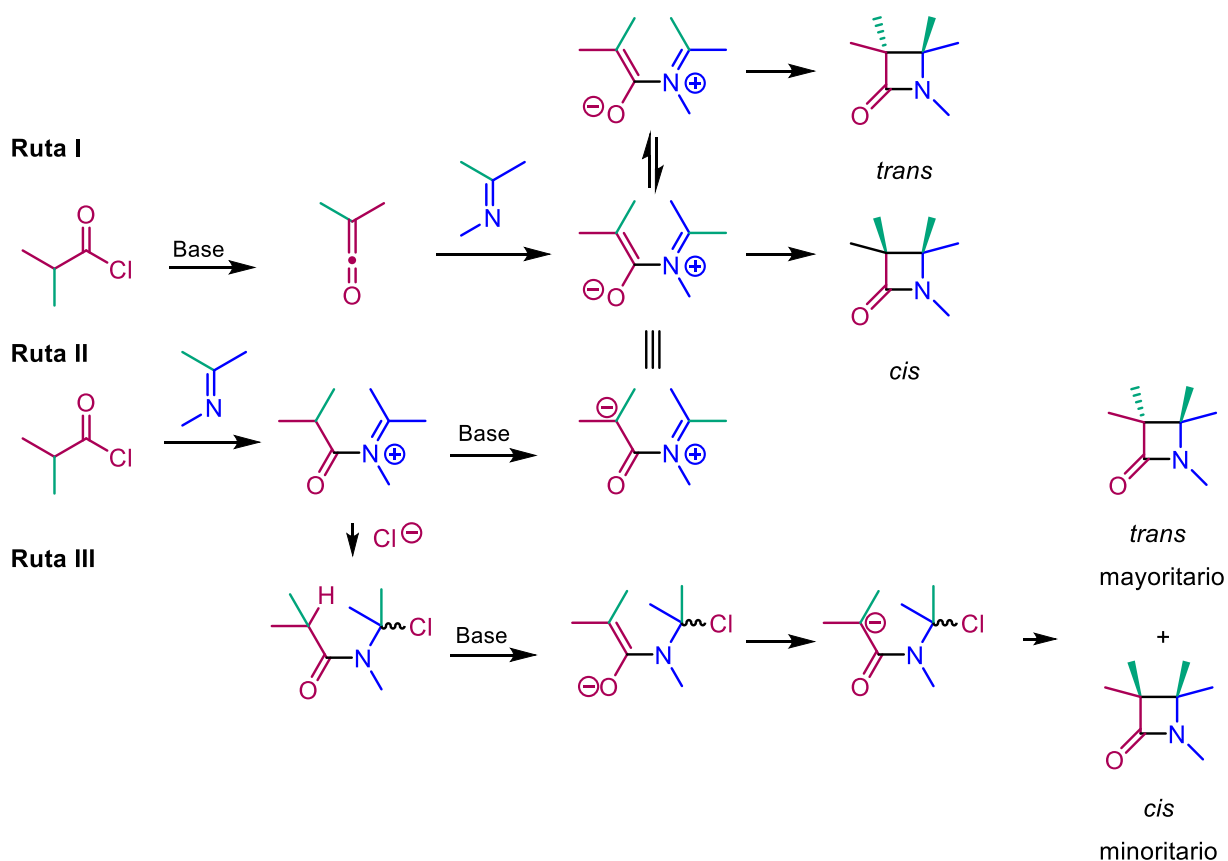
El mecanismo más aceptado, es un proceso que involucra dos pasos, Ruta I (**Esquema 1-4**). El primer paso es una adición nucleofílica del átomo de nitrógeno de la imina al carbono con hibridación  $sp$  de la cetena (generada in situ de la reacción el cloruro de ácido y la base) que lleva a un intermedio zwitteriónico, el cual evoluciona al cicloadducto final de la  $\beta$ -lactama. El segundo paso puede verse como una electrociclización

<sup>346</sup> Kinugasa, M.; Hashimoto, S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 466.

<sup>347</sup> Piens, N.; Van Hecke, K.; Vogt, D.; D'hooghe, M. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 4816–4821.

<sup>348</sup> Kurti, L.; Czako, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*; 1st ed.; Elsevier Academic Press: Burlington, MA, 2005, pp. 426-227.

conrotatoria de cuatro electrones sujeta a efectos torsoelectrónicos. Cuando se utilizan iminas  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturadas, los intermedios zwitteriónicos generan 4-vinil- $\beta$ -lactamas o 3,4-dihidropiridin-2(1*H*)-onas, esto último mediante una electrociclización disrotatoria térmica, ver **Esquema 1-5**.<sup>349</sup> La selectividad cis/trans depende de la geometría de la imina; preferentemente, las (*E*)-iminas dan cis- $\beta$ -lactamas mientras que las (*Z*)-iminas dan trans- $\beta$ -lactamas. Sin embargo, esto no se cumple siempre, si la rotación del enlace N1-C4 del intermedio zwitteriónico es más rápida que la ciclización, la formación de las trans- $\beta$ -lactamas puede estar sesgada. Las otras rutas han sido propuestas para las reacciones en las que se mezclan al mismo tiempo el cloruro de acilo, la imina y la base. En la Ruta II, ocurre primero la acilación del átomo de nitrógeno de la imina, seguida por la deprotonación del átomo de carbono en posición  $\alpha$  por parte de la base para generar el intermedio zwitteriónico.

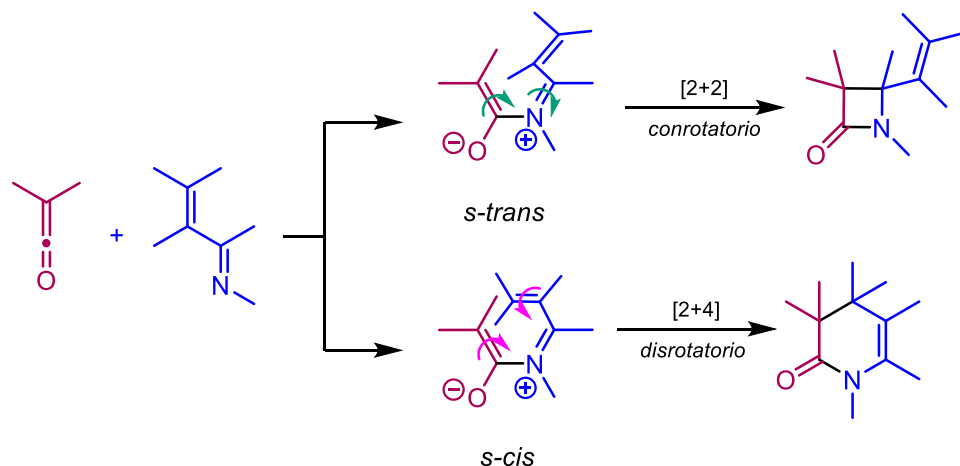


**Esquema 21-4.** Rutas mecánicas propuestas para la formación de  $\beta$ -lactamas mediante la cicloadición de cetenas e iminas.

En otro proceso (Ruta III), el anión cloruro generado en el primer paso se adiciona al enlace iminio para formar el anión *N*- $\alpha$ -cloroalquilamida correspondiente, que lleva a cabo una ciclización a través de una

<sup>349</sup> Cossío, F. P.; Arrieta, A.; Sierra, M. A. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 925–936.

reacción SN2 intramolecular, que puede generar el producto *trans* como mayoritario bajo ciertas condiciones.<sup>350</sup>



Esquema 21-5. Periselectividad en la cicloadición de iminas  $\alpha, \beta$ -insaturadas y cetenas.

## 21.36. Antecedentes

Las interacciones ácido-base y los intercambios de óxido-reducción son los fenómenos más predominantes en todas las ramas de la química. Consecuentemente, los ácidos y las bases se encuentran dentro de los productos más importantes de la industria química. Sin embargo, estos pueden llegar a comportarse como contaminantes cuando se dispersan al medio ambiente o se desechan de manera inapropiada, dicho comportamiento es más común en la fase líquida (catálisis homogénea). Desde un punto de vista industrial, el uso de catalizadores heterogéneos (sólidos) resulta interesante ya que facilita la purificación de productos y simplifica la manipulación, recuperación y reutilización del sistema catalítico. Dentro de materiales que presentan basicidad incluyen  $\gamma$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, MgO, zeolitas e hidróxidos dobles laminares (LDH), los cuales han sido utilizados exitosamente en transformaciones orgánicas como son las reacciones de descarboxilación,<sup>351</sup> la síntesis de piranpirazoles,<sup>352</sup> reacciones de metilación<sup>353</sup> y condensaciones.<sup>354</sup> En este contexto, el hidróxido

<sup>350</sup> (a) Ojima I., Zuniga E.S., Seitz J.D. (2012) Advances in the Use of Enantiopure  $\beta$ -Lactams for the Synthesis of Biologically Active Compounds of Medicinal Interests. In: Banik B. (eds)  $\beta$ -Lactams: Unique Structures of Distinction for Novel Molecules. Topics in Heterocyclic Chemistry, vol 30. Springer, Berlin, Heidelberg. (b) Venturini, A.; Gonzalez, J. Mini. Rev. Org. Chem. **2006**, 3, 185–194.

<sup>351</sup> Ishihara, A.; Ishida, R.; Ogiyama, T.; Nasu, H.; Hashimoto, T. *Fuel Process. Technol.* **2017**, 161, 17–22.

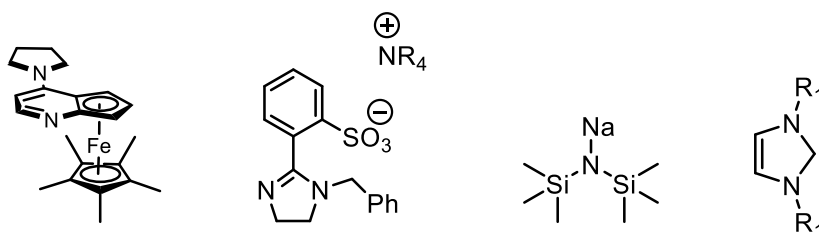
<sup>352</sup> Kshirsagar, S. W.; Patil, N. R.; Samant, S. D. *Synth. Commun.* **2011**, 41, 1320–1325.

<sup>353</sup> Li, Q.-M.; Zhang, M.; Wang, C.-M.; Zhu, Y.-A.; Zhou, X.-G.; Xie, Z.-K. *Mol. Catal.* **2018**, 446, 106–114.

<sup>354</sup> Appaturi, J. N.; Selvaraj, M.; Abdul Hamid, S. B. *Microporous Mesoporous Mater.* **2018**, 260, 260–269.

de magnesio y aluminio (MAH) se ha utilizado en la síntesis de amidas<sup>355</sup> y cumarinas,<sup>356</sup> reacciones de oxidación,<sup>357</sup> hidroxilación,<sup>358</sup> epoxidación de olefinas<sup>359</sup> y transesterificación.<sup>360</sup>

La síntesis de Staudinger es una metodología versátil para la obtención de  $\beta$ -lactamas, la cual procede en presencia de una base como catalizador; a lo largo de los años, se han desarrollado variantes catalíticas que buscan mejorar la estereoselectividad de la reacción, extender el uso de materias primas y simplificar las condiciones de reacción. Por ejemplo, la estereoselectividad de la reacción se ha controlado mediante el uso de organocatalizadores con carácter nucleofílico<sup>361</sup> en combinación con bases y condiciones de reacción suaves, **Figura 1-4**.



**Figura 21-4.** Catalizadores nucleofílicos utilizados en la síntesis de  $\beta$ -lactamas.

En lo que refiere a la síntesis de  $\beta$ -lactamas en presencia de materiales, en el (**Esquema 1-6**) se muestran algunos reportes. Thomas sintetizó  $\beta$ -lactamas a partir de análogos de ácido isonicótico en presencia de malla molecular (MS 3A) y  $\text{Et}_3\text{N}$ ; en esta metodología el papel de la malla molecular es la remoción del agua generada durante la reacción mientras que  $\text{Et}_3\text{N}$  cataliza la reacción.<sup>362</sup> Kendre reportó la síntesis de  $\beta$ -lactamas sustituidas con arilsulfonatos en presencia de  $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{K}_2\text{CO}_3$  e irradiación con microondas.<sup>363</sup> Avasthi implementó el uso de  $\text{Fe}_2\text{O}_3/\text{Al}_2\text{O}_3$  en combinación con  $\text{Et}_3\text{N}$  para la síntesis de  $\beta$ -lactamas derivadas de 1,2,4-triazoles y piridina; en esta metodología  $\text{Fe}_2\text{O}_3/\text{Al}_2\text{O}_3$  cataliza la formación de la imina.<sup>364</sup> Dichas

<sup>355</sup> Morales-Serna, J. A.; Jaime-Vasconcelos, M. Á.; García-Ríos, E.; Cruz, A.; Angeles-Beltrán, D.; Lomas-Romero, L.; Negrón-Silva, G. E.; Cárdenas, J. *RSC Adv.* **2013**, 3, 23046–23050.

<sup>356</sup> Ramani, A.; Chanda, B. M.; Velu, S.; Sivasanker, S. *Green Chem.* **1999**, 1, 163–165.

<sup>357</sup> Choudhary, V. R.; Dumbre, D. K.; Narkhede, V. S.; Jana, S. K. *Catal. Letters* **2003**, 86, 229–233.

<sup>358</sup> Zeng, H. Y.; Wang, Y. J.; Feng, Z.; You, K. Y.; Zhao, C.; Sun, J. W.; Liu, P. *Catal. Letters* **2010**, 137, 94–103.

<sup>359</sup> Ionescu, R.; Pavel, O. D.; Birjega, R.; Zăvoianu, R.; Angelescu, E. *Catal. Letters* **2010**, 134, 309–317.

<sup>360</sup> Tantirungrotechai, J.; Chotmongkolsap, P.; Pohmakotr, M. *Microporous Mesoporous Mater.* **2010**, 128, 41–47.

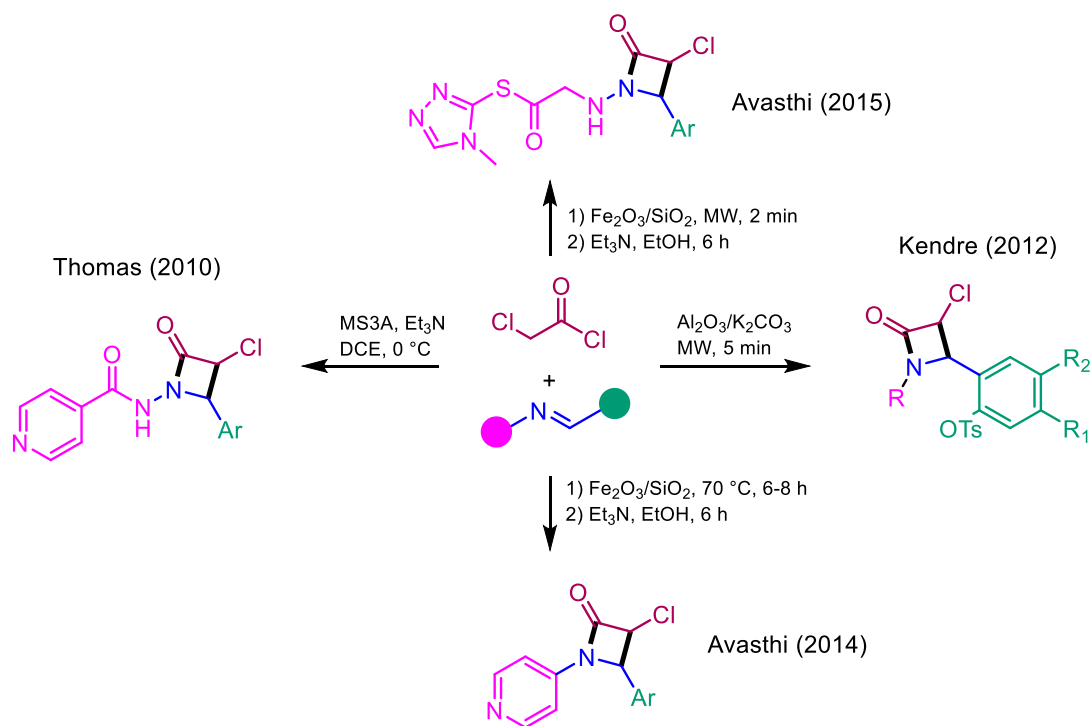
<sup>361</sup> (a) Hodous, B. L.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 1578–1579. (b) Lee, E. C.; Hodous, B. L.; Bergin, E.; Shih, C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 11586–11587. (c) Weatherwax, A.; Abraham, C. J.; Lectka, T. *Org. Lett.* **2005**, 7, 3461–3463. (d) Sereda, O.; Wilhelm, R. *Synlett* **2007**, 19, 3032–3036. (e) Hans, M.; Wouters, J.; Demonceau, A.; Delaude, L. *Chem. - A Eur. J.* **2015**, 21, 10870–10877.

<sup>362</sup> Thomas, A. B.; Paradkar, O.; Nanda, R. K.; Tupe, P. N.; Sharma, P. A.; Badhe, R.; Kothapalli, L.; Banerjee, A.; Hamane, S.; Deshpande, A. *Green Chem. Lett. Rev.* **2010**, 3, 293–300.

<sup>363</sup> Kendre, B. V.; Landge, M. G.; Bhusare, S. R. *Open J. Med. Chem.* **2012**, 2, 98–104.

<sup>364</sup> (a) Avasthi, K.; Yadav, R.; Khan, T. *J. Applicable Chem.* **2014**, 3, 1899–1906. (b) Avasthi, K.; Yadav, R.; Bohre, A. *Eur. Chem. Bull.* **2015**, 4, 268–274.

transformaciones proceden, en su mayoría, en presencia de una base orgánica (Et<sub>3</sub>N) como catalizador. Sin embargo, no se encuentran reportes de metodologías sintéticas para la obtención de azetidion-2-onas catalizadas únicamente por materiales. A continuación, se plantea el desarrollo de una metodología para la síntesis de azetidion-2-onas con tal enfoque.



**Esquema 21-6.** Síntesis de  $\beta$ -lactamas en presencia de materiales.

---

## 22.OBJETIVOS

---

### Objetivo general

Desarrollar una metodología eficiente para la síntesis de azetidín-2-onas a partir cloruros de acilo e iminas haciendo uso de catalizadores heterogéneos que presenten basicidad, es decir, en ausencia de aminas; y en combinación con irradiación con microondas.

### Objetivos particulares

- 6) Sintetizar los catalizadores heterogéneos mediante protocolos reportados en la literatura.
- 7) Optimizar las condiciones de reacción para síntesis de azetidín-2-onas en una reacción modelo tomado en consideración: disolvente, temperatura, tiempo de reacción y catalizador.
- 8) Sintetizar las iminas requeridas mediante la condensación de los aldehídos y las aminas comerciales correspondientes.
- 9) Evaluar los límites y alcances de reacción con las iminas sintetizadas y distintos halogenuros de acilo.
- 10) Evaluar la factibilidad de recuperación y reutilización del catalizador heterogéneo bajo condiciones de reacción óptimas.

---

## 23. HIPÓTESIS

---

La obtención de azetidinas-2-onas mediante la síntesis de Staudinger puede realizarse en ausencia de bases orgánicas mediante su reemplazo con catalizadores heterogéneos básicos.

---

## 24. JUSTIFICACIÓN

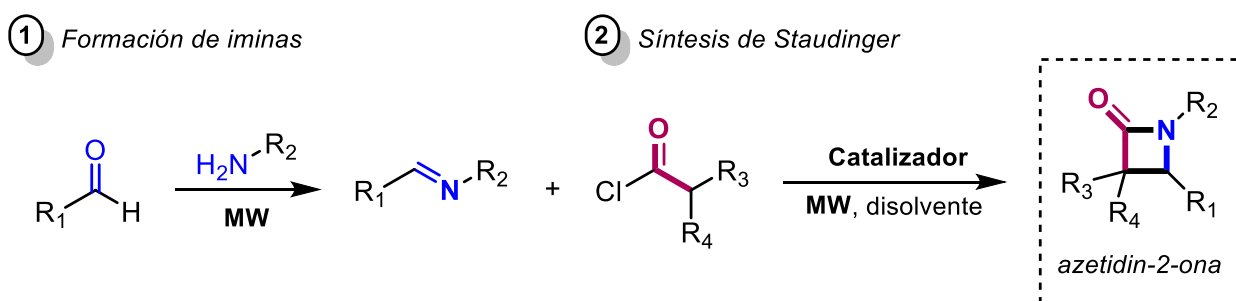
---

Las interacciones ácido-base son, junto con los procesos redox, los fenómenos más relevantes en todos los campos de la Química. Industrialmente, los ácidos y las bases son los más utilizados puesto que catalizan un sin número de transformaciones químicas. Sin embargo, en su mayoría funcionan como catalizadores homogéneos, que presentan problemas de recuperación y reutilización, sin mencionar las dificultades operacionales y los riesgos ambientales. El desarrollo de catalizadores alternativos sólidos igualmente eficientes es prioritario en el diseño de nuevas metodologías sintéticas bajo los principios de la química verde.



## 25. METODOLOGÍA GENERAL

La propuesta para la síntesis de azetidín-2-onas o  $\beta$ -lactamas contempla dos pasos de reacción: 1) la síntesis de iminas mediante la condensación de aldehídos y aminas mediante irradiación con microondas y 2) la reacción entre iminas y cloruros de ácido (síntesis de Staudinger) en presencia de una base, en este caso, distintos catalizadores heterogéneos como  $\gamma$ - $\text{Al}_2\text{O}_3$ , MgO e hidróxido de magnesio y aluminio (MAH). Una vez determinadas las condiciones de reacción se evalúan los límites y alcances de la metodología desarrollada.<sup>365</sup> La última etapa corresponde a la recuperación y reutilización del catalizador heterogéneo.



Esquema 25-1. Metodología general para la síntesis de azetidín-2-onas.

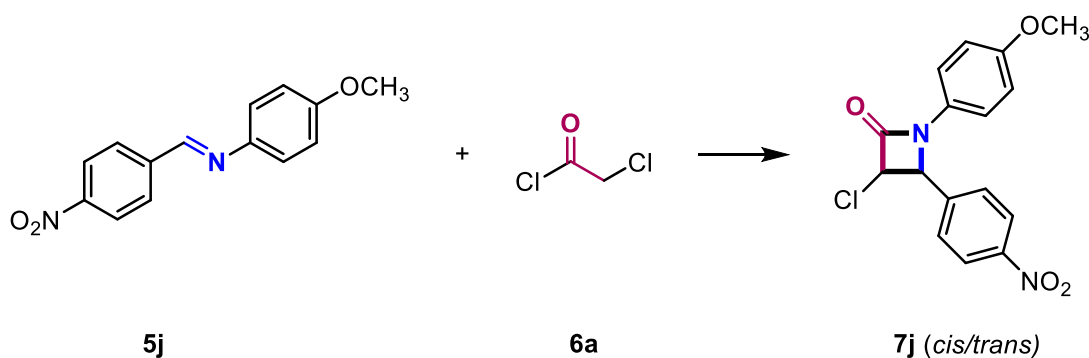
<sup>365</sup> Cruz Cabrera, F. J. Tesis de licenciatura "Uso de MgO/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> e irradiación de microondas en la síntesis de 2-azetidínonas", 2016, IPN-UG.

## 26.RESULTADOS

### 26.37. Optimización

Como sistema modelo para la síntesis de azetidín-2-onas, se estudió la reacción entre la *N*-(4-nitrobenzidilideno)-4-metoxianilina (**5j**) y el cloruro de cloroacetilo (**6a**), **Tabla 6-1**. La factibilidad de la reacción se estudió bajo calentamiento convencional e irradiación con microondas. Se evaluaron los disolventes MeCN, PhMe, DMF y THF a distintas temperaturas (65, 70 y 150 °C) y tiempos de reacción (2-130 min), esto en ausencia y presencia de distintos catalizadores heterogéneos.

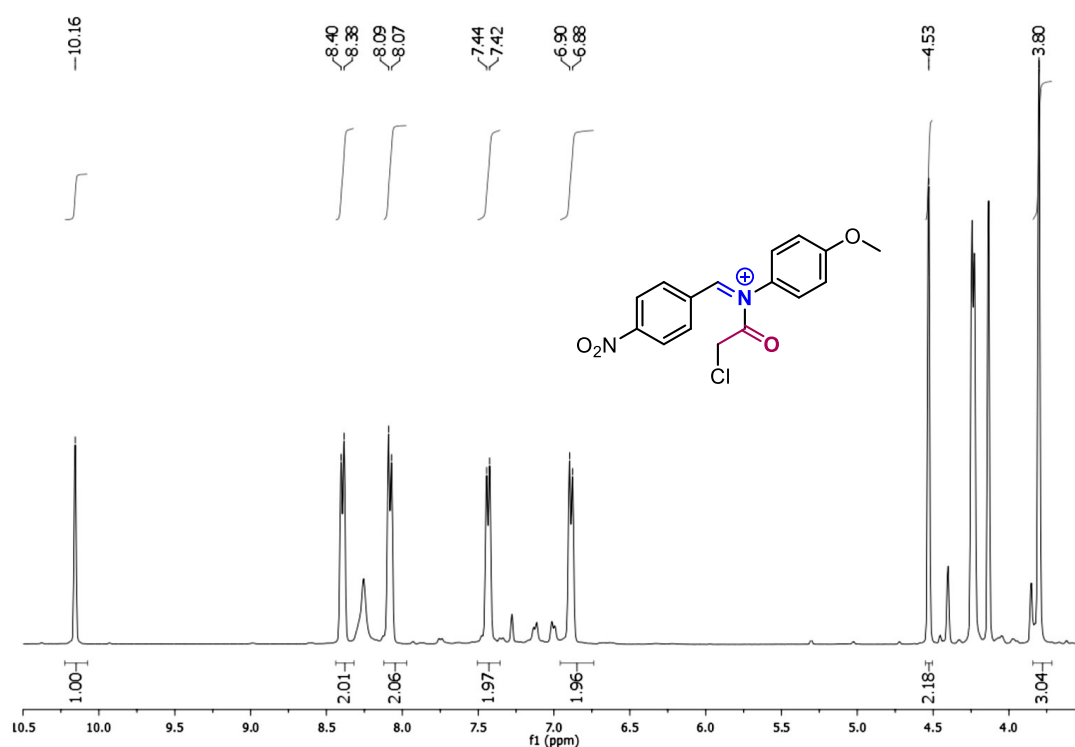
**Tabla 26-1.** Reacción modelo para la síntesis de azetidín-2-onas.



Ensayo	Disolvente	Catalizador	T (°C)	t	<i>cis</i> / <i>trans</i> <sup>b</sup>	Rendimiento (%) <sup>c</sup>
1 <sup>d</sup>	THF	--	65	30 min	--	trazas <sup>g</sup>
2 <sup>d</sup>	MeCN	--	150	2.0 h	--	49 <sup>g</sup>
3 <sup>d</sup>	PhMe	--	150	2.0 h	--	38 <sup>g</sup>
4 <sup>d</sup>	DMF	--	150	2.5 h	--	65 <sup>g</sup>
5 <sup>d</sup>	---	--	150	3.0 h	--	37 <sup>g</sup>
6 <sup>d, e</sup>	DMF	TEA	150	2.0 h	45/55	33
7 <sup>g</sup>	DMF	MgO	150	2.0 h	52/48	61
8 <sup>g</sup>	DMF	γ-Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	150	2.0 h	trazas	trazas
9 <sup>g</sup>	DMF	MAH	150	2.0 h	53/47	76
10 <sup>f</sup>	DMF	MAH	150	2 min	52/48	95
11 <sup>f</sup>	DMF	MAH	100	2 min	52/48	50
12 <sup>f</sup>	DMF	MAH	70	2 min	52/48	30

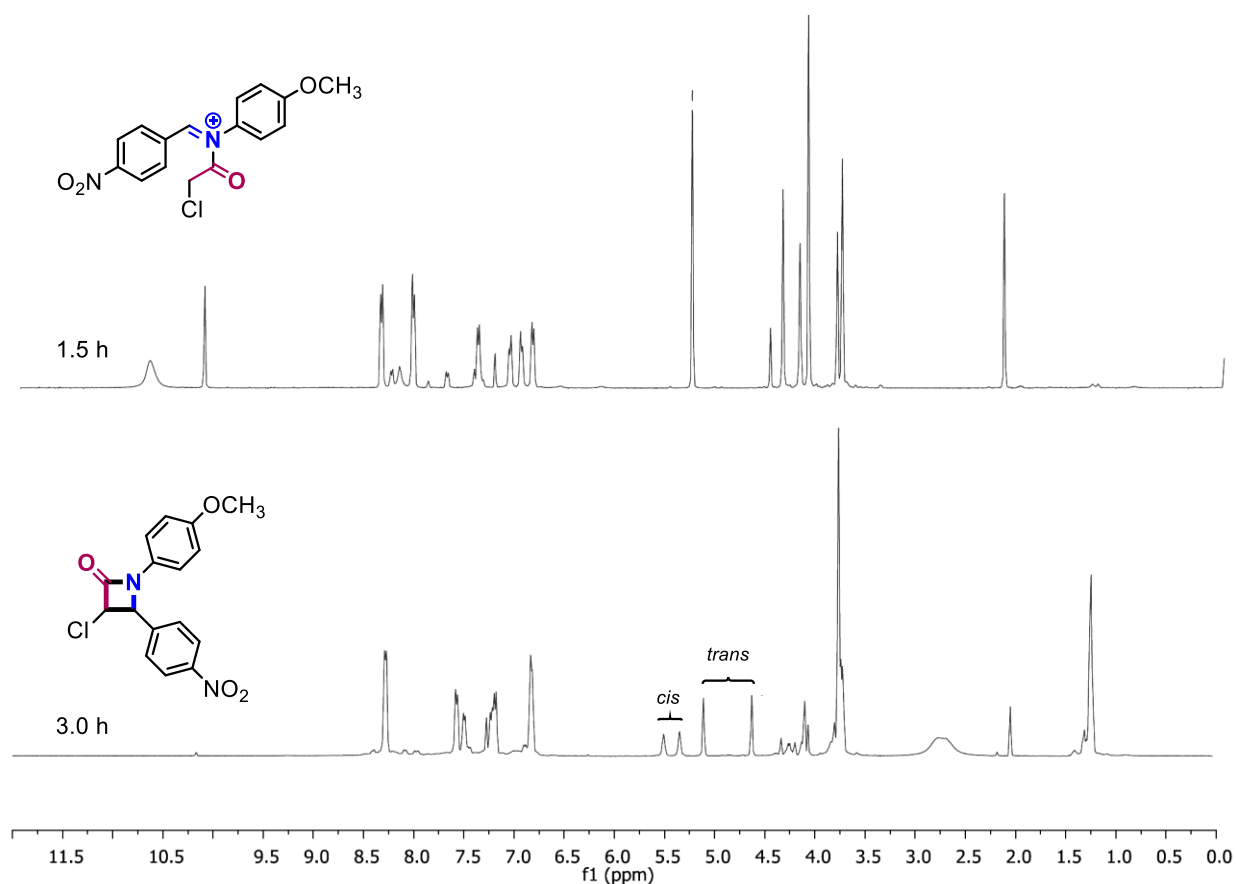
<sup>a</sup> Condiciones de reacción: **5j** (0.2 mmol), **6a** (0.21 mmol, 1.2 equiv.) <sup>b</sup> La proporción *cis*/*trans* fue determinada a partir de los espectros de RMN de <sup>1</sup>H y GC-MS del crudo de reacción. <sup>c</sup> Rendimiento base pura. <sup>d</sup> Calentamiento convencional. <sup>e</sup> 10% mol de base. <sup>f</sup> En sistema abierto con 10% p/p de material inorgánico. <sup>g</sup> Intermedio de *N*-acilación.

Primero, se estudió la generación de la azetidín-2-ona **7j** en distintos disolventes y en ausencia de catalizador (ensayos 1-4), bajo calentamiento convencional. Se observó, mediante el análisis espectroscópico de los crudos de reacción, la formación exclusiva del intermedio de N-acilación de la imina **5j**. Cuando la reacción se realizó en ausencia de disolvente y catalizador (ensayo 5) se observó el mismo comportamiento. MeCN y DMF resultaron los disolventes más eficientes en esta transformación. En la **Figura 6-1**, se muestra el espectro de RMN  $^1\text{H}$  de tal intermedio en un crudo de reacción. Lo anterior, concuerda con lo reportado en la literatura, consultar **Esquema 1-4**. Se continuó con DMF como disolvente, siendo este último favorable para el primer paso de reacción. Posteriormente, se catalizó la formación de la azetidín-2-ona **7j** con la adición de  $\text{Et}_3\text{N}$  como referencia (ensayo 6). En la **Figura 6-2**, se muestran los espectros de RMN  $^1\text{H}$  del crudo de reacción correspondiente a un tiempo de 90 min dónde el intermedio de N-acilación es el producto mayoritario; y a 180 min dónde se aprecian señales entre 4.25-4.75 ppm que corresponden a los isómeros *cis* y *trans* de la azetidín-2-ona **7j**, el rendimiento de la reacción fue del 33%.



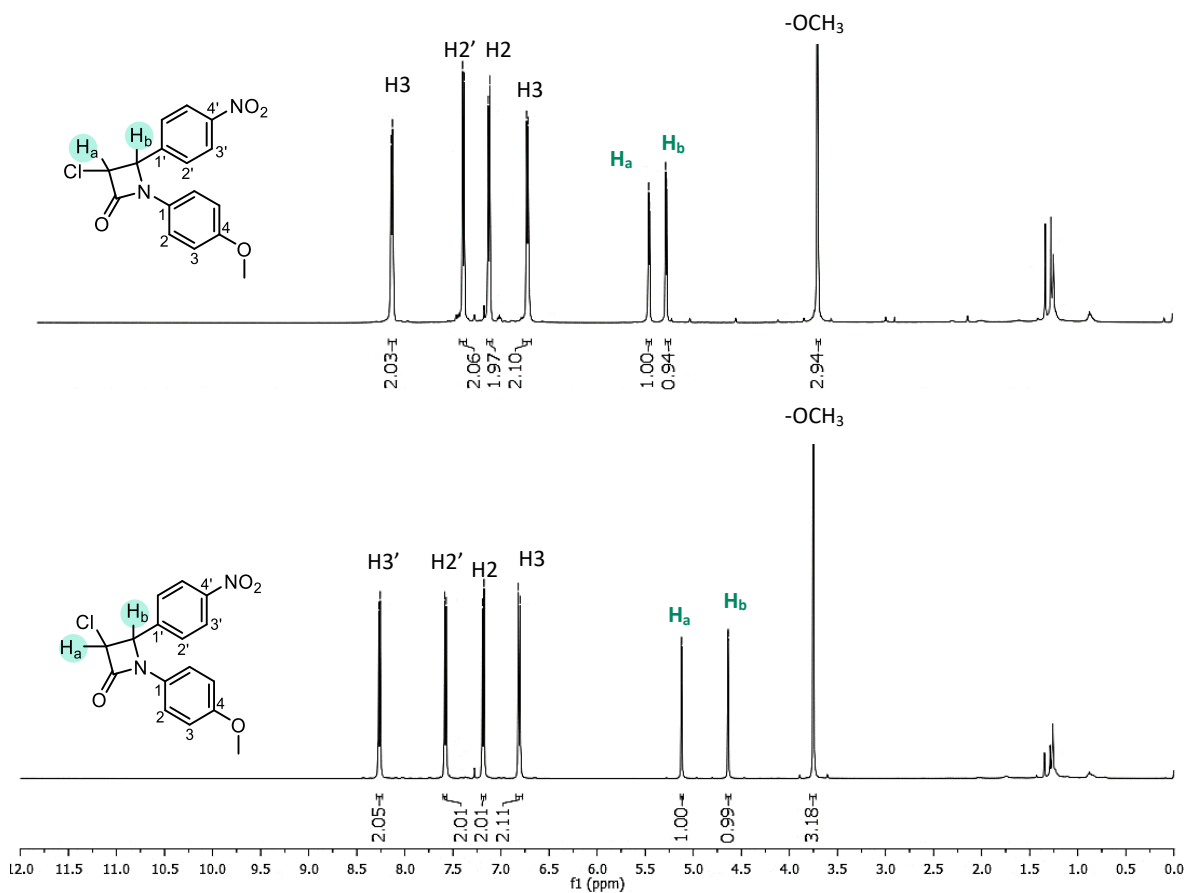
**Figura 26-1.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del intermedio de N-acilación.

A continuación, se evaluaron los catalizadores heterogéneos (ensayos 7-12). Se encontró que el óxido de magnesio (MgO) es ligeramente activo (ensayo 7) con 61% de rendimiento mientras que la  $\gamma$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> resultó ser inactiva (ensayo 8). Cuando se utilizó el hidróxido de magnesio y aluminio (MAH) bajo las mismas condiciones de reacción, se observó un aumento en el rendimiento hasta 76% (ensayo 9). Los estudios continuaron en torno al catalizador MAH; se procedió a utilizar como fuente de energía irradiación con microondas (150 °C, 300 W) y se logró disminuir el tiempo de reacción de 2 h a 2 min con un rendimiento superior, 95% (ensayo 10). Finalmente, se estudió el efecto de la disminución de la temperatura (70 y 100 °C), que resultó en la reducción del rendimiento (ensayos 11 y 12). Las condiciones de reacción óptimas para la síntesis de la azetidina-2-ona **7j** corresponden al ensayo 10; DMF como disolvente, MAH como catalizador (10% p/p) e irradiación con microondas a 150 °C (300 W) en un tiempo de 2 min.

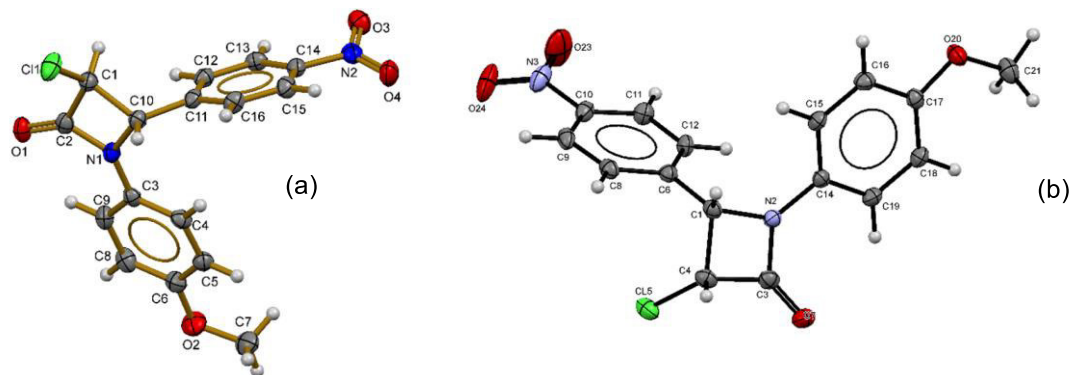


**Figura 26-2.** Espectros de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de la reacción entre **5j** y cloruro de cloroacetilo en presencia de Et<sub>3</sub>N a 1.5 h y 3.0 h.

En la **Figura 6-3**, se muestra una comparación de los espectros de RMN  $^1\text{H}$  de los isómeros *cis* y *trans* de **7j**, las constantes de acoplamiento determinadas corresponden a 5.2 y 1.8 Hz respectivamente. Se reafirmó mediante la técnica de difracción de rayos X de monocristal, la obtención de los dos isómeros del compuesto **7j**; el ángulo diedro medido para el isómero *cis* fue de  $0^\circ$  mientras que el para el isómero *trans* fue de  $139.9^\circ$ , **Figura 6-4**.



**Figura 26-3.** Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de los isómeros *cis* y *trans* de la azetidina-2-ona **7j**.

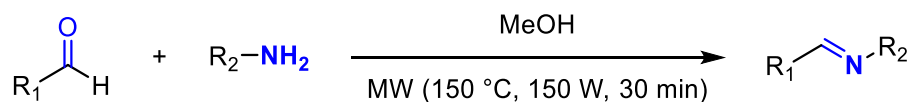


**Figura 26-4.** Diagrama ORTEP del compuesto **7j**: (a) isómero *trans* y (b) isómero *cis*.

## 26.38. Síntesis de materias primas: iminas e iminoésteres

Una vez optimizadas las condiciones de reacción para la síntesis de azetidín-2-onas se prepararon diferentes iminas e iminoésteres<sup>366</sup> de acuerdo protocolos reportados en la literatura. En la **Tabla 6-2**, se muestran los rendimientos obtenidos.

**Tabla 26-2.** Síntesis de iminas bajo irradiación con microondas.



Ent.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	5 (%) <sup>b</sup>
1	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>5a</b> (93)
2	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>5b</b> (90)
3	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>5c</b> (84)
4	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>5d</b> (87)
5	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>5e</b> (88)
6	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>5f</b> (91)
7	3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>5g</b> (79)
8	2-tienil	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>5h</b> (79)
9	2-furanil	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>5i</b> (76)
10	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>5j</b> (94)
11	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>5k</b> (89)
12	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>5l</b> (76)
13	2,4-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>5n</b> (83)
14	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH=CH	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>5o</b> (78)
15	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub> O <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub>	<b>5p</b> (99)
16	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub> O <sub>2</sub> C(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	<b>5q</b> (86)

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: anilina (4.0 mmol), aldehído (4.4 mmol, 1.1 equiv.) y MeOH (3.0 mL) en sistema abierto.

<sup>b</sup> Rendimiento base pura.

<sup>366</sup> Abdel-Magid, A. F.; Carson, K. G.; Harris, B. D.; Maryanoff, C. A.; Shah, R. D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3849–3862.

### 26.39. Límites y alcances de la reacción

Se procedió a evaluar el alcance de la reacción con una variedad de iminas, **Tabla 6-3**. La presencia de grupos aromáticos no afectó el rendimiento. Todas las iminas resultaron ser excelentes sustratos a pesar de la presencia de grupos electrodonadores o electroattractores. El rendimiento encontrado en diferentes cloruros de acetilo depende de la electronegatividad del sustituyente en posición  $\alpha$  al carbonilo. Se obtuvo una mezcla de productos *cis/trans* que concuerda con lo descrito en la literatura. La proporción *cis/trans* se determinó por RMN  $^1\text{H}$  y GC-MS del crudo de reacción. En general, se observó una ligera diastereoselectividad para las iminas con grupos electrodonadores hacia el isómero *trans*. Por otro lado, la presencia de grupos electroattractores en el fragmento aromático resultó en un mayor rendimiento del isómero *cis*. De igual forma, las azetidín-2-onas N-sustituídas por los grupos acetato (**7p**) y hexanoato (**7q**) se obtuvieron con buenos rendimientos y sorprendentemente solo se generó el isómero *trans* (ensayos 15 y 16). Con la presencia de dos átomos de cloro, la transformación hacia la azetidín-2-ona fue cuantitativa (ensayos 18-20). El rendimiento disminuyó cuando se utilizó un cloruro de acetilo con un grupo acetoxilo como sustituyente. Esta transformación requirió tiempos de reacción prolongados lo que llevó a la hidrólisis de la imina y generación de subproductos.

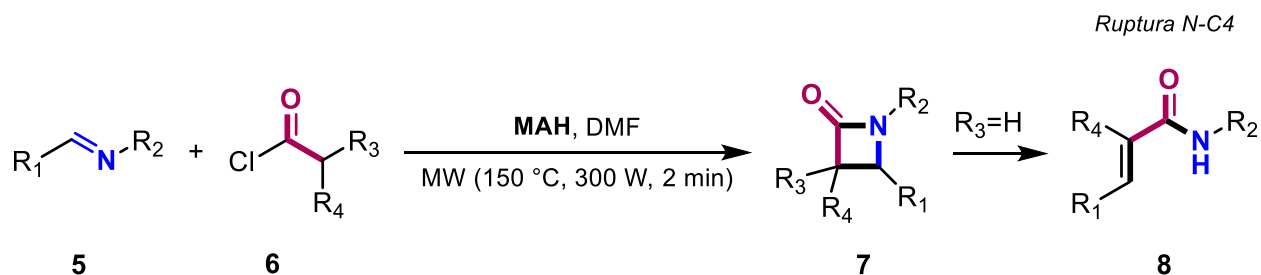
Durante la evaluación de la imina **5b** (ensayo 2), se observó la formación de un producto distinto a los isómeros *cis-trans* esperados. Tal compuesto (**8b**), se aisló mediante cromatografía en columna y se caracterizó por las técnicas de RMN y difracción de rayos X de monocristal; se identificó como el producto de apertura del anillo de azetidín-2-ona a través del enlace N-C4, **Figura 6-5**. Como se describió en la **sección 1.4**, el anillo de azetidín-2-ona es altamente reactivo y propenso a llevar a cabo aperturas de anillo, esto depende de los efectos electrónicos de los sustituyentes y las condiciones de reacción. La disociación del enlace N-C4 normalmente procede mediante hidrogenólisis cuando el sustituyente en la posición 4 es un grupo arilo.<sup>367</sup> Otra metodología es la transferencia electrónica fotoinducida.<sup>368</sup> Esta ruptura también puede presentarse cuando el sustituyente en C4 no es arilo, como en la reacción 4-formilactamas y 2-(trimetilsilil)tiazol.<sup>369</sup> El comportamiento mostrado por el material MAH resultó ser distinto al reportado previamente.

<sup>367</sup> Banik, B. K.; Barakat, K. J.; Wagle, D. R.; Manhas, M. S.; Bose, A. K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5746–5753.

<sup>368</sup> Pérez-Ruiz, R.; Sáez, J. A.; Jiménez, M. C.; Miranda, M. A. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 8428–8432.

<sup>369</sup> Alcaide, B.; Almendros, P.; Redondo, M. C. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1765–1767.

Tabla 26-3. Síntesis de azetidín-2-onas: límites y alcances de la reacción.



Ent.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Rel. ( <i>cis/trans</i> ) <sup>a</sup>	7 ( <i>cis/trans</i> , %) <sup>b</sup>	8 (%)
1	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	Cl	<b>7a</b> (43/57)	40/52	n. d. <sup>c</sup>
2	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	Cl	<b>7b</b> (40/60)	36/53	10
3	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	Cl	<b>7c</b> (55/45)	47/38	n.d. <sup>c</sup>
4	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	Cl	<b>7d</b> (42/58)	39/54	n.d. <sup>c</sup>
5	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	Cl	<b>7e</b> (49/51)	29/29	25
6	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	Cl	<b>7f</b> (43/57)	25/33	34
7	3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	Cl	<b>7g</b> (63/37)	55/32	n.d. <sup>c</sup>
8	2-tienil	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	Cl	<b>7h</b> (51/49)	22/22	39
9	2-furanil	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	Cl	<b>7i</b> (0/0)	0	40
10	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	Cl	<b>7j</b> (59/41)	55/40	n.d. <sup>c</sup>
11	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	Cl	<b>7k</b> (40/60)	46/31	12
12	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	Cl	<b>7l</b> (53/47)	46/40	n.d. <sup>c</sup>
13	2,4-ClC <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	Cl	<b>7n</b> (74/26)	42/43	n.d. <sup>c</sup>
14	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH=CH	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	Cl	<b>7o</b> (47/53)	26/32	38
15	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub> O <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub>	H	Cl	<b>7p</b> (0/100)	0/82	n.d. <sup>c</sup>
16	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub> O <sub>2</sub> C(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	H	Cl	<b>7q</b> (0/100)	0/80	n.d. <sup>c</sup>
17	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Cl	Cl	<b>7r</b> (99)	91	0
18	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Cl	Cl	<b>7s</b> (99)	83	0
19	2,4-ClC <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Cl	Cl	<b>7t</b> (98)	89	0
20	2,4-ClC <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	Br	<b>7u</b> (55/45)	38/32	n.d. <sup>c</sup>
21	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	Br	<b>7m</b> (65/35)	36/19	n.d. <sup>c</sup>
22	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	OAc	<b>7v</b> (54/46)	12/10	n.d. <sup>c</sup>

<sup>a</sup> La proporción *cis/trans* fue determinada a partir de espectros de RMN de <sup>1</sup>H y GC-MS del crudo de reacción.

<sup>b</sup> Rendimiento base pura. <sup>c</sup> No detectado.



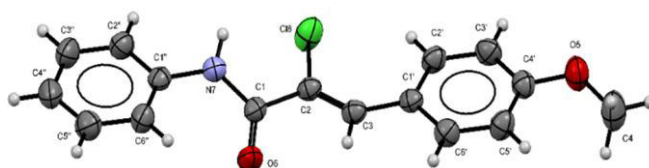


Figura 26-5. Diagrama ORTEP del compuesto de apertura del enlace N-C4 del compuesto 7b.

Cabe mencionar que también se observaron rendimientos bajos en las ensayos 5,6,8,9,11 y 14, atribuidos a la formación del producto de apertura **8**, generado por la disociación del enlace N1-C4. En la Figura 6-6, se muestran los productos de apertura obtenidos con sus respectivos rendimientos. Sin embargo, no se observó una tendencia clara en los rendimientos de reacción en lo referente a la naturaleza electrónica de los sustituyentes.

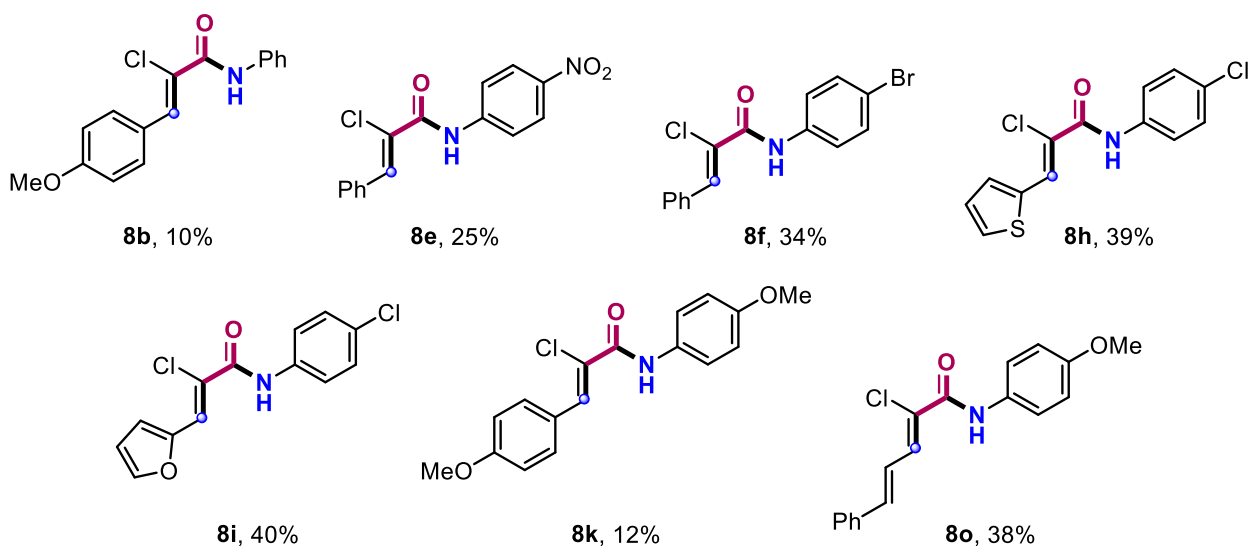
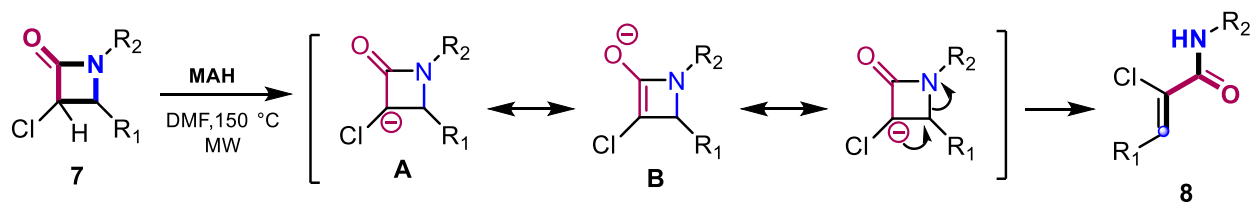


Figura 26-6. Productos de apertura de azetidin-2-onas a través del enlace N-C4 catalizada por el MAH.

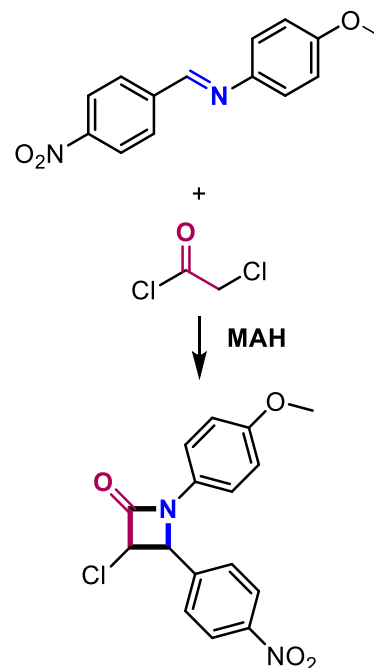
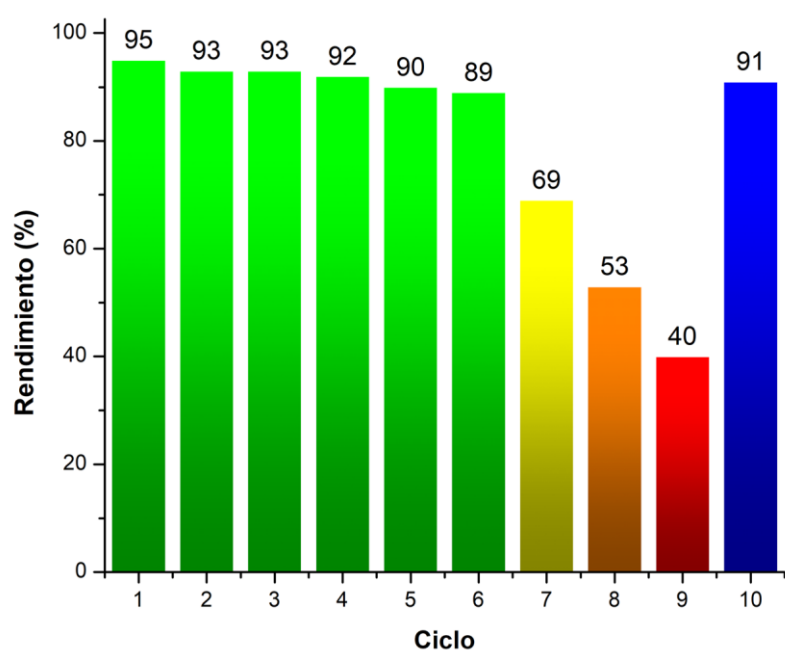
En el Esquema 6-1, se muestra una propuesta del mecanismo de reacción para la apertura de azetidin-2-onas a través del enlace N-C4; las características básicas del hidróxido de magnesio y aluminio (MAH) son responsables de la activación del protón  $\alpha$  al grupo carbonilo, la cual es estabilizada por las estructuras resonantes (A $\leftrightarrow$ B) para luego generar el producto de apertura.



Esquema 26-1. Apertura del anillo de azetidin-2-ona catalizada por MAH.

## 26.40. Reutilización del catalizador

Finalmente, se estudió la posibilidad de recuperación y reutilización del sistema catalítico MAH. Para ello, se tomó como modelo la reacción entre la imina **5j** y el cloruro de cloroacetilo **6a**, se procedió bajo condiciones óptimas. El progreso de la reacción fue monitoreado por CCF, RMN  $^1\text{H}$  y GC-MS, **Esquema 6-2**. Una vez que se completó el primer ciclo de reacción, el catalizador MAH fue recuperado mediante filtración a vacío y lavado con diclorometano. El catalizador recuperado se reutilizó directamente sin la necesidad de secarse en la estufa. Este se reutilizó hasta seis veces sin cambios significativos en la actividad catalítica. El rendimiento de **7j** determinado en el sexto ciclo por GC-MS fue del 89%. La actividad catalítica disminuyó dramáticamente en noveno ciclo (40%). Sin embargo, la actividad catalítica pudo regenerarse mediante un lavado más eficiente con agua destilada y secado en la estufa a  $120\text{ }^\circ\text{C}$  por 10 min antes de volverse a utilizar, el rendimiento determinado fue del 91%.



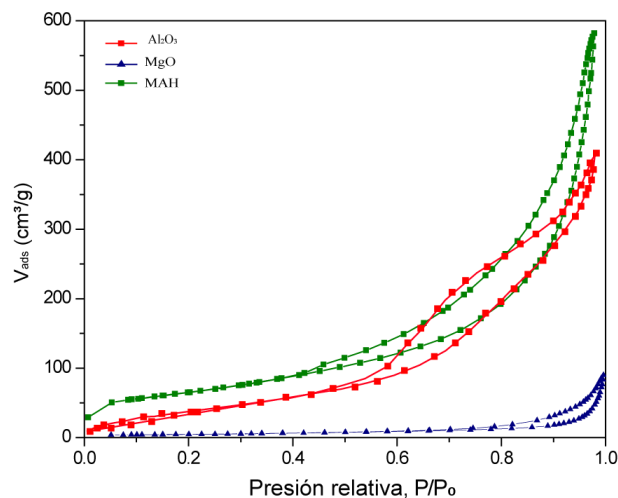
**Esquema 26-2.** Reutilización del catalizador MAH. Condiciones de reacción: **5j** (0.2 mmol), **6a** (0.21 mmol), MAH 10% (p/p), DMF (3.0 mL) en sistema abierto ( $150\text{ }^\circ\text{C}$ , 300 W, 2 min). La conversión fue calculada a partir del análisis de los crudos de reacción por GC-MS.

## 26.41. Caracterización de los catalizadores heterogéneos

Los catalizadores utilizados en la síntesis de azetidin-2-onas se sintetizaron mediante los métodos de precipitación y co-precipitación. Las propiedades texturales de los mismos fueron determinadas mediante fisisorción de  $N_2$  a 77K. El área superficial determinada por el método de BET para el hidróxido de magnesio y aluminio MAH fue de 232  $m^2/g$ , mientras que la del MgO fue de 45  $m^2/g$  y la de la  $\gamma-Al_2O_3$  de 190  $m^2/g$ , **Tabla 6-4**. En general, se observa que las propiedades texturales del material MAH son superiores; sin embargo, no hay una correlación entre estas y la reactividad estudiada. En la **Figura 6-7** se muestran las isotermas de adsorción-desorción de  $N_2$  para los materiales sintetizados, presentan isotermas del tipo IV y lazos de histéresis H2 que se atribuye a poros tipo tintero.

**Tabla 26-4.** Propiedades texturales de los catalizadores heterogéneos utilizados.

	Material	$S_{BET}$ ( $m^2/g$ )	$D_p$ (nm)	$V_p$ ( $cm^3/g$ )
1	MgO	45	4.4	0.26
2	$\gamma-Al_2O_3$	190	1.0	0.51
3	MAH	232	7.5	0.60



**Figura 26-7.** Isotermas de adsorción-desorción de  $N_2$  de los catalizadores heterogéneos.

La microscopía electrónica de barrido (SEM) y la microscopía electrónica de transmisión revelaron el carácter amorfo de MAH, sus partículas presentan una morfología fibrilar con un tamaño inferior a 1.0  $\mu m$ , **Figura 6-8**. De acuerdo con el análisis de difracción de rayos X de polvos, **Figura 6-7**, la fase predominante en MAH es

la boehmita (JCPDS 21-307), que es un oxihidróxido de aluminio. Los patrones de difracción para MgO y  $\gamma$ - $\text{Al}_2\text{O}_3$  concuerdan con JCPDS No.78-0430 y No. 10-0425 respectivamente.

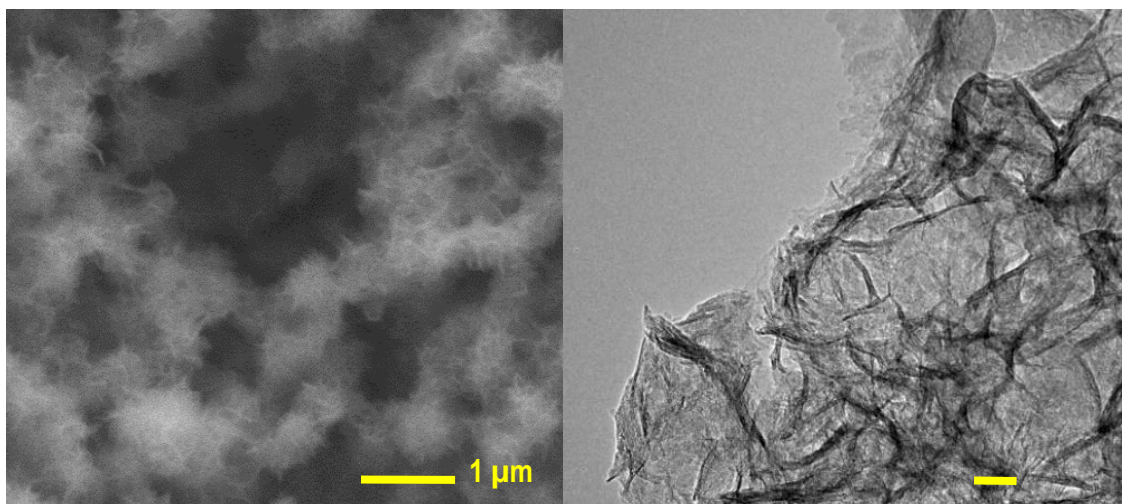


Figura 26-8. (a) Microscopía SEM y (b) TEM de MAH.

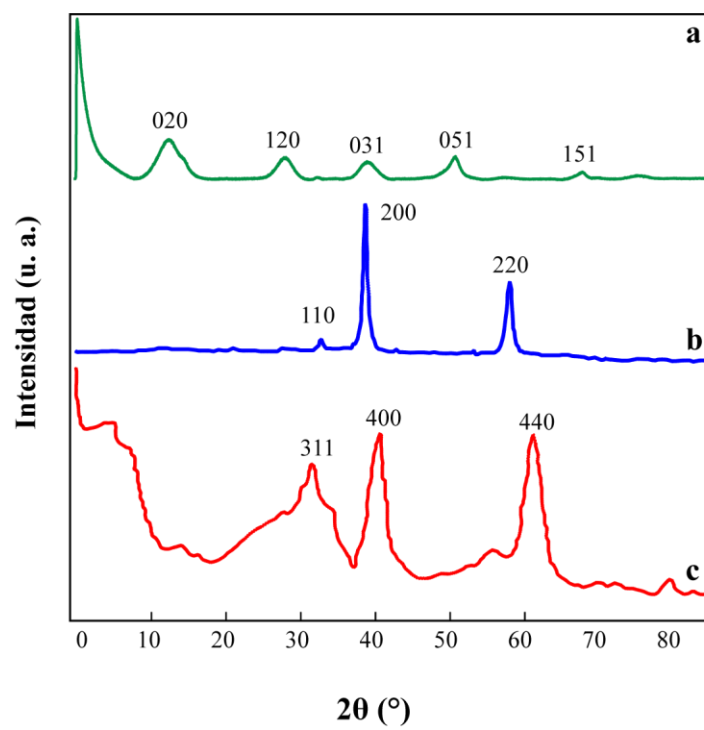
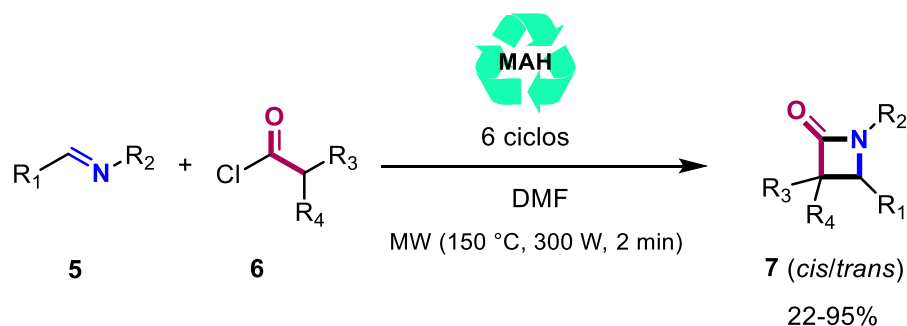


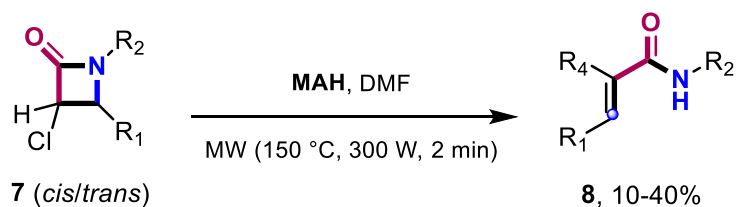
Figura 26-9. Patrones de difracción de rayos X de los materiales (a) MAH, (b) MgO y (c)  $\gamma$ - $\text{Al}_2\text{O}_3$ .

## 27. CONCLUSIONES

El uso del hidróxido de aluminio y magnesio (MAH) como catalizador resultó en el desarrollo de una estrategia eficiente y benigna para el medio ambiente en la síntesis de azetidín-2-onas sin el uso de bases orgánicas. Dicha metodología, ofrece varias ventajas que incluyen altos rendimientos, tiempos de reacción cortos, bajo costo y un perfil de reacción relativamente limpio. La síntesis del catalizador utilizado es simple y puede reutilizarse hasta seis veces sin un decremento significativo de actividad. Subsecuentemente, la recuperación del catalizador se caracterizó por la fácil regeneración de la actividad catalítica.

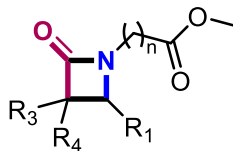


Además, el catalizador MAH promovió de apertura del anillo de azetidín-2-onas a través del enlace N-C4, una transformación que no ha sido reportada bajo condiciones de reacción similares.

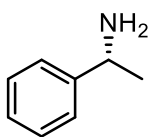


## 28. PERSPECTIVAS

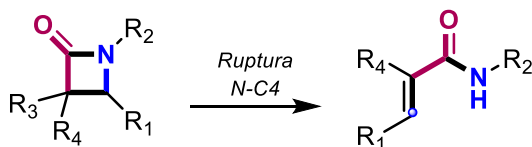
- La evaluación del catalizador MAH en otras transformaciones orgánicas.
- Extender la síntesis de azetidionas a partir de iminoésteres.



- Uso de aminas quirales en la síntesis de las iminas y posterior transformación en azetidionas.



- Determinar las condiciones de reacción óptimas para llevar a cabo la ruptura del enlace N-C4 en azetidionas.



---

## 29. EXPERIMENTACIÓN

---

### 29.42. Métodos Generales

La irradiación con microondas se realizó en un aparato Discover SP CEM. El progreso de la reacción fue monitoreado con cromatografía en capa fina (CCF) con placas sílice gel (60 F/UV254) soportadas en aluminio de 0.2 mm de grosor y mezclas de AcOEt/hexano como eluyente. La visualización se realizó con luz ultravioleta y I<sub>2</sub>. Los productos se purificaron por cromatografía en columna sobre sílice gel (60 o 230-400 mallas). Los espectros de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C se adquirieron a 23 °C ya sea en un equipo Varian Gemini de 200 ó 300 MHz o Bruker Ultrashield de 500 o 600 MHz en cloroformo deuterado (CDCl<sub>3</sub>) o dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-*d*<sub>6</sub>). Los datos están reportados en el siguiente orden: desplazamiento químico ( $\delta$ ), multiplicidad [s (singulete), d (doblete), t (triplete), q (cuadruplete), quin (quintuplete), sex (sextuplete), hep (heptuplete), m (multiplete)], constante de acoplamiento (*J*, Hz) e integral. El desplazamiento químico se reporta en partes por millón (ppm) relativo al tetrametilsilano (TMS), CDCl<sub>3</sub> o DMSO-*d*<sub>6</sub>. Los puntos de fusión se determinaron en un aparato digital Electrothermal 90100. Los espectros de masas de alta resolución (HRMS) con la técnica de ionización electrospray en un espectrómetro de masas Bruker QTOF. Los datos de difracción de rayos de monocristal se colectaron en un difractómetro Oxford Diffraction Gemini 'A' con un detector de área CCD. Las muestras analizadas por fisisorción de nitrógeno se secaron a 120 °C por 12 h, se desgasificaron a 200 °C bajo flujo de nitrógeno por 3 h y examinadas a 77 K en un equipo Micromeritics Tristar II Plus 3030. El área específica se determinó con el método de Brunauer-Emmett-Teller (BET) en un rango de 0.05-0.3 de presión relativa P/P<sub>0</sub>. El análisis por difracción de rayos X de polvos se realizó en un difractómetro PaNalytical X Pert Pro MRD con fuente de irradiación de Cu K $\alpha$ . La morfología de las partículas se analizó por TEM en un microscopio JEOL JEM-100S y SEM en un microscopio JEOL 5900 LV.

### 29.43. Protocolo general para la síntesis de $\gamma$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

La  $\gamma$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> se sintetizó por precipitación. Se preparó una solución de Al<sub>2</sub>(SO<sub>4</sub>)<sub>3</sub>·17H<sub>2</sub>O en agua desionizada en una proporción peso/volumen (1:12). Dicha solución se adicionó por goteo a una mezcla de agua desionizada y NH<sub>3</sub> gas en un reactor de vidrio de 3 L a 70 °C. La suspensión formada se filtró a vacío y se lavó dos veces con una mezcla de agua desionizada y NH<sub>3</sub>. El sólido obtenido se secó a 110 °C por 12 h y se calcinó a 500 °C por 4 h con una rampa de calentamiento de 5 °C/min.

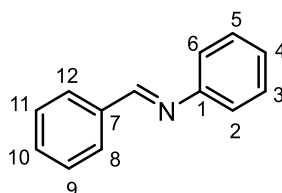
### 29.44. Protocolo general para la síntesis de MAH and MgO

El hidróxido Mg-Al se preparó por co-precipitación. Primero, se disolvieron MgSO<sub>4</sub> y Al<sub>2</sub>(SO<sub>4</sub>)<sub>3</sub> en 200 mL agua desionizada con una relación de Al/(Mg+Al) de 0.75. La solución resultante se adicionó por goteo a una solución 0.5 M de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (500 mL) en un reactor de vidrio de 3 L con agitación constante a 60 °C, el pH se ajustó a 11. La temperatura de reacción se incrementó a 80 °C y se agitó por 18 h. El sólido formado se filtró a vacío, se lavó con agua destilada y se secó a 80 °C por 2 h. El óxido de magnesio se preparó utilizando un procedimiento similar.

### 29.45. Procedimiento general para la síntesis de iminas e iminoésteres

En un matraz redondo de 25 mL se mezclaron la anilina (4.0 mmol) y el aldehído (4.4 mmol, 1.1 equiv.) correspondientes con MeOH (3 mL). La mezcla de reacción se irradió con microondas en sistema abierto a 60 °C (150 W, 30 min). El progreso de la reacción se monitoreó por CCF. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente en cuanto se consumió la anilina. El disolvente se removió bajo presión reducida. El producto puro se obtuvo mediante precipitación con una mezcla DCM/hexano (5:95).

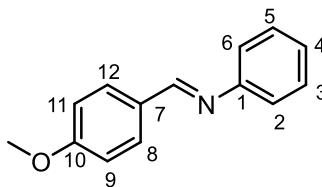
#### Bencilidenanilina (5a)



Sólido amarillo, rendimiento: 93%; p.f. 51-52 °C. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.28 (1H, s, H-C=N), 7.82-7.80 (2H, m, H-8, H-12), 7.33-7.29 (5H, m, H-2, H-6, H-9, H-10, H-11), 7.27-7.13 (3H, m, H-3, H-4, H-5). <sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  160.5 (C=N), 152.2 (C-1), 136.4 (C-7), 131.6 (C-10), 129.4 (C-8, C-12), 129.1 (C-3, C-5), 129.0 (C-9, C-11), 126.2 (C-4), 121.2 (C-2, C-6). La información espectral reportada es consistente con la literatura.<sup>1</sup>

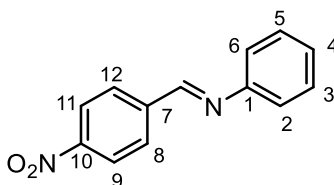


### ***N*-(4-Metoxibenciliden)anilina (5b)**



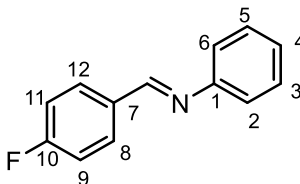
Sólido blanco; rendimiento: 90%; p.f. 61-62 °C; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 8.35 (1H, s, *H*-C=N), 7.84 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, H-8, H-12), 7.37 (2H, t, *J* = 7.9 Hz, H-2, H-6), 7.20-7.15 (3H, m, H-3, H-4, H-5), 6.95 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, H-9, H-11), 3.82 (3H, s, OCH<sub>3</sub>). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 162.3 (C-10), 159.7 (C=N), 152.4 (C-1), 130.6 (C-8, C-12), 129.3 (C-3, C-5), 129.2 (C-7), 125.6 (C-4), 120.9 (C-2, C-6), 114.2 (C-9, C-11), 55.4 (OCH<sub>3</sub>). La información espectral reportada es consistente con la literatura.<sup>1</sup>

### ***N*-(4-Nitrobenciliden)anilina (5c)**



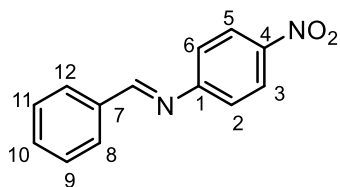
Aceite amarillo, 84% rendimiento. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 8.51 (1H, s, *H*-C=N), 8.26 (2H, d, *J* = 8.6 Hz, H-9, H-11), 8.03 (2H, d, *J* = 8.6 Hz, H-8, H-12), 7.46-7.35 (2H, m, H-2, H-6), 7.31-7.18 (3H, m, H-3, H-4, H-5). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 157.4 (C=N), 150.9 (C-10), 149.3 (C-1), 141.6 (C-7), 129.4 (C-8, C-12), 129.4 (C-3, C-5), 127.1 (C-4), 124.0 (C-9, C-11), 121.1 (C-2, C-6). La información espectral reportada es consistente con la literatura.<sup>2</sup>

### ***N*-(4-Fluorobenciliden)anilina (5d)**



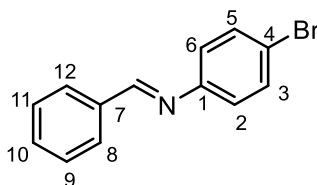
Sólido beige; rendimiento: 87%; p.f. 45-46 °C; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 8.32 (1H, s, *H*-C=N), 7.83 (2H, m, H-8, H-12), 7.38-7.31 (2H, m, H-2, H-6), 7.21-7.14 (3H, m, H-3, H-4, H-5), 7.11-7.06 (2H, m, H-9, H-11). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 165.8 (*J* = 252.1 Hz, C-10), 158.8 (C=N), 151.9 (C-1), 132.7 (*J* = 3.0 Hz, C-7), 130.9 (*J* = 8.8 Hz, C-8, C-12), 129.3 (C-3, C-5), 126.1 (C-4), 121.0 (C-2, C-6), 115.9 (*J* = 22.0 Hz, C-9, C-11). La información espectral reportada es consistente con la literatura.<sup>2</sup>

### **N-(Benciliden)-4-nitroanilina (5e)**



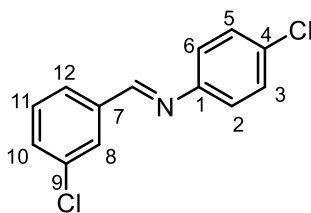
Sólido amarillo; rendimiento: 88%; p.f. 79-80 °C; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 8.51 (1H, s, H-C=N), 8.26 (2H, d, J = 8.6 Hz, H-3, H-5), 8.03 (2H, d, J = 8.6 Hz, H-2, H-6), 7.46-7.35 (2H, m, H-8, H-12), 7.31-7.18 (3H, m, H-9, H-10, H-11). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 157.4 (C=N), 150.9 (C-4), 149.3 (C-7), 141.6 (C-1), 129.4 (C-2, C-6), 129.4 (C-9, C-11), 127.1 (C-10), 124.0 (C-3, C-5), 121.1 (C-8, C-12).

### **N-(Benciliden)-4-bromoanilina (5f)**



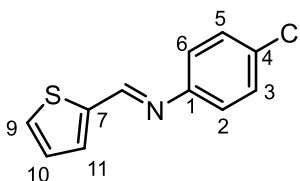
Sólido blanco; rendimiento: 91%; p.f. 65-66 °C; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 8.42 (1H, s, H-C=N), 7.93 (2H, d, J = 7.5 Hz, H-3, H-5), 7.54-7.46 (5H, m, H-8, H-9, H-10, H-11, H-12), 7.13 (2H, d, J = 5.5 Hz, H-2, H-6). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 160.7 (C=N), 160.0 (C-1), 136.1 (C-7), 132.3 (C-3, C-5), 131.8 (C-10), 129.1 (C-8, C-12), 129.0 (C-9, C-11), 122.8 (C-2, C-6), 119.5 (C-4). La información espectral reportada es consistente con la literatura.<sup>3</sup>

### **N-(3-Clorobenciliden)-4-cloroanilina (5g)**



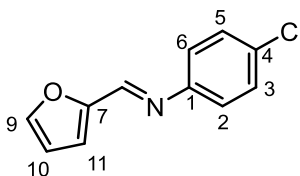
Sólido café; rendimiento: 79%; p.f. 72-73 °C; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 8.49 (1H, s, H-C=N), 7.48 (1H, d, J = 4.8 Hz, H-9), 7.45 (1H, d, J = 3.0 Hz, H-11), 7.30 (2H, d, J = 8.4 Hz, H-3, H-5), 7.18-7.07 (3H, m, H-2, H-6, H-10). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 153.3 (C=N), 149.9 (C-1), 142.6 (C-7), 132.7 (C-8), 131.5 (C-4), 130.8 (C-10), 129.3 (C-3, C-5), 127.9 (C-9), 122.4 (C-2, C-6). La información espectral reportada es consistente con la literatura.<sup>1</sup>

### N-(tiofen-2-ilmetilen)-4-cloroanilina (5h)



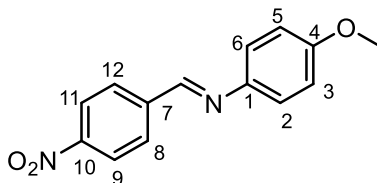
Sólido café; rendimiento: 79%; p.f. 72-73 °C; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 8.49 (1H, s, H-C=N), 7.48 (1H, d, J = 4.8 Hz, H-9), 7.45 (1H, d, J = 3.0 Hz, H-11), 7.30 (2H, d, J = 8.4 Hz, H-3, H-5), 7.18-7.07 (3H, m, H-2, H-6, H-10). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 153.3 (C=N), 149.9 (C-1), 142.6 (C-7), 132.7 (C-8), 131.5 (C-4), 130.8 (C-10), 129.3 (C-3, C-5), 127.9 (C-9), 122.4 (C-2, C-6). La información espectral reportada es consistente con la literatura.<sup>1</sup>

### N-(furan-2-ilmetilen)-4-cloroanilina (5i)



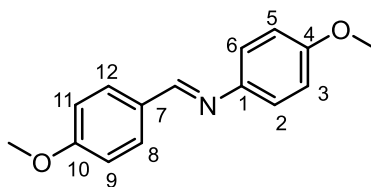
Aceite negro; rendimiento: 76%; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 8.26 (1H, s, H-C=N), 7.62 (1H, d, J = 1.7 Hz, H-9), 7.34 (2H, d, J = 8.8 Hz, H-3, H-5), 7.17 (2H, d, J = 8.7 Hz, H-2, H-6), 6.98 (1H, d, J = 3.0 Hz, H-8), 6.57 (1H, dd, J = 3.5, 1.8 Hz, H-9). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 151.9 (C-1), 149.8 (C-7), 148.0 (C=N), (C-7), 146.0 (C-9), 131.8 (C-4), 129.3 (C-3, C-5), 122.3 (C-2, C-6), 116.9 (C-11), 112.3 (C-10). La información espectral reportada es consistente con la literatura.<sup>4</sup>

### N-(4-Nitrobenziliden)-4-metoxianilina (5j)



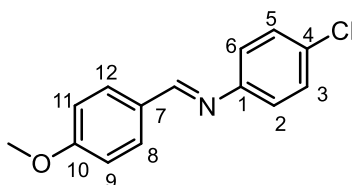
Sólido amarillo; rendimiento: 94%; p.f. 131-132 °C; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 8.57 (1H, s, H-C=N), 8.30 (2H, d, J = 8.3 Hz, H-9, H-11), 8.04 (2H, d, J = 8.3 Hz, H-8, H-12), 7.30 (2H, d, J = 8.4 Hz, H-2, H-6), 6.96 (2H, d, J = 8.4 Hz, H-3, H-5), 3.85 (3H, s, OCH<sub>3</sub>). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 159.3 (C-4), 154.8 (C=N), 149.0 (C-10), 143.6 (C-1), 142.0 (C-7), 129.1 (C-8, C-12), 124.0 (C-9, C-11), 122.6 (C-2, C-6), 114.6 (C-3, C-5), 55.5 (OCH<sub>3</sub>). La información espectral reportada es consistente con la literatura.<sup>2,3</sup>

### **N-(4-Metoxibenciliden)-4-metoxianilina (5k)**



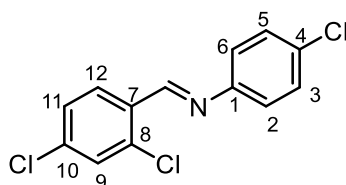
Sólido gris; rendimiento: 89%; p.f. 145-146 °C; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 8.39 (1H, s, H-C=N), 7.82 (2H, d, J = 4.9 Hz, H-8, H-12), 7.20 (2H, d, J = 4.8 Hz, H-2, H-6), 6.94 (2H, d, J = 5.5 Hz, H-3, H-5), 3.84 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.81 (3H, s, OCH<sub>3</sub>). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 162.0 (C=N), 158.0 (C-10), 145.2 (C-4), 130.3 (C-8, C-12), 129.5 (C-1), 122.1 (C-2, C-6), 114.4 (C-3, C-5), 114.2 (C-9, C-11), 55.5 (OCH<sub>3</sub>), 55.5 (OCH<sub>3</sub>). La información espectral reportada es consistente con la literatura. <sup>2,3</sup>

### **N-(4-Metoxibenciliden)-4-cloroanilina (5l)**



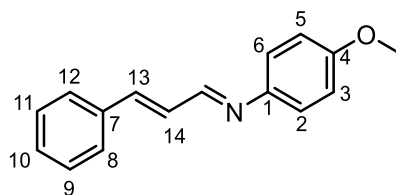
Sólido beige; rendimiento: 76%; p.f. 89-90 °C; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 8.29 (1H, s, H-C=N), 7.79 (2H, d, J = 8.8 Hz, H-8, H-12), 7.29 (2H, d, J = 8.6 Hz, H-3, H-5), 7.09 (2H, d, J = 8.6 Hz, H-2, H-6), 6.98-6.89 (2H, m, H-9, H-11), 3.81 (3H, s, OCH<sub>3</sub>). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 162.5 (C-10), 160.0 (C=N), 150.8 (C-1), 132.0 (C-4), 131.0 (C-8, C-12), 130.7 (C-3, C-5), 129.2 (C-7), 122.8 (C-2, C-6), 114.3 (C-9, C-11), 55.4 (OCH<sub>3</sub>). La información espectral reportada es consistente con la literatura. <sup>5</sup>

### **N-(2,4-Diclorobenciliden)-4-cloroanilina (5n)**



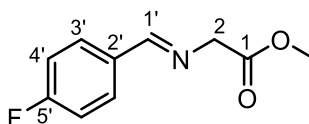
Sólido blanco; rendimiento: 83%; p.f. 127-128 °C; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.82 (1H, s, H-C=N), 8.18 (1H, d, J = 8.4 Hz, H-12), 7.45 (1H, s, H-9), 7.36 (3H, m, H-11, H-2, H-6), 7.18 (2H, d, J = 7.7 Hz, H-5, H-4). RMN <sup>13</sup>C (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156.04 (C=N), 150.00 (C-1), 138.03 (C-4), 136.73 (C-7), 132.39 (C-12), 131.72 (C-10), 129.93 (C-11), 129.62 (C-8), 129.50 (C-3, C-5), 127.87 (C-9), 122.56 (C-2, C-6).

### N-(E-Cinamiliden)-4-metoxianilina (5o)



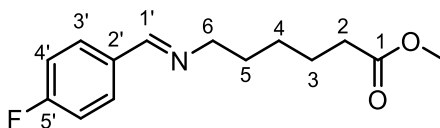
Sólido plateado; rendimiento: 78%; p.f. 119-120 °C; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 8.34-8.23 (1H, m, H-C=N), 7.52 (2H, d, J = 7.3 Hz, H-8, H-12), 7.37 (2H, t, J = 7.3 Hz, H-9, H-11), 7.33 (1H, d, J = 7.1 Hz, H-14), 7.20 (2H, d, J = 8.7 Hz, H-2, H-6), 7.09 (2H, s, H-10, H-13), 6.91 (2H, d, J = 8.7 Hz, H-3, H-5), 3.80 (3H, s, OCH<sub>3</sub>). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 159.5 (C=N), 158.4 (C-4), 144.6 (C-1), 143.1 (C-13), 135.8 (C-7), 129.4 (C-10), 128.9 (C-14), 128.8 (C-9, C-11), 127.4 (C-8, C-12), 122.3 (C-2, C-6), 114.5 (C-3, C-5), 55.5 (OCH<sub>3</sub>). La información espectral reportada es consistente con la literatura. <sup>3</sup>

### Metil N-((4-fluorobenciliden)-amino) acetato (5p)



Aceite ámbar; rendimiento: 99%; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 8.25 (1H, s, H-1'), 7.80-7.75 (2H, m, H-3'), 7.13-7.06 (2H, td, J = 8.6, 1.7 Hz, H-4'), 4.40 (2H, s, H-2), 3.77 (3H, s, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 170.5 (C-1), 166.3 (J = 249.7 Hz, C-5'), 163.9 (C-1'), 132.1 (C-2'), 130.5 (J = 8.2 Hz, C-3'), 115.7 (J = 21.7 Hz, C-4'), 61.7 (C-2), 52.1 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

### Metil N-((4-fluorobenciliden)-amino) hexanoato (5q)

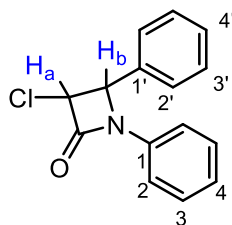


Aceite opaco incoloro; rendimiento: 86%; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 9.98 (1H, s, H-1'), 8.03-7.79 (2H, m, H-3'), 7.27-7.17 (2H, m, H-4'), 3.66 (3H, s, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.65 (2H, s, H-6), 2.34 (2H, t, J = 7.4 Hz, H-2), 1.84 (2H, dt, J = 15.4, 7.7 Hz, H-3), 1.66 (2H, dt, J = 15.2, 7.5 Hz, H-5), 1.45 (2H, dt, J = 15.4, 7.8 Hz, H-4). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 190.5 (C-1), 173.9 (C-1'), 166.5 (J = 256.6 Hz, C-5'), 132.9 (J = 2.7 Hz, C-2'), 132.2 (J = 9.7 Hz, C-3'), 116.3 (J = 22.3 Hz, C-4'), 51.5 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 39.7 (C-6), 33.6 (C-2), 27.1 (C-5), 25.9 (C-4), 24.2 (C-3).

## 29.46. Procedimiento general para la síntesis de azetidín-2-onas

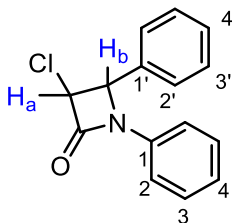
En un matraz seco de 25 mL bajo atmósfera de N<sub>2</sub>, se colocaron la imina (2.0 mmol), el catalizador sólido (5% w/w), DMF (1.8 mL, 21.0 mmol, 10.5 equiv.) y el cloruro de acilo (2.4 mmol, 1.2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 5 min y después se irradió con microondas en sistema abierto a 150 °C (300 W, 2 min). El progreso de la reacción se monitoreó por CCF y CG-MS. Una vez completada la reacción, el crudo se extrajo con DCM (3 x 10 mL), se combinaron las fases orgánicas y se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El DCM se removió a vacío y el crudo se purificó mediante cromatografía en columna con sílice (230-400 mallas) y EtOAc/hexano (5:95) como eluyente. Para la reutilización del catalizador, la mezcla de reacción se filtró a vacío antes de realizar las extracciones y se lavó con DCM. Para la reactivación del catalizador, este se lavó adicionalmente con agua destilada y secó en una estufa a 120 °C por 10 min. Los compuestos sintetizados se caracterizaron por RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C y espectrometría de masas de alta resolución (HRMS). Esta última en el caso de los compuestos *trans*.

### *cis*-3-cloro-*N*-fenil-4-fenil-azetidín-2-ona (7a)



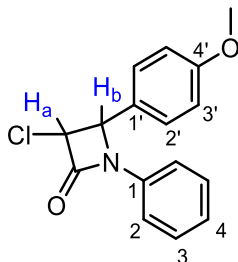
Cristales naranjas. Rendimiento: 40%; p.f. 179-180 °C; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 7.44-7.34 (5H, m, H-2', H-3', H-4'), 7.34-7.23 (3H, m, H-2, H-4), 7.15-7.07 (2H, m, H-3), 5.41 (1H, d, *J* = 5.3 Hz, H<sub>a</sub>), 5.26 (1H, d, *J* = 5.4 Hz, H<sub>b</sub>). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 161.2 (CO), 136.8 (C-1), 132.7 (C-1'), 129.2 (C-3'), 128.7 (C-2'), 127.8 (C-3), 124.9 (C-4'), 120.2 (C-4), 117.6 (C-2), 60.8 (C<sub>b</sub>), 60.5 (C<sub>a</sub>).

### *trans*-3-cloro-*N*-fenil-4-fenil-azetidín-2-ona (7a')



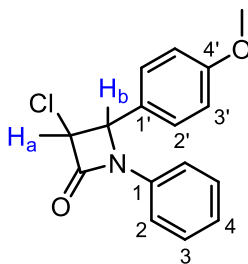
Aceite rojo; rendimiento: 52%; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 7.42-7.34 (5H, m, H-2', H-3', H-4'), 7.30-7.22 (3H, m, H-2, H-4), 7.10-7.05 (2H, m, H-3), 5.01 (1H, d, *J* = 1.9 Hz, H<sub>a</sub>), 4.60 (1H, d, *J* = 1.9 Hz, H<sub>b</sub>). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 160.7 (CO), 136.9 (C-1), 135.0 (C-1'), 129.5 (C-3'), 127.5 (C-2'), 126.2 (C-3), 124.9 (C-4'), 124.8 (C-4), 114.9 (C-2), 66.1 (C<sub>b</sub>), 63.3 (C<sub>a</sub>). HRMS (ESI+, [M+H]<sup>+</sup>) calculado para [C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>ClNO]<sup>+</sup>: 258.0686, encontrado 258.0668.

### *cis*-3-cloro-*N*-fenil-4-metoxifenil-azetidín-2-ona (7b)



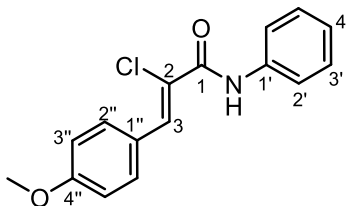
Cristales amarillos; rendimiento: 36%; p.f. 173-174 °C; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta$  7.32 (2H, dd,  $J = 8.6, 1.1$  Hz, H-2'), 7.27 (2H, dd,  $J = 15.0, 2.8$  Hz, H-2), 7.24 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz, H-3), 7.13-7.07 (1H, m, H-4), 6.93 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz, H-3'), 5.37 (1H, d,  $J = 5.3$  Hz,  $H_a$ ), 5.24 (1H, d,  $J = 5.3$  Hz,  $H_b$ ), 3.81 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  161.4 (CO), 160.2 (C-4'), 136.8 (C-1), 130.7 (C-2'), 124.8 (C-4), 124.4 (C-1'), 120.1 (C-3), 117.6 (C-2), 114.1 (C-3'), 60.8 (Cb), 60.5 (Ca), 55.3 ( $\text{OCH}_3$ ).

### *trans*-3-cloro-*N*-fenil-4-metoxifenil-azetidín-2-ona (7b')



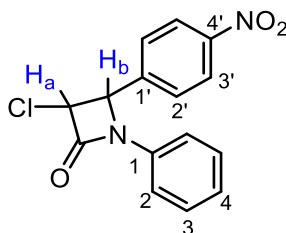
Sólido amarillo; rendimiento: 53%; p.f. 89-90 °C; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta$  7.29 (4H, d,  $J = 8.7$  Hz, H-2', H-2), 7.25 (2H, d,  $J = 7.3$  Hz, H-3), 7.09-7.06 (1H, m, H-4), 6.91 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz, H-3'), 4.96 (1H, d,  $J = 1.9$  Hz,  $H_a$ ), 4.58 (1H, d,  $J = 1.9$  Hz,  $H_b$ ), 3.79 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  160.9 (CO), 160.5 (C-4'), 136.9 (C-1), 129.2 (C-2'), 127.5 (C-3), 124.8 (C-4), 120.3 (C-1'), 117.6 (C-2), 114.9 (C-3'), 65.8 (Cb), 63.3 (Ca), 55.4 ( $\text{OCH}_3$ ). HRMS (ESI+,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) calculado para  $[\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClNO}_2]^+$ : 288.0791, encontrado 288.0778

### Z-2-cloro-*N*-fenil-3-(4-metoxifenil)acrilamida (8b)



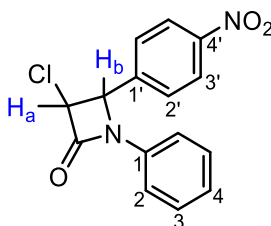
Sólido blanco; rendimiento: 10%; p.f. 167-168 °C; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  8.50 (1H, s, NH), 8.07 (1H, s, H-3), 7.82 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz, H-2'), 7.64 (2H, d,  $J = 7.5$  Hz, H-2''), 7.37 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz, H-3'), 7.16 (1H, t,  $J = 7.3$  Hz, H-4'), 6.95 (2H, dt,  $J = 8.9, 2.8$  Hz, H-3''), 3.85 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  161.1 (C-1), 160.5 (C-4''), 137.5 (C-1'), 134.5 (C-3), 132.6 (C-2''), 129.2 (C-3'), 125.8 (C-1''), 125.0 (C-4'), 120.6 (C-2), 120.4 (C-2'), 114.2 (C-3''), 55.5 ( $\text{OCH}_3$ ). HRMS (ESI+,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) calculado para  $[\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClNO}_2]^+$ : 288.0791, encontrado 288.1411.

### *cis*-3-cloro-*N*-fenil-4-nitrofenil-azetidín-2-ona (7c)



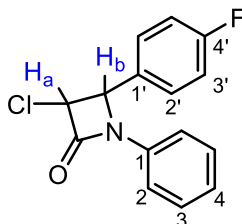
Sólido rojo; rendimiento: 47%; p.f. 152-153 °C; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta$  8.26 (2H, d,  $J$  = 8.7 Hz, H-3'), 7.50 (2H, d,  $J$  = 8.6 Hz, H-2'), 7.33-7.25 (4H, m, H-2, H-3), 7.18-7.11 (1H, m, H-4), 5.55 (1H, d,  $J$  = 5.4 Hz,  $H_a$ ), 5.36 (1H, d,  $J$  = 5.4 Hz,  $H_b$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  160.5 (CO), 148.5 (C-4'), 140.2 (C-1'), 136.2 (C-1), 129.5 (C-2), 128.8 (C-2'), 125.4 (C-4), 124.0 (C-3'), 117.3 (C-3), 60.2 ( $C_b$ ), 59.9 ( $C_a$ ).

### *trans*-3-cloro-*N*-fenil-4-nitrofenil-azetidín-2-ona (7c')



Aceite rojo; rendimiento: 38%; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta$  8.32-8.25 (2H, m, H-3'), 7.61-7.56 (2H, m, H-2'), 7.33-7.27 (2H, m, H-2), 7.26-7.21 (2H, m, H-3), 7.17-7.12 (1H, m, H-4), 5.14 (1H, d,  $J$  = 1.9 Hz,  $H_a$ ), 4.63 (1H, d,  $J$  = 2.0 Hz,  $H_b$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  159.9 (CO), 148.6 (C-4'), 142.0 (C-1'), 136.3 (C-1), 129.5 (C-2), 127.1 (C-2'), 125.4 (C-4), 124.8 (C-3'), 117.4 (C-3), 64.9 ( $C_b$ ), 63.0 ( $C_a$ ). HRMS (ESI+,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) calculado para  $[\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClN}_2\text{O}_3]^+$ : 303.0536, encontrado 303.0501.

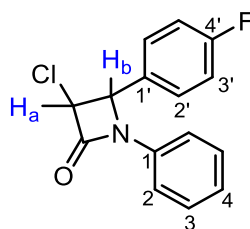
### *cis*-3-cloro-*N*-fenil-4-fluorofenil-azetidín-2-ona (7d)



Sólido blanco; rendimiento: 39%; p.f. 174-175 °C; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta$  7.33-7.26 (6H, m, H-2', H-2, H-3), 7.14-7.08 (3H, m, H-3', H-4), 5.41 (1H, d,  $J$  = 5.3 Hz,  $H_a$ ), 5.27 (1H, d,  $J$  = 5.3 Hz,  $H_b$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  162.2 ( $J$  = 248.4 Hz, C-4'), 161.1 (CO), 136.6 (C-1), 129.6 ( $J$  = 8.4 Hz, C-2'), 129.3 (C-3), 128.5 ( $J$  = 2.8 Hz, C-1'), 125.0 (C-4), 117.5 (C-2), 115.8 ( $J$  = 21.9 Hz, C-3'), 60.5 ( $C_b$ ), 60.2 ( $C_a$ ).

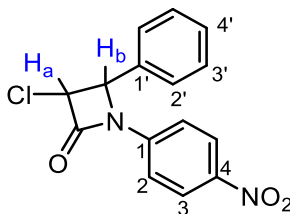


**trans-3-cloro-N-fenil-4-fluorofenil-azetidín-2-ona (7d')**



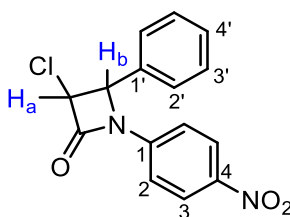
Sólido amarillo; rendimiento: 54%; p.f. 117-118 °C; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta$  7.39-7.33 (2H, m, H-2'), 7.29-7.22 (4H, m, H-2, H-3), 7.12-7.05 (3H, m, H-3', H-4), 5.01 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz,  $\text{H}_a$ ), 4.58 (1H, d,  $J = 1.9$  Hz,  $\text{H}_b$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  163.3 ( $J = 249.0$  Hz, C-4'), 160.6 (CO), 136.7 (C-1), 130.9 ( $J = 3.2$  Hz, C-1'), 129.3 (C-3), 128.1 ( $J = 8.4$  Hz, C-2'), 125.0 (C-4), 117.6 (C-2), 116.6 ( $J = 21.9$  Hz, C-3'), 65.3 ( $\text{C}_b$ ), 63.2 ( $\text{C}_a$ ). HRMS (ESI+,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) calculado para  $[\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClFNO}]^+$ : 276.0591, encontrado 276.0560.

**cis-3-cloro-N-(4-nitrofenil)-4-fenil-azetidín-2-ona (7e)**



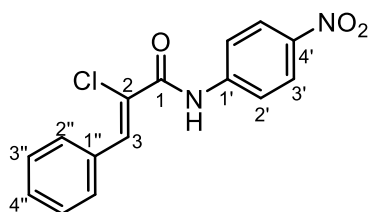
Sólido rojo; rendimiento: 29%; p.f. 140-142 °C; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta$  8.26 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz, H-3), 7.50 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz, H-3'), 7.33-7.25 (4H, m, H-2', H-2), 7.18-7.11 (1H, m, H-4'), 5.55 (1H, d,  $J = 5.4$  Hz,  $\text{H}_a$ ), 5.36 (1H, d,  $J = 5.4$  Hz,  $\text{H}_b$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  160.5 (CO), 148.5 (C-4), 140.2 (C-1'), 136.2 (C-1), 129.5 (C-4'), 128.8 (C-3'), 125.4 (C-2), 124.0 (C-2'), 117.3 (C-3), 60.2 ( $\text{C}_b$ ), 59.9 ( $\text{C}_a$ ).

**trans-3-cloro-N-(4-nitrofenil)-4-fenil-azetidín-2-ona (7e')**



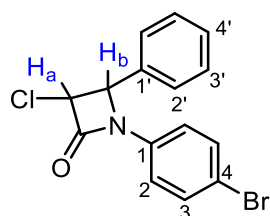
Sólido rojo; rendimiento: 29%; p.f. 140-142 °C; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta$  8.16 (2H, d,  $J = 9.1$  Hz, H-3), 7.49-7.34 (7H, m, H-2', H-3', H-4', H-2), 5.10 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz,  $\text{H}_a$ ), 4.71 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz,  $\text{H}_b$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  161.3 (CO), 144.1 (C-4), 141.8 (C-1), 133.9 (C-1'), 130.1 (C-4'), 129.8 (C-3'), 125.9 (C-2), 125.3 (C-2'), 117.5 (C-3), 66.7 ( $\text{C}_b$ ), 63.5 ( $\text{C}_a$ ). HRMS (ESI+,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) calculado para  $[\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClN}_2\text{O}_3]^+$ : 303.0536, encontrado 303.0498.

### Z-2-cloro-N-(4-nitrofenil)-3-fenil-acrilamida (8e)



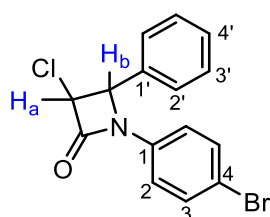
Sólido blanco; rendimiento: 25%; p.f. 167-168 °C; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta$  8.80 (1H, s, NH), 8.28 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz, H-3'), 8.16 (1H, s, H-3), 7.84 (4H, dd,  $J = 11.7, 8.5$  Hz, H-2'', H-2'), 7.46 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz, H-3'', H-4''). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  162.4 (C-1), 144.2 (C-4'), 142.9 (C-1'), 136.3 (C-3), 132.7 (C-1''), 130.6 (C-2''), 130.5 (C-2), 128.7 (C-3''), 125.1 (C-3'), 121.9 (C-4''), 119.7 (C-2'). HRMS (ESI+,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) calculado para  $[\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClN}_2\text{O}_3]^+$ : 303.0536, encontrado 303.0498.

### cis-3-cloro-N-(4-bromofenil)-4-fenil-azetidina-2-ona (7f)



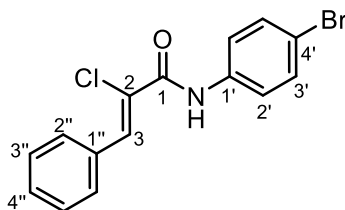
Sólido amarillo; rendimiento: 25%; p.f. 179-180 °C; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta$  7.45-7.32 (5H, m, H-3', H-4', H-3), 7.32-7.25 (2H, m, H-2'), 7.20 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz, H-2), 5.40 (1H, d,  $J = 5.3$  Hz,  $\text{H}_a$ ), 5.28 (1H, d,  $J = 5.3$  Hz,  $\text{H}_b$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  161.1 (CO), 135.7 (C-1), 132.3 (C-3), 132.1 (C-1'), 129.4 (C-4'), 128.8 (C-3'), 127.8 (C-2'), 119.1 (C-2), 117.8 (C-4), 60.9 ( $\text{C}_b$ ), 60.6 ( $\text{C}_a$ ).

### trans-3-cloro-N-(4-bromofenil)-4-fenil-azetidina-2-ona (7f')



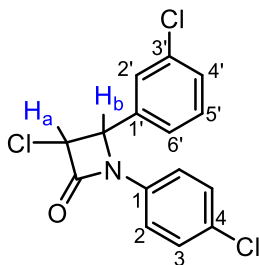
Red solid; rendimiento: 33%; p.f. 140-142 °C; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta$  7.42-7.36 (3H, m, H-4', H-3), 7.37-7.32 (4H, m, H-2', H-3'), 7.18-7.13 (2H, m, H-2), 4.99 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz,  $\text{H}_a$ ), 4.60 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz,  $\text{H}_b$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  160.7 (CO), 135.8 (C-1), 134.5 (C-1'), 132.3 (C-3), 129.7 (C-4'), 129.6 (C-3'), 126.1 (C-2'), 119.1 (C-2), 117.8 (C-4), 66.2 ( $\text{C}_b$ ), 63.4 ( $\text{C}_a$ ). HRMS (ESI+,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) calculado para  $[\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{BrClNO}]^+$ : 335.9791, encontrado 335.9754.

### Z-2-cloro-N-(4-bromofenil)-3-fenil-acrilamida (8f)



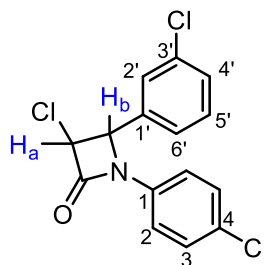
Sólido amarillo; rendimiento: 34%; p.f. 125-126 °C; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 8.51 (1H, s, NH), 8.12 (1H, s, H-3), 7.80 (2H, d, J = 6.9 Hz, H-3'), 7.59-7.37 (7H, m, H-2'', H-3'', H-4'', H-2'). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 160.0 (C-1), 136.3 (C-4''), 135.3 (C-3), 133.0 (C-1'), 132.1 (C-3'), 130.5 (C-2''), 130.1 (C-2), 128.6 (C-3''), 122.6 (C-1''), 121.8 (C-2'), 117.8 (C-4'). HRMS (ESI+, [M+H]<sup>+</sup>) calculado para [C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>BrClNO]<sup>+</sup>: 335.9791, encontrado 335.9751.

### cis-3-cloro-N-(4-clorofenil)-4-(3-clorofenil)-azetidina-2-ona (7g)



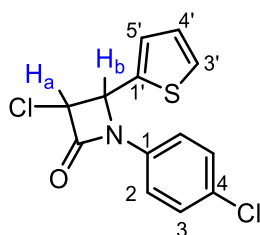
Cristales blancos; rendimiento: 55%; p.f. 177-178 °C; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 7.41-7.32 (2H, m, H-3), 7.28-7.22 (4H, m, H-5', H-2', H-2), 7.17 (1H, d, J = 7.4 Hz, H-6'), 5.37 (1H, d, J = 5.3 Hz, H<sub>a</sub>), 5.28 (1H, d, J = 5.4 Hz, H<sub>b</sub>). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 160.8 (CO), 135.0 (C-1'), 134.9 (C-1), 134.4 (C-3'), 130.3 (C-6'), 130.2 (C-4), 129.7 (C-2'), 129.5 (C-3), 127.9 (C-5'), 125.9 (C-4'), 118.6 (C-2), 60.5 (C<sub>b</sub>), 60.3 (C<sub>a</sub>).

### trans-3-cloro-N-(4-clorofenil)-4-(3-clorofenil)-azetidina-2-ona (7g')



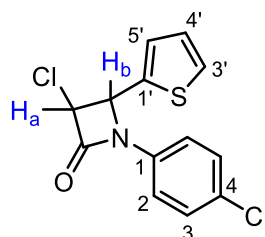
Líquido amarillo oscuro; rendimiento: 32%; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 7.44-7.32 (3H, m, H-2', H-3), 7.30-7.17 (5H, m, H-6', H-5', H-4', H-2), 4.96 (1H, d, J = 1.9 Hz, H<sub>a</sub>), 4.62 (1H, d, J = 2.0 Hz, H<sub>b</sub>). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 160.3 (CO), 136.7 (C-1'), 135.7 (C-1), 135.0 (C-3'), 131.0 (C-6'), 130.4 (C-4), 130.0 (C-2'), 129.5 (C-3), 126.3 (C-5'), 124.1 (C-4'), 118.7 (C-2), 65.5 (C<sub>b</sub>), 63.3 (C<sub>a</sub>). HRMS (ESI+, [M+H]<sup>+</sup>) calculado para [C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>3</sub>NO]<sup>+</sup>: 325.9906, encontrado 325.9878.

### **cis-3-cloro-N-(4-clorofenil)-4-(2-tiofen-2-il)-azetidín-2-ona (7h)**



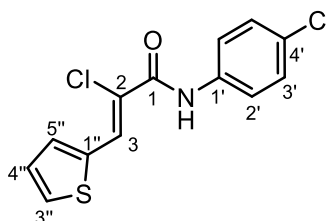
Líquido amarillo oscuro; rendimiento: 22%; p.f. 71-72 °C; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 7.39 (1H, dd, J = 5.0, 1.2 Hz, H-3'), 7.32-7.27 (2H, m, H-3), 7.27-7.22 (2H, m, H-2), 7.12-7.09 (1H, m, H-4'), 7.06 (1H, dd, J = 5.0, 3.6 Hz, H-5'), 5.65 (1H, d, J = 5.2 Hz, H<sub>a</sub>), 5.28 (1H, d, J = 5.2 Hz, H<sub>b</sub>). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 160.9 (CO), 135.3 (C-1'), 135.1 (C-1), 130.2 (C-4), 129.4 (C-3), 128.2 (C-3'), 127.4 (C-4'), 127.1 (C-5'), 118.7 (C-2), 61.2 (C<sub>b</sub>), 57.3 (C<sub>a</sub>).

### **trans-3-cloro-N-(4-clorofenil)-4-(2-tiofen-2-il)-azetidín-2-ona (7h')**



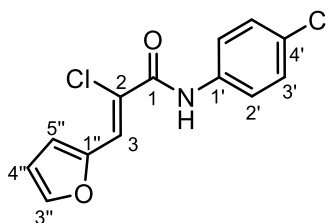
Líquido amarillo; rendimiento: 22%; p.f. 95-96 °C; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 7.50 (1H, d, J = 3.4 Hz, H-3'), 7.34-7.29 (2H, m, H-3), 7.28-7.23 (2H, m, H-2), 7.19 (1H, d, J = 3.2 Hz, H-4'), 7.15 (1H, dd, J = 5.0, 3.8 Hz, H-5'), 5.26 (1H, d, J = 1.8 Hz, H<sub>a</sub>), 4.74 (1H, d, J = 1.9 Hz, H<sub>b</sub>). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 159.9 (CO), 136.6 (C-1'), 135.9 (C-1), 131.2 (C-4), 129.4 (C-3'), 129.2 (C-3), 128.9 (C-4'), 127.3 (C-5'), 121.5 (C-2), 64.0 (C<sub>b</sub>), 62.0 (C<sub>a</sub>). HRMS (ESI<sup>+</sup>, [M+H]<sup>+</sup>) calculado para [C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>NOS]<sup>+</sup>: 297.9860, encontrado 297.9837.

### **Z-2-cloro-N-(4-clorofenil)-3-(2-tiofen-2-il)-acrilamida (8h)**



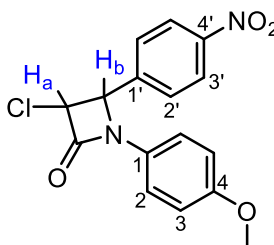
Cristales cafés; rendimiento: 39%; p.f. 136-137 °C; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 8.31 (1H, s, NH), 7.61-7.55 (3H, m, H-3, H-3'), 7.51 (1H, d, J = 3.7 Hz, H-5''), 7.35-7.30 (3H, m, H-4'', H-2''), 7.14 (1H, td, J = 5.0, 2.1 Hz, H-3''). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 159.9 (C-1), 136.6 (C-4'), 135.9 (C-5''), 134.5 (C-1''), 131.2 (C-3), 130.1 (C-1'), 129.2 (C-2'), 129.0 (C-4''), 127.3 (C-3''), 121.5 (C-3'), 119.6 (C-2). HRMS (ESI<sup>+</sup>, [M+H]<sup>+</sup>) calculado para [C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>NOS]<sup>+</sup>: 297.9860, encontrado 298.0480.

### Z-2-Cloro-N-(4-clorofenil)-3-(2-furan-2-il)-acrilamida (8i)



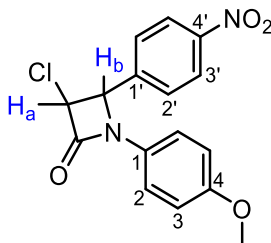
Sólido rojo; rendimiento: 40%; p.f. 140-141 °C; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 8.45 (1H, s, NH), 8.02 (1H, s, H-3), 7.64-7.56 (3H, m, H-3'', H-3'), 7.33 (2H, d, J = 8.6 Hz, H-2'), 7.17 (1H, d, J = 3.2 Hz, H-4''), 6.58 (1H, s, H-5''). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 159.7 (C-1), 149.4 (C-1''), 145.0 (C-3''), 135.8 (C-4'), 130.1 (C-2), 129.2 (C-3'), 123.6 (C-1'), 121.4 (C-3), 119.4 (C-2'), 116.6 (C-4''), 112.6 (C-5''). HRMS (ESI+, [M+H]<sup>+</sup>) calculado para [C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: 282.0089, encontrado 282.0057.

### cis-3-cloro-N-(4-metoxifenil)-4-(4-nitrofenil)-azetidina-2-ona (7j)



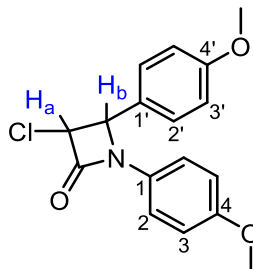
Cristales rojos; rendimiento: 55%; p.f. 136-137 °C; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 8.25 (2H, d, J = 8.4 Hz, H-3'), 7.49 (2H, d, J = 8.6 Hz, H-2'), 7.22 (2H, d, J = 9.0 Hz, H-2), 6.82 (2H, d, J = 9.0 Hz, H-3), 5.53 (1H, d, J = 4.9 Hz, H<sub>a</sub>), 5.35 (1H, d, J = 5.2 Hz, H<sub>b</sub>), 3.75 (3H, s, OCH<sub>3</sub>). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 160.0 (CO), 157.0 (C-4), 148.4 (C-1'), 140.4 (C-4'), 129.7 (C-1), 128.9 (C-2'), 123.9 (C-3'), 118.7 (C-2), 114.7 (C-3), 60.3 (C<sub>b</sub>), 60.0 (C<sub>a</sub>), 55.5 (OCH<sub>3</sub>).

### trans-3-cloro-N-(4-metoxifenil)-4-(4-nitrofenil)-azetidina-2-ona (7j')



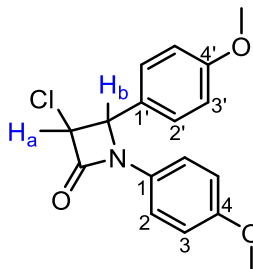
Cristales amarillos; rendimiento: 40%; p.f. 139-140 °C; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 8.26 (2H, d, J = 8.7 Hz, H-3'), 7.58 (2H, d, J = 8.7 Hz, H-2'), 7.19 (2H, d, J = 9.0 Hz, H-2), 6.81 (2H, d, J = 9.0 Hz, H-3), 5.12 (1H, d, J = 1.6 Hz, H<sub>a</sub>), 4.64 (1H, d, J = 1.8 Hz, H<sub>b</sub>), 3.75 (3H, s, OCH<sub>3</sub>). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 159.4 (CO), 157.1 (C-4), 148.6 (C-1'), 142.2 (C-4'), 129.6 (C-1), 127.3 (C-2'), 124.7 (C-3'), 118.9 (C-2), 114.7 (C-3), 65.0 (C<sub>b</sub>), 63.0 (C<sub>a</sub>), 55.5 (OCH<sub>3</sub>). HRMS (ESI+, [M+H]<sup>+</sup>) calculado para [C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: 333.0642, encontrado 333.0621.

**cis-3-cloro-N-(4-metoxifenil)-4-(4-metoxifenil)-azetidín-2-ona (7k)**



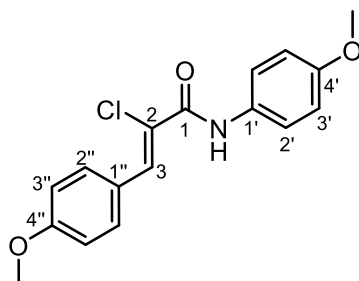
Sólido blanco; rendimiento: 46%; p.f. 165-166 °C; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 7.26 (2H, d, J = 9.1 Hz, H-2'), 7.22 (2H, d, J = 8.7 Hz, H-2), 6.92 (2H, d, J = 8.7 Hz, H-3), 6.79 (2H, d, J = 9.1 Hz, H-3'), 5.32 (1H, d, J = 5.2 Hz, H<sub>a</sub>), 5.22 (1H, d, J = 5.2 Hz, H<sub>b</sub>), 3.81 (3H, s, C<sub>4</sub>-OCH<sub>3</sub>), 3.74 (3H, s, C<sub>4'</sub>-OCH<sub>3</sub>). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 160.8 (CO), 160.2 (C-4'), 156.7 (C-4), 130.3 (C-1'), 129.2 (C-2'), 124.5 (C-1), 118.9 (C-2), 114.4 (C-3), 114.1 (C-3'), 60.9 (C<sub>b</sub>), 60.6 (C<sub>a</sub>), 55.4 (C<sub>4</sub>-OCH<sub>3</sub>), 55.3 (C<sub>4'</sub>-OCH<sub>3</sub>).

**trans-3-cloro-N-(4-metoxifenil)-4-(4-metoxifenil)-azetidín-2-ona (7k')**



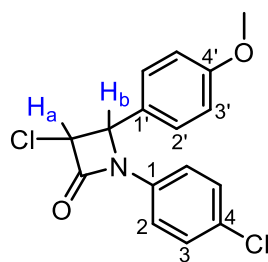
Cristales blancos; rendimiento: 204.1 mg (31%); p.f. 112-113 °C; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 7.26 (2H, d, J = 8.7 Hz, H-2'), 7.22 (2H, d, J = 9.1 Hz, H-2), 6.90 (2H, d, J = 8.7 Hz, H-3'), 6.76 (2H, d, J = 9.1 Hz, H-3), 4.90 (1H, d, J = 1.7 Hz, H<sub>a</sub>), 4.55 (1H, d, J = 1.9 Hz, H<sub>b</sub>), 3.78 (3H, s, C<sub>4</sub>-OCH<sub>3</sub>), 3.71 (3H, s, C<sub>4'</sub>-OCH<sub>3</sub>). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 160.5 (CO), 160.2 (C-4'), 156.7 (C-4), 130.3 (C-1'), 127.5 (C-2'), 126.9 (C-1), 118.9 (C-2), 114.8 (C-3), 114.4 (C-3'), 65.9 (C<sub>b</sub>), 63.4 (C<sub>a</sub>), 55.3 (C<sub>4</sub>-OCH<sub>3</sub>), 55.2 (C<sub>4'</sub>-OCH<sub>3</sub>). HRMS (ESI+, [M+H]<sup>+</sup>) calculado para [C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>ClNO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>: 318.0897, encontrado 318.1517.

### Z-2-cloro-N-(4-metoxifenil)-3-(4-metoxifenil)-acrilamida (8k)



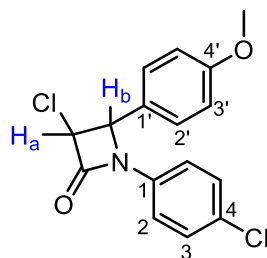
Cristales blancos; rendimiento: 79.0 mg (12%); p.f. 146-147 °C; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 8.42 (1H, s, NH), 8.04 (1H, s, H-3), 7.79 (2H, d, J = 8.8 Hz, H-2'), 7.52 (2H, d, J = 9.0 Hz, H-2''), 6.93 (2H, d, J = 8.9 Hz, H-3'), 6.88 (2H, d, J = 9.0 Hz, H-3''), 3.82 (3H, s C<sub>4</sub>-OCH<sub>3</sub>), 3.78 (3H, s C<sub>4''</sub>-OCH<sub>3</sub>). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 160.9 (C-1), 160.3 (C-4''), 156.9 (C-4'), 134.0 (C-3), 132.4 (C-2''), 130.5 (C-1'), 125.8 (C-1''), 122.1 (C-2), 120.6 (C-2'), 114.2 (C-3'), 114.0 (C-3''), 55.5 (C<sub>4</sub>-OCH<sub>3</sub>), 55.3 (C<sub>4''</sub>-OCH<sub>3</sub>). HRMS (ESI+, [M+ Na]<sup>+</sup>) calculado para [C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>3</sub>Na]<sup>+</sup>: 340.0717, encontrado 340.0778.

### cis-3-cloro-N-(4-clorofenil)-4-(4-metoxifenil)-azetidina-2-ona (7l)



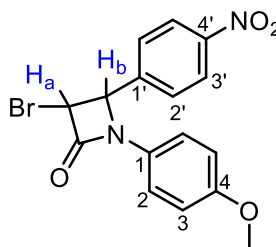
Sólido blanco; rendimiento: 301.5 mg (46%); p.f. 180-181 °C; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 7.24-7.09 (6H, m, H-2', H-2, H-3), 6.85 (2H, d, J = 8.4 Hz, H-3'), 5.28 (1H, d, J = 5.1 Hz, H<sub>a</sub>), 5.17 (1H, d, J = 5.2 Hz, H<sub>b</sub>), 3.74 (3H, s, OCH<sub>3</sub>). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 161.3 (CO), 160.4 (C-4'), 135.3 (C-1), 130.0 (C-4), 129.3 (C-2'), 129.2 (C-3), 123.9 (C-1'), 118.8 (C-2), 114.2 (C-3'), 60.9 (C<sub>b</sub>), 60.7 (C<sub>a</sub>), 55.3 (OCH<sub>3</sub>).

***trans*-3-cloro-*N*-(4-clorofenil)-4-(4-metoxifenil)-azetidín-2-ona (7l')**



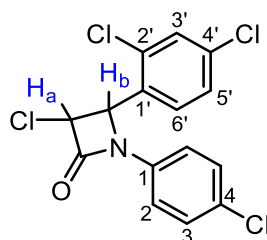
Sólido blanco; rendimiento: 262.2 mg (40%); p.f. 164-165 °C; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 7.27 (2H, d, *J* = 8.7 Hz, H-2), 7.23-7.18 (4H, m, H-2', H-3), 6.93 (2H, d, *J* = 8.7 Hz, H-3'), 4.95 (1H, d, *J* = 1.9 Hz, H<sub>a</sub>), 4.60 (1H, d, *J* = 1.9 Hz, H<sub>b</sub>), 3.81 (3H, s, OCH<sub>3</sub>). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 160.8 (CO), 160.6 (C-4'), 135.3 (C-1), 130.0 (C-4), 129.3 (C-2'), 127.5 (C-3), 126.3 (C-1'), 118.8 (C-2), 114.9 (C-3'), 66.0 (C<sub>b</sub>), 63.4 (C<sub>a</sub>), 55.4 (OCH<sub>3</sub>). HRMS (ESI+, [M+Na]<sup>+</sup>) calculado para [C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>Na]<sup>+</sup>: 344.0221, encontrado 344.0289.

***cis*-3-bromo-*N*-(4-metoxifenil)-4-(4-nitrofenil)-azetidín-2-ona (7m)**



Sólido café; rendimiento: 404.8 mg (55%); p.f. 129-130 °C; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 8.25 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, H-3'), 7.49 (2H, d, *J* = 8.6 Hz, H-2'), 7.22 (2H, d, *J* = 9.0 Hz, H-2), 6.82 (2H, d, *J* = 9.0 Hz, H-3), 5.53 (1H, d, *J* = 4.9 Hz, H<sub>a</sub>), 5.35 (1H, d, *J* = 5.2 Hz, H<sub>b</sub>), 3.75 (3H, s, OCH<sub>3</sub>). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 160.0 (CO), 157.0 (C-4), 148.4 (C-1'), 140.4 (C-4'), 129.7 (C-1), 128.9 (C-2'), 123.9 (C-3'), 118.7 (C-2), 114.7 (C-3), 60.3 (C<sub>b</sub>), 60.0 (C<sub>a</sub>), 55.5 (OCH<sub>3</sub>). HRMS (ESI+, [M+H]<sup>+</sup>) calculado para [C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: 377.0137, encontrado 377.0095.

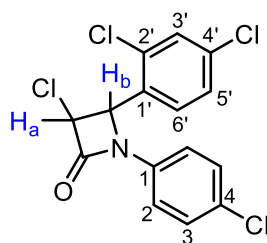
***cis*-3-cloro-*N*-(4-clorofenil)-4-(2,4-diclorofenil)-azetidín-2-ona (7n)**



Cristales blancos; rendimiento: 266.4 mg (42%); p.f. 151-152 °C; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 7.52 (1H, s, H-3'), 7.27 (5H, m, H-5', H-3, H-2), 7.07 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, H-6'), 5.73 (1H, d, *J* = 5.2 Hz, H<sub>a</sub>), 5.38 (1H, d, *J* = 5.2 Hz, H<sub>b</sub>). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 160.8 (CO), 135.8 (C-1'), 135.0 (C-1), 134.4 (C-4'), 130.6 (C-3'), 130.0 (C-4), 129.7 (C-2'), 129.3 (C-3), 129.1 (C-5'), 127.6 (C-2), 118.7 (C-6'), 60.2 (C<sub>b</sub>), 58.1 (C<sub>a</sub>).

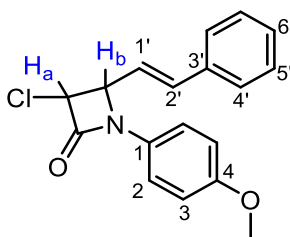


**trans-3-cloro-N-(4-clorofenil)-4-(2,4-diclorofenil)-azetidín-2-ona (7n')**



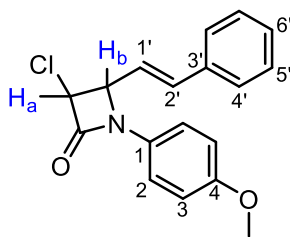
Cristales blancos; rendimiento: 272.8 mg (43%); p.f. 131-132 °C; RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 7.52 (1H, s, H-3'), 7.24 (5H, m, H-5', H-3, H-2), 7.11 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, H-6'), 5.73 (1H, s, H<sub>a</sub>), 5.38 (1H, s, H<sub>b</sub>). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 160.4 (CO), 136.0(C-1'), 135.1 (C-1), 134.2(C-4'), 130.9 (C-3'), 130.6 (C-4), 130.5(C-2'), 129.7(C-3), 128.2 (C-5'), 127.8 (C-2), 118.8 (C-6'), 62.7 (C<sub>b</sub>), 62.3 (C<sub>a</sub>).

**cis-3-cloro-N-(4-metoxifenil)-4-(E-estiril)-azetidín-2-ona (7o)**



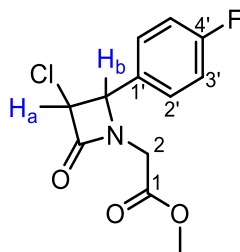
Sólido café; rendimiento: 171.9 mg (26%); p.f. 122-123 °C; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 7.43 (2H, dd, *J* = 16.5, 8.1 Hz, H-2), 7.35 (2H, t, *J* = 7.3 Hz, H-5'), 7.31 (2H, d, *J* = 7.2 Hz, H-4'), 6.88-6.81 (2H, m, H-2', H-6'), 6.86-6.82 (2H, m, H-3), 6.29 (1H, dd, *J* = 15.9, 8.5 Hz, H-1'), 5.17 (1H, d, *J* = 5.2 Hz, H<sub>a</sub>), 4.92 (1H, dd, *J* = 8.4, 5.2 Hz, H<sub>b</sub>), 3.76 (3H, s, OCH<sub>3</sub>). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 164.4 (CO), 156.8 (C-4), 137.5 (C-2'), 135.5 (C-3'), 130.8 (C-1), 128.8 (C-4', C-6'), 126.9 (C-5'), 123.1 (C-1'), 118.8 (C-2), 114.5 (C-3), 60.3 (C<sub>b</sub>), 59.8 (C<sub>a</sub>), 55.5 (OCH<sub>3</sub>). HRMS (ESI+, [M+H]<sup>+</sup>) calculado para [C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>ClNO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: 314.0948, encontrado 314.0910.

**trans-3-cloro-N-(4-metoxifenil)-4-(E-estiril)-azetidín-2-ona (7o')**



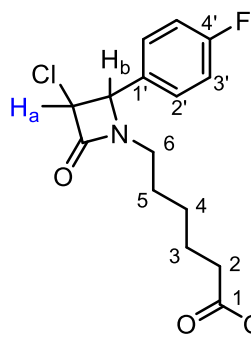
Cristales blancos; rendimiento: 211.6 mg (32%); p.f. 120-121 °C; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 7.40-7.38 (4H, m, H-5', H-2), 7.36-7.30 (3H, m, H-4', H-6'), 6.90-6.87 (1H, m, H-2'), 6.86-6.83 (2H, m, H-3), 6.23 (1H, dd, *J* = 15.9, 8.4 Hz, H-1'), 4.65 (1H, d, *J* = 1.9 Hz, H<sub>a</sub>), 4.63 (1H, ddd, *J* = 8.4, 1.9, 0.6 Hz, H<sub>b</sub>), 3.76 (3H, s, OCH<sub>3</sub>). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 159.9 (CO), 156.8 (C-4), 136.4 (C-2'), 135.1 (C-3'), 130.7 (C-1), 128.9 (C-6'), 128.8 (C-4'), 126.9 (C-5'), 123.6 (C-1'), 118.9 (C-2), 114.5 (C-3), 65.3 (C<sub>b</sub>), 61.4 (C<sub>a</sub>), 55.5 (OCH<sub>3</sub>).

**Metil 2-(*trans*-3-cloro-4-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidín-1-il) acetato (7p)**



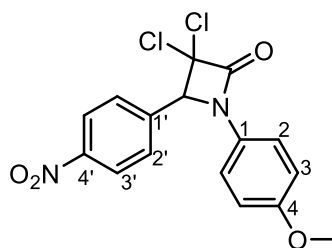
Aceite amarillo; rendimiento: 570.6 mg (82%); RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta$  7.39-7.36 (2H, m, H-2'), 7.14-7.11 (2H, m, H-3'), 4.90 (1H, d,  $J = 1.9$  Hz,  $H_a$ ), 4.60 (1H, d,  $J = 1.9$  Hz,  $H_b$ ), 4.36 (1H, d,  $J = 18.1$  Hz, H-2 $\alpha$ , H-2 $\beta$ ), 3.72 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.58 (1H, d,  $J = 18.0$  Hz, H-2 $\alpha$ , H-2 $\beta$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  167.7 (C-1), 164.3 ( $J = 248.9$  Hz, C-4'), 163.8 (CO), 130.3 ( $J = 3.8$  Hz, C-1'), 128.7 ( $J = 8.5$  Hz, C-2'), 116.3 ( $J = 21.8$  Hz, C-3'), 65.2 ( $C_b$ ), 63.5 ( $C_a$ ), 52.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 41.6 (C-2). HRMS (ESI+,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) calculado para  $[\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClFNO}_3]^+$ : 272.0489, encontrado 272.0461.

**Metil 6-(*trans*-3-cloro-4-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidín-1-il) hexanoato (7q)**



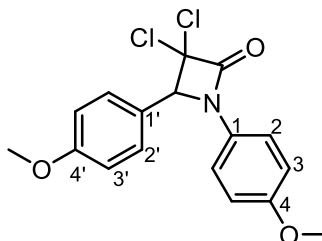
Aceite amarillo; rendimiento: 521.7 mg (80%); RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta$  7.30 (2H, dd,  $J = 8.6, 5.2$  Hz, H-2'), 7.13 (2H, t,  $J = 8.5$  Hz, H-3'), 4.53 (1H, d,  $J = 1.4$  Hz,  $H_a$ ), 4.47 (1H, d,  $J = 1.1$  Hz,  $H_b$ ), 3.66 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.24-3.13 (2H, m, H-6), 2.59 (2H, t,  $J = 7.4$  Hz, H-2), 1.70-1.55 (4H, m, H-3, H-5), 1.52 (2H, dt,  $J = 14.8, 7.4$  Hz, H-4). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  173.8 (C-1), 161.7 (CO), 160.3 ( $J = 246.4$  Hz, C-4'), 131.0 ( $J = 2.6$  Hz, C-1'), 128.4 ( $J = 8.4$  Hz, C-2'), 116.4 ( $J = 21.9$  Hz, C-3'), 65.4 ( $C_b$ ), 63.1 ( $C_a$ ), 51.6 ( $\text{OCH}_3$ ), 40.9 (C-6), 33.7 (C-2), 27.1 (C-5), 26.3 (C-4), 24.3 (C-3). HRMS (ESI+,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) calculado para  $[\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{ClFNO}_3]^+$ : 328.1115, encontrado 328.1078.

### 3,3-dicloro-1-(4-metoxifenil)-4-(4-nitrofenil)azetidín-2-ona (7r)



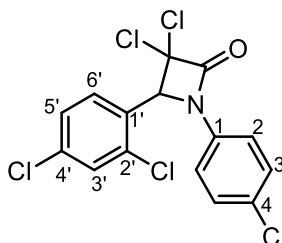
Aceite amarillo; rendimiento: 651.9 mg (91%); RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.28 (2H, d,  $J = 6.6$  Hz, H-3'), 7.52 (2H, d,  $J = 6.8$  Hz, H-2'), 7.21 (2H, d,  $J = 6.8$  Hz, H-2), 6.84 (2H, dd,  $J = 8.9, 2.1$  Hz, H-3), 5.60 (1H, s, Hb), 3.76 (2H, s,  $\text{OCH}_3$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  157.7 (CO), 157.2 (C-4), 148.9 (C-4'), 138.9 (C-1'), 128.9 (C-2'), 128.6 (C-1), 124.3 (C-3'), 119.4 (C-2), 114.9 (C-3), 83.8 (C- $\text{Cl}_2$ ), 72.9 (C-Hb), 55.6 ( $\text{OCH}_3$ ). HRMS (ESI+,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) calculado para  $[\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4]^+$ : 366.0174, encontrado 366.0168

### 3,3-dicloro-1,4-bis(4-metoxifenil) azetidín-2-ona (7s)



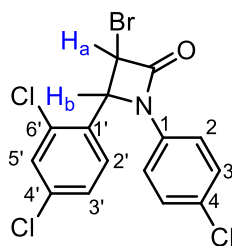
Sólido blanco; rendimiento: 605.8 mg (91%); p.f. 128-130 °C; RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.26 (4H, dd,  $J = 12.9, 5.7$  Hz, H-3, H-3'), 6.95 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz, H-2), 6.82 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz, H-2'), 5.45 (1H, s, Hb), 3.82 (3H, s,  $\text{C}_4'\text{-OCH}_3$ ), 3.76 (3H, s,  $\text{C}_4\text{-OCH}_3$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.8 (CO), 158.0 (C-4'), 157.2 (C-4), 129.3 (C-2'), 129.2 (C-1), 123.5 (C-1'), 119.5 (C-2), 114.6 (C-3), 114.4 (C-3'), 84.6 (C- $\text{Cl}_2$ ), 73.8 (C-Hb), 55.5 ( $\text{C}_4'\text{-OCH}_3$ ), 55.4 ( $\text{C}_4\text{-OCH}_3$ ). HRMS (ESI+,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) calculado para  $[\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{NO}_3]^+$ : 350.0351, encontrado 351.0424.

### 3,3-dicloro-1-(4-clorofenil)-4-(2,4-diclorofenil) azetidín-2-ona (7t)



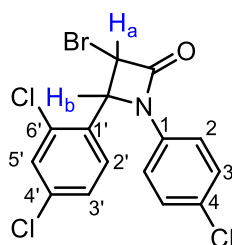
Aceite amarillo; rendimiento: 618.5 mg (89%); RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.48 – 7.43 (1H, m, H-3'), 7.41 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz, H-3), 7.31 (2H, d,  $J = 5.6$  Hz, H-5', H-6'), 7.20 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz, H-2), 5.50 (1H, s,  $\text{H}_a$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158.4 (CO), 134.9 (C-2'), 132.5 (C-3), 131.2 (C-1), 130.2 (C-3', C-4), 129.2 (C-5', C-6'), 127.8 (C-1'), 119.7 (C-2), 118.7 (C-4'), 84.2 (C- $\text{Cl}_2$ ), 74.2 (C- $\text{H}_a$ ).

**cis-3-bromo-1-(4-clorofenil)-4-(2,4-diclorofenil) azetidín-2-ona (7u)**



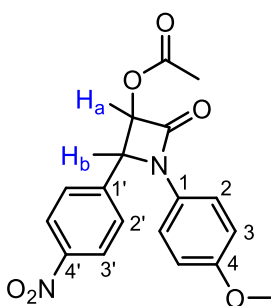
Sólido blanco; rendimiento: 270.8 mg (%); p.f. 186-187 °C; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.46 – 7.37 (3H, m, H-3, H-3'), 7.30 – 7.24 (2H, m, H-5', H-6'), 7.21 (2H, d, J = 8.8 Hz, H-2), 5.39 (2H, s, Ha, Hb). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.1 (CO), 135.9 (C-2'), 133.3 (C-1), 132.4 (C-3', C-6'), 129.5 (C-5'), 128.9 (C-3), 127.7 (C-4, C-4'), 119.1 (C-2), 117.8 (C-1'), 59.8 (C-Ha), 50.4 (C-Hb).

**trans-3-bromo-1-(4-clorofenil)-4-(2,4-diclorofenil) azetidín-2-ona (7u')**



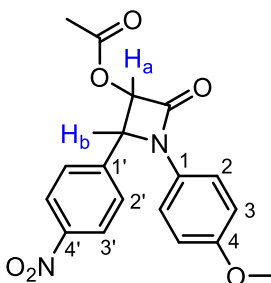
Aceite amarillo; rendimiento: 228.0 mg (32%); RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.44 – 7.39 (2H, m, H-5', H-3'), 7.39 – 7.34 (3H, m, H-3, H-6'), 7.17 (2H, d, J = 8.8 Hz, H-2), 5.09 (1H, s, Ha), 4.64 (1H, d, J = 1.9 Hz, Hb). RMN <sup>13</sup>C (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.7 (CO), 136.0 (C-2'), 134.8 (C-1), 132.3 (C-3', C-6'), 129.8 (C-5'), 129.7 (C-3), 126.1 (C-4, C-4'), 119.1 (C-2), 117.8 (C-1'), 66.1 (C-Ha), 50.1 (C-Hb).

**cis-1-(4-metoxifenil)-2-(4-nitrofenil)-4-oxoazetidín-3-il acetato (7v)**



Aceite naranja; rendimiento: 83.4 mg (12%); RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.23 (2H, d, J = 8.8 Hz, H-3'), 7.50 (2H, d, J = 8.7 Hz, H-2'), 7.23 (2H, d, J = 9.0 Hz, H-2), 6.82 (2H, d, J = 9.1 Hz, H-3), 6.00 (1H, d, J = 5.0 Hz, Ha), 5.45 (1H, d, J = 5.0 Hz, Hb), 3.76 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 1.74 (3H, s, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). RMN <sup>13</sup>C (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169.9 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 160.2 (CO), 142.3 (C-4'), 129.9 (C-4), 127.5 (C-3'), 124.4 (C-2'), 122.2 (C-1'), 118.8 (C-2), 114.6 (C-3), 114.3 (C-1), 82.4 (C-Ha), 63.0 (C-Hb), 55.5 (OCH<sub>3</sub>), 20.4 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

***trans*-1-(4-metoxifenil)-2-(4-nitrofenil)-4-oxoazetidín-3-il acetato (7v')**



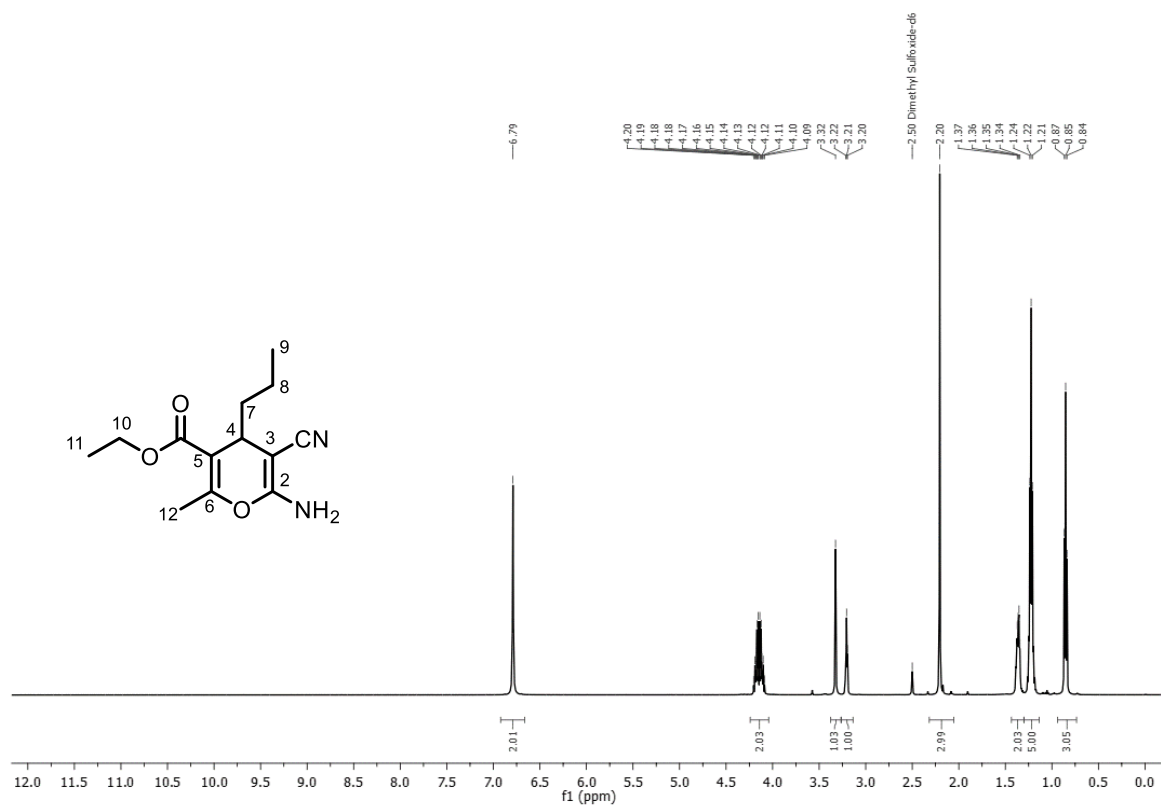
Sólido amarillo, rendimiento: 69.5 mg (10%); p.f. °C; RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, ) δ 8.25 (2H, d, *J* = 6.6 Hz, H-3'), 7.29 – 7.24 (2H, m, H-2'), 7.19 (2H, dd, *J* = 9.1, 2.3 Hz, H-2), 6.81 (2H, dd, *J* = 9.2, 2.2 Hz, H-3), 5.28 (1H, s, H<sub>a</sub>), 5.00 (1H, s, H<sub>b</sub>), 3.76 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 2.22 (3H, s, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). RMN <sup>13</sup>C (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169.1 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 160.6 (CO), 140.0 (C-4), 129.7 (C-4'), 128.9 (C-3'), 123.7 (C-2'), 122.2 (C-1'), 118.7 (C-2), 114.7 (C-3), 114.3 (C-1), 76.4 (C-H<sub>a</sub>), 60.7 (C-H<sub>b</sub>), 55.5 (OCH<sub>3</sub>), 19.9 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI+, [M+H]<sup>+</sup>) calculado para [C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>]<sup>+</sup>: 356.1008, encontrado 356.1006.

---

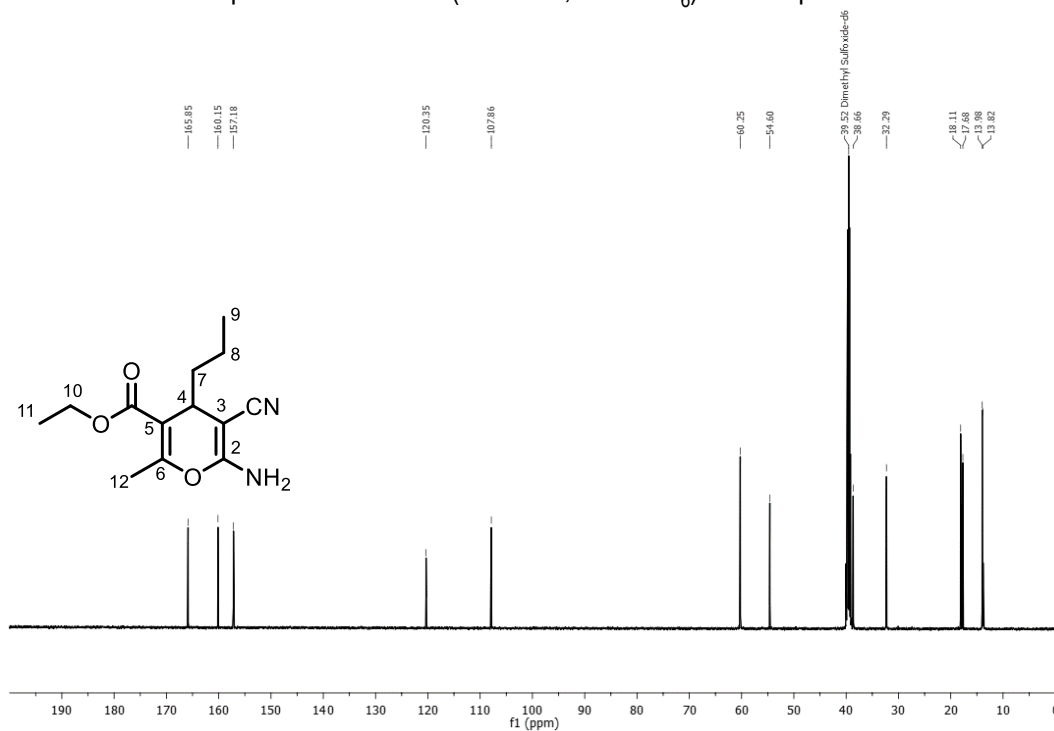
**Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de los Compuestos  
Orgánicos Sintetizados**

---

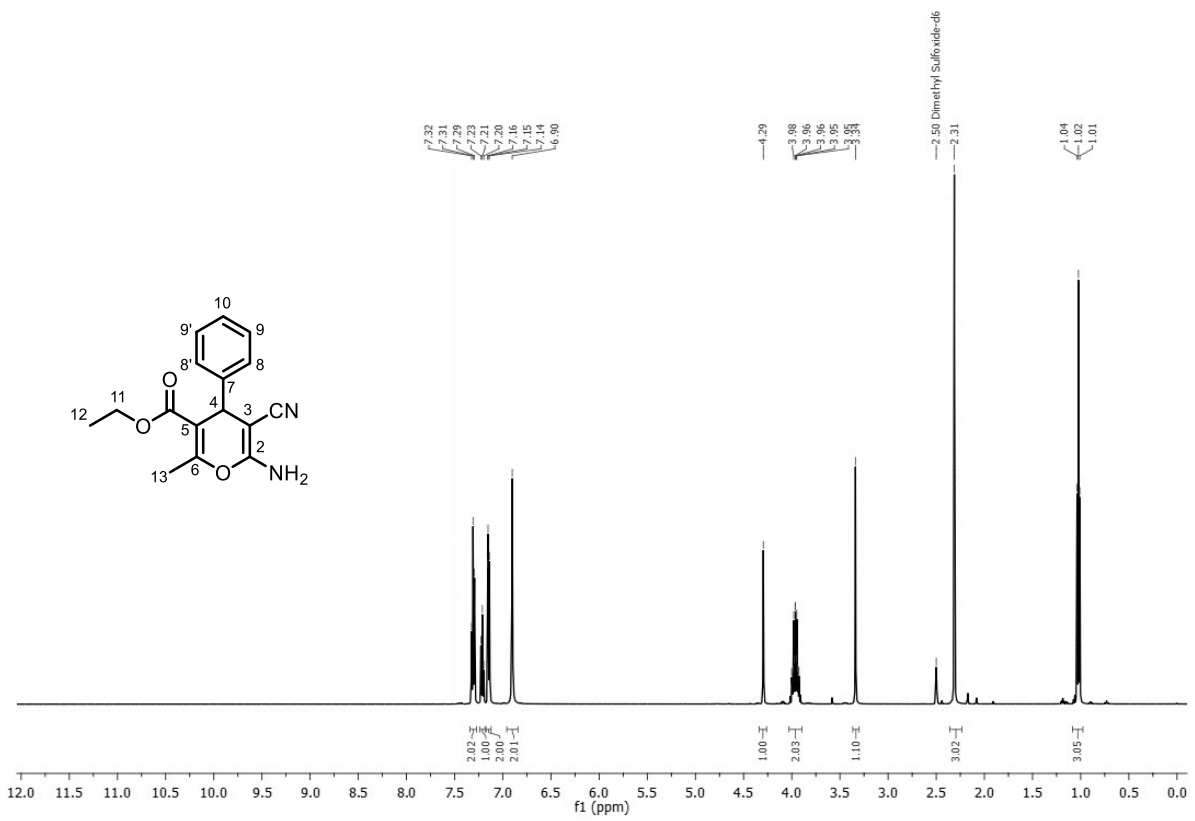
## 2-PIRIDONAS



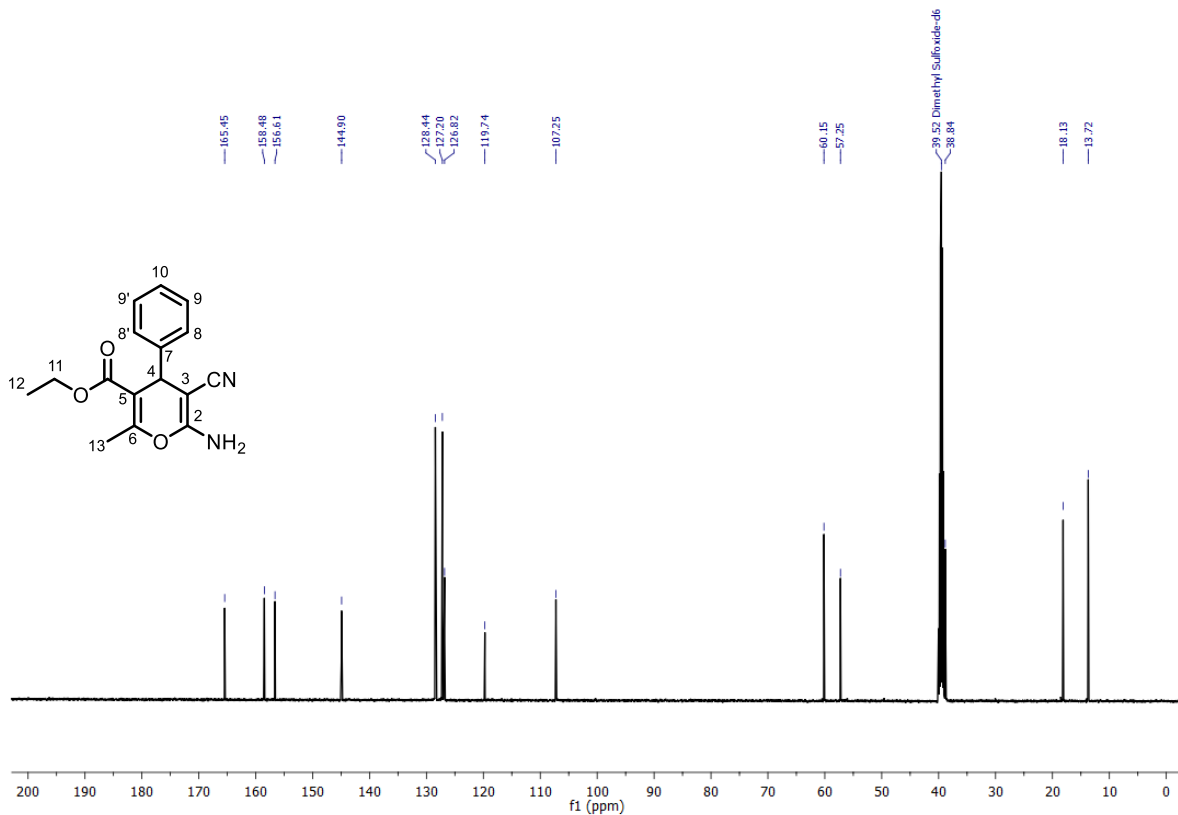
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) del compuesto 3a.



Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) del compuesto 3a.

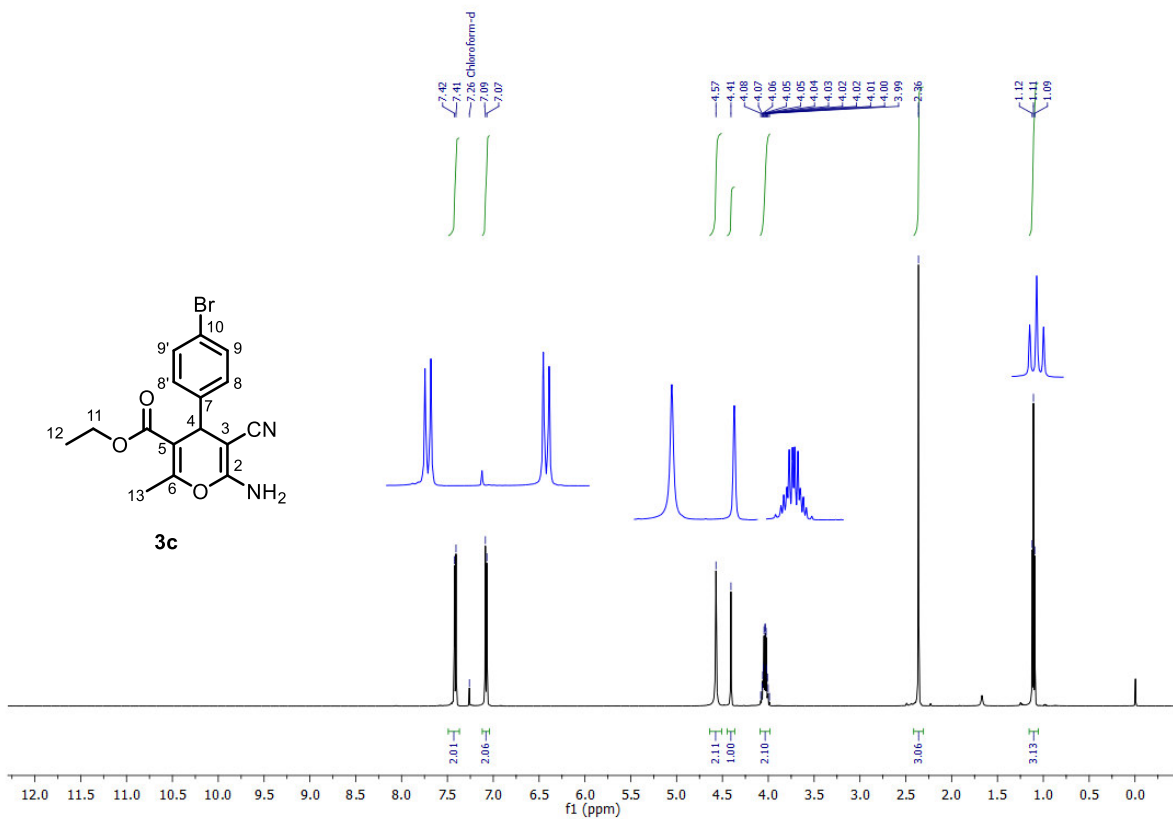


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) del compuesto 3b.

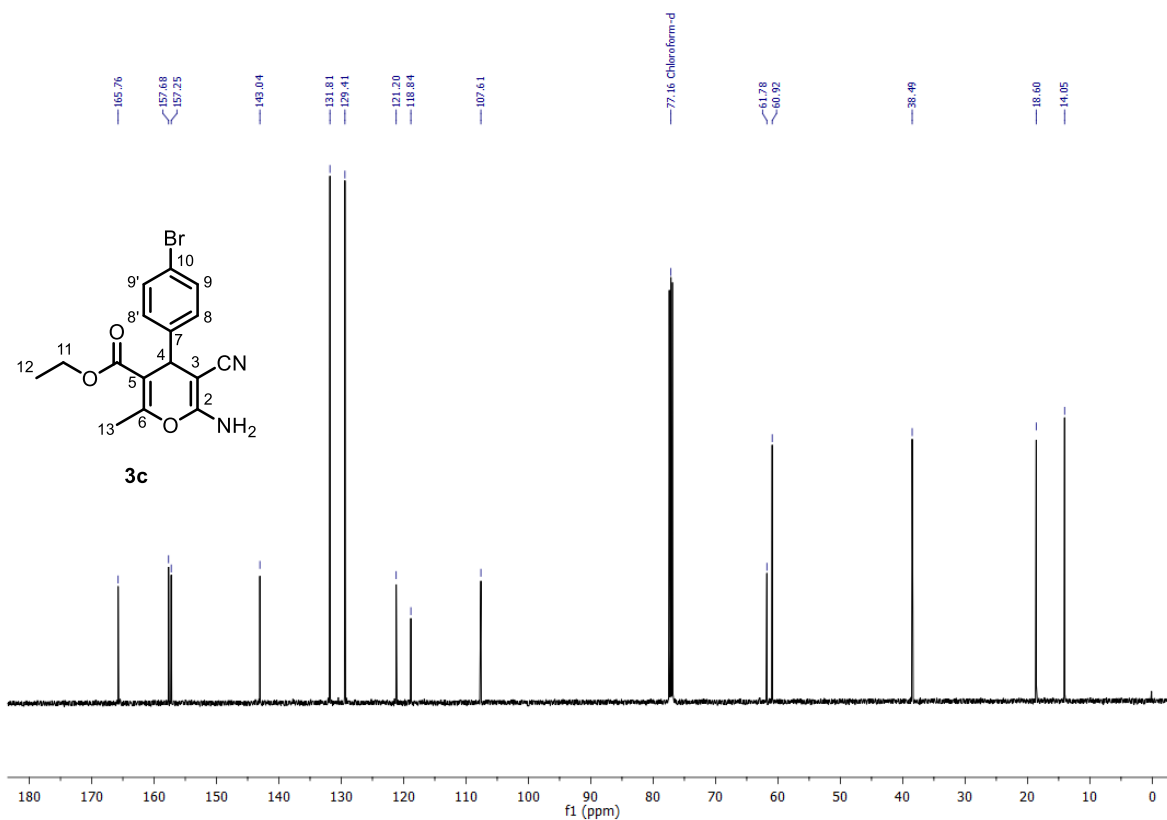


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) del compuesto 3b.

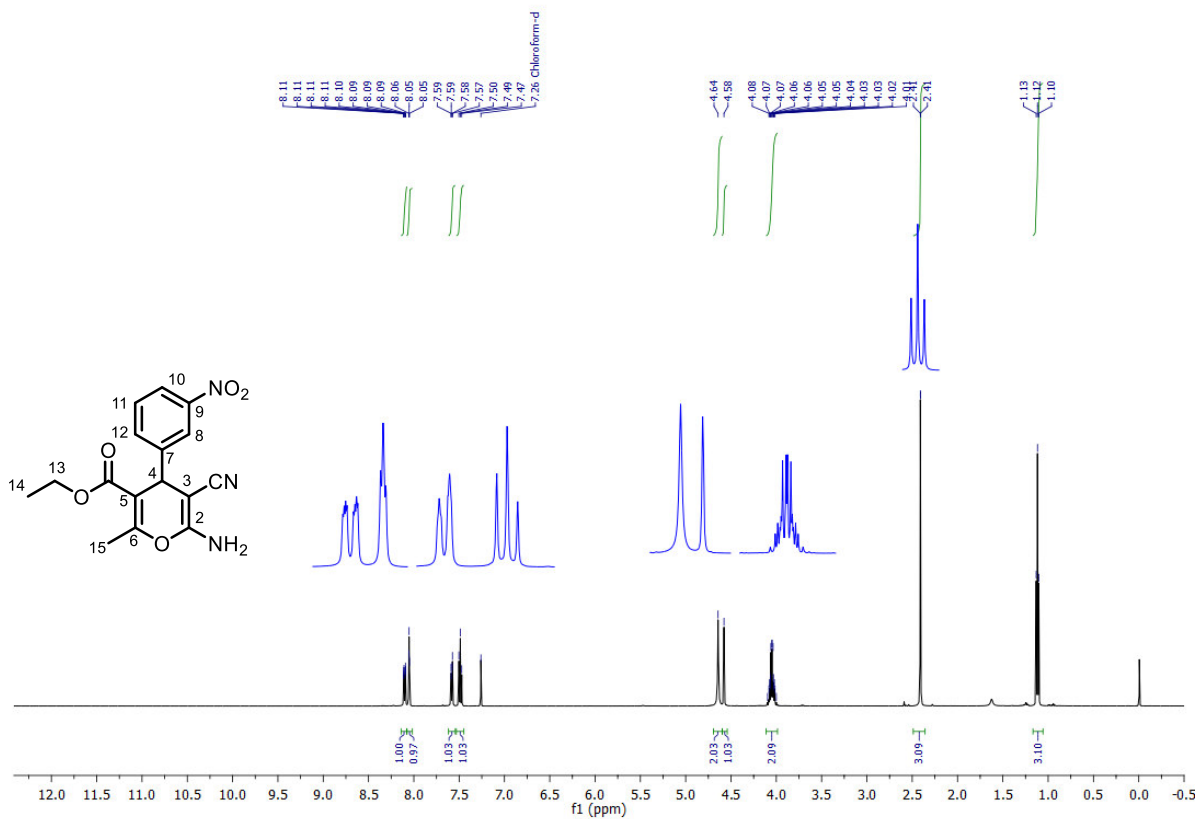




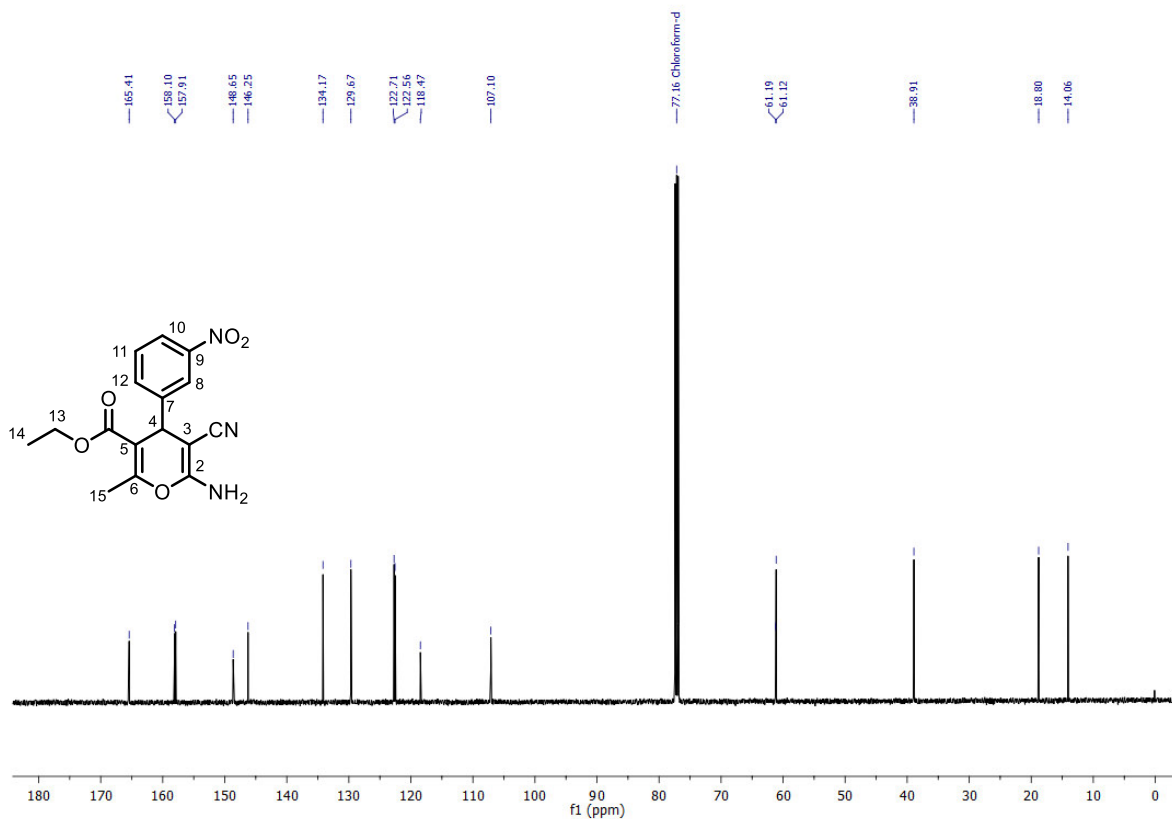
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **3c**.



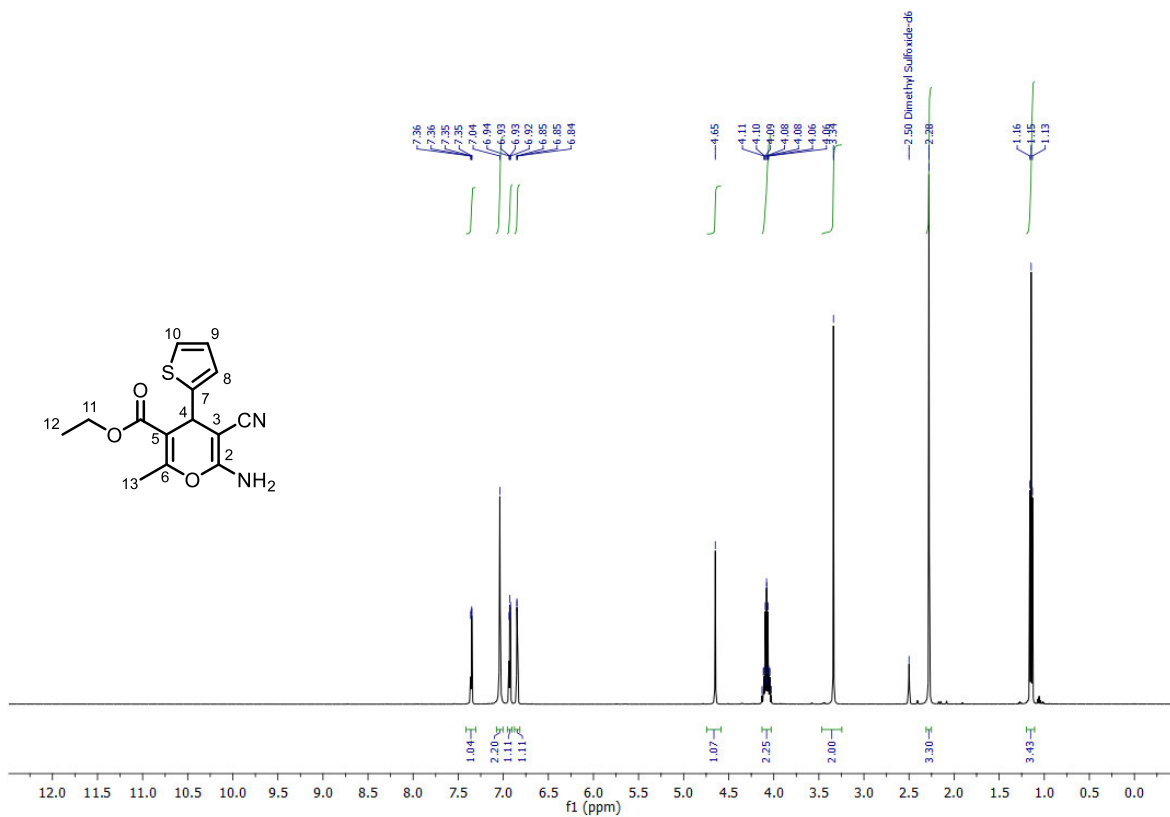
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **3c**.



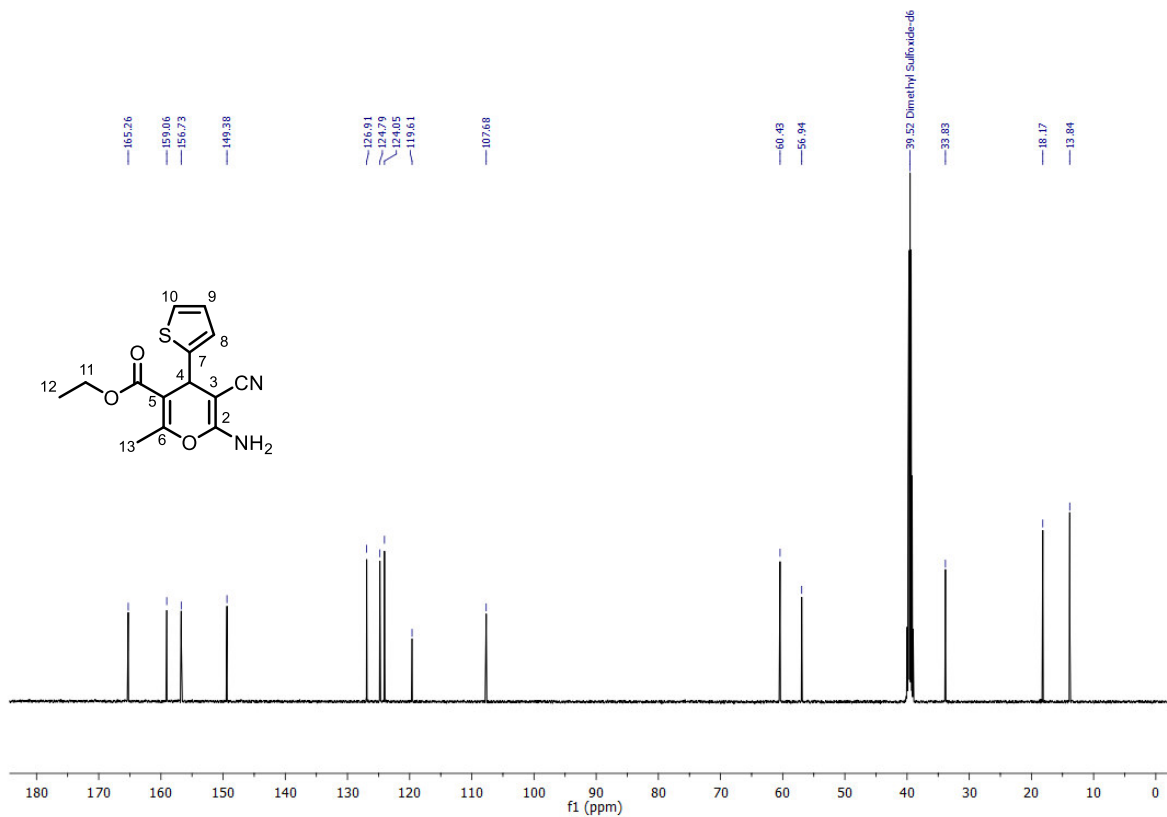
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **3e**.



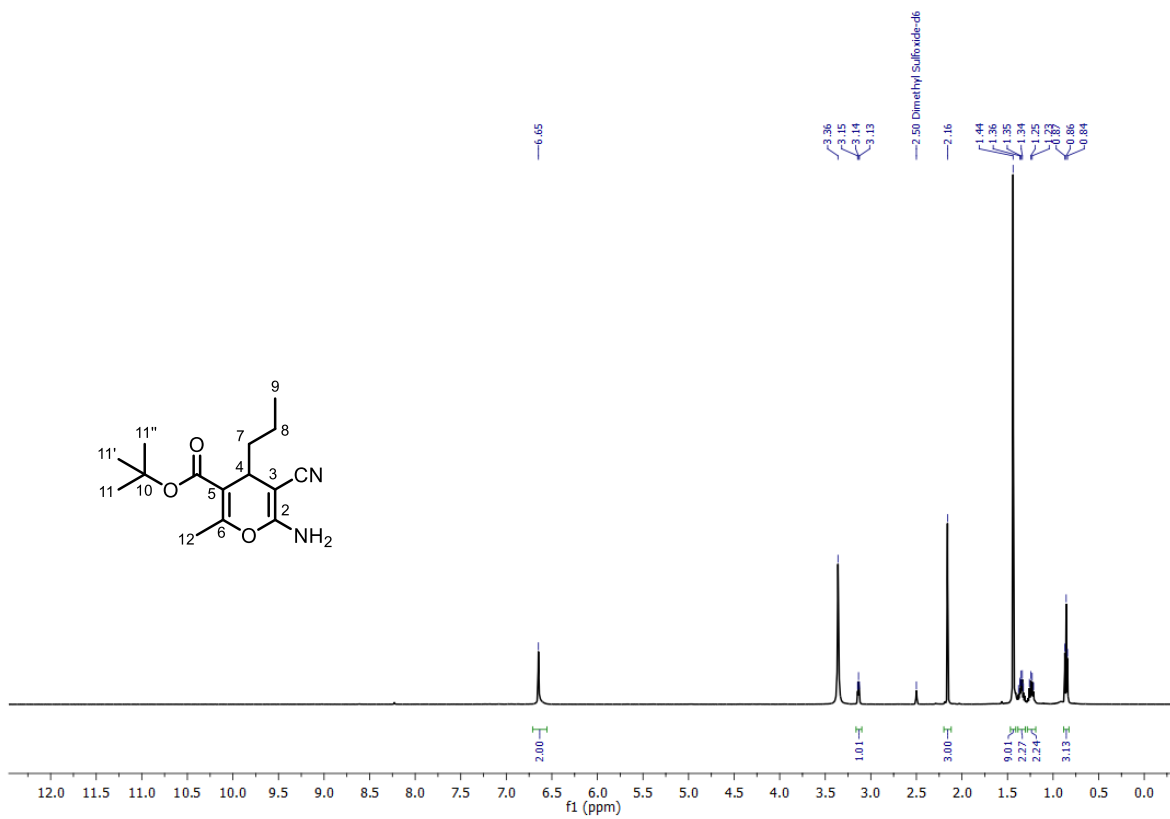
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **3e**.



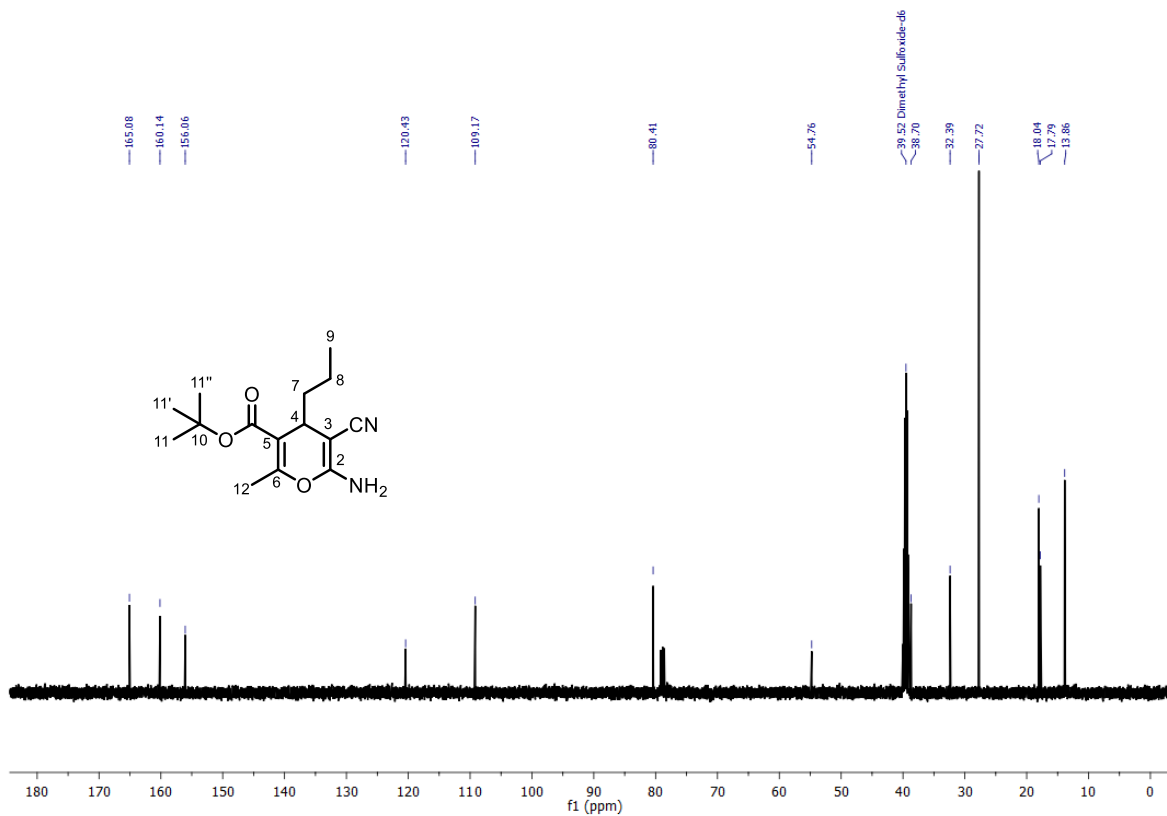
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) del compuesto **3f**.



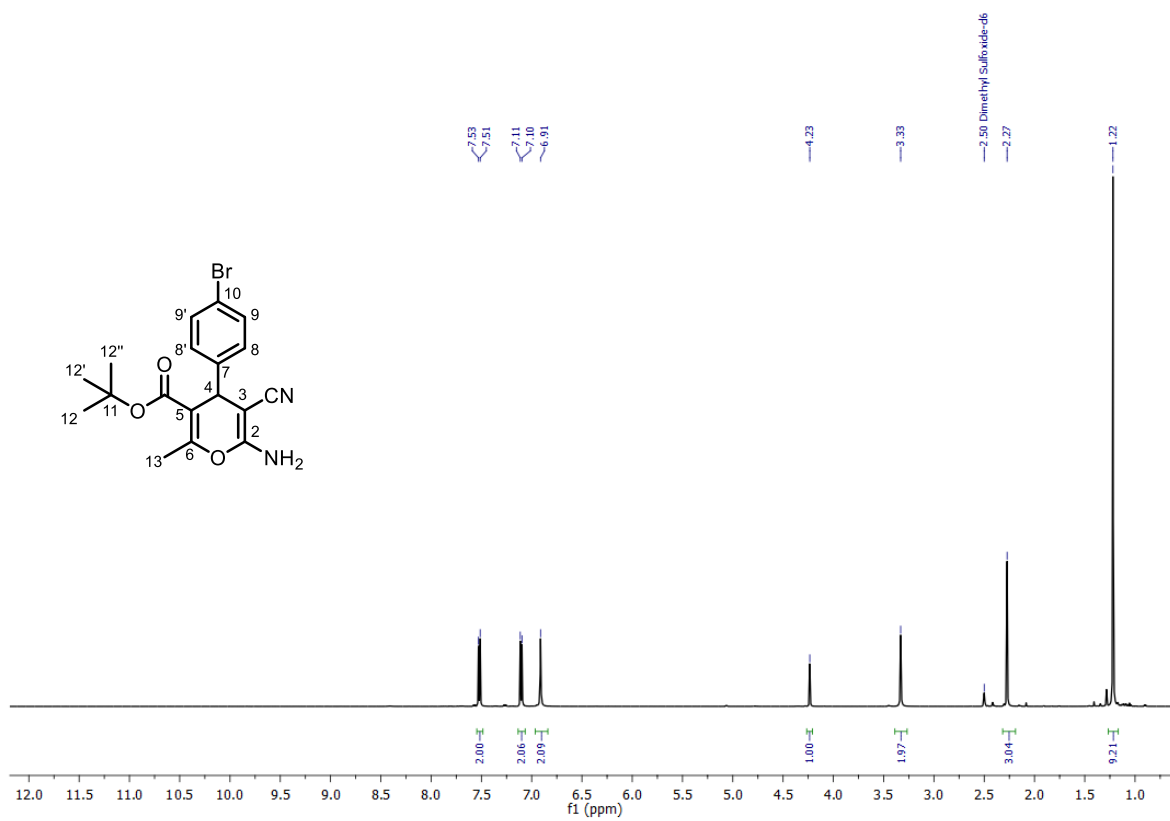
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) del compuesto **3f**.



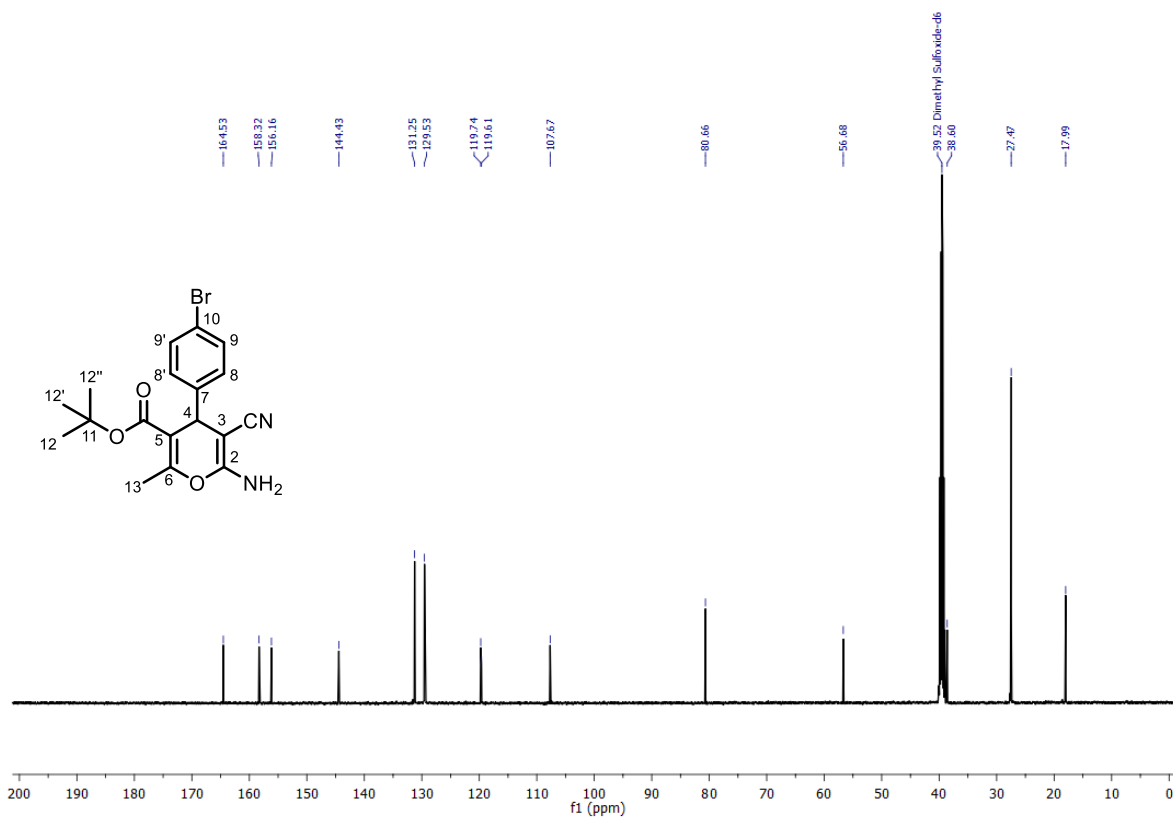
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) del compuesto **3g**.



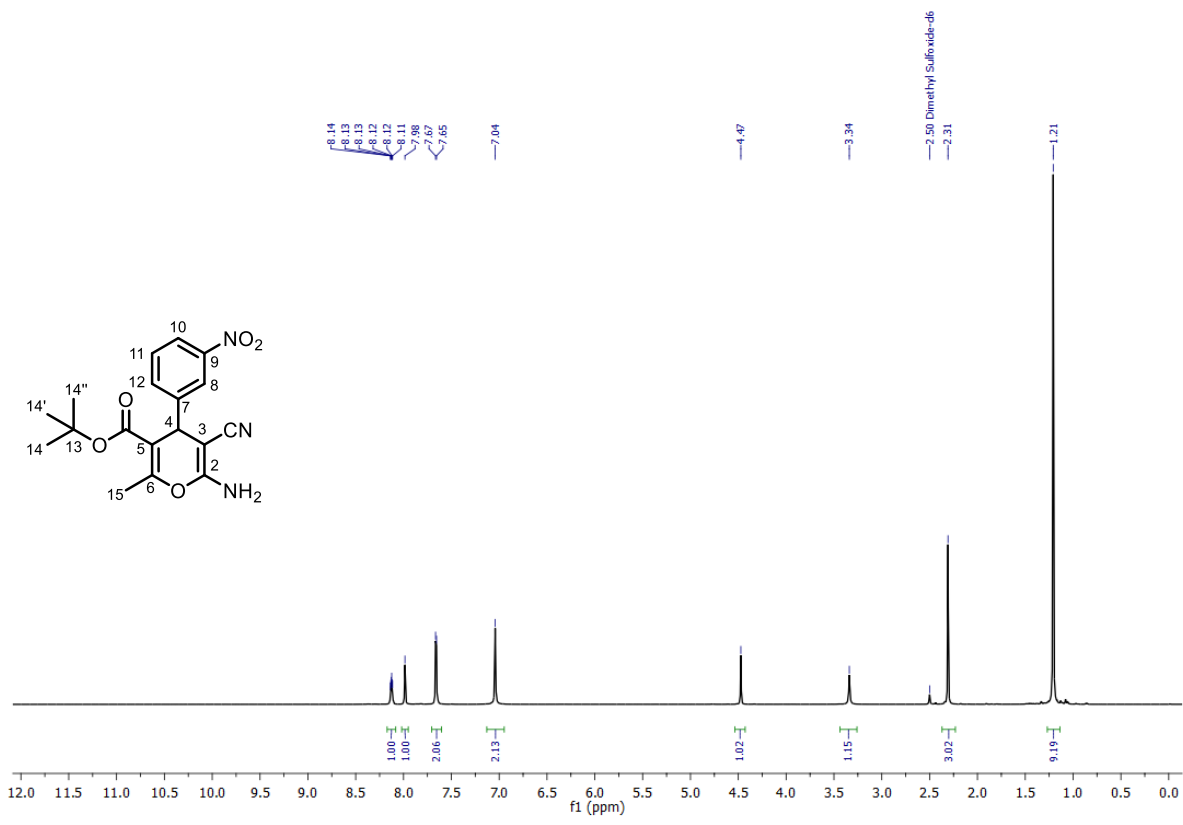
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) del compuesto **3g**.



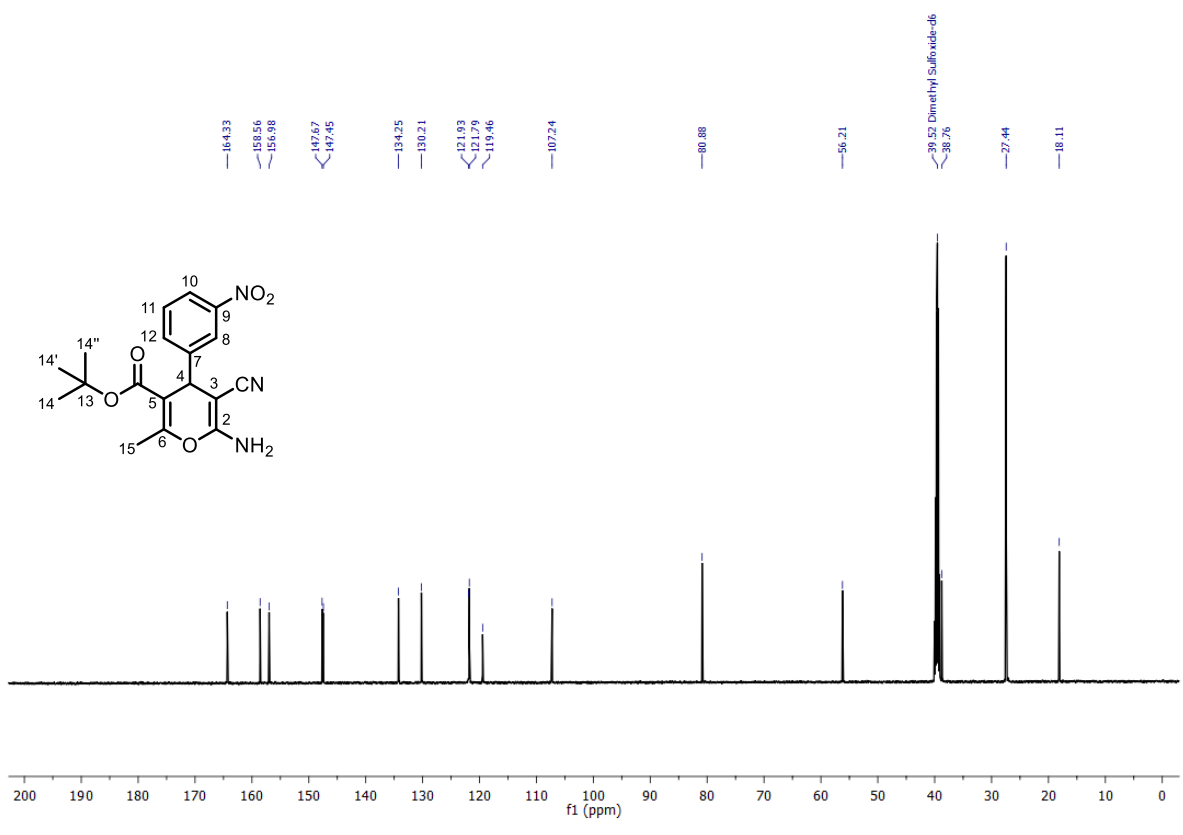
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) del compuesto **3i**.



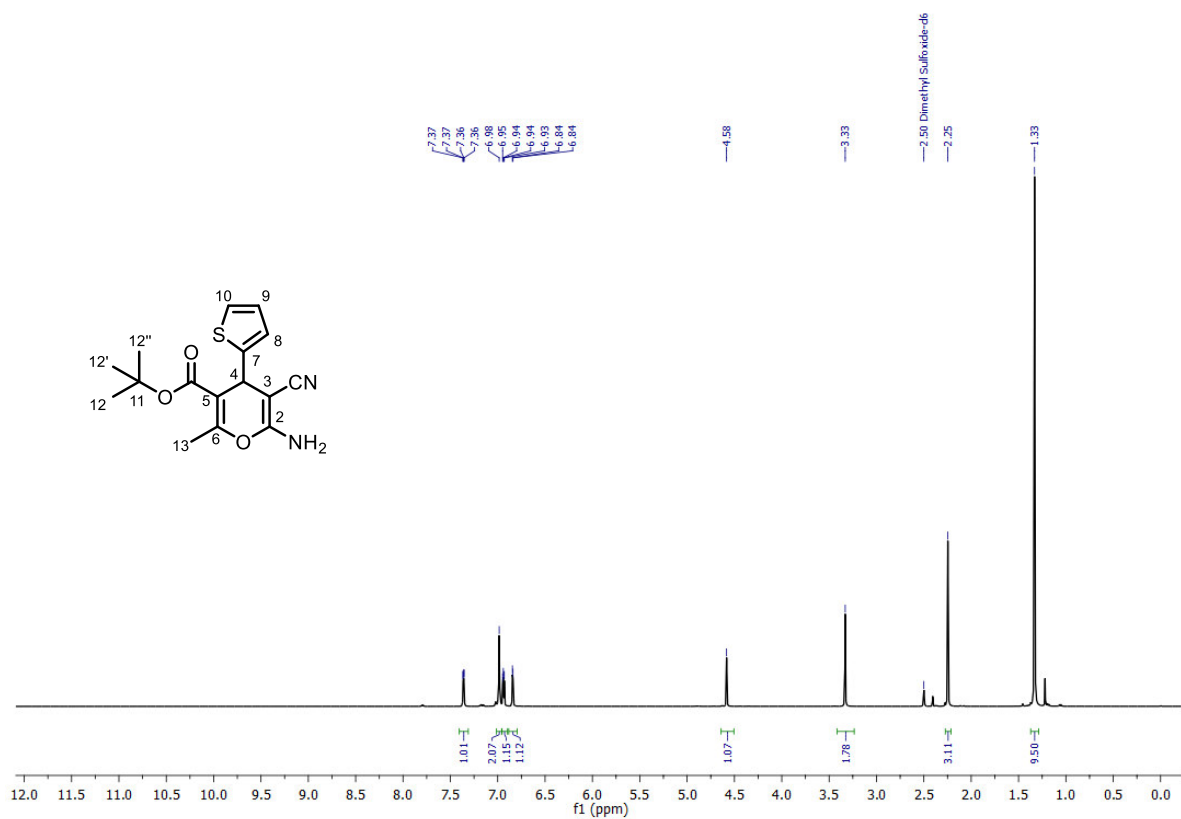
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) del compuesto **3i**.



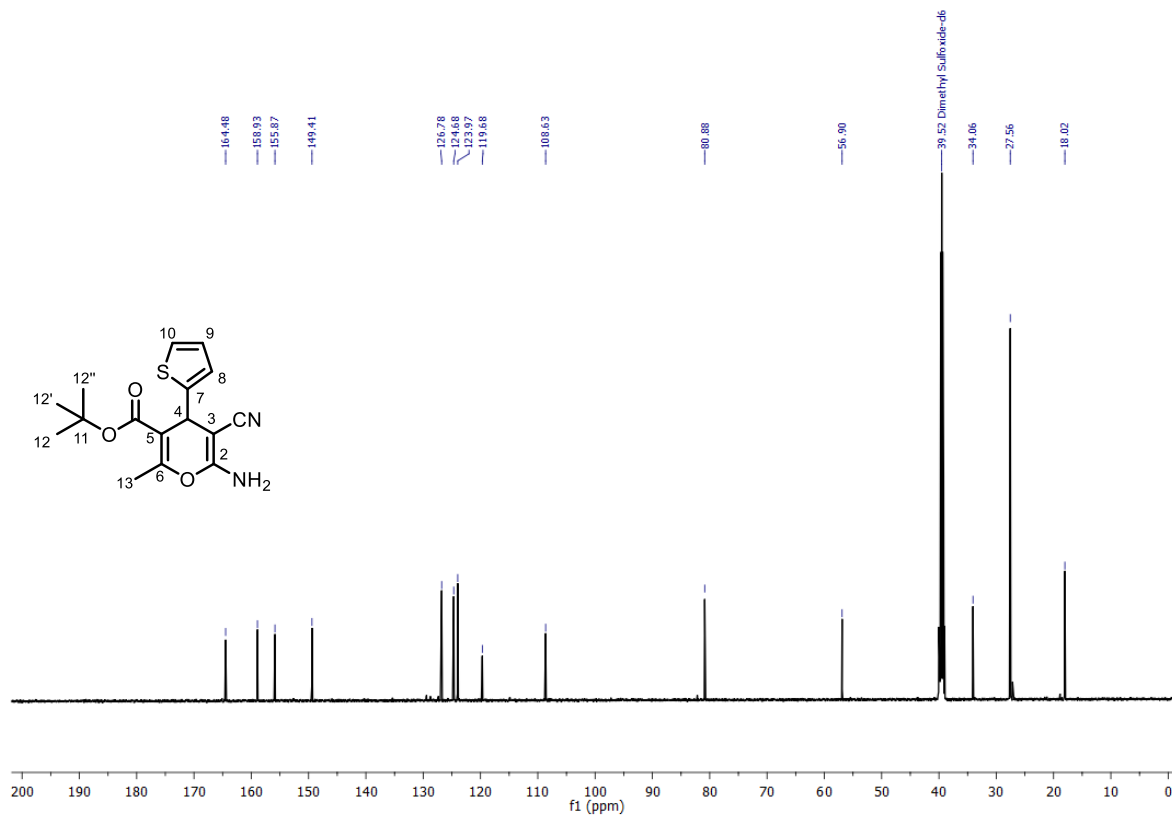
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) del compuesto **3k**.



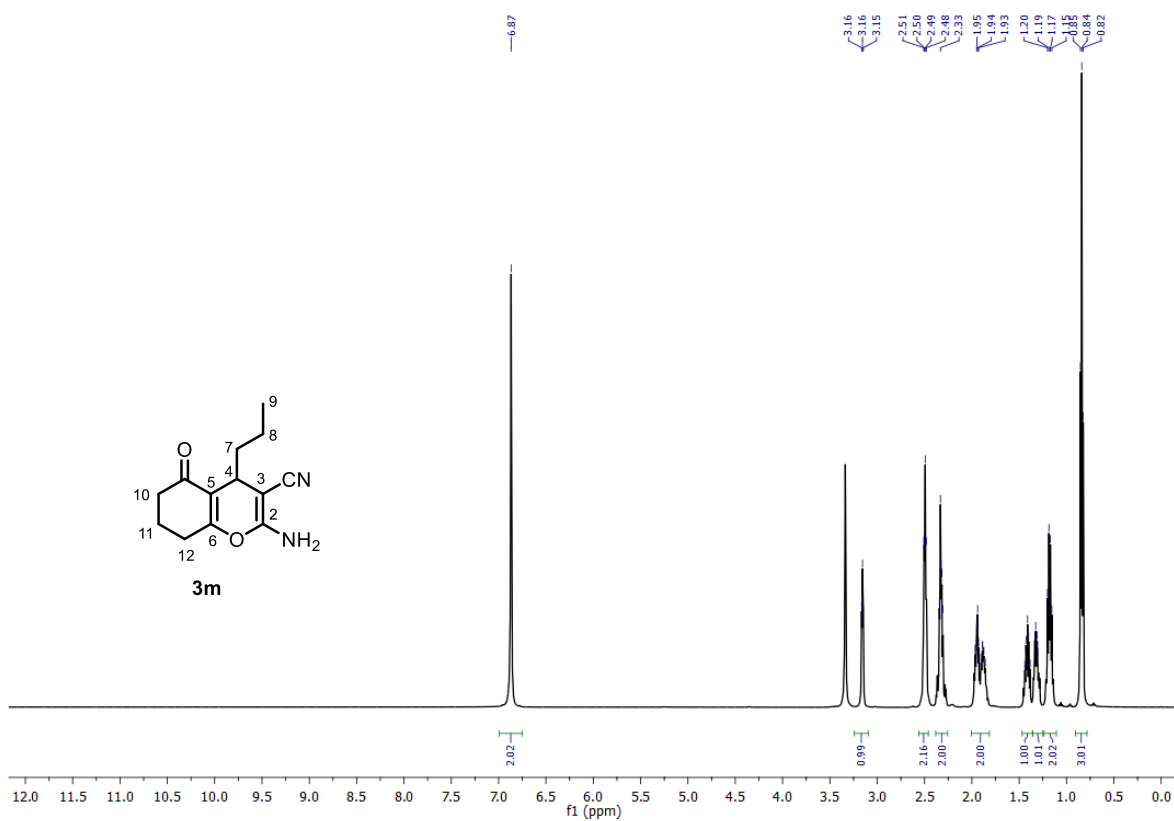
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) del compuesto **3k**.



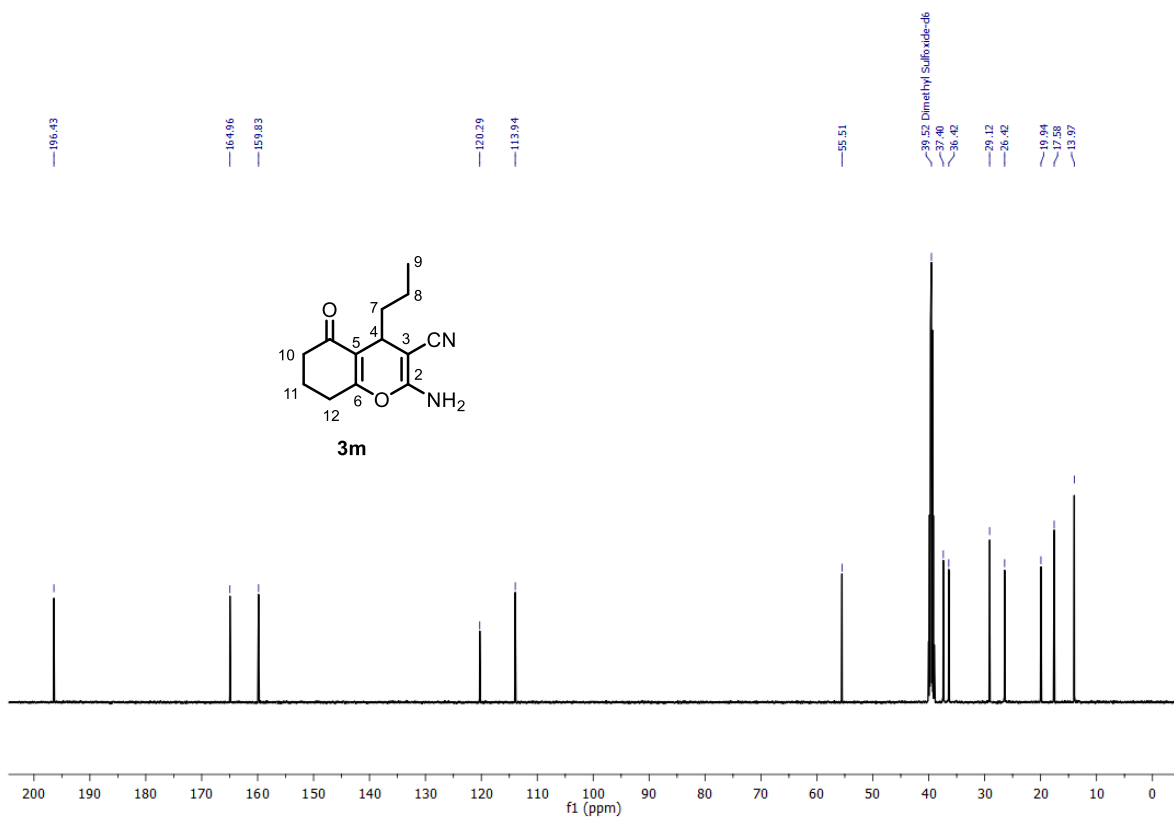
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) del compuesto 31.



Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) del compuesto 31.

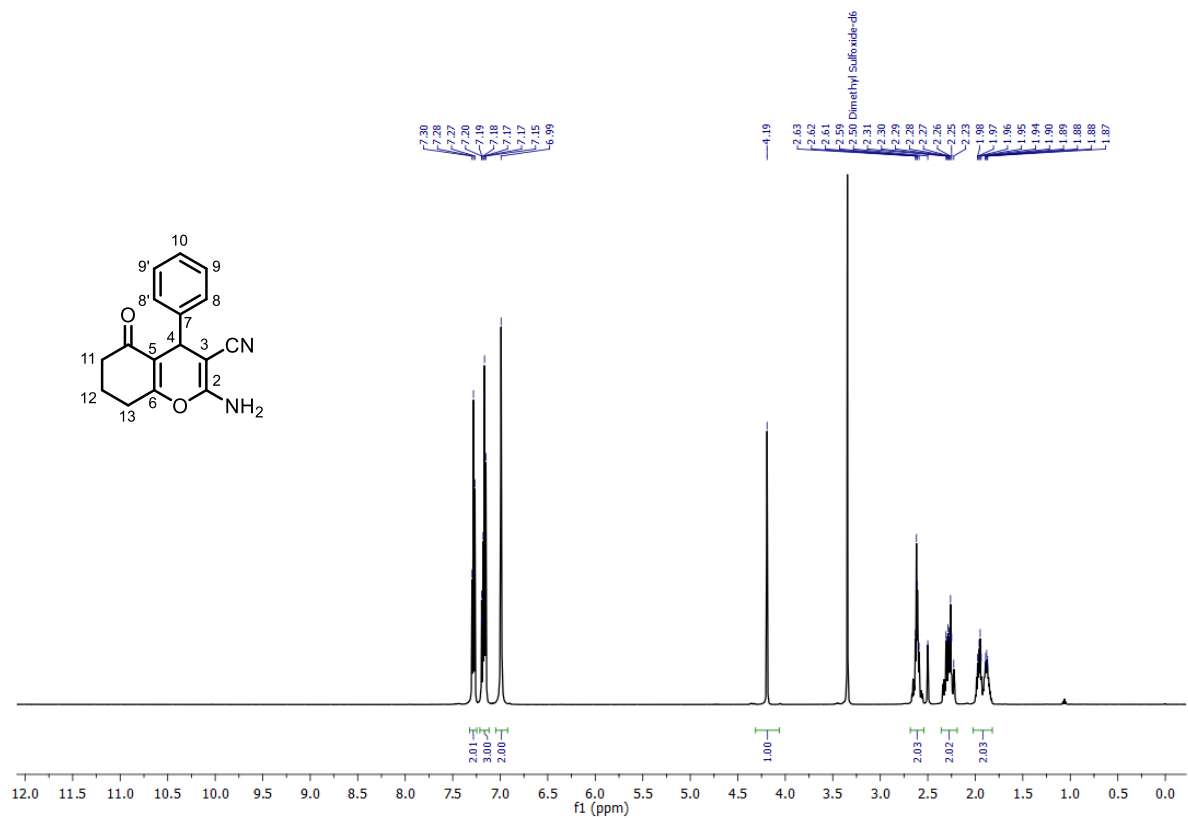


Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) del compuesto **3m**.

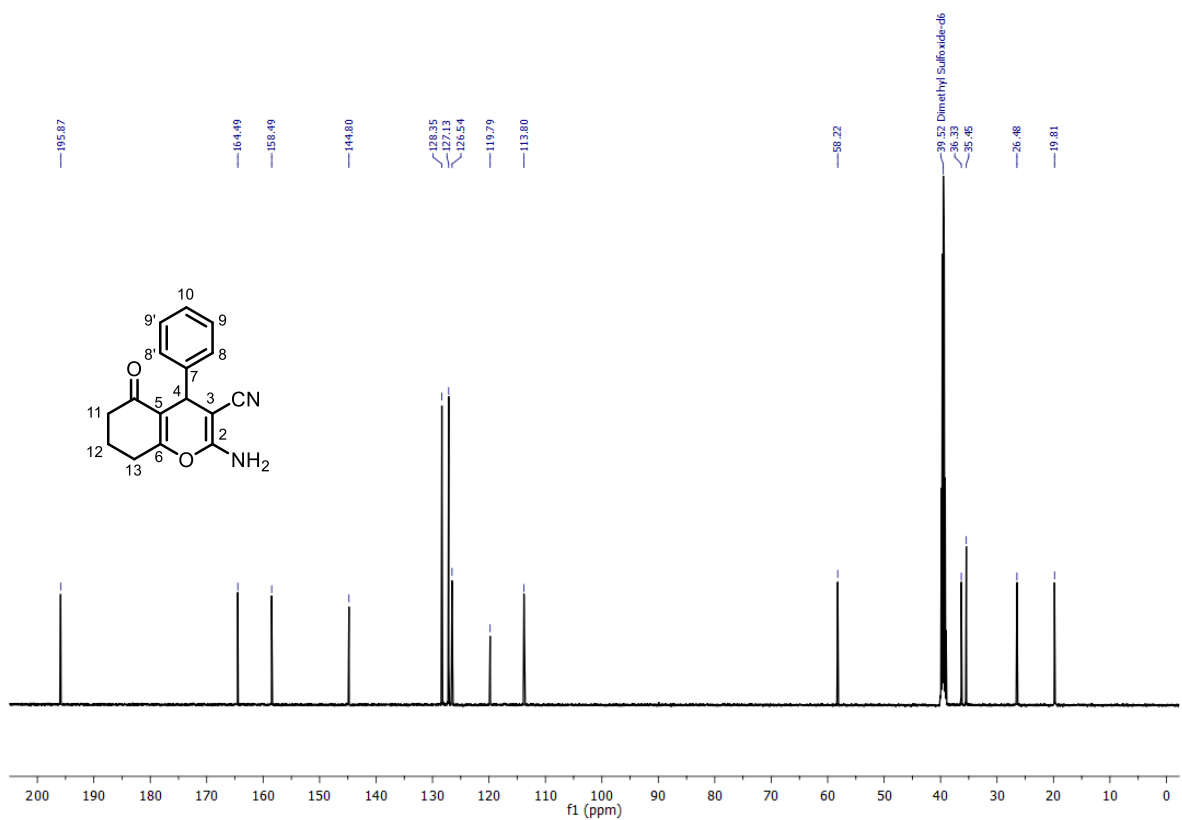


Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) del compuesto **3m**.

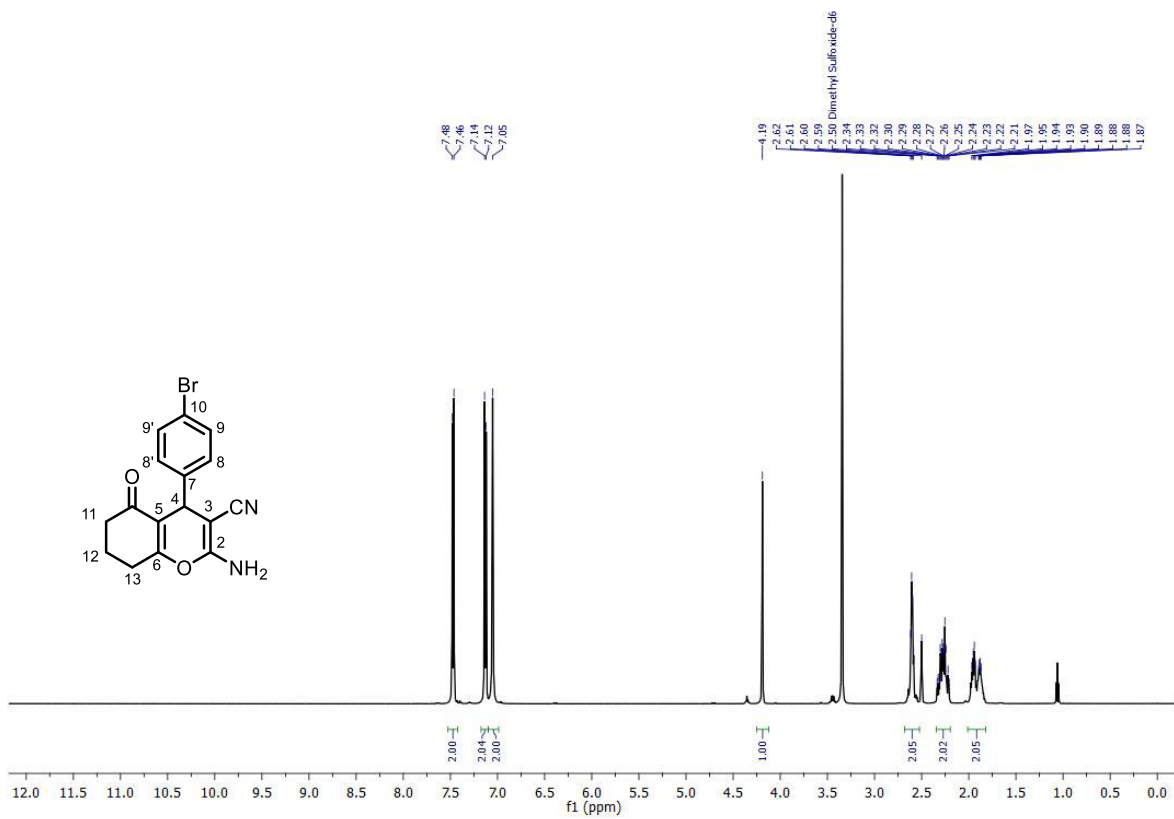




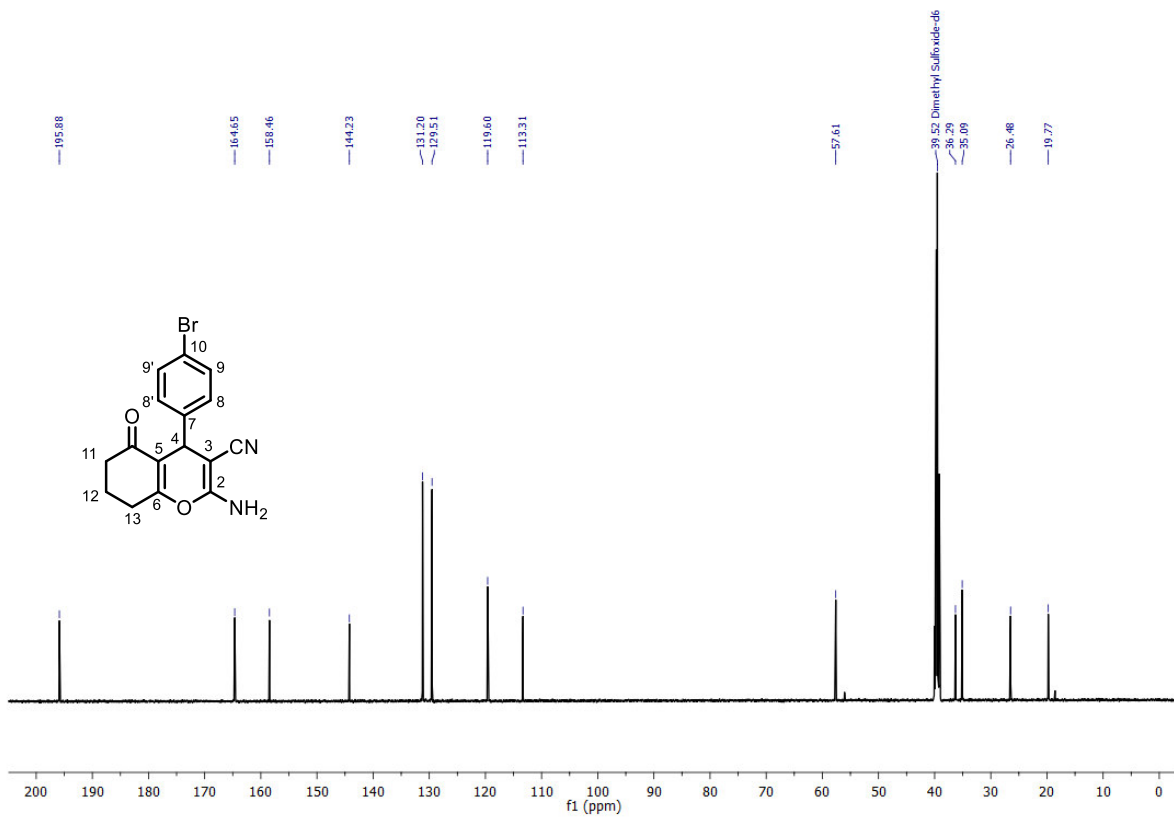
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) del compuesto **3n**.



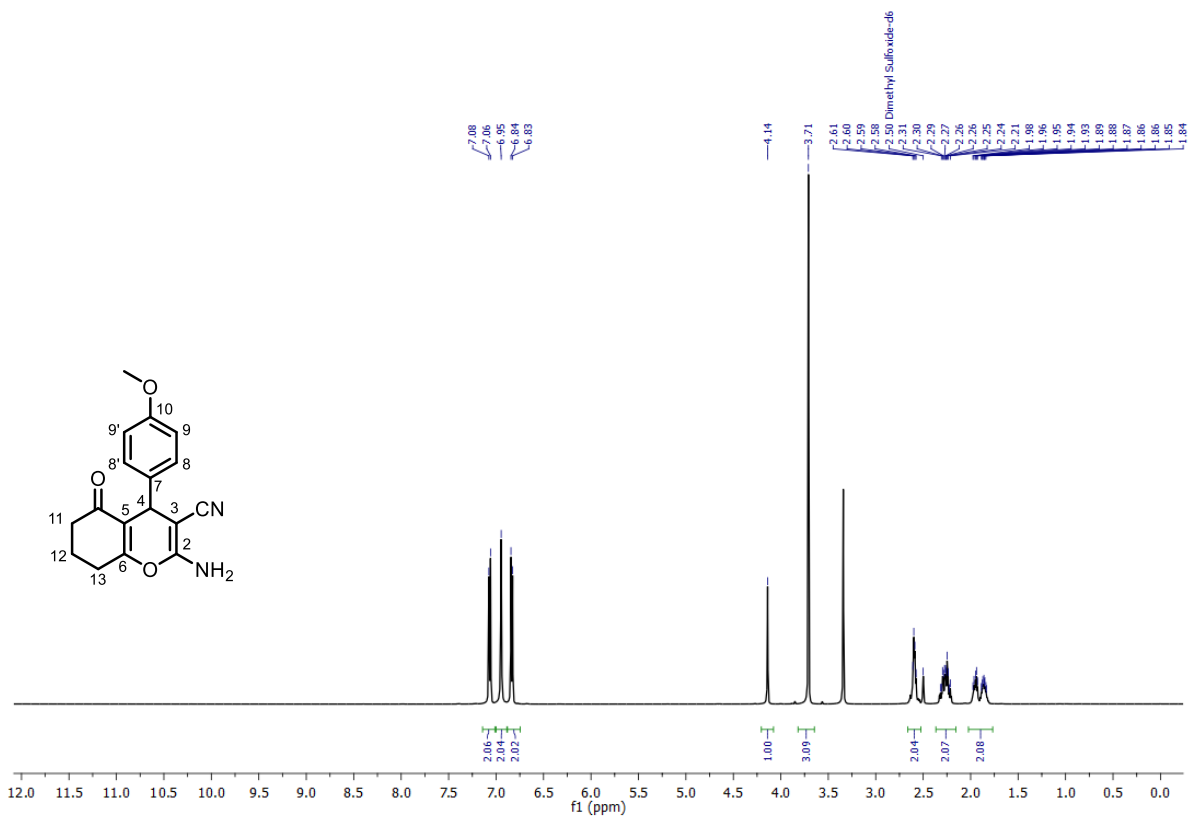
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) del compuesto **3n**.



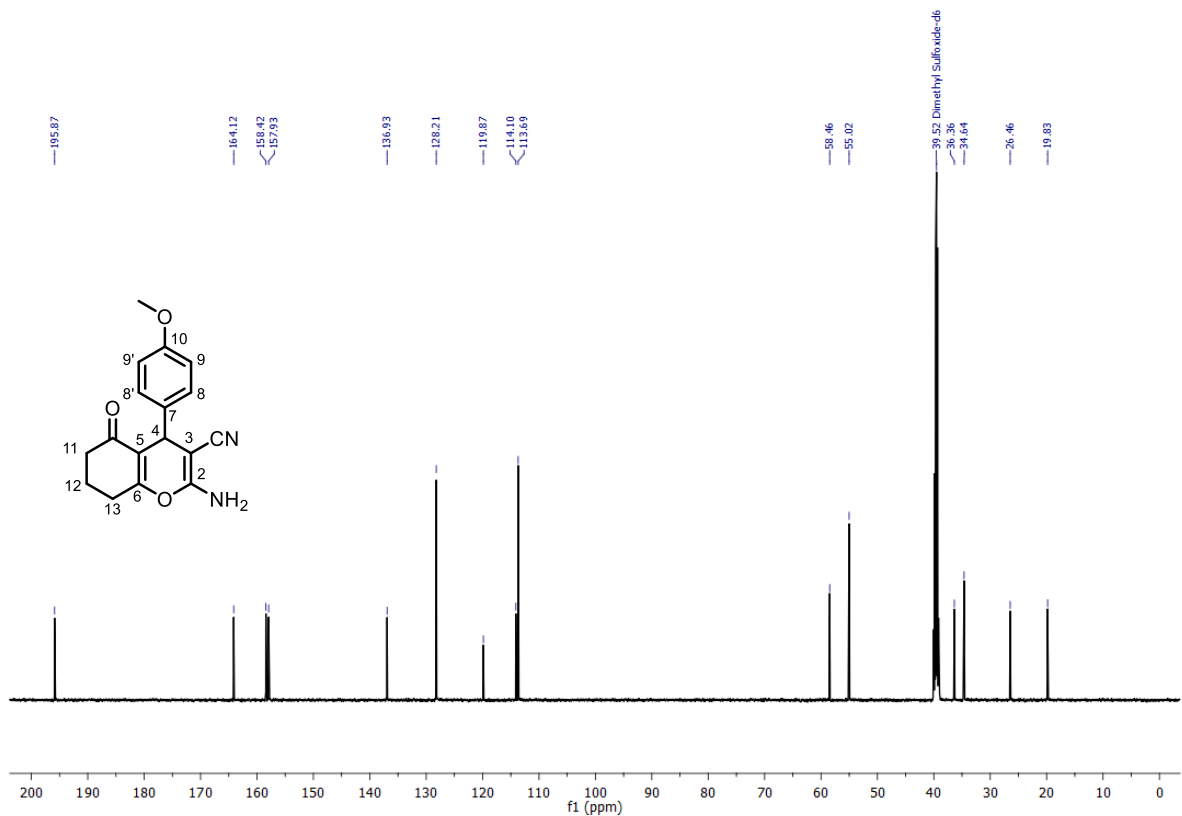
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) del compuesto **3o**.



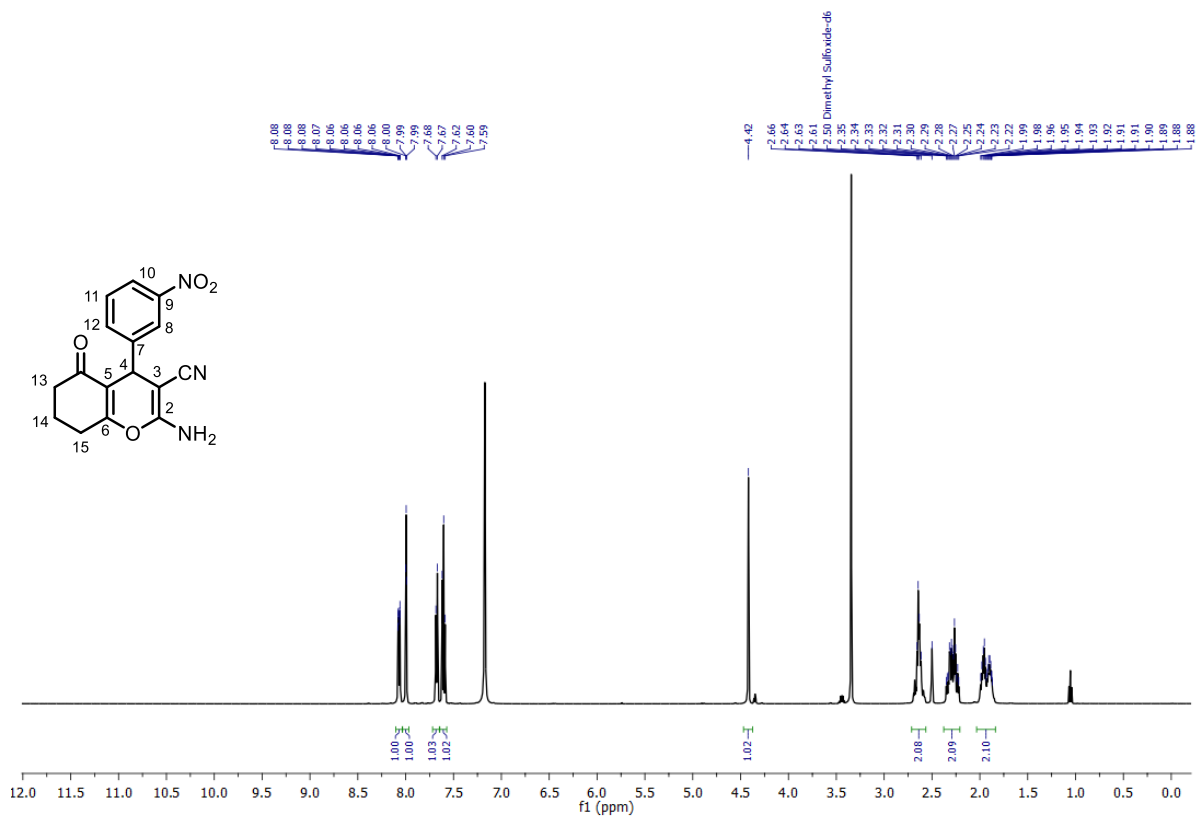
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) del compuesto **3o**.



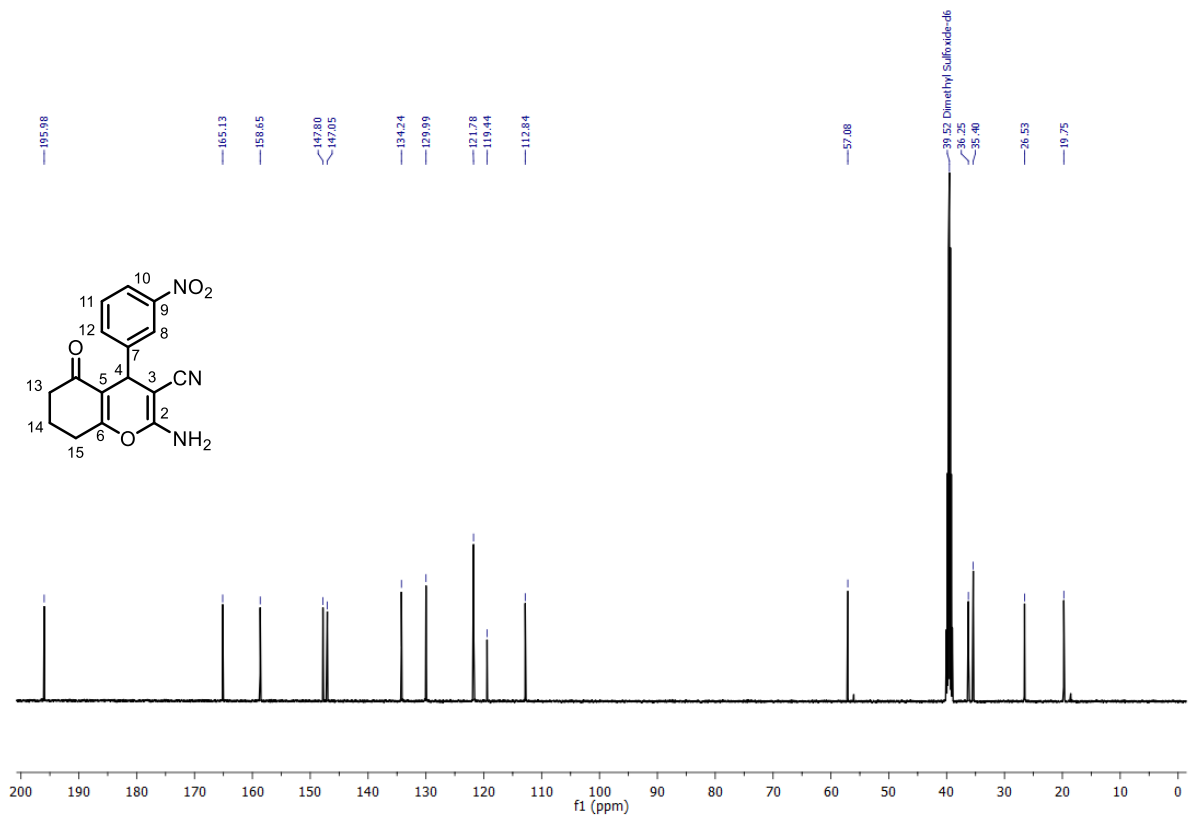
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) del compuesto **3p**.



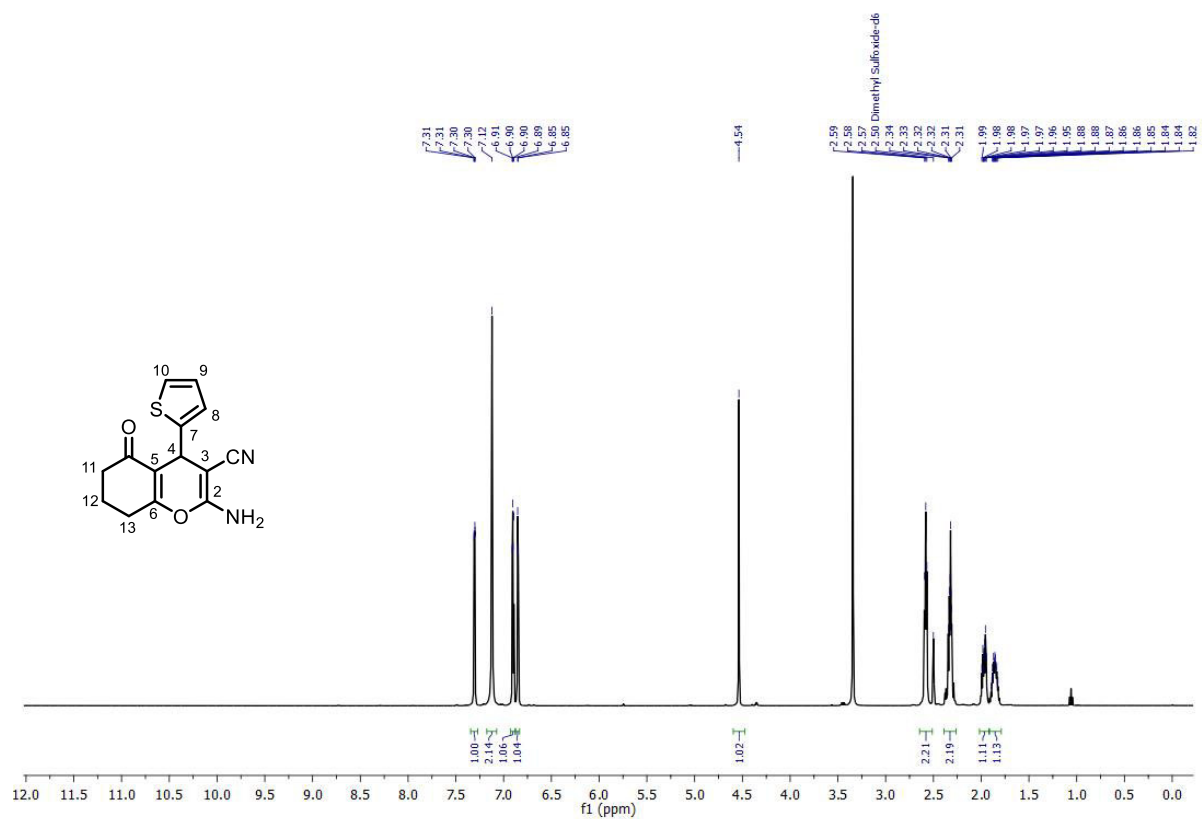
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) del compuesto **3p**.



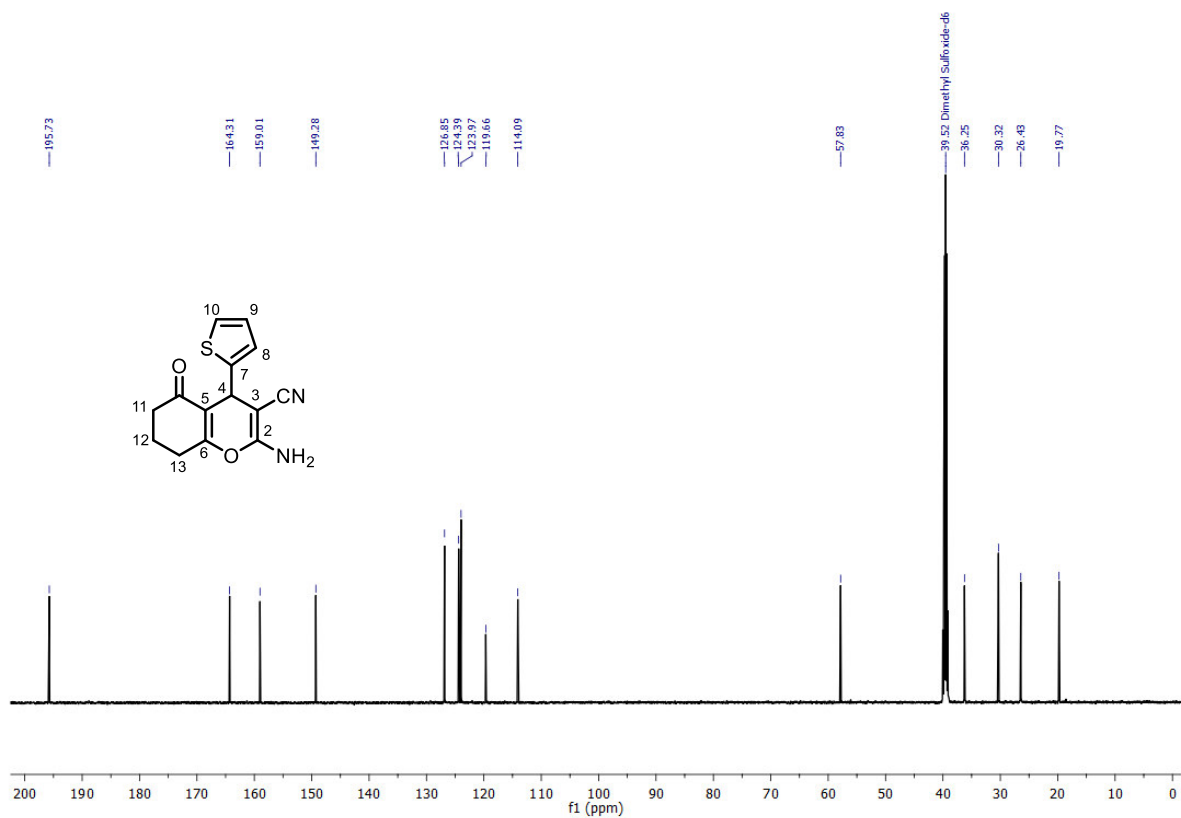
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) del compuesto 3q.



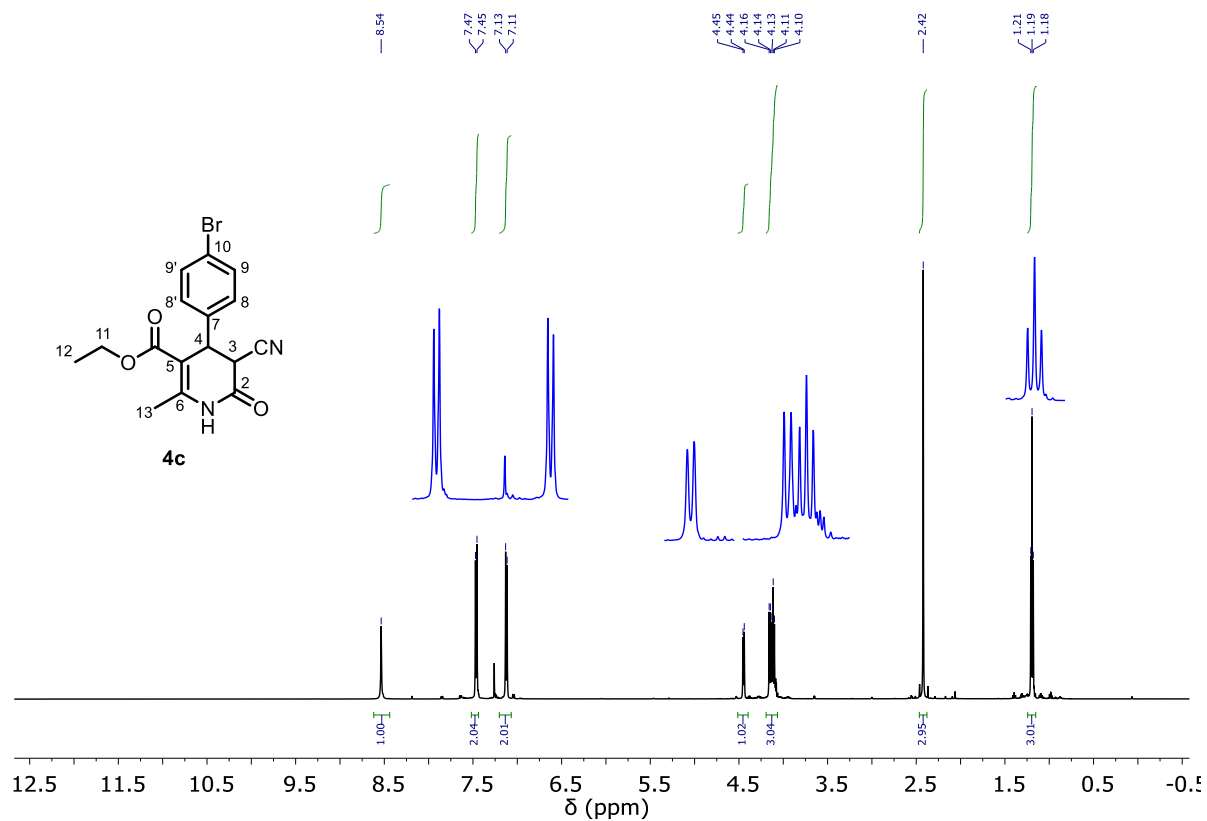
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) del compuesto 3q.



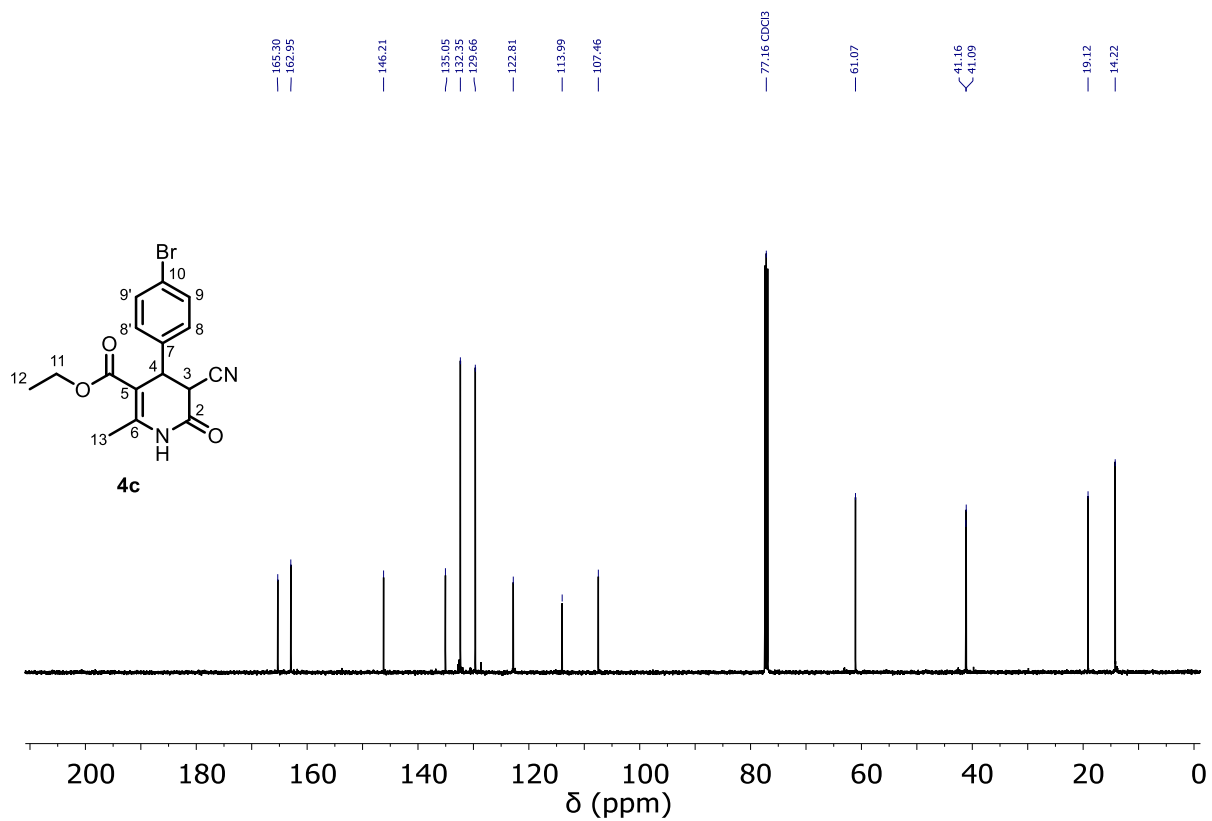
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) del compuesto **3r**.



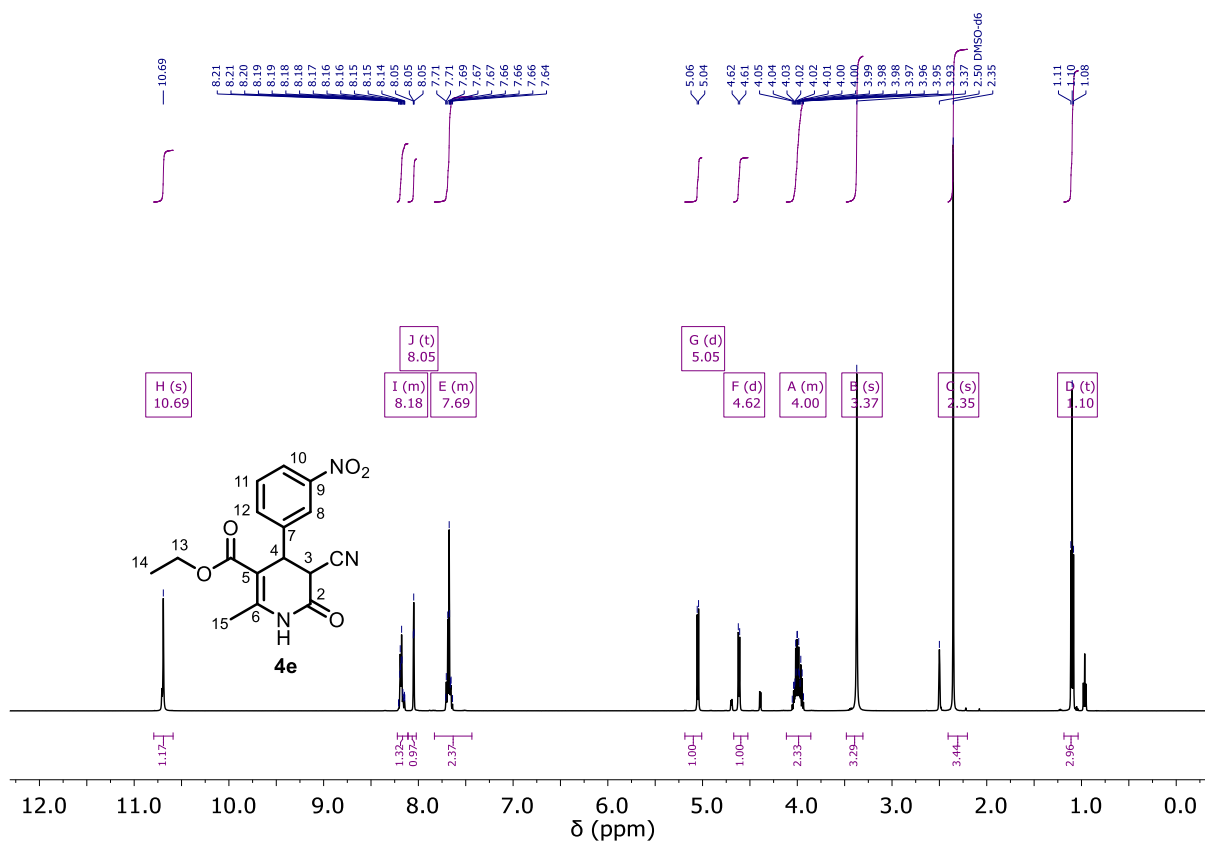
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) del compuesto **3r**.



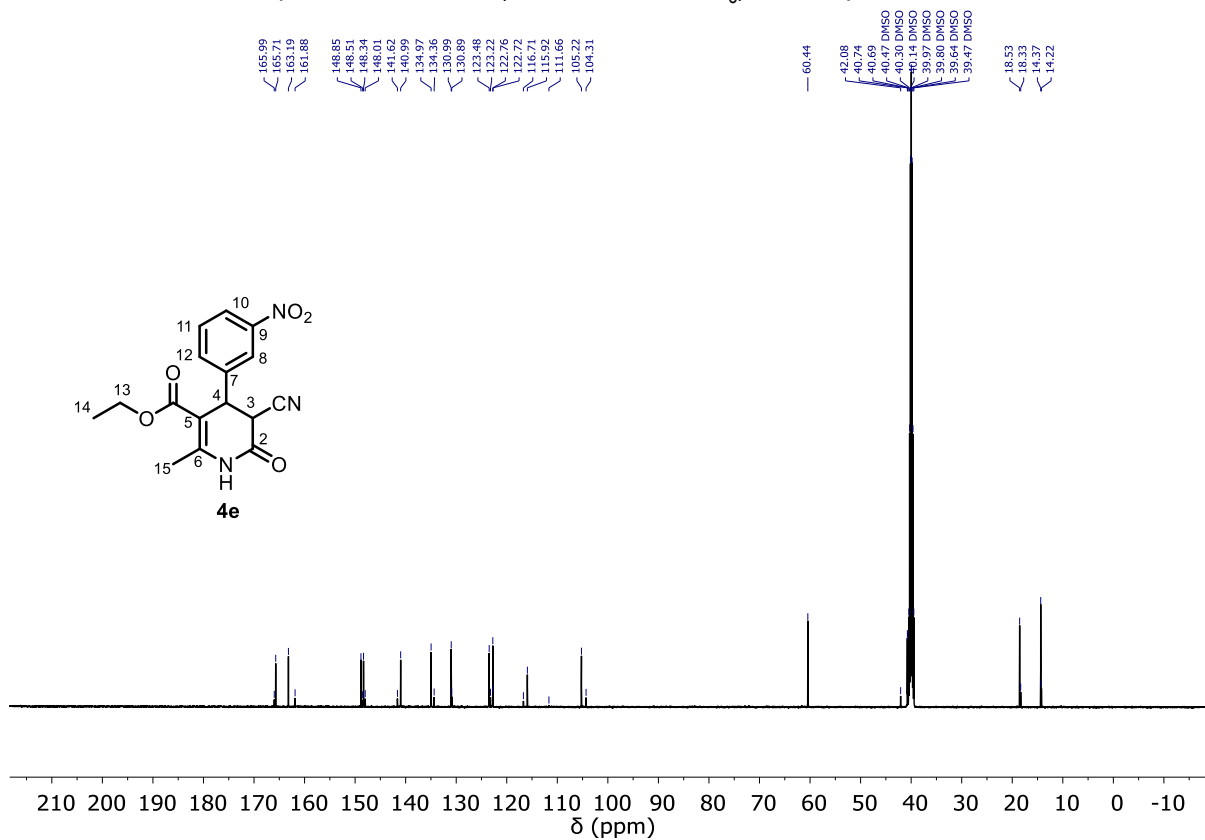
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **4c**.



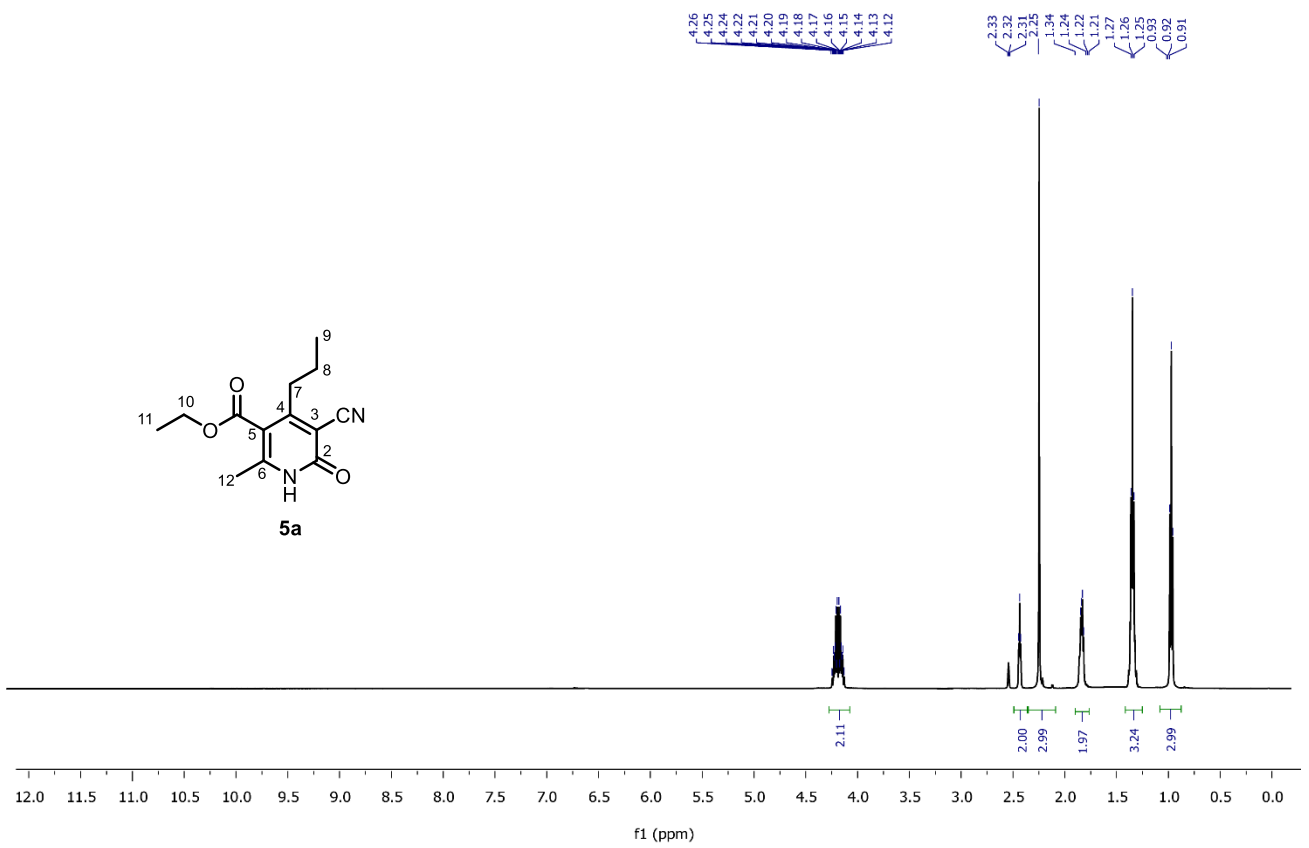
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **4c**.



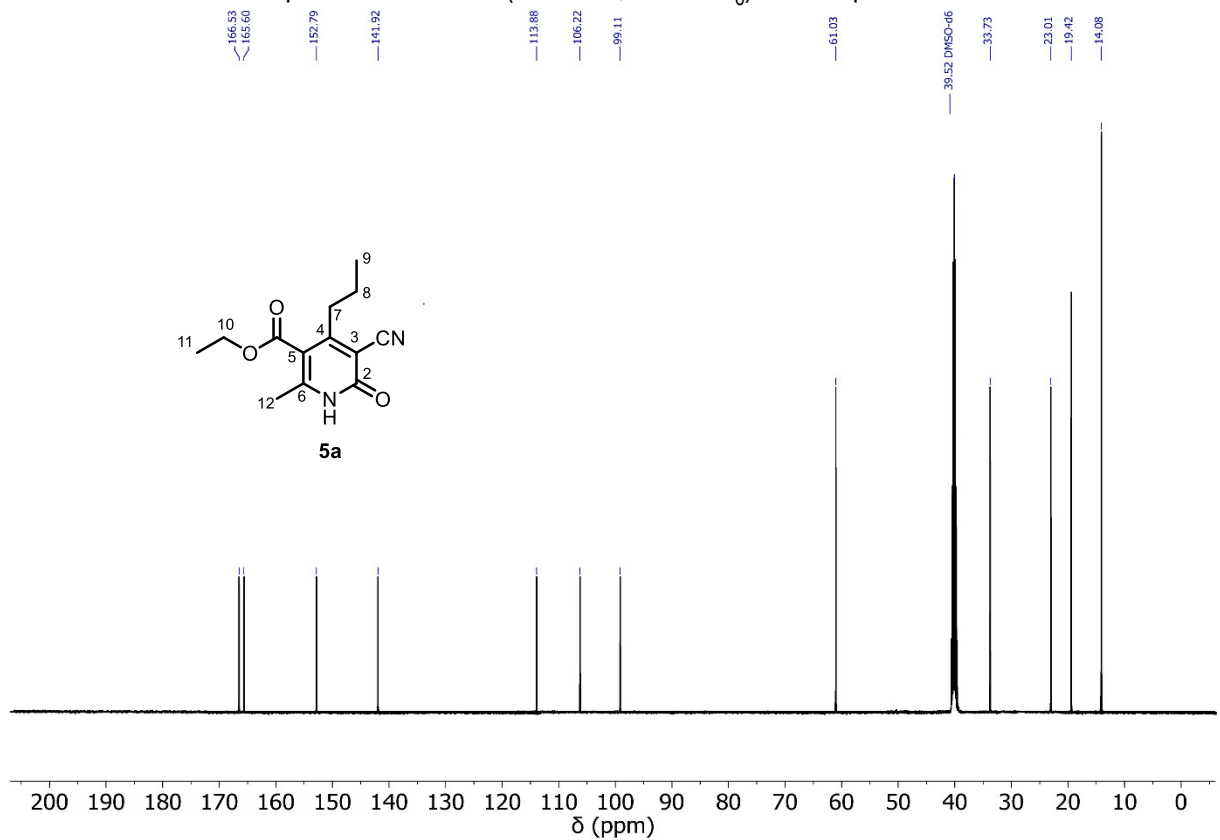
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) del compuesto **4e**.



Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) del compuesto **4e**.

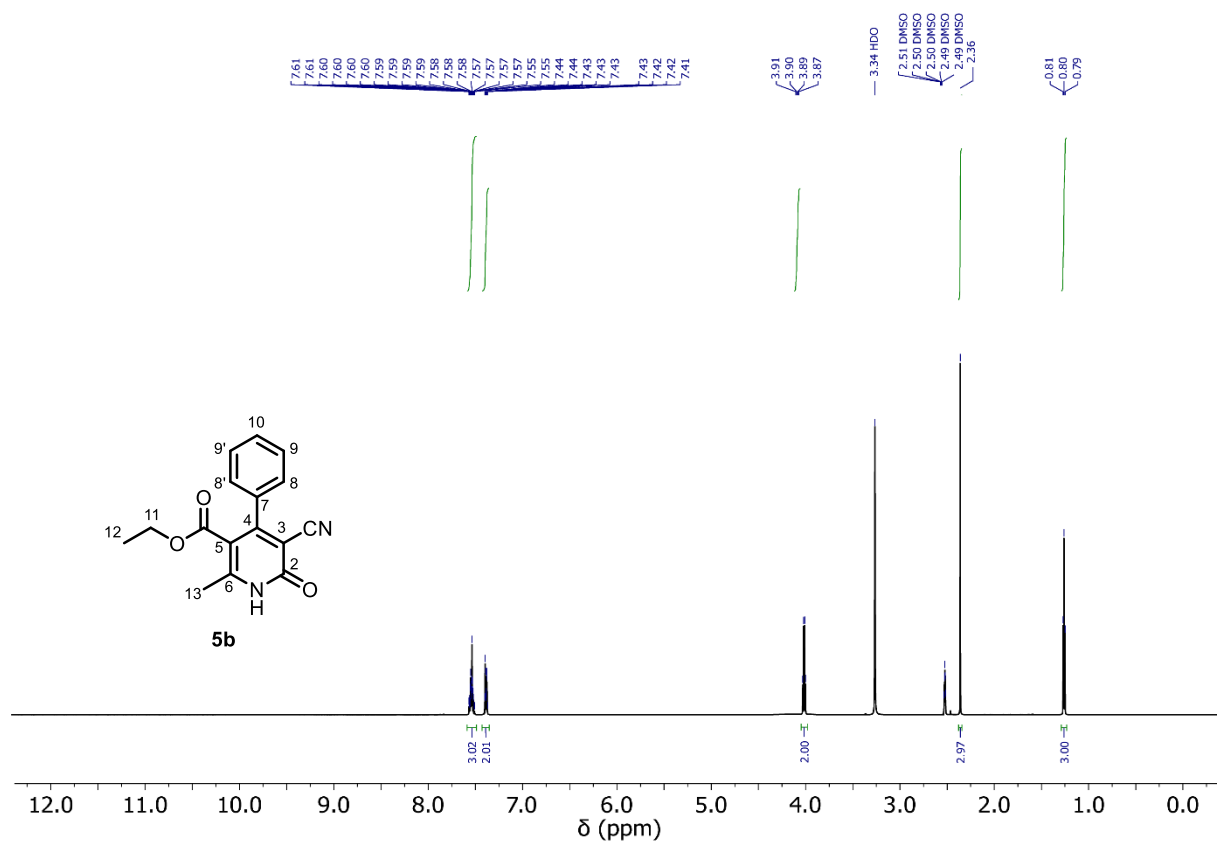


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) del compuesto **5a**.

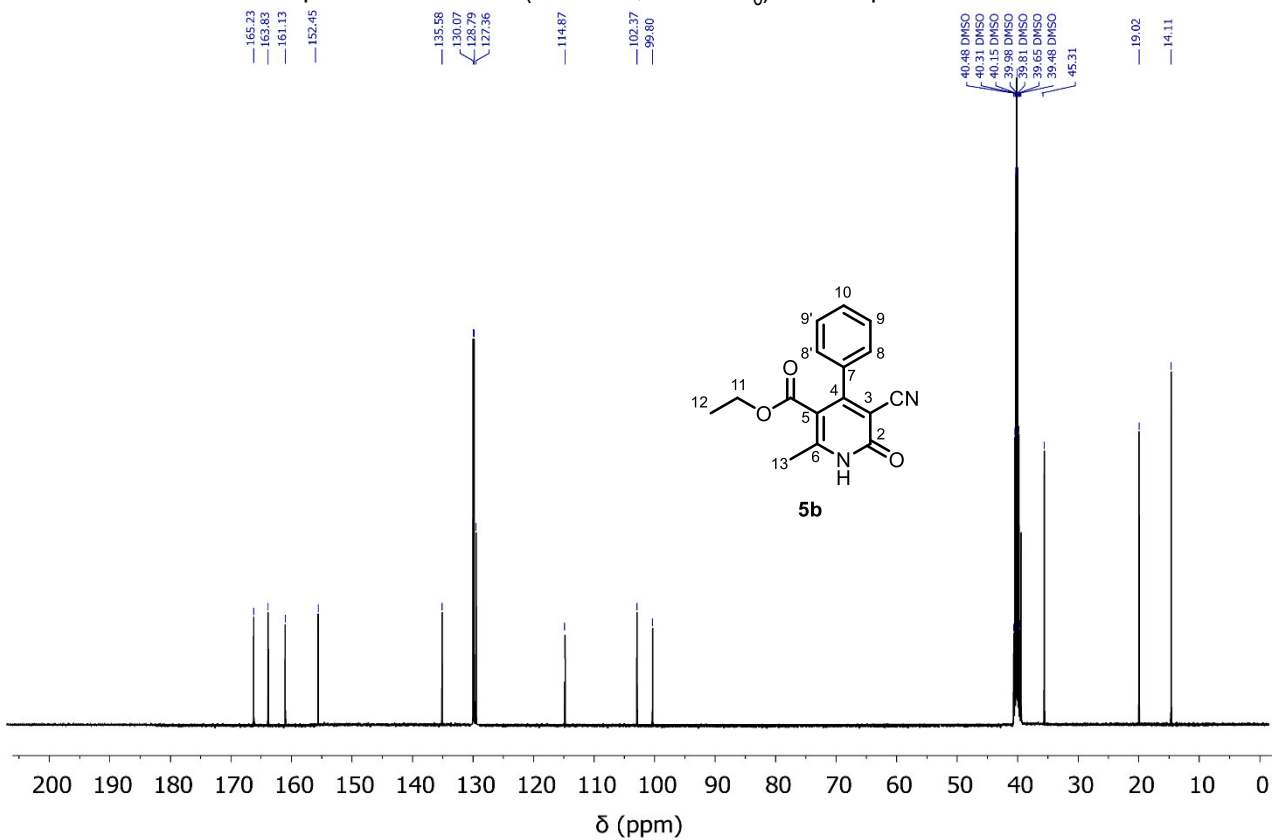


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) del compuesto **5a**.

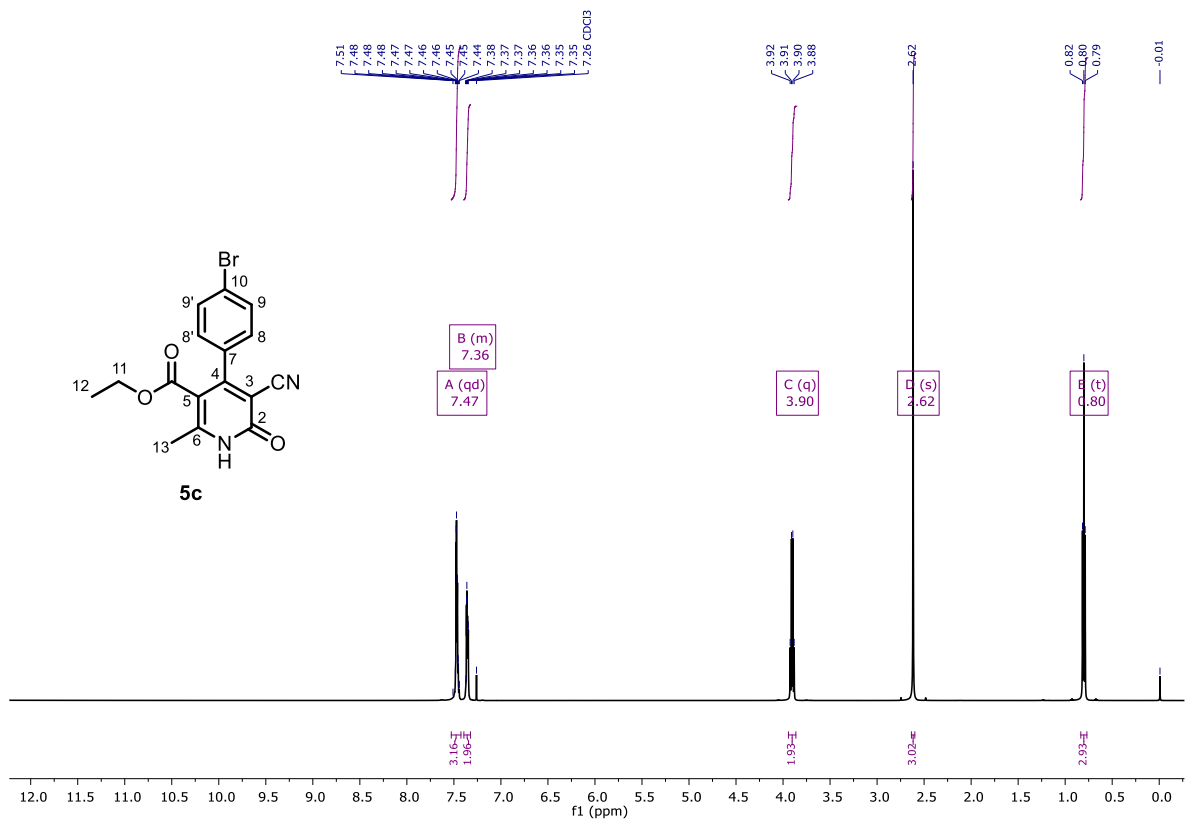




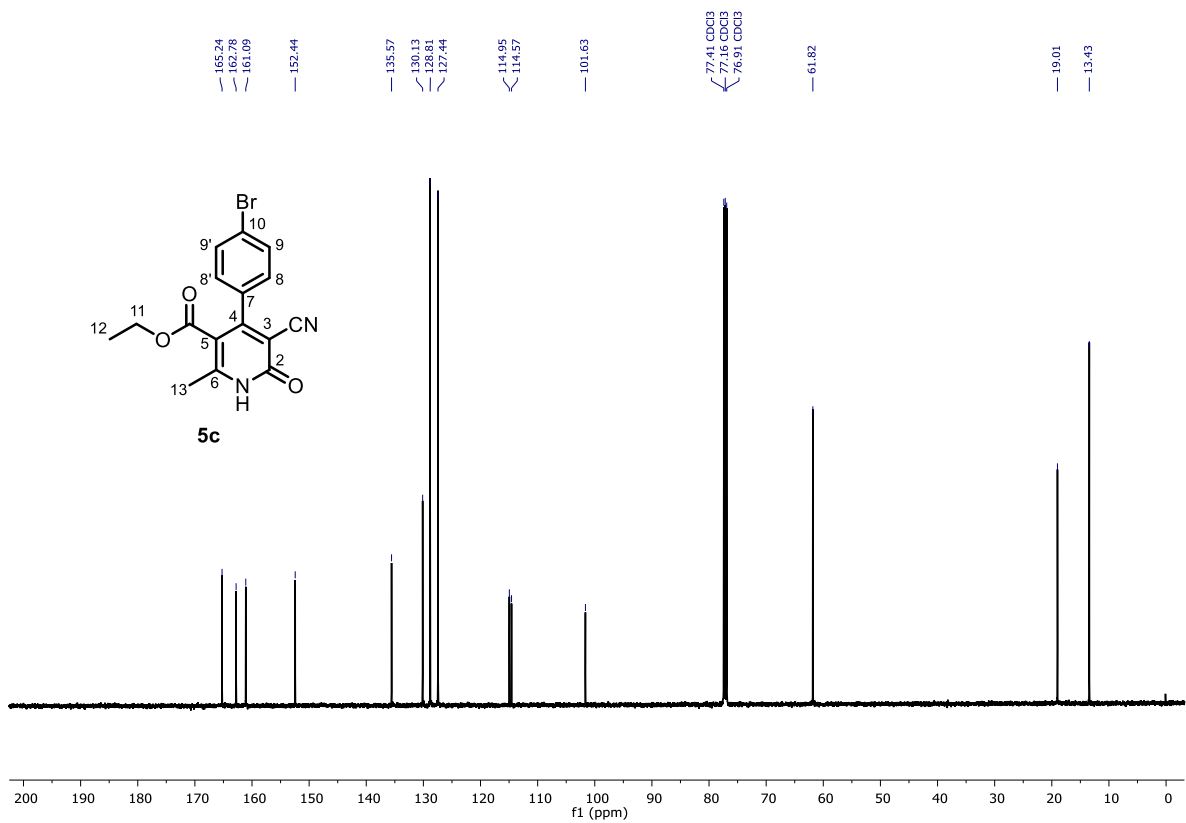
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) del compuesto **5b**.



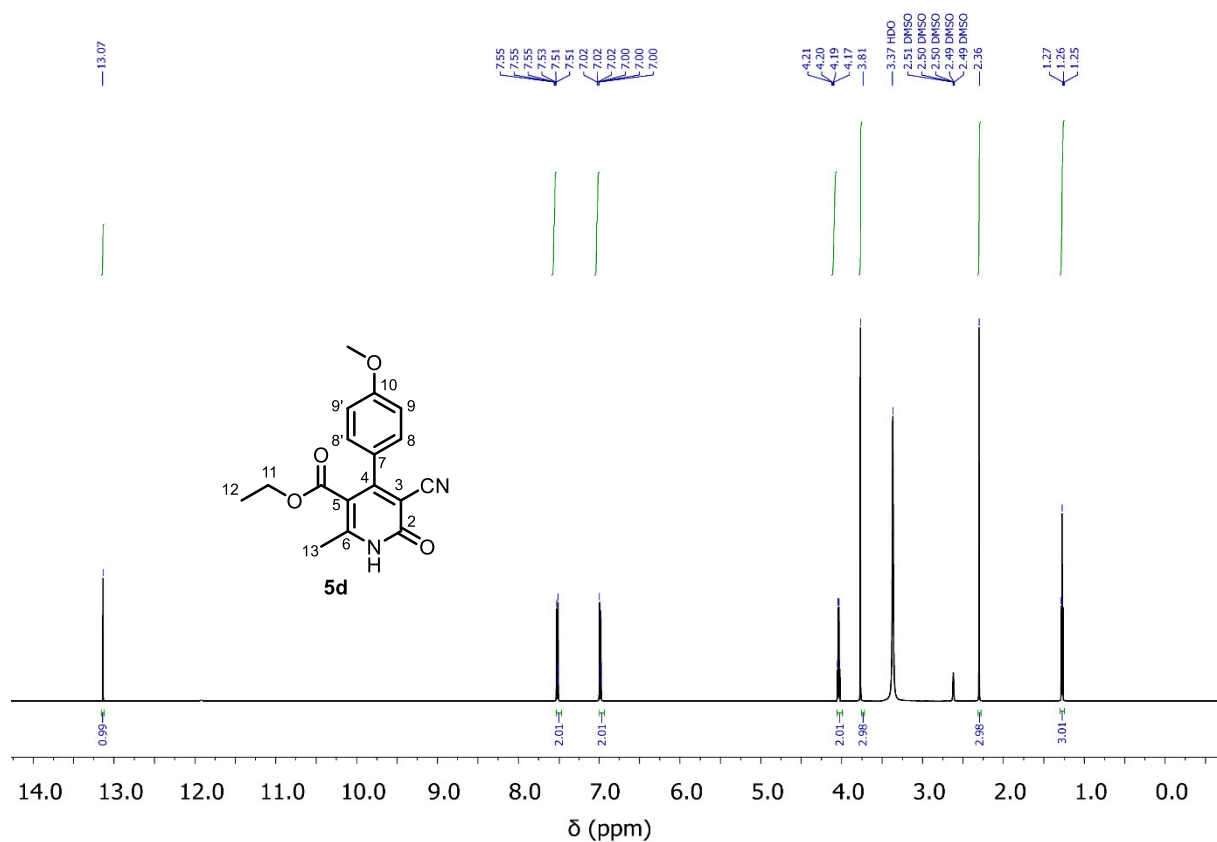
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) del compuesto **5b**.



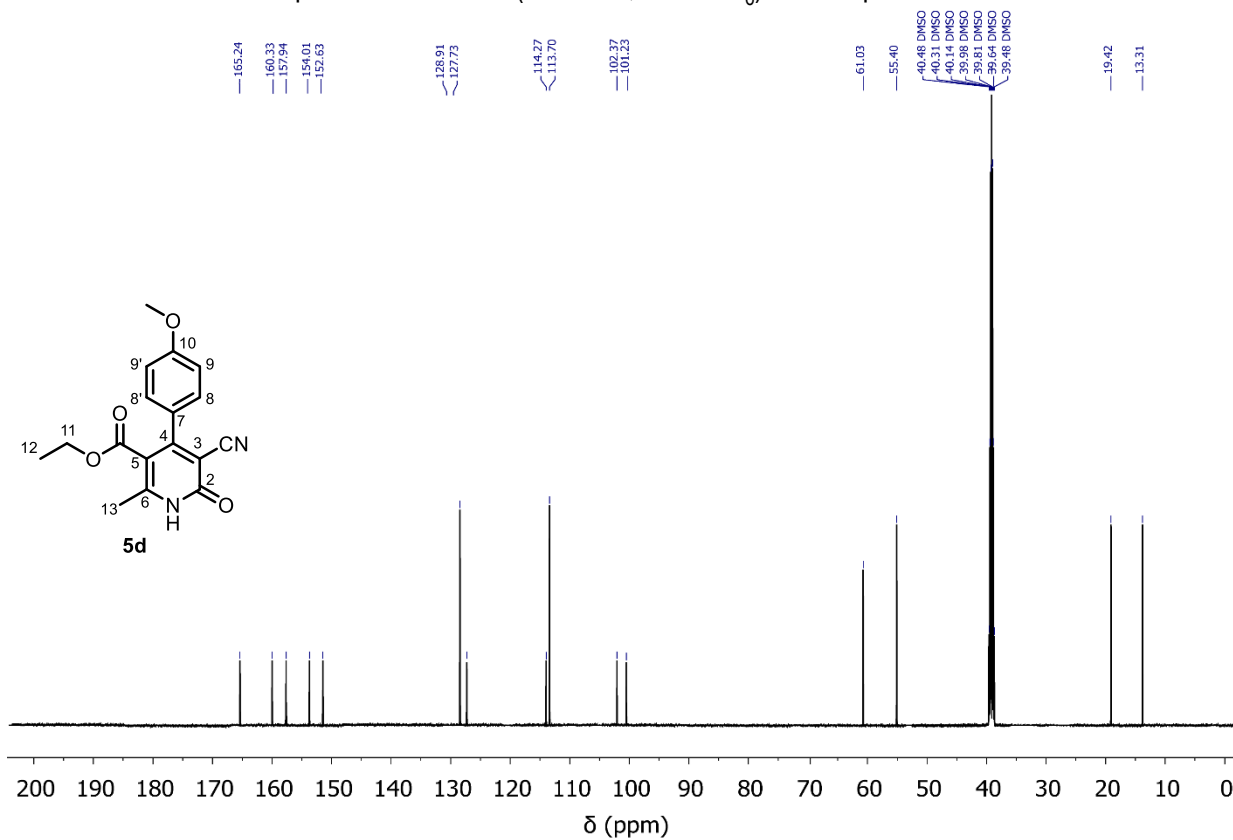
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **5c**.



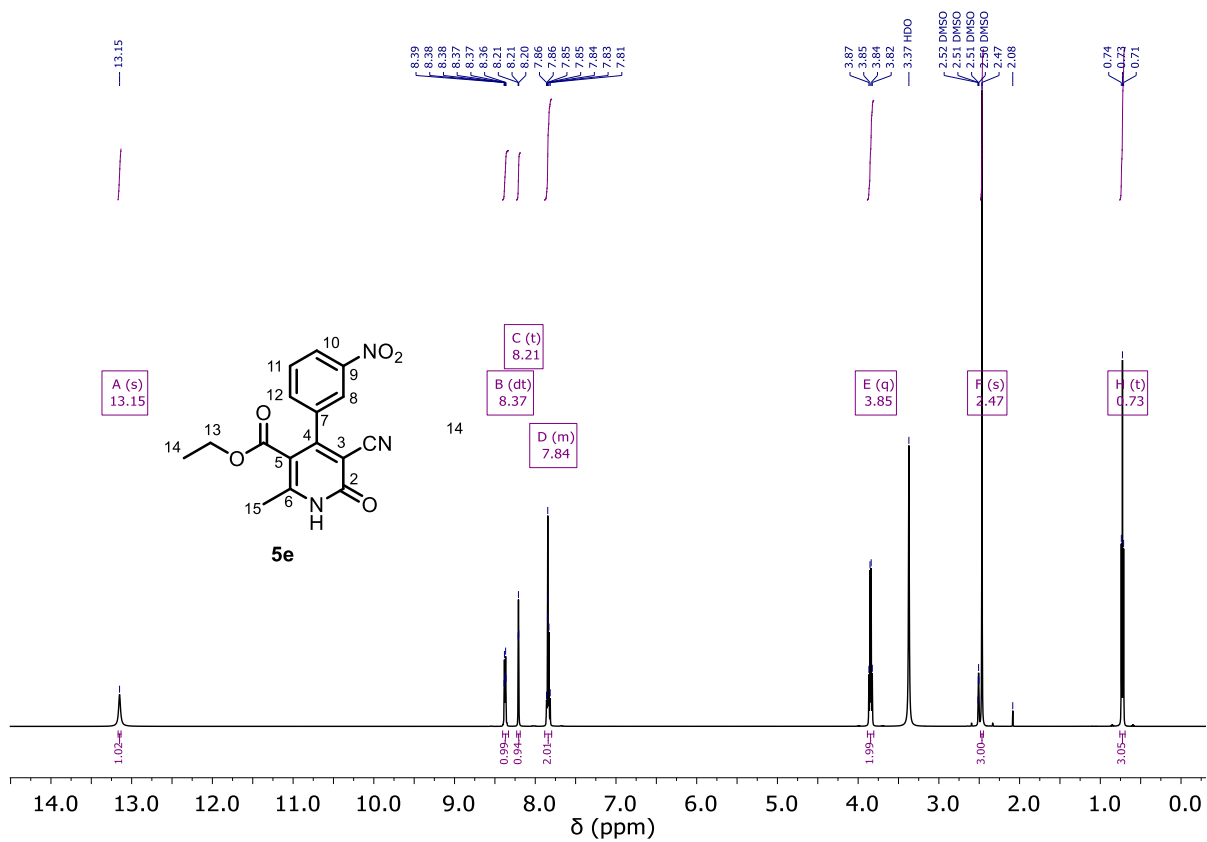
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **5c**.



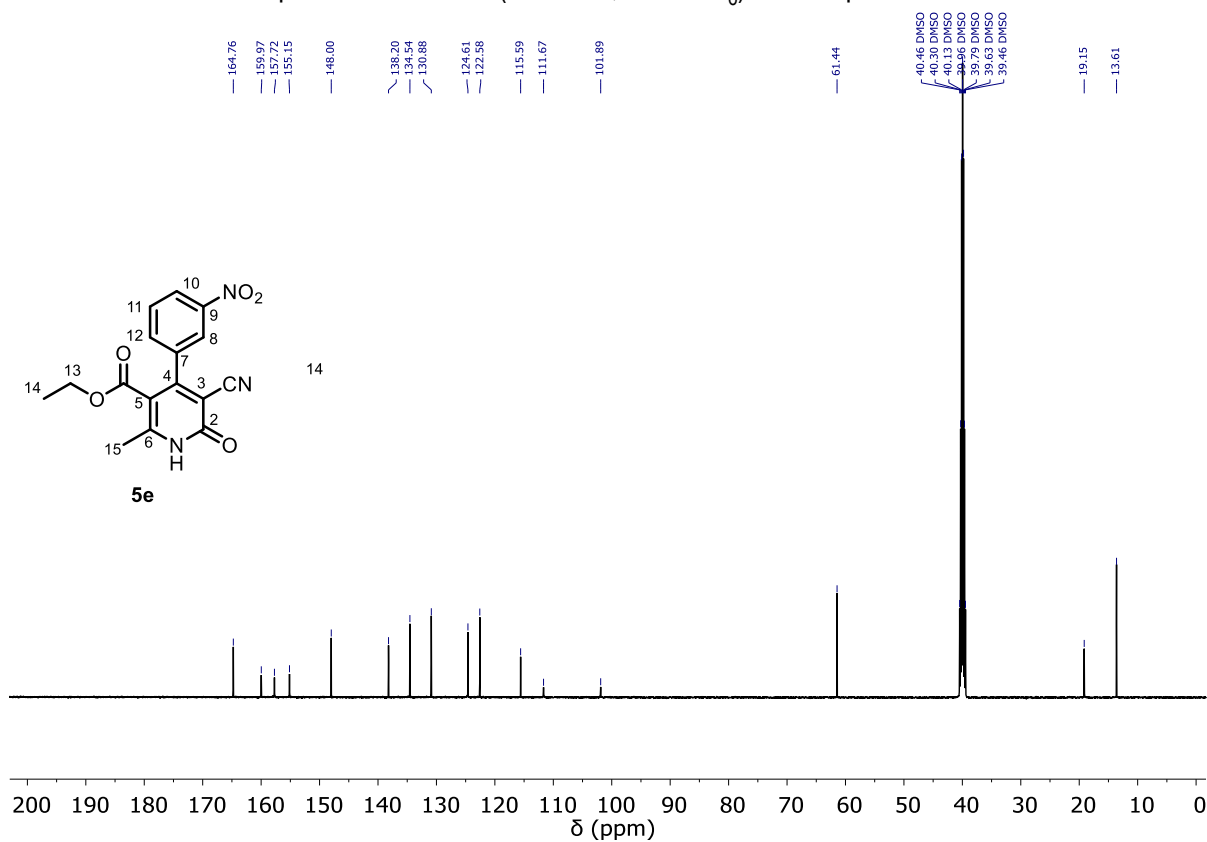
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) del compuesto **5d**.



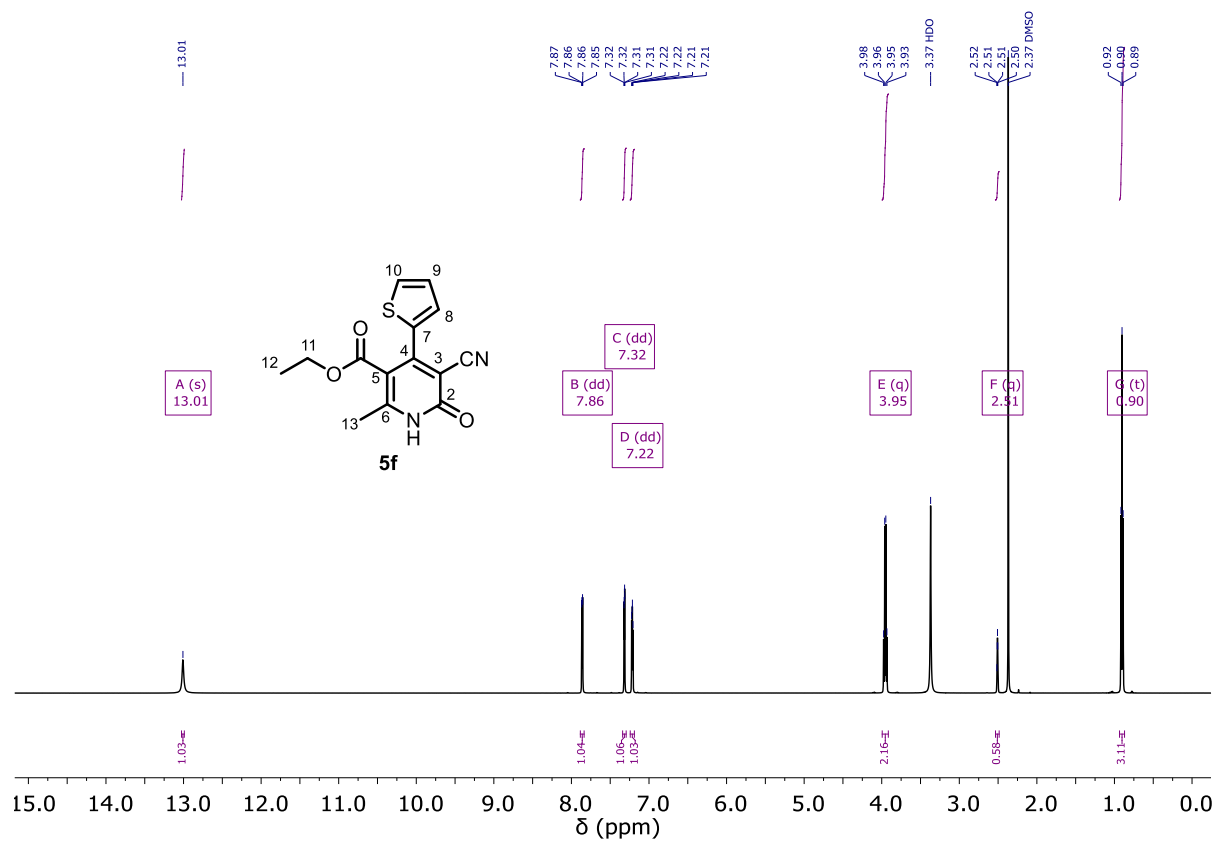
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) del compuesto **5d**.



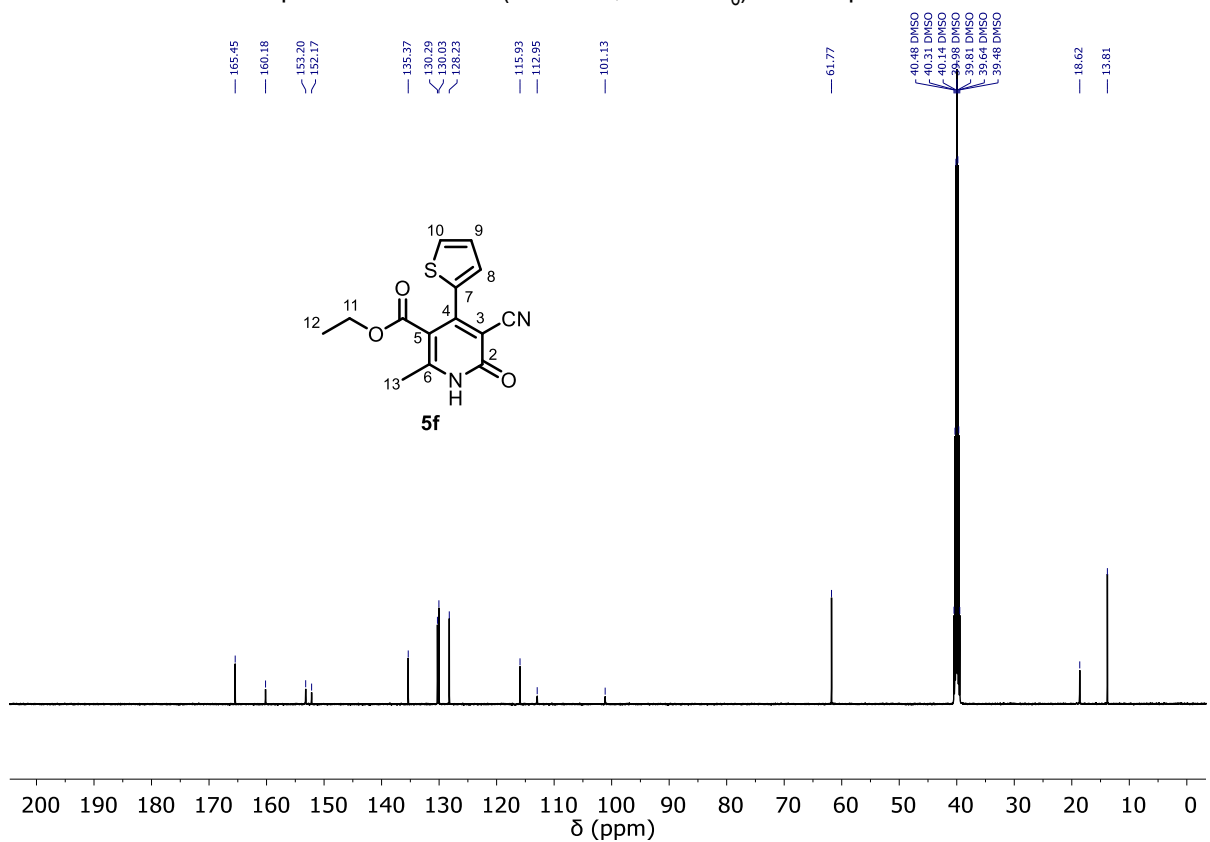
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) del compuesto **5e**.



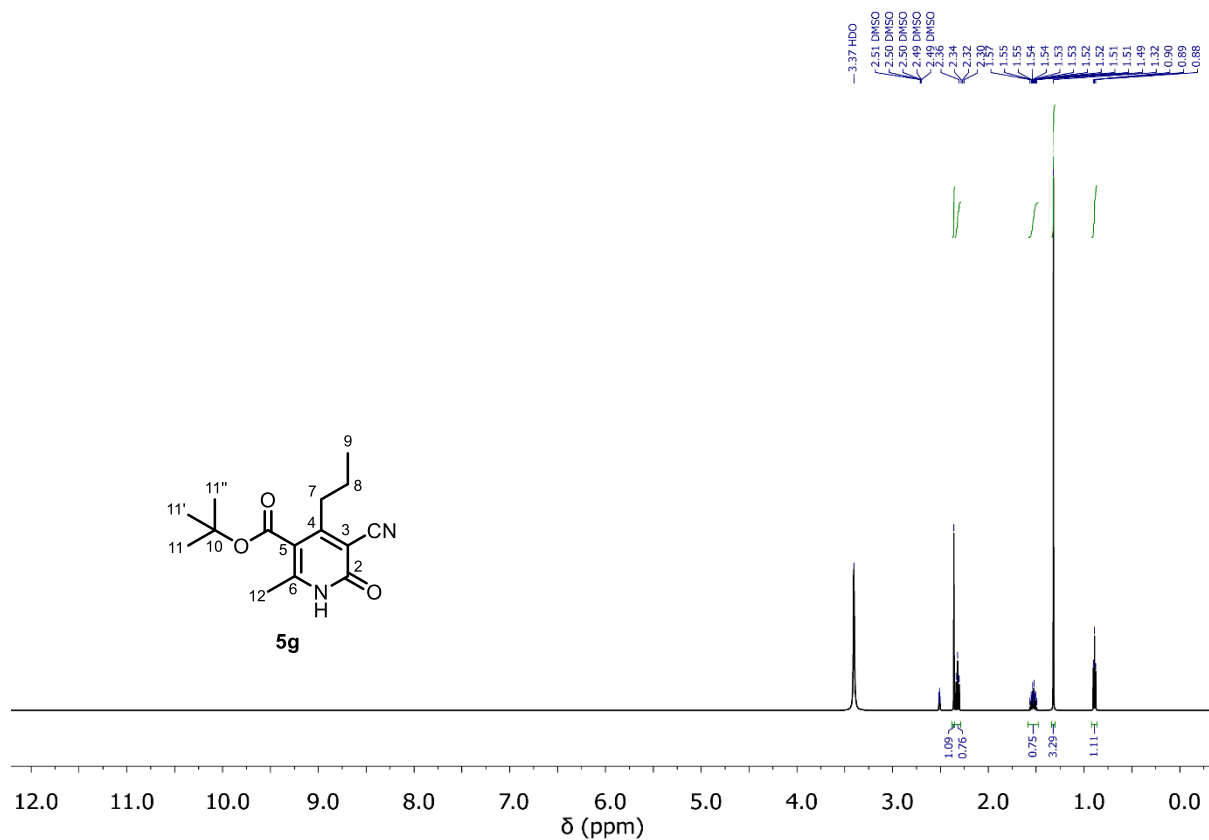
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) del compuesto **5e**.



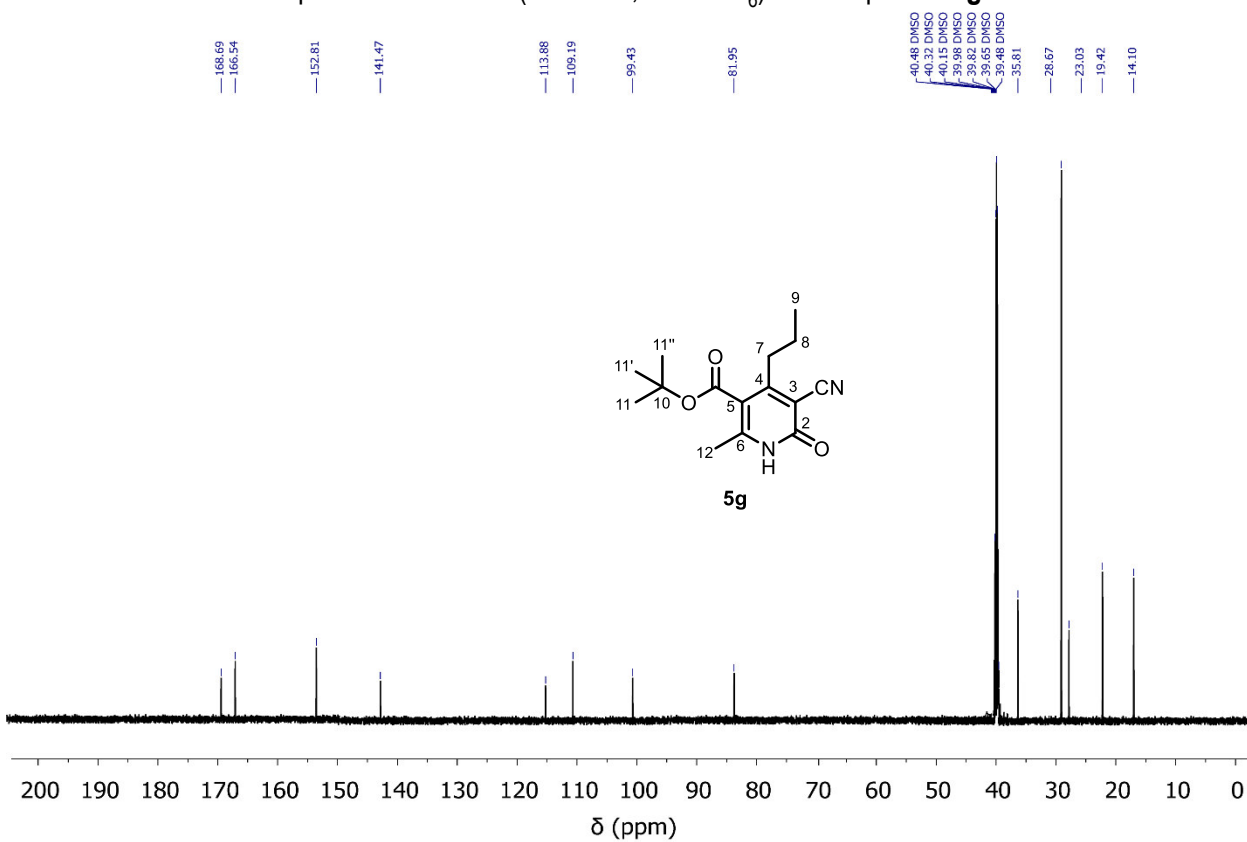
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) del compuesto **5f**.



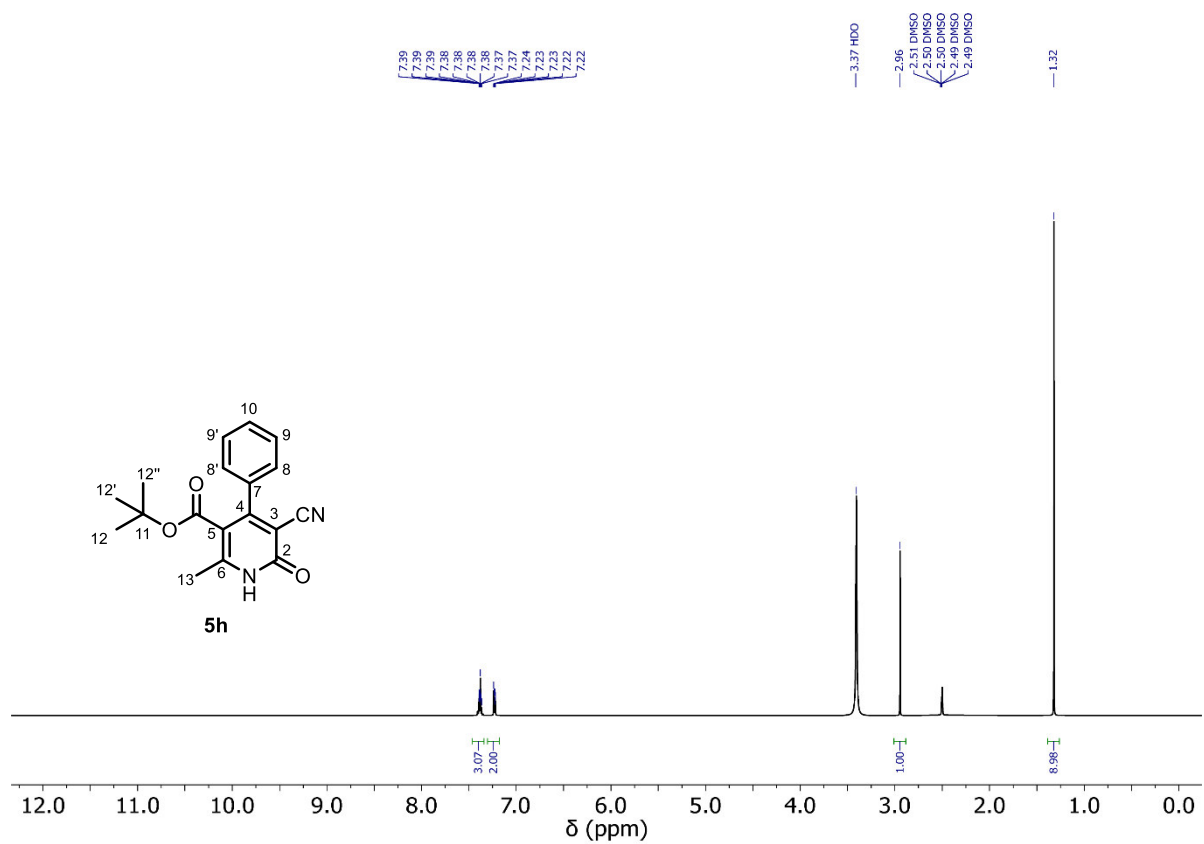
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) del compuesto **5f**



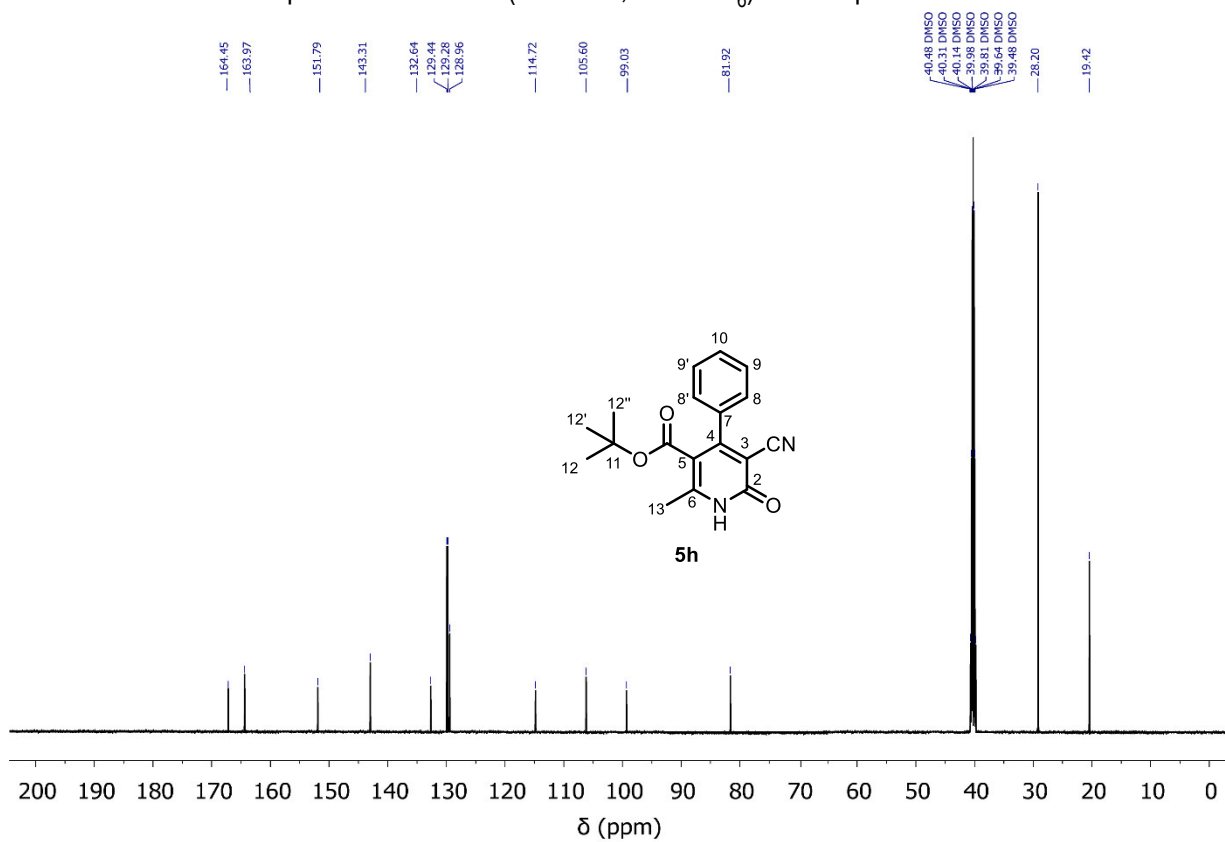
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) del compuesto **5g**.



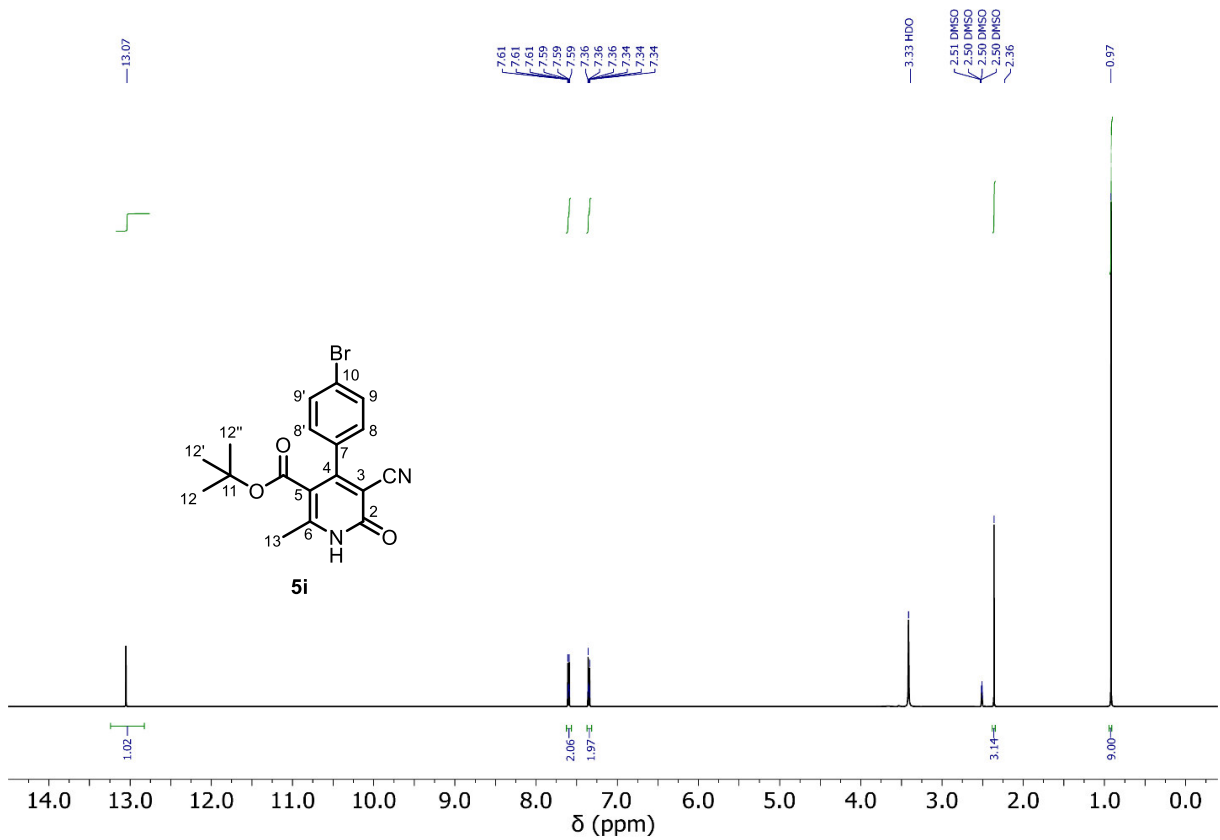
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) del compuesto **5g**.



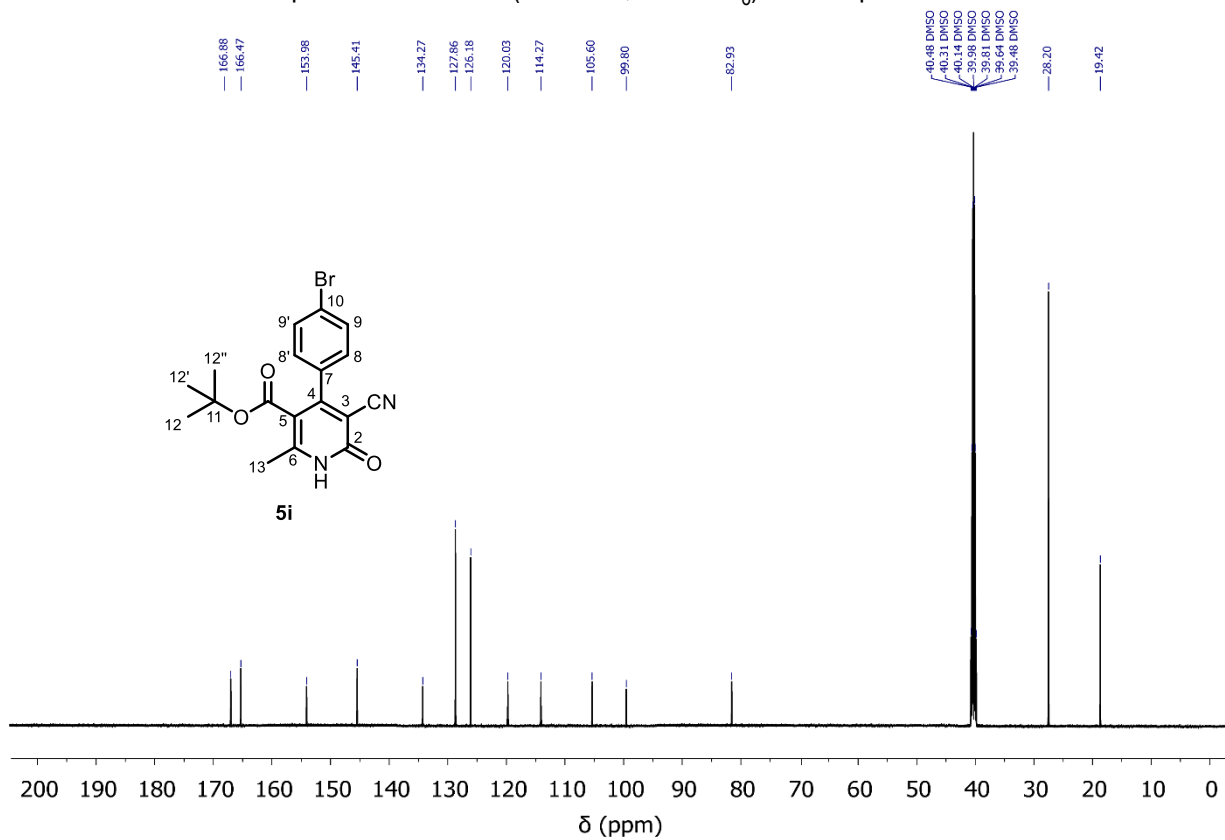
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) del compuesto **5h**.



Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) del compuesto **5h**.

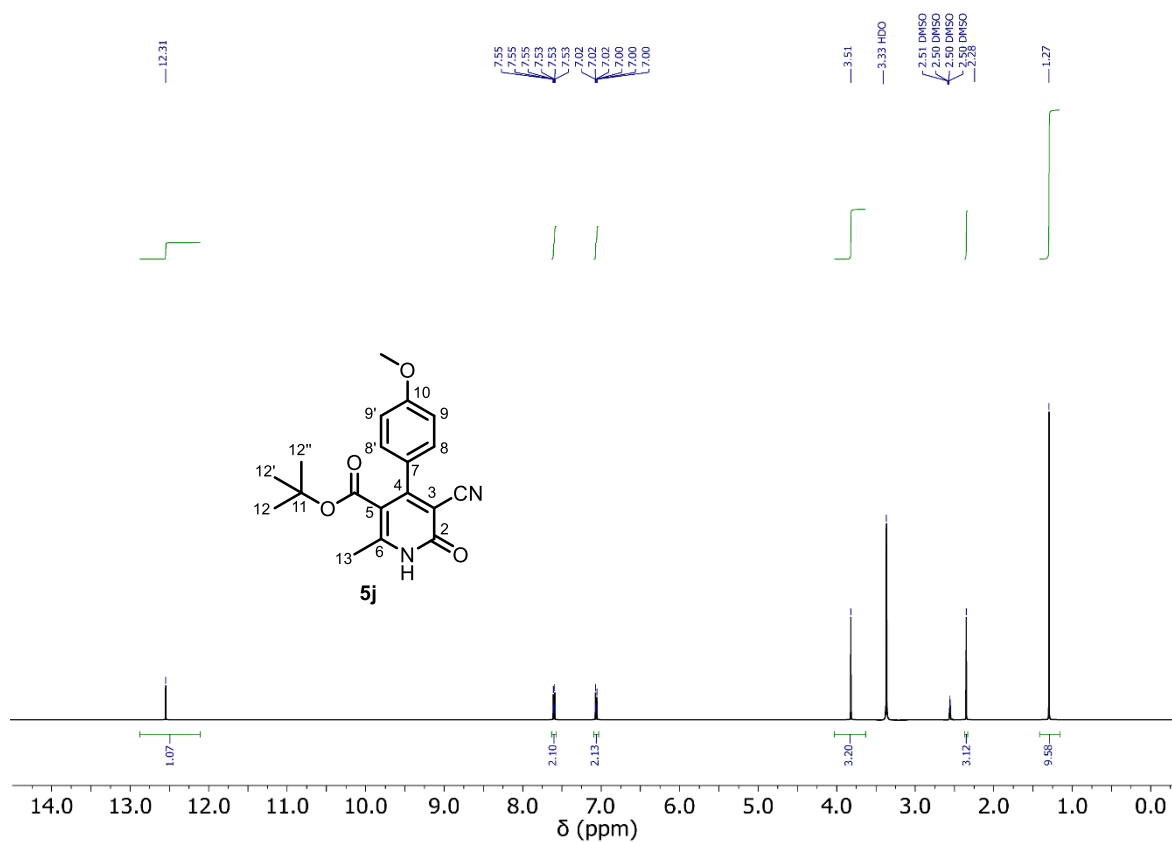


Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) del compuesto **5i**.

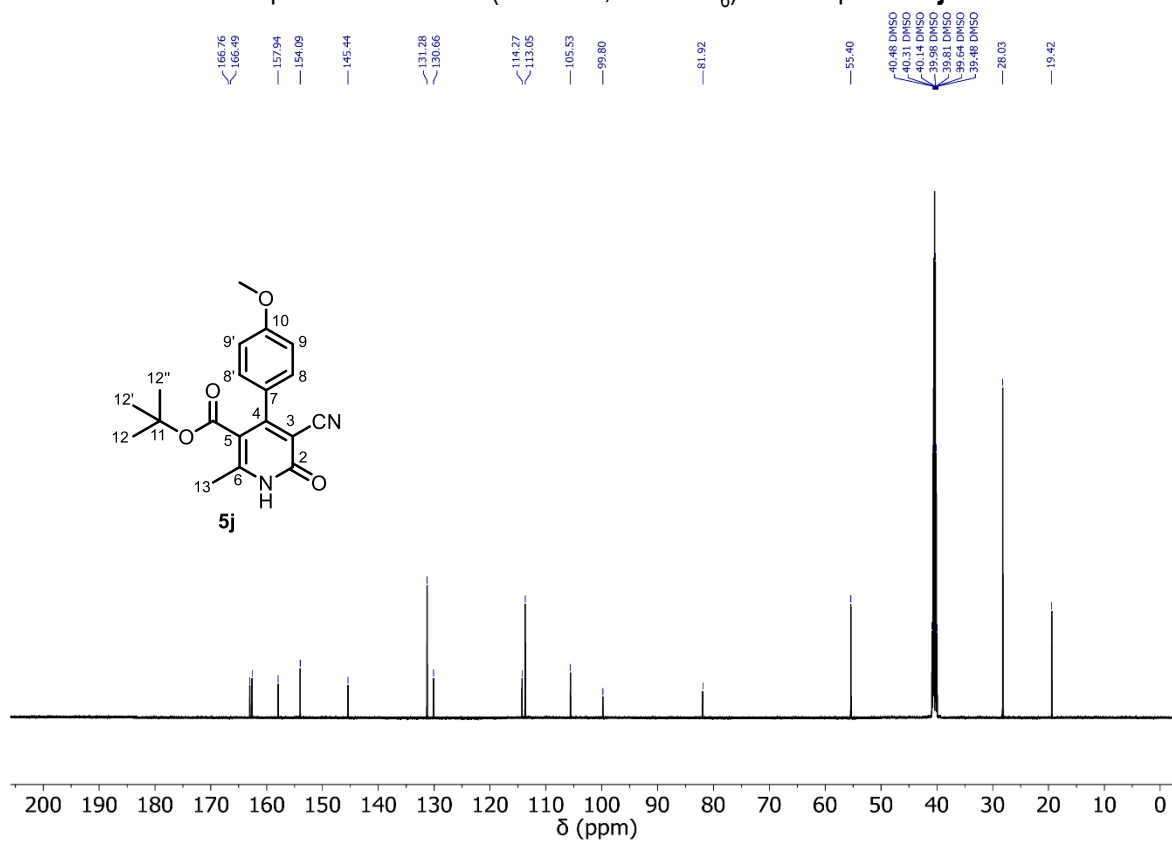


Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) del compuesto **5i**.

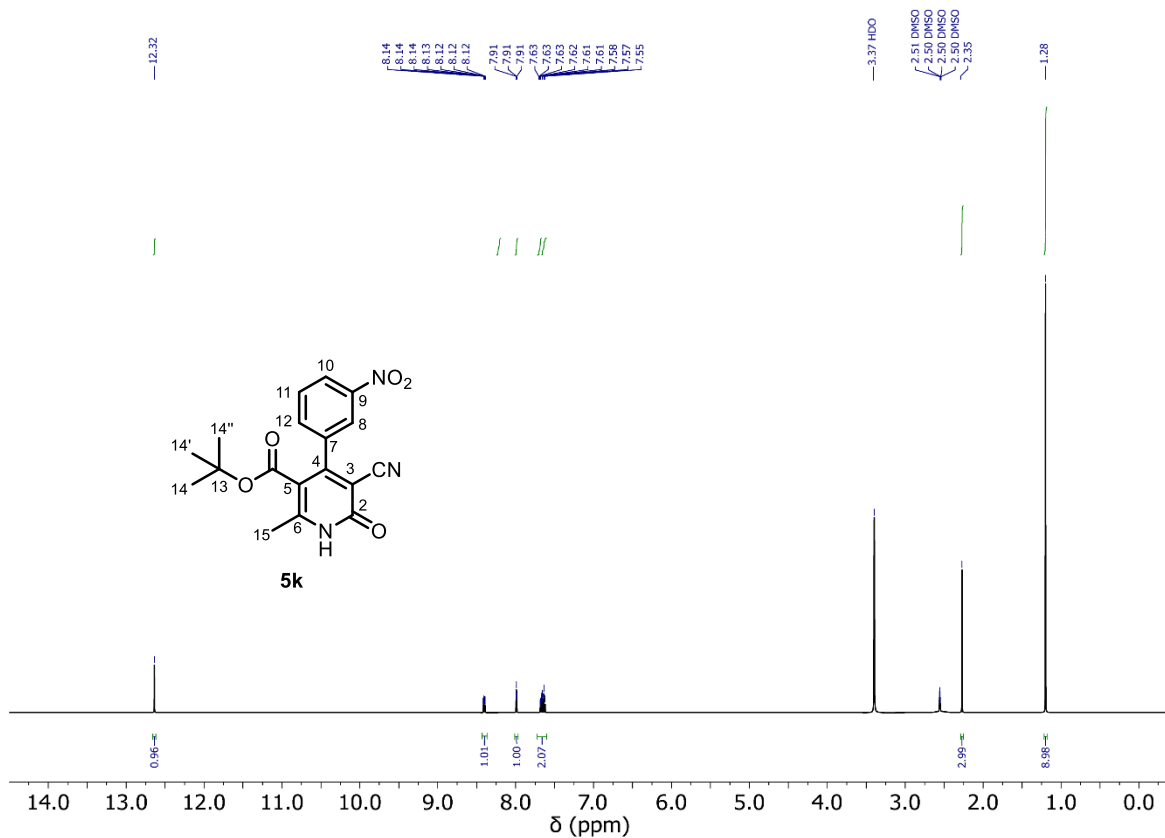




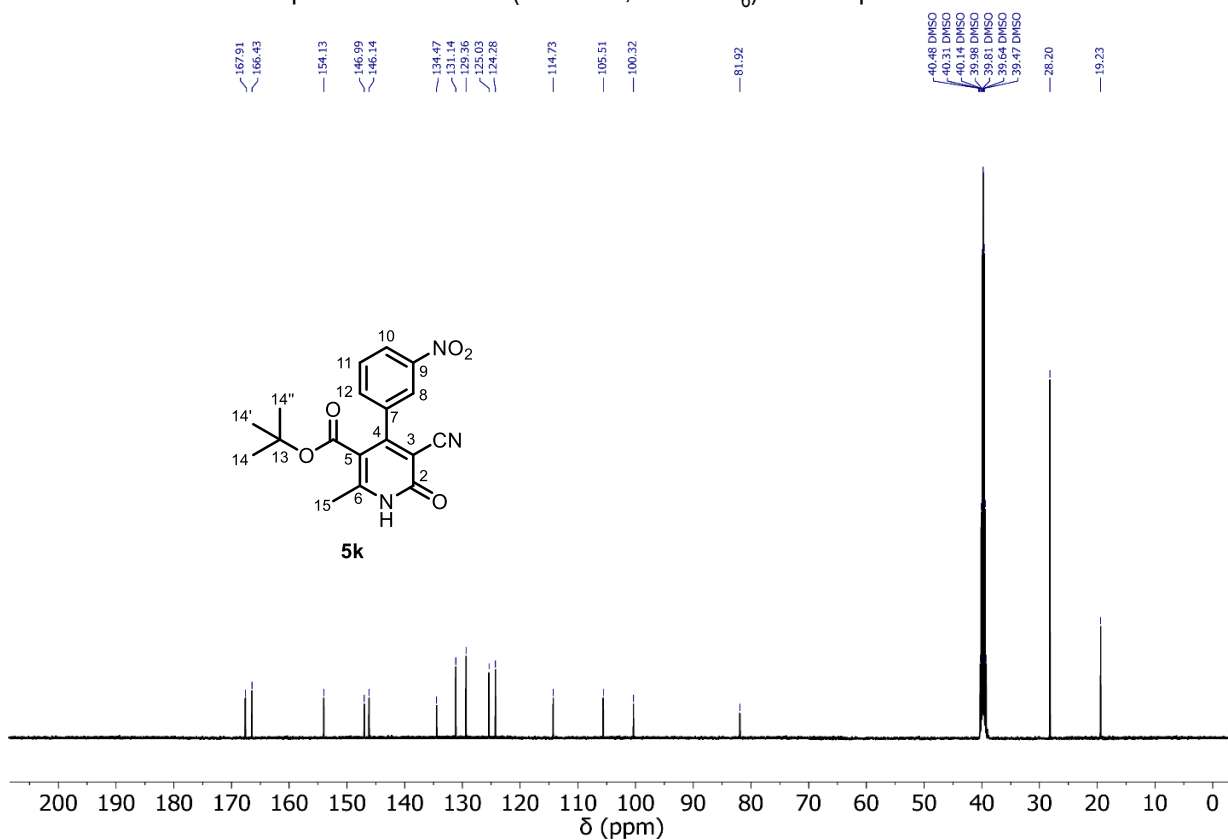
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) del compuesto **5j**.



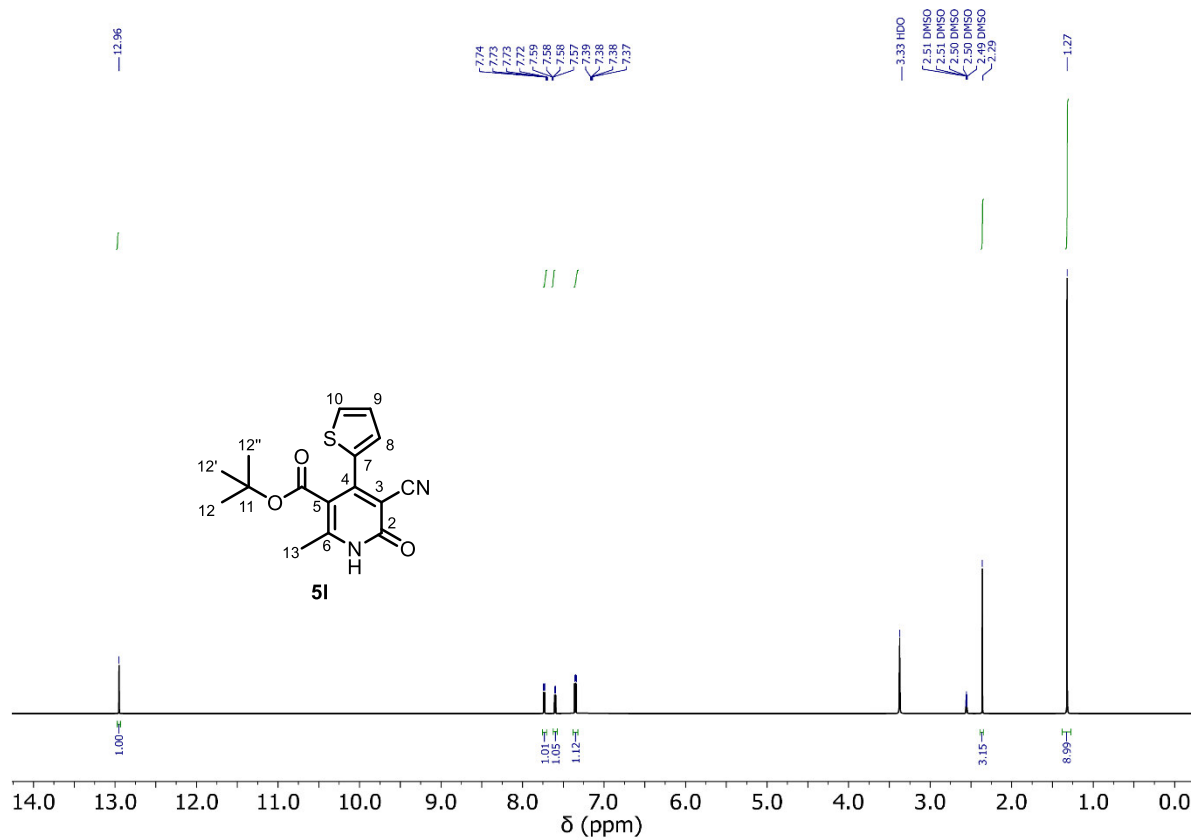
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) del compuesto **5j**.



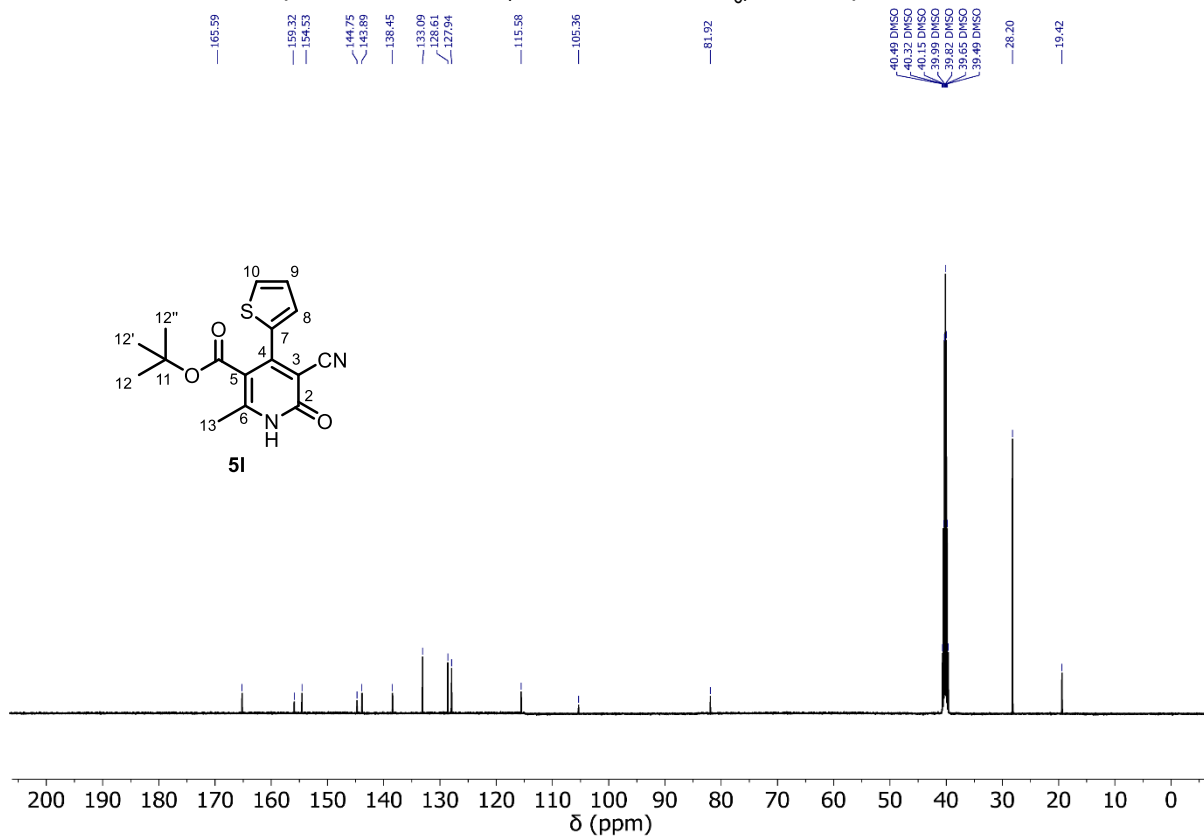
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) del compuesto **5k**.



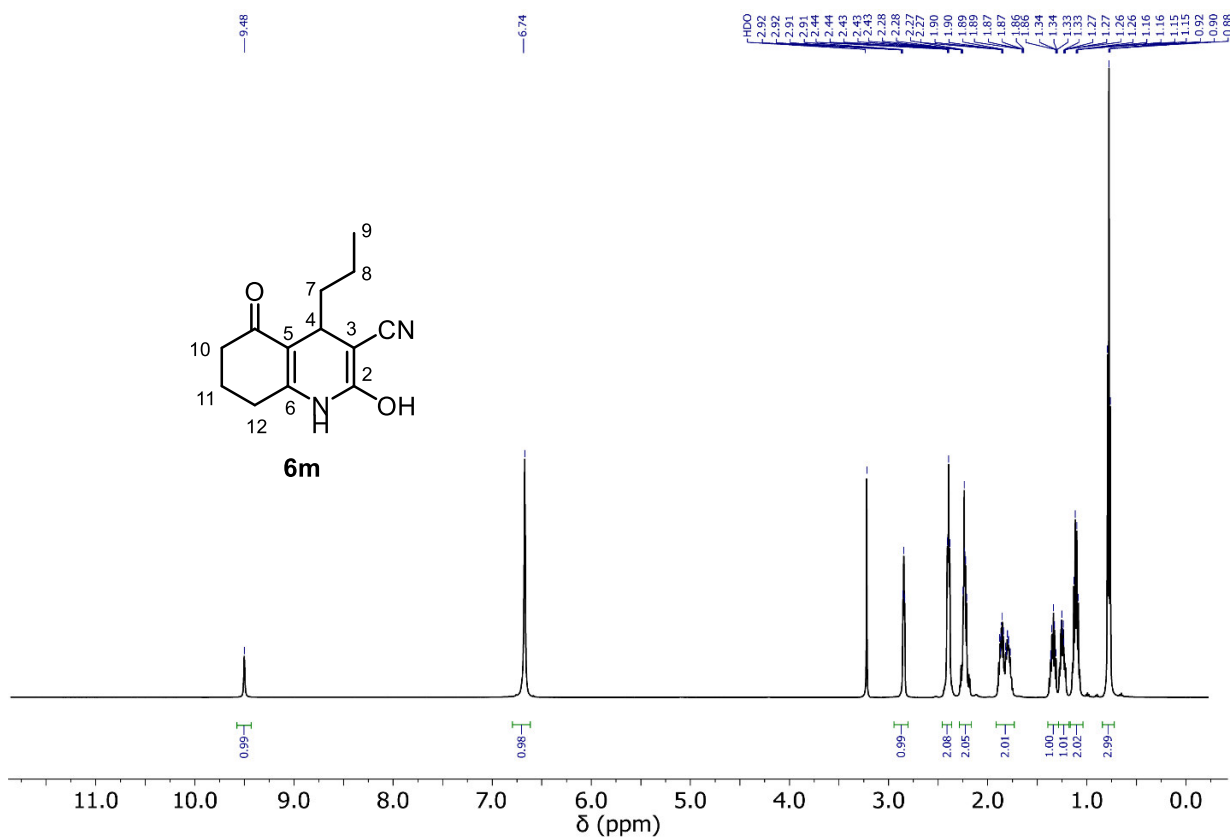
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) del compuesto **5k**.



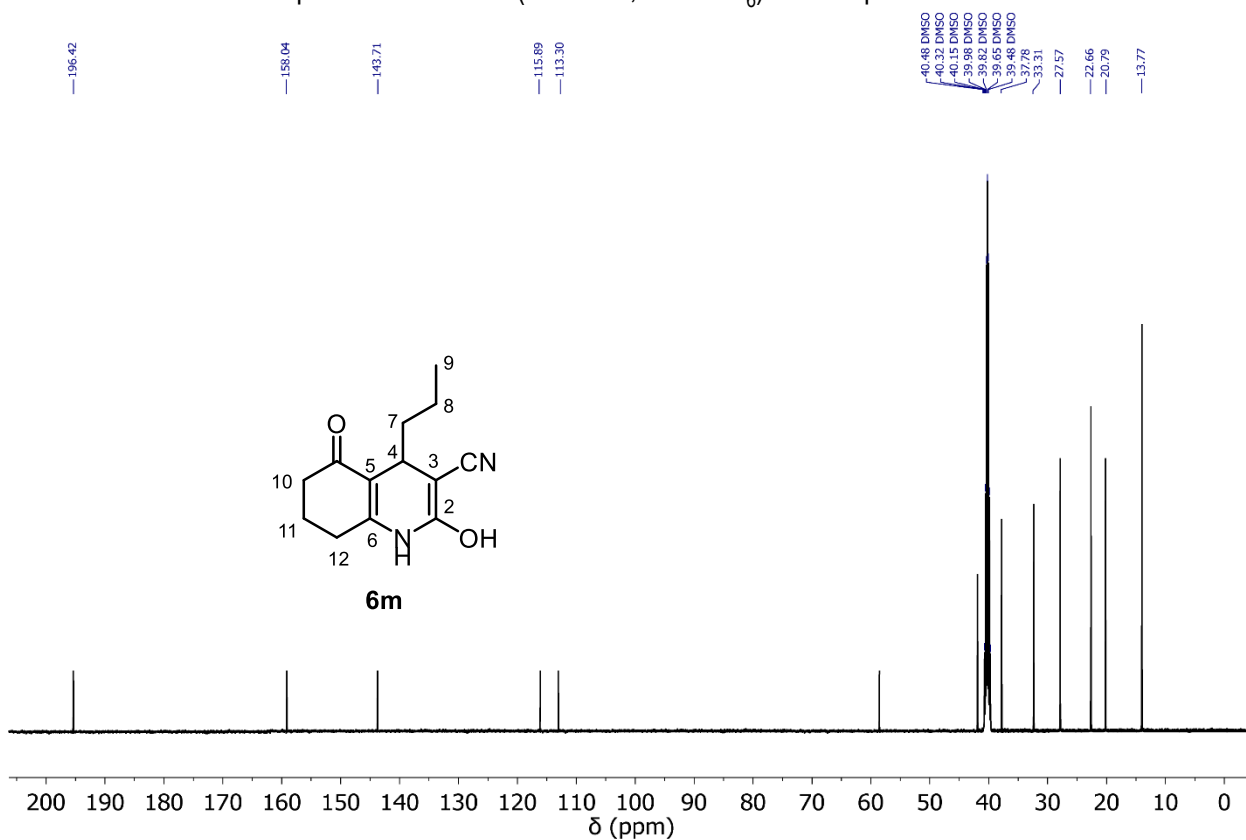
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) del compuesto **5I**.



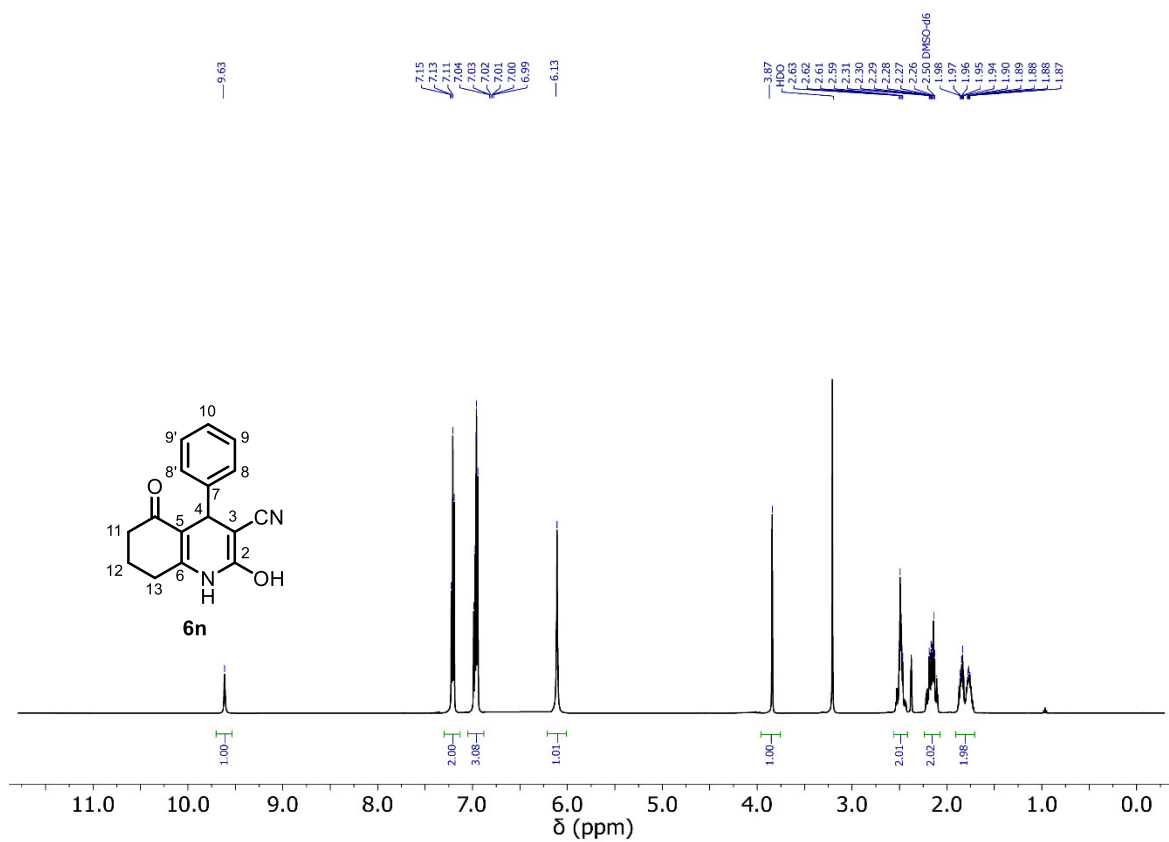
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) del compuesto **5I**.



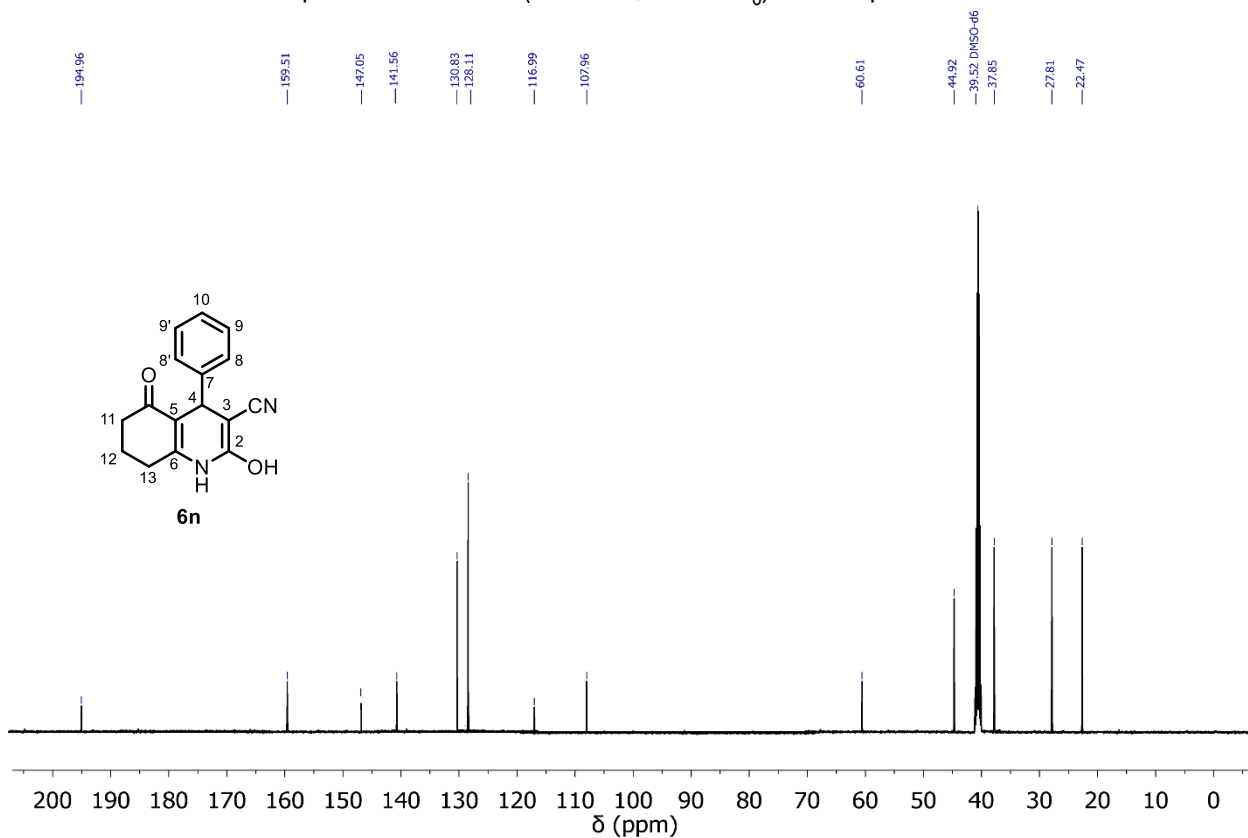
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) del compuesto **6m**.



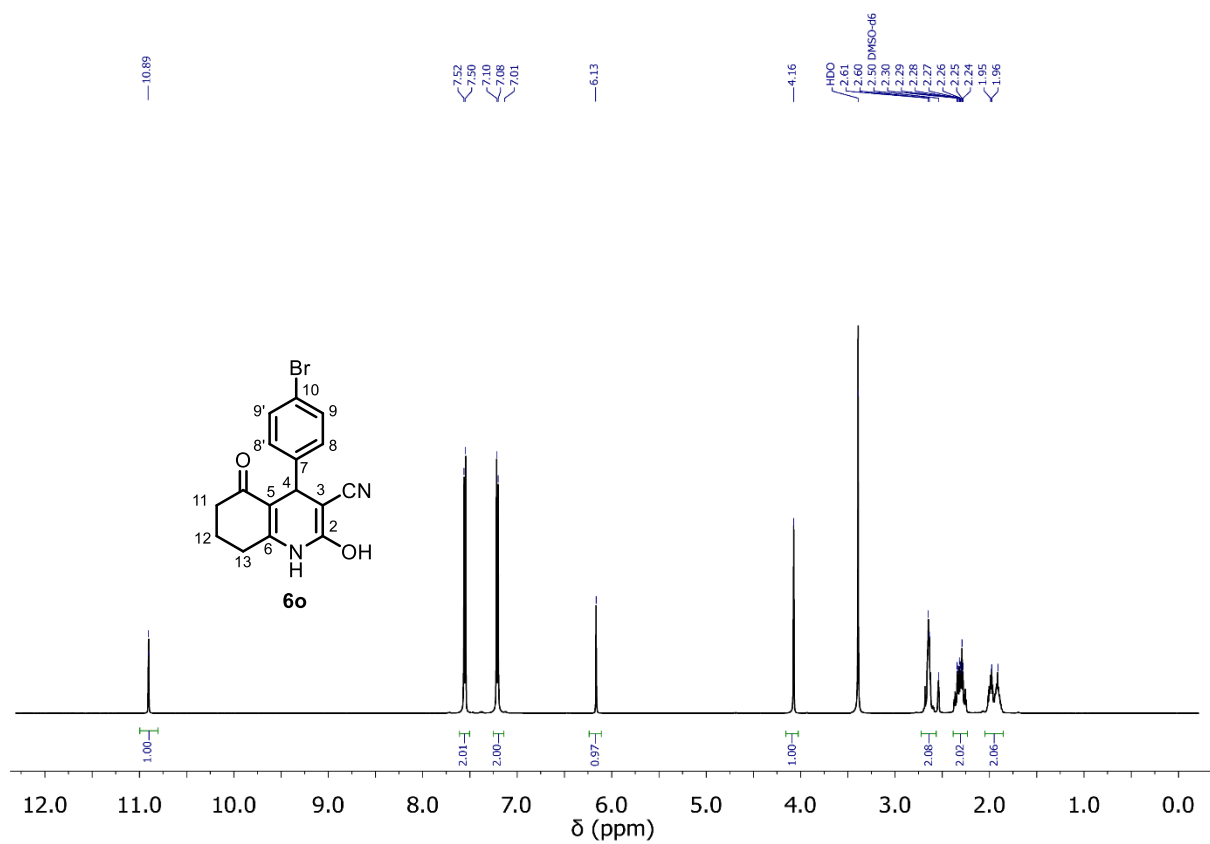
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) del compuesto **6m**.



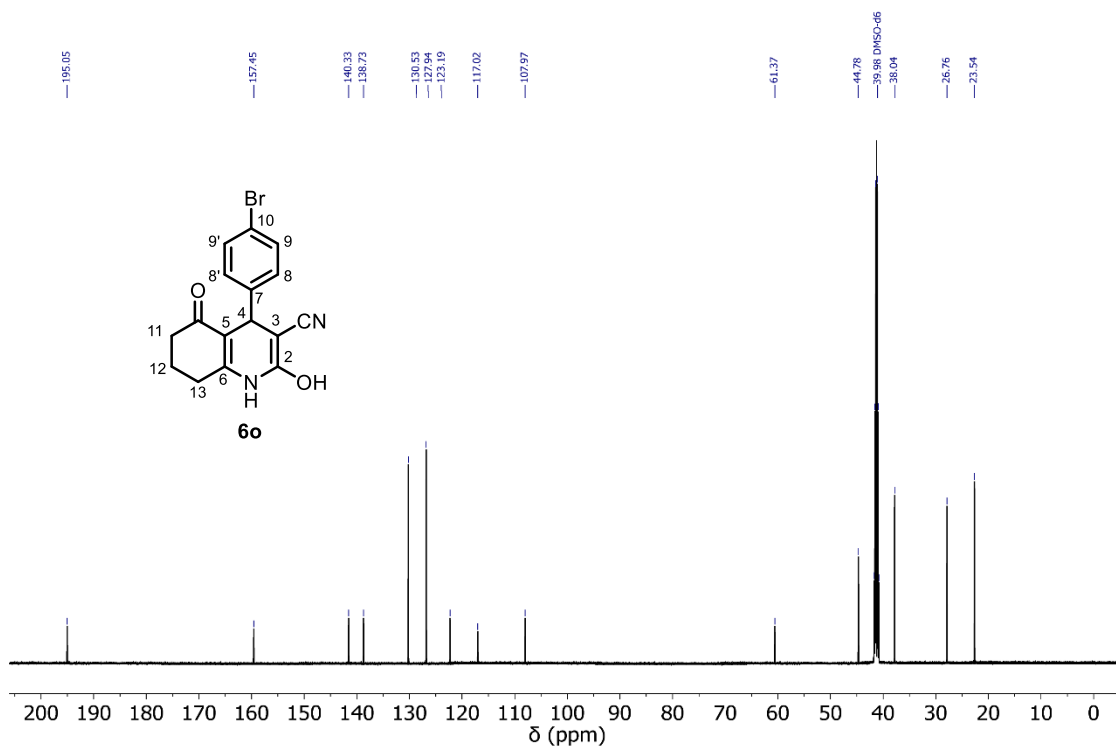
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) del compuesto **6n**.



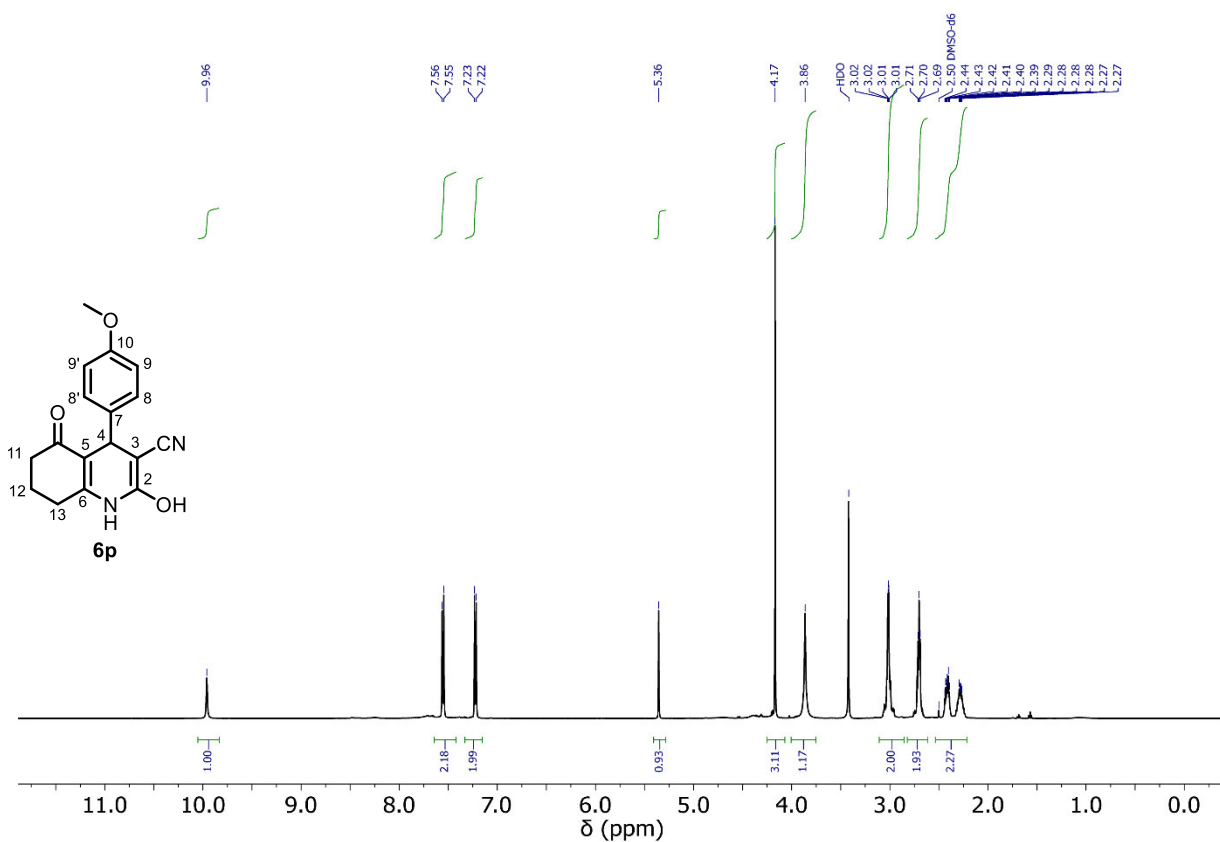
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) del compuesto **6n**.



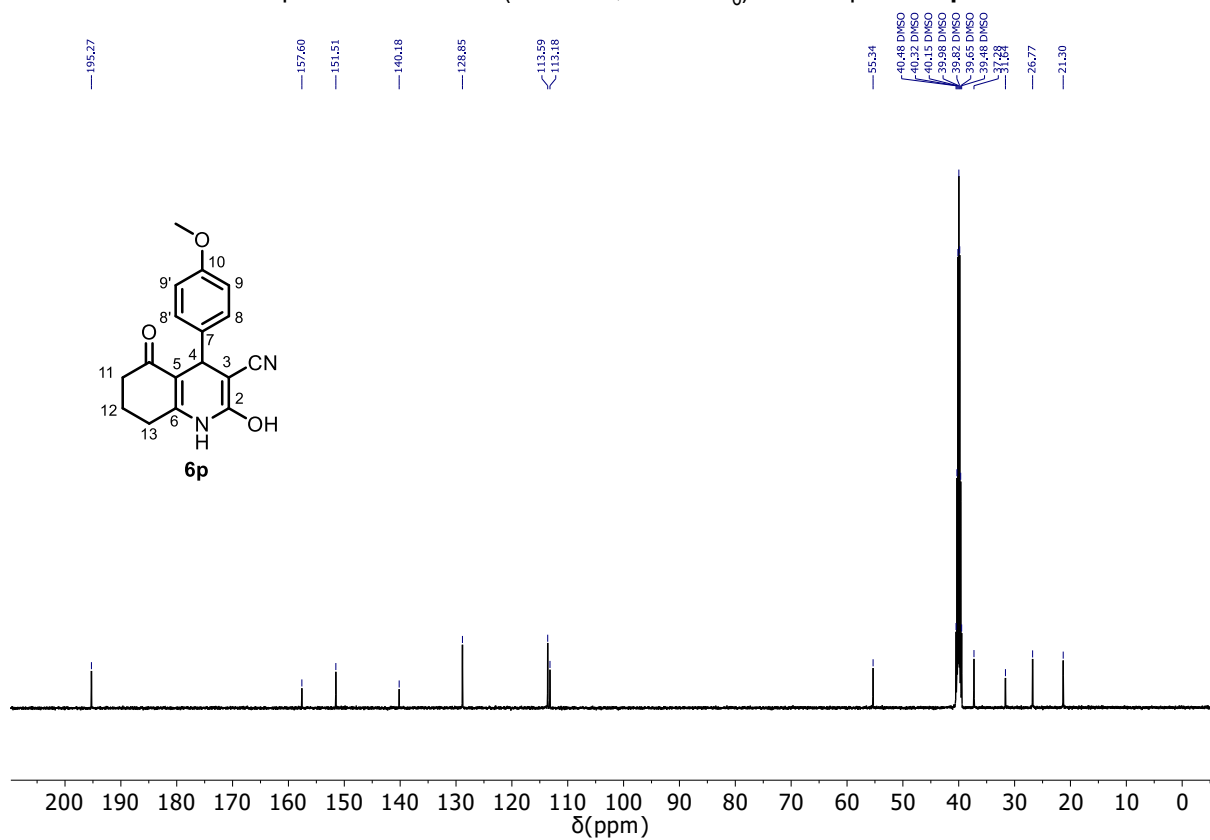
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) del compuesto **6o**.



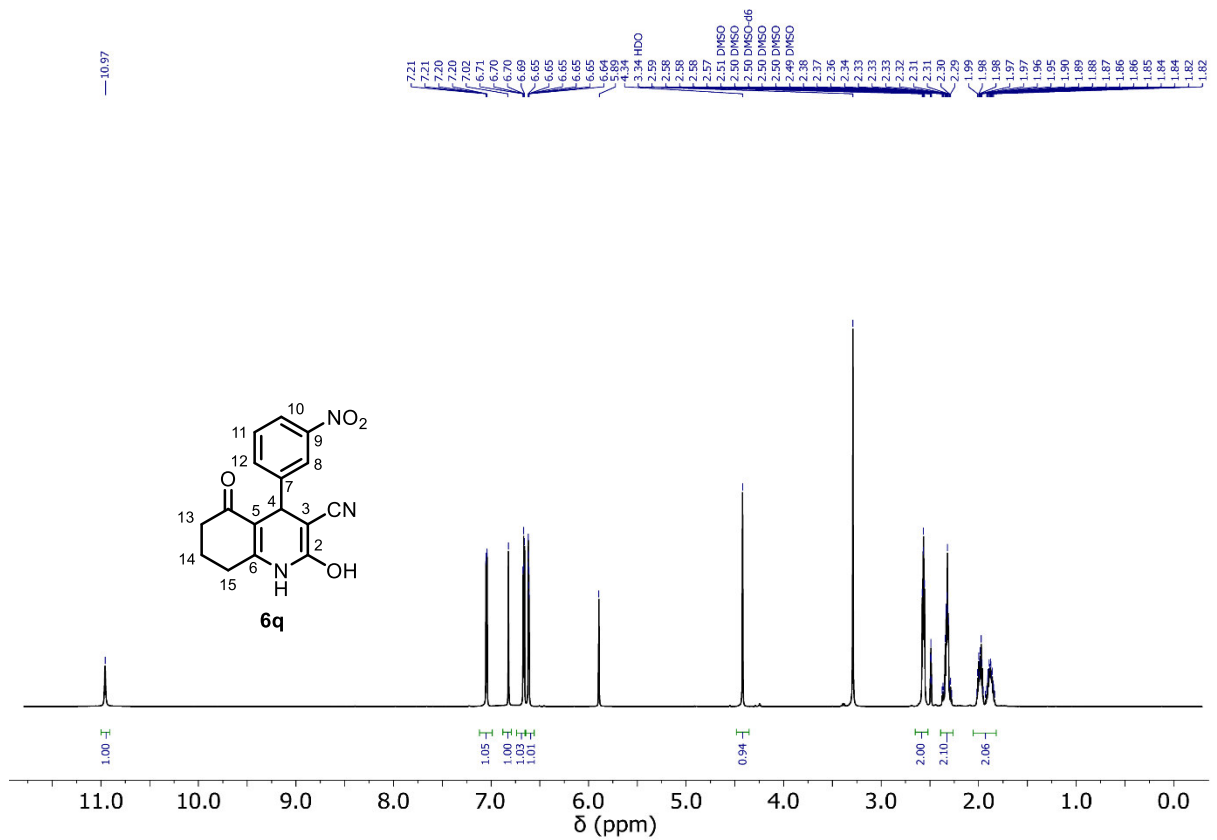
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) del compuesto **6o**.



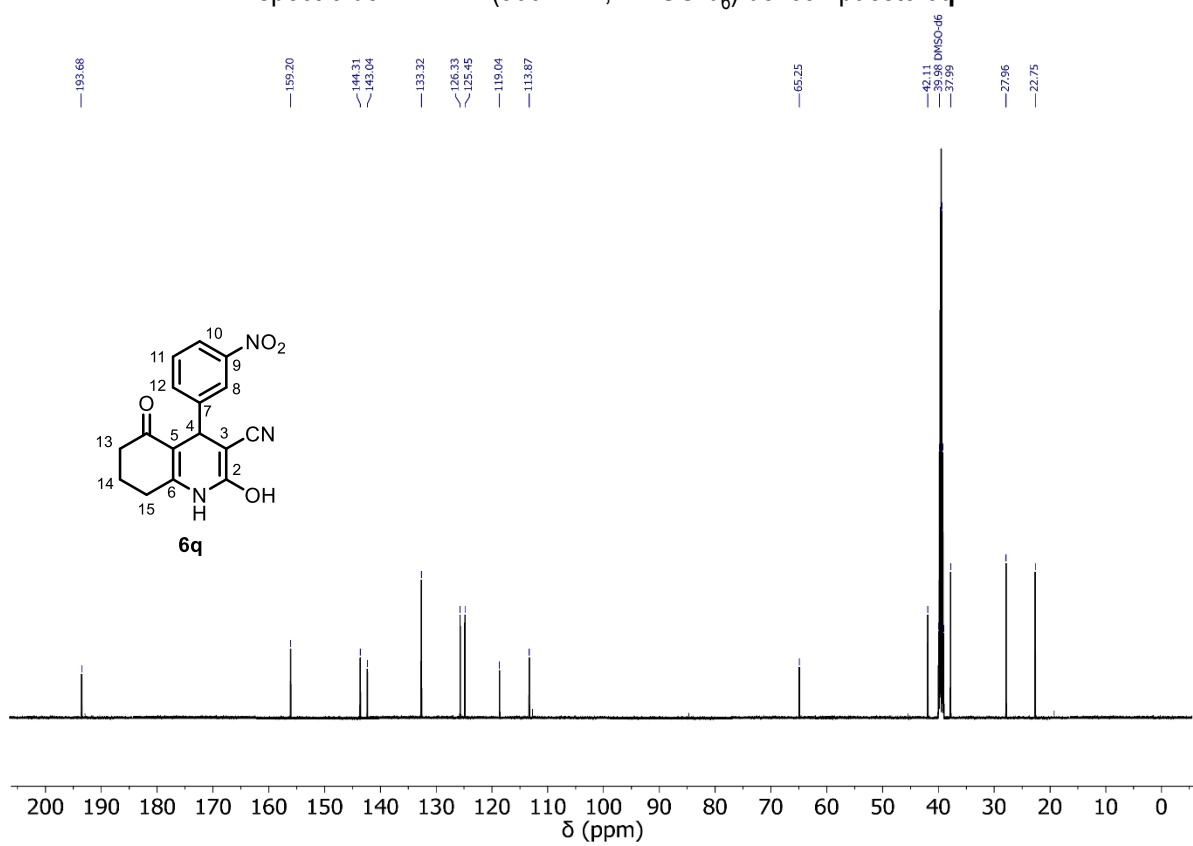
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) del compuesto **6p**.



Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) del compuesto **6p**.

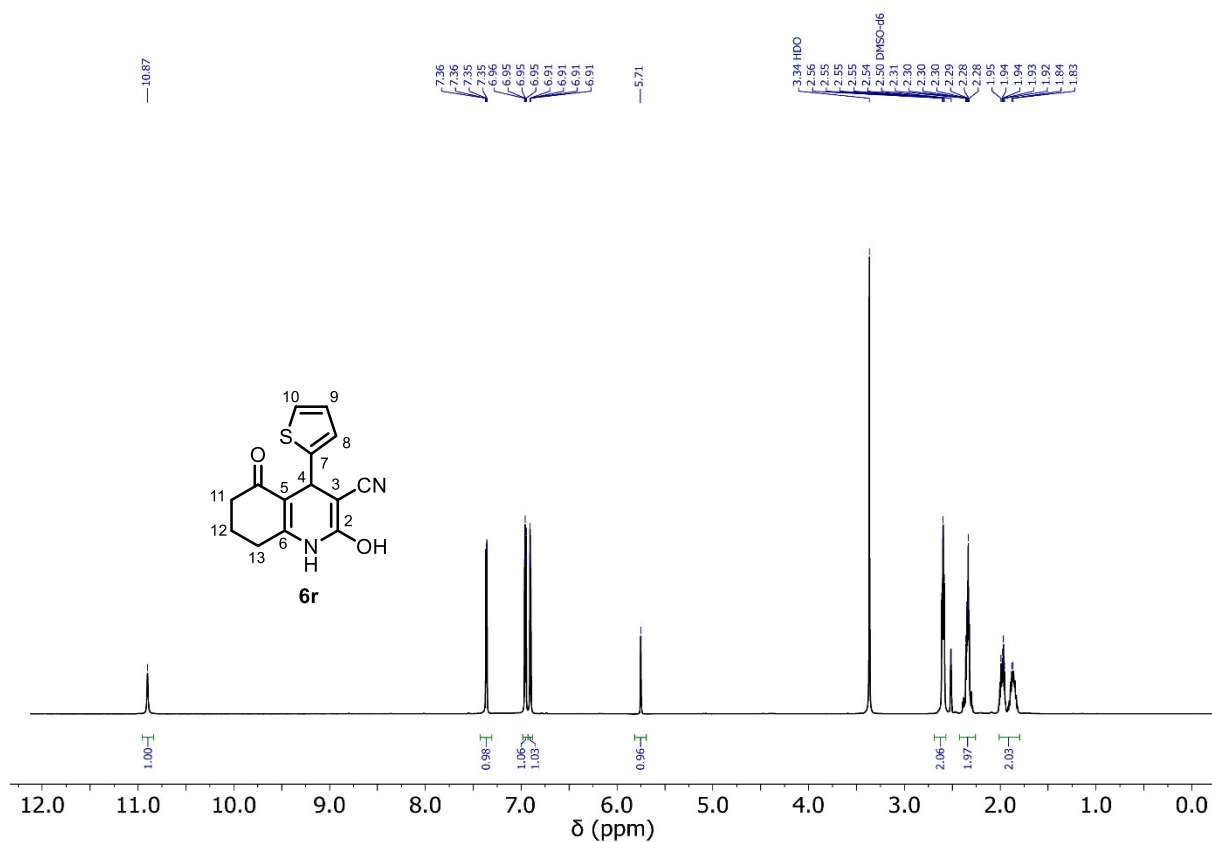


Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) del compuesto **6q**.

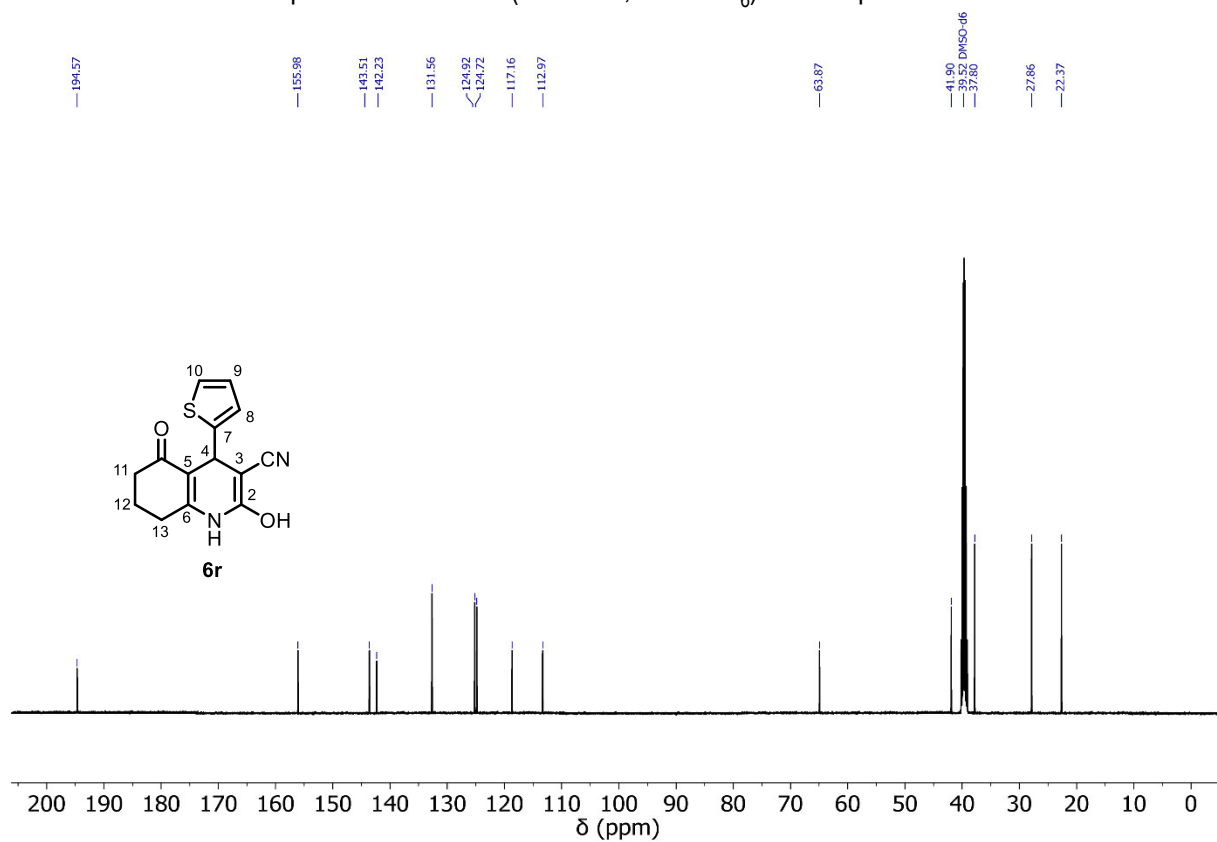


Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) del compuesto **6q**.



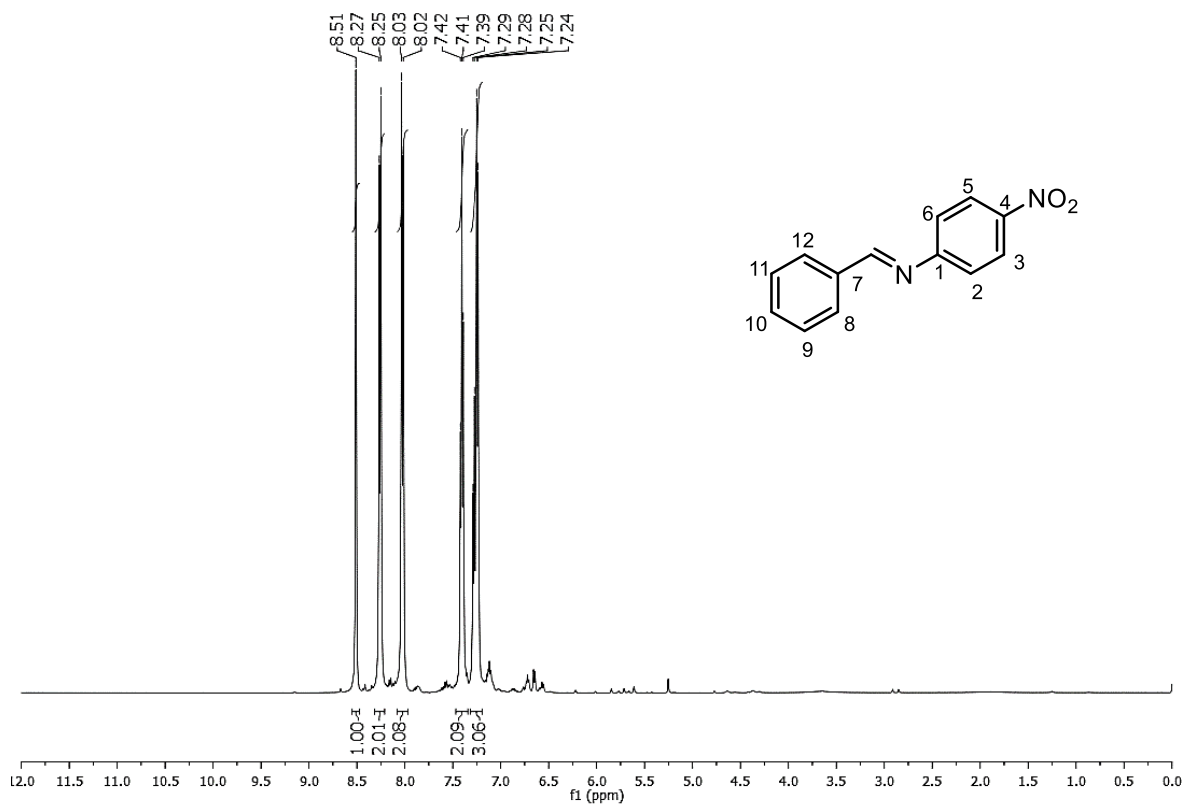


Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) del compuesto **6r**.

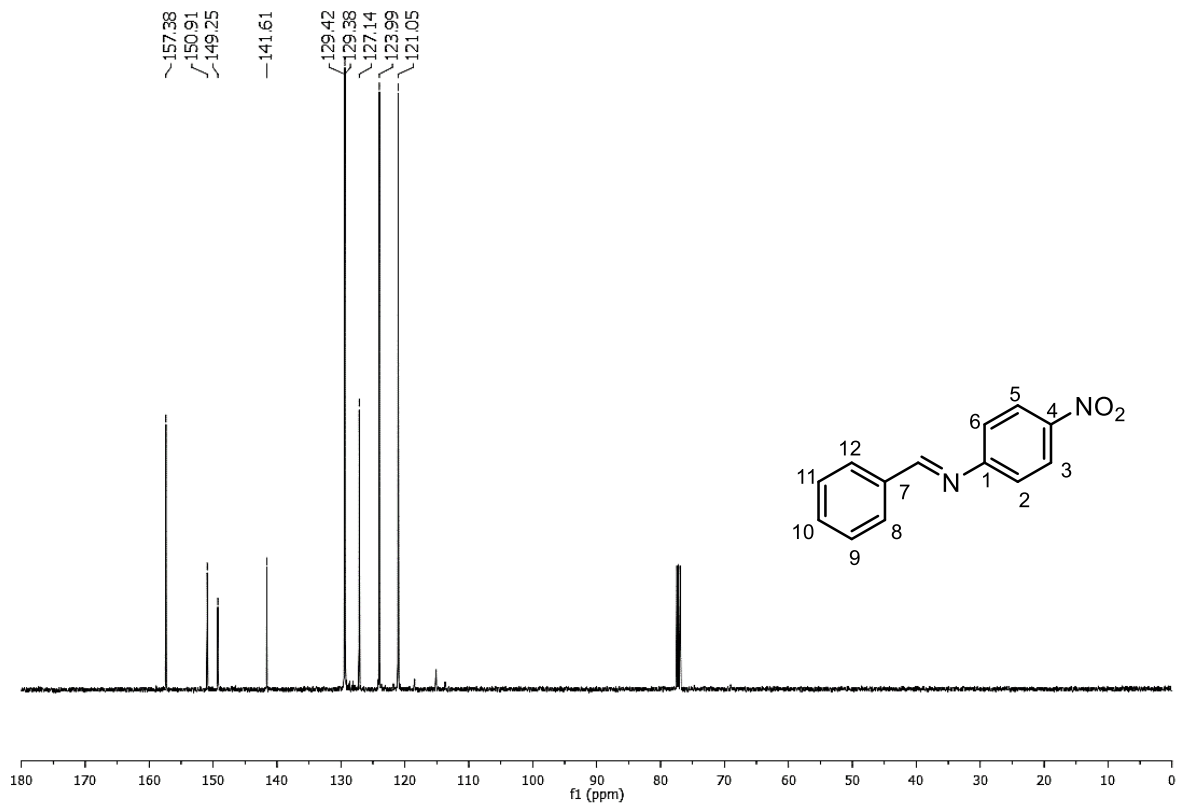


Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) del compuesto **6r**.

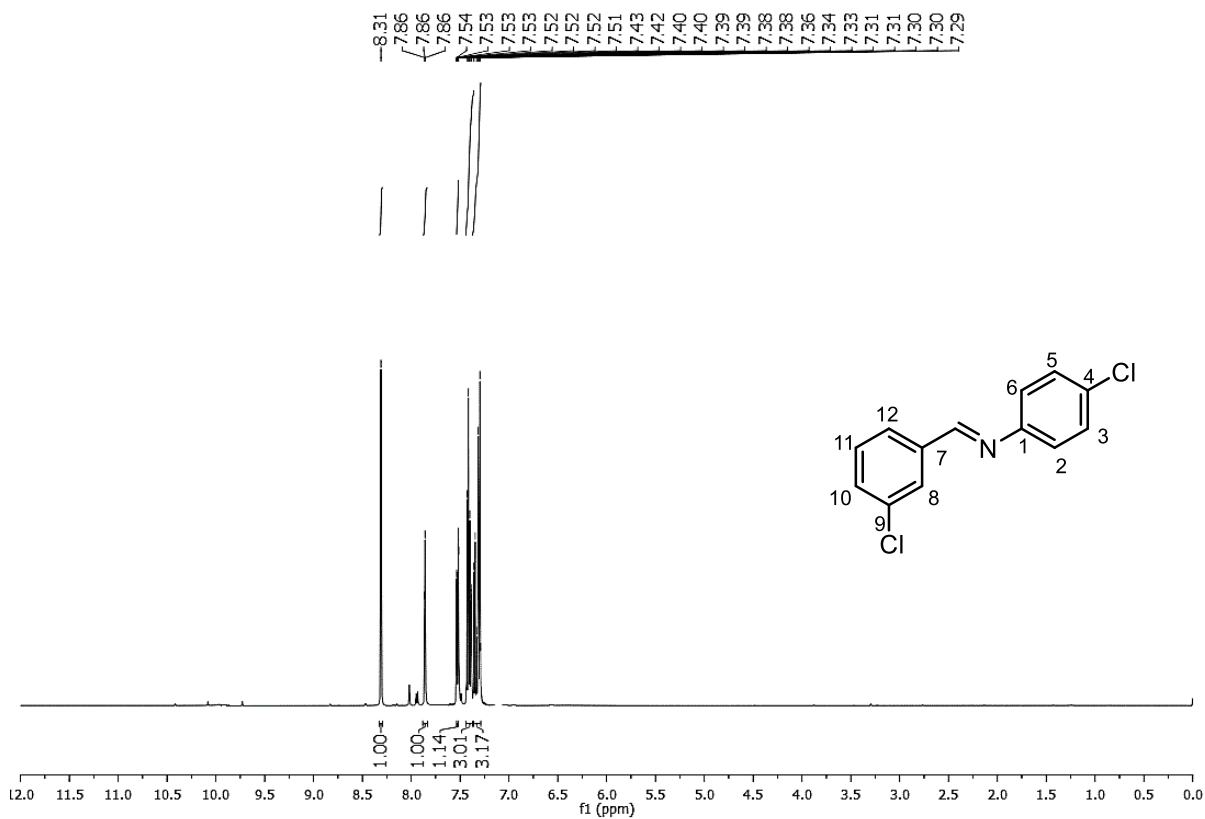
# IMINAS E IMINOÉSTERES



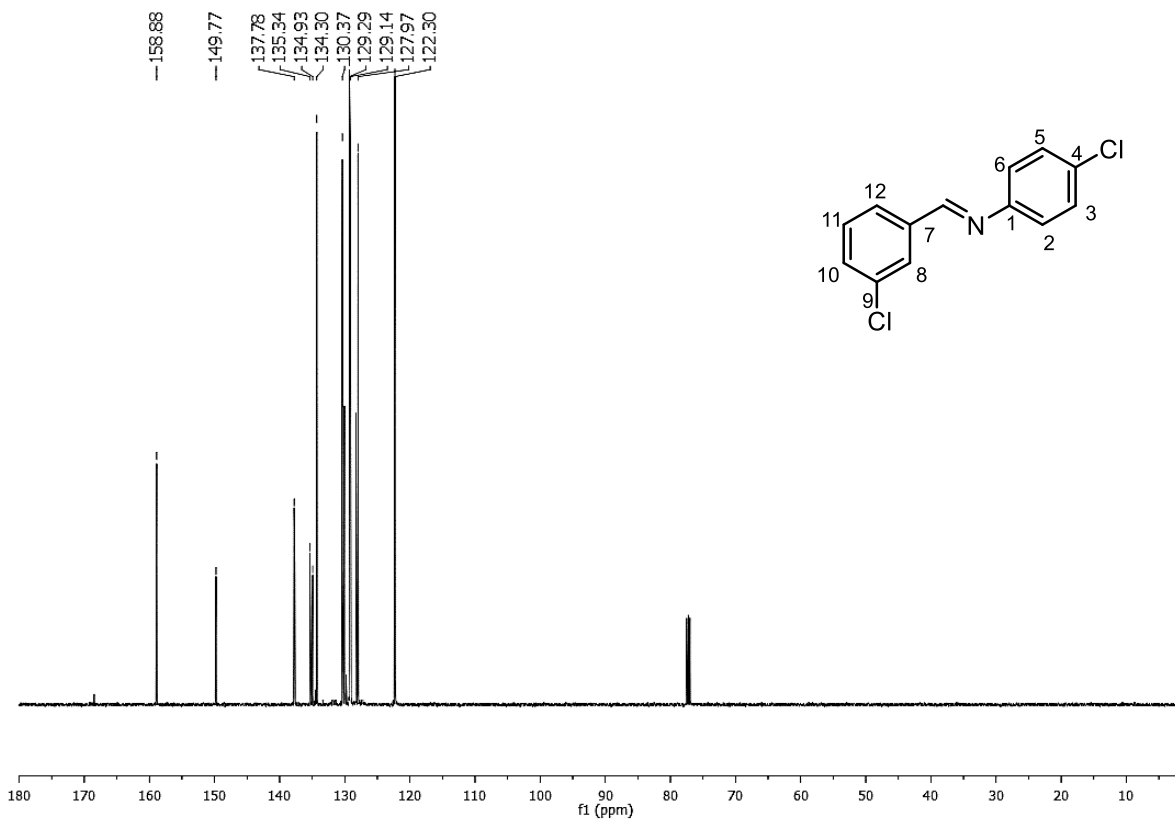
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto 5e.



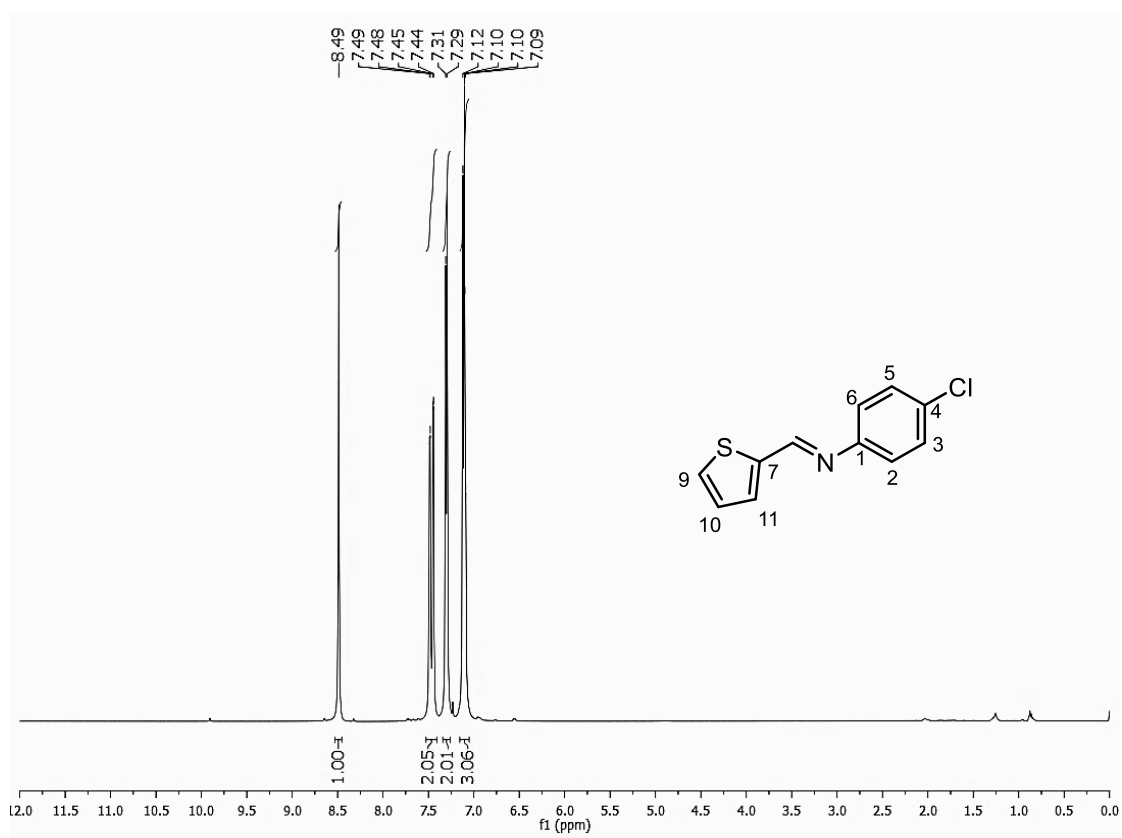
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto 5e.



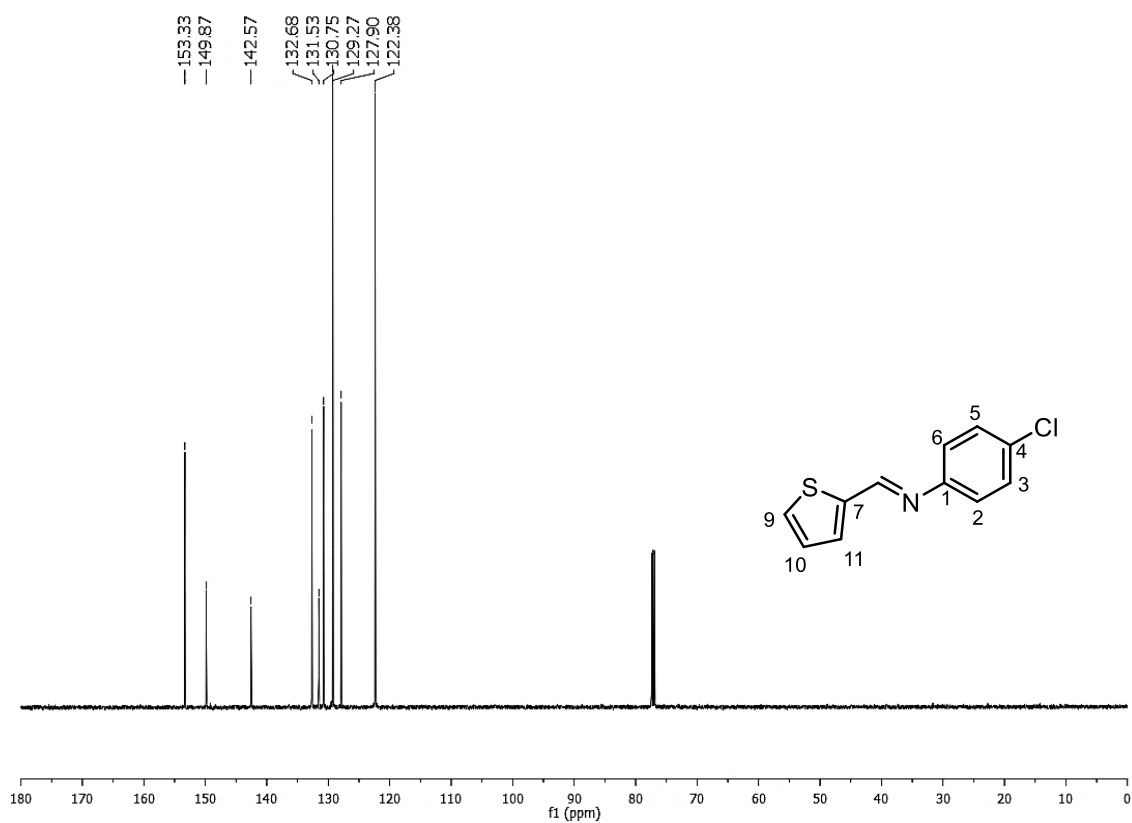
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **5g**.



Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **5g**.

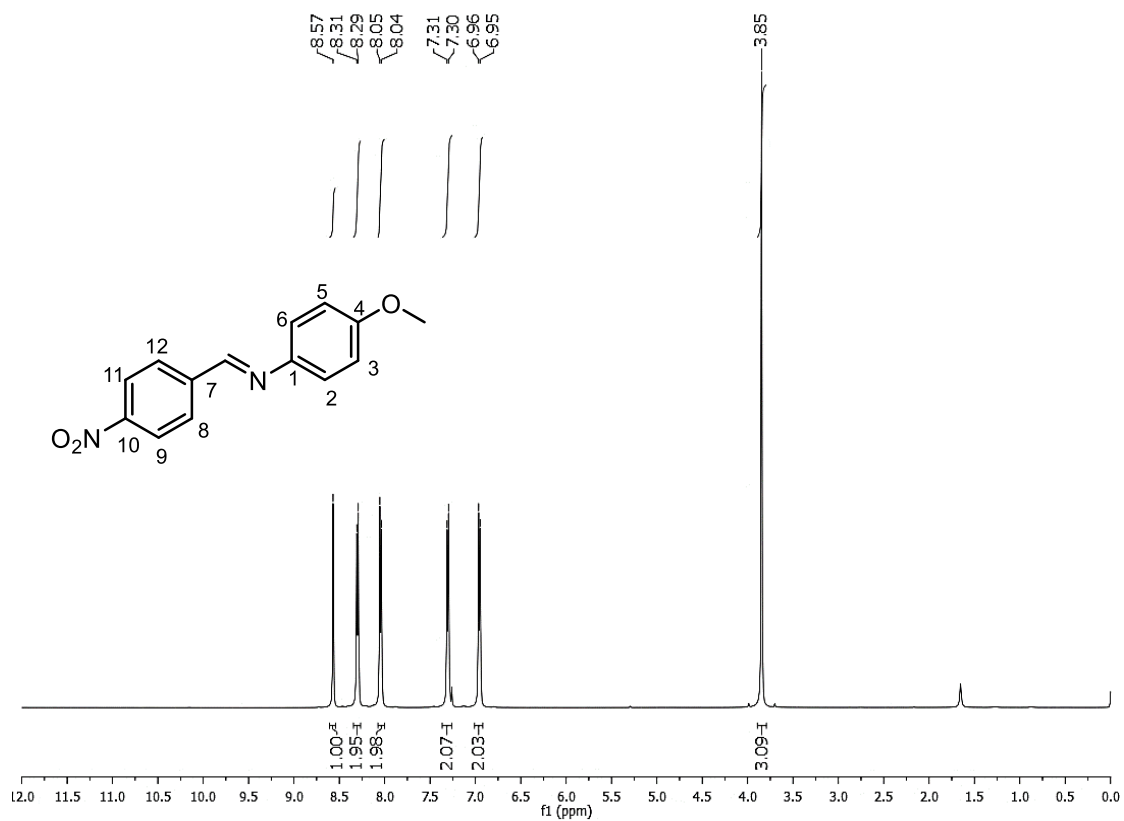


Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto 5h.

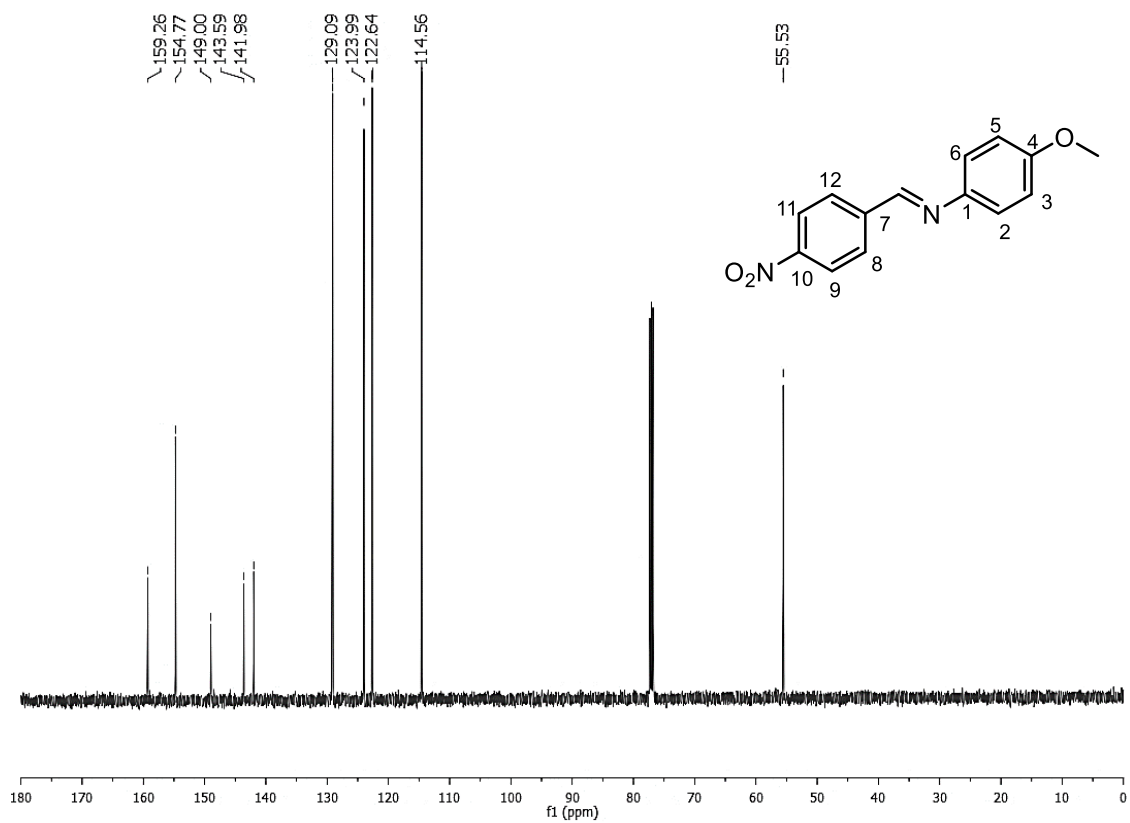


Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto 5h.

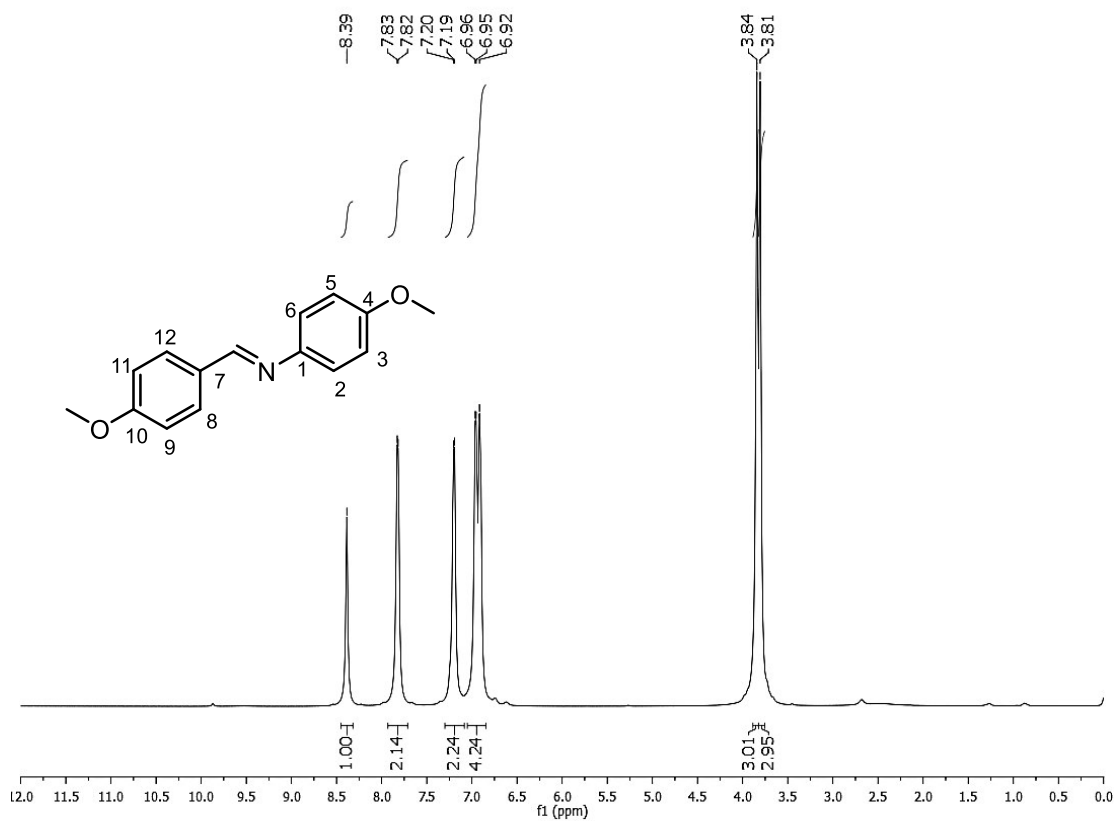
ANEXO II



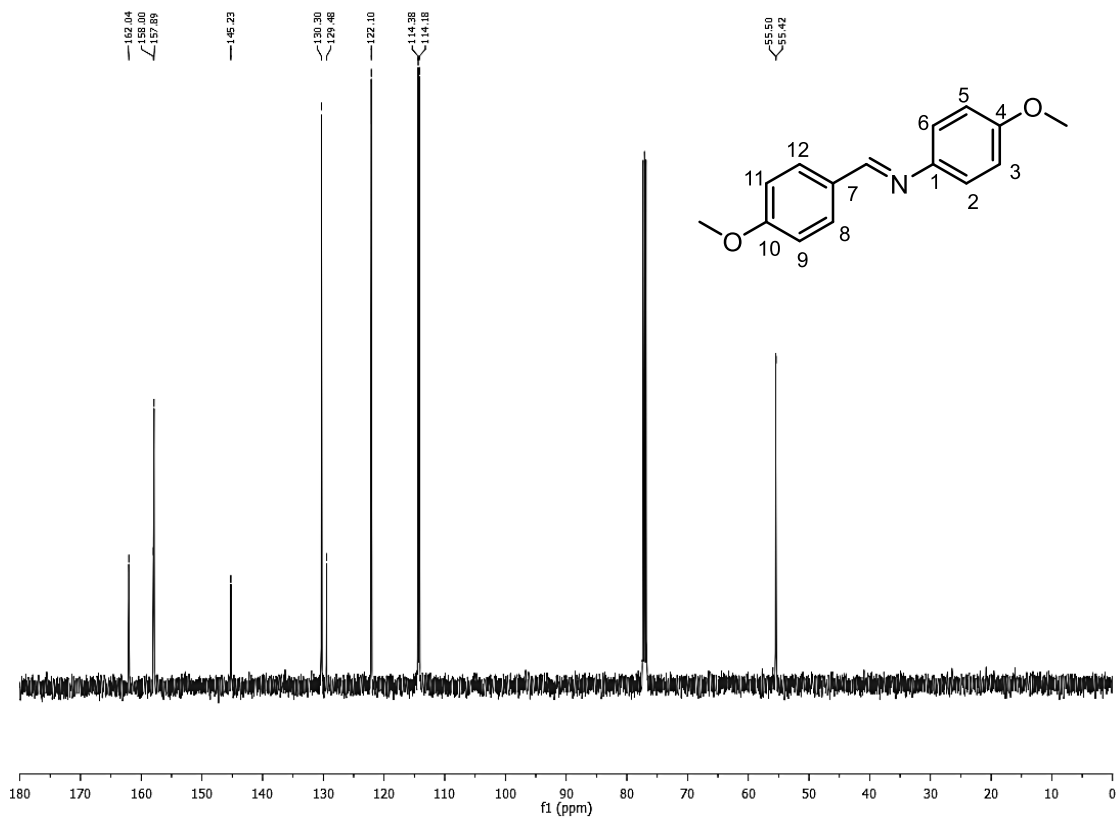
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **5j**.



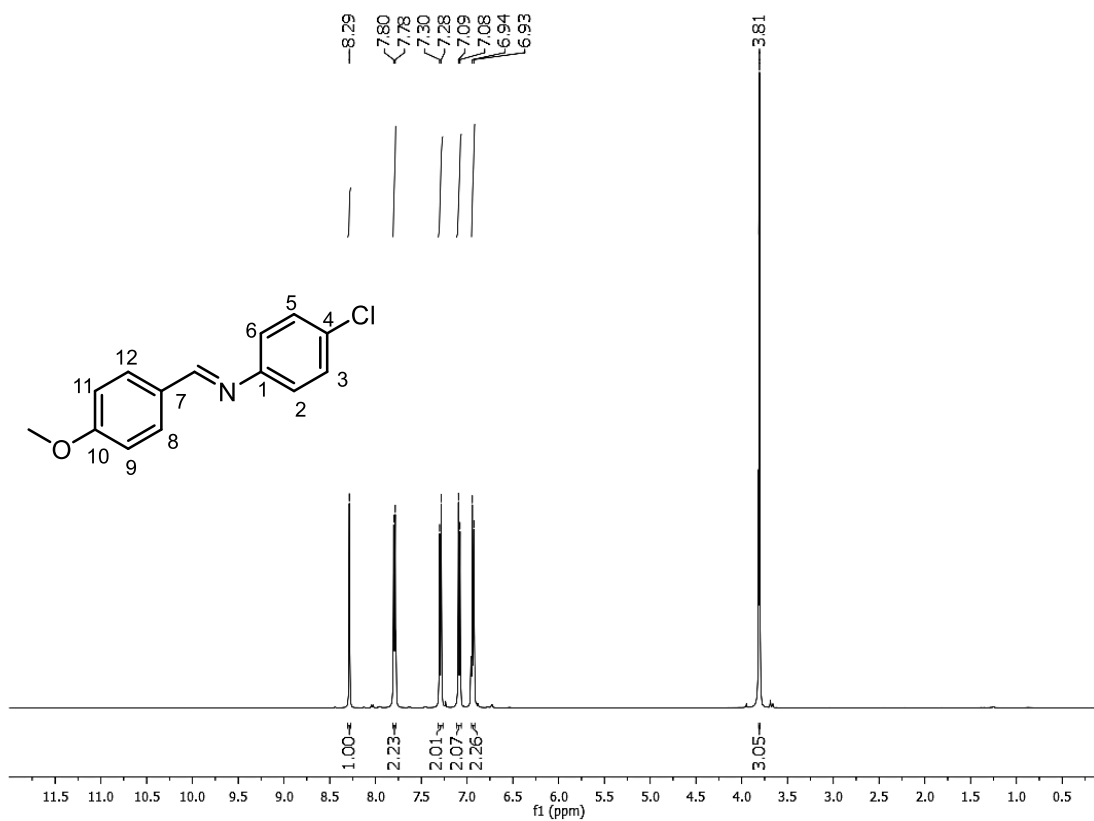
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **5j**.



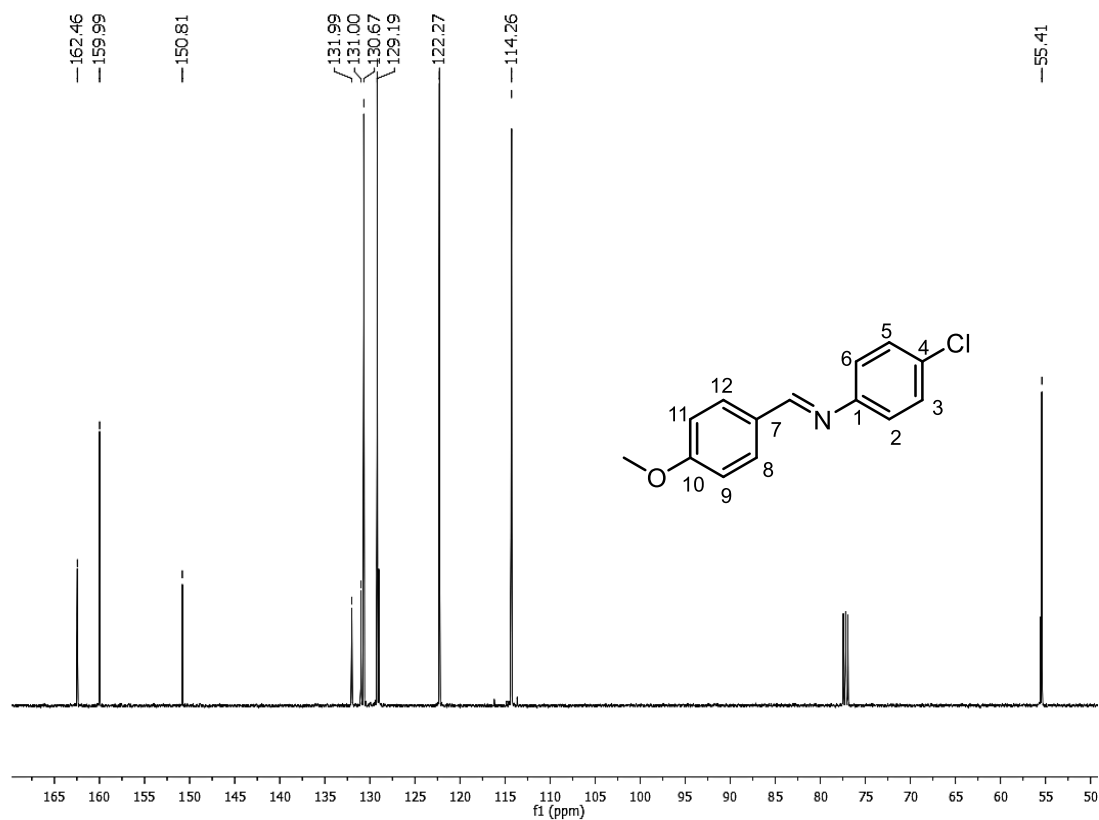
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 5k.



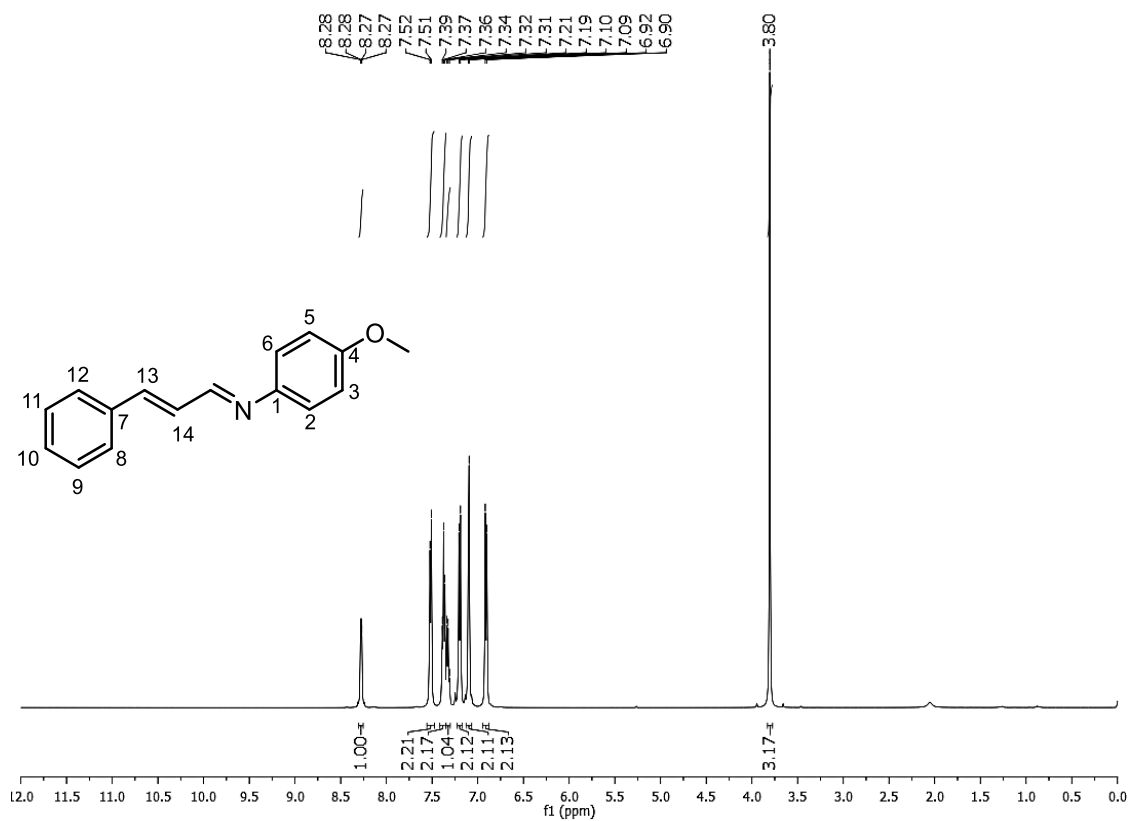
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 5k.



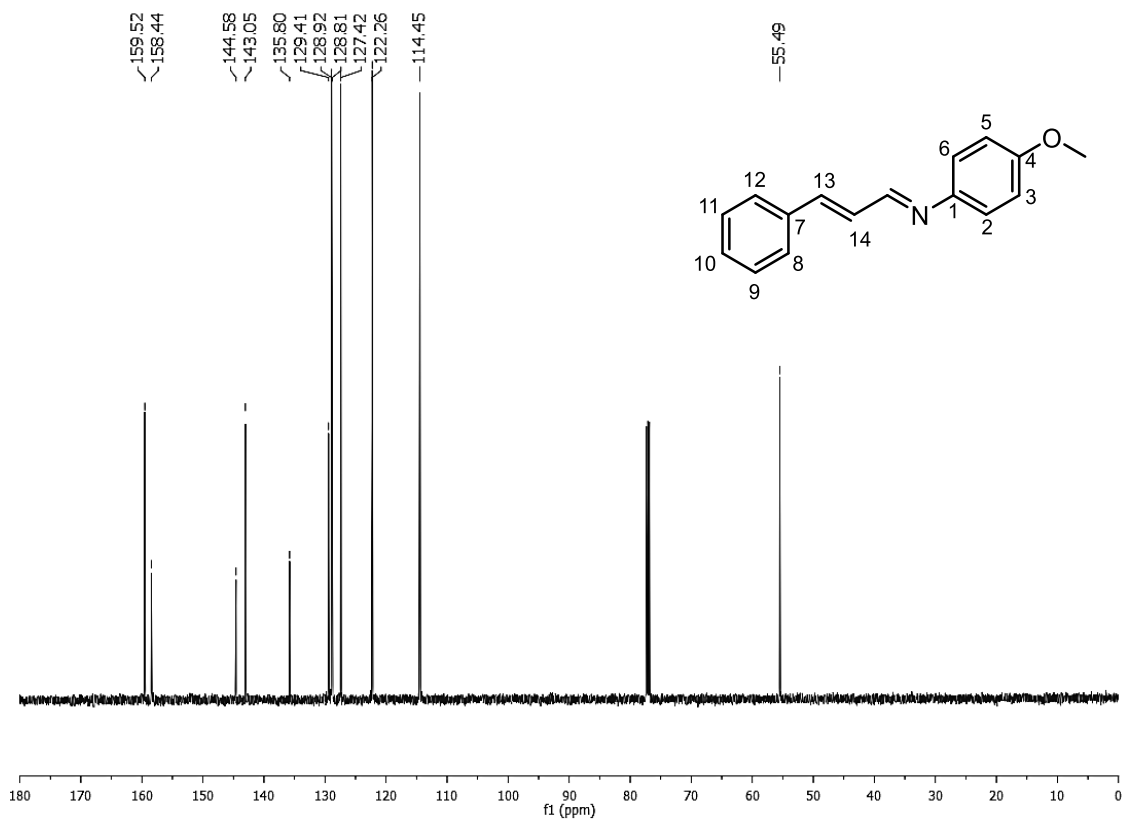
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 5I.



Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 5I.

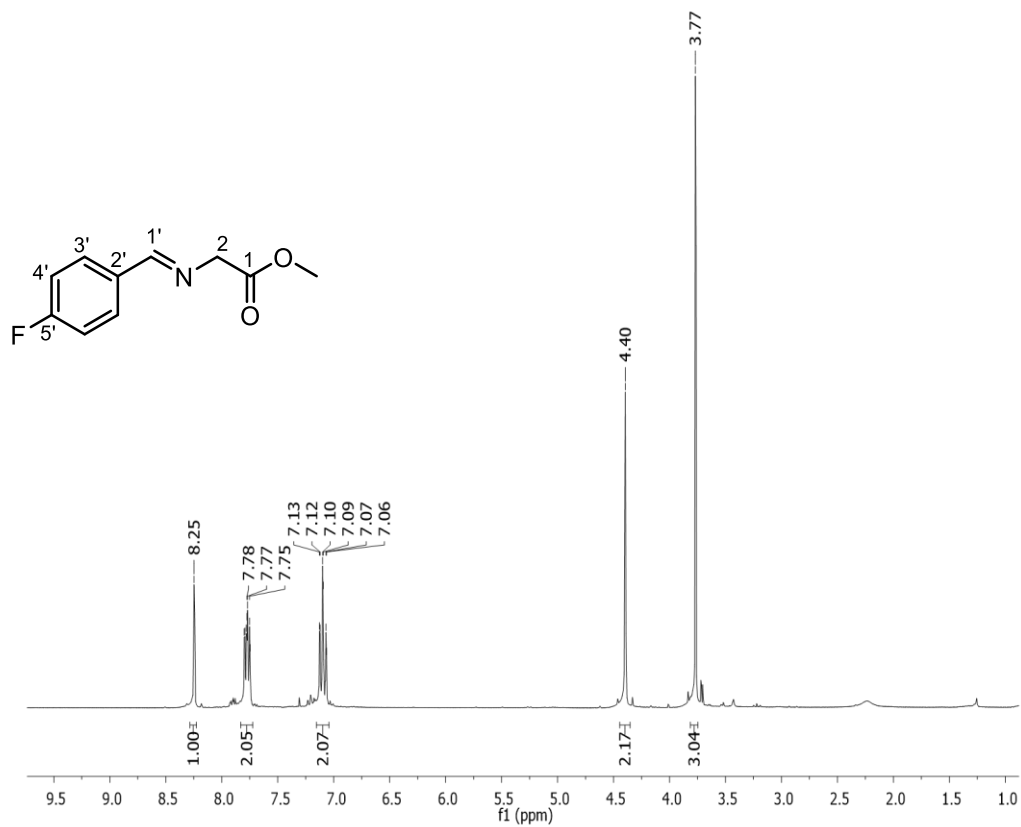


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **5o**.

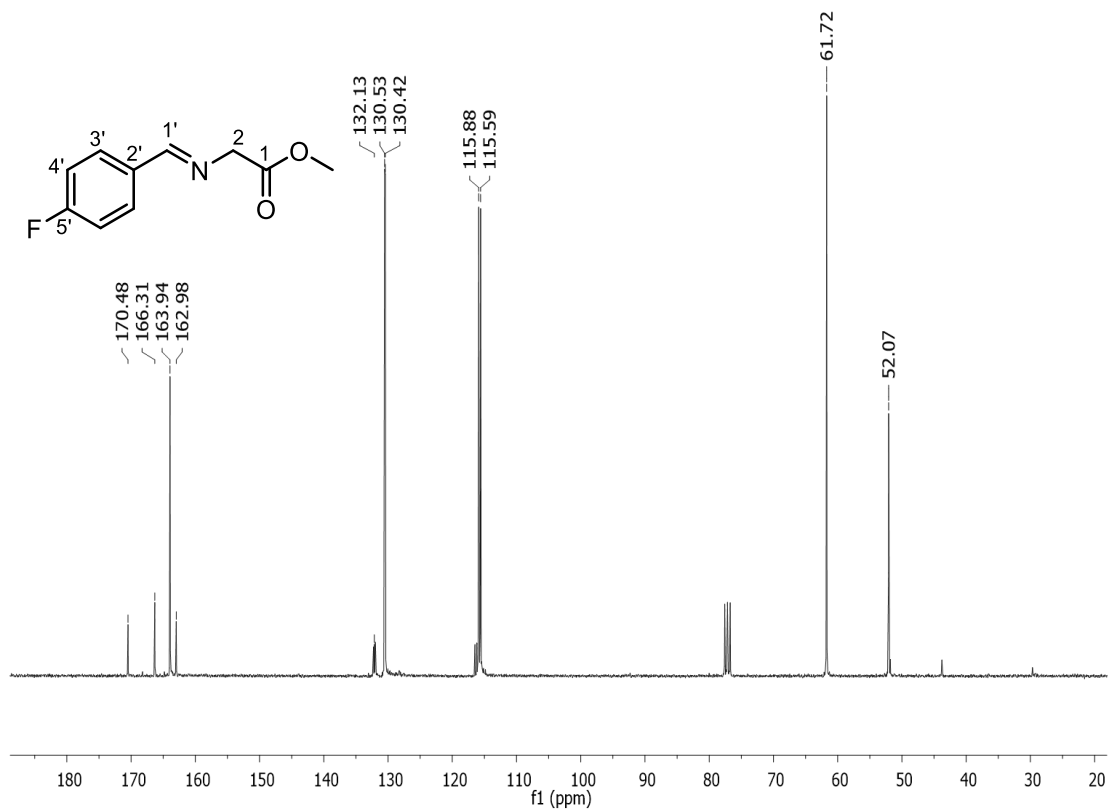


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **5o**.

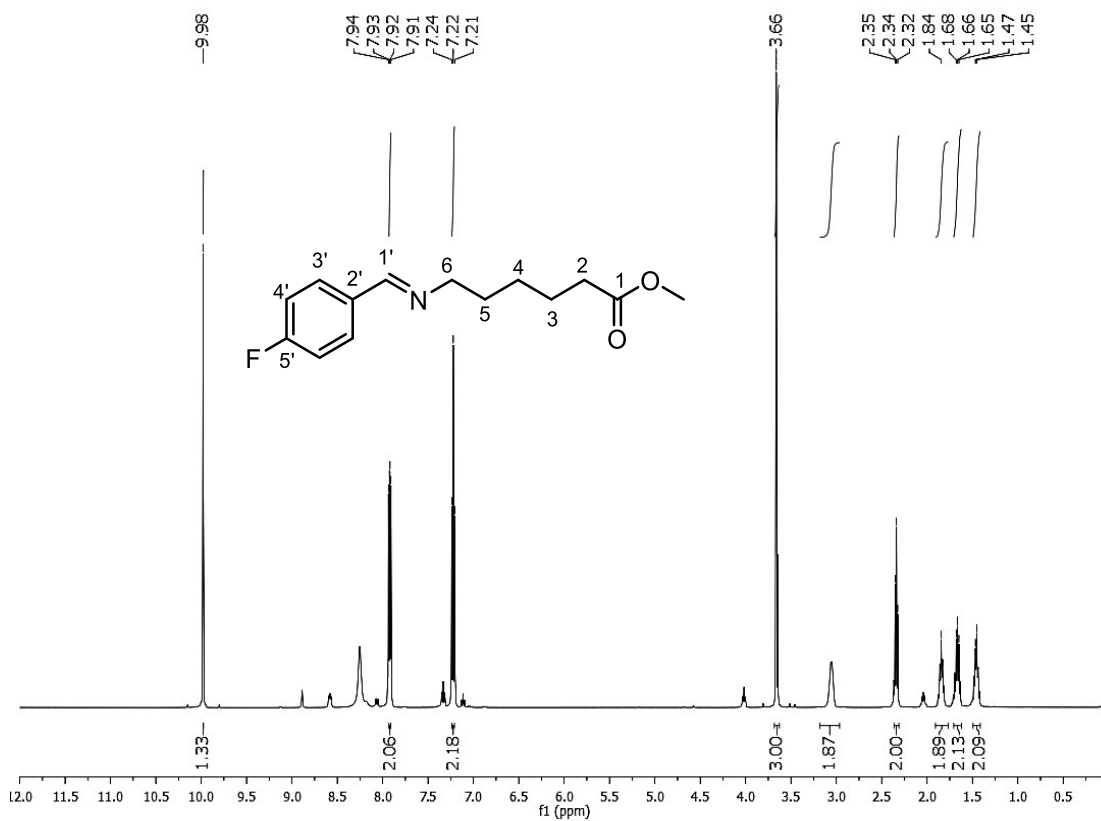




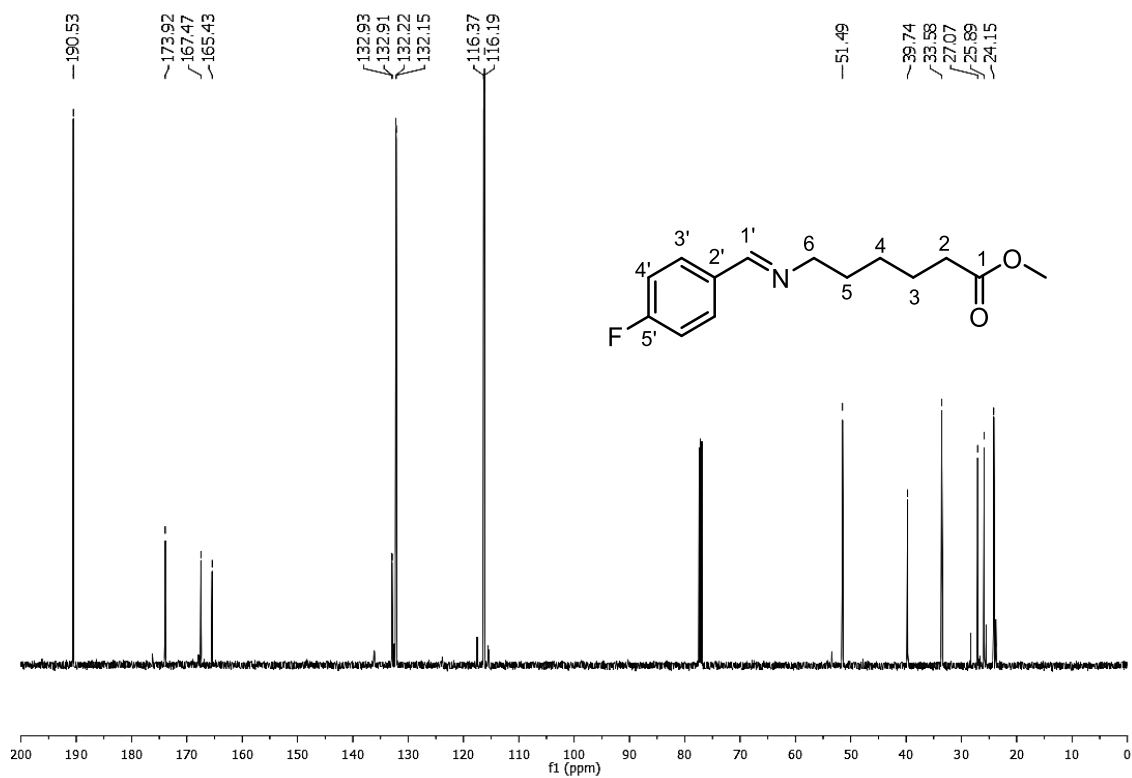
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **5p**.



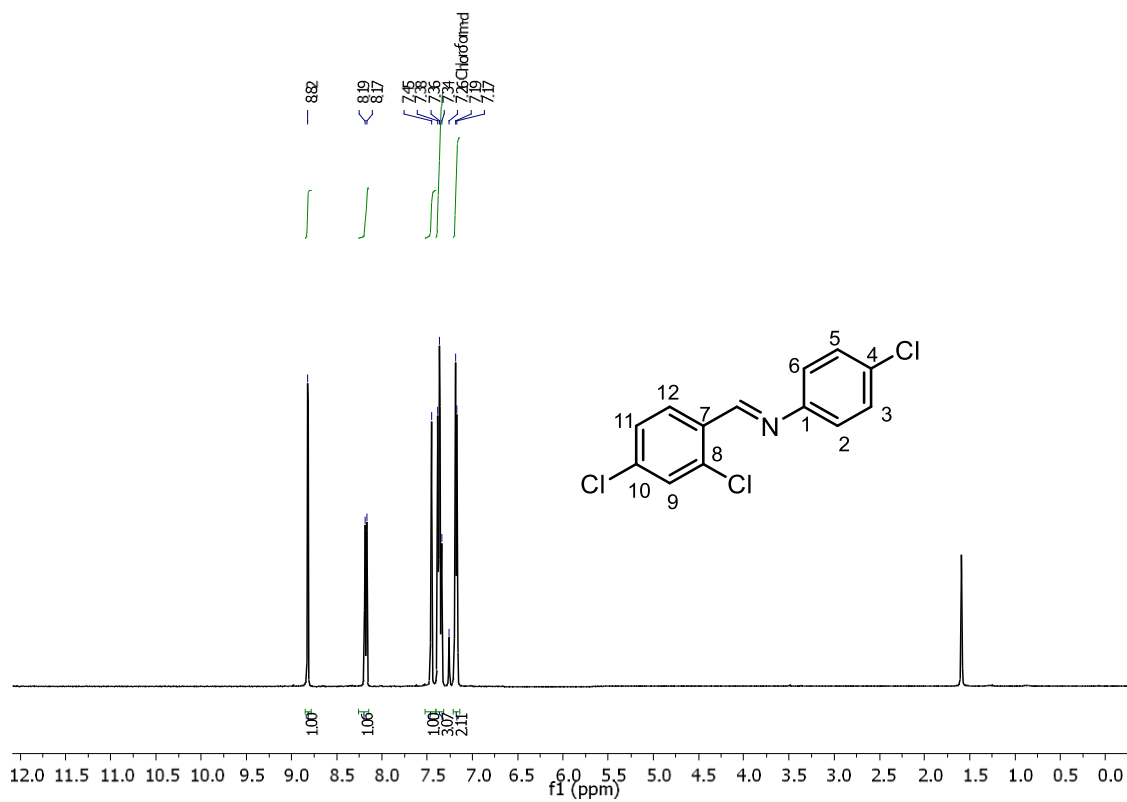
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **5p**.



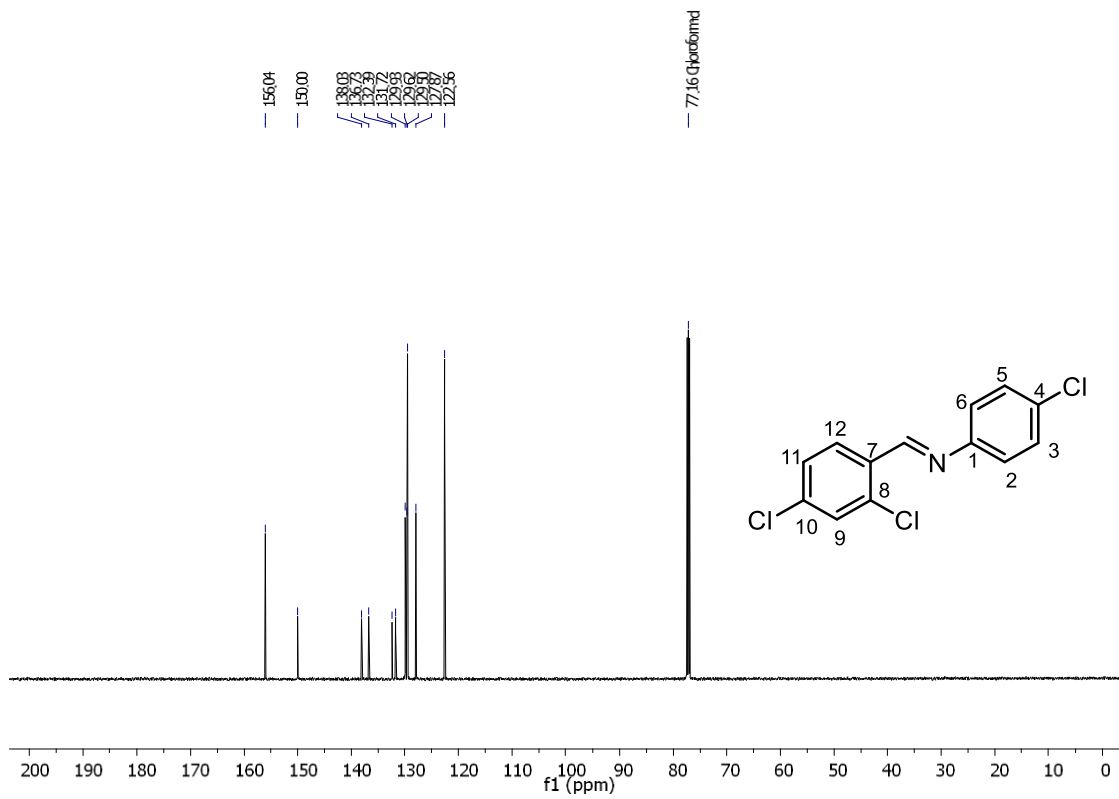
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **5q**.



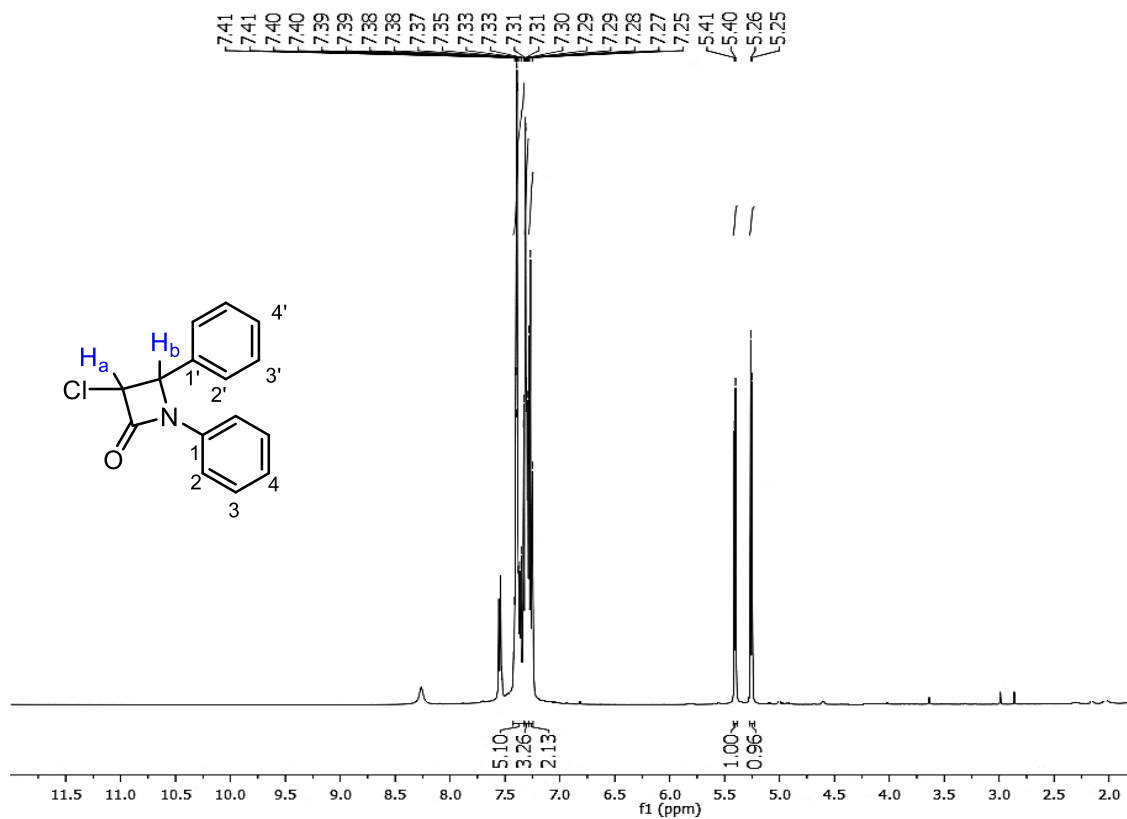
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **5q**.



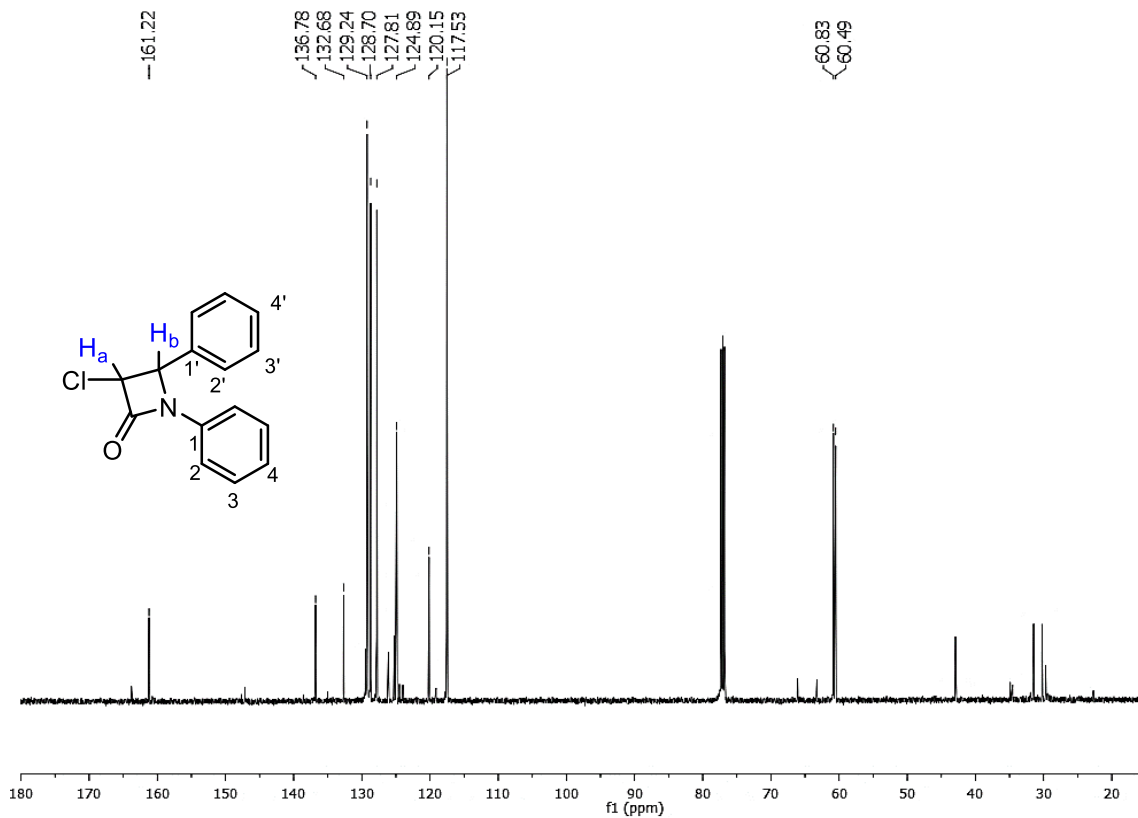
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **5n**.



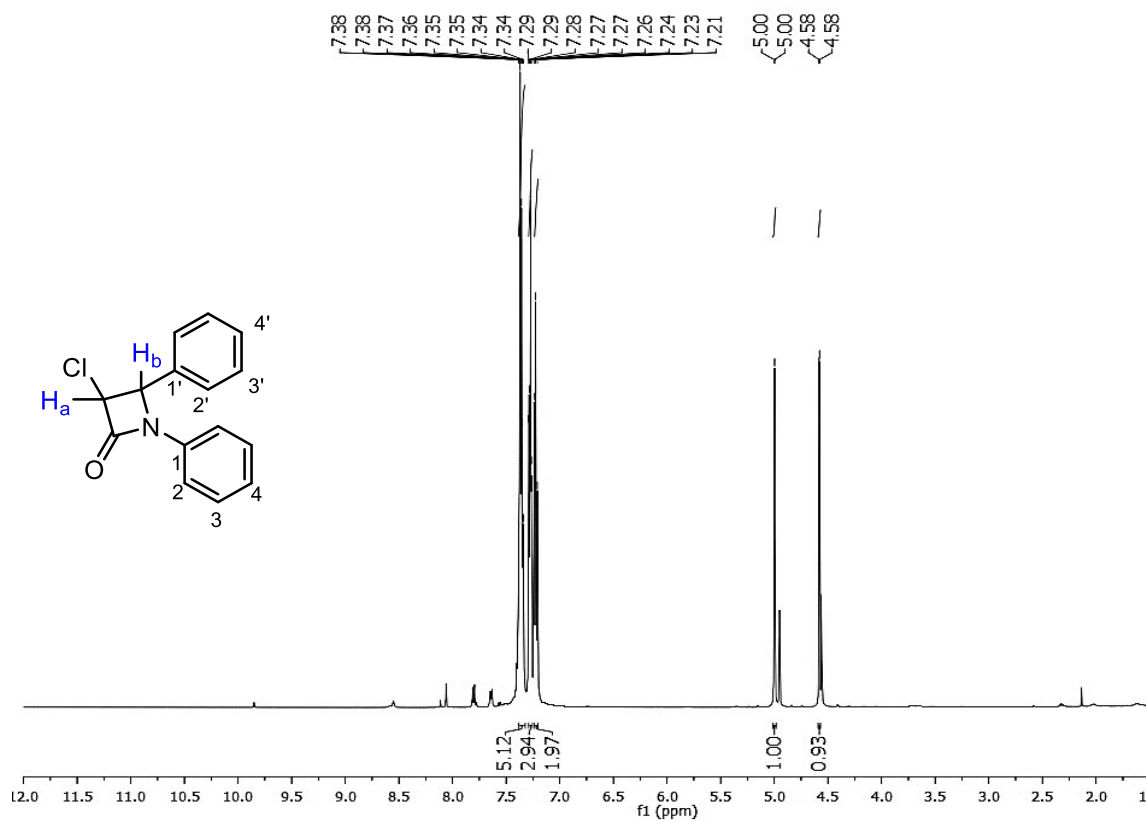
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **5n**.



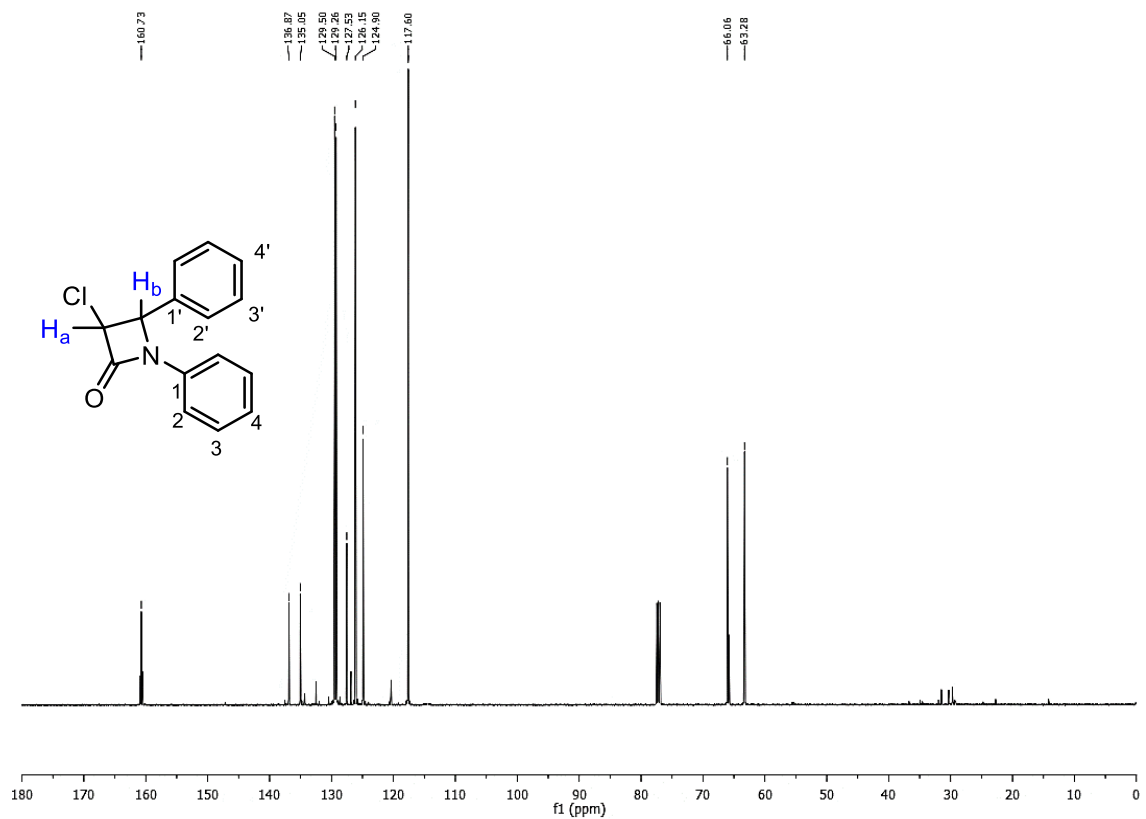
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 7a.



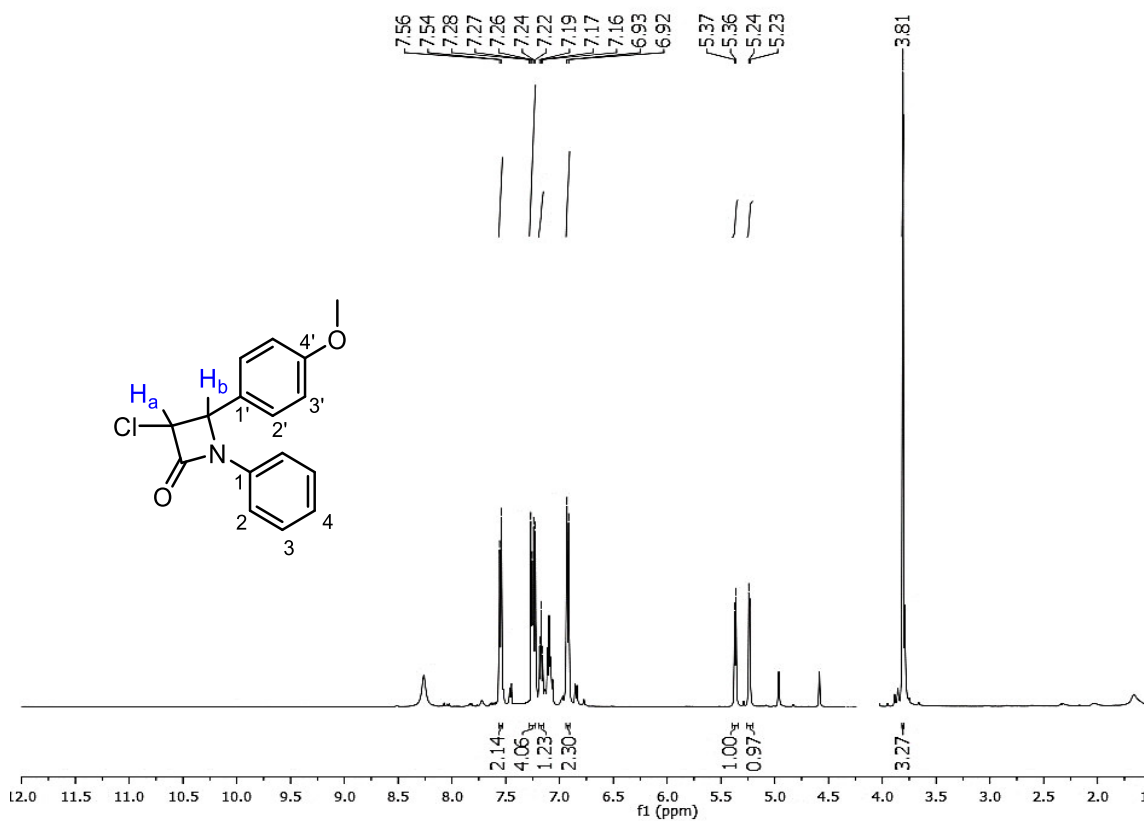
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 7a.



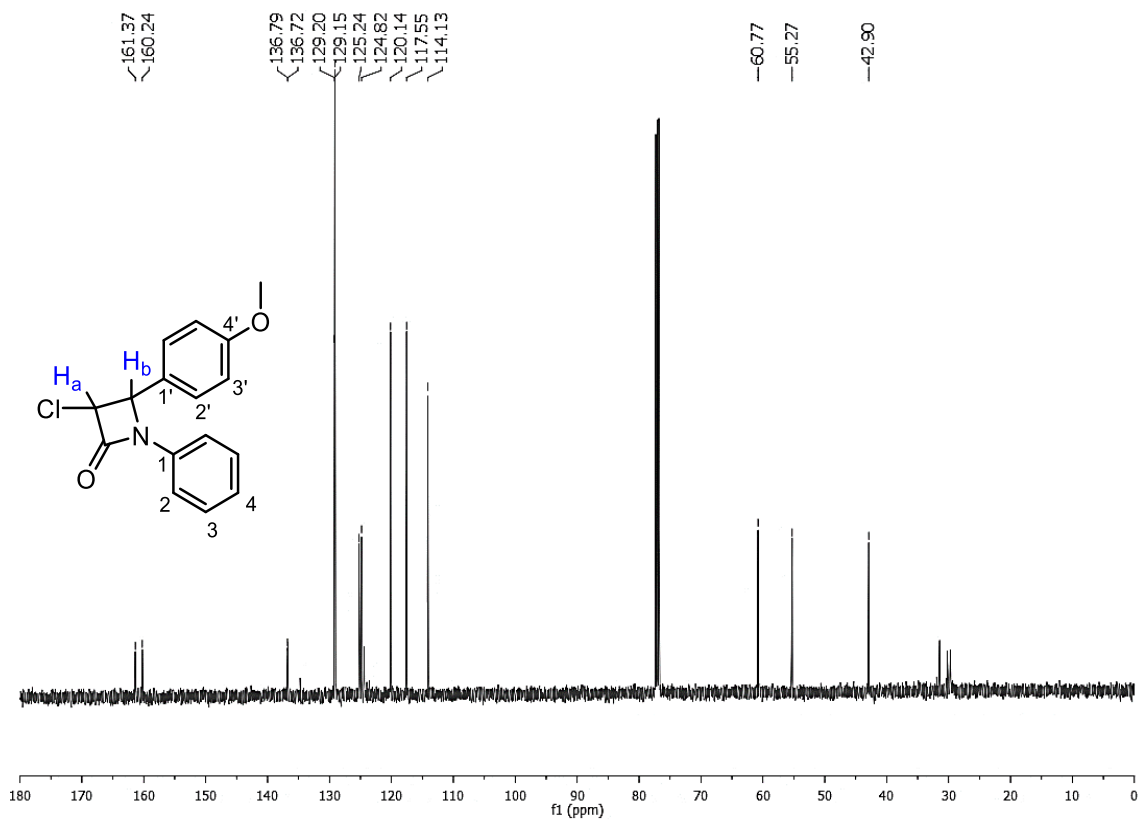
Espectro de RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ ) del compuesto **7a'**.



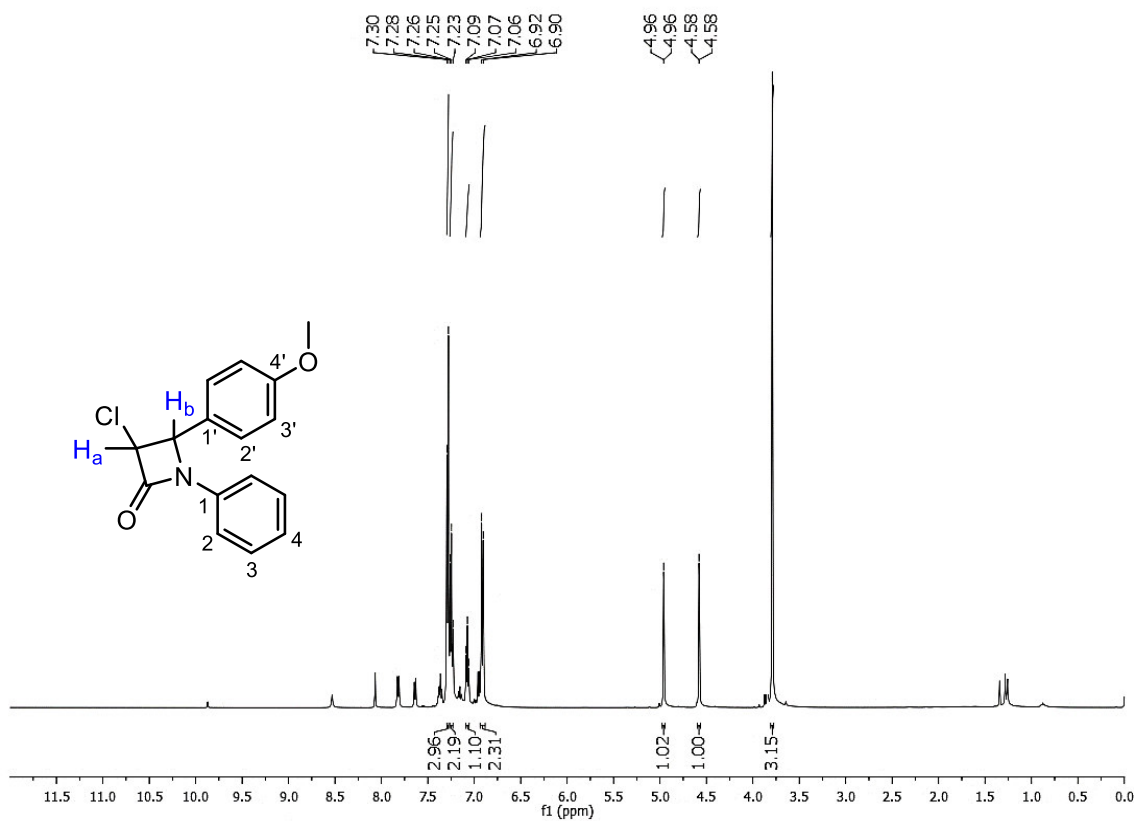
Espectro de RMN  $^{13}C$  (125 MHz,  $CDCl_3$ ) del compuesto **7a'**.



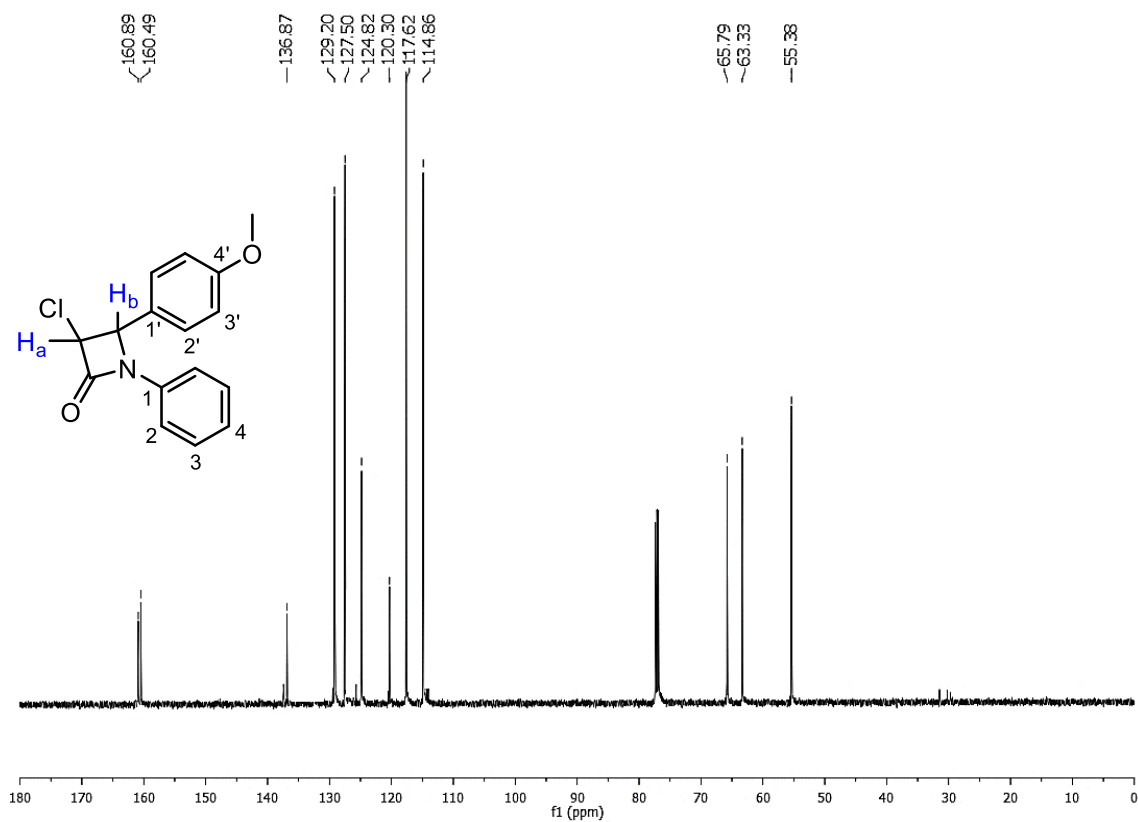
Espectro de RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ ) del compuesto **7b**.



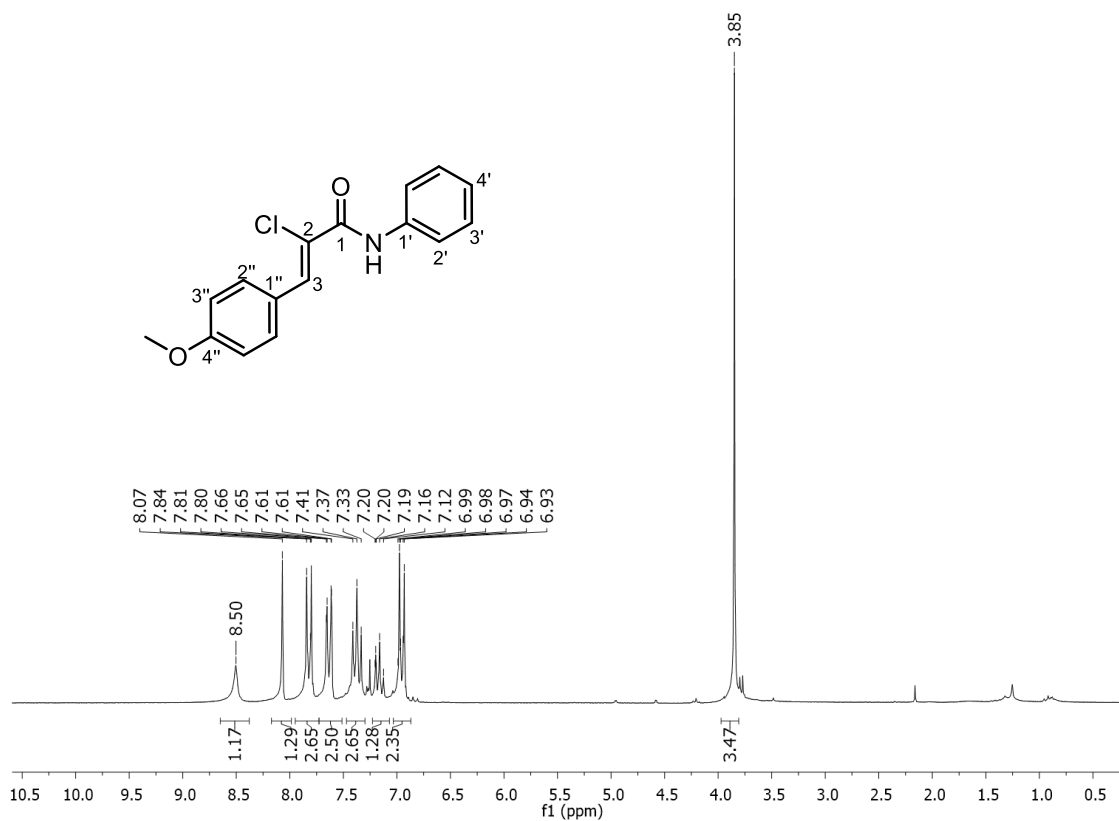
Espectro de RMN  $^{13}C$  (125 MHz,  $CDCl_3$ ) del compuesto **7b**.



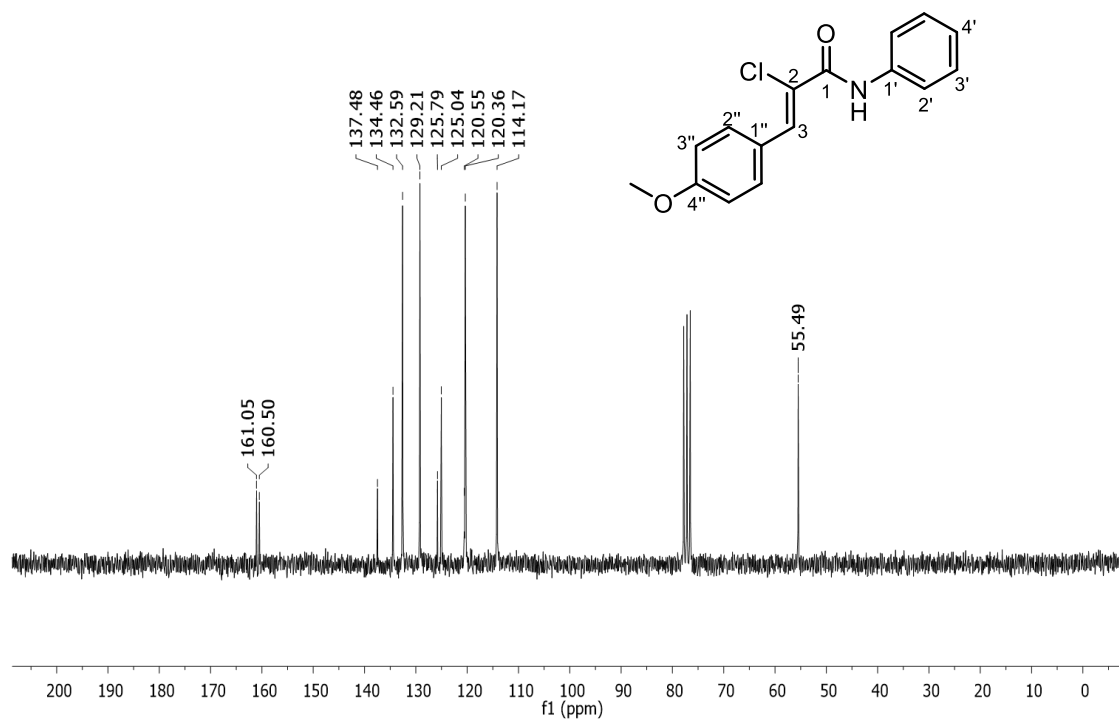
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **7b'**.



Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **7b'**.

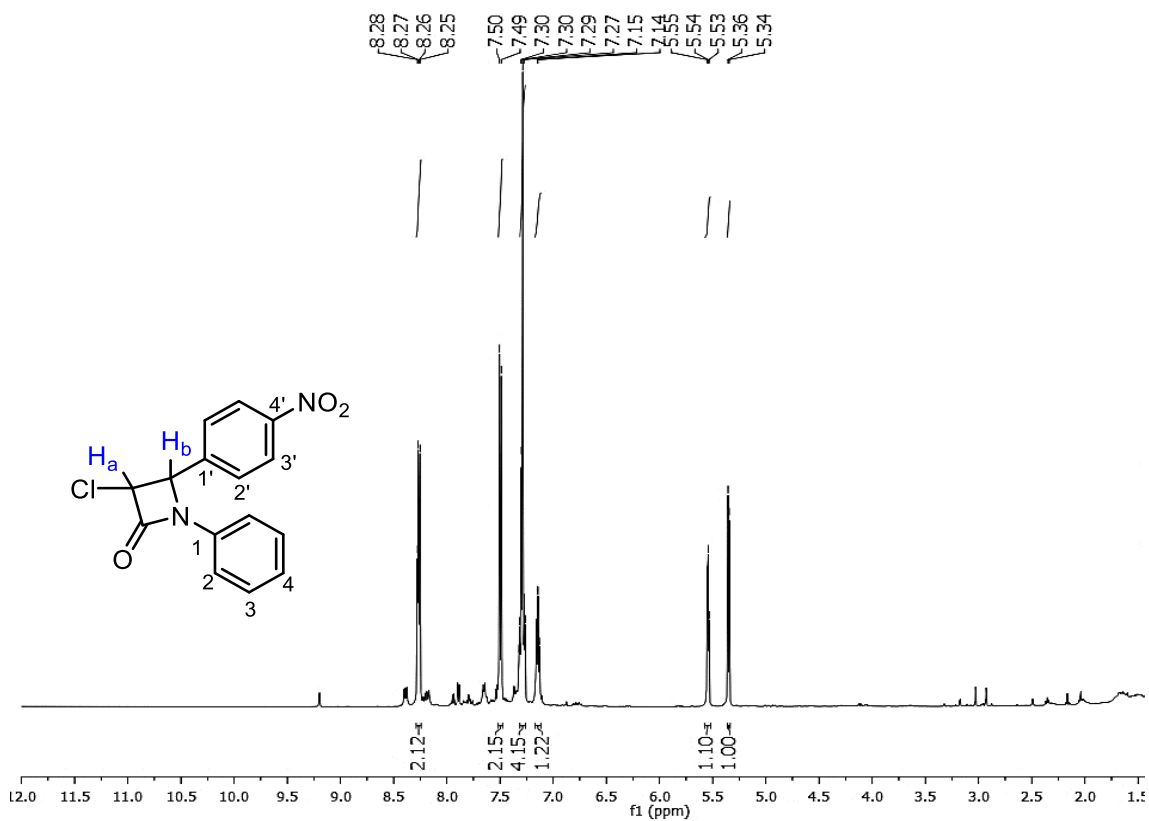


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **8b**.

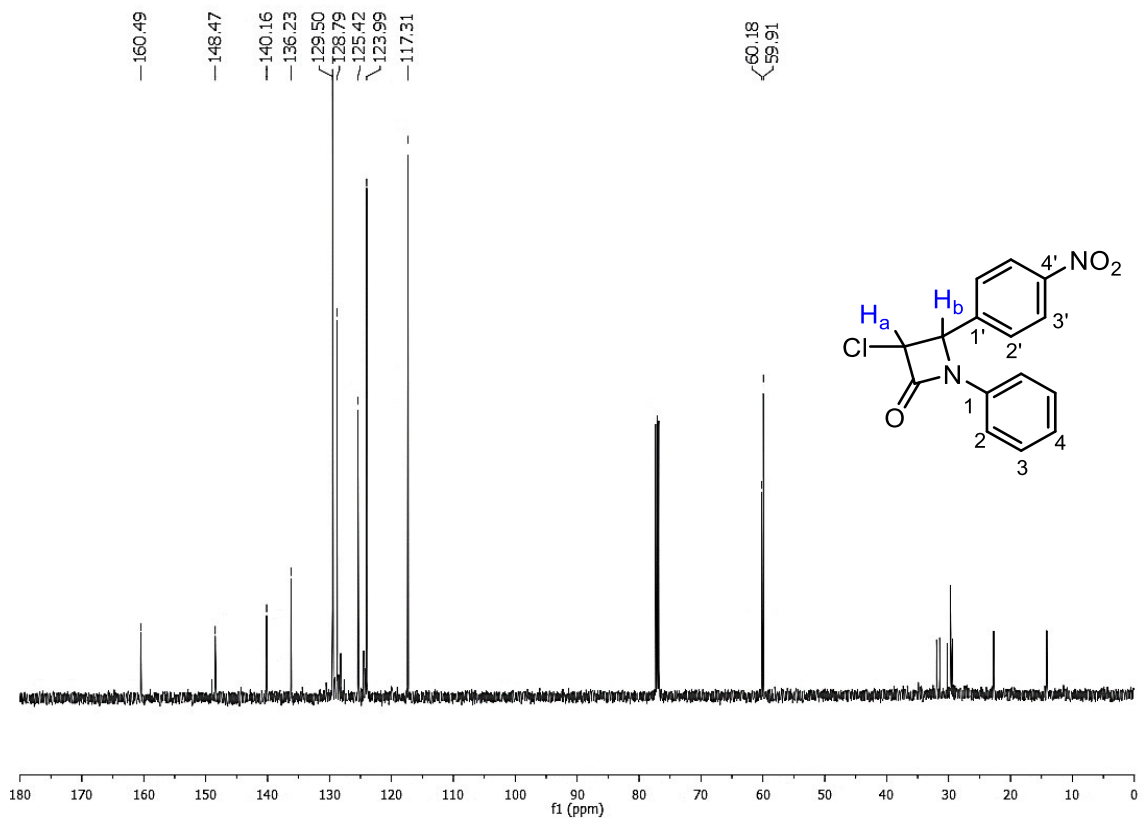


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **8b**.

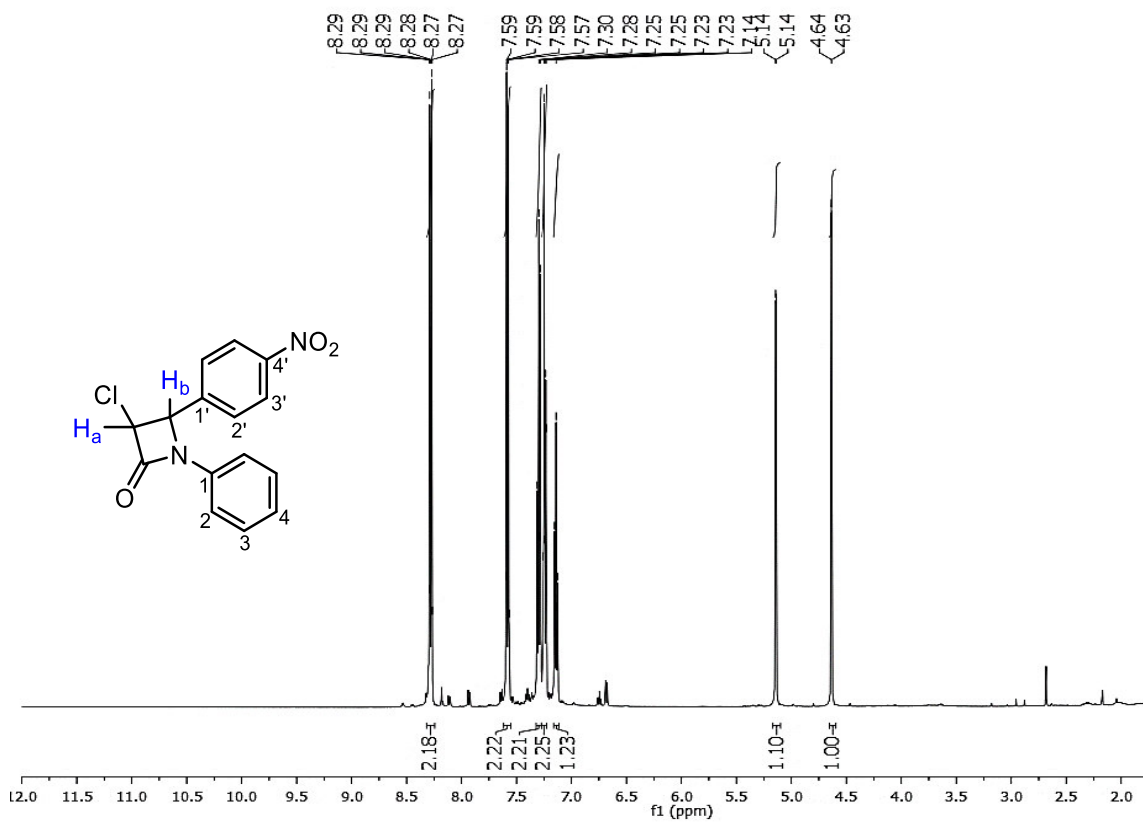




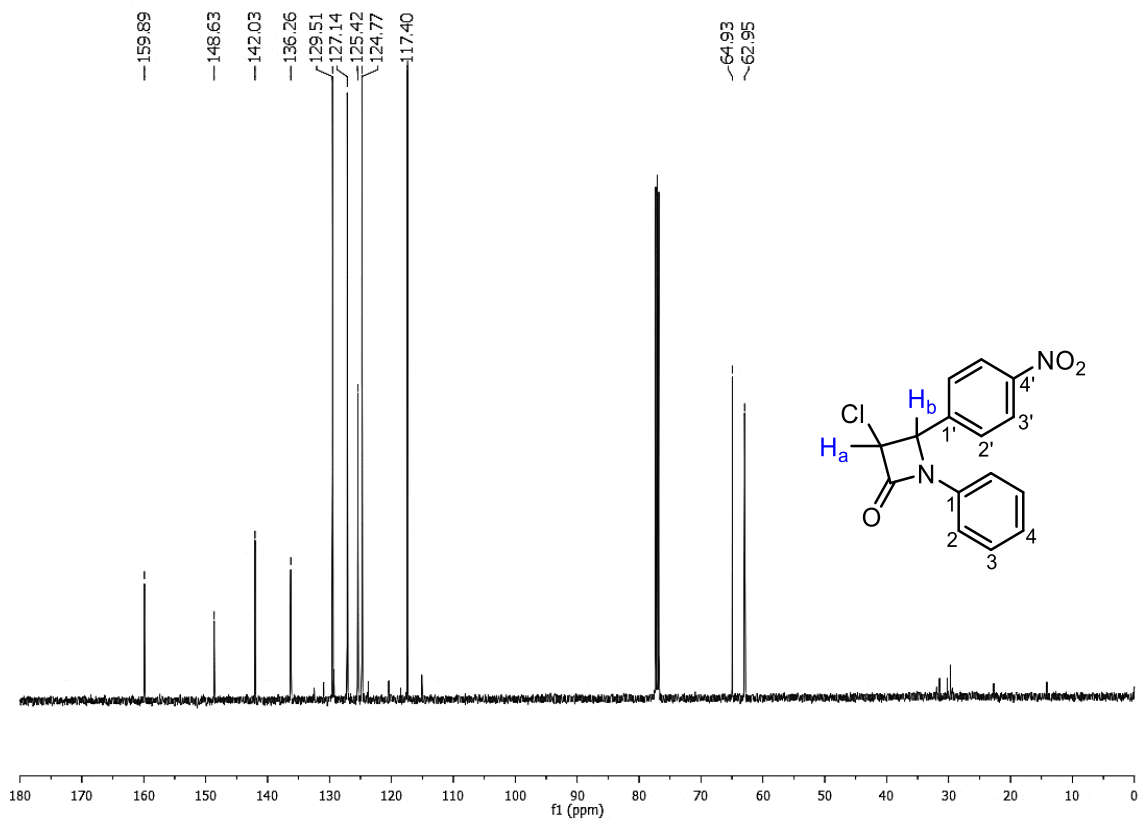
Espectro de RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ ) del compuesto **7c**.



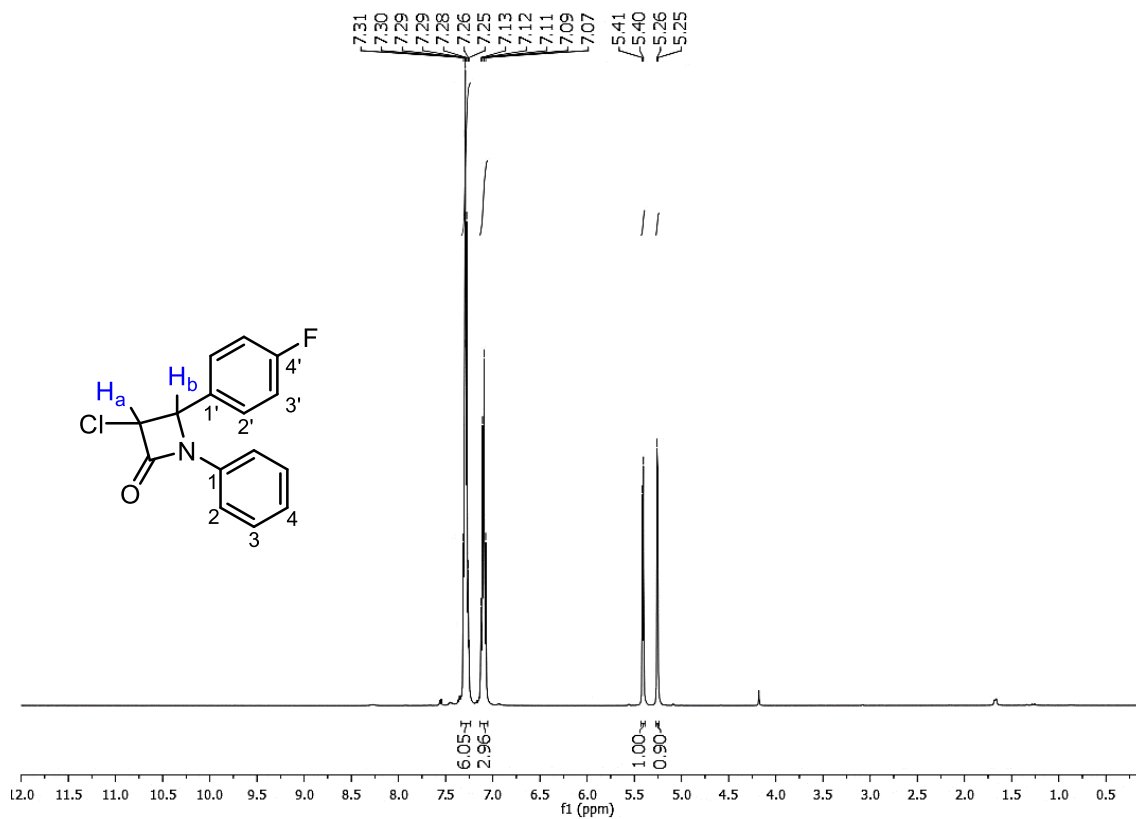
Espectro de RMN  $^{13}C$  (125 MHz,  $CDCl_3$ ) del compuesto **7c**.



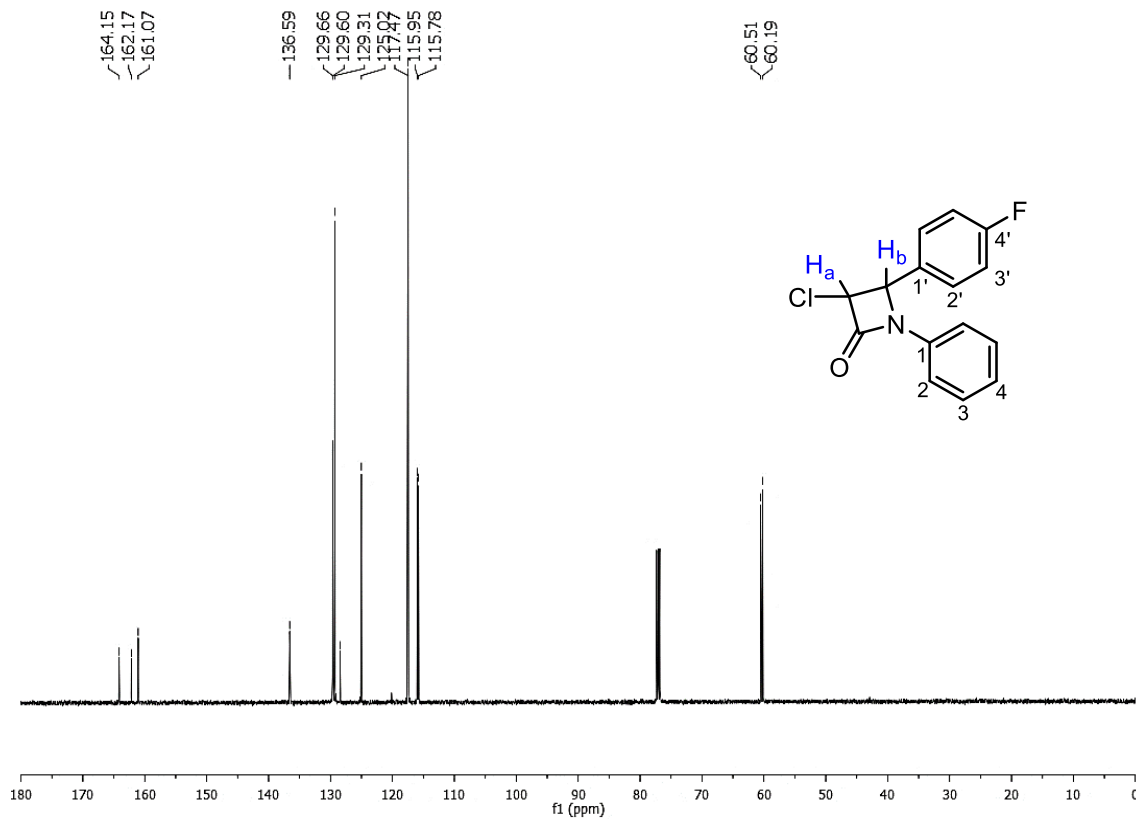
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **7c'**.



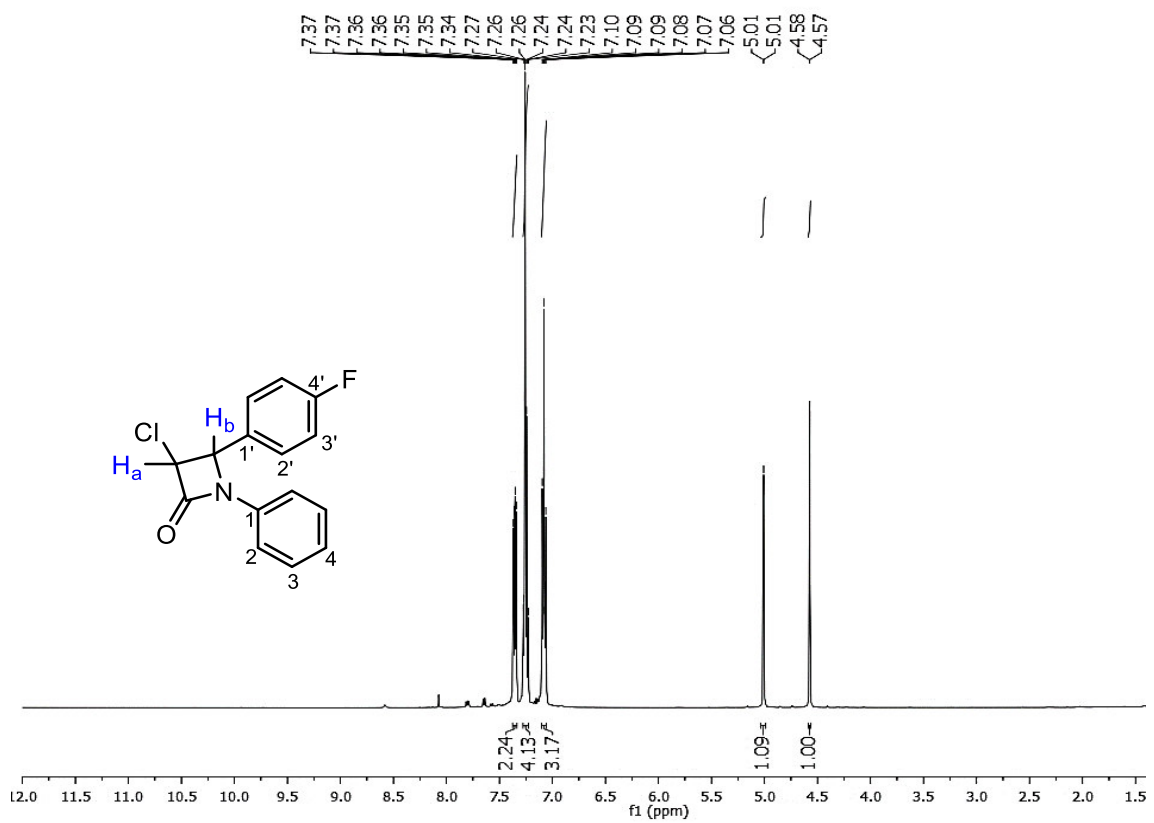
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **7c'**.



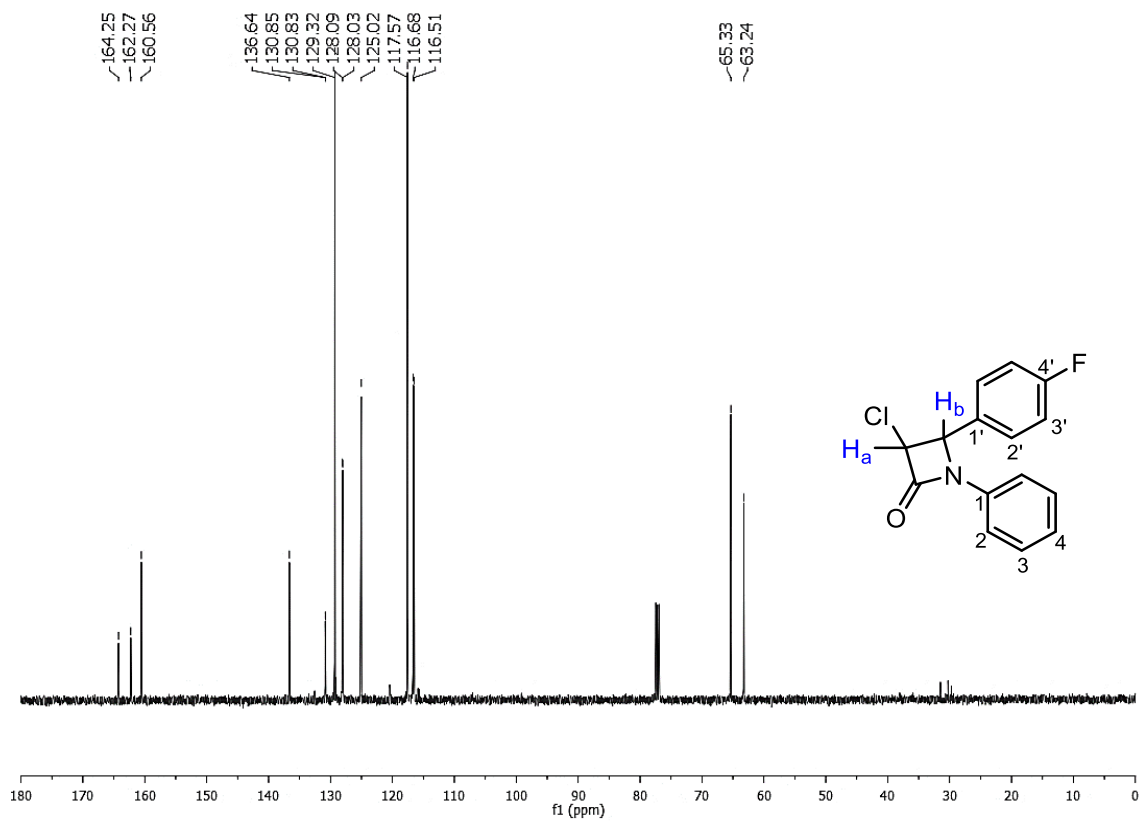
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 7d.



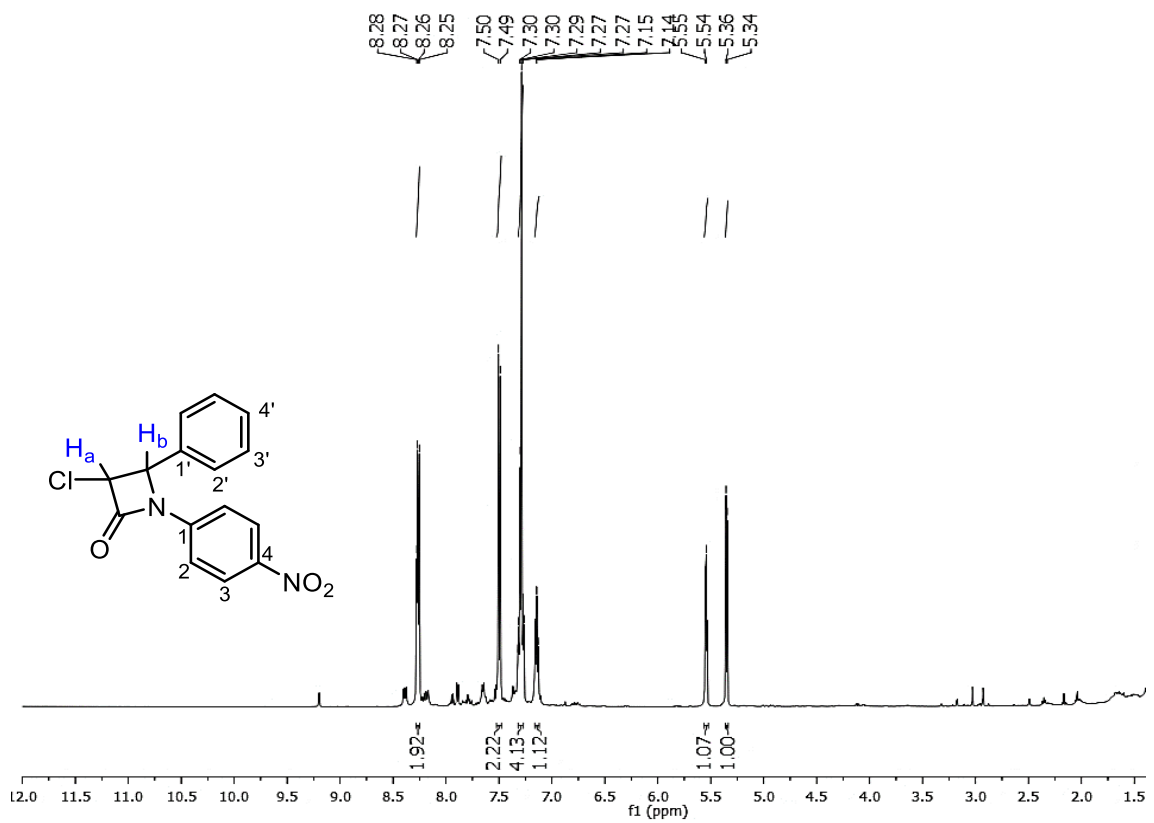
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 7d.



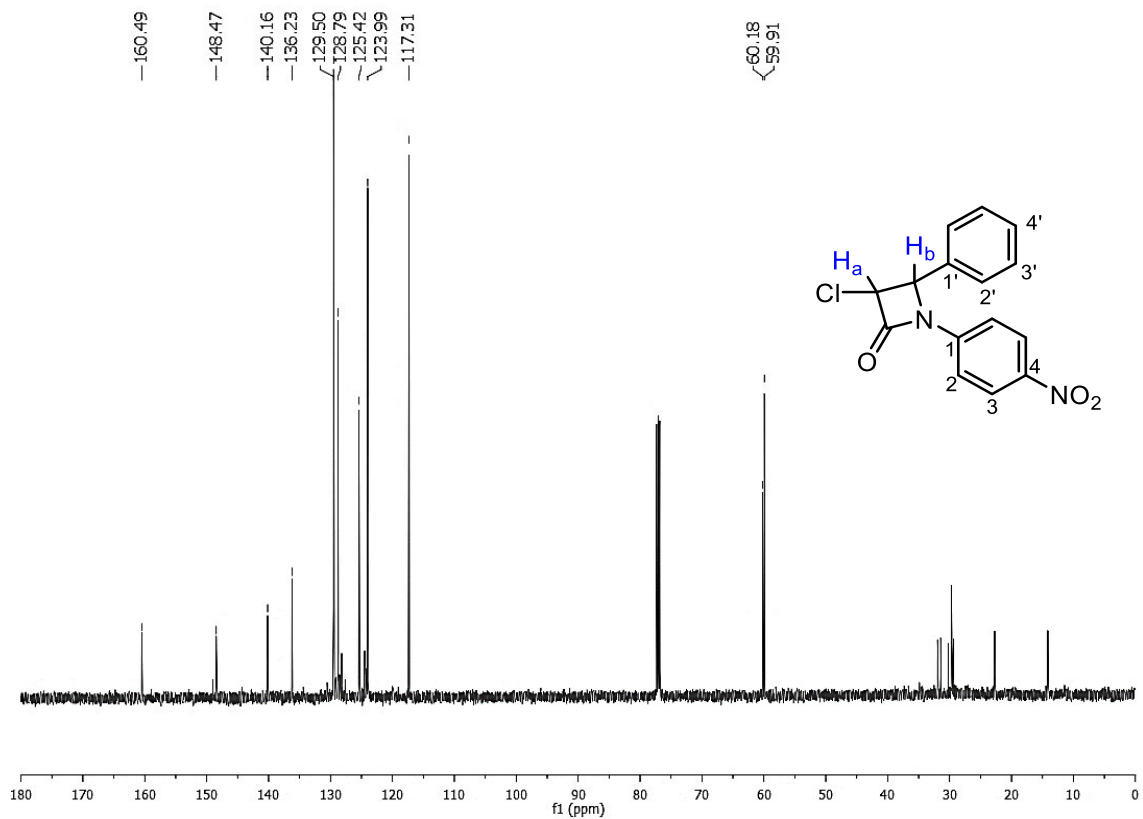
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **7d'**.



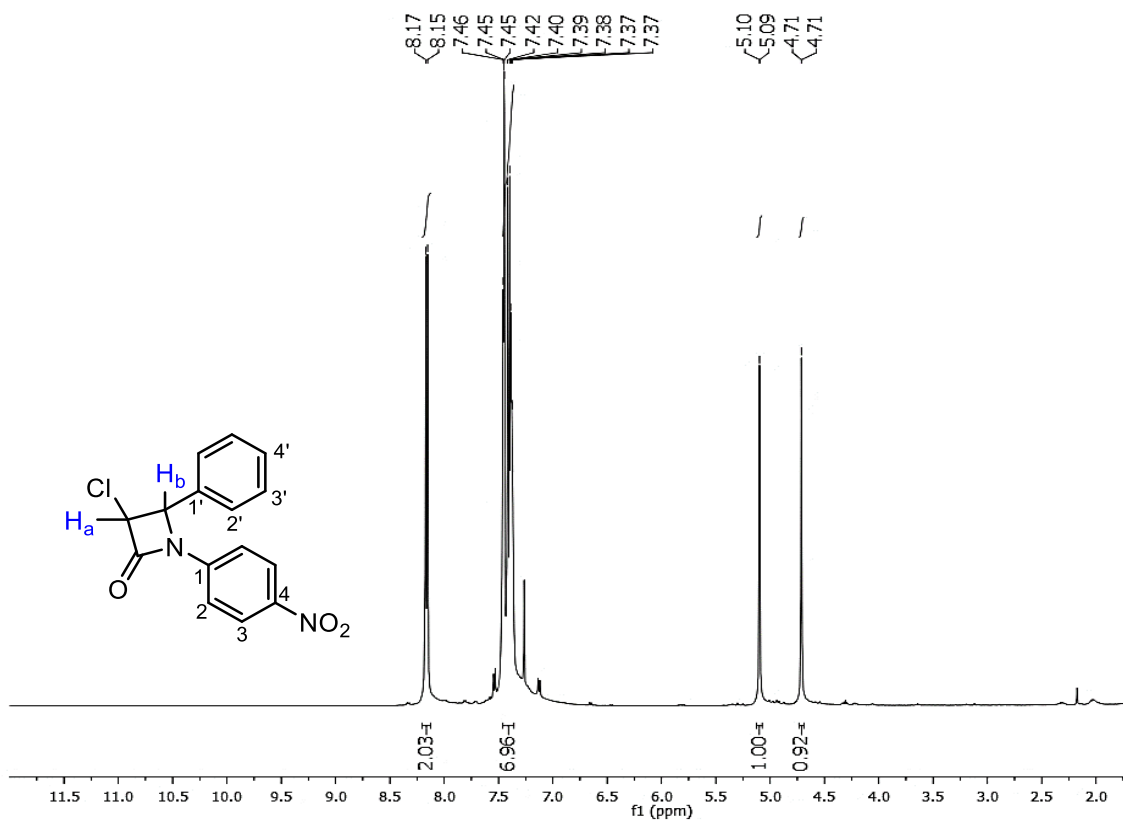
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **7d'**.



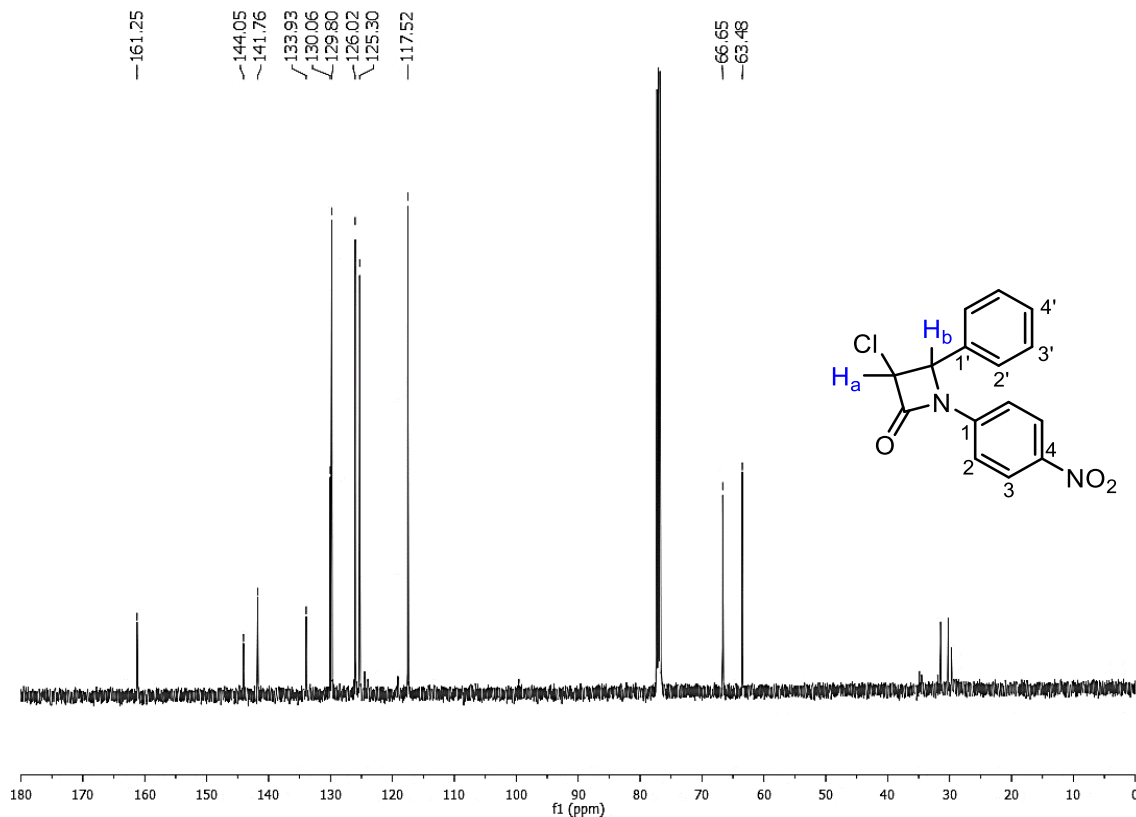
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 7e.



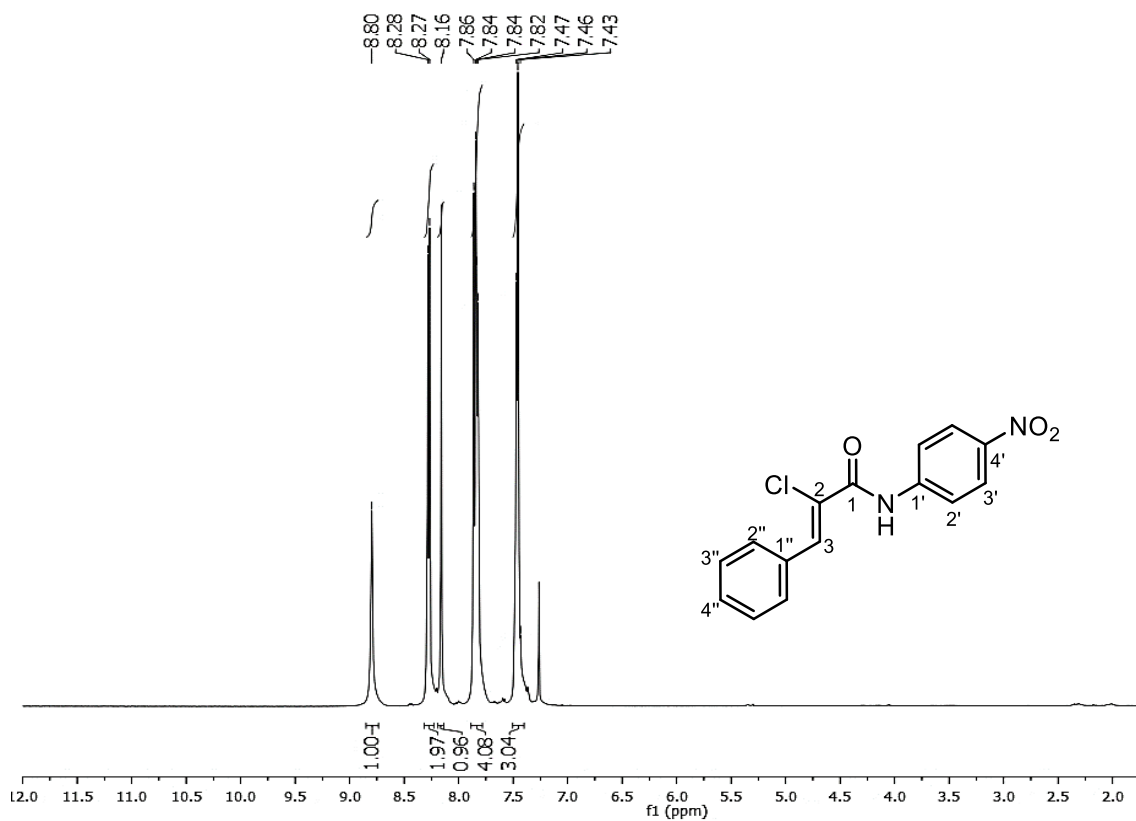
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 7e.



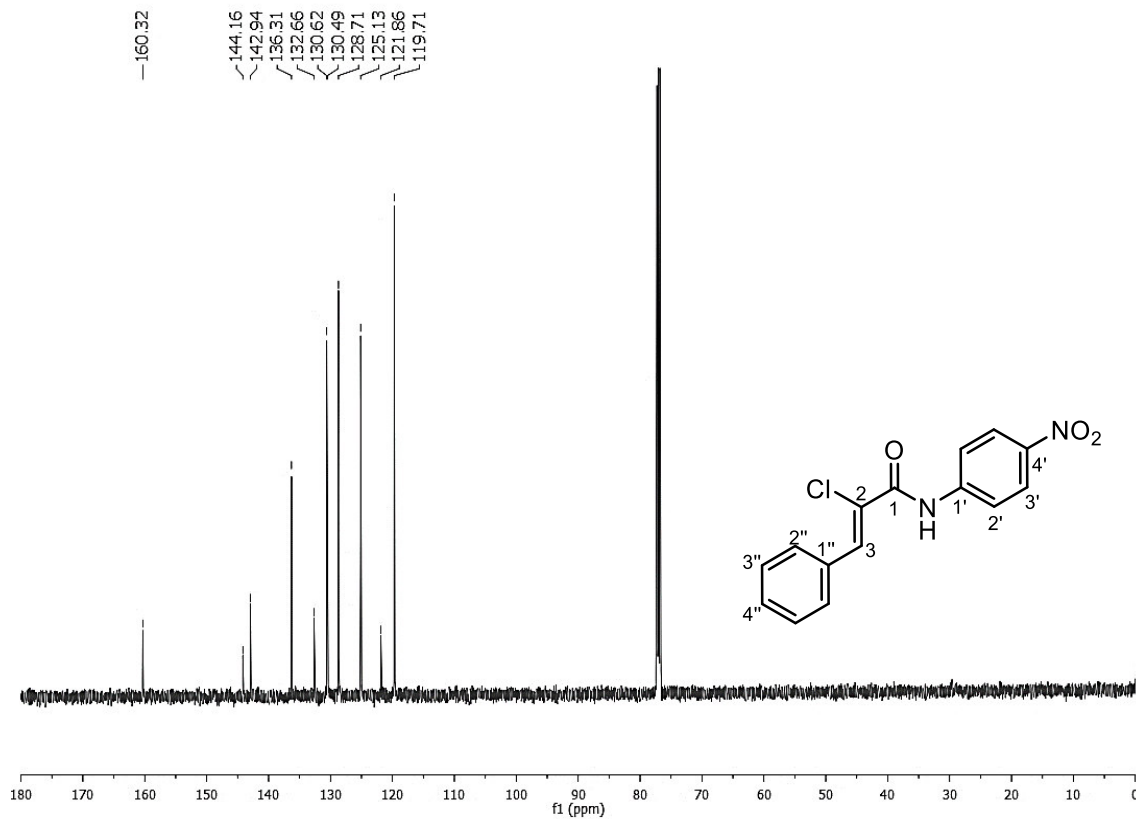
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **7e'**.



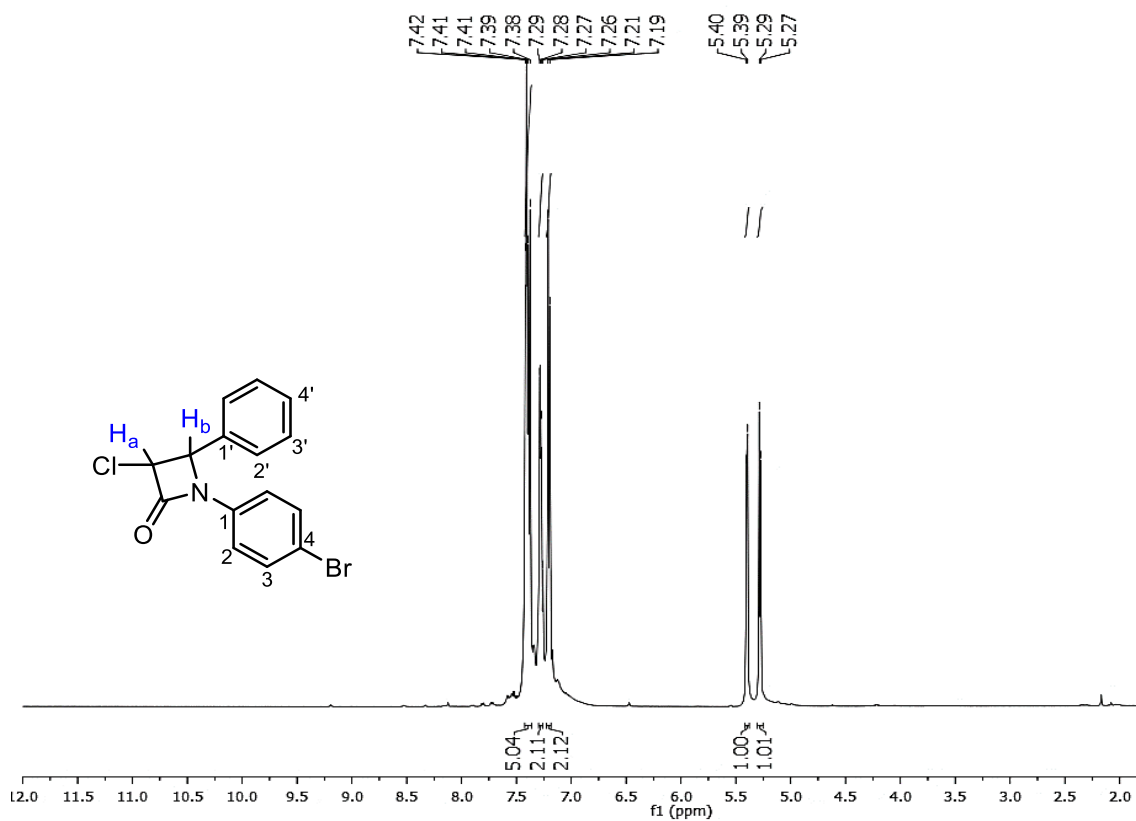
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **7e'**.



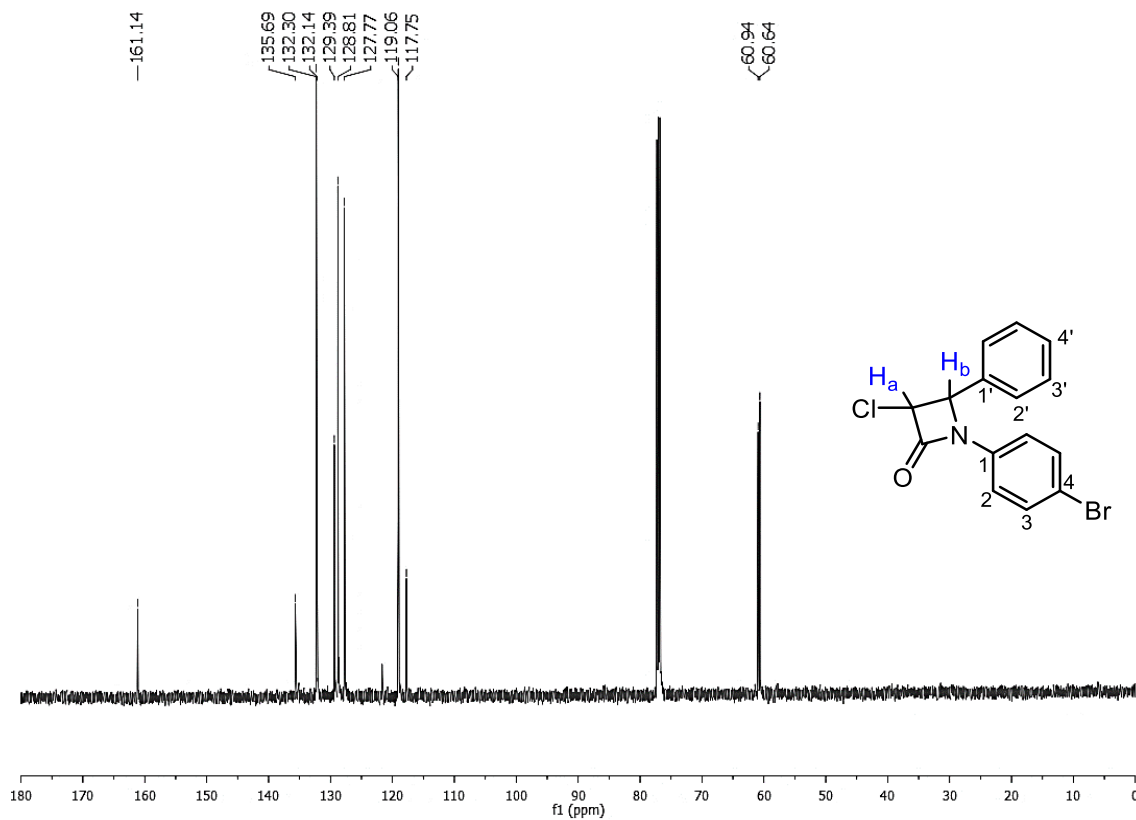
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **8e**.



Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **8e**.

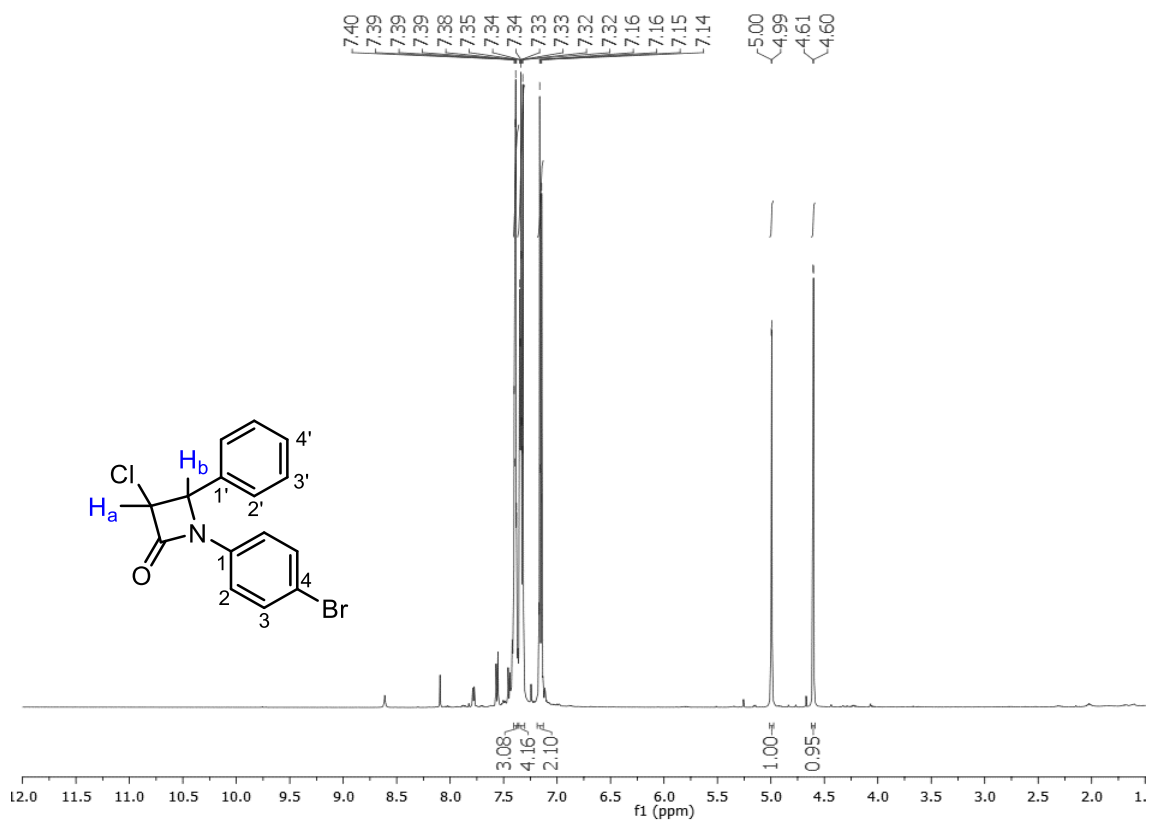


Espectro de RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ ) del compuesto **7f**.

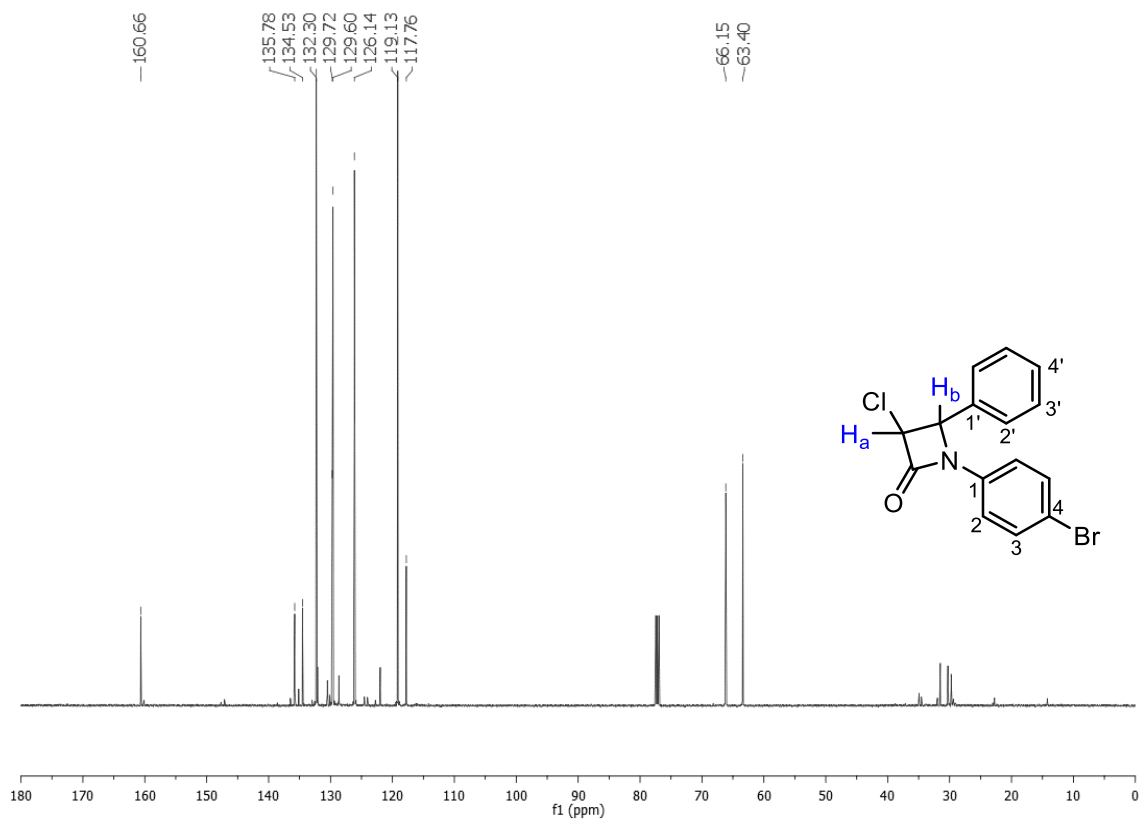


Espectro de RMN  $^{13}C$  (125 MHz,  $CDCl_3$ ) del compuesto **7f**.

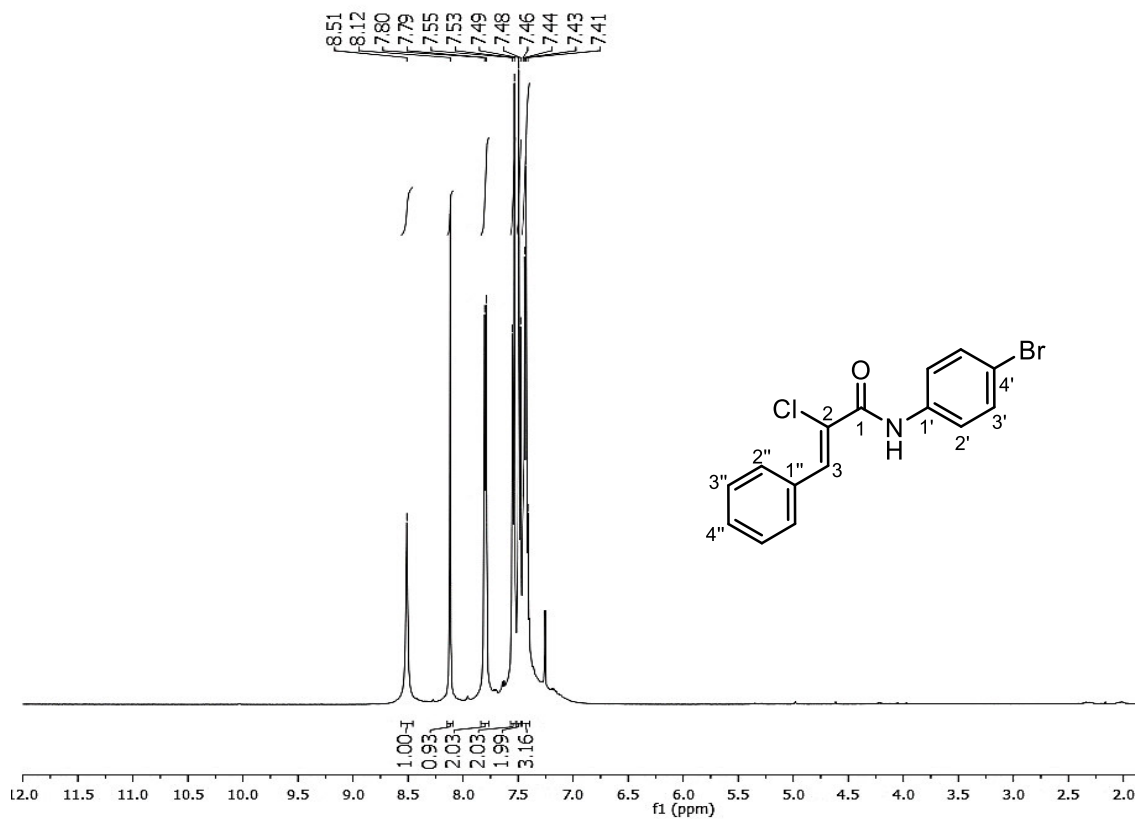




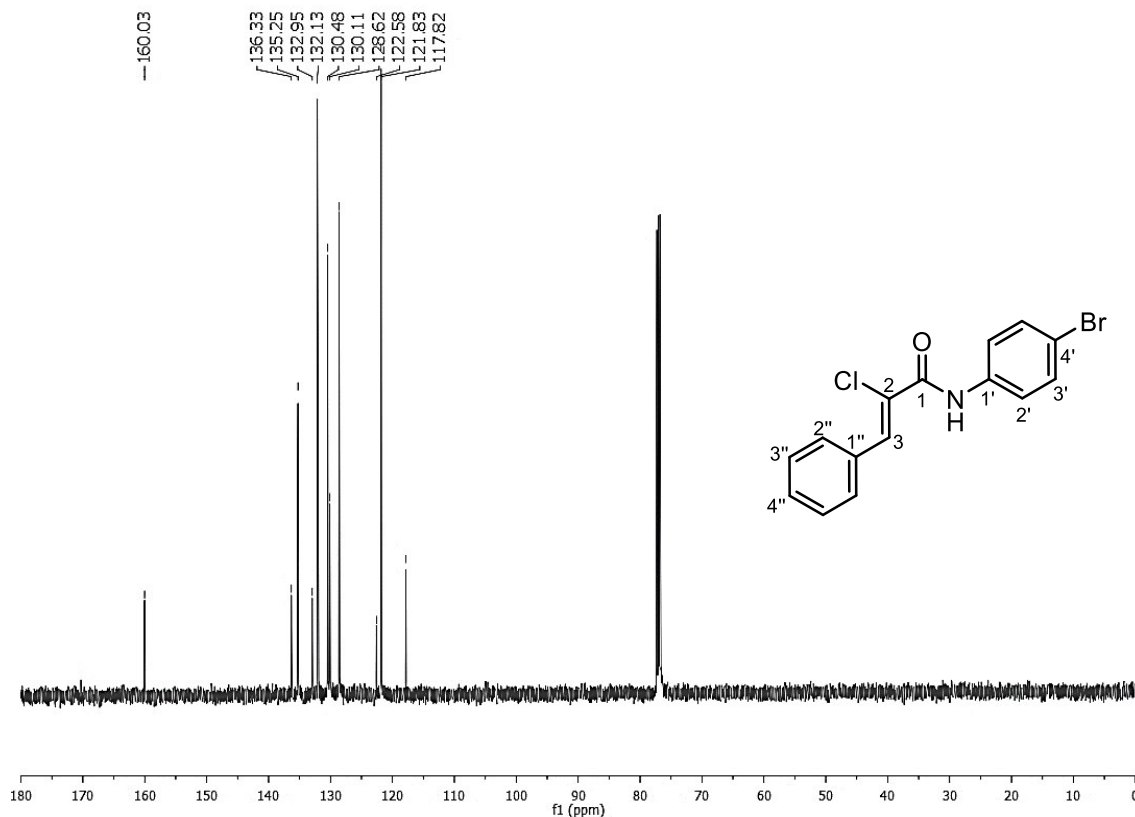
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **7f'**.



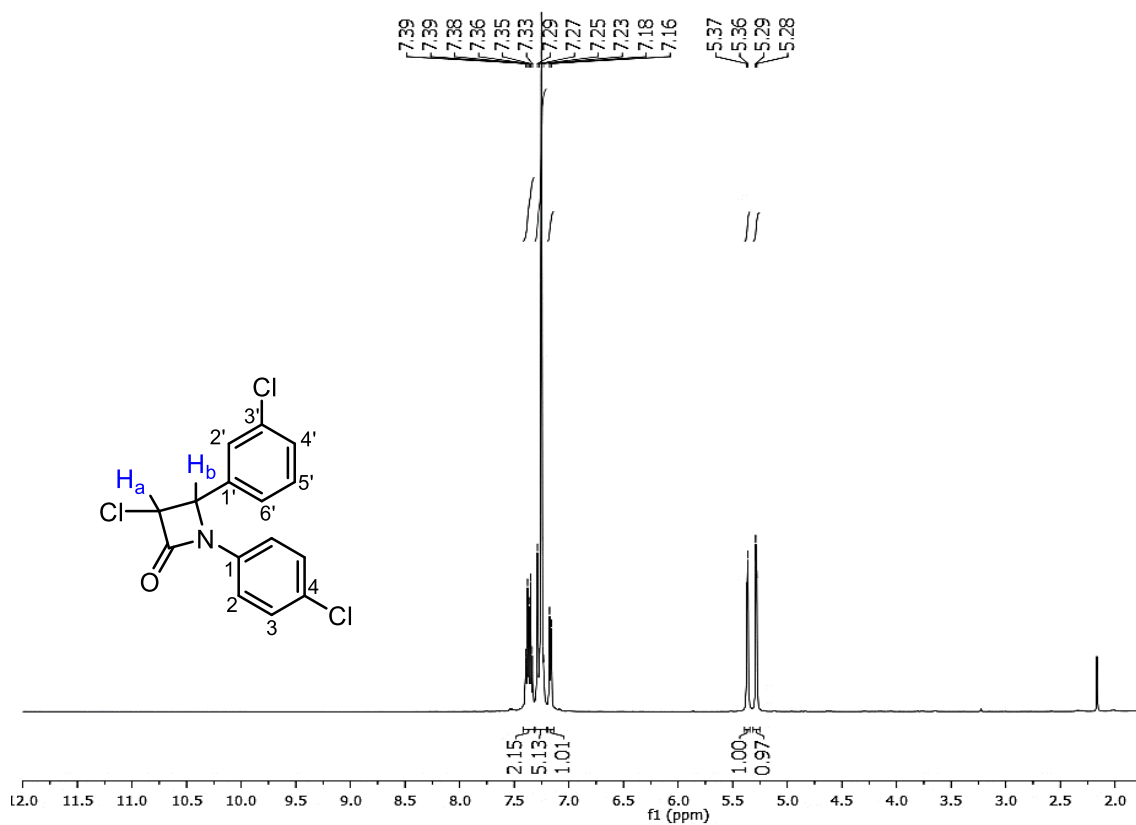
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **7f'**.



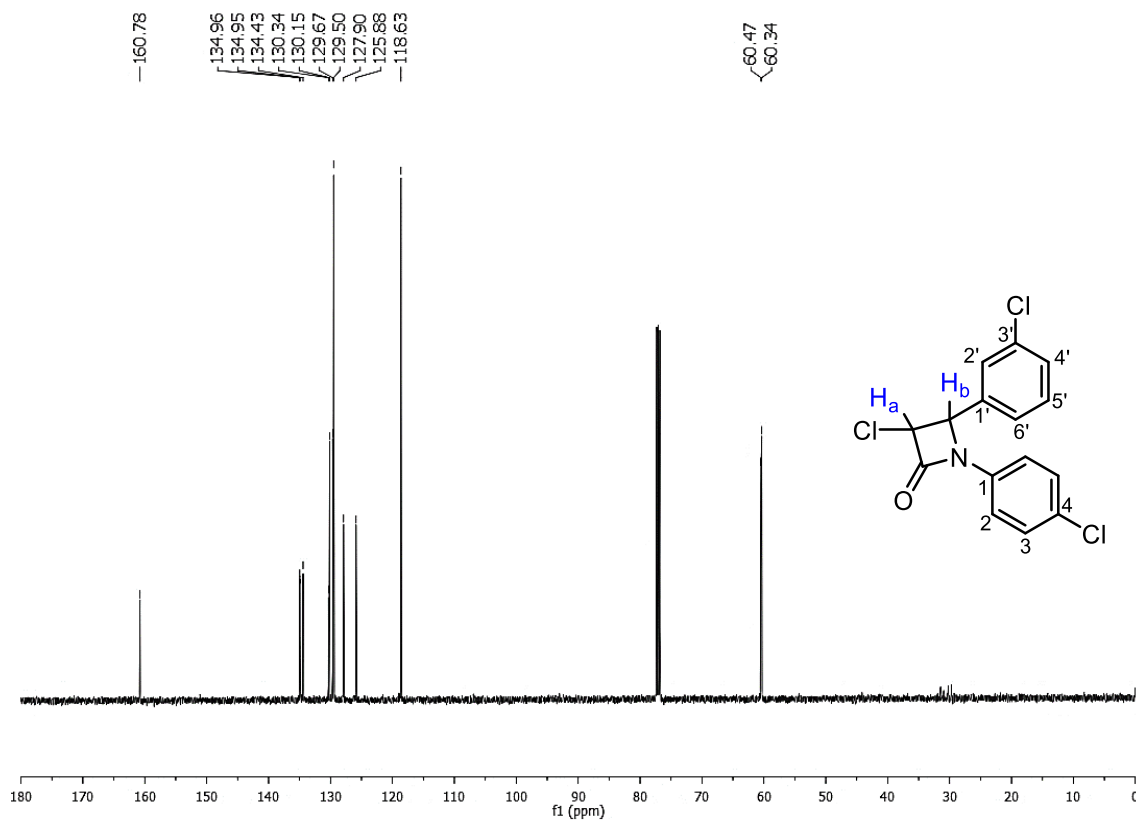
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **8f**.



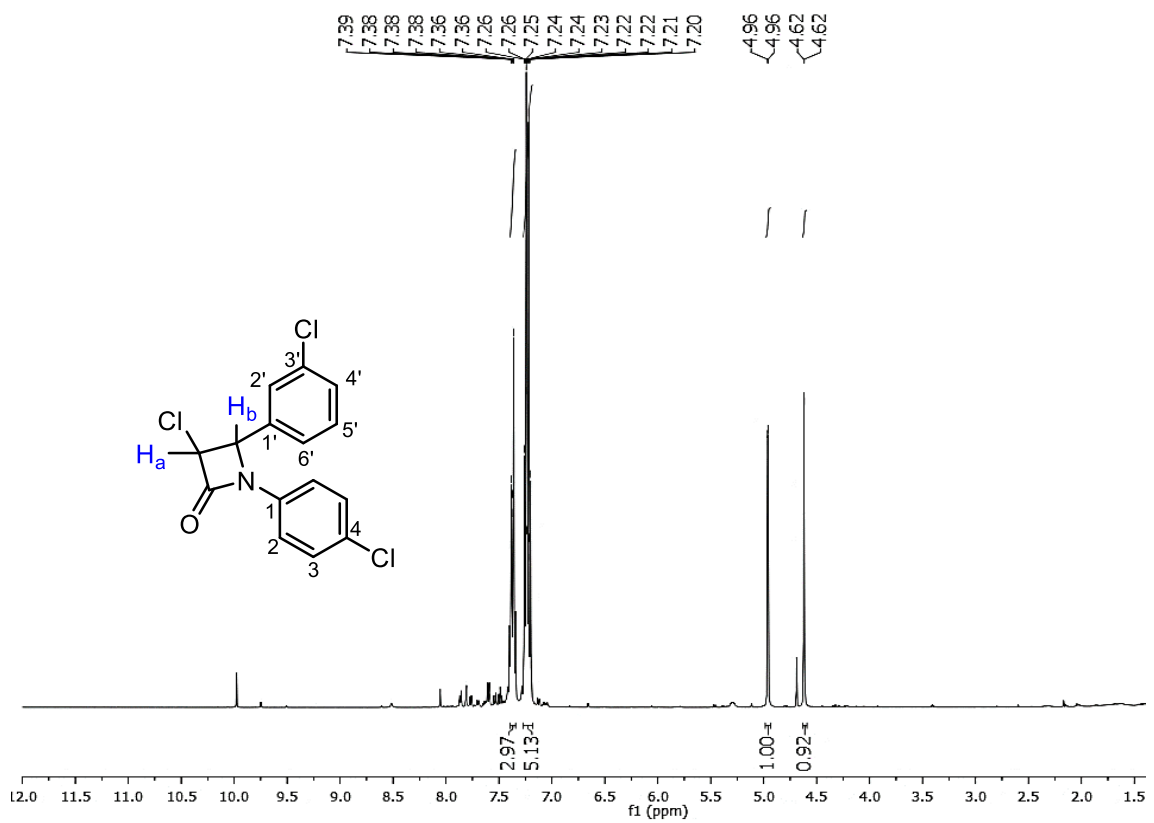
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **8f**.



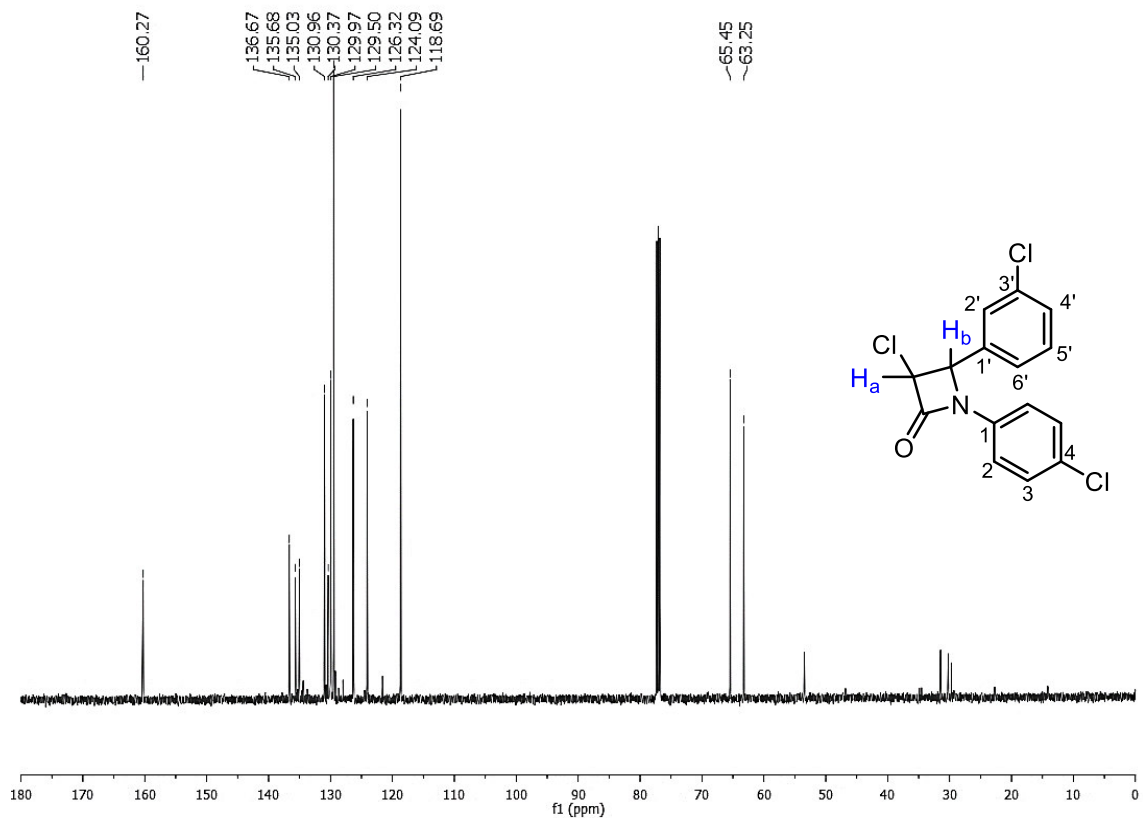
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 7g.



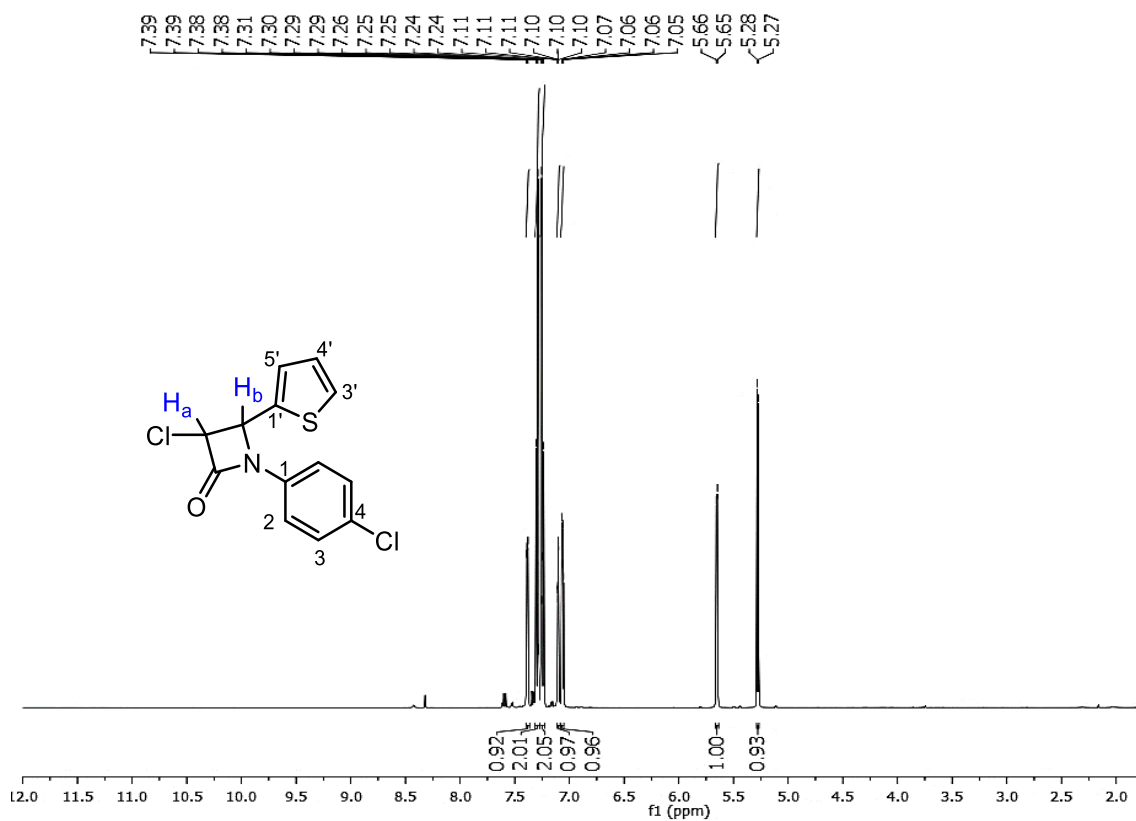
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 7g.



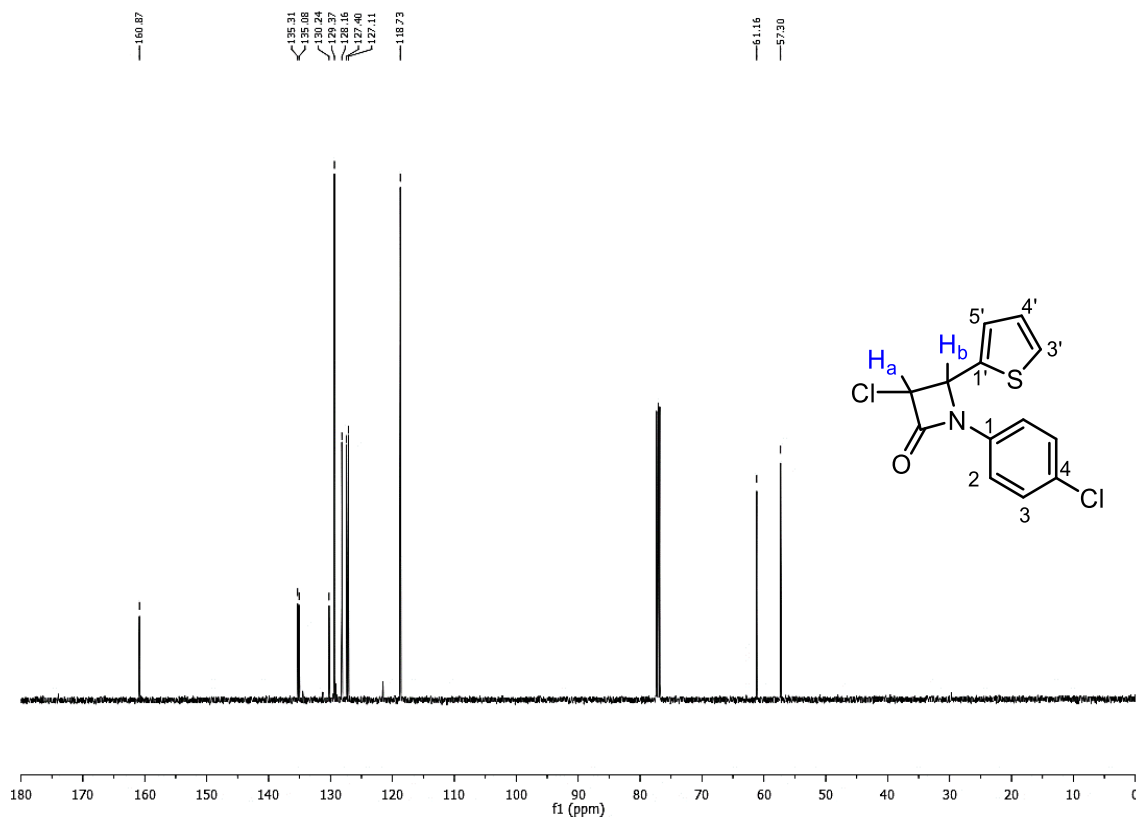
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **7g'**.



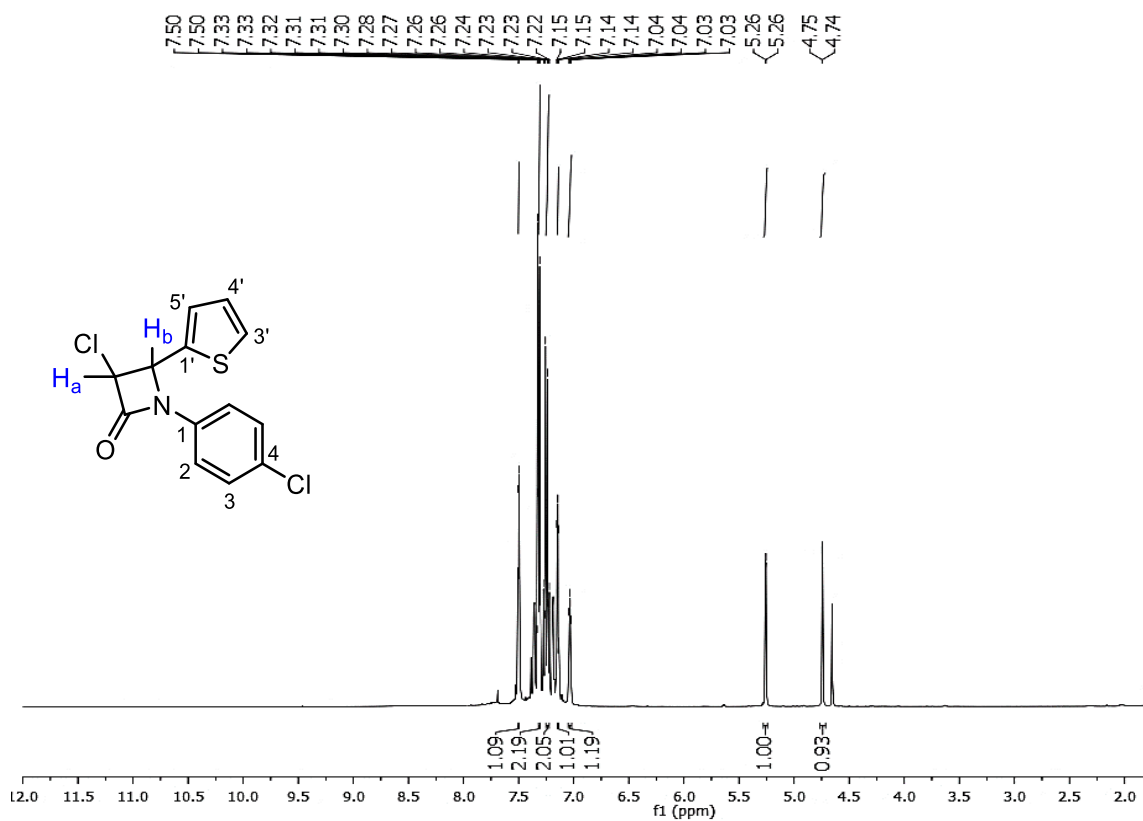
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **7g'**.



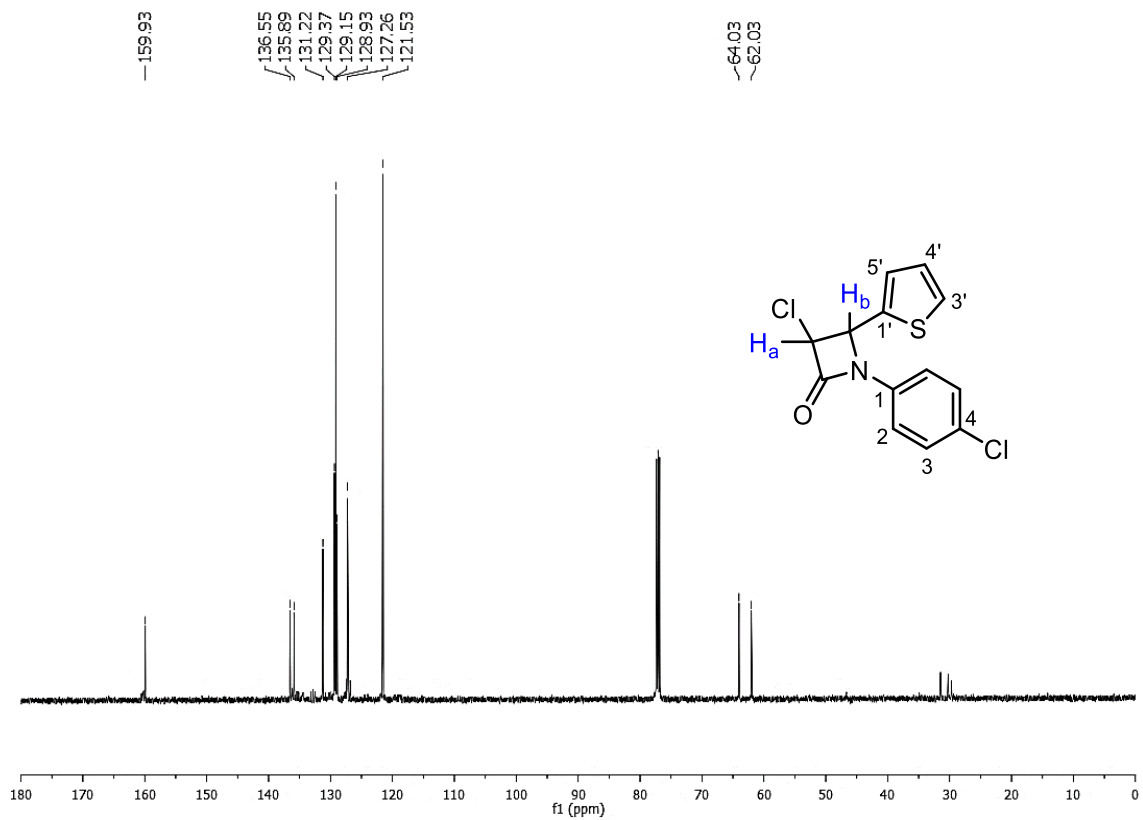
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 7h.



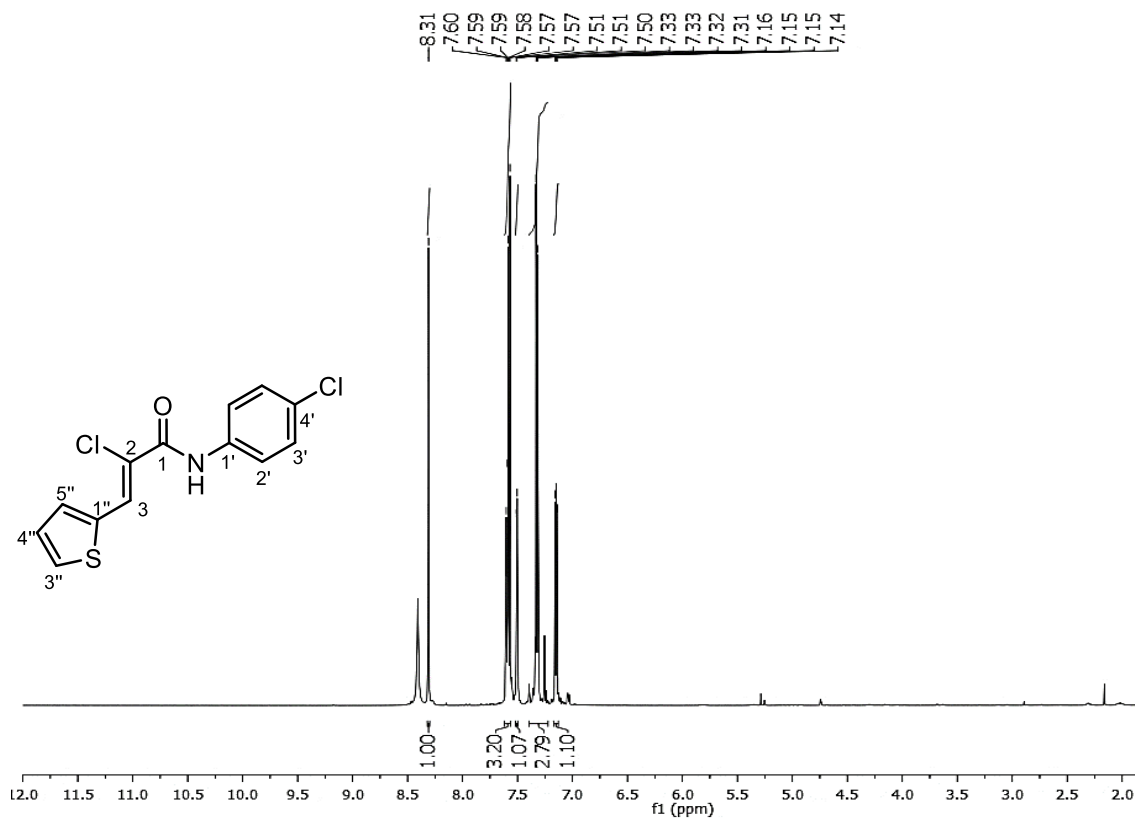
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 7h.



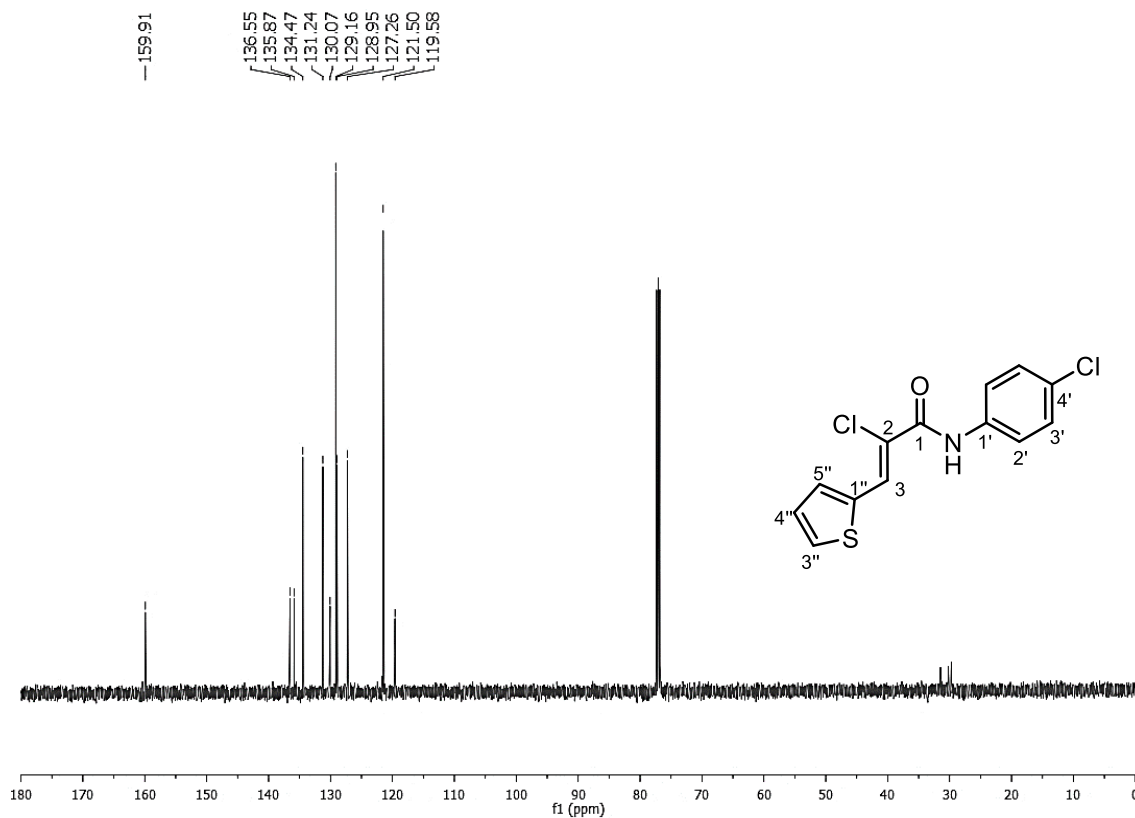
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 7h'.



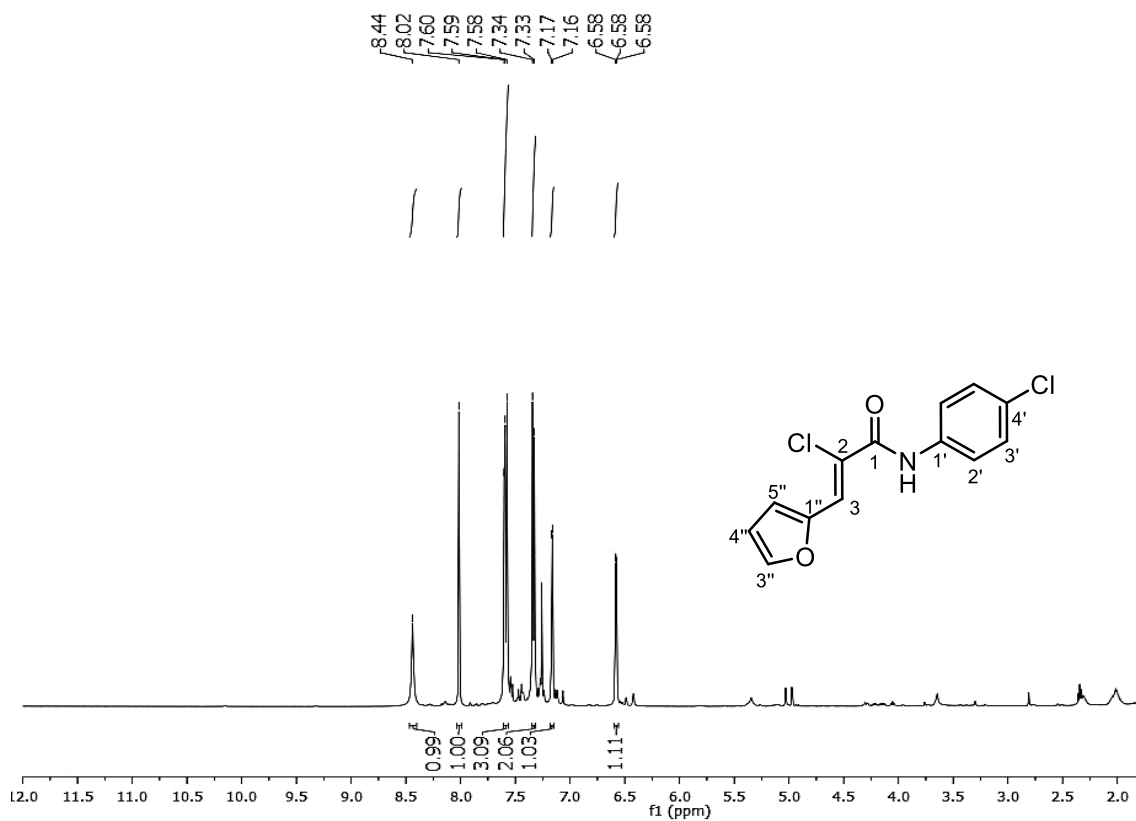
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 7h'.



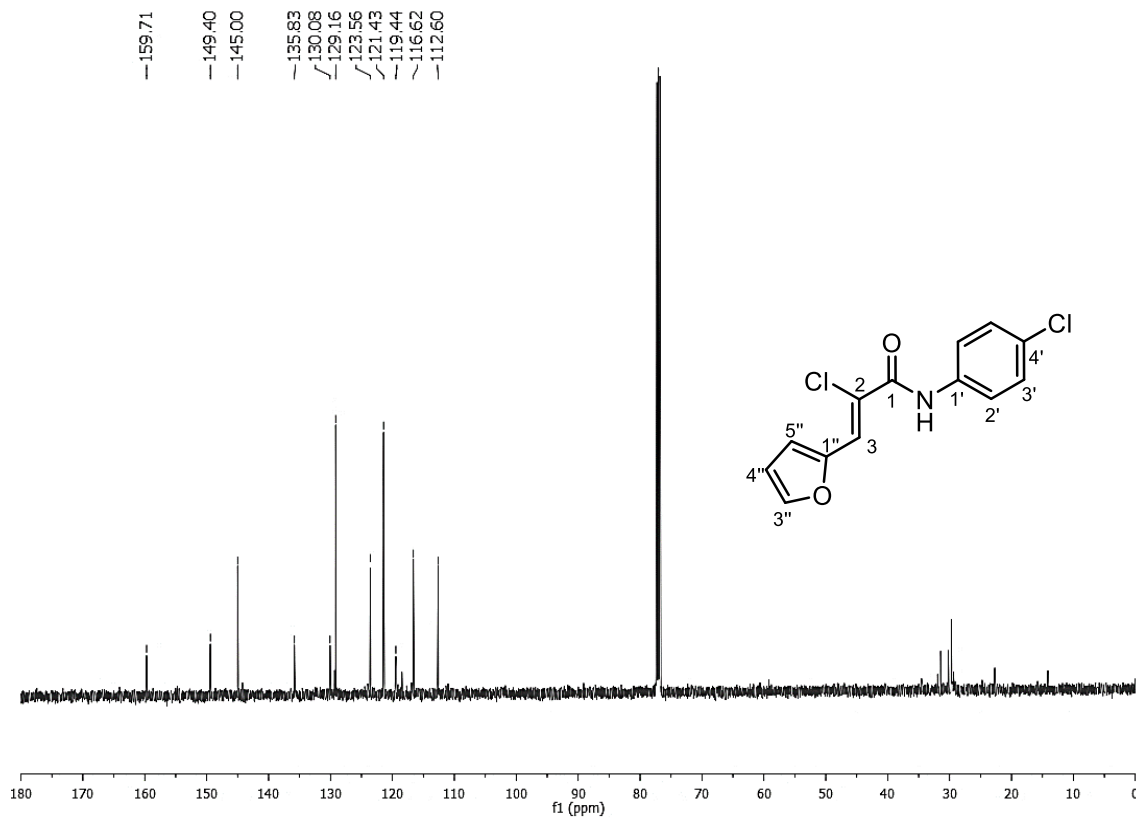
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **8h**.



Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **8h**.

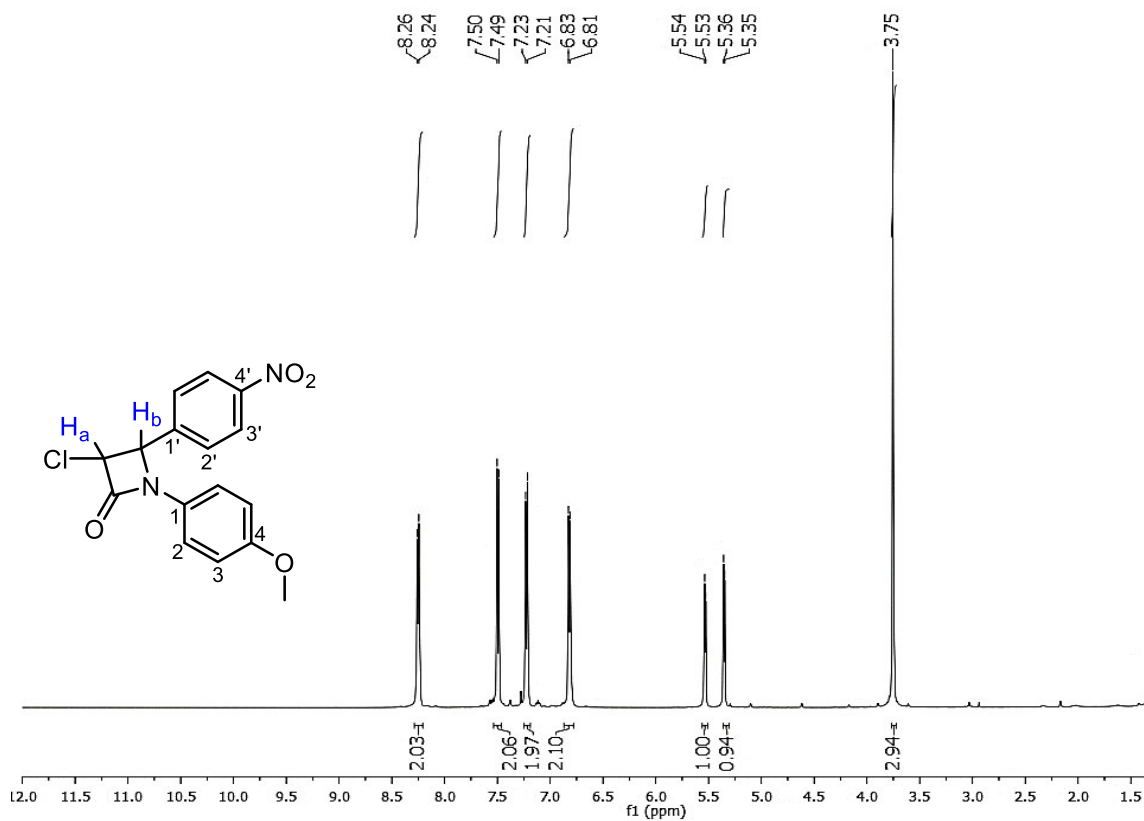


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **8i**.

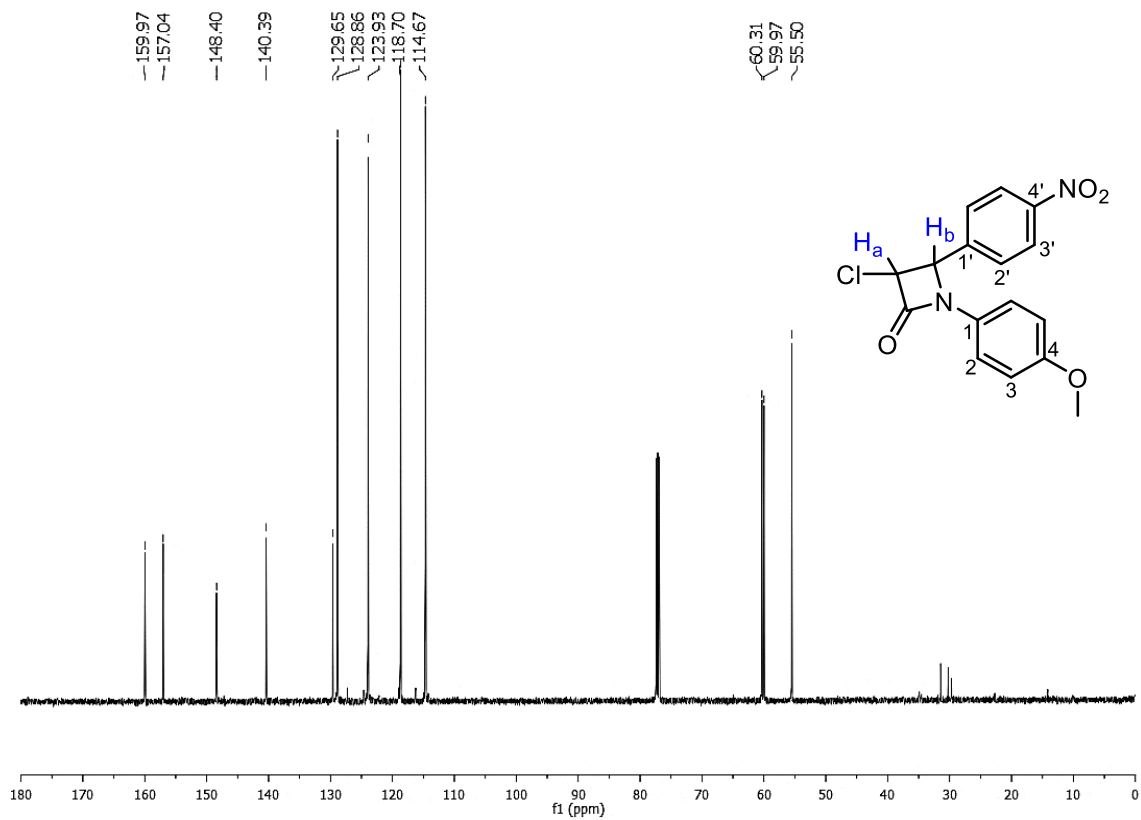


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **8i**.

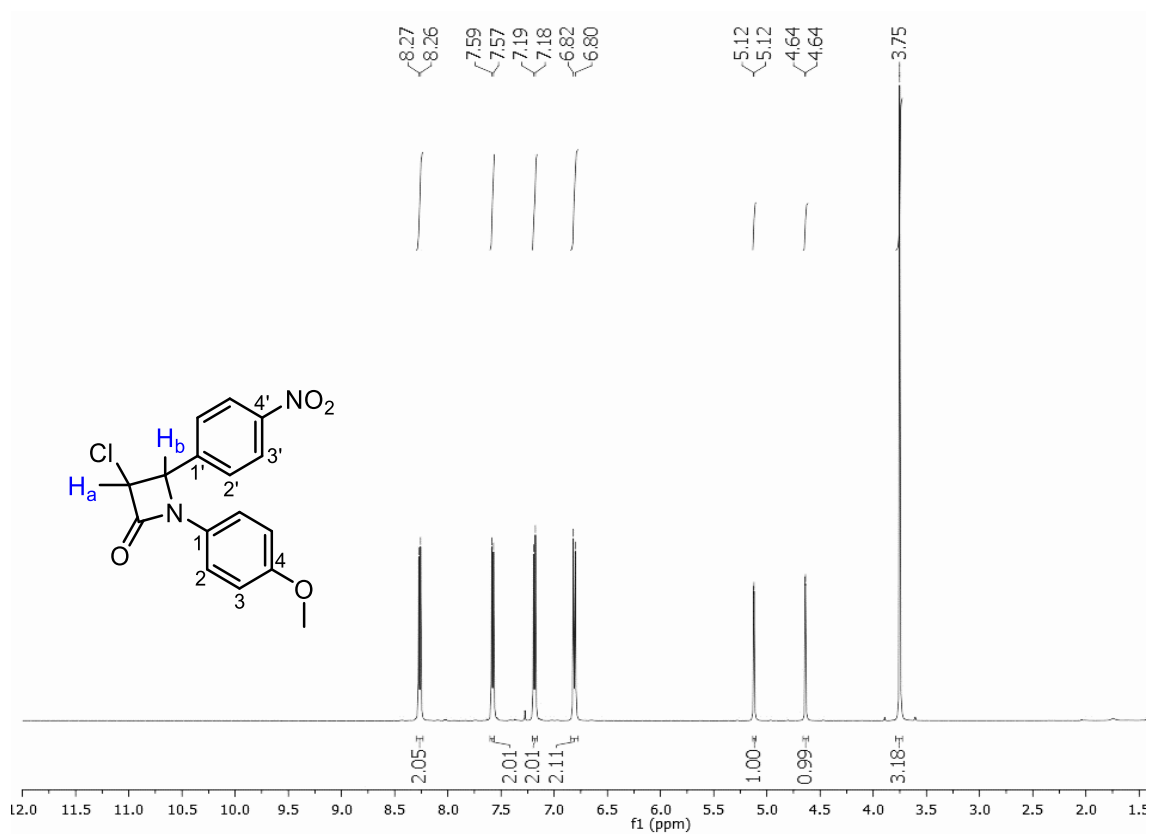




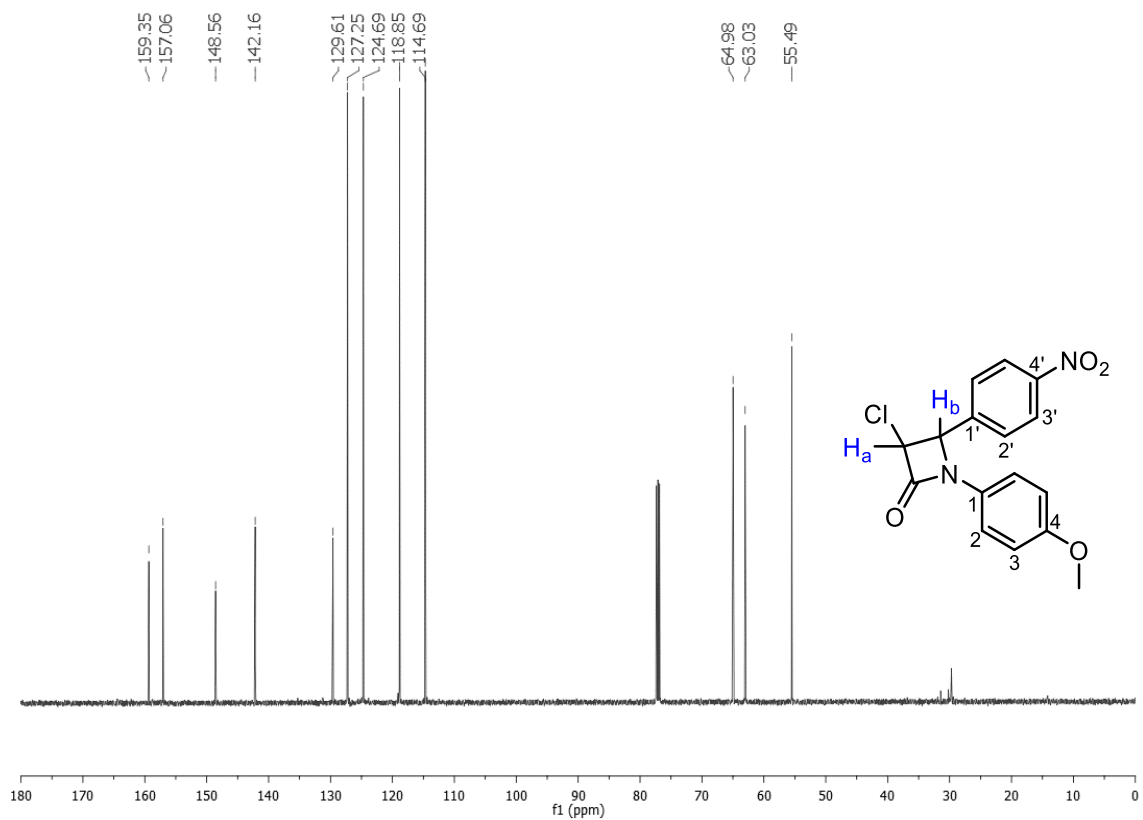
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 7j.



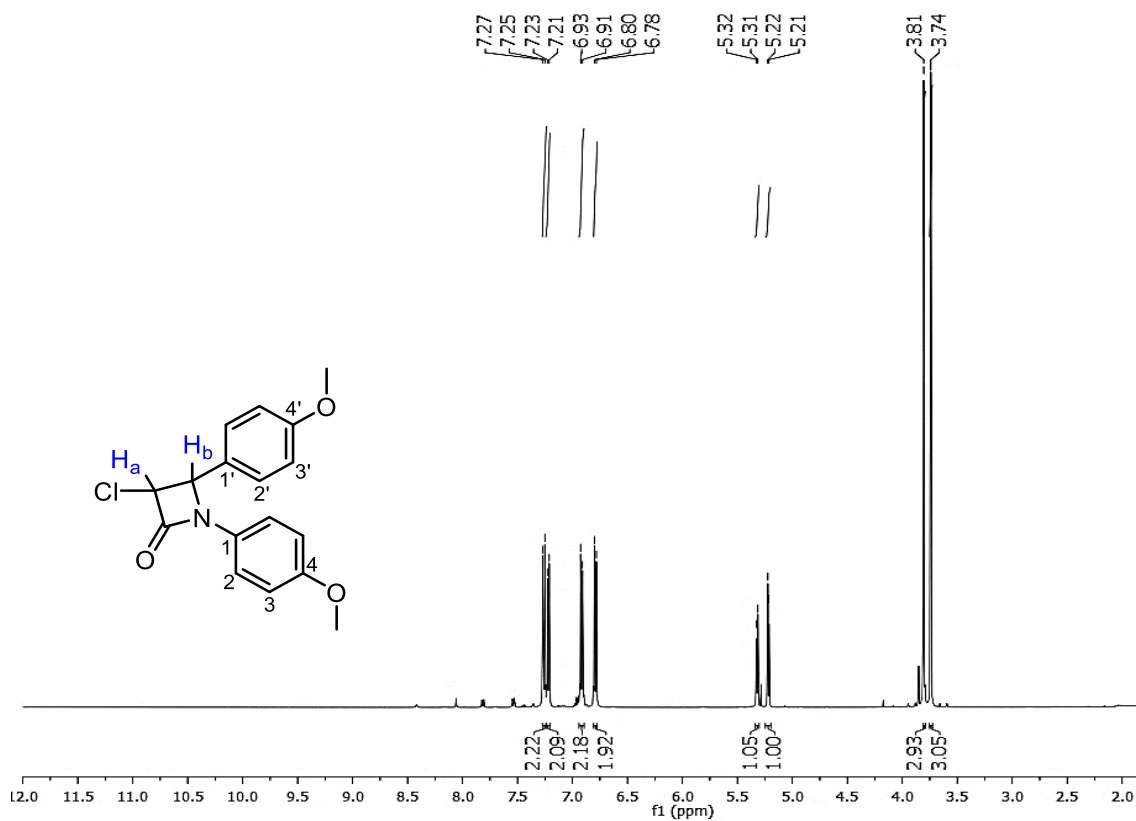
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 7j.



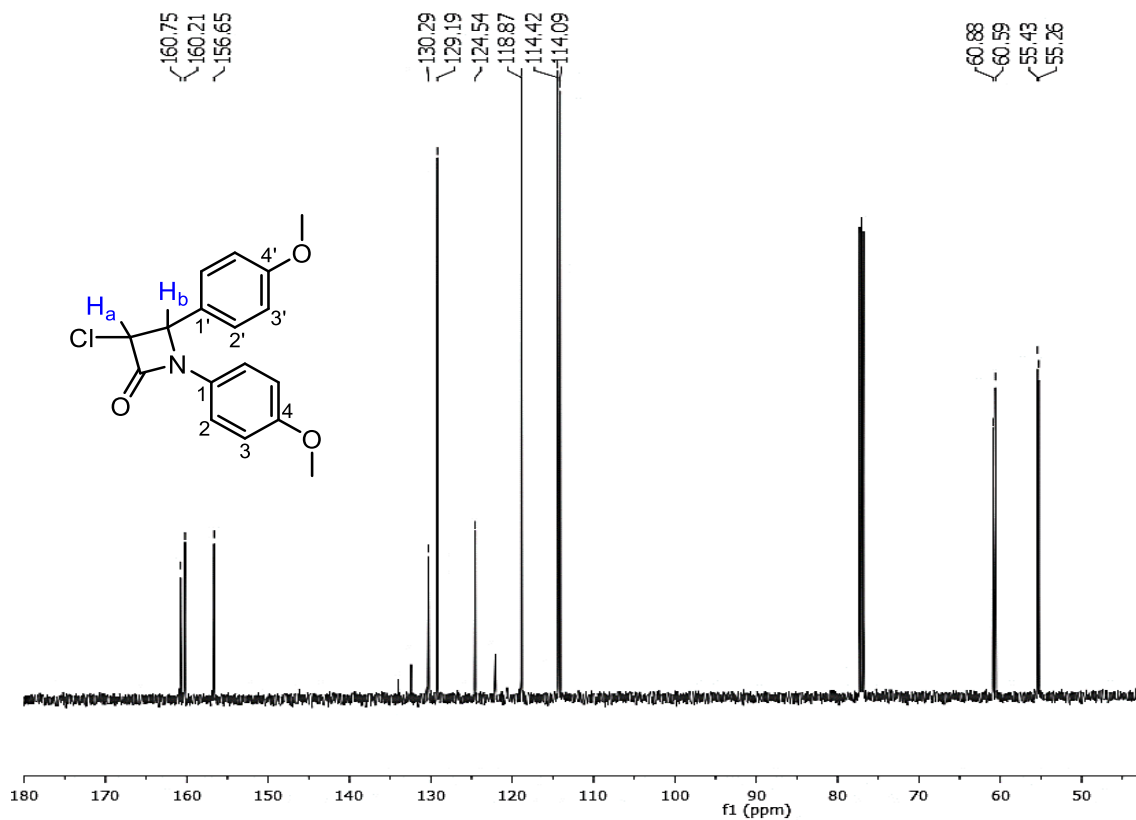
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **7j'**.



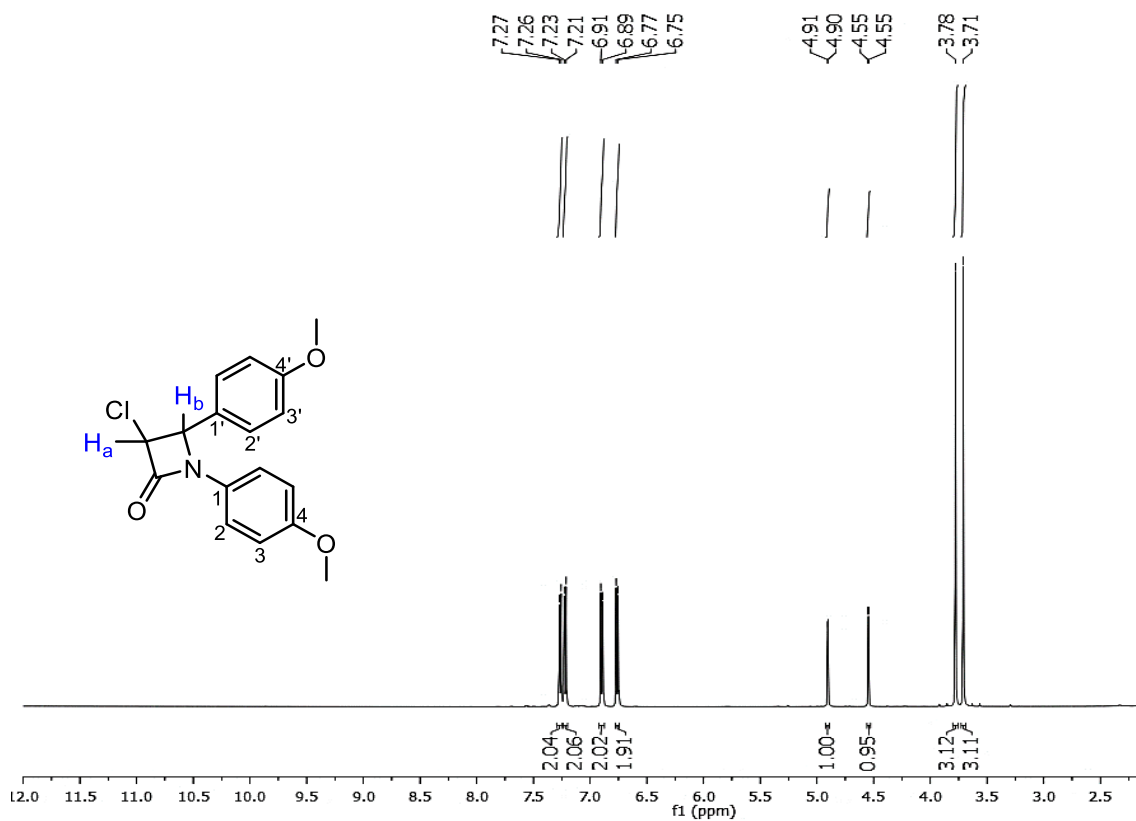
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **7j'**.



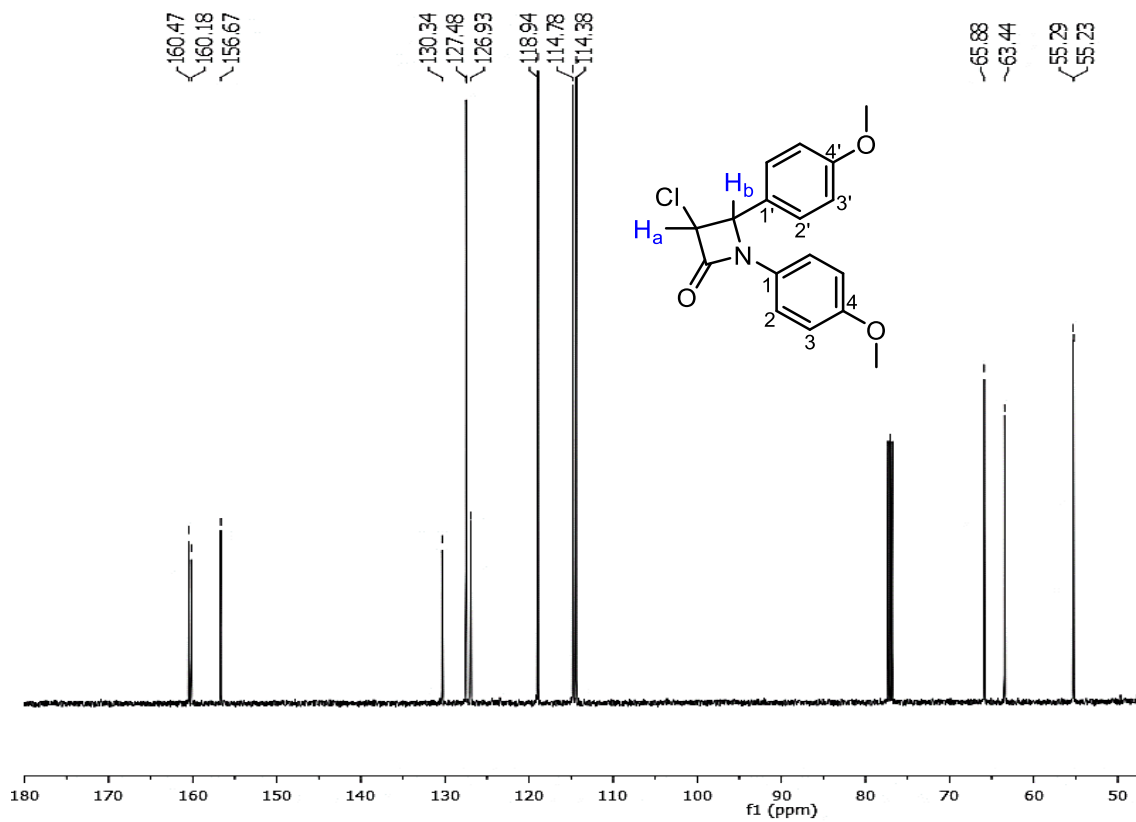
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **7k**.



Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **7k**.



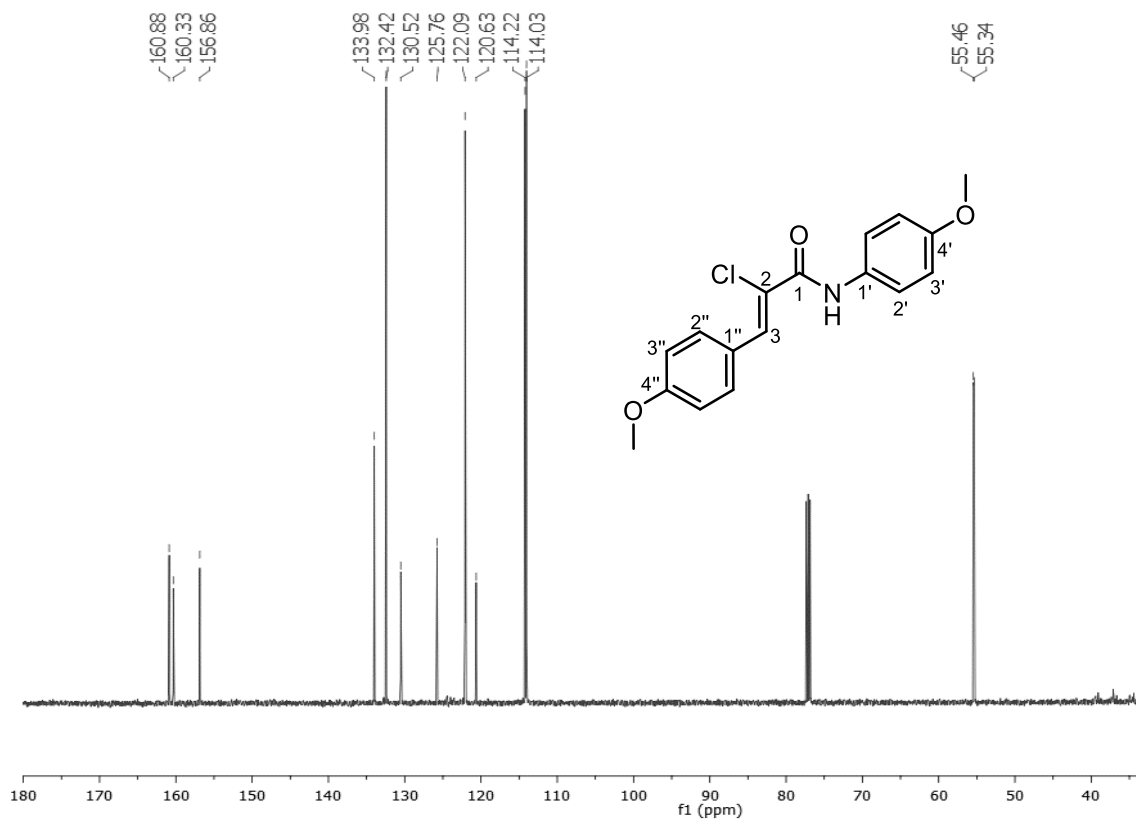
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 7k'.



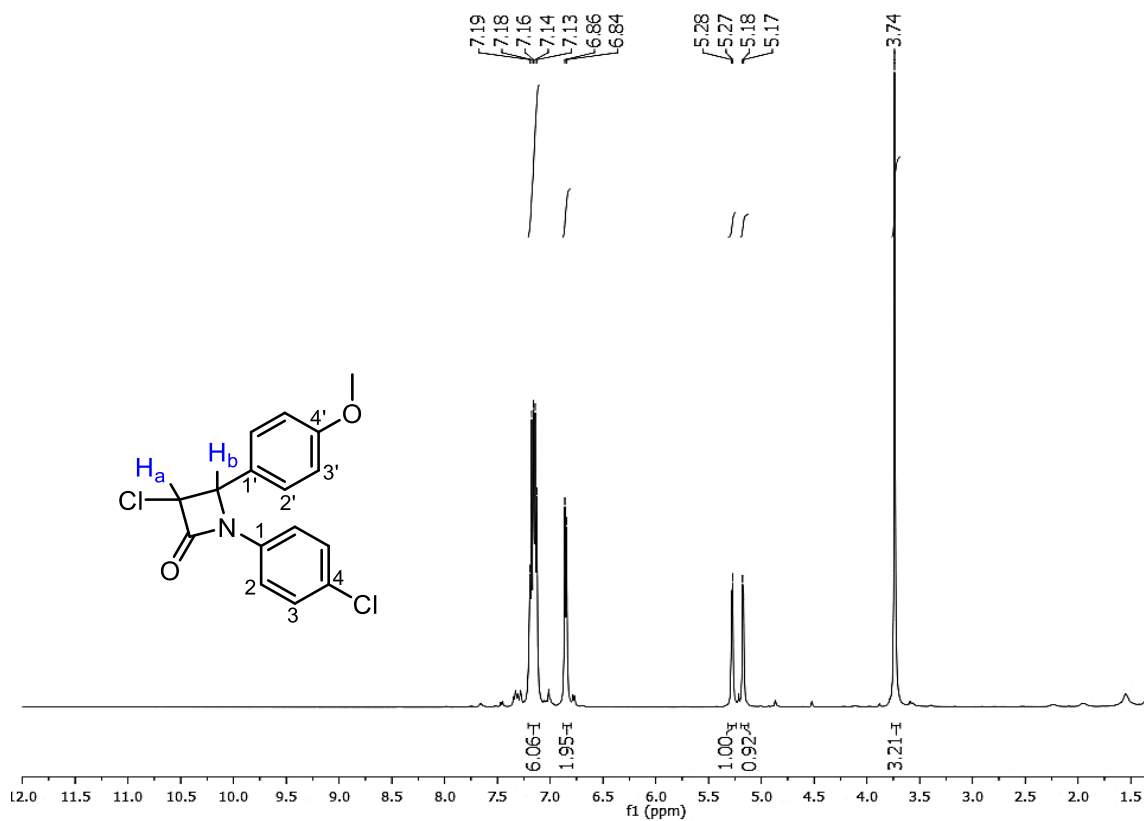
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 7k'.



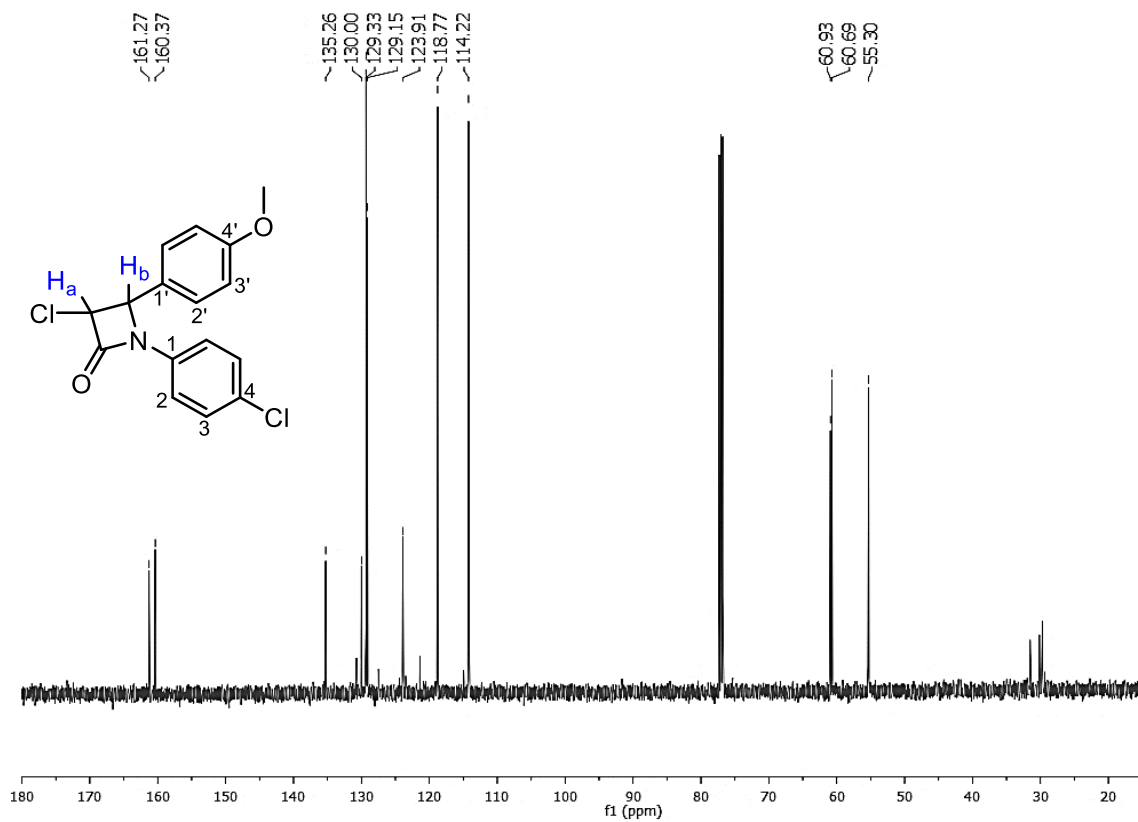
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **8k**.



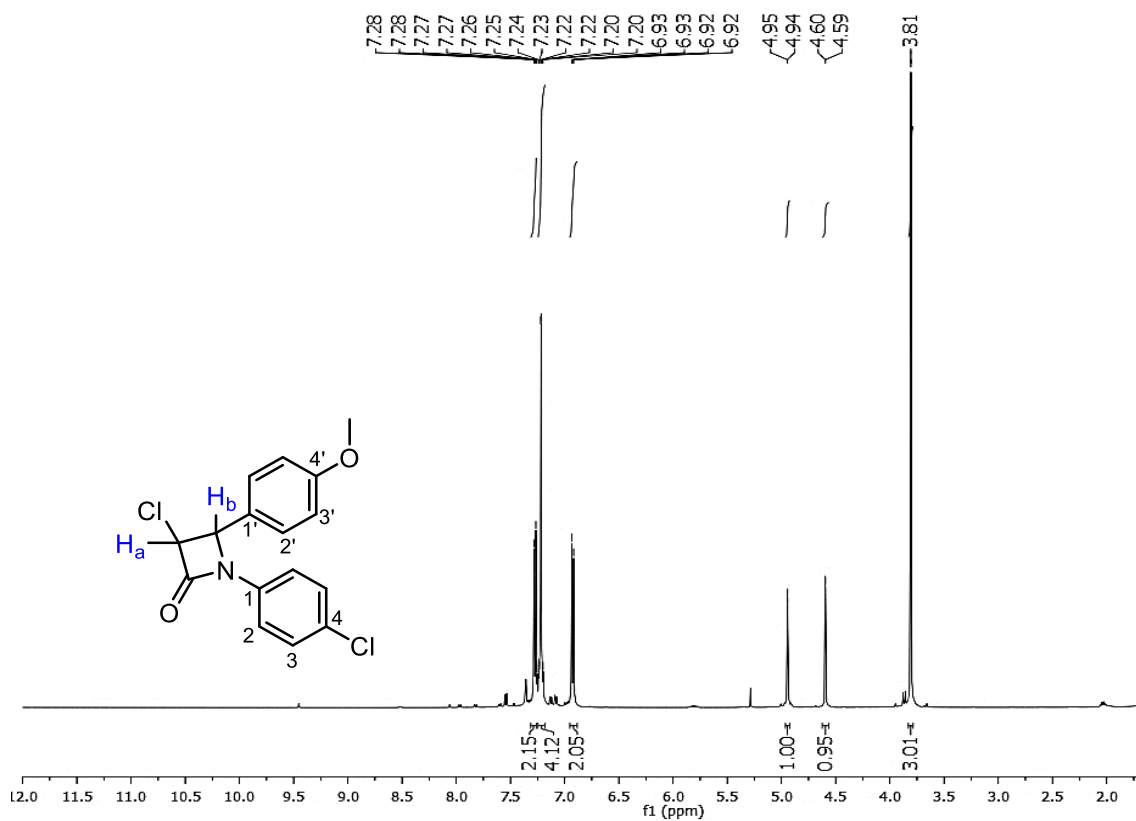
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **8k**.



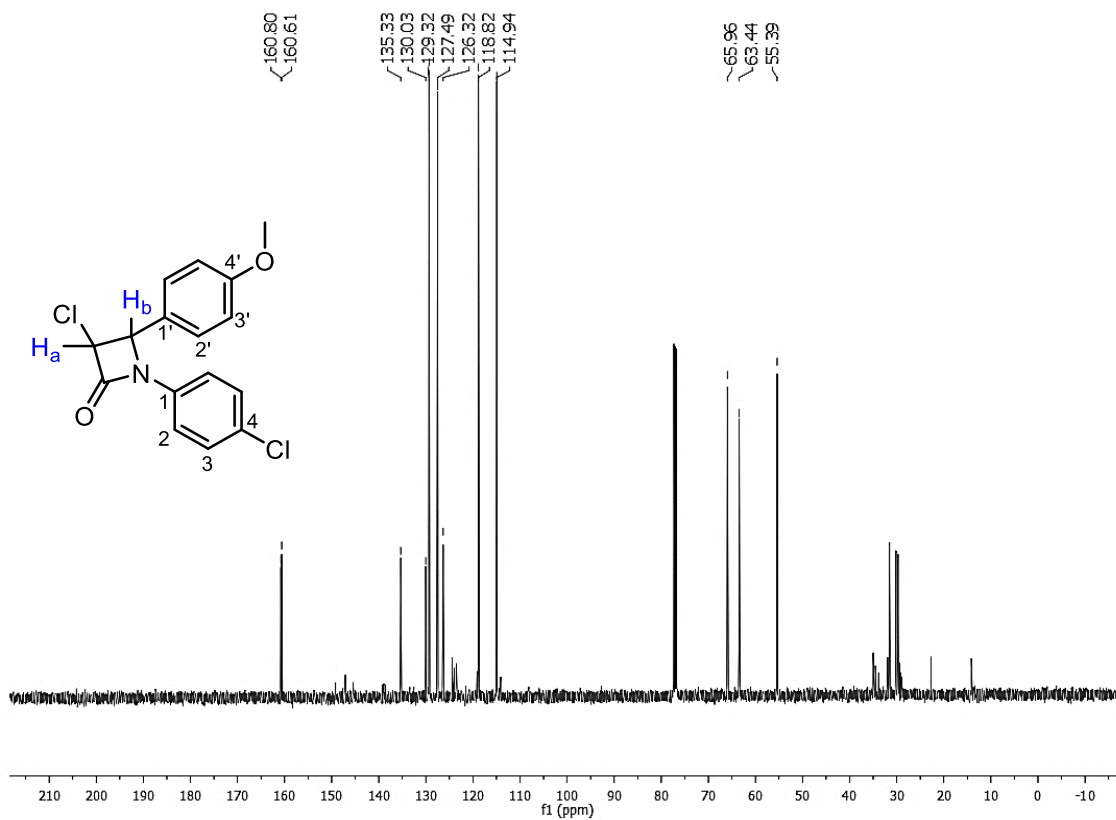
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 71.



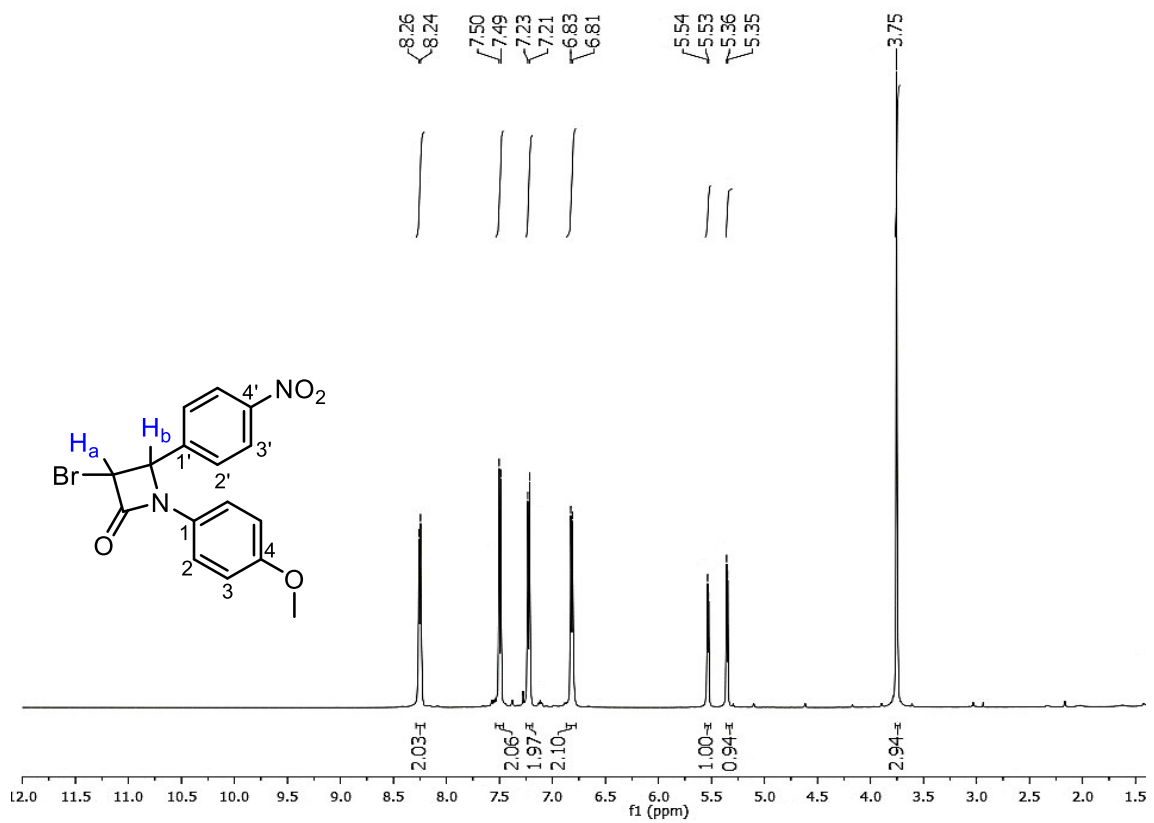
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 71.



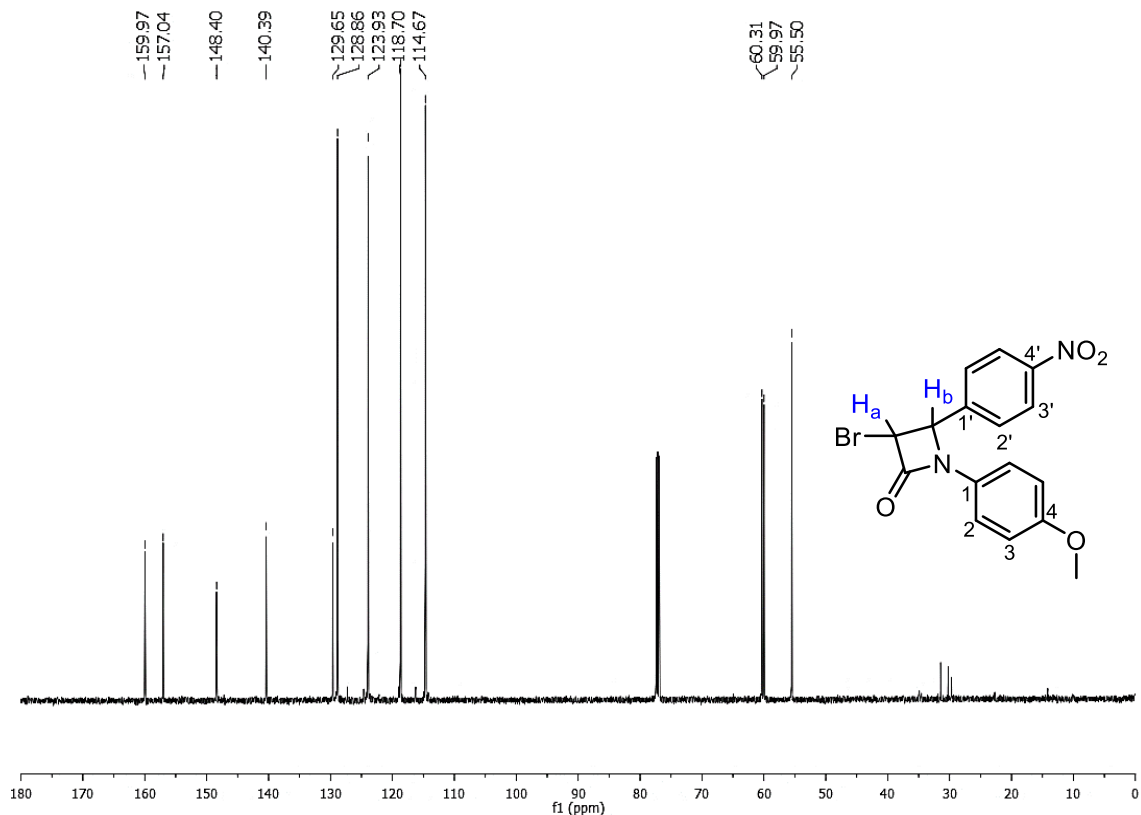
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 7I'.



Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 7I'.

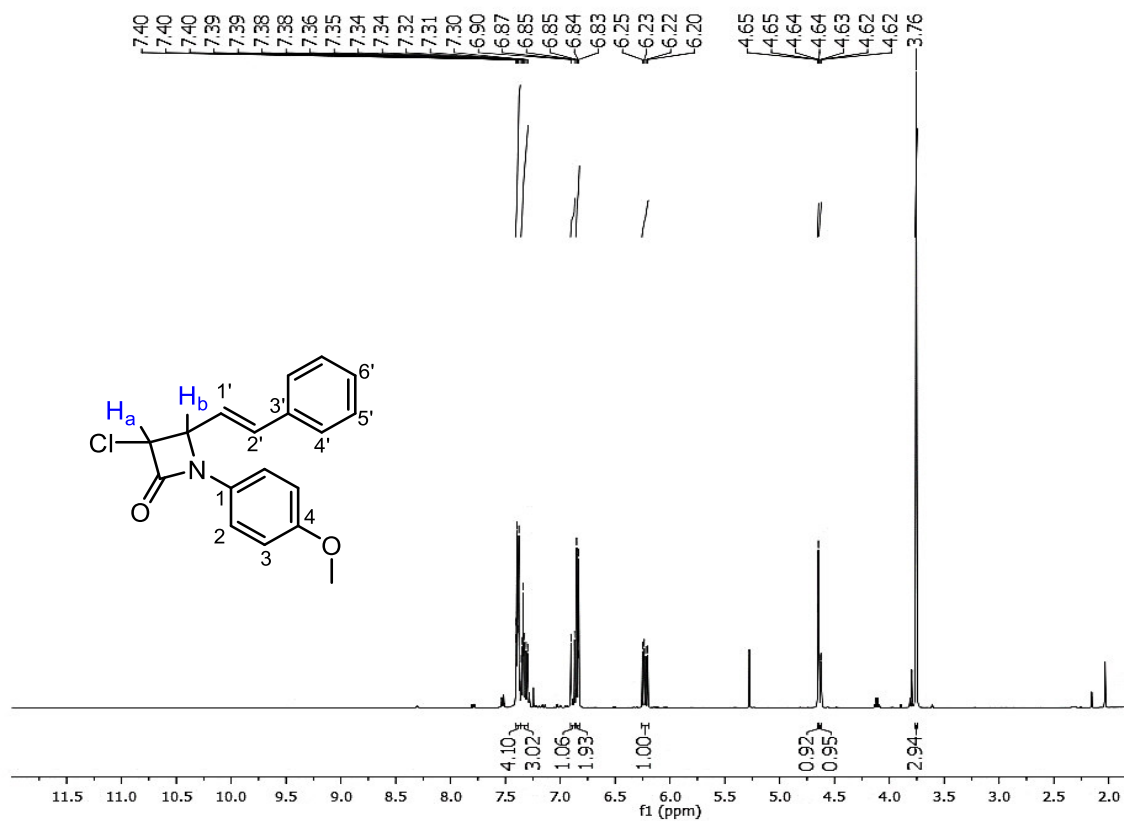


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 7m.

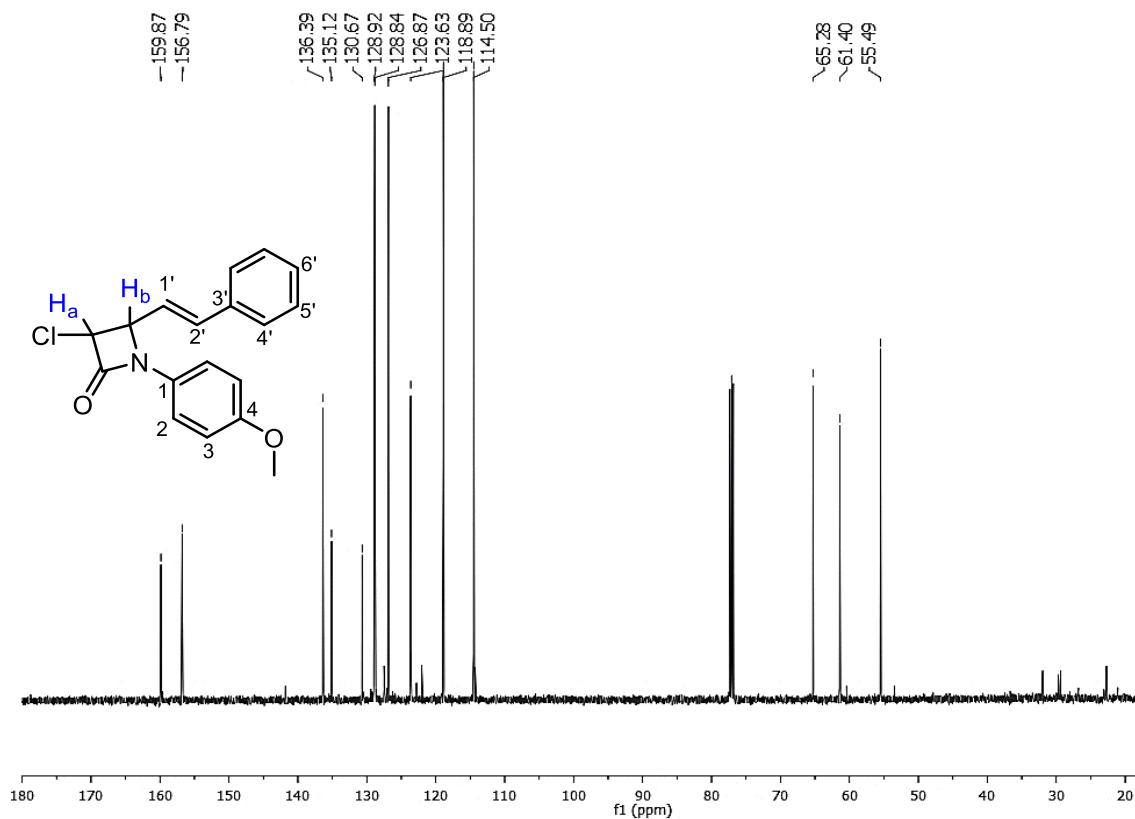


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 7m.

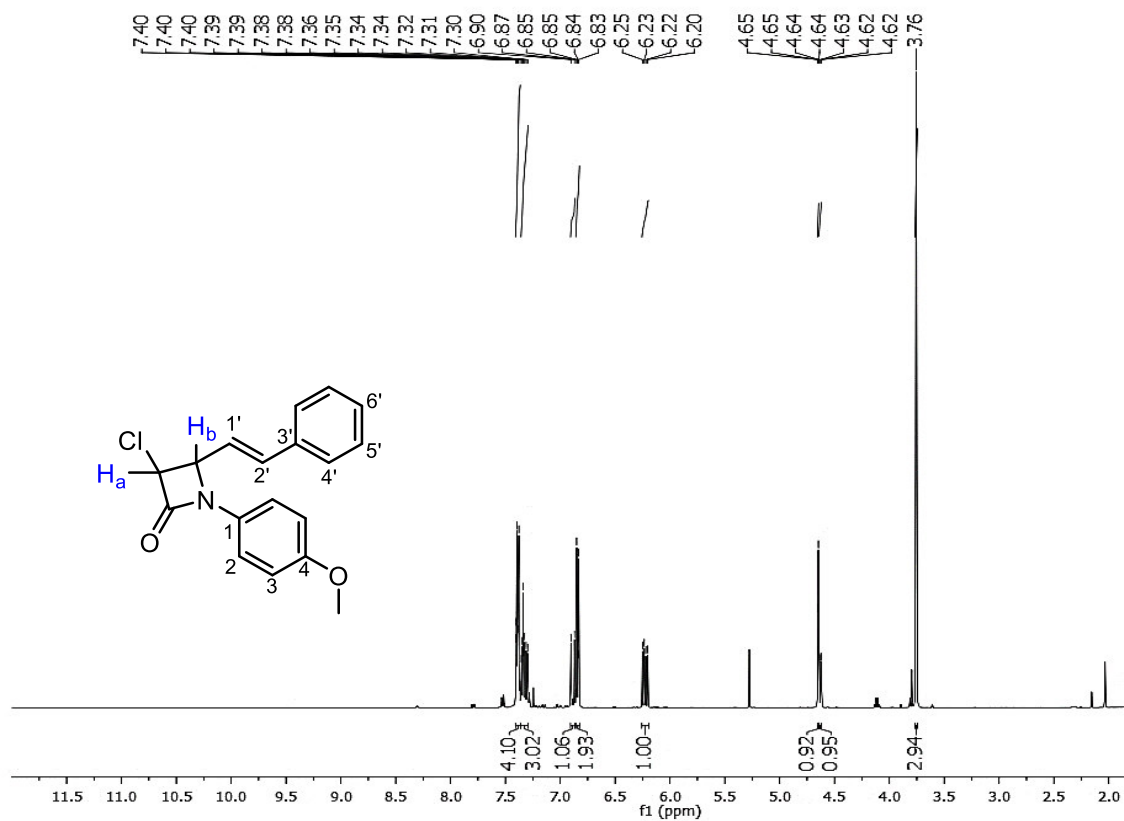




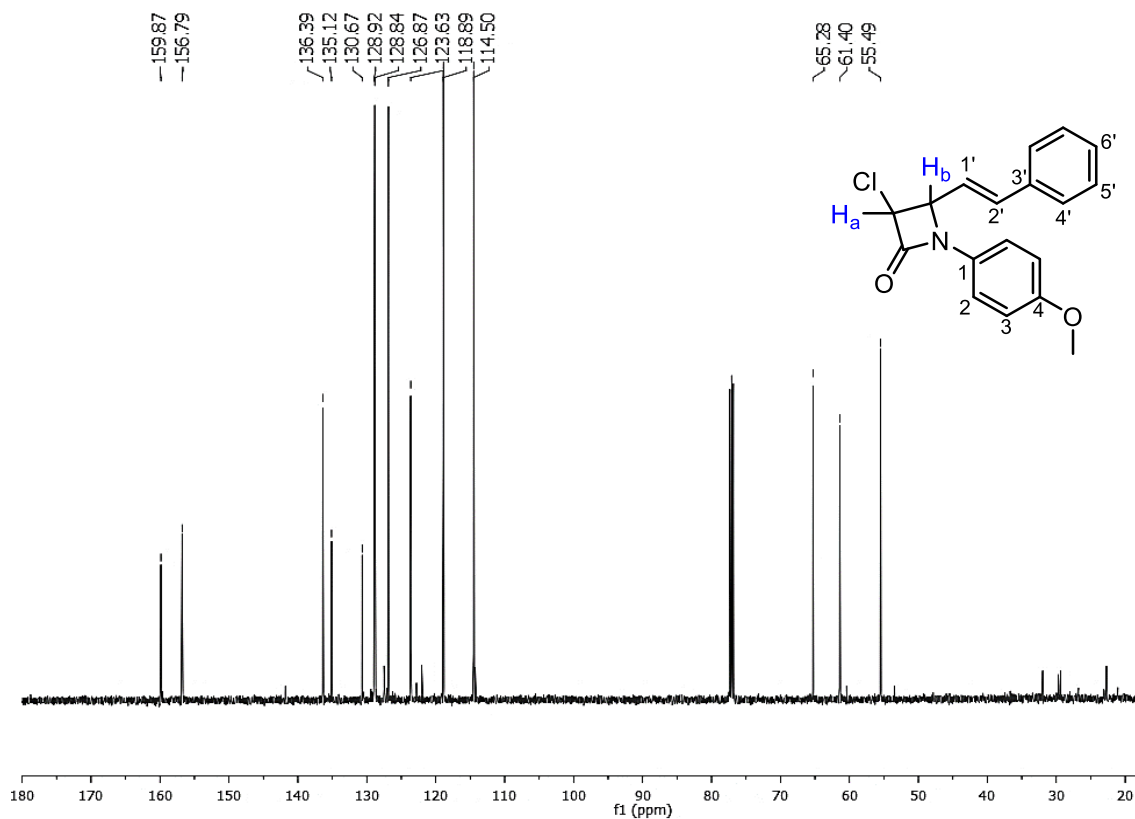
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **7o**.



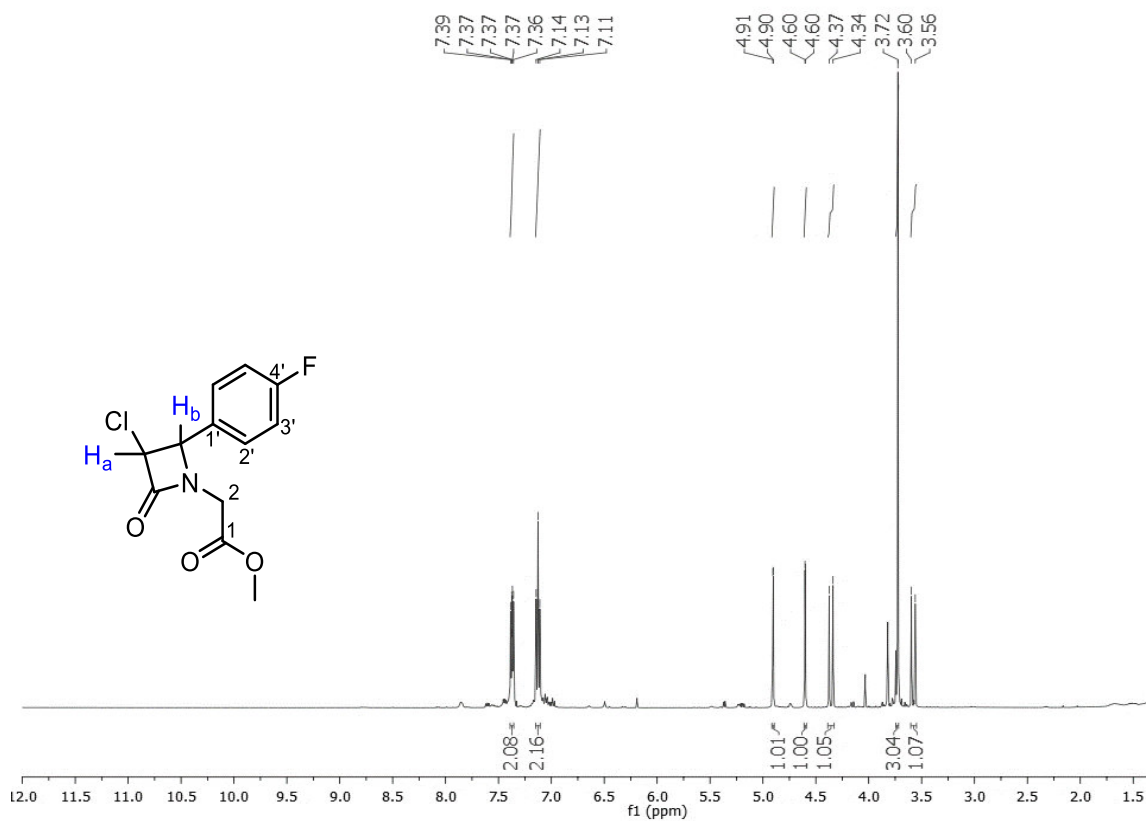
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **7o**.



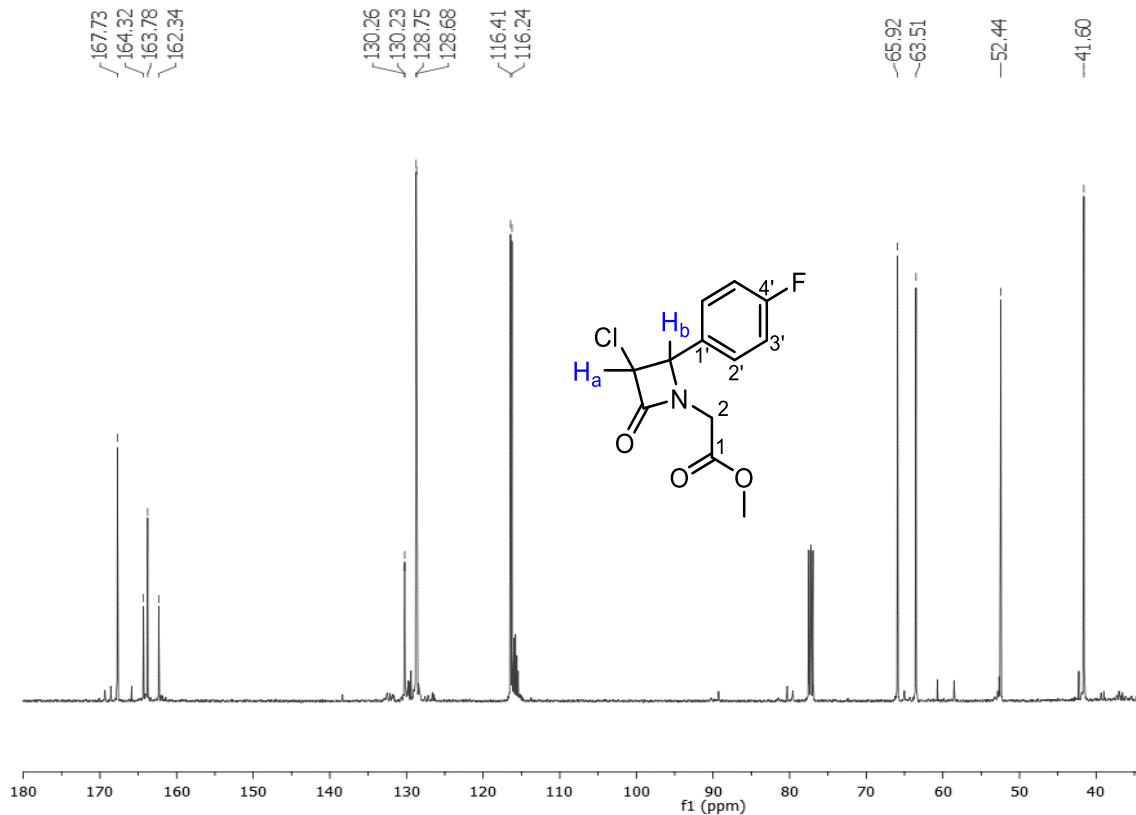
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **7o**.



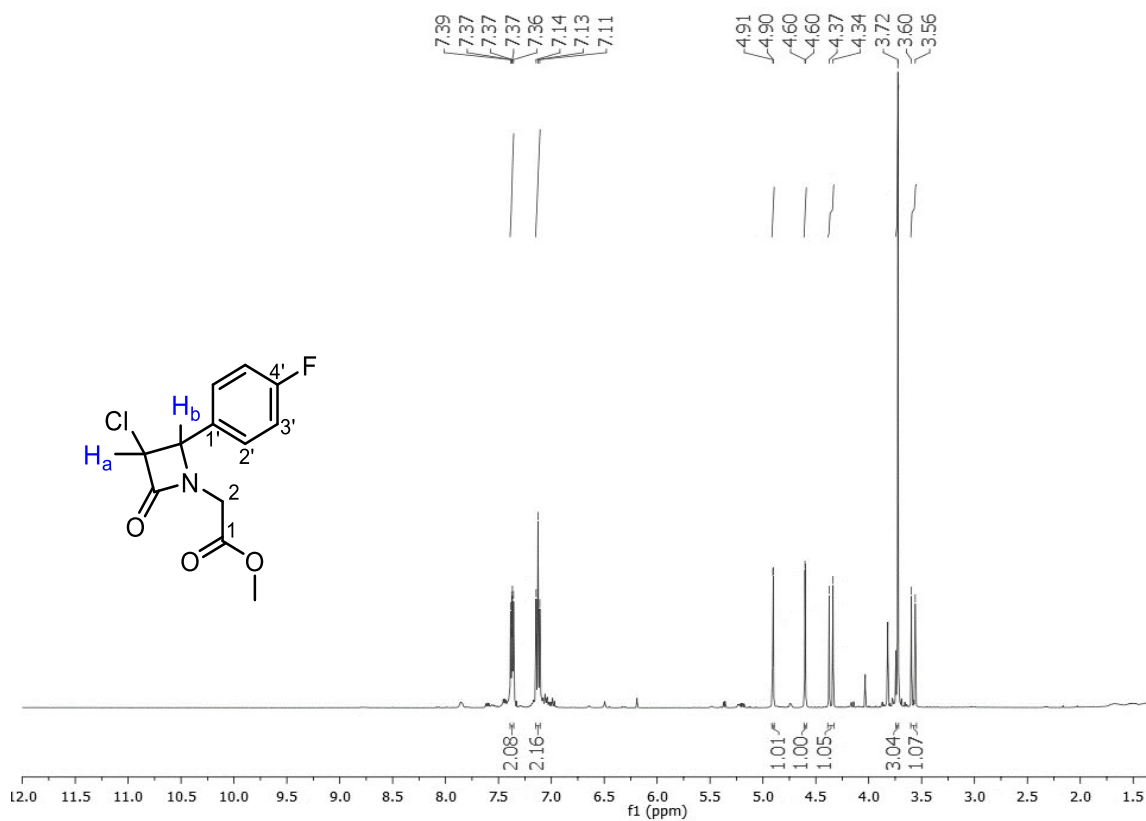
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **7o**.



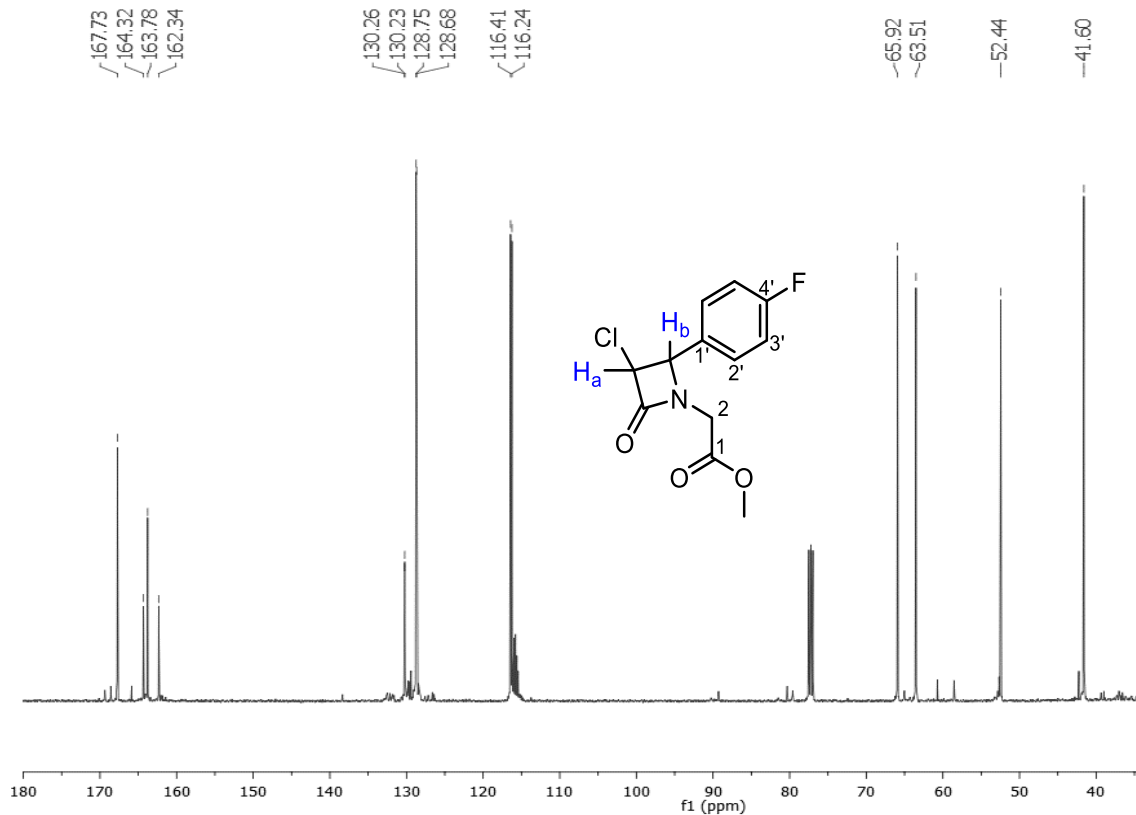
Espectro de RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ ) del compuesto 7p.



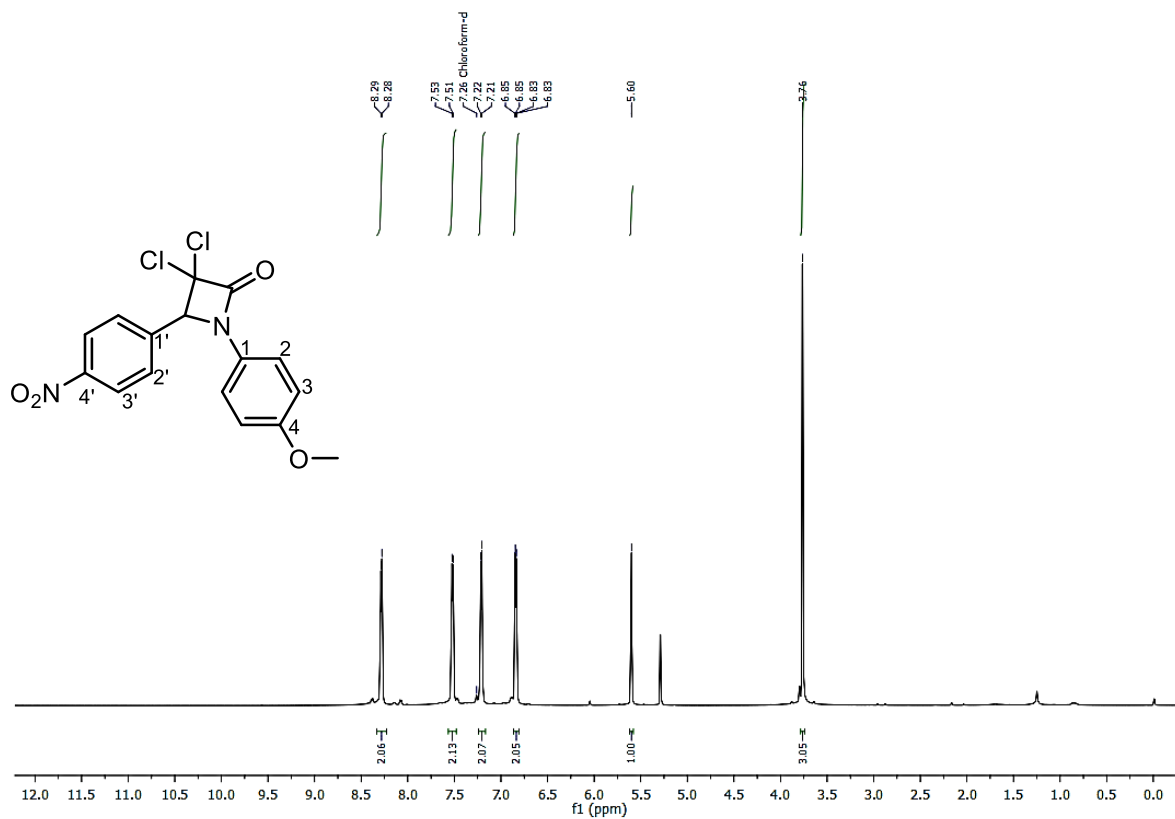
Espectro de RMN  $^{13}C$  (125 MHz,  $CDCl_3$ ) del compuesto 7p.



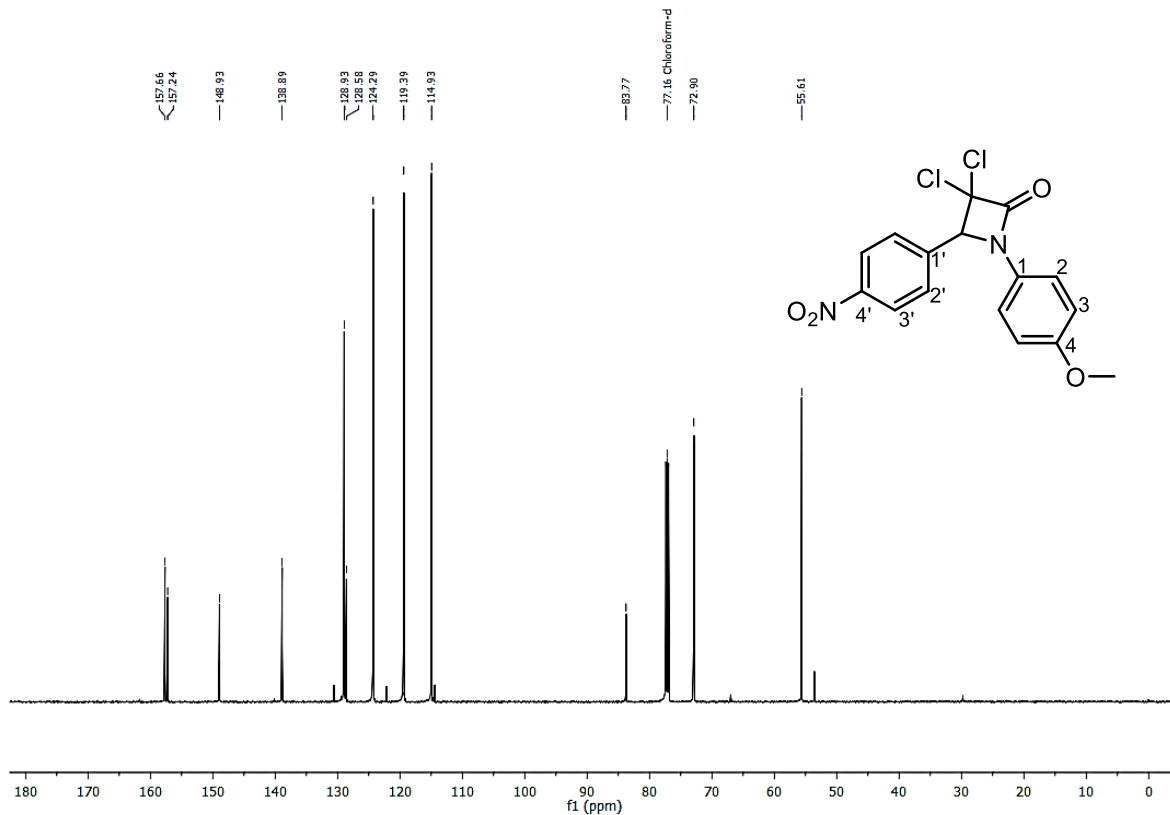
Espectro de RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ ) del compuesto 7p.



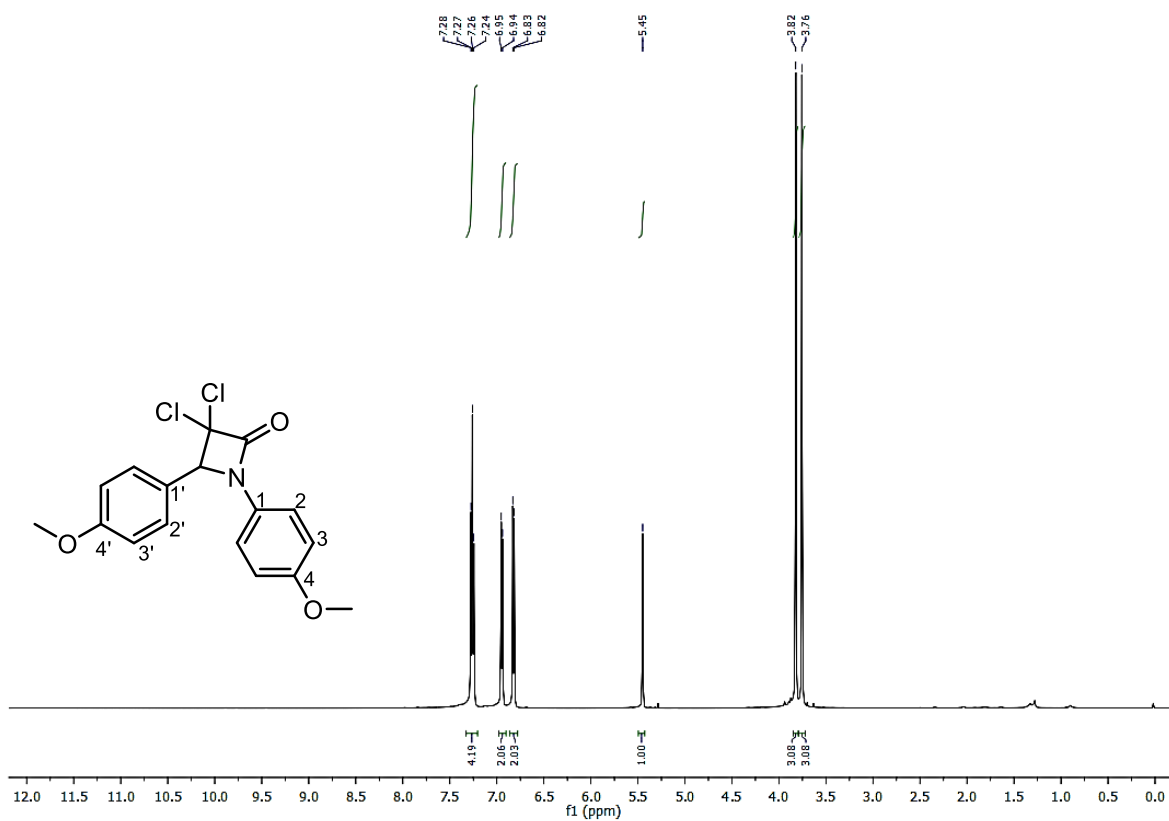
Espectro de RMN  $^{13}C$  (125 MHz,  $CDCl_3$ ) del compuesto 7p.



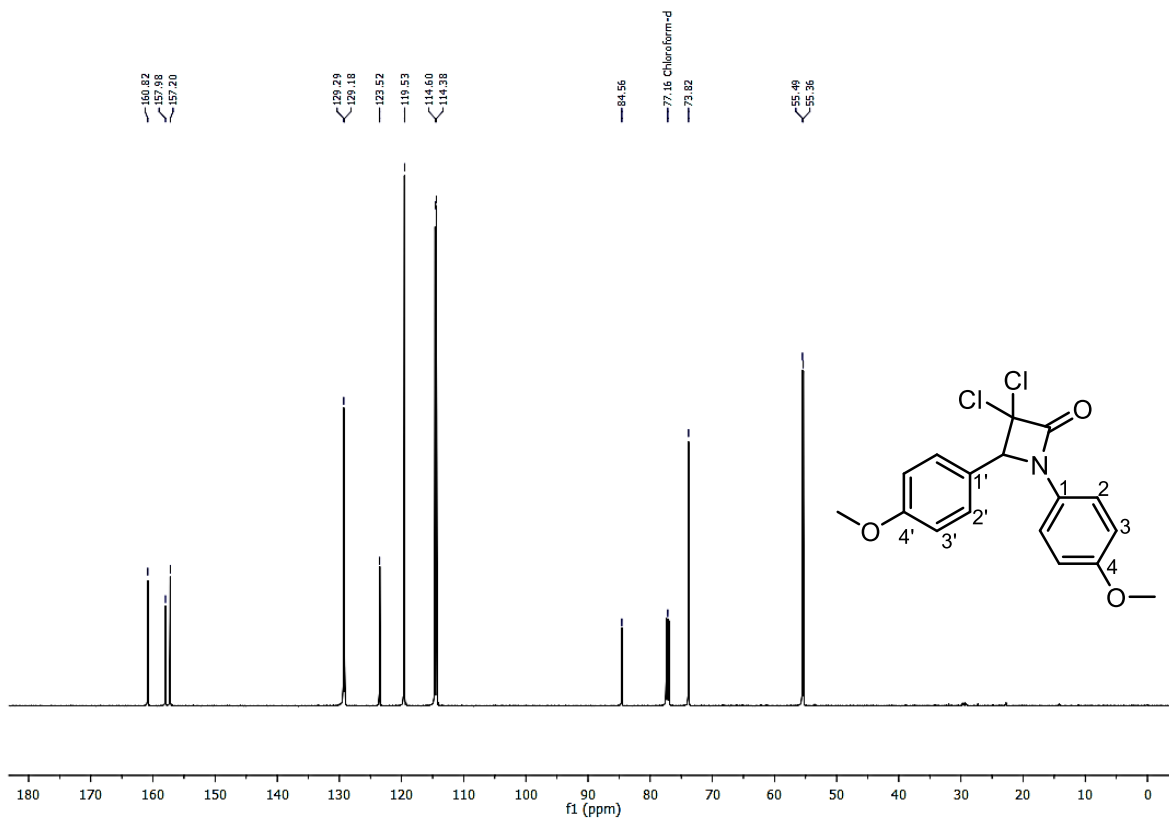
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 7r.



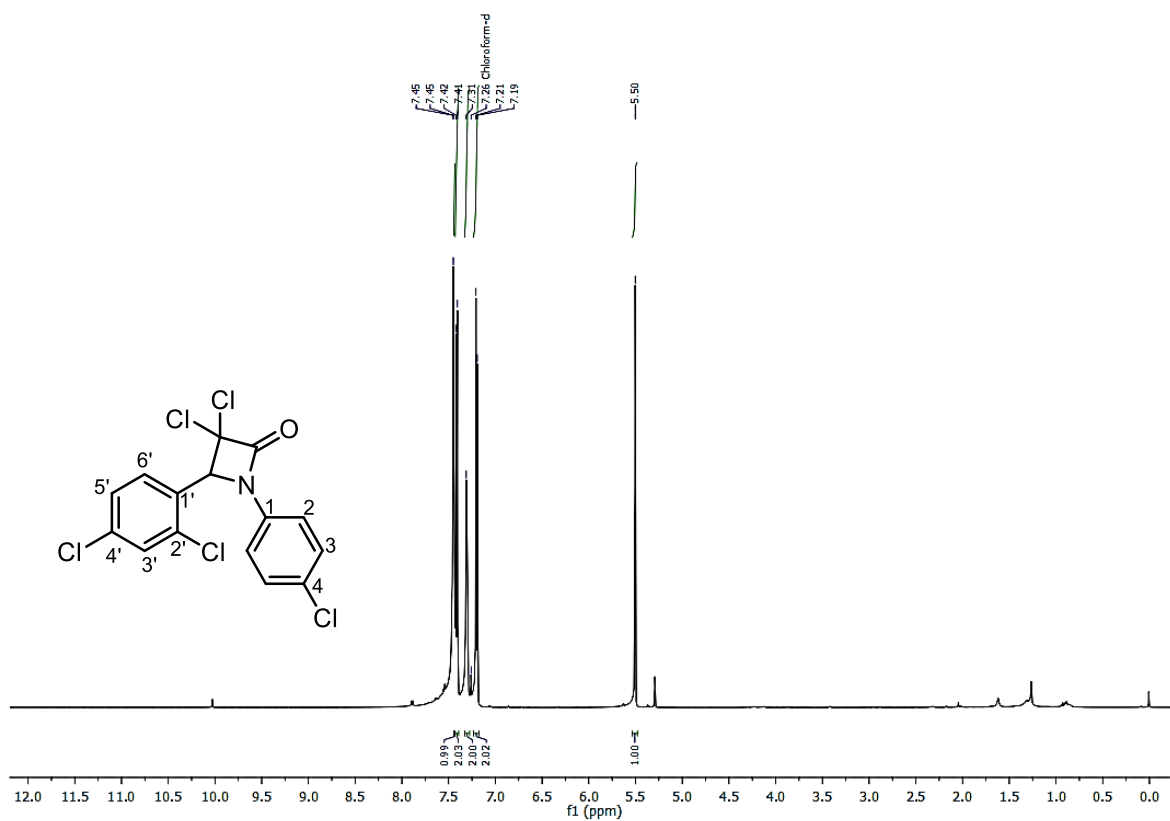
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 7r.



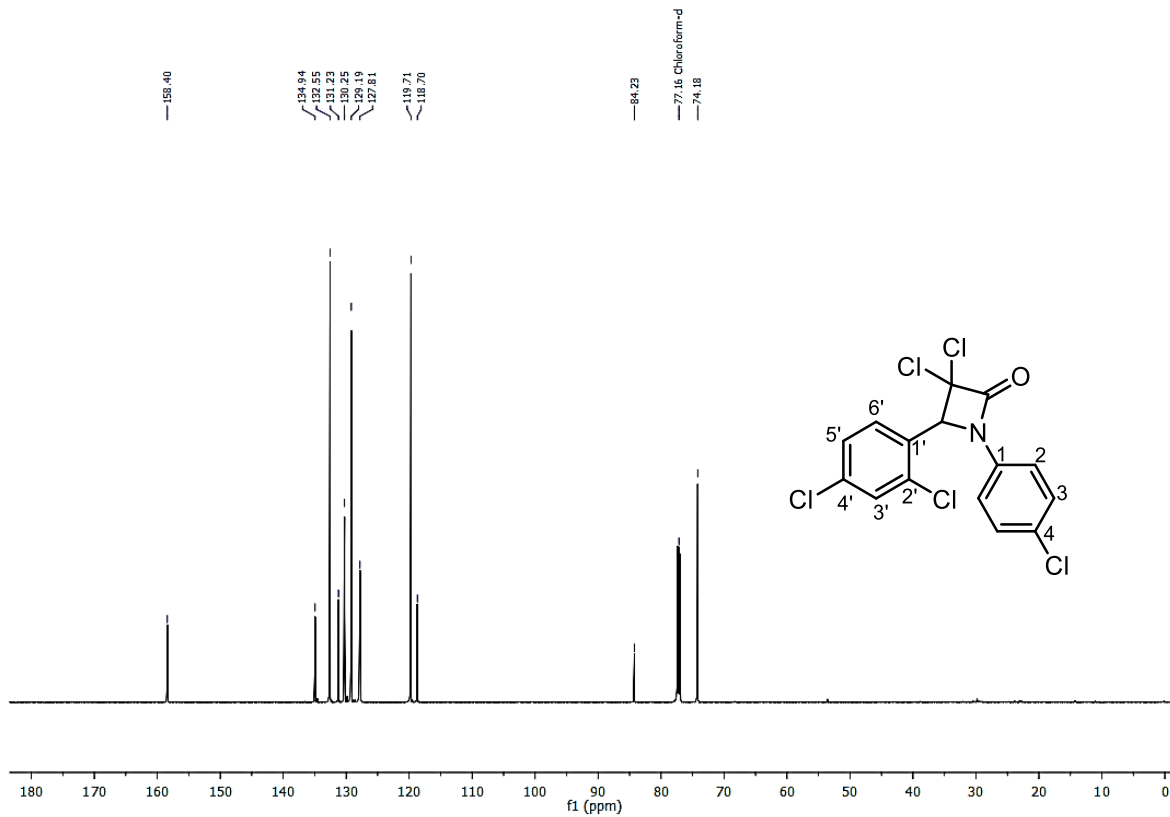
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 7s.



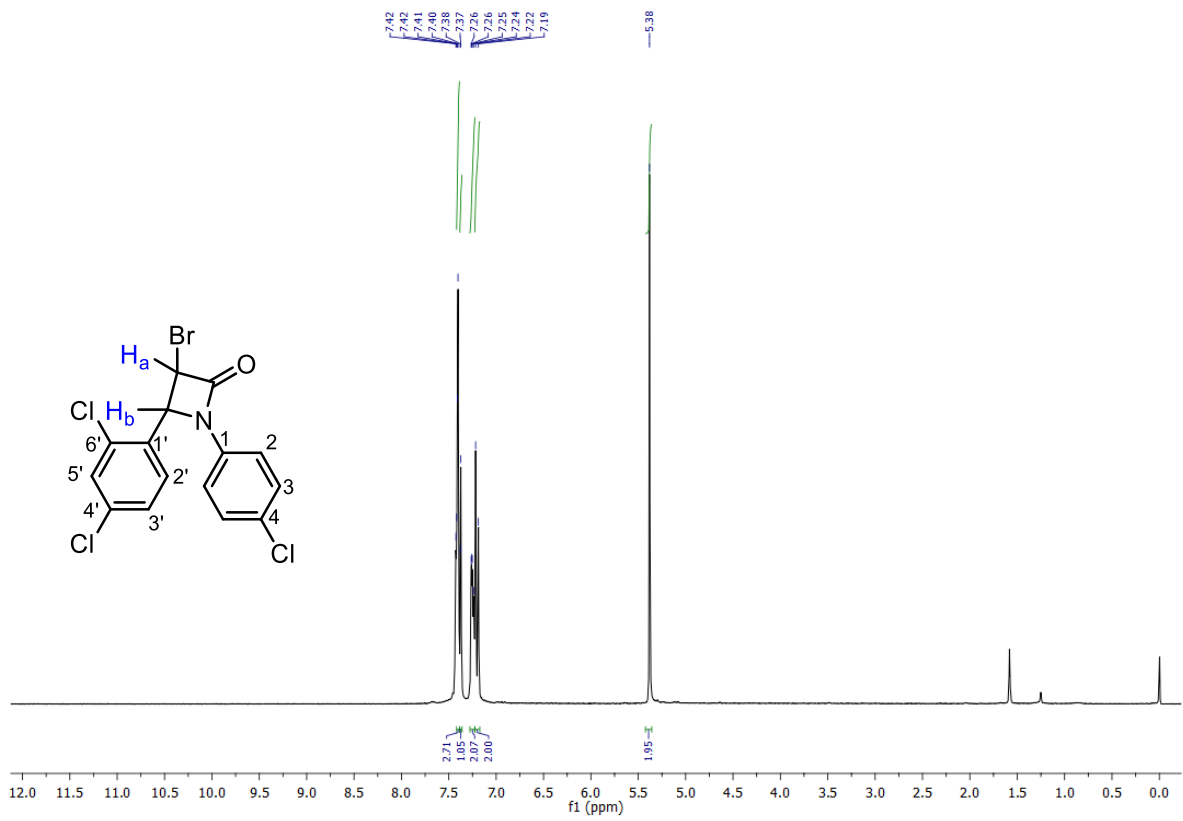
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 7s.



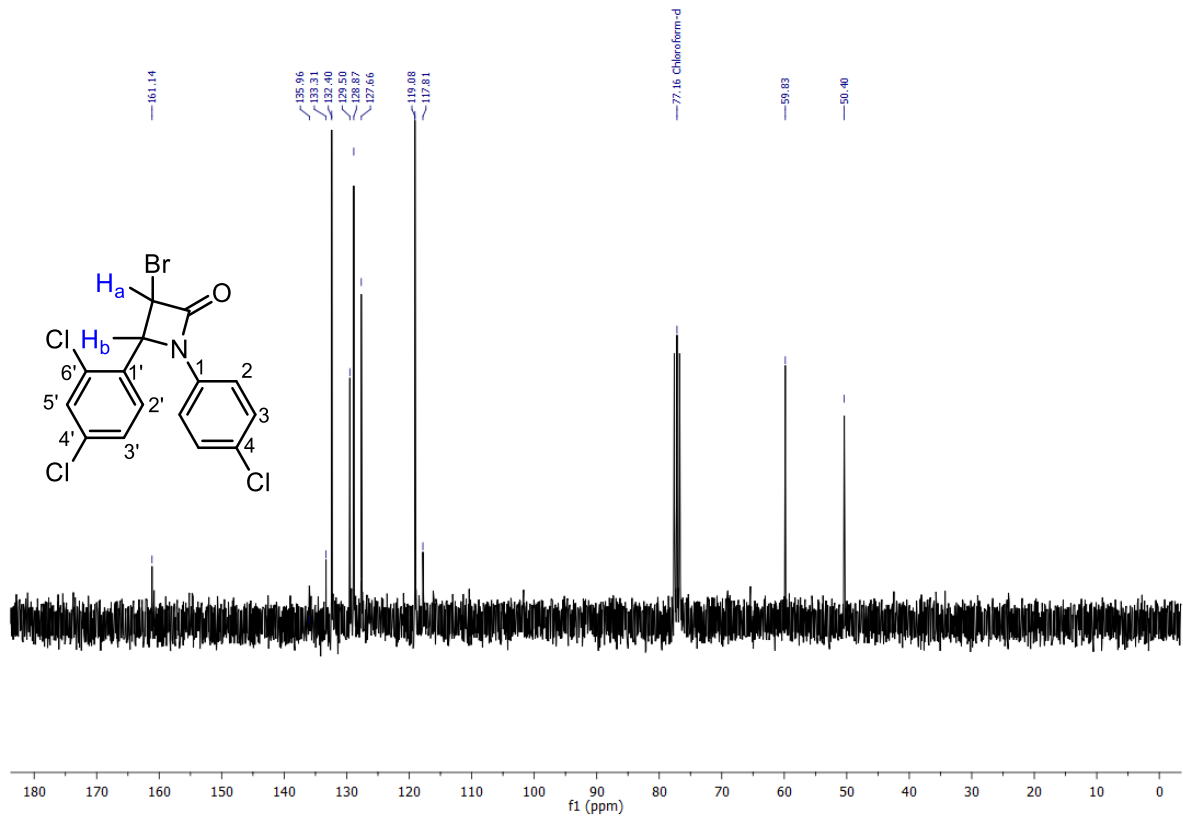
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 7t.



Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 7t.

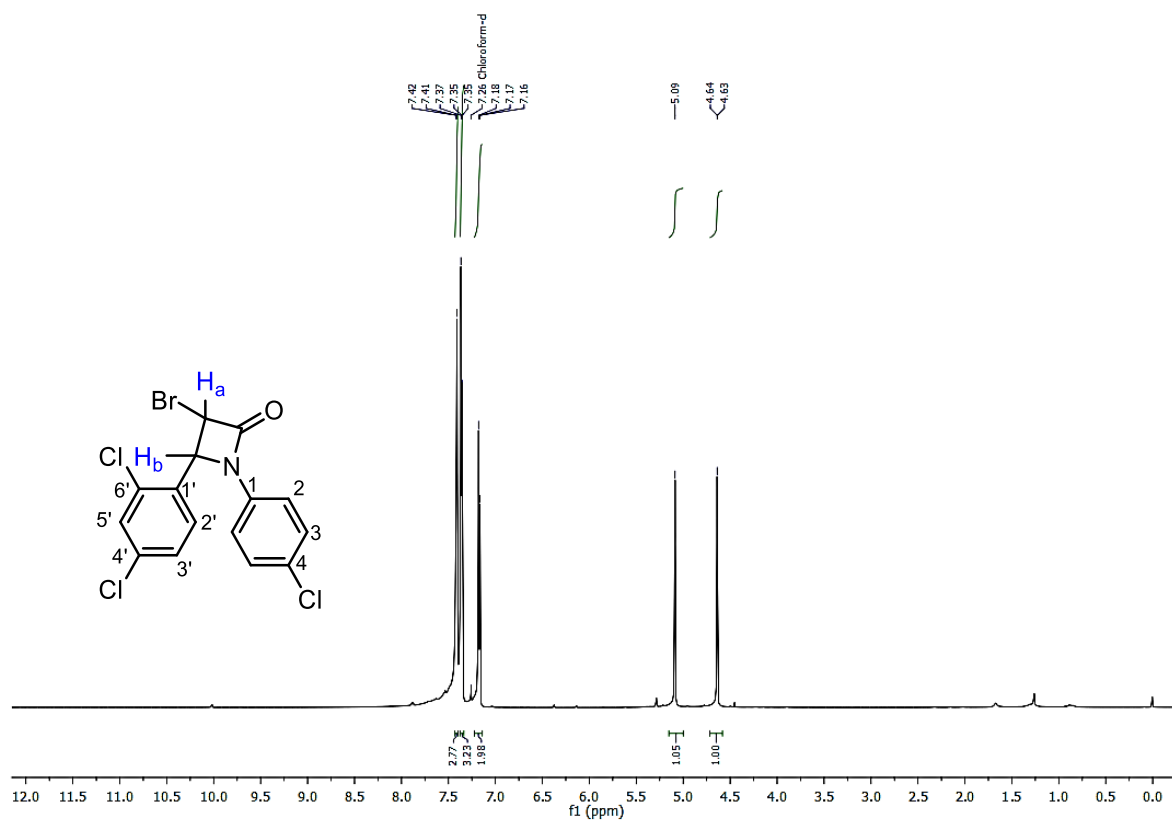


Espectro de RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ ) del compuesto **7u**.

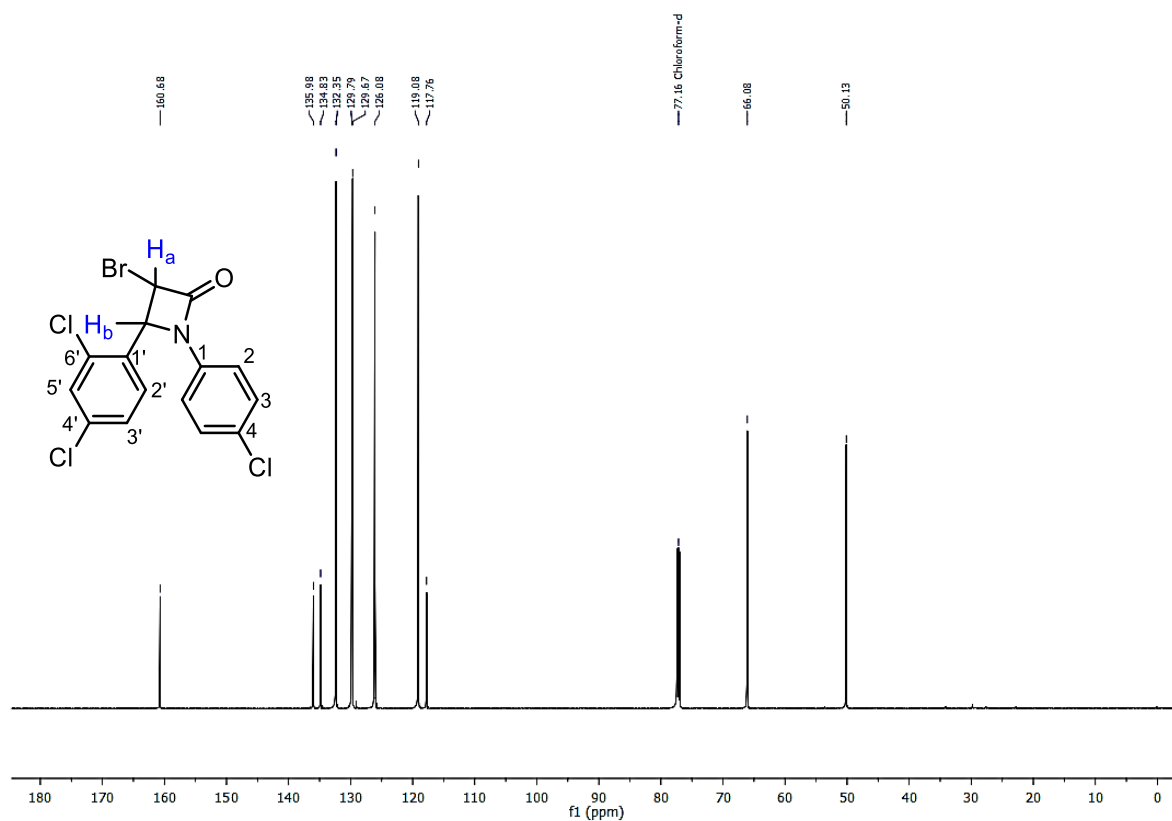


Espectro de RMN  $^{13}C$  (125 MHz,  $CDCl_3$ ) del compuesto **7u**.

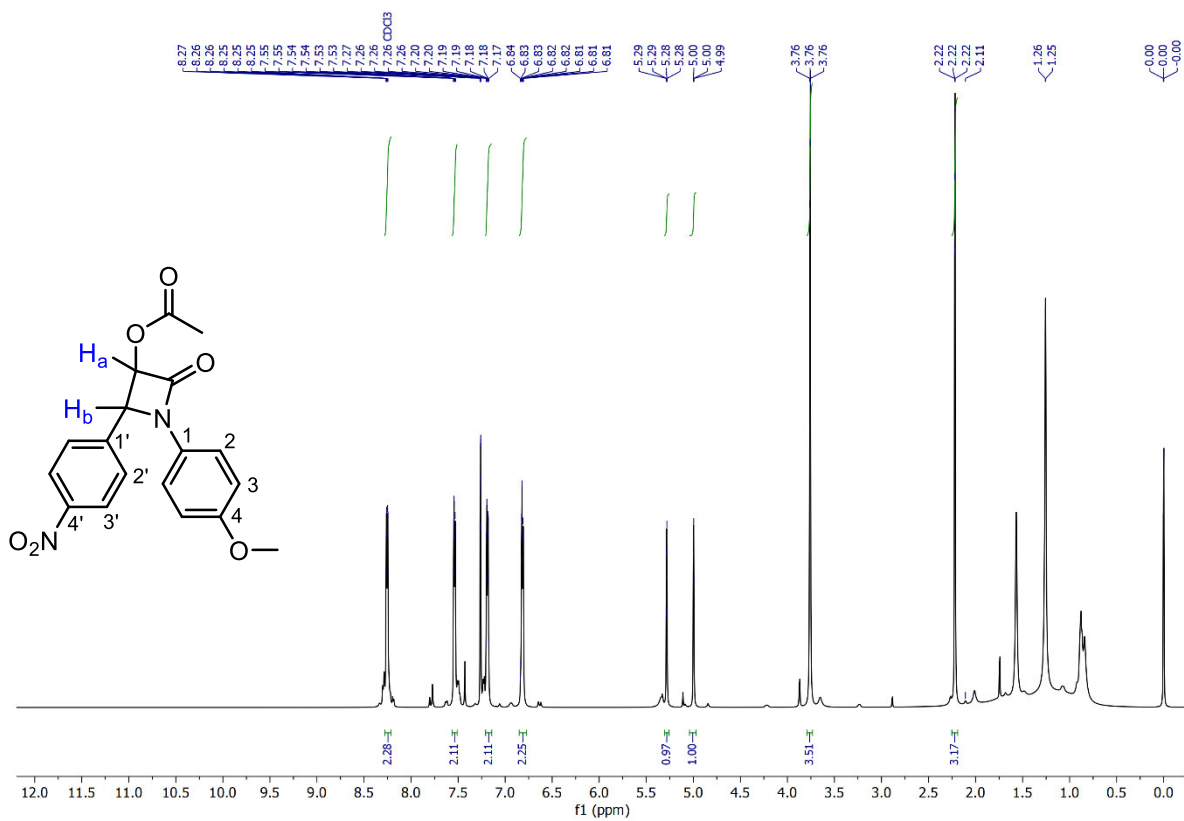




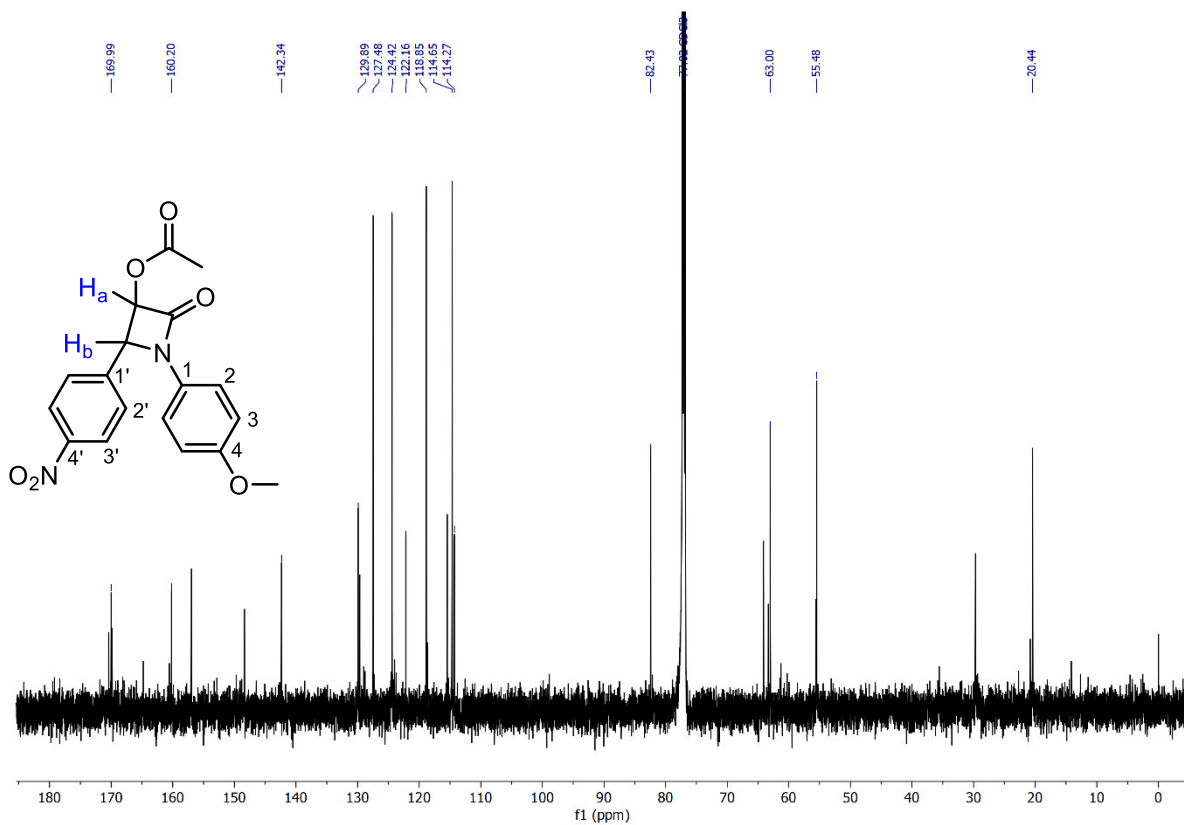
Espectro de RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ ) del compuesto **7u'**.



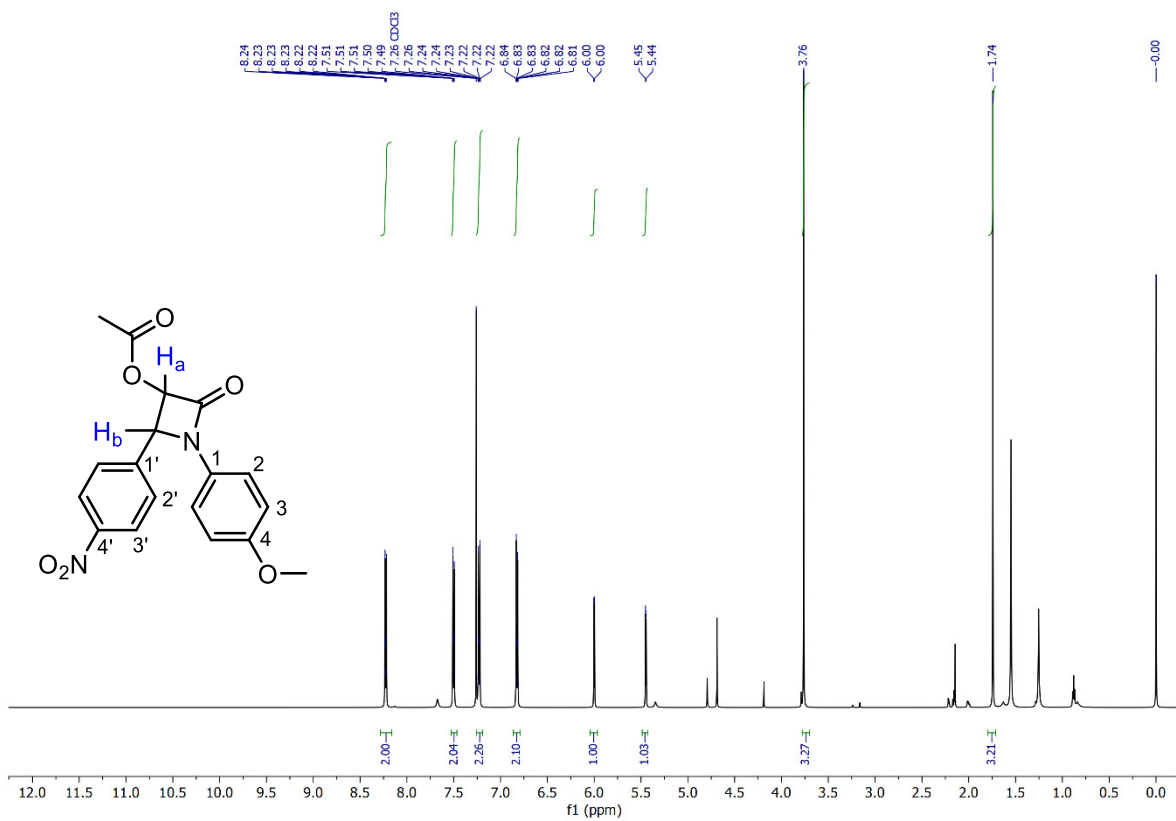
Espectro de RMN  $^{13}C$  (125 MHz,  $CDCl_3$ ) del compuesto **7u'**.



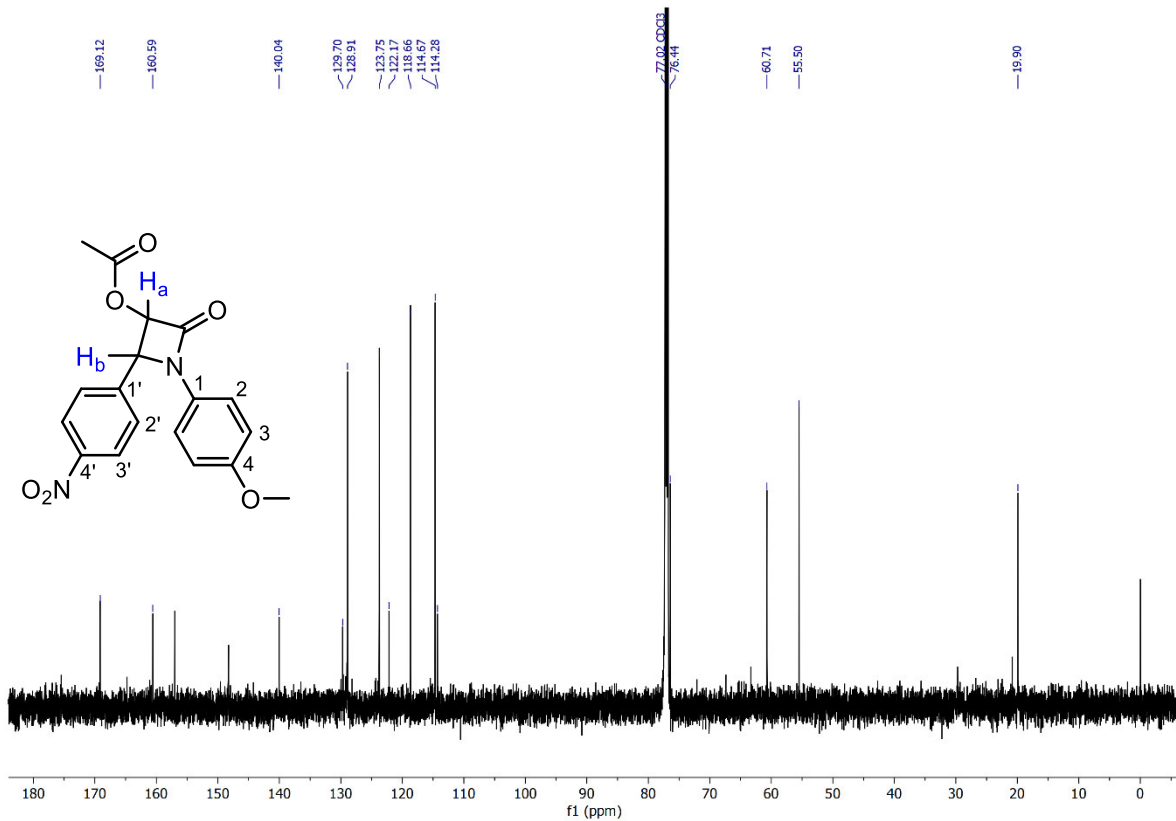
Espectro de RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ ) del compuesto 7v.



Espectro de RMN  $^{13}C$  (125 MHz,  $CDCl_3$ ) del compuesto 7v.



Espectro de RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ ) del compuesto **7v'**.



Espectro de RMN  $^{13}C$  (125 MHz,  $CDCl_3$ ) del compuesto **7v'**.

---

## **PUBLICACIONES**

---

# Heterogeneous Catalysis with Basic Compounds to Achieve the Synthesis and C–N Cleavage of Azetidin-2-ones under Microwave Irradiation

Adriana Galván<sup>a</sup>Fabiola N. de la Cruz<sup>b</sup>Francisco Cruz<sup>a</sup>Merced Martínez<sup>a</sup>Clarisa Villegas Gomez<sup>a</sup>Yolanda Alcaraz<sup>c</sup>José Manuel Domínguez<sup>d</sup>Francisco Delgado<sup>e</sup>Miguel A. Vázquez<sup>\*a</sup>

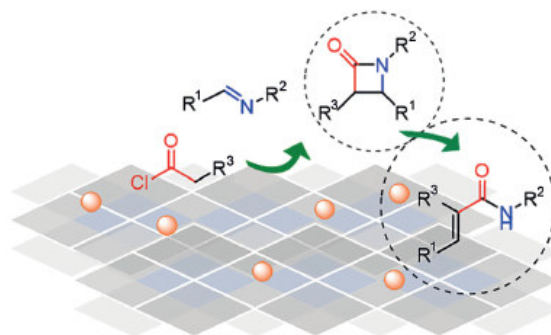
<sup>a</sup> Departamento de Química, Universidad de Guanajuato, Noria Alta S/N, 36050, Guanajuato, Gto., México  
mvazquez@ugto.mx

<sup>b</sup> Departamento de Química Orgánica, Universidad Autónoma de Coahuila, Blvd. V. Carranza e Ing. José Cárdenas, 25280, Saltillo, Coahuila, México

<sup>c</sup> Departamento de Farmacia, Universidad de Guanajuato, Noria Alta S/N, 36050, Guanajuato, Gto., México

<sup>d</sup> Instituto Mexicano del Petróleo, Eje Central Lázaro Cárdenas 152, 07730, Ciudad de México, México

<sup>e</sup> Departamento de Química Orgánica, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas-IPN, Prolongación Carpio y Plan de Ayala S/N, 11340, Ciudad de México, México



Received: 01.03.2019

Accepted after revision: 10.05.2019

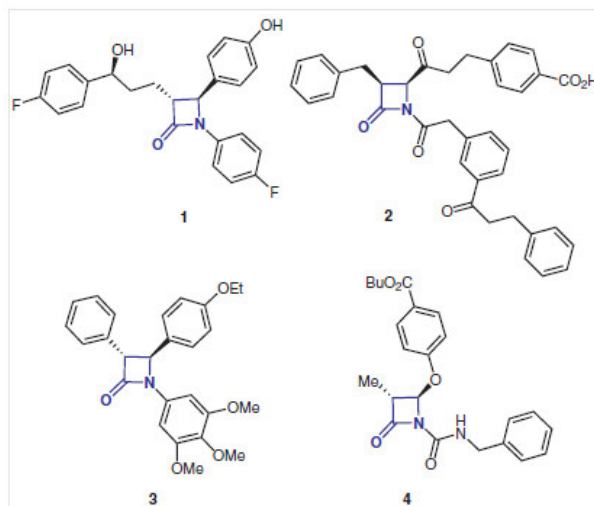
Published online: 28.05.2019

DOI: 10.1055/s-0037-1611851; Art ID: ss-2019-m0136-op

**Abstract** The synthesis of azetidin-2-ones with a completely heterogeneous catalysis is reported. The use of basic compounds as solid catalysts allowed for the synthesis of azetidin-2-ones under microwave irradiation without organic additives such as triethylamine. An excellent catalyst for this transformation was Mg-Al hydroxide (MAH). The present methodology offers the advantages of non-hazardous reaction conditions, short reaction times, high yields, and catalyst reusability. Different substitution groups were tested on the imines and acyl chlorides to explore the scope of the reaction. Unconventional N–C4 bond cleavage was detected in azetidin-2-ones. MAH was characterized by N<sub>2</sub> adsorption–desorption, X-ray diffraction (XRD), scanning electron microscopy (SEM), and high-resolution transmission electron microscopy (HR-TEM).

**Key words** heterogeneous catalyst, Mg-Al hydroxide, azetidin-2-ones, ring opening, microwave irradiation

Many antibiotics, including penicillin, have the azetidin-2-one ( $\beta$ -lactam) structure, which has been known in the field of medicinal chemistry since 1940.<sup>1,2</sup> Considerable research efforts have focused on this kind of heterocycle<sup>3</sup> to develop potent cholesterol absorption inhibitor **1**,<sup>4,5</sup> prostate-specific antigen inhibitor **2**,<sup>6,7</sup> antiproliferative agent **3** that acts by inhibition of tubulin polymerization,<sup>8–10</sup> and inhibitor **4** of the human cytomegalovirus protein<sup>11</sup> (Figure 1).



**Figure 1** Structures with an azetidine-2-one nucleus that have biological activity

Given the relevance of this structure, the development of new procedures for the creation of azetidin-2-one-based series of synthetic compounds should certainly be instrumental in the search for novel drugs. Several methodologies have been developed for the construction of four-membered nitrogen heterocycles.<sup>12–21</sup> The Staudinger synthesis, starting from ketene–imine, has been one of the most popular

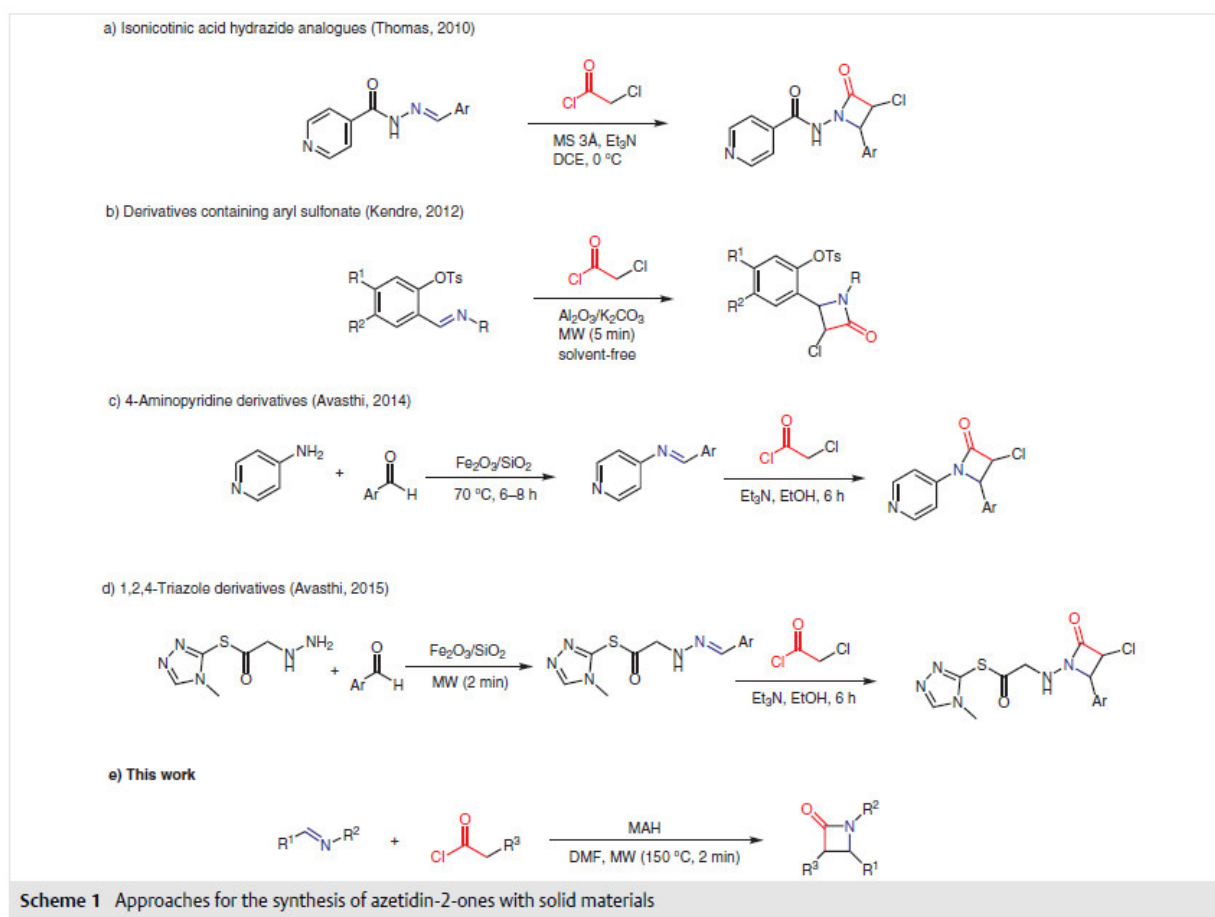
classical methods.<sup>22</sup> Among other methodologies are the [2+2] cycloaddition of isocyanates to vinyl ethers,<sup>23</sup> the ester or amide enolate-imine condensations,<sup>24</sup> and recently the Kinugasa reaction.<sup>25</sup> Each of these methodologies has been developed and implemented to improve selectivity, increase yield, and attain shorter reaction times. However, most of them are based on homogeneous catalysis with organic bases, representing an important drawback.

Heterogeneous catalysis is desirable in industry because the product purification process is simplified, in part by the ease of handling solid catalysts. Moreover, the catalysts can be recovered and reused.<sup>26–30</sup> Basic compounds such as  $\text{Al}_2\text{O}_3$ ,  $\text{MgO}$ , basic zeolites, and laminar hydroxides have been successfully employed in heterogeneous catalysis to achieve various organic transformations, including decarboxylation reactions,<sup>31</sup> pyranpyrazole synthesis,<sup>32</sup> methylation reactions,<sup>33</sup> and condensations.<sup>34</sup> In this context, extensive research on Mg–Al hydroxide (MAH) has led to its application in the synthesis of amides<sup>35</sup> and coumarins,<sup>36</sup> as well as in a variety of fundamental reactions: oxidation,<sup>37</sup> hydroxylation,<sup>38</sup> olefin epoxidation,<sup>39</sup> and transesterification.<sup>40</sup>

It is possible to synthesize azetidin-2-ones in the presence of diverse solid materials, including MS 3A,<sup>41</sup>  $\text{Fe}_2\text{O}_3/\text{SiO}_2$ ,<sup>42,43</sup> and  $\text{Al}_2\text{O}_3$ <sup>44</sup> (Scheme 1).

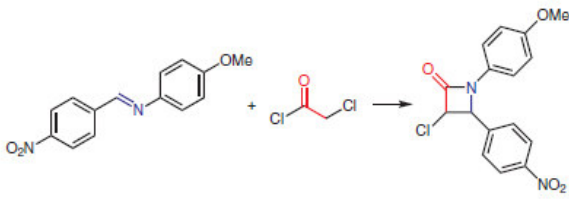
Azetidin-2-ones have been synthesized with inorganic materials and homogeneous catalysis, using compounds such as triethylamine<sup>45</sup> (Scheme 1a, c, d) and  $\text{K}_2\text{CO}_3$ <sup>44</sup> (Scheme 1b). To the best of our knowledge, their synthesis with a purely heterogeneous methodology has yet to be reported. We presently describe reactions between imines and acyl chlorides carried out with heterogeneous catalysis and microwave irradiation (Scheme 1e).

As a model system for optimizing the synthesis of azetidin-2-ones, *N*-(4-nitrobenzylidene)-4-methoxyaniline (**5j**) and 2-chloroacetyl chloride (**6a**) were reacted under microwave irradiation (Table 1). Evaluation of various solvents, including MeCN, PhMe, DMF, and THF (Table 1, entries 1–4), all at 150 °C except the latter. Performing the reaction in MeCN or PhMe afforded the desired product in low yield (entries 1 and 3). With DMF (entry 4), a moderate yield was obtained for **7j** (65%). This compound was also achieved in a lower yield (37%) by reaction



acting **5j** and **6a** under neat conditions (entry 5). As a reference, triethylamine was used under similar conditions (entry 6), giving **7j** in a low yield (33%).

**Table 1** Optimization of the Synthesis of Azetidin-2-one **7j**<sup>a</sup>



Entry	5j		6a		7j (cis/trans)	
	Solvent	Catalyst	Temp (°C)	Time (min)	Ratio <sup>b</sup> (cis/trans)	Yield (%)
1	MeCN	–	150	120	41/59	49
2	THF	–	65	30	trace	trace
3	PhMe	–	150	120	47/53	38
4	DMF	–	150	150	46/54	65
5	–	–	150	180	22/78	37
6 <sup>c</sup>	DMF	Et <sub>3</sub> N	150	120	45/55	33
7 <sup>d</sup>	DMF	MgO	150	120	52/48	61
8 <sup>d</sup>	DMF	γ-Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	150	120	trace	trace
9 <sup>d</sup>	DMF	MAH	150	120	53/47	76
10 <sup>e</sup>	DMF	MAH	150	2	52/48	95
11 <sup>e</sup>	DMF	MAH	100	2	52/48	50
12 <sup>e</sup>	DMF	MAH	70	2	52/48	30

<sup>a</sup> Reaction conditions: **5j** (0.2 mmol), **6a** (0.21 mmol), sealed vessel, and microwave irradiation.

<sup>b</sup> The *cis/trans* ratio was calculated from the <sup>1</sup>H NMR spectrum of the reaction crude and GC-MS.

<sup>c</sup> In open vessel with 10% mol of base.

<sup>d</sup> In open vessel with 10% w/w of inorganic material.

<sup>e</sup> In sealed vessel with 10% w/w of inorganic material.

The next step was the examination of catalytic materials (Table 1, entries 7–12), finding pure magnesium oxide (MgO, entry 7) slightly active and aluminum oxide (γ-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, entry 8) inactive. Testing MAH under the same reaction conditions increased the yield to 76% (entry 9), and then to 95% by shortening the reaction time from 2 hours to 2 minutes (entry 10). When conducting the reaction at different temperatures, a significantly reduced yield was observed below 150 °C (entries 11 and 12). Finally, the azetidin-2-one **7j** (entry 10) was purified by column chromatography with a hexane/EtOAc mixture.

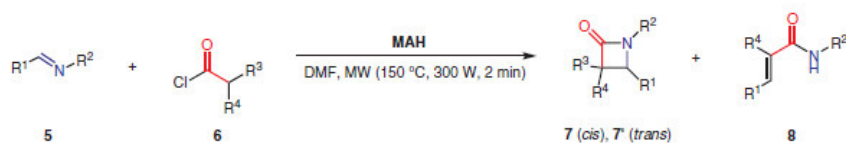
After optimizing the reaction conditions, the scope of the reaction was explored with a variety of imines (Table 2). The presence of an aromatic moiety did not affect the yield.

All the imines were excellent substrates regardless of the presence of electron-donating or electron-withdrawing groups on the benzene rings. The yields found with different derivatives of acetyl chloride depended on the electronegativity of the substituent at the α-position to the carbonyl group. With the presence of two chlorines, the transformation towards azetidin-2-one was quantitative (Table 2, entries 18–20). The yield decreased when using the acetyl chloride with an acetoxy group as a substituent. This transformation required prolonged reaction times (10 min), which led to the hydrolysis of the imine and the generation of by-products (entry 22).

There was also a low yield for entries 2, 5, 6, 8, 9, 11, and 15, attributed to ring-opened product **8** (discussed in detail later). A mixture of *cis/trans*-isomers was formed in all experiments, in agreement with the literature.<sup>46</sup> The *cis/trans* ratio was determined by NMR and GC-MS analysis of the reaction crude. Overall, slightly lower diastereoselectivity was observed for reactions with electron-donating groups on the *trans*-isomer. On the other hand, the presence of electron-withdrawing groups on the aryl moiety afforded the *cis*-isomer as the major product. Likewise, *N*-acetate- and *N*-hexanoate-substituted azetidin-2-ones were obtained in good yield and, surprisingly, with only one isomer (Table 2, entries 16 and 17). The structural description for the *cis*-isomer ( $J = -5.0$  Hz; dihedral angle 0°) and *trans*-isomer ( $J = -2.0$  Hz; dihedral angle 139.9°) is given as a coupling constant, provided by NMR and X-ray crystal structure analysis of product **7j** (Figure 2).

Another compound was isolated in some experiments. After characterization and confirmation by X-ray structural analysis (Figure 2c), it was identified as the ring-opened product (Figure 3). The well-known core reactivity of azetidin-2-one<sup>23</sup> owes itself to its strain energy, which results in four reactive positions on the nucleus of these compounds. Selectivity depends on the electronic effects of substituents and the reaction conditions. The cleavage of the N–C4 bond is typically carried out by hydrogenolysis when the C-4 substituent is an aryl group.<sup>47</sup> The photo-induced electron transfer methodology has been applied as well.<sup>48</sup> Cleavage is also found when the substituent is other than an aryl group, as in the reaction between 4-formyllactams and 2-(trimethylsilyl)thiazole.<sup>49</sup> The behavior observed presently is distinct from that reported previously. MAH herein catalyzed the ring opening, leading to different yields of the C4–N cleavage derivatives **8** (Figure 3). Unfortunately, no tendency was detected in the reaction conditions or for the electronic nature of substituents.

Table 2 Synthesis of Azetidin-2-ones 7 by Using Heterogeneous Catalysis with MAH



Entry	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Ratio <sup>a</sup> (cis/trans)	Yield (cis/trans, %) <sup>b</sup>	8 (%) <sup>c</sup>
1	Ph	Ph	H	Cl	7a (43/57)	40/52	n.d.
2	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	H	Cl	7b (40/60)	36/53	10
3	4-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	H	Cl	7c (55/45)	47/38	n.d.
4	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	H	Cl	7d (42/58)	39/54	n.d.
5	Ph	4-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	Cl	7e (49/51)	29/29	25
6	Ph	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	Cl	7f (43/57)	25/33	34
7	3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	Cl	7g (63/37)	55/32	n.d.
8	2-thienyl	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	Cl	7h (51/49)	22/22	39
9	2-furanyl	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	Cl	7i (0/0)	0/0	40
10	4-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	Cl	7j (59/41)	55/40	n.d.
11	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	Cl	7k (40/60)	46/31	12
12	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	Cl	7l (53/47)	46/40	n.d.
13	4-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	Br	7m (65/35)	55/0	n.d.
14	2,4-ClC <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	Cl	7n (74/26)	42/43	n.d.
15	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH=CH	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	Cl	7o (47/53)	26/32	38
16	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	MeO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub>	H	Cl	7p (0/100)	0/82	n.d.
17	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	MeO <sub>2</sub> C(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	H	Cl	7q (0/100)	0/80	n.d.
18	4-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Cl	Cl	7r (99)	91/0	0
19	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Cl	Cl	7s (99)	83/0	0
20	2,4-ClC <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Cl	Cl	7t (98)	89/0	0
21	2,4-ClC <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	Br	7u (55/45)	38/32	n.d.
22	4-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	OAc	7v (54/46)	12/10	n.d.

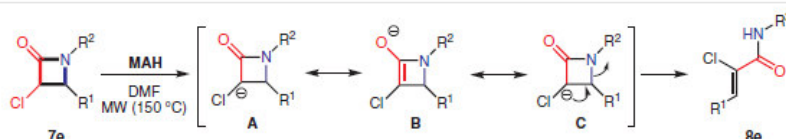
<sup>a</sup> The *cis/trans* ratio was ascertained by GC-MS analysis of the reaction crude.

<sup>b</sup> Isolated yield.

<sup>c</sup> n.d.: Not detected.

Thus, several experiments were performed to gain insight into the reactivity of azetidin-2-ones and MAH. A mixture of stereoisomers of **7e** (*cis/trans*) was used under the same reaction conditions (Table 2), monitoring reaction crudes with GC-MS. The analysis revealed that MAH induces the opening of the heterocycle to provide **8e** in moderate

yield (50%). A proposal for the mechanism is outline in Scheme 2. The basic characteristics of MAH are responsible for activating the  $\alpha$ -proton to the carbonyl group, which may be stabilized by resonance structures (A  $\leftrightarrow$  B) to later generate the ring-opened product.



Scheme 2 Azetidin-2-one ring opening catalyzed by MAH



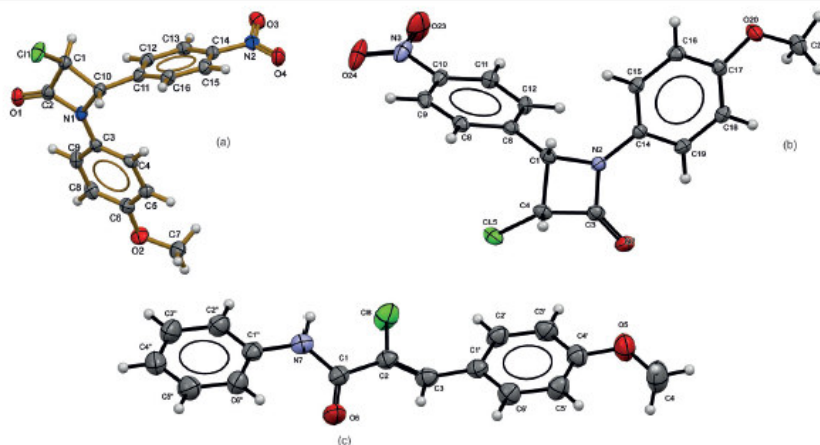


Figure 2 ORTEP drawing of compound **7j** for the: a) *trans*-isomer, b) *cis*-isomer, and c) ring-opened product **8b**

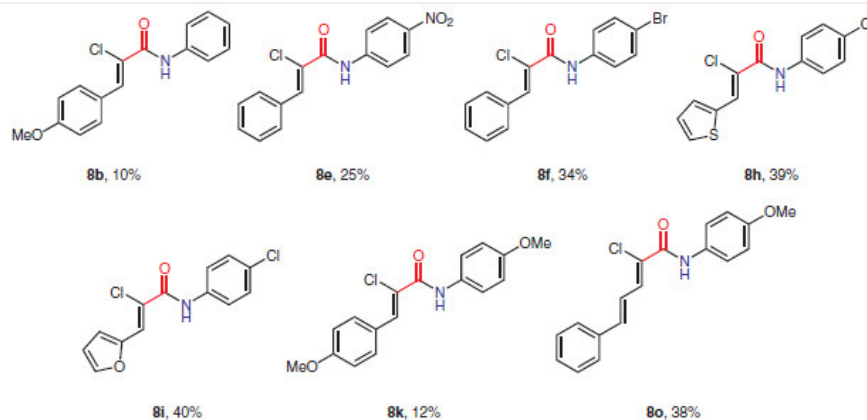
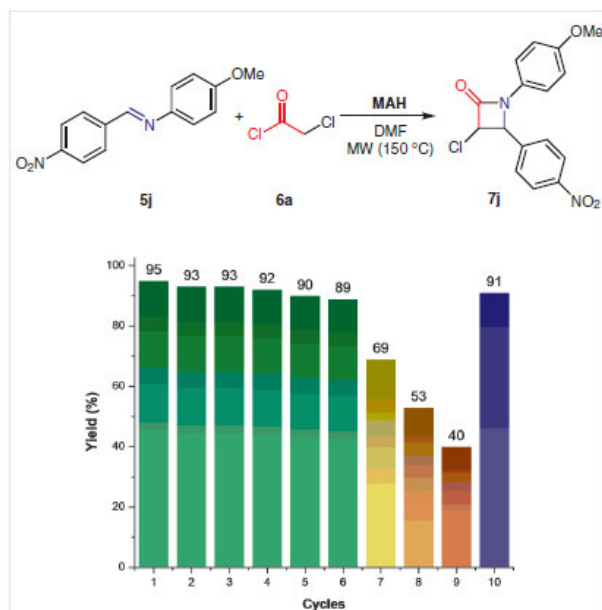


Figure 3 The products isolated and corresponding yield that resulted from the ring opening

The test of catalyst reuse was conducted with the imine **5j** (Scheme 3) under the previously established optimal conditions (*vide supra*). Once the first run was completed, the MAH catalyst was filtered in vacuo and then washed with dichloromethane. The recovered catalyst was reused directly (without the need for stove drying) in further cycles under the same conditions. The MAH catalyst could be recovered and reused up to 6 times without any significant loss of catalytic activity. According to the monitoring of the reaction crude by GC-MS, an 89% yield of **7j** was obtained on the 6th run (Scheme 3). The catalytic activity decreased dramatically by the 9th cycle, giving only a 40% yield. However, it could be recovered by washing the catalyst with water and drying it at 120 °C for 10 minutes, resulting in 91% yield.

The synthesis of MAH was carried out by the typical coprecipitation procedure.<sup>50</sup> The textural properties of MAH were characterized by N<sub>2</sub> physisorption analysis at 77 K (Figure 4a). The measured surface area of BET (232 m<sup>2</sup>/g) was superior to that of MgO (45 m<sup>2</sup>/g), with a pore volume of 0.60 cm<sup>3</sup>/g and a pore diameter of 7.5 nm. According to the powder X-ray analysis, the predominant phase in MAH is boehmite (JCPDS card 21-1307), which is an aluminum oxyhydroxide (Figure 4b). The scanning electron microscope (SEM) and transmission electron microscopy (TEM) analyses revealed that MAH had an amorphous character, a fibrillar shape, and a particle size under 1 μm (Figure 4c, d).

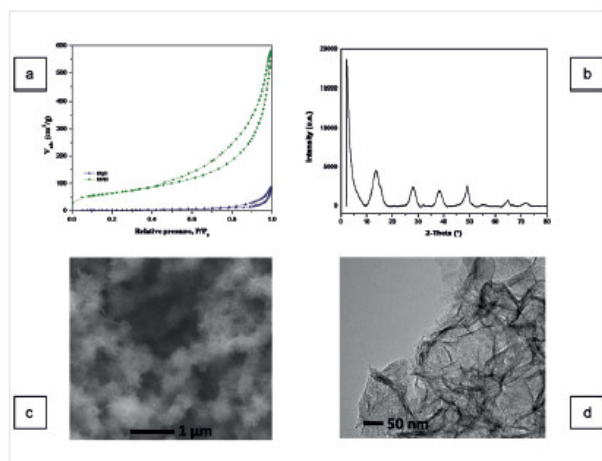


**Scheme 3** Recycling the MAH catalyst. Reagents and conditions: **5j** (0.2 mmol), **6a** (mmol), MAH (10% w/w), DMF (3 mL) in open vessel and microwave irradiation at 150 °C. The conversion was calculated from GC-MS of the reaction crude.

activity. Subsequently, catalyst recovery was characterized by effortless regeneration of activity. Azetidin-2-one ring-opened products were formed through N-C4 bond cleavage promoted by the MAH catalyst.

Microwave irradiation was conducted in a Discover SP CEM microwave apparatus. The progress of the reaction was monitored by TLC (aluminum sheets, silica gel 60 F/UV<sub>254</sub>), using a hexane/EtOAc mixture as eluent. Visualization was carried out with UV light and I<sub>2</sub>. The products were purified by column chromatography over silica gel (MN Kieselgel 60, 230–400 mesh). <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra were recorded on a Varian Gemini 200 MHz, Varian Gemini 300 MHz, or Bruker Ultrashield 500 and 600 MHz spectrometer in CDCl<sub>3</sub>. Chemical shifts are reported in ppm, relative to TMS and CHCl<sub>3</sub> as the internal standard. Melting points were determined on a digital Electrothermal 90100 melting point apparatus. High-resolution mass spectra (HRMS) were obtained with electrospray ionization on a Bruker QTOF mass spectrometer. X-ray data were collected on an Oxford Diffraction Gemini 'A' diffractometer with a CCD area detector. N<sub>2</sub> physisorption samples were dried overnight at 120 °C, degassed at 200 °C under N<sub>2</sub> flow for 3 h and examined at 77 K in Micromeritics Tristar II Plus 3030. The BET surface was measured in the relative pressure range of 0.05–0.3. Powder X-ray diffraction was obtained in a PANalytical X Pert Pro MRD diffractometer with Cu K $\alpha$  radiation. Particle morphology was analyzed by TEM on a JEOL JEM-100S and by SEM on a JEOL 5900 LV.

<sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR Spectra: For the numbering of carbon atoms, see the Supporting Information.



**Figure 4** MAH characterization by: a) an N<sub>2</sub> adsorption–desorption graph, b) an X-ray diffractogram, and images from c) scanning electron microscopy (SEM) and d) transmission electron microscopy (TEM).

In conclusion, the use of heterogeneous catalysis with MAH resulted in the development of an efficient and environmentally benign strategy for synthesizing azetidin-2-one derivatives without the aid of organic bases. This methodology offers several advantages, including high yields, short reaction times, low cost, and a relatively clean reaction profile. The catalyst could be synthesized simply and recycled up to six times without any significant decrease in

## Preparation of Catalysts; General Procedure

### $\gamma$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

$\gamma$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> was synthesized by the precipitation method. A solution of Al<sub>2</sub>(SO<sub>4</sub>)<sub>3</sub>·17H<sub>2</sub>O in deionized H<sub>2</sub>O was prepared in a 1:12 mass/volume ratio. This solution was added dropwise into a 3 L glass reactor containing a mixture of deionized H<sub>2</sub>O and NH<sub>3</sub> gas at 70 °C. The suspension formed was filtered in vacuo and washed twice with a H<sub>2</sub>O/NH<sub>3</sub> mixture. The washed powder was dried at 110 °C for 12 h and calcined at 500 °C for 4 h under air at 5 °C/min.

### MAH and MgO

MAH was prepared by the co-precipitation method. First, MgSO<sub>4</sub> and Al<sub>2</sub>(SO<sub>4</sub>)<sub>3</sub> were dissolved in deionized H<sub>2</sub>O (200 mL) with an Mg/(Mg+Al) ratio of 0.75. The resulting solution was added dropwise, under constant stirring at 60 °C, into a 3-L glass reactor containing aq 0.5 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (500 mL) and the pH was adjusted to 11. Subsequently, the temperature was increased to 80 °C and stirring continued for 18 h. The solid formed was filtered in vacuo, washed with H<sub>2</sub>O, and then dried at 80 °C for 2 h at 3 °C/min. MgO was prepared in a similar procedure.

### Imines and Iminoesters **5**; General Procedure

In a 25 mL round-bottomed flask were mixed the corresponding aniline (4.0 mmol), aldehyde (4.4 mmol, 1.1 equiv), and MeOH (ca. 3.0 mL). The reaction mixture was irradiated by microwave energy in an open vessel (150 W) at 60 °C for 30 min. The reaction progress was monitored by TLC. Upon completion, the mixture was cooled to r.t. and MeOH was removed under reduced pressure. The pure product was precipitated with a DCM/hexane mixture (5:95).

**N-Benzylidenaniline (5a)**

Yellow solid; yield: 1.088 g (93%); mp 51–52 °C.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.28 (1 H, s, HC=N), 7.82–7.80 (2 H, m, H-8, H-12), 7.33–7.29 (5 H, m, H-2, H-6, H-9, H-10, H-11), 7.27–7.13 (3 H, m, H-3, H-4, H-5).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 160.5 (C=N), 152.2 (C-1), 136.4 (C-7), 131.6 (C-10), 129.4 (C-8, C-12), 129.1 (C-3, C-5), 129.0 (C-9, C-11), 126.2 (C-4), 121.2 (C-2, C-6).

Spectral data are consistent with the literature.<sup>51</sup>

**N-(4-Methoxybenzylidene)aniline (5b)**

White solid; yield: 1.224 g (90%); mp 61–62 °C.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.35 (1 H, s, HC=N), 7.84 (2 H, d, *J* = 8.8 Hz, H-8, H-12), 7.37 (2 H, t, *J* = 7.9 Hz, H-2, H-6), 7.20–7.15 (3 H, m, H-3, H-4, H-5), 6.95 (2 H, d, *J* = 8.8 Hz, H-9, H-11), 3.82 (3 H, s, OCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 162.3 (C-10), 159.7 (C=N), 152.4 (C-1), 130.6 (C-8, C-12), 129.3 (C-3, C-5), 129.2 (C-7), 125.6 (C-4), 120.9 (C-2, C-6), 114.2 (C-9, C-11), 55.4 (OCH<sub>3</sub>).

Spectral data are consistent with the literature.<sup>51</sup>

**N-(4-Nitrobenzylidene)aniline (5c)**

Orange oil; yield: 1.226 g (84%).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.51 (1 H, s, HC=N), 8.26 (2 H, d, *J* = 8.6 Hz, H-9, H-11), 8.03 (2 H, d, *J* = 8.6 Hz, H-8, H-12), 7.46–7.35 (2 H, m, H-2, H-6), 7.31–7.18 (3 H, m, H-3, H-4, H-5).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 157.4 (C=N), 150.9 (C-10), 149.3 (C-1), 141.6 (C-7), 129.4 (C-8, C-12), 129.4 (C-3, C-5), 127.1 (C-4), 124.0 (C-9, C-11), 121.1 (C-2, C-6).

Spectral data are consistent with the literature.<sup>52</sup>

**N-(4-Fluorobenzylidene)aniline (5d)**

Beige solid; yield: 1.114 g (87%); mp 45–46 °C.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.32 (1 H, s, HC=N), 7.83 (2 H, m, H-8, H-12), 7.38–7.31 (2 H, m, H-2, H-6), 7.21–7.14 (3 H, m, H-3, H-4, H-5), 7.11–7.06 (2 H, m, H-9, H-11).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 165.8 (*J* = 252.1 Hz, C-10), 158.8 (C=N), 151.9 (C-1), 132.7 (*J* = 3.0 Hz, C-7), 130.9 (*J* = 8.8 Hz, C-8, C-12), 129.3 (C-3, C-5), 126.1 (C-4), 121.0 (C-2, C-6), 115.9 (*J* = 22.0 Hz, C-9, C-11).

Spectral data are consistent with the literature.<sup>52</sup>

**N-(Benzylidene)-4-nitroaniline (5e)**

Golden solid; yield: 1.285 g (88%); mp 79–80 °C.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.51 (1 H, s, HC=N), 8.26 (2 H, d, *J* = 8.6 Hz, H-3, H-5), 8.03 (2 H, d, *J* = 8.6 Hz, H-2, H-6), 7.42–7.39 (2 H, m, H-8, H-12), 7.29–7.24 (3 H, m, H-9, H-10, H-11).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 157.4 (C=N), 150.9 (C-4), 149.3 (C-7), 141.6 (C-1), 129.4 (C-2, C-6), 129.4 (C-9, C-11), 127.1 (C-10), 124.0 (C-3, C-5), 121.1 (C-8, C-12).

**N-(Benzylidene)-4-bromoaniline (5f)**

Silver solid; yield: 1.529 g (91%); mp 65–66 °C.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.42 (1 H, s, HC=N), 7.93 (2 H, d, *J* = 7.5 Hz, H-3, H-5), 7.54–7.46 (5 H, m, H-8, H-9, H-10, H-11, H-12), 7.13 (2 H, d, *J* = 5.5 Hz, H-2, H-6).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 160.7 (C=N), 160.0 (C-1), 136.1 (C-7), 132.3 (C-3, C-5), 131.8 (C-10), 129.1 (C-8, C-12), 129.0 (C-9, C-11), 122.8 (C-2, C-6), 119.5 (C-4).

Spectral data are consistent with the literature.<sup>53</sup>

**N-(3-Chlorobenzylidene)-4-chloroaniline (5g)**

Green liquid; yield: 1.050 g (89%).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.31 (1 H, s, HC=N), 7.86 (1 H, s, H-8), 7.54 (1 H, ddd, *J* = 8.0, 2.1, 1.1 Hz, H-12), 7.44–7.38 (3 H, m, H-3, H-5, H-10), 7.38–7.29 (3 H, m, H-2, H-6, H-11).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 158.9 (C=N), 149.8 (C-1), 137.8 (C-7), 135.3 (C-9), 134.9 (C-10), 134.3 (C-4), 130.4 (C-11), 129.3 (C-3, C-5), 129.1 (C-8), 128.0 (C-12), 122.3 (C-2, C-6).

**N-(Thiophen-2-ylmethylene)-4-chloroaniline (5h)**

Brown solid; yield: 821.6 mg (79%); mp 72–73 °C.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.49 (1 H, s, HC=N), 7.48 (1 H, d, *J* = 4.8 Hz, H-9), 7.45 (1 H, d, *J* = 3.0 Hz, H-11), 7.30 (2 H, d, *J* = 8.4 Hz, H-3, H-5), 7.18–7.07 (3 H, m, H-2, H-6, H-10).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 153.3 (C=N), 149.9 (C-1), 142.6 (C-7), 132.7 (C-8), 131.5 (C-4), 130.8 (C-10), 129.3 (C-3, C-5), 127.9 (C-9), 122.4 (C-2, C-6).

Spectral data are consistent with the literature.<sup>51</sup>

**N-(Furan-2-ylmethylene)-4-chloroaniline (5i)**

Black oil; yield: 735.0 mg (76%).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.26 (1 H, s, HC=N), 7.62 (1 H, d, *J* = 1.7 Hz, H-9), 7.34 (2 H, d, *J* = 8.8 Hz, H-3, H-5), 7.17 (2 H, d, *J* = 8.7 Hz, H-2, H-6), 6.98 (1 H, d, *J* = 3.0 Hz, H-8), 6.57 (1 H, dd, *J* = 3.5, 1.8 Hz, H-9).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 151.9 (C-1), 149.8 (C-7), 148.0 (C=N), (C-7), 146.0 (C-9), 131.8 (C-4), 129.3 (C-3, C-5), 122.3 (C-2, C-6), 116.9 (C-11), 112.3 (C-10).

Spectral data are consistent with the literature.<sup>54</sup>

**N-(4-Nitrobenzylidene)-4-methoxyaniline (5j)**

Golden solid; yield: 1.175 g (94%); mp 131–132 °C.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.57 (1 H, s, HC=N), 8.30 (2 H, d, *J* = 8.3 Hz, H-9, H-11), 8.04 (2 H, d, *J* = 8.3 Hz, H-8, H-12), 7.30 (2 H, d, *J* = 8.4 Hz, H-2, H-6), 6.96 (2 H, d, *J* = 8.4 Hz, H-3, H-5), 3.85 (3 H, s, OCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 159.3 (C-4), 154.8 (C=N), 149.0 (C-10), 143.6 (C-1), 142.0 (C-7), 129.1 (C-8, C-12), 124.0 (C-9, C-11), 122.6 (C-2, C-6), 114.6 (C-3, C-5), 55.5 (OCH<sub>3</sub>).

Spectral data are consistent with the literature.<sup>52,53</sup>

**N-(4-Methoxybenzylidene)-4-methoxyaniline (5k)**

Olive green solid; yield: 1.049 g (89%); mp 145–146 °C.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.39 (1 H, s, HC=N), 7.82 (2 H, d, *J* = 4.9 Hz, H-8, H-12), 7.20 (2 H, d, *J* = 4.8 Hz, H-2, H-6), 6.94 (2 H, d, *J* = 5.5 Hz, H-3, H-5), 3.84 (3 H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.81 (3 H, s, OCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 162.0 (C=N), 158.0 (C-10), 145.2 (C-4), 130.3 (C-8, C-12), 129.5 (C-1), 122.1 (C-2, C-6), 114.4 (C-3, C-5), 114.2 (C-9, C-11), 55.5 (OCH<sub>3</sub>), 55.5 (OCH<sub>3</sub>).

Spectral data are consistent with the literature.<sup>52,53</sup>

**N-(4-Methoxybenzylidene)-4-chloroaniline (5l)**

Beige solid; yield: 881.6 mg (76%); mp 89–90 °C.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.29 (1 H, s, HC=N), 7.79 (2 H, d, *J* = 8.8 Hz, H-8, H-12), 7.29 (2 H, d, *J* = 8.6 Hz, H-3, H-5), 7.09 (2 H, d, *J* = 8.6 Hz, H-2, H-6), 6.98–6.89 (2 H, m, H-9, H-11), 3.81 (3 H, s, OCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 162.5 (C-10), 160.0 (C=N), 150.8 (C-1), 132.0 (C-4), 131.0 (C-8, C-12), 130.7 (C-3, C-5), 129.2 (C-7), 122.8 (C-2, C-6), 114.3 (C-9, C-11), 55.4 (OCH<sub>3</sub>).

Spectral data are consistent with the literature.<sup>55</sup>

#### *N*-(2,4-Dichlorobenzylidene)-4-chloroaniline (5n)

White solid; yield: 1.112 g (83%); mp 127–128 °C.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.82 (1 H, s, HC=N), 8.18 (1 H, d, *J* = 8.4 Hz, H-12), 7.45 (1 H, s, H-9), 7.36 (3 H, m, H-11, H-2, H-6), 7.18 (2 H, d, *J* = 7.7 Hz, H-5, H-4).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 156.0 (C=N), 150.0 (C-1), 138.0 (C-4), 136.7 (C-7), 132.4 (C-12), 131.7 (C-10), 129.9 (C-11), 129.6 (C-8), 129.5 (C-3, C-5), 127.9 (C-9), 122.6 (C-2, C-6).

#### *N*-[(*E*-Cinnamylidene)-4-methoxyaniline (5o)

Silver solid; yield: 904.8 mg (78%); mp 119–120 °C.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.34–8.23 (1 H, m, HC=N), 7.52 (2 H, d, *J* = 7.3 Hz, H-8, H-12), 7.37 (2 H, t, *J* = 7.3 Hz, H-9, H-11), 7.33 (1 H, d, *J* = 7.1 Hz, H-14), 7.20 (2 H, d, *J* = 8.7 Hz, H-2, H-6), 7.09 (2 H, s, H-10, H-13), 6.91 (2 H, d, *J* = 8.7 Hz, H-3, H-5), 3.80 (3 H, s, OCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 159.5 (C=N), 158.4 (C-4), 144.6 (C-1), 143.1 (C-13), 135.8 (C-7), 129.4 (C-10), 128.9 (C-14), 128.8 (C-9, C-11), 127.4 (C-8, C-12), 122.3 (C-2, C-6), 114.5 (C-3, C-5), 55.5 (OCH<sub>3</sub>).

Spectral data are consistent with the literature.<sup>53</sup>

#### Methyl *N*-[(4-Fluorobenzylidene)amino]acetate (5p)

Amber oil; yield: 1.297 g (99%).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.25 (1 H, s, H-1'), 7.78–7.75 (2 H, m, H-3'), 7.13–7.06 (2 H, dt, *J* = 8.6, 1.7 Hz, H-4'), 4.40 (2 H, s, H-2), 3.77 (3 H, s, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 170.5 (C-1), 166.3 (*J* = 249.7 Hz, C-5'), 163.9 (C-1'), 132.1 (C-2'), 130.5 (*J* = 8.2 Hz, C-3'), 115.7 (*J* = 21.7 Hz, C-4'), 61.7 (C-2), 52.1 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

#### Methyl *N*-[(4-Fluorobenzylidene)amino]hexanoate (5q)

White oil; yield: 778.6 mg (86%).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 9.98 (1 H, s, H-1'), 7.94–7.91 (2 H, m, H-3'), 7.24–7.21 (2 H, m, H-4'), 3.66 (3 H, s, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.65 (2 H, s, H-6), 2.34 (2 H, t, *J* = 7.4 Hz, H-2), 1.84 (2 H, dt, *J* = 15.4, 7.7 Hz, H-3), 1.66 (2 H, dt, *J* = 15.2, 7.5 Hz, H-5), 1.45 (2 H, dt, *J* = 15.4, 7.8 Hz, H-4).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 190.5 (C-1), 173.9 (C-1'), 166.5 (*J* = 256.6 Hz, C-5'), 132.9 (*J* = 2.7 Hz, C-2'), 132.2 (*J* = 9.7 Hz, C-3'), 116.3 (*J* = 22.3 Hz, C-4'), 51.5 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 39.7 (C-6), 33.6 (C-2), 27.1 (C-5), 25.9 (C-4), 24.2 (C-3).

#### 3-Chloroazetididin-2-ones 7a–s and 8b–o; General Procedure

The imine **5** (2 mmol), the solid catalyst (5% w/w), DMF (21.0 mmol, 10.5 equiv, ca. 1.8 mL), and acyl chloride **6** (2.4 mmol, 1.2 equiv) were placed in a 25 mL round-bottomed flask under N<sub>2</sub> atmosphere. The mixture was stirred at r.t. for 5 min and then irradiated by microwaves (300 W) in an open vessel at 180 °C for 2 min. The reaction progress was monitored by TLC and GC-MS. Upon completion of the reaction, the crude was extracted with DCM (3 × 10 mL) and the combined organic extracts were washed with H<sub>2</sub>O, and dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Af-

ter removing DCM under reduced pressure, the crude mixture was purified by column chromatography over 230–400 mesh SiO<sub>2</sub> and EtOAc/hexane (5:95) as eluent.

For catalyst recycling, the reaction mixture was filtered in vacuo before extraction and washed with DCM. For catalyst reactivation, it was additionally washed with H<sub>2</sub>O and stove-dried at 120 °C for 10 min.

#### *cis*-3-Chloro-1,4-diphenylazetididin-2-one (7a)

Orange crystals; yield: 284.4 mg (40%); mp 179–180 °C.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.41–7.35 (5 H, m, H-2', H-3', H-4'), 7.33–7.30 (3 H, m, H-2, H-4), 7.29–7.25 (2 H, m, H-3), 5.41 (1 H, d, *J* = 5.3 Hz, H<sub>a</sub>), 5.26 (1 H, d, *J* = 5.4 Hz, H<sub>b</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 161.2 (C=O), 136.8 (C-1), 132.7 (C-1'), 129.2 (C-3'), 128.7 (C-2'), 127.8 (C-3), 124.9 (C-4'), 120.2 (C-4), 117.6 (C-2), 60.8 (C<sub>b</sub>), 60.5 (C<sub>a</sub>).

HRMS (ESI+): *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd for [C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>ClNO]<sup>+</sup>: 258.0685; found: 258.0681.

#### *trans*-3-Chloro-1,4-diphenylazetididin-2-one (7a')

Red oil; yield: 369.7 mg (52%).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.38–7.34 (5 H, m, H-2', H-3', H-4'), 7.29–7.27 (3 H, m, H-2, H-4), 7.26–7.21 (2 H, m, H-3), 5.00 (1 H, d, *J* = 1.9 Hz, H<sub>a</sub>), 4.58 (1 H, d, *J* = 1.9 Hz, H<sub>b</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 160.7 (C=O), 136.9 (C-1), 135.0 (C-1'), 129.5 (C-3'), 127.5 (C-2'), 126.2 (C-3), 124.9 (C-4'), 124.8 (C-4), 114.9 (C-2), 66.1 (C<sub>b</sub>), 63.3 (C<sub>a</sub>).

#### *cis*-3-Chloro-4-(4-methoxyphenyl)-1-phenylazetididin-2-one (7b)

Yellow crystals; yield: 245.2 mg (36%); mp 173–174 °C.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.32 (2 H, dd, *J* = 8.6, 1.1 Hz, H-2'), 7.27 (2 H, dd, *J* = 15.0, 2.8 Hz, H-2), 7.24 (2 H, d, *J* = 8.7 Hz, H-3), 7.13–7.07 (1 H, m, H-4), 6.93 (2 H, d, *J* = 8.7 Hz, H-3'), 5.37 (1 H, d, *J* = 5.3 Hz, H<sub>a</sub>), 5.24 (1 H, d, *J* = 5.3 Hz, H<sub>b</sub>), 3.81 (3 H, s, OCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 161.4 (C=O), 160.2 (C-4'), 136.8 (C-1), 130.7 (C-2'), 124.8 (C-4), 124.4 (C-1'), 120.1 (C-3), 117.6 (C-2), 114.1 (C-3'), 60.8 (C<sub>b</sub>), 60.5 (C<sub>a</sub>), 55.3 (OCH<sub>3</sub>).

#### *trans*-3-Chloro-4-(4-methoxyphenyl)-1-phenylazetididin-2-one (7b')

Yellow solid; yield: 360.9 mg (53%); mp 89–90 °C.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.30 (4 H, d, *J* = 8.7 Hz, H-2', H-2), 7.26–7.23 (2 H, m, H-3), 7.09–7.06 (1 H, m, H-4), 6.91 (2 H, d, *J* = 8.7 Hz, H-3'), 4.96 (1 H, d, *J* = 1.9 Hz, H<sub>a</sub>), 4.58 (1 H, d, *J* = 1.9 Hz, H<sub>b</sub>), 3.79 (3 H, s, OCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 160.9 (C=O), 160.5 (C-4'), 136.9 (C-1), 129.2 (C-2'), 127.5 (C-3), 124.8 (C-4), 120.3 (C-1'), 117.6 (C-2), 114.9 (C-3'), 65.8 (C<sub>b</sub>), 63.3 (C<sub>a</sub>), 55.4 (OCH<sub>3</sub>).

HRMS (ESI+): *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd for [C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>ClNO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: 288.7508; found: 288.0778.

#### *cis*-3-Chloro-4-(4-nitrophenyl)-1-phenylazetididin-2-one (7c)

Red solid; yield: 314.4 mg (47%); mp 152–153 °C.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.26 (2 H, d, *J* = 8.7 Hz, H-3'), 7.50 (2 H, d, *J* = 8.6 Hz, H-2'), 7.33–7.25 (4 H, m, H-2, H-3), 7.18–7.11 (1 H, m, H-4), 5.55 (1 H, d, *J* = 5.4 Hz, H<sub>a</sub>), 5.36 (1 H, d, *J* = 5.4 Hz, H<sub>b</sub>).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 160.5 (C=O), 148.5 (C-4'), 140.2 (C-1'), 136.2 (C-1), 129.5 (C-2), 128.8 (C-2'), 125.4 (C-4), 124.0 (C-3'), 117.3 (C-3), 60.2 ( $\text{C}_b$ ), 59.9 ( $\text{C}_a$ ).

**trans-3-Chloro-4-(4-nitrophenyl)-1-phenylazetididin-2-one (7c')**

Red oil; yield: 254.2 mg (38%).

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.29–8.27 (2 H, m, H-3'), 7.59–7.58 (2 H, m, H-2'), 7.57–7.30 (2 H, m, H-2), 7.28–7.25 (2 H, m, H-3), 7.23–7.14 (1 H, m, H-4), 5.14 (1 H, d,  $J$  = 1.9 Hz,  $\text{H}_a$ ), 4.63 (1 H, d,  $J$  = 2.0 Hz,  $\text{H}_b$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 159.9 (C=O), 148.6 (C-4'), 142.0 (C-1'), 136.3 (C-1), 129.5 (C-2), 127.1 (C-2'), 125.4 (C-4), 124.8 (C-3'), 117.4 (C-3), 64.9 ( $\text{C}_b$ ), 63.0 ( $\text{C}_a$ ).

HRMS (ESI+):  $m/z$  [M + H]<sup>+</sup> calcd for  $[\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClN}_2\text{O}_3]^+$ : 303.0536; found: 303.0530.

**cis-3-Chloro-4-(4-fluorophenyl)-1-phenylazetididin-2-one (7d)**

White solid; yield: 269.9 mg (39%); mp 174–175 °C.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.31–7.25 (6 H, m, H-2', H-2, H-3), 7.13–7.07 (3 H, m, H-3', H-4), 5.41 (1 H, d,  $J$  = 5.3 Hz,  $\text{H}_a$ ), 5.26 (1 H, d,  $J$  = 5.3 Hz,  $\text{H}_b$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 162.2 ( $J$  = 248.4 Hz, C-4'), 161.1 (C=O), 136.6 (C-1), 129.6 ( $J$  = 8.4 Hz, C-2'), 129.3 (C-3), 128.5 ( $J$  = 2.8 Hz, C-1'), 125.0 (C-4), 117.5 (C-2), 115.8 ( $J$  = 21.9 Hz, C-3'), 60.5 ( $\text{C}_b$ ), 60.2 ( $\text{C}_a$ ).

HRMS (ESI+):  $m/z$  [M + H]<sup>+</sup> calcd for  $[\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClFNO}]^+$ : 276.0591; found: 276.0554.

**trans-3-Chloro-4-(4-fluorophenyl)-1-phenylazetididin-2-one (7d')**

Yellow solid; yield: 373.6 mg (54%); mp 117–118 °C.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.39–7.33 (2 H, m, H-2'), 7.29–7.22 (4 H, m, H-2, H-3), 7.12–7.05 (3 H, m, H-3', H-4), 5.01 (1 H, d,  $J$  = 1.8 Hz,  $\text{H}_a$ ), 4.58 (1 H, d,  $J$  = 1.9 Hz,  $\text{H}_b$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 163.3 ( $J$  = 249.0 Hz, C-4'), 160.6 (C=O), 136.7 (C-1), 130.9 ( $J$  = 3.2 Hz, C-1'), 129.3 (C-3), 128.1 ( $J$  = 8.4 Hz, C-2'), 125.0 (C-4), 117.6 (C-2), 116.6 ( $J$  = 21.9 Hz, C-3'), 65.3 ( $\text{C}_b$ ), 63.2 ( $\text{C}_a$ ).

**cis-3-Chloro-1-(4-nitrophenyl)-4-phenylazetididin-2-one (7e)**

Red solid; yield: 194.0 mg (29%); mp 140–142 °C.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.26 (2 H, d,  $J$  = 8.7 Hz, H-3), 7.50 (2 H, d,  $J$  = 8.6 Hz, H-3'), 7.33–7.25 (4 H, m, H-2', H-2), 7.18–7.11 (1 H, m, H-4'), 5.55 (1 H, d,  $J$  = 5.4 Hz,  $\text{H}_a$ ), 5.36 (1 H, d,  $J$  = 5.4 Hz,  $\text{H}_b$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 160.5 (C=O), 148.5 (C-4), 140.2 (C-1'), 136.2 (C-1), 129.5 (C-4'), 128.8 (C-3'), 125.4 (C-2), 124.0 (C-2'), 117.3 (C-3), 60.2 ( $\text{C}_b$ ), 59.9 ( $\text{C}_a$ ).

**trans-3-Chloro-1-(4-nitrophenyl)-4-phenylazetididin-2-one (7e')**

Red solid; yield: 194.0 mg (29%); mp 140–142 °C.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.16 (2 H, d,  $J$  = 9.1 Hz, H-3), 7.49–7.34 (7 H, m, H-2', H-3', H-4', H-2), 5.10 (1 H, d,  $J$  = 2.0 Hz,  $\text{H}_a$ ), 4.71 (1 H, d,  $J$  = 2.1 Hz,  $\text{H}_b$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 161.3 (C=O), 144.1 (C-4), 141.8 (C-1), 133.9 (C-1'), 130.1 (C-4'), 129.8 (C-3'), 125.9 (C-2), 125.3 (C-2'), 117.5 (C-3), 66.7 ( $\text{C}_b$ ), 63.5 ( $\text{C}_a$ ).

HRMS (ESI+):  $m/z$  [M + H]<sup>+</sup> calcd for  $[\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClN}_2\text{O}_3]^+$ : 303.0536; found: 303.0497.

**cis-3-Chloro-1-(4-bromophenyl)-4-phenylazetididin-2-one (7f)**

Yellow solid; yield: 161.8 mg (25%); mp 179–180 °C.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.42–7.38 (5 H, m, H-3', H-4', H-3), 7.29–7.26 (2 H, m, H-2'), 7.20 (2 H, d,  $J$  = 8.8 Hz, H-2), 5.40 (1 H, d,  $J$  = 5.3 Hz,  $\text{H}_a$ ), 5.28 (1 H, d,  $J$  = 5.3 Hz,  $\text{H}_b$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 161.1 (C=O), 135.7 (C-1), 132.3 (C-3), 132.1 (C-1'), 129.4 (C-4'), 128.8 (C-3'), 127.8 (C-2'), 119.1 (C-2), 117.8 (C-4), 60.9 ( $\text{C}_b$ ), 60.6 ( $\text{C}_a$ ).

HRMS (ESI+):  $m/z$  [M + H]<sup>+</sup> calcd for  $[\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{BrClNO}]^+$ : 335.9791; found: 335.9758.

**trans-3-Chloro-1-(4-bromophenyl)-4-phenylazetididin-2-one (7f')**

Red solid; yield: 213.5 mg (33%); mp 140–142 °C.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.40–7.38 (3 H, m, H-4', H-3), 7.35–7.33 (4 H, m, H-2', H-3'), 7.32–7.14 (2 H, m, H-2), 4.99 (1 H, d,  $J$  = 2.0 Hz,  $\text{H}_a$ ), 4.60 (1 H, d,  $J$  = 2.0 Hz,  $\text{H}_b$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 160.7 (C=O), 135.8 (C-1), 134.5 (C-1'), 132.3 (C-3), 129.7 (C-4'), 129.6 (C-3'), 126.1 (C-2'), 119.1 (C-2), 117.8 (C-4), 66.2 ( $\text{C}_b$ ), 63.4 ( $\text{C}_a$ ).

**cis-3-Chloro-1-(4-chlorophenyl)-4-(3-chlorophenyl)azetididin-2-one (7g)**

White crystals; yield: 359.0 mg (55%); mp 177–178 °C.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.39–7.33 (2 H, m, H-3), 7.29–7.23 (4 H, m, H-5', H-2', H-2), 7.17 (1 H, d,  $J$  = 7.4 Hz, H-6'), 5.37 (1 H, d,  $J$  = 5.3 Hz,  $\text{H}_a$ ), 5.28 (1 H, d,  $J$  = 5.4 Hz,  $\text{H}_b$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 160.8 (C=O), 135.0 (C-1'), 134.9 (C-1), 134.4 (C-3'), 130.3 (C-6'), 130.2 (C-4), 129.7 (C-2'), 129.5 (C-3), 127.9 (C-5'), 125.9 (C-4'), 118.6 (C-2), 60.5 ( $\text{C}_b$ ), 60.3 ( $\text{C}_a$ ).

**trans-3-Chloro-1-(4-chlorophenyl)-4-(3-chlorophenyl)azetididin-2-one (7g')**

Dark yellow liquid; yield: 208.9 mg (32%).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta$  = 7.40–7.35 (3 H, m, H-2', H-3), 7.26–7.20 (5 H, m, H-6', H-5', H-4', H-2), 4.96 (1 H, d,  $J$  = 1.9 Hz,  $\text{H}_a$ ), 4.62 (1 H, d,  $J$  = 2.0 Hz,  $\text{H}_b$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 160.3 (C=O), 136.7 (C-1'), 135.7 (C-1), 135.0 (C-3'), 131.0 (C-6'), 130.4 (C-4), 130.0 (C-2'), 129.5 (C-3), 126.3 (C-5'), 124.1 (C-4'), 118.7 (C-2), 65.5 ( $\text{C}_b$ ), 63.3 ( $\text{C}_a$ ).

HRMS (ESI+):  $m/z$  [M + H]<sup>+</sup> calcd for  $[\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{Cl}_3\text{NO}]^+$ : 325.9906; found: 325.9878.

**cis-3-Chloro-1-(4-chlorophenyl)-4-(2-thiophen-2-yl)azetididin-2-one (7h)**

Yellow solid, yield: 147.9 mg (22%); mp 71–72 °C.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta$  = 7.39 (1 H, dd,  $J$  = 5.0, 1.2 Hz, H-3'), 7.32–7.27 (2 H, m, H-3), 7.27–7.22 (2 H, m, H-2), 7.12–7.09 (1 H, m, H-4'), 7.06 (1 H, dd,  $J$  = 5.0, 3.6 Hz, H-5'), 5.65 (1 H, d,  $J$  = 5.2 Hz,  $\text{H}_a$ ), 5.28 (1 H, d,  $J$  = 5.2 Hz,  $\text{H}_b$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 160.9 (C=O), 135.3 (C-1'), 135.1 (C-1), 130.2 (C-4), 129.4 (C-3), 128.2 (C-3'), 127.4 (C-4'), 127.1 (C-5'), 118.7 (C-2), 61.2 ( $\text{C}_b$ ), 57.3 ( $\text{C}_a$ ).

**trans-3-Chloro-1-(4-chlorophenyl)-4-(2-thiophen-2-yl)azetididin-2-one (7h')**

Dark yellow solid, yield: 147.9 mg (22%); mp 95–96 °C.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ = 7.50 (1 H, d, *J* = 3.4 Hz, H-3'), 7.34–7.29 (2 H, m, H-3), 7.28–7.23 (2 H, m, H-2), 7.19 (1 H, d, *J* = 3.2 Hz, H-4'), 7.15 (1 H, dd, *J* = 5.0, 3.8 Hz, H-5'), 5.26 (1 H, d, *J* = 1.8 Hz, H<sub>a</sub>), 4.74 (1 H, d, *J* = 1.9 Hz, H<sub>b</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 159.9 (C=O), 136.6 (C-1'), 135.9 (C-1), 131.2 (C-4), 129.4 (C-3'), 129.2 (C-3), 128.9 (C-4'), 127.3 (C-5'), 121.5 (C-2), 64.0 (C<sub>b</sub>), 62.0 (C<sub>a</sub>).

HRMS (ESI+): *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd for [C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>NOS]<sup>+</sup>: 297.9860; found: 297.9837.

#### **cis-3-Chloro-1-(4-methoxyphenyl)-4-(4-nitrophenyl)azetid-2-one (7j)**

Red crystals; yield: 357.1 mg (55%); mp 136–137 °C.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.25 (2 H, d, *J* = 8.4 Hz, H-3'), 7.49 (2 H, d, *J* = 8.6 Hz, H-2'), 7.22 (2 H, d, *J* = 9.0 Hz, H-2), 6.82 (2 H, d, *J* = 9.0 Hz, H-3), 5.53 (1 H, d, *J* = 4.9 Hz, H<sub>a</sub>), 5.35 (1 H, d, *J* = 5.2 Hz, H<sub>b</sub>), 3.75 (3 H, s, OCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 160.0 (C=O), 157.0 (C-4), 148.4 (C-1'), 140.4 (C-4'), 129.7 (C-1), 128.9 (C-2'), 123.9 (C-3'), 118.7 (C-2), 114.7 (C-3), 60.3 (C<sub>b</sub>), 60.0 (C<sub>a</sub>), 55.5 (OCH<sub>3</sub>).

HRMS (ESI+): *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd for [C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: 332.0564; found: 332.0825.

#### **trans-3-Chloro-1-(4-methoxyphenyl)-4-(4-nitrophenyl)azetid-2-one (7j')**

Yellow crystals; yield: 259.7 mg (40%); mp 139–140 °C.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.26 (2 H, d, *J* = 8.7 Hz, H-3'), 7.58 (2 H, d, *J* = 8.7 Hz, H-2'), 7.19 (2 H, d, *J* = 9.0 Hz, H-2), 6.81 (2 H, d, *J* = 9.0 Hz, H-3), 5.12 (1 H, d, *J* = 1.6 Hz, H<sub>a</sub>), 4.64 (1 H, d, *J* = 1.8 Hz, H<sub>b</sub>), 3.75 (3 H, s, OCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 159.4 (C=O), 157.1 (C-4), 148.6 (C-1'), 142.2 (C-4'), 129.6 (C-1), 127.3 (C-2'), 124.7 (C-3'), 118.9 (C-2), 114.7 (C-3), 65.0 (C<sub>b</sub>), 63.0 (C<sub>a</sub>), 55.5 (OCH<sub>3</sub>).

#### **cis-3-Chloro-1-(4-methoxyphenyl)-4-(4-methoxyphenyl)azetid-2-one (7k)**

White solid; yield: 302.9 mg (46%); mp 165–166 °C.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.26 (2 H, d, *J* = 9.1 Hz, H-2'), 7.22 (2 H, d, *J* = 8.7 Hz, H-2), 6.92 (2 H, d, *J* = 8.7 Hz, H-3), 6.79 (2 H, d, *J* = 9.1 Hz, H-3'), 5.32 (1 H, d, *J* = 5.2 Hz, H<sub>a</sub>), 5.22 (1 H, d, *J* = 5.2 Hz, H<sub>b</sub>), 3.81 (3 H, s, C<sub>4</sub>-OCH<sub>3</sub>), 3.74 (3 H, s, C<sub>4'</sub>-OCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 160.8 (C=O), 160.2 (C-4'), 156.7 (C-4), 130.3 (C-1'), 129.2 (C-2'), 124.5 (C-1), 118.9 (C-2), 114.4 (C-3), 114.1 (C-3'), 60.9 (C<sub>b</sub>), 60.6 (C<sub>a</sub>), 55.4 (C<sub>4</sub>-OCH<sub>3</sub>), 55.3 (C<sub>4'</sub>-OCH<sub>3</sub>).

#### **trans-3-Chloro-1-(4-methoxyphenyl)-4-(4-methoxyphenyl)azetid-2-one (7k')**

White crystals; yield: 204.1 mg (31%); mp 112–113 °C.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.26 (2 H, d, *J* = 8.7 Hz, H-2'), 7.22 (2 H, d, *J* = 9.1 Hz, H-2), 6.90 (2 H, d, *J* = 8.7 Hz, H-3'), 6.76 (2 H, d, *J* = 9.1 Hz, H-3), 4.90 (1 H, d, *J* = 1.7 Hz, H<sub>a</sub>), 4.55 (1 H, d, *J* = 1.9 Hz, H<sub>b</sub>), 3.78 (3 H, s, C<sub>4</sub>-OCH<sub>3</sub>), 3.71 (3 H, s, C<sub>4'</sub>-OCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 160.5 (C=O), 160.2 (C-4'), 156.7 (C-4), 130.3 (C-1'), 127.5 (C-2'), 126.9 (C-1), 118.9 (C-2), 114.8 (C-3), 114.4 (C-3'), 65.9 (C<sub>b</sub>), 63.4 (C<sub>a</sub>), 55.3 (C<sub>4</sub>-OCH<sub>3</sub>), 55.2 (C<sub>4'</sub>-OCH<sub>3</sub>).

HRMS (ESI+): *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd for [C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>ClNO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>: 318.0897; found: 318.1517.

#### **cis-3-Chloro-1-(4-chlorophenyl)-4-(4-methoxyphenyl)azetid-2-one (7l)**

White solid; yield: 301.5 mg (46%); mp 180–181 °C.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.24–7.09 (6 H, m, H-2', H-2, H-3), 6.85 (2 H, d, *J* = 8.4 Hz, H-3'), 5.28 (1 H, d, *J* = 5.1 Hz, H<sub>a</sub>), 5.17 (1 H, d, *J* = 5.2 Hz, H<sub>b</sub>), 3.74 (3 H, s, OCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 161.3 (C=O), 160.4 (C-4'), 135.3 (C-1), 130.0 (C-4), 129.3 (C-2'), 129.2 (C-3), 123.9 (C-1'), 118.8 (C-2), 114.2 (C-3'), 60.9 (C<sub>b</sub>), 60.7 (C<sub>a</sub>), 55.3 (OCH<sub>3</sub>).

#### **trans-3-Chloro-1-(4-chlorophenyl)-4-(4-methoxyphenyl)azetid-2-one (7l')**

White solid; yield: 262.2 mg (40%); mp 164–165 °C.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.27 (2 H, d, *J* = 8.7 Hz, H-2), 7.23–7.18 (4 H, m, H-2', H-3), 6.93 (2 H, d, *J* = 8.7 Hz, H-3'), 4.95 (1 H, d, *J* = 1.9 Hz, H<sub>a</sub>), 4.60 (1 H, d, *J* = 1.9 Hz, H<sub>b</sub>), 3.81 (3 H, s, OCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 160.8 (C=O), 160.6 (C-4'), 135.3 (C-1), 130.0 (C-4), 129.3 (C-2'), 127.5 (C-3), 126.3 (C-1'), 118.8 (C-2), 114.9 (C-3'), 66.0 (C<sub>b</sub>), 63.4 (C<sub>a</sub>), 55.4 (OCH<sub>3</sub>).

HRMS (ESI+): *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> calcd for [C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>Na]<sup>+</sup>: 344.0221; found: 344.0289.

#### **cis-3-Bromo-1-(4-methoxyphenyl)-4-(4-nitrophenyl)azetid-2-one (7m)**

Brown solid; yield: 404.8 mg (55%); mp 129–130 °C.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.25 (2 H, d, *J* = 8.4 Hz, H-3'), 7.49 (2 H, d, *J* = 8.6 Hz, H-2'), 7.22 (2 H, d, *J* = 9.0 Hz, H-2), 6.82 (2 H, d, *J* = 9.0 Hz, H-3), 5.53 (1 H, d, *J* = 4.9 Hz, H<sub>a</sub>), 5.35 (1 H, d, *J* = 5.2 Hz, H<sub>b</sub>), 3.75 (3 H, s, OCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 160.0 (C=O), 157.0 (C-4), 148.4 (C-1'), 140.4 (C-4'), 129.7 (C-1), 128.9 (C-2'), 123.9 (C-3'), 118.7 (C-2), 114.7 (C-3), 60.3 (C<sub>b</sub>), 60.0 (C<sub>a</sub>), 55.5 (OCH<sub>3</sub>).

HRMS (ESI+): *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd for [C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: 377.0137; found: 377.0095.

#### **cis-3-Chloro-N-(4-chlorophenyl)-4-(2,4-dichlorobenzyl)azetid-2-one (7n)**

White crystals; yield: 266.4 mg (42%); mp 151–152 °C.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.52 (1 H, s, H-3'), 7.27 (5 H, m, H-5', H-3, H-2), 7.07 (1 H, d, *J* = 8.4 Hz, H-6'), 5.73 (1 H, d, *J* = 5.2 Hz, H<sub>a</sub>), 5.38 (1 H, d, *J* = 5.2 Hz, H<sub>b</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 160.8 (C=O), 135.8 (C-1'), 135.0 (C-1), 134.4 (C-4'), 130.6 (C-3'), 130.0 (C-4), 129.7 (C-2'), 129.3 (C-3), 129.1 (C-5'), 127.6 (C-2), 118.7 (C-6'), 60.2 (C<sub>b</sub>), 58.1 (C<sub>a</sub>).

#### **trans-3-Chloro-1-(4-chlorophenyl)-4-(2,4-dichlorophenyl)azetid-2-one (7n')**

White crystals; yield: 272.8 mg (43%); mp 131–132 °C.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.52 (1 H, s, H-3'), 7.24 (5 H, m, H-5', H-3, H-2), 7.11 (1 H, d, *J* = 8.4 Hz, H-6'), 5.73 (1 H, s, H<sub>a</sub>), 5.38 (1 H, s, H<sub>b</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 160.4 (C=O), 136.0 (C-1'), 135.1 (C-1), 134.2 (C-4'), 130.9 (C-3'), 130.6 (C-4), 130.5 (C-2'), 129.7 (C-3), 128.2 (C-5'), 127.8 (C-2), 118.8 (C-6'), 62.7 (C<sub>b</sub>), 62.3 (C<sub>a</sub>).

#### **cis-3-Chloro-1-(4-methoxyphenyl)-4-[(E)-styryl]azetid-2-one (7o)**

Brown solid; yield: 171.9 mg (26%); mp 122–123 °C.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.43 (2 H, dd, *J* = 16.5, 8.1 Hz, H-2), 7.35 (2 H, t, *J* = 7.3 Hz, H-5'), 7.31 (2 H, d, *J* = 7.2 Hz, H-4'), 6.88–6.81 (2 H, m, H-2', H-6'), 6.86–6.82 (2 H, m, H-3), 6.29 (1 H, dd, *J* = 15.9, 8.5 Hz, H-1'), 5.17 (1 H, d, *J* = 5.2 Hz, H<sub>a</sub>), 4.92 (1 H, dd, *J* = 8.4, 5.2 Hz, H<sub>b</sub>), 3.76 (3 H, s, OCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 164.4 (C=O), 156.8 (C-4), 137.5 (C-2'), 135.5 (C-3'), 130.8 (C-1), 128.8 (C-4', C-6'), 126.9 (C-5'), 123.1 (C-1'), 118.8 (C-2), 114.5 (C-3), 60.3 (C<sub>b</sub>), 59.8 (C<sub>a</sub>), 55.5 (OCH<sub>3</sub>).

HRMS (ESI+): *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd for [C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>ClNO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: 314.0948; found: 314.0910.

#### *trans*-3-Chloro-1-(4-methoxyphenyl)-4-[(*E*)-styryl]azetididin-2-one (7o')

White crystals; yield: 211.6 mg (32%); mp 120–121 °C.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.40–7.38 (4 H, m, H-5', H-2), 7.36–7.30 (3 H, m, H-4', H-6'), 6.90–6.87 (1 H, m, H-2'), 6.86–6.83 (2 H, m, H-3), 6.23 (1 H, dd, *J* = 15.9, 8.4 Hz, H-1'), 4.65 (1 H, d, *J* = 1.9 Hz, H<sub>a</sub>), 4.63 (1 H, ddd, *J* = 8.4, 1.9, 0.6 Hz, H<sub>b</sub>), 3.76 (3 H, s, OCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 159.9 (C=O), 156.8 (C-4), 136.4 (C-2'), 135.1 (C-3'), 130.7 (C-1), 128.9 (C-6'), 128.8 (C-4'), 126.9 (C-5'), 123.6 (C-1'), 118.9 (C-2), 114.5 (C-3), 65.3 (C<sub>b</sub>), 61.4 (C<sub>a</sub>), 55.5 (OCH<sub>3</sub>).

#### Methyl 2-[(*trans*-3-Chloro-4-(4-fluorophenyl)-4-oxoazetididin-1-yl]acetate (7p')

Yellow oil; yield: 570.6 mg (82%).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.39–7.36 (2 H, m, H-2'), 7.14–7.11 (2 H, m, H-3'), 4.90 (1 H, d, *J* = 1.9 Hz, H<sub>a</sub>), 4.60 (1 H, d, *J* = 1.9 Hz, H<sub>b</sub>), 4.36 (1 H, d, *J* = 18.1 Hz, H-2α, H-2β), 3.72 (3 H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.58 (1 H, d, *J* = 18.0 Hz, H-2α, H-2β).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 167.7 (C-1), 164.3 (*J* = 248.9 Hz, C-4'), 163.8 (C=O), 130.3 (*J* = 3.8 Hz, C-1'), 128.7 (*J* = 8.5 Hz, C-2'), 116.3 (*J* = 21.8 Hz, C-3'), 65.2 (C<sub>b</sub>), 63.5 (C<sub>a</sub>), 52.4 (OCH<sub>3</sub>), 41.6 (C-2).

HRMS (ESI+): *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd for [C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>ClFNO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>: 272.0489; found: 272.0461.

#### Methyl 6-[(*trans*-3-Chloro-4-(4-fluorophenyl)-4-oxoazetididin-1-yl]hexanoate (7q')

Yellow oil; yield: 521.7 mg (80%).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.30 (2 H, dd, *J* = 8.6, 5.2 Hz, H-2'), 7.13 (2 H, t, *J* = 8.5 Hz, H-3'), 4.53 (1 H, d, *J* = 1.4 Hz, H<sub>a</sub>), 4.47 (1 H, d, *J* = 1.1 Hz, H<sub>b</sub>), 3.66 (3 H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.24–3.13 (2 H, m, H-6), 2.59 (2 H, t, *J* = 7.4 Hz, H-2), 1.70–1.55 (4 H, m, H-3, H-5), 1.52 (2 H, dt, *J* = 14.8, 7.4 Hz, H-4).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 173.8 (C-1), 161.7 (C=O), 160.3 (*J* = 246.4 Hz, C-4'), 131.0 (*J* = 2.6 Hz, C-1'), 128.4 (*J* = 8.4 Hz, C-2'), 116.4 (*J* = 21.9 Hz, C-3'), 65.4 (C<sub>b</sub>), 63.1 (C<sub>a</sub>), 51.6 (OCH<sub>3</sub>), 40.9 (C-6), 33.7 (C-2), 27.1 (C-5), 26.3 (C-4), 24.3 (C-3).

HRMS (ESI+): *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd for [C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>ClFNO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>: 328.1115; found: 328.1078.

#### 3,3-Dichloro-1-(4-methoxyphenyl)-4-(4-nitrophenyl)azetididin-2-one (7r)

Yellow oil; yield: 651.9 mg (91%).

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.28 (2 H, d, *J* = 6.6 Hz, H-3'), 7.52 (2 H, d, *J* = 6.8 Hz, H-2'), 7.21 (2 H, d, *J* = 6.8 Hz, H-2), 6.84 (2 H, dd, *J* = 8.9, 2.1 Hz, H-3), 5.60 (1 H, s, H<sub>b</sub>), 3.76 (2 H, s, OCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 157.7 (C=O), 157.2 (C-4), 148.9 (C-4'), 138.9 (C-1'), 128.9 (C-2'), 128.6 (C-1), 124.3 (C-3'), 119.4 (C-2), 114.9 (C-3), 83.8 (CCL<sub>2</sub>), 72.9 (C<sub>b</sub>), 55.6 (OCH<sub>3</sub>).

HRMS (ESI+): *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd for [C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: 366.0174; found: 366.0168.

#### 3,3-Dichloro-1,4-bis(4-methoxyphenyl)azetididin-2-one (7s)

White solid; yield: 605.8 mg (83%); mp 128–130 °C.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.26 (4 H, dd, *J* = 12.9, 5.7 Hz, H-3, H-3'), 6.95 (2 H, d, *J* = 8.7 Hz, H-2), 6.82 (2 H, d, *J* = 9.0 Hz, H-2'), 5.45 (1 H, s, H<sub>b</sub>), 3.82 (3 H, s, C4'-OCH<sub>3</sub>), 3.76 (3 H, s, C4-OCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 160.8 (C=O), 158.0 (C-4'), 157.2 (C-4), 129.3 (C-2'), 129.2 (C-1), 123.5 (C-1'), 119.5 (C-2), 114.6 (C-3), 114.4 (C-3'), 84.6 (CCL<sub>2</sub>), 73.8 (C<sub>b</sub>), 55.5 (C4'-OCH<sub>3</sub>), 55.4 (C4-OCH<sub>3</sub>).

HRMS (ESI+): *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd for [C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>: 350.0351; found: 351.0424.

#### 3,3-Dichloro-1-(4-chlorophenyl)-4-(2,4-dichlorophenyl)azetididin-2-one (7t)

Yellow oil; yield: 618.5 mg (89%).

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.48–7.43 (1 H, m, H-3'), 7.41 (2 H, d, *J* = 8.7 Hz, H-3), 7.31 (2 H, d, *J* = 5.6 Hz, H-5', H-6'), 7.20 (2 H, d, *J* = 8.7 Hz, H-2), 5.50 (1 H, s, H<sub>b</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 158.4 (C=O), 134.9 (C-2'), 132.5 (C-3), 131.2 (C-1), 130.2 (C-3', C-4), 129.2 (C-5', C-6'), 127.8 (C-1'), 119.7 (C-2), 118.7 (C-4'), 84.2 (CCL<sub>2</sub>) 74.2 (C<sub>b</sub>).

#### *cis*-3-Bromo-1-(4-chlorophenyl)-4-(2,4-dichlorophenyl)azetididin-2-one (7u)

White solid; yield: 270.8 mg (38%); mp 186–187 °C.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.46–7.37 (3 H, m, H-3, H-3'), 7.30–7.24 (2 H, m, H-5', H-6'), 7.21 (2 H, d, *J* = 8.8 Hz, H-2), 5.39 (2 H, s, H<sub>a</sub>, H<sub>b</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 161.1 (C=O), 135.9 (C-2'), 133.3 (C-1), 132.4 (C-3', C-6'), 129.5 (C-5'), 128.9 (C-3), 127.7 (C-4, C-4'), 119.1 (C-2), 117.8 (C-1'), 59.8 (C<sub>a</sub>), 50.4 (C<sub>b</sub>).

#### *trans*-3-Bromo-1-(4-chlorophenyl)-4-(2,4-dichlorophenyl)azetididin-2-one (7u')

Yellow oil; yield: 228.0 mg (32%).

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.44–7.39 (2 H, m, H-5', H-3'), 7.39–7.34 (3 H, m, H-3, H-6'), 7.17 (2 H, d, *J* = 8.8 Hz, H-2), 5.09 (1 H, s, H<sub>a</sub>), 4.64 (1 H, d, *J* = 1.9 Hz, H<sub>b</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 160.7 (C=O), 136.0 (C-2'), 134.8 (C-1), 132.3 (C-3', C-6'), 129.8 (C-5'), 129.7 (C-3), 126.1 (C-4, C-4'), 119.1 (C-2), 117.8 (C-1'), 66.1 (C<sub>a</sub>), 50.1 (C<sub>b</sub>).

#### *cis*-1-(4-Methoxyphenyl)-2-(4-nitrophenyl)-4-oxoazetididin-3-yl Acetate (7v)

Orange oil; yield: 83.4 mg (12%).

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.23 (2 H, d, *J* = 8.8 Hz, H-3'), 7.50 (2 H, d, *J* = 8.7 Hz, H-2'), 7.23 (2 H, d, *J* = 9.0 Hz, H-2), 6.82 (2 H, d, *J* = 9.1 Hz, H-3), 6.00 (1 H, d, *J* = 5.0 Hz, H<sub>a</sub>), 5.45 (1 H, d, *J* = 5.0 Hz, H<sub>b</sub>), 3.76 (3 H, s, OCH<sub>3</sub>), 1.74 (3 H, s, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

$^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 169.9 ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 160.2 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 142.3 (C-4'), 129.9 (C-4), 127.5 (C-3'), 124.4 (C-2'), 122.2 (C-1'), 118.8 (C-2), 114.6 (C-3), 114.3 (C-1), 82.4 ( $\text{C}_a$ ), 63.0 ( $\text{C}_b$ ), 55.5 ( $\text{OCH}_3$ ), 20.4 ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ).

**trans-1-(4-Methoxyphenyl)-2-(4-nitrophenyl)-4-oxoazetidin-3-yl Acetate (7v)**

Yellow oil; yield: 69.5 mg (10%).

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.25 (2 H, d,  $J$  = 6.6 Hz, H-3'), 7.29–7.24 (2 H, m, H-2'), 7.19 (2 H, dd,  $J$  = 9.1, 2.3 Hz, H-2), 6.81 (2 H, dd,  $J$  = 9.2, 2.2 Hz, H-3), 5.28 (1 H, s,  $\text{H}_a$ ), 5.00 (1 H, s,  $\text{H}_b$ ), 3.76 (3 H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 2.22 (3 H, s,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 169.1 ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 160.6 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 140.0 (C-4), 129.7 (C-4'), 128.9 (C-3'), 123.7 (C-2'), 122.2 (C-1'), 118.7 (C-2), 114.7 (C-3), 114.3 (C-1), 76.4 ( $\text{C}_a$ ), 60.7 ( $\text{C}_b$ ), 55.5 ( $\text{OCH}_3$ ), 19.9 ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ).

HRMS (ESI+):  $m/z$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  calcd for [ $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_6$ ] $^+$ : 356.1008; found: 356.1006.

**(Z)-2-Chloro-3-(4-methoxyphenyl)-1-phenylacrylamide (8b)**

White solid; yield: 68.1 mg (10%); mp 167–168 °C.

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.50 (1 H, s, NH), 8.07 (1 H, s, H-3), 7.82 (2 H, d,  $J$  = 8.8 Hz, H-2'), 7.64 (2 H, d,  $J$  = 7.5 Hz, H-2''), 7.37 (2 H, t,  $J$  = 7.5 Hz, H-3'), 7.16 (1 H, t,  $J$  = 7.3 Hz, H-4'), 6.95 (2 H, dt,  $J$  = 8.9, 2.8 Hz, H-3''), 3.85 (3 H, s,  $\text{OCH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 161.1 (C-1), 160.5 (C-4''), 137.5 (C-1'), 134.5 (C-3), 132.6 (C-2''), 129.2 (C-3'), 125.8 (C-1''), 125.0 (C-4'), 120.6 (C-2), 120.4 (C-2'), 114.2 (C-3''), 55.5 ( $\text{OCH}_3$ ).

HRMS (ESI+):  $m/z$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  calcd for [ $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClNO}_2$ ] $^+$ : 288.0791; found: 288.1411.

**(Z)-2-Chloro-N-(4-nitrophenyl)-3-phenylacrylamide (8e)**

White solid; yield: 167.3 mg (25%); mp 167–168 °C.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.80 (1 H, s, NH), 8.28 (2 H, d,  $J$  = 9.0 Hz, H-3'), 8.16 (1 H, s, H-3), 7.84 (4 H, dd,  $J$  = 11.7, 8.5 Hz, H-2'', H-2'), 7.46 (3 H, d,  $J$  = 6.8 Hz, H-3'', H-4'').

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 162.4 (C-1), 144.2 (C-4'), 142.9 (C-1'), 136.3 (C-3), 132.7 (C-1''), 130.6 (C-2''), 130.5 (C-2), 128.7 (C-3''), 125.1 (C-3'), 121.9 (C-4''), 119.7 (C-2').

HRMS (ESI+):  $m/z$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  calcd for [ $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClN}_2\text{O}_3$ ] $^+$ : 303.0536; found: 303.0501.

**(Z)-2-Chloro-N-(4-bromophenyl)-3-phenylacrylamide (8f)**

Yellow solid; yield: 219.9 mg (34%); mp 125–126 °C.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.51 (1 H, s, NH), 8.12 (1 H, s, H-3), 7.80 (2 H, d,  $J$  = 6.9 Hz, H-3'), 7.59–7.37 (7 H, m, H-2'', H-3'', H-4'', H-2').

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 160.0 (C-1), 136.3 (C-4''), 135.3 (C-3), 133.0 (C-1'), 132.1 (C-3'), 130.5 (C-2''), 130.1 (C-2), 128.6 (C-3''), 122.6 (C-1''), 121.8 (C-2'), 117.8 (C-4').

HRMS (ESI+):  $m/z$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  calcd for [ $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{BrClNO}$ ] $^+$ : 335.9791; found: 335.9750.

**(Z)-2-Chloro-N-(4-chlorophenyl)-3-(2-thiophen-2-yl)acrylamide (8h)**

Brown crystals; yield: 262.3 mg (39%); mp 136–137 °C.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.31 (1 H, s, NH), 7.61–7.55 (3 H, m, H-3, H-3'), 7.51 (1 H, d,  $J$  = 3.7 Hz, H-5''), 7.35–7.30 (3 H, m, H-4'', H-2'), 7.14 (1 H, td,  $J$  = 5.0, 2.1 Hz, H-3'').

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 159.9 (C-1), 136.6 (C-4'), 135.9 (C-5''), 134.5 (C-1''), 131.2 (C-3), 130.1 (C-1'), 129.2 (C-2'), 129.0 (C-4''), 127.3 (C-3''), 121.5 (C-3'), 119.6 (C-2).

HRMS (ESI+):  $m/z$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  calcd for [ $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{NOS}$ ] $^+$ : 297.9860; found: 298.0480.

**(Z)-2-Chloro-N-(4-chlorophenyl)-3-(2-furan-2-yl)acrylamide (8i)**

Red solid; yield: 274.4 mg (40%); mp 140–141 °C.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.44 (1 H, s, NH), 8.02 (1 H, s, H-3), 7.60–7.58 (3 H, m, H-3'', H-3'), 7.33 (2 H, d,  $J$  = 8.6 Hz, H-2'), 7.17 (1 H, d,  $J$  = 3.2 Hz, H-4''), 6.58 (1 H, s, H-5'').

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 159.7 (C-1), 149.4 (C-1''), 145.0 (C-3''), 135.8 (C-4'), 130.1 (C-2), 129.2 (C-3'), 123.6 (C-1'), 121.4 (C-3), 119.4 (C-2'), 116.6 (C-4''), 112.6 (C-5'').

HRMS (ESI+):  $m/z$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  calcd for [ $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{NO}_2$ ] $^+$ : 282.0089; found: 282.0058.

**(Z)-2-Chloro-N-(4-methoxyphenyl)-3-(4-methoxyphenyl)acrylamide (8k)**

White crystals; yield: 79.0 mg (12%); mp 146–147 °C.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.42 (1 H, s, NH), 8.04 (1 H, s, H-3), 7.79 (2 H, d,  $J$  = 8.8 Hz, H-2'), 7.52 (2 H, d,  $J$  = 9.0 Hz, H-2''), 6.93 (2 H, d,  $J$  = 8.9 Hz, H-3'), 6.88 (2 H, d,  $J$  = 9.0 Hz, H-3''), 3.82 (3 H, s,  $\text{C}4''\text{-OCH}_3$ ), 3.78 (3 H, s,  $\text{C}4''\text{-OCH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 160.9 (C-1), 160.3 (C-4''), 156.9 (C-4'), 134.0 (C-3), 132.4 (C-2''), 130.5 (C-1'), 125.8 (C-1''), 122.1 (C-2), 120.6 (C-2'), 114.2 (C-3'), 114.0 (C-3''), 55.5 ( $\text{C}4''\text{-OCH}_3$ ), 55.3 ( $\text{C}4''\text{-OCH}_3$ ).

HRMS (ESI+):  $m/z$  [ $\text{M} + \text{Na}$ ] $^+$  calcd for [ $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClNO}_3\text{Na}$ ] $^+$ : 340.0717; found: 340.0778.

## Funding Information

The authors acknowledge financial support from CONACYT-SENER (fellowship grant 177007). We recognize the spectroscopy services provided by the National Laboratory of the Universidad de Guanajuato (UG-UAA-CONACYT Grant 260373). ACCG and FNCD received scholarships from CONACYT (551221 and 366790, respectively).

## Acknowledgment

The authors wish to thank CONACYT as well as University of Guanajuato (DAIP) for providing the financial support that enabled this project to be carried out.

## Supporting Information

Supporting information for this article is available online at <https://doi.org/10.1055/s-0037-1611851>.



## References

- (1) Alcaide, B.; Almendros, P. *Chem. Rec.* **2011**, *11*, 311.
- (2) Pitts, C. R.; Lectka, T. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 7930.
- (3) Arya, N.; Jagdale, A. Y.; Patil, T. A.; Yeramwar, S. S.; Holikatti, S. S.; Dwivedi, J.; Shishoo, C. J.; Jain, K. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *74*, 619.
- (4) Clader, J. W. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1.
- (5) Duane, A. B. *Curr. Med. Chem.* **2004**, *11*, 1873.
- (6) Adlington, R. M.; Baldwin, J. E.; Chen, B.; Cooper, S. L.; McCoull, W.; Pritchard, G. J.; Howe, T. J.; Becker, G. W.; Hermann, R. B.; McNulty, A. M.; Neubauer, B. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 1689.
- (7) Annunziata, R.; Benaglia, M.; Cinquini, M.; Cozzi, F.; Puglisi, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 1813.
- (8) Banik, B. K.; Banik, I.; Becker, F. F. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 846.
- (9) Miller, T. M.; Cleveland, D. W. *Science* **2005**, *307*, 361.
- (10) O'Boyle, N. M.; Carr, M.; Greene, L. M.; Keely, N. O.; Knox, A. J. S.; McCabe, T.; Lloyd, D. G.; Zisterer, D. M.; Meegan, M. J. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 4595.
- (11) Borthwick, A. D.; Weingarten, G.; Haley, T. M.; Tomaszewski, M.; Wang, W.; Hu, Z.; Bedard, J.; Jin, H.; Yuen, L.; Mansour, T. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 365.
- (12) Biondi, S.; Long, S.; Panunzio, M.; Qin, W. L. *Curr. Med. Chem.* **2011**, *18*, 4223.
- (13) Drawz, S. M.; Bonomo, R. A. *Clin. Microbiol. Rev.* **2010**, *23*, 160.
- (14) France, S.; Weatherwax, A.; Taggi, A. E.; Lectka, T. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 592.
- (15) Pérez-Llarena, F. J.; Bou, G. *Curr. Med. Chem.* **2009**, *16*, 3740.
- (16) Brandi, A.; Cicchi, S.; Cordero, F. M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3988.
- (17) Jing-Fang, W.; Kuo-Chen, C. *Curr. Top. Med. Chem.* **2013**, *13*, 1242.
- (18) Shahid, M.; Sobia, F.; Singh, A.; Malik, A.; Khan, H. M.; Jonas, D.; Hawkey, P. M. *Crit. Rev. Microbiol.* **2009**, *35*, 81.
- (19) Sheldon, R. A.; van Rantwijk, F.; van Langen, L. M.; Wegman, M. A.; Cao, L.; Janssen, M. H. A. In *Synthesis of  $\beta$ -Lactam Antibiotics: Chemistry, Biocatalysis & Process Integration*; Bruggink, A., Ed.; Springer Netherlands: Dordrecht, **2001**.
- (20) Tahlan, K.; Jensen, S. E. *J. Antibiot.* **2013**, *66*, 401.
- (21) Worthington, R. J.; Melander, C. J. *Org. Chem.* **2013**, *78*, 4207.
- (22) Troisi, C. G. L.; Pindinelli, E. In *Heterocyclic Scaffolds I:  $\beta$ -Lactams*; Springer: Berlin, **2010**.
- (23) Furman, B.; Kaluza, Z.; Stencil, A.; Grzeszczyk, B.; Chmielewski, M. In *Heterocycles from Carbohydrate Precursors*, Vol. 7; El Ashry, E. S. H., Ed.; Springer: Berlin, **2007**, 101–132.
- (24) Benaglia, M.; Cinquini, M.; Cozzi, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 563.
- (25) Stecko, S.; Furman, B.; Chmielewski, M. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 7817.
- (26) Debecker, D. P.; Gaigneaux, E. M.; Busca, G. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3920.
- (27) Karinen, R.; Vilonen, K.; Niemelä, M. *ChemSusChem* **2011**, *4*, 1002.
- (28) Navajas, A.; Campo, I.; Moral, A.; Echave, J.; Sanz, O.; Montes, M.; Odriozola, J. A.; Arzamendi, G.; Gandía, L. M. *Fuel* **2018**, *211*, 173.
- (29) Puértolas, B.; Imtiaz, Q.; Müller, C. R.; Pérez-Ramírez, J. *Chem-CatChem* **2016**, *9*, 1579.
- (30) Yan, K.; Wu, G.; Jin, W. *Energy Technol.* **2016**, *4*, 354.
- (31) Ishihara, A.; Ishida, R.; Ogiyama, T.; Nasu, H.; Hashimoto, T. *Fuel Process. Technol.* **2017**, *161*, 17.
- (32) Kshirsagar, S. W.; Patil, N. R.; Samant, S. D. *Synth. Commun.* **2011**, *41*, 1320.
- (33) Li, Q.-M.; Zhang, M.; Wang, C.-M.; Zhu, Y.-A.; Zhou, X.-G.; Xie, Z.-K. *Mol. Catal.* **2018**, *446*, 106.
- (34) Appaturi, J. N.; Selvaraj, M.; Abdul Hamid, S. B. *Microporous Mesoporous Mater.* **2018**, *260*, 260.
- (35) Morales-Serna, J. A.; Jaime-Vasconcelos, M. A.; García-Ríos, E.; Cruz, A.; Angeles-Beltrán, D.; Lomas-Romero, L.; Negrón-Silva, G. E.; Cárdenas, J. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 23046.
- (36) Ramani, A.; Chanda, B. M.; Velu, S.; Sivasanker, S. *Green Chem.* **1999**, *1*, 163.
- (37) Choudhary, V. R.; Dumbre, D. K.; Narkhede, V. S.; Jana, S. K. *Catal. Lett.* **2003**, *86*, 229.
- (38) Zeng, H.-Y.; Wang, Y.-J.; Feng, Z.; You, K.-Y.; Zhao, C.; Sun, J.-W.; Liu, P.-I. *Catal. Lett.* **2010**, *137*, 94.
- (39) Ionescu, R.; Pavel, O. D.; Birjegaa, R.; Zavoianu, R.; Angelescu, E. *Catal. Lett.* **2010**, *134*, 309.
- (40) Tantiungrotechai, J.; Chotmongkolsap, P.; Pohmakotr, M. *Microporous Mesoporous Mater.* **2010**, *128*, 41.
- (41) Thomas, A. B.; Paradkar, O.; Nanda, R. K.; Tupe, P. N.; Sharma, P. A.; Badhe, R.; Kothapalli, L.; Banerjee, A.; Hamane, S.; Deshpande, A. *Green Chem. Lett. Rev.* **2010**, *3*, 293.
- (42) Avasthi, K.; Yadav, R.; Khan, T. J. *Applicable Chem.* **2014**, *3*, 1899.
- (43) Avasthi, R. Y. K.; Bohre, A. *Eur. Chem. Bull.* **2015**, *4*, 268.
- (44) Babasaheb, M. G. L.; Kendre, V.; Bhusare, S. R. *Open J. Med. Chem.* **2012**, *2*, 98.
- (45) Li, Z.; Zhu, A.; Yang, J. J. *Heterocycl. Chem.* **2012**, *49*, 1458.
- (46) Cossio, F. P.; Arrieta, A.; Sierra, M. A. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 925.
- (47) Banik, B. K.; Barakat, K. J.; Wagle, D. R.; Manhas, M. S.; Bose, A. K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5746.
- (48) Pérez-Ruiz, R.; Sáez, J. A.; Jiménez, M. C.; Miranda, M. A. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 8428.
- (49) Alcaide, B.; Almendros, P.; Redondo, M. C. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1765.
- (50) Ramos, R.; Medellin-Castillo, N.; Jacobo-Azuara, A.; Mendoza, J.; Landin-Rodríguez, L. E.; Martínez-Rosales, J.; Aragon-Piña, A. *J. Environ. Eng. Manage.* **2008**, *18*, 301.
- (51) Kim, J. W.; He, J.; Yamaguchi, K.; Mizuno, N. *Chem. Lett.* **2009**, *38*, 920.
- (52) Vázquez, M. A.; Landa, M.; Reyes, L.; Miranda, R.; Tamariz, J.; Delgado, F. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 2705.
- (53) Bennett, J. S.; Charles, K. L.; Miner, M. R.; Heuberger, C. F.; Spina, E. J.; Bartels, M. F.; Foreman, T. *Green Chem.* **2009**, *11*, 166.
- (54) Pandey, V.; Chawla, V.; Saraf, S. K. *Med. Chem. Res.* **2012**, *21*, 844.
- (55) Miyamura, H.; Morita, M.; Inasaki, T.; Kobayashi, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2011**, *84*, 588.