

**SÍNTESIS ENANTIOMÉRICA DE DIBROMURO DE DIFENILETILENDIAMONIO
(DFEDA-Br₂) MEDIANTE ACTIVACIÓN POR MICROONDAS.**

ADRIAN ALBERTO GURRUTE PALECHOR

**UNIVERSIDAD DEL CAUCA
FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES, EXACTAS Y DE LA EDUCACIÓN
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
POPAYÁN
2018**

**SÍNTESIS ENANTIOMÉRICA DE DIBROMURO DE DIFENILETILENDIAMONIO
(DFEDA-Br₂) MEDIANTE ACTIVACIÓN POR MICROONDAS.**

Trabajo de grado presentado como requisito parcial
para optar al título de Químico

ADRIAN ALBERTO GURRUTE PALECHOR

Director:

LUIS ALBERTO LENIS VELASQUEZ, Ph.D.

Grupo de Investigación Química de Productos Naturales (QPN)
Departamento de Química
Universidad del Cauca

Asesor:

JEYSON ANDRÉS CORTÉS MITTE, Qco.

Grupo de Investigación Química de Productos Naturales (QPN)
Departamento de Química
Universidad del Cauca

**UNIVERSIDAD DEL CAUCA
FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES, EXACTAS Y DE LA EDUCACIÓN
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
POPAYÁN
2018**

Nota de aceptación:

Director _____
Luis Alberto Lenis Velázquez, Ph D.

Asesor _____
Jeyson Andrés Cortés Mitte, Qco.

Jurado _____
Emerson Alonso Rengifo Carpintero, Ph D.

Jurado _____
Juan Carlos Argoti Burbano, Ph D.

Fecha de sustentación: Popayán, 9 de Octubre de 2018

CONTENIDO		Pag
1.	RESUMEN	9
2.	INTRODUCCIÓN	10
3.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
4.	JUSTIFICACIÓN	11
5.	OBJETIVOS	12
5.1.	Objetivo general	12
5.2.	Objetivos específicos	12
6.	MARCO TEORICO	13
6.1.	Enantiómeros puros	13
6.2.	Métodos indirectos	13
6.2.1.	Métodos directos	14
6.2.2.	Radiación de microondas	14
6.3.	Métodos de calentamiento por radiación de microondas	15
6.3.1.	Conducción iónica	15
6.3.1.1.	Interacción dipolar	16
6.3.1.2.	Diaminas	16
6.4.	Síntesis de diaminas	17
6.5.	Síntesis de diaminas asistidas por microondas (MO)	17
6.6.	Síntesis de difeniletildiamina (DFEDA)	20
6.7.	Aplicaciones de diaminas derivadas de DFEDA	22
6.8.	Estadística paramétricas y no paramétricas	26
6.9.	Pruebas paramétricas	29
6.9.1.	Pruebas no paramétricas	29
6.9.2.	Normalidad	29
6.9.3.	Prueba de hipótesis	30
6.9.4.	Prueba de hipótesis nula (Ho)	30
7.	METODOLOGÍA	30
7.1.	Reactivos y disolventes	31
7.2.	Caracterización física	31
7.3.	Cromatografía en capa fina (CCF)	31
7.4.	Cristalización	31
7.5.	Instrumentación	31
7.5.1.	Puntos de fusión	32
7.5.2.	Polarimetría	32
7.5.3.	Espectroscopía Ultravioleta-visible (Uv-vis)	32
7.5.4.	Espectroscopía infrarroja con transformada de Fourier (FT-IR) con reflectancia total atenuada (ATR)	32
7.5.5.	Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear	32
7.6.	Equipo de microondas	
7.7.	Proceso de síntesis de las sales enantioméricas dibromuro de difeniletildiamonio (DFEDA-Br ₂)	33
7.7.1.	Etapa 1. Síntesis de HB	33

7.7.1.1.	Cromatografía de capa fina (CCF) para HB	33
7.7.1.2.	Caracterización del producto de la etapa 1: HB	34
7.7.2.	Etapa 2. Síntesis de (+/-)-IS	34
7.7.2.1.	Cristalización selectiva	34
7.7.2.2.	Cromatografía de capa fina (CCF) para (+/-)-IS	35
7.7.2.3.	Caracterización del producto de la Etapa 2: (+/-)-IS	36
7.7.3.	Etapa 3. Resolución de enantiómeros de la (+/-)-Isoamarina	36
7.7.3.1.	Obtención de (+)-MIa	36
7.7.3.2.	Obtención de (-)-MIb	36
7.7.3.3.	Desalinización de (+)-MIa y (-)-MIb	36
7.7.3.4.	Cromatografía de capa fina (CCF) para mandelatos de isoamarina	37
7.7.3.5.	Caracterización de los productos de la etapa 3: (+)-MIa, (-)-MIb, (+)-ISa y (-)-ISb)	37
7.7.4.	Etapa 4. Síntesis de (-)-(DDa) y (+)-(DDb).	37
7.7.4.1.	Acetilación de (+)-(ISa)	38
7.7.4.2.	Hidrólisis de (+)-(ISa) para generar la diamida enantiómerica (-)-DDa	38
7.7.4.3.	Síntesis de la diamida enantiómerica (+)-DDb	38
7.7.4.4.	Cromatografía de capa fina (CCF) para las diamidas	38
7.7.4.5.	Caracterización de los productos de la etapa 4: (-)-(DDa) y (+)-(DDb)	39
7.7.5.	Etapa 5. Síntesis de la sales enantiómericas (+)-BDa y (-)-BDb.	39
7.7.5.1.	Hidrólisis ácida de la diamida (-)-DDa para formar la sal enantiómerica (+)-BDa	39
7.7.5.2.	Síntesis de la sal enantiómerica (-)-BDb	39
7.7.5.3.	Caracterización de los productos de la etapa 5: (+)-BDa y (-)-BDb	40
7.8.	Análisis estadístico	40
8.	RESULTADOS Y ANÁLISIS	41
8.1.	Proceso de la síntesis de las sales enantiómericas de DFEDA-Br ₂	41
8.1.1.	Etapa 1.	42
8.1.2.	Etapa 2.	42
8.1.3.	Etapa 3.	42
8.1.4.	Etapa 4.	43
8.1.5.	Etapa 5.	51
8.2.	Caracterización espectroscópica	57
8.2.1.	Espectros de ultravioleta visible (Uv-vis)	63
8.2.2.	Espectros de infrarrojo (FT-IR/ATR)	67
8.2.3.	Espectros RMN	67
8.2.3.1.	Espectro RMN- ¹ H, RMN- ¹³ C, DEPT 135, COSY, HMBC y HSQC	70
9.	CONCLUSIONES	76
10.	RECOMEDACIONES	80
11.	BIBLIOGRAFÍA	82
12.	ANEXOS	83

LISTA DE TABLAS		Pag
Tabla 1.	Resultados de porcentaje de conversión de HB.	43
Tabla 2.	Comparación de metodologías para la síntesis de HB	44
Tabla 3.	Resultados de porcentaje de conversión de (+/-)-IS.	45
Tabla 4.	Comparación de metodologías para la síntesis de (+/-)-IS	48
Tabla 5.	Resultados de porcentaje de conversión de (+)-MIa y (-)-MIb.	49
Tabla 6.	Comparación de metodologías para la síntesis de (+)-MIa y (-)-MIb	50
Tabla 7.	Resultados del porcentaje de recuperación de (+)-ISA y (-)-ISb	52
Tabla 8.	Comparación de metodologías para la síntesis de (+)-ISA y (-)-ISb	53
Tabla 9.	Punto de fusión de los compuestos (+)-MIa, (-)-MIb, (+)-ISA y (-)-ISb.	53
Tabla 10.	Datos de rotación específica de (+)-MIa, (-)-MIb, (+)-ISA y (-)-ISb	54
Tabla 11.	Resultados de porcentaje de conversión de (-)-DDa y (+)-DDb	55
Tabla 12.	Comparación de metodologías para la síntesis de (-)-DDa y (+)-DDb	55
Tabla 13.	Puntos de fusión de los compuestos (-)-DDa y (+)-DDb	56
Tabla 14.	Datos de rotación específica de (-)-DDa y (+)-DDb	58
Tabla 15.	Resultados de conversión de (+)-BDa y (-)-BDb	60
Tabla 16.	Comparación de metodologías para la síntesis de (+)-BDa y (-)-BDb	60
Tabla 17.	Puntos de fusión de los compuestos de la etapa 5: (+)-BDa y (-)-BDb	61 62
Tabla 18.	Datos de rotación específica de (+)-BDa b) (-)-BDb	64
Tabla 19.	Datos de espectro IR de HB	65
Tabla 20.	Datos de espectro IR del compuesto (-)-ISb	65
Tabla 21.	Datos espectro IR de los compuestos (+)-MIa y (-)-MIb	
Tabla 22.	Datos espectro IR de los compuestos (-)-DDa b) (+)-DDb	66
Tabla 23.	Datos espectro IR de los compuestos (+)-BDa b) (-)-BDb	66
Tabla 24.	Resultados del espectro RMN- ¹ H de (+)-BDa	71
Tabla 25.	Pruebas de normalidad Shapiro-Wilk para la síntesis de HB	86
Tabla 26.	Prueba de Kolmogorov-Smirnov no paramétrica para la síntesis de HB	86
Tabla 27.	Pruebas de normalidad Shapiro-Wilk para la síntesis de (+/-)-IS	87
Tabla 28.	Prueba de Kolmogorov-Smirnov no paramétrica para la síntesis (+/-)-IS	87
Tabla 29.	Pruebas de normalidad Shapiro-Wilk para la síntesis de (+)-MIa y (-)-MIb	88
Tabla 30.	Prueba de Kolmogorov-Smirnov no paramétrica para la síntesis (+)-MIa y (-)-MIb.	88
Tabla 31.	Pruebas de normalidad Shapiro-Wilk para la síntesis de (-)-DDa y (+)-DDb	89
Tabla 32.	Prueba de Kolmogorov-Smirnov no paramétrica para la síntesis (-)-DDa y (+)-DDb.	89
Tabla 33.	Pruebas de normalidad Shapiro-Wilk para la síntesis de (+)-BDa y (-)-BDb.	90
Tabla 34.	Prueba de Kolmogorov-Smirnov no paramétrica para la síntesis de (+)-BDa b) (-)-BDb.	90
Tabla 35.	Datos de solubilidad de HB	91
Tabla 36.	Datos de solubilidad de (+/-)-IS	91
Tabla 37.	Datos de solubilidad de MIa y MIb	92
Tabla 38.	Datos de solubilidad de los compuestos (-)-DDa y (+)-DDb	93
Tabla 39.	Datos de solubilidad de los compuestos (+)-BDa b) (-)-BDb	93

Figura 1.	Estructura de enantiómeros y diastereoisómeros.	13
Figura 2.	Algunos agentes de resolución (AR) comúnmente usados.	15
Figura 3.	a) Perfil de temperaturas y procesos de calentamiento empleando un sistema convencional e irradiación microondas. b) componentes del campo electromagnético.	16
Figura 4.	Mecanismos de calentamiento por microondas: a) conducción iónica. b) interacción dipolar con el campo.	16
Figura 5.	Ejemplos de diaminas alifáticas y quirales.	17
Figura 6.	Montaje para la síntesis de HB.	34
Figura 7.	Montaje realizado para la síntesis de (+/-)-IS	35
Figura 8.	Montaje para la resolución óptica fraccional de (+/-)-IS.	37
Figura 9.	Separación fases orgánica y fase acuosa de los enantiómeros (+)-ISa y (-)-ISb.	38
Figura 10.	Formación de sólido blanco al obtener las (-)-(DDa)	39
Figura 11.	Montaje para síntesis de (+)-(BDa)	40
Figura 12.	Purificación de la sal enantiomérica (+)-BDa.	40
Figura 13.	Pasos en la síntesis de HB a) solución inicial b) formación de precipitado c) recristalización.	44
Figura 14.	a) Cristales de HB b) CCF de HB y HBc.	45
Figura 15.	CCF de a) (+/-)-IS recristalizada b) ISc, Ic y PB c) ISc y (+/-)-IS	48
Figura 16.	Cristales de a) (+)-MIa b) (+)-ISa.	54
Figura 17.	a) Formación de diamidas c) diamidas recristalizadas	61
Figura 18.	a) diamida y mezcla de HBr-acac al iniciar la reacción b) mezcla de reacción al finalizar la exposición en el microondas	63
Figura 19.	a) Precipitado de solución de agua a sequedad b) cristales de la sal (+)-BDa	64
Figura 20.	Espectro Uv-vis de la HB en cloroformo.	68
Figura 21.	Espectros Uv-vis de los isómeros a) (+)-ISa b) (-)-ISb disueltos en cloroformo	68
Figura 22.	Espectros Uv-vis de los compuestos a) (+)-MIa b) (-)-MIb en etanol	69
Figura 23.	Espectros Uv-vis de los compuestos a) (-)-DDa b) (+)-DDb.	69
Figura 24.	Espectros Uv-vis de las sales a) (+)-BDa b) (-)-BDb.	70
Figura 25.	Espectro IR de HB.	71
Figura 26.	Espectro IR de los compuestos a) (+/-)-IS b) (+)-ISa c) (-)-ISb	72
Figura 27.	Espectro IR de los compuestos a) (+)-MIa b) (-)-MIb.	73
Figura 28.	Espectro IR de los compuestos a) (-)-DDa b) (+)-DDb.	74
Figura 29.	Espectros IR de los compuestos a) (+)-BDa b) (-)-BDb.	75
Figura 30.	a) Espectro RMN- ¹ H para la sal de (+)-BDa en metanol deuterado b) estructura de la sal (+)-BDa.	77
Figura 31.	Espectro RMN- ¹³ C de la sal de (+)-BDa en metanol deuterado a) espectro normal b) espectro con mejora de distorsión por transferencia de polarización (DETP 135).	78
Figura 32.	Espectros COSY de (+)-BDa a) Normal b) ampliación a campo bajo.	79
Figura 33.	Espectro HSQC de (+)-BDa, a) normal b) ampliación a campo bajo.	80
Figura 34.	a) Espectro HMBC de (+)-BDa b) estructura (+)-BDa con correlaciones.	81
Figura 35.	Gráfica de la Normal esperada vs Valor observado para HB.	86
Figura 36.	Gráfica de la Normal esperada vs Valor observado para (+/-)-IS.	87

- Figura 37.** Gráfica de la Normal esperada vs Valor observado para a) (+)-M1a b) 88
(-)-M1b.
- Figura 38.** Gráfica de la Normal esperada vs Valor observado para a) (-)-DDa 88
b) (+)-DDb.
- Figura 39.** Gráfica de la Normal esperada vs Valor observado para a) (+)-BDa b) 89
(-)-BDb.

LISTA DE ESQUEMAS		Pag
Esquema 1.	Síntesis de ferrocenildiaminas.	18
Esquema 2.	Síntesis de BINAM.	18
Esquema 3.	Síntesis de diaminas bis-homólicas.	18
Esquema 4.	Síntesis general de N^1, N^3 -dibencilpropano-1,3-diamina y N^1, N^4 -dibencilbutano-1,4-diamina.	19
Esquema 5.	Síntesis de anti y syn diaminas vecinales.	19
Esquema 6.	Síntesis de 1,3-diamina.	20
Esquema 7.	Síntesis de diaminas vecinales en un solo recipiente.	20
Esquema 8.	Síntesis de 1,2-diaminas derivadas del ácido abiético.	20
Esquema 9.	Síntesis de iminas macrocíclicas quirales tipo CALIXSALEN.	21
Esquema 10.	Síntesis de mono- <i>N</i> -tosil-1,2-diaminas quirales.	21
Esquema 11.	Síntesis de cloruros de diaminas.	21
Esquema 12.	Síntesis de diazoboraldinas.	22
Esquema 13.	Síntesis de sulfamidas cíclicas.	22
Esquema 14.	Rutas sintéticas de diaminas vecinales con simetría C_2 .	23
Esquema 15.	Síntesis de DFEDA según Oren y Bailar.	23
Esquema 16.	Síntesis de DFEDA según Sharpless.	24
Esquema 17.	Síntesis de DFEDA según Corey y Lee.	24
Esquema 18.	Síntesis de DFEDA según Pansare.	24
Esquema 19.	Síntesis de DFEDA según Mistryukov.	24
Esquema 20.	Síntesis de DFEDA según Braddock.	25
Esquema 21.	Síntesis de DFEDA según Kim y Chin.	25
Esquema 22.	Síntesis de DFEDA según Okano.	25
Esquema 23.	Síntesis de las sales de Br_2 -DFEDA según Cortés.	26
Esquema 24.	Ejemplos de síntesis asimétrica utilizando como catalizadores y ligandos las diaminas quirales, realizadas por Sakai y Leino.	27
Esquema 25.	Catalizadores y ligandos con diaminas quirales, utilizados en la hidrogenación de transferencia asimétrica, realizado por Zezschwintz e Itsuno.	27
Esquema 26.	Aplicaciones de diaminas como inhibidor para tratamiento en cáncer, ligandos y catalizadores, realizados por Turner, Jonhston y Hamada.	28
Esquema 27.	Reacción para la síntesis de HB.	34
Esquema 28.	Reacción para la síntesis de (+/-)-IS	35
Esquema 29.	Obtención de (+)-ISa y (-)-ISb, mediante i) resolución óptica fraccional. ii) desalinización.	36
Esquema 30.	Síntesis de (<i>R,R</i>)- <i>N'</i> -acetil- <i>N'</i> -benzoil-DFEDA, por medio de una acetilación e hidrólisis.	38
Esquema 31.	Síntesis de dibromuro de (<i>R,R</i>)-1,2-difeniletildiamonio.	39
Esquema 32.	Formación de HB.	42
Esquema 33.	Mecanismo de reacción para la síntesis de la HB.	46
Esquema 34.	Obtención de amarina, isoamarina y iofina.	47
Esquema 35.	Mecanismo de reacción para la síntesis de la (+/-)-IS	51
Esquema 36.	Mecanismo de reacción en la separación de (+)-IS y (-)-ISb a) resolución y b) desalinización.	56
Esquema 37.	Formación de ion imidazolinio	57
Esquema 38.	Mecanismos de reacción para (-)-DDa y (+)-DDb, a) acetilación b) hidrólisis	62
Esquema 39.	Mecanismo de reacción de las sales (+)-BDa y (-)-BDb.	67

LISTA DE ACRONIMOS

acac	Ácido acético glacial	PB	Precipitado blanco
AQ	Auxiliar quiral	Ph	Fenilo
AM	Ácido mandélico	RMN-¹³C	Resonancia magnética nuclear de carbono
AR	Agentes de resolución	RMN-¹H	Resonancia magnética nuclear protónica
AT	Ácido tartárico	SOAM	Síntesis orgánica asistida por microondas
ATR	Reflectancia total atenuada	Uv	Ultravioleta
(+)-BDa	Dibromuro de (+)-(R,R)-1,2-difeniletildiamonio	Vis	Visible
(-)-BDb	Dibromuro de (-)-(S,S)-1,2-difeniletildiamonio	W	Watts
BINAM	1,1'-binaftil-2,2'-diamina		
BN	Bencilamina		
CCF	Cromatografía de capa fina		
°C	Grados Celsius		
DCM	Diclorometano		
(-)-DDa	(-)-(R,R)-N'-acetil-N'-benzoil-1,2-difeniletildiamina		
(+)-DDb	(+)-(S,S)-N'-acetil-N'-benzoil-1,2-difeniletildiamina		
DFEDA	1,2-Difeniletildiamina		
DMSO	Dimetilsulfóxido		
FT-IR	Infrarrojo con transformada de Fourier		
g	Gramos		
HB	Hidrobenzamida		
HHP	Hexahidropirimidinas		
HMDS	Hexametildisilazano		
HMPA	Hexametilfosforamida		
Hz	Hertz		
lc	lofina		
IP	Índice de polaridad		
(-)-Ipc₂BAII	(-)-B-alildiisopinocampenil borano		
(+/-)-IS	Isoamarina racémica		
(+)-ISa	(R,R)-(+)-isoamarina		
(-)-ISb	(S,S)-(-)-Isoamarina		
(+)-MIa	(S)-(+)-mandelato de (R,R)-(+)-isoamarina		
(-)-MIb	(R)-(-)-mandelato de (S,S)-(-)-isoamarina		
Me	Metilo		
min	Minutos		
mL	Mililitros		
MO	Microondas		
MNO	N-óxido de la N-metil morfolina		

AGRADECIMIENTOS

Con las siguientes palabras quiero agradecer a todas aquellas personas, que aportaron en mi formación académica y que me apoyaron incansablemente para poder ser un profesional en Química. Primeramente a Dios, por darme fortaleza, salud y sabiduría en toda mi carrera y a lo largo de toda mi vida.

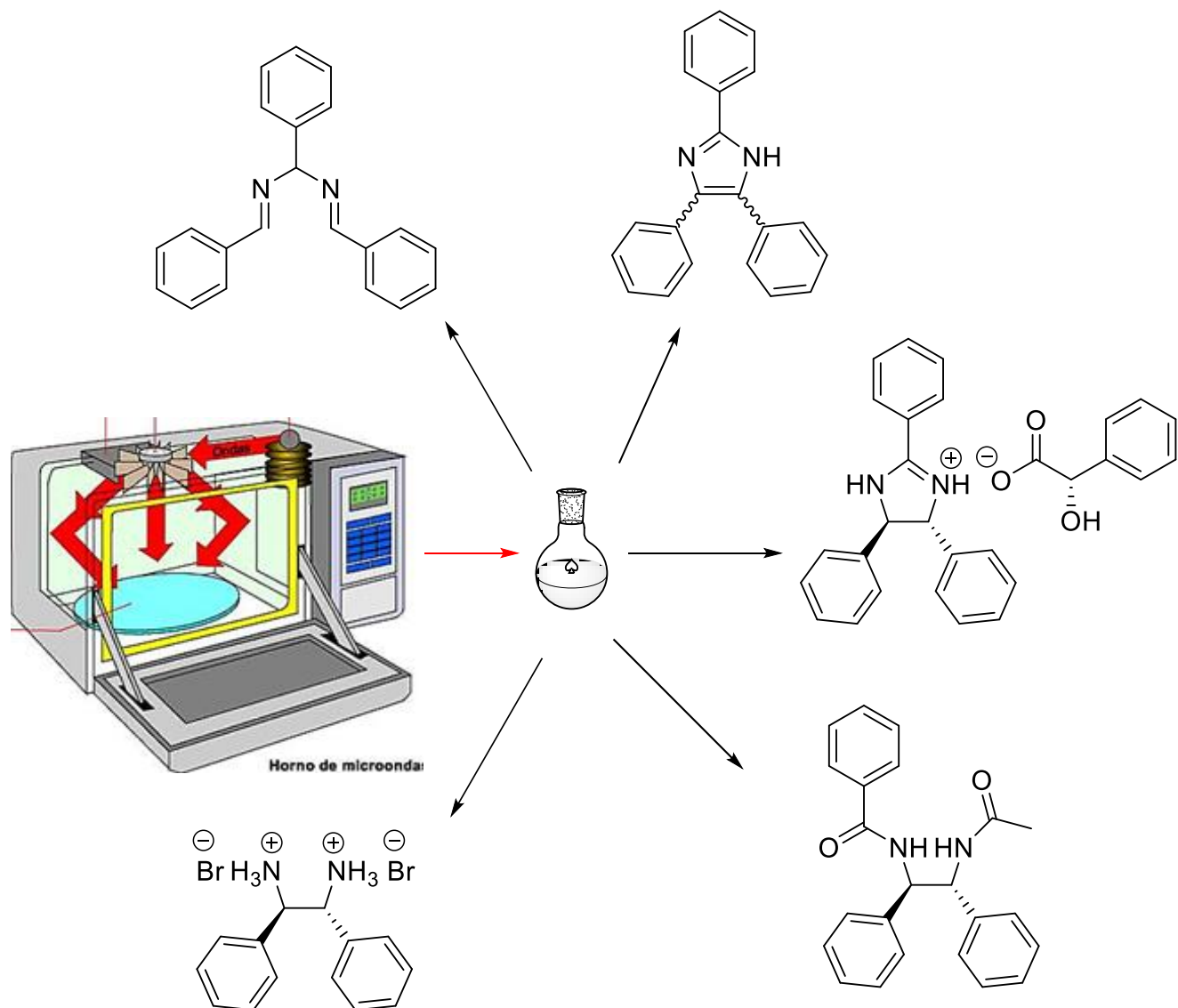
En especial a mi madre “María Esperanza Palechor”, la cual siempre me brinda su apoyo incondicional, también por todo el sacrificio que ha hecho en todo este tiempo por brindarme la mejor educación y que con su fuerte carácter me impulsa cada día, a lograr las metas propuestas en mi vida. A mis hermanos Pedro, Andrea, Sara, Liseth y a mis sobrinas Sofía, María, Dana y Emily les doy gracias por apoyarme en cada uno de los momentos complicados por lo que he pasado y también por cada una de las alegrías vividas hasta el momento.

A mi familia (Palechor y Gurrute) la cual es especial e importante para mí, solo quiero decir gracias a cada uno de los miembros ella por estar pendientes en cada momento acompañándome y ayudándome a afrontar cada reto que se presentan. En especial a mi tía María Mercedes Palechor, que con su apoyo influyo de forma grata en mi formación como persona. Solo le pido a Dios que los proteja y los colme de bendiciones.

Agradecer de manera sincera al director de mi tesis el Ph.D. Luis Alberto Lenis Velásquez y a mi asesor el Qco. Jeyson Andres Cortés Mitte, por la confianza que depositaron en mí y por tener esa disposición de guiarme, con sus valiosos aportes en el desarrollo de este trabajo y lo cual aporta de una forma invaluable en mi formación como investigador. A los integrantes del grupo de investigación de Química de Productos Naturales (QPN), profesores y alumnos, darles gracias por acogerme para realizar mi trabajo de tesis. También agradezco a todos los profesores que pertenecen al departamento de Química de la Universidad del Cauca, por todos los conocimientos otorgados durante mi estancia en la carrera. Que Dios lo bendiga, los llene de éxitos y los colme de alegría junto a su familia.

A mis amigos: Camilo Cerón, Diego Bolaños, Christofer Barrios, Alejandra Zuñiga y Edwin Hoyos. Que me han brindado su amistad durante todo este tiempo, agradecerles por el estar conmigo en los buenos y malos momentos, peros sobre todo hacerme sentir parte de su familia.

A mis compañeros de carrera: Andrés Delgado, Ana Zuluaga, Daniela Cordoba, Jaime Parra, Lina Idrobo, Fernando Campo, Edwin Cifuentes, Julieth Bellaisac, Katherine Muñoz, Alejandro Salamanca, Johnatan Giraldo y Johana Vinasco. Gracias por ser parte de mi formación académica y ayudarme a superar cada uno de los requisitos planteados en esta disciplina.



CAPÍTULO 1 GENERALIDADES

1. RESUMEN

En el presente trabajo se llevó a cabo la síntesis de las sales enantioméricas de dibromuro de DFEDA, por medio de cinco etapas de reacción, a las cuales se les designó con los números 1, 2, 3, 4 y 5. Utilizando en cada una de ellas la radiación de microondas como método de calentamiento.

En primera etapa se sintetizó la hidrobencamida por medio de una condensación, partiendo de los reactivos benzaldehído, hidróxido de amonio, cloruro de amonio e isopropanol, con una potencia de 70 W y en un tiempo de 5 min de reacción, con lo que se obtiene una conversión de 91.57%.

La segunda etapa fue la síntesis del racémato de isoamarina por medio de la ciclación térmica disrotatoria de la hidrobencamida, en presencia de hidróxido de sodio, dimetilsulfóxido y atmósfera de nitrógeno, con una potencia de 210 W y un tiempo de reacción de 5 min, generando una conversión de 99.02%.

En la etapa tres se realiza el paso de la resolución óptica del racémato de isoamarina por cristalización fraccional, lo que genera los mandelatos de isoamarina los cuales son diastereoisómeros, en la que se utiliza como disolvente isopropanol y el agente de resolución ácido mandélico en sus dos formas enantioméricas *S*-(+)- y *R*-(-)-AM. La potencia de las microondas fue de 210 W y un tiempo de reacción de 10 min. Se observó que los diastereoisómeros sufren una desalinización con hidróxido de sodio al 4% y extracciones con diclorometano, se generaron los enantiómeros puros *R,R*-(+)- y *S,S*-(-)-isoamarina en conversiones de 80.09 y 69.18% respectivamente.

La etapa cuatro fue la síntesis de las diamidas enantioméricas, utilizando dos etapas de reacción consecutivas, en la primera etapa se parte de los enantiómeros *R,R*-(+)- y *S,S*-(-)-isoamarina puros, en anhídrido acético, acetato de sodio, con una potencia de 210 W y un tiempo de reacción de 10 min. Seguido de la segunda etapa de reacción que es la hidrólisis con ácido clorhídrico al 37%, agua, una potencia de 70 W y un tiempo de reacción de 20 min, con lo que se logra obtener la dos diamidas *R,R*-(+)- y *S,S*-(+)-*N*'-acetil-*N*'-benzoil-1,2-difeniletildiamina en conversiones de 85.83 y 85.22% respectivamente.

En la etapa cinco se llevó a cabo la síntesis de las sales enantioméricas bromadas de DFEDA por medio de una hidrólisis ácida, partiendo de las diamidas enantioméricas, una mezcla entre el ácido bromhídrico al 47% y el ácido acético glacial concentrado en relación 3:1 respectivamente, una potencia de 140 W y un tiempo de reacción de 1.4 h, con lo que se logran obtener las sales dibromuro de *R,R*-(+)- y *S,S*-(-)-1,2-difeniletildiamonio en conversiones de 90.58 y 88.95% respectivamente.

Finalmente la identificación de los compuestos que se sintetizaron se realizó por puntos de fusión, solubilidad y técnicas espectroscópicas como FT-IR con ATR, Uv-vis, a los compuestos sintetizados en las etapas 3, 4 y 5, se les realiza polarimetría para su identificación y a los compuestos de la etapa 5, se les identifica por medio de RMN-¹H y -¹³C. Los datos obtenidos en esta investigación en las cinco etapas de reacción, se procesaron con el programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 23, demostrando la coherencia y confiabilidad de las metodologías empleadas.

Palabras clave: enantiómeros, diastereoisómeros, microondas, resolución óptica, racémato, cristalización fraccional.

2. INTRODUCCIÓN

En la actualidad es de gran interés obtener compuestos enantioméricamente puros, debido a que poseen una amplia gama de aplicaciones, una de ellas es en la industria farmacéutica donde se han utilizado, para la creación de nuevos medicamentos con los que se combaten diferentes afecciones y problemas que se presentan en la salud de las personas en su vida diaria [1].

Algunos de estos compuestos con quiralidad contienen dos nitrógenos vecinales, los cuales son moléculas que sirven como bloques de construcción de una amplia gama de productos sintéticos complejos y productos naturales. Entre estos la más conocida es la 1,2-difeniletildiamina (DFEDA), siendo sus enantiómeros útiles en la rama de la investigación porque han sido utilizados como selectores quirales, ligandos quirales, complejos quirales y agentes de resolución. También han contribuido al estudio y crecimiento en el campo de la síntesis asimétrica y en algunas reacciones enantioselectivas como Diels-Alder, 1,2-dihidroxilación de olefinas, *syn* o *anti*-aldol, alilación de carbonilo, reordenamiento Ireland-Claisen, reacción de Darzens, síntesis de β -lactama y β -aminoácido y síntesis de prostanoides [1].

Aunque se ha avanzado en las últimas décadas, todavía sigue siendo un desafío desarrollar una ruta fácil, eficiente y general, para una amplia gama de diaminas quirales en forma enantioméricamente puras. Los dos problemas principales que presenta la obtención de enantiómeros puros, es que para su síntesis se suele utilizar catalizadores de un elevado precio, muy inestables y altamente tóxicos, además de tiempos de reacción prolongados por cada etapa. Lo cual no es conveniente para el medio ambiente, con respecto al gasto energético [2].

Por lo tanto se plantea el uso de la radiación de microondas como método alternativo de calentamiento, el cual se ha convertido en un área de creciente interés, ya que puede mejorar la velocidad de reacción y en muchos casos, aumentar los rendimientos y pureza de los compuestos sintetizados, disminuyendo la formación de productos secundarios. En algunos casos también se han realizado reacciones por esta vía sin disolvente [3].

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La obtención de moléculas quirales con dos funciones nitrogenadas vecinales constituye un objetivo de gran importancia en el campo de la síntesis orgánica actual. Una de estas moléculas son las 1,2-diaminas con simetría C_2 las cuales poseen diferentes aplicaciones en medicina como (anticancerígenos, antivirales, antibacteriales, antidepresivos, y agentes antihipertensivos), en agroquímica (insecticidas, pesticidas y feromonas) y en la industria alimentaria (saborizantes, edulcorantes, conservantes, etc.) [2]. En la síntesis actual de la DFEDA se utilizan catalizadores quirales que son de elevado precio y en algunos casos son inestables, además de ser tóxicos, lo que contribuye a una mayor contaminación ambiental. También hay otros problemas en este tipo de síntesis, los cuales son el uso excesivo de disolventes, tiempos prolongados de reacción y precursores de alto costo económico [3].

La DFEDA, se utiliza como agente de resolución, agente de solvatación, selector quiral o para la formación de complejos quirales. En este trabajo se planteó realizar la síntesis de DFEDA-Br₂, con materiales de partida económicos y de fácil acceso como el benzaldehído y amoniaco. Las etapas de reacción necesarias para la síntesis de DFEDA-Br₂, se llevaron a cabo mediante el uso de la radiación de microondas, la cual es una fuente de energía económica y amigable con el medio ambiente. Con esta metodología se pretendió mejorar la velocidad de reacción, aumentar el porcentaje de rendimiento y la pureza del compuesto. Teniendo en cuenta esto, se modificaron las condiciones de la síntesis de DFEDA clásica reportada en la literatura y tomando como referencia, las mejores condiciones de reacción de la tesis de pregado realizada por Cortés (2015). Los resultados obtenidos en el presente trabajo, son de gran importancia, debido a que en la actualidad no se encuentra ningún reporte en la literatura sobre la síntesis de derivados de DFEDA, mediante activación por microondas a partir de sustancias aquirales económicamente adsequibles como lo es el benzaldehído [4].

4. JUSTIFICACIÓN

La 1,2-difeniletildiamina es una molécula quiral, que tiene una amplia gama de usos en la industria farmacéutica, alimentaria, agroquímica o en procesos químicos como en la generación de ligandos, complejos o catalizadores quirales, para reacciones enantioselectivas y catálisis asimétrica. Por lo tanto a nivel de investigación, se ampliaría el conocimiento sobre la síntesis de derivados de sales de DFEDA mediante la activación por microondas hasta ahora poco estudiada, a pesar de su gran uso en síntesis orgánica. Bajo el marco de referencia anterior se pretende que la síntesis de los compuestos se realice en menor tiempo y con el menor uso de disolventes. Contribuyendo de esta forma a la aplicación de metodologías más amigables con el medio ambiente.

5. OBJETIVOS

5.1. OBJETIVO GENERAL

Sintetizar mediante radiación de microondas, los dos enantiómeros del dibromuro de difeniletildiamonio (DFEDA-Br₂), por acoplamiento reductivo de iminas y resolución óptica fraccional.

5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Desarrollar la síntesis de (+)-(1*R*, 2*R*) y (-)-(1*S*, 2*S*)-dibromuro-1,2-difenil-1,2-etildiamonio mediante cinco etapas consecutivas variando las condiciones de reacción como tiempo, temperatura y cantidad de reactivos utilizando la radiación de microondas.

Determinar por resolución óptica fraccional, los dos enantiómeros de la DFEDA-Br₂, mediante el uso de agentes de resolución como el ácido mandélico (AM).

Identificar los compuestos dibromados de síntesis, utilizando técnicas espectroscópicas como RMN-¹H, RMN-¹³C, FT-IR, además de UV-vis y polarimetría.

6. MARCO TEORICO

6.1. ENANTIÓMEROS PUROS

En la síntesis química actual, la obtención de compuestos enantioméricamente puros, es de gran importancia, debido a que abarca un conjunto de operaciones químicas enfocadas a obtener compuestos enantioméricamente enriquecidos, por el hecho de que la actividad biológica y propiedades terapéuticas de muchos fármacos están asociadas a un único enantiómero. Esto es debido a que en los sistemas biológicos (enzimas, proteínas, etc.) son entidades quirales capaces de reconocer cada uno de los miembros de una pareja de enantiómeros y en consecuencia cada uno induce una respuesta bioquímica diferente, hasta el punto que un enantiómero puede funcionar como fármaco de gran valor terapéutico, mientras que el otro puede ser altamente tóxico.

El ejemplo más conocido se encuentra en el caso de la talidomida, que fue comercializada entre los años 1958 y 1963 como una mezcla racémica, con la trágica consecuencia de que uno de los enantiómeros era teratogénico. Desde entonces se exigen pruebas biológicas estrictas de la actividad de cada enantiómero y la legislación actual sólo permite patentar compuestos enantioméricamente puros.

Los enantiómeros también son de gran importancia en diferentes áreas como en la industria alimentaria (saborizante, edulcorante, conservante), en perfumería, como intermediarios sintéticos y en la agroquímica (insecticida, pesticida y feromonas). [1]

Los métodos para acceder a compuestos orgánicos no racémicos, ya sea a partir de precursores aquirales o quirales racémicos, se puede clasificar en dos grandes categorías; la síntesis asimétrica y las resoluciones de mezclas racémicas [6].

En la síntesis asimétrica se controla el curso estereoquímico de una reacción mediante el empleo de una sustancia quiral (ya sea en cantidad catalítica o estequiométrica), de manera que un compuesto proquiral es transformado en un compuesto quiral enantioméricamente enriquecido. La enantioselectión es consecuencia de la existencia de estados de transición diastereoméricos y por tanto de diferente energía, en los cuales intervienen los sustratos y la sustancia quiral, además del camino preferencial a través de uno de ellos (el de menor energía), para dar mayoritariamente un enantiómero del producto final [6].

En las resoluciones racémicas se parte de un racemato que se separa en sus componentes enantioméricos, por lo que el rendimiento químico máximo alcanzable es del 50%, salvo en los casos en que la molécula es configuracionalmente lábil, como ocurre en las resoluciones totales espontáneas y en las resoluciones cinéticas dinámicas [5].

La aplicación de cualquier metodología mencionada anteriormente para la resolución de enantiómeros, puede basarse en:

6.1.1. Métodos directos

Estos no requieren la formación previa de diastereómeros. La resolución directa de los enantiómeros es posible utilizando técnicas separativas en las que el reconocimiento quiral ocurre mediante una molécula ópticamente activa denominada selector quiral que puede asociarse transitoriamente con preferencia a uno de los enantiómeros de la mezcla. Como por ejemplo la Cromatografía de Gases (CG), la técnica de electroforesis capilar (CE) y biosensores. También este sensor quiral

forma parte de la fase estacionaria en Cromatografía Líquida de Fluidos Supercríticos (SFC) y Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC) [7].

6.1.2. Métodos indirectos

Son los métodos basados en la reacción química de la mezcla racémica con un agente de resolución (AR) (ver figura 2), para obtener un par diastereomérico. Este método es introducido por Pasteur (1854), siendo uno de los clásicos en química orgánica, además de ser uno de los más atractivos a nivel industrial por su simplicidad operativa. Los diastereoisómeros formados en este método, poseen diferentes propiedades fisicoquímicas y en consecuencia pueden separarse por procedimientos habituales como destilación o recristalización fraccionada, cromatografía clásica, etc. Si es necesario recuperar los enantiómeros puros se requiere que una vez separados los diastereómeros, se invierta la reacción química que los formó [8].

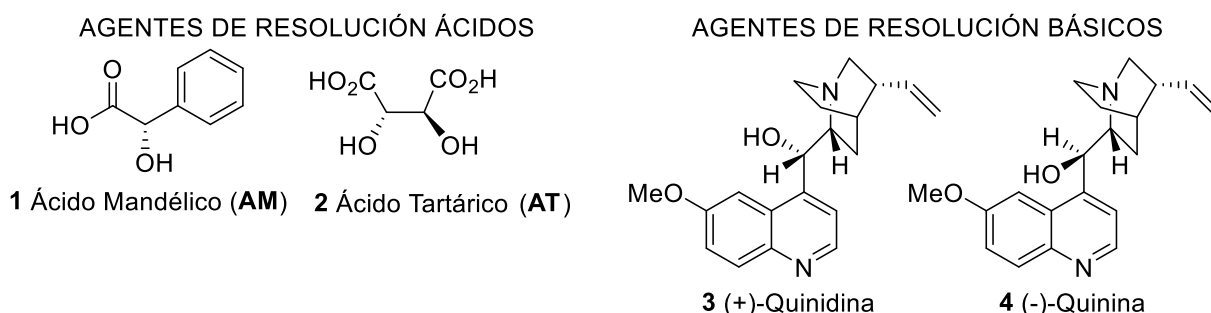


Figura 1. Algunos agentes de resolución (AR) comúnmente usados.

6.2. RADIACIÓN DE MICROONDAS:

En los últimos años están recibiendo mayor atención una serie de procedimientos, a los que se les podría denominar métodos de “Química rápida” o “Fast Chemistry”, en los cuales la variable que se reduce es el tiempo de reacción. Entre ellos destacan la combustión, la sonoquímica, la chispa de plasma, así como la síntesis orgánica asistida por microondas (SOAM), el cual es un método muy rápido, económico, eficaz y respetuoso con el medio ambiente [9].

6.2.1. Métodos de calentamiento por la radiación de microondas

El calentamiento convencional es un método de transferencia de energía ineficaz y lenta, debido a que depende de la conductividad térmica y la convección de los materiales dispuestos para llevar a cabo las reacciones, por lo que la temperatura del recipiente en el que se está realizando la reacción es mayor, que el seno de la reacción. En caso contrario, el calentamiento por la radiación de microondas se produce desde el seno de la reacción hacia la parte externa del sistema, debido a la interacción del disolvente, reactivo o catalizadores con la radiación generada por el microondas [10]. El calentamiento de microondas depende mucho de la capacidad del solvente o reactivos para absorber la radiación de microondas. La radiación de microondas tiene dos componentes, uno el campo magnético y otro el campo eléctrico, siendo el último que interactúa con la mezcla de reacción por los mecanismos que se ilustran a continuación. [3]

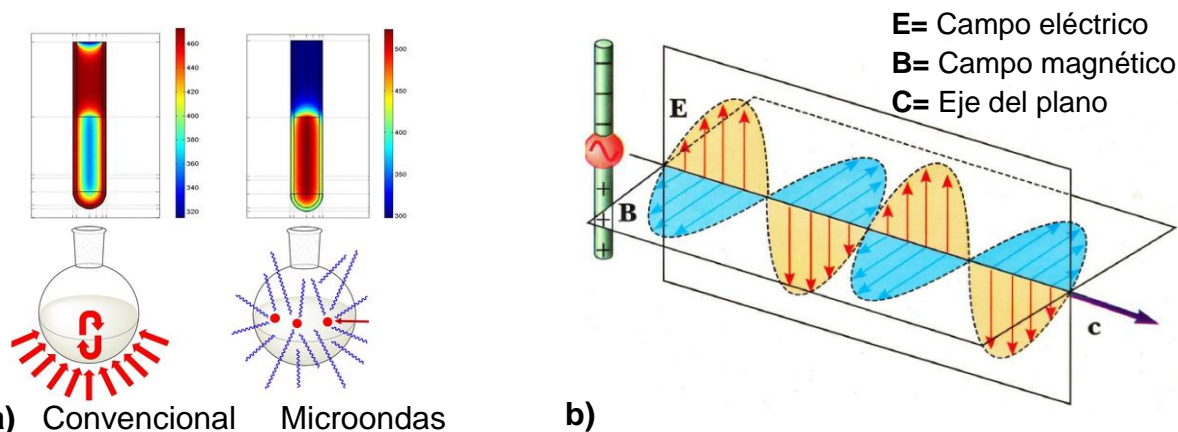


Figura 3. a) Perfil de temperaturas y procesos de calentamiento empleando un sistema convencional e irradiación microondas. b) componentes del campo electromagnético.

6.2.1.1. Conductión iónica. También conocida como polarización espacio carga, es una forma de transferir energía y tiene lugar si hay iones libres o especies iónicas presentes en la solución. Según este mecanismo el aumento de temperatura se genera a través de fricción, que resultan de la migración de iones disueltos cuando sobre ellos actúa un campo electromagnético. Esto depende del tamaño, carga, conductividad de los iones disueltos e interacción de estos últimos con el disolvente. La temperatura de la sustancia también afecta a la conducción iónica, cuanto mayor sea la temperatura más eficiente será la transferencia de energía (ver figura 4) [3].

6.2.1.2. Interacción dipolar. También conocida como polarización orientación, la cual provoca la rotación de los dipolos dentro de la solución lo que causa que las moléculas polares se alineen y luego relajen en el campo oscilante de la radiación electromagnética, lo cual provoca fricciones y colisiones entre estos dipolos produciendo el calentamiento en la solución (ver figura 4) [3].

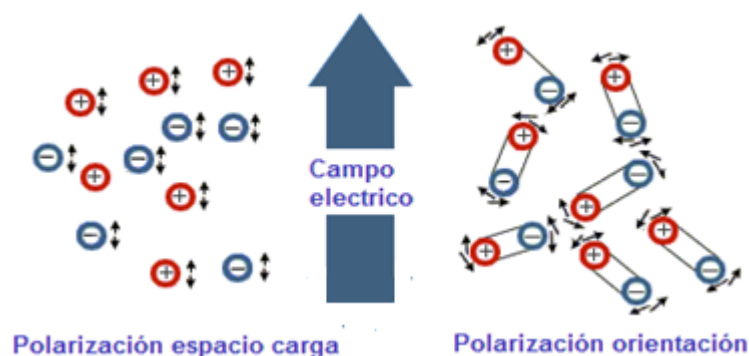


Figura 4. Mecanismos de calentamiento por microondas: a) conducción iónica. b) interacción dipolar.

6.3. DIAMINAS

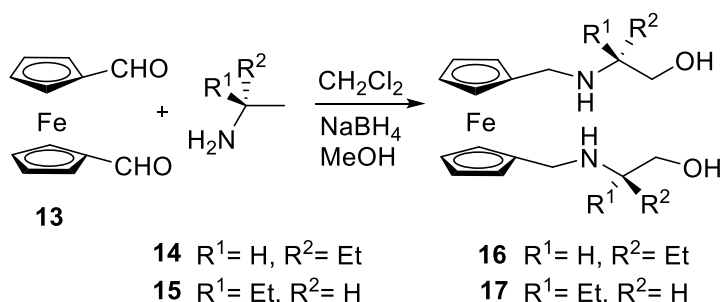
Las diaminas han sido fuentes de atención en la síntesis química orgánica, debido a la actividad biológica y los potenciales usos farmacológicos, en la industria alimentaria y en la industria agroquímica, también son importantes en la síntesis

asimétrica o estereoselectiva, así como en la resolución de mezclas racémicas, como catalizadores, auxiliares quirales y como organocatalizadores quirales [11]. Las diaminas vecinales, como lo son las 1,2-diaminas quirales con simetría C_2 , por sus aplicaciones en la industria y en la medicina como anticancerígenos, antivirales, antibacteriales, antidepresivos y agentes antihipertensivos, son de gran interés y por tal motivo se han estudiado un gran número de metodologías para su síntesis. Dentro de estos compuestos, la diamina más conocida es la difeniletildiamina (DFEDA) [12], siendo el compuesto de estudio en este trabajo de investigación.

6.3.1. SÍNTESIS DE DIAMINAS

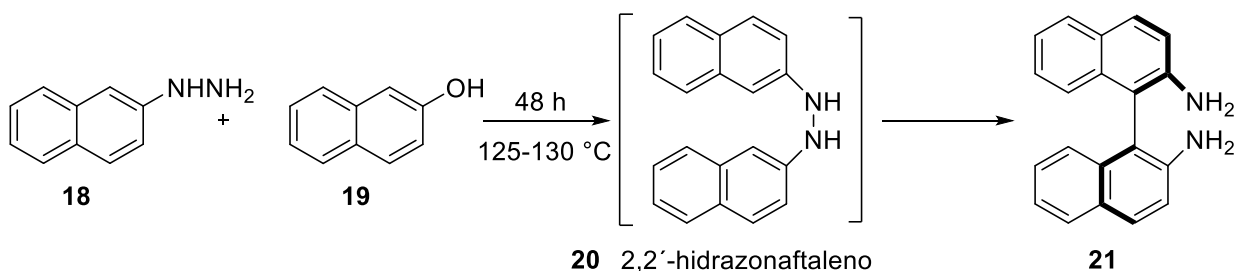
Las diaminas, al ser compuestos de gran interés en la industria farmacéutica, alimentaria y agroquímica, han sido estudiados y se han planteado en diferentes metodologías para obtenerlas, en las cuales la mayoría de estas, utiliza el calentamiento convencional, para llevar a cabo los pasos de reacción, como lo reportan algunos autores a continuación:

En el año 2008, Ralambomanana, *et al.*, reportaron la síntesis y actividad antituberculosa de ferrocenil diaminoalcoholes y diaminas. Por medio de la condensación de (*R*)-(-)-2-amino-1-butanol **14** o (*S*)-(+)-2-amino-1-butanol **15** con ferroceno-1,1'-dicarboxaldehído **13**, en metanol seguido de reducción con NaBH_4 , durante 6 h a temperatura de 60 °C, lo cual condujo a las (*R,R*)-bis[*N'*-2-(1-hidroxi)butil]-1,1'-ferrocenilmetildiamina **16** o (*S,S*)-bis[*N'*-2-(1-hidroxi)butil]-1,1'-ferrocenilmetildiamina **17**, en porcentajes de rendimiento globales de 85 y 76% respectivamente [13].



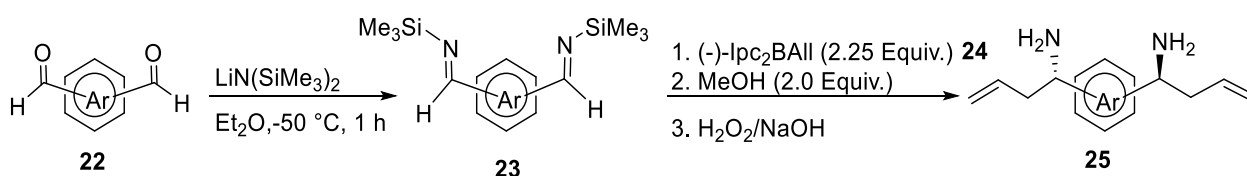
Esquema 1. Síntesis de ferrocenildiaminas.

En el año 2009, Feng, Q. *et al.*, sintetizaron la 1,1'-binaftil-2,2'-diamina (BINAM) **21** a partir de 2-naftol **19** y 2-naftilhidrazina **18** en condiciones moderadas de reacción, libre de solventes, con un porcentaje de conversión de 48%, a una temperatura de 125 a 130 °C, a presión atmosférica y a un tiempo de reacción de 48 h [14].



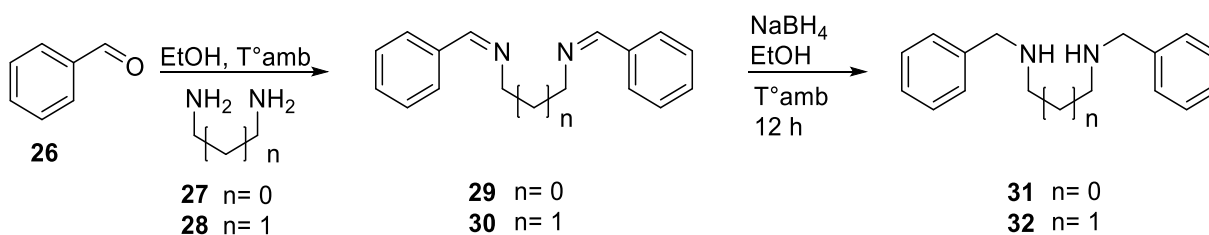
Esquema 2. Síntesis de BINAM.

En el año 2010 Ramachandran, B. *et al.*, reportan la síntesis de diaminas *bis*-homólicas **25** enantioselectivas con simetría C_2 , produciéndose en dos etapas de reacción, en la primera de ellas se parte de benceno-1,2-dicarboxaldehído **22** y litiobis(trimetilsilil)amida, a $-50\text{ }^\circ\text{C}$ y 1 h de reacción, con lo que se genera el compuesto 1,2-[*N*, *N'*-bis(trimetilsilil)]dibenzaldimina **23**, en la segunda etapa el compuesto anterior reacciona con el (-)-*B*-alildiisopinocampfenilborano ((-)-Ipc₂BAlI) **24**, para generar las diaminas *bis*-homólicas, en un tiempo de 3 h, a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y generando un rendimiento de 89% [12].



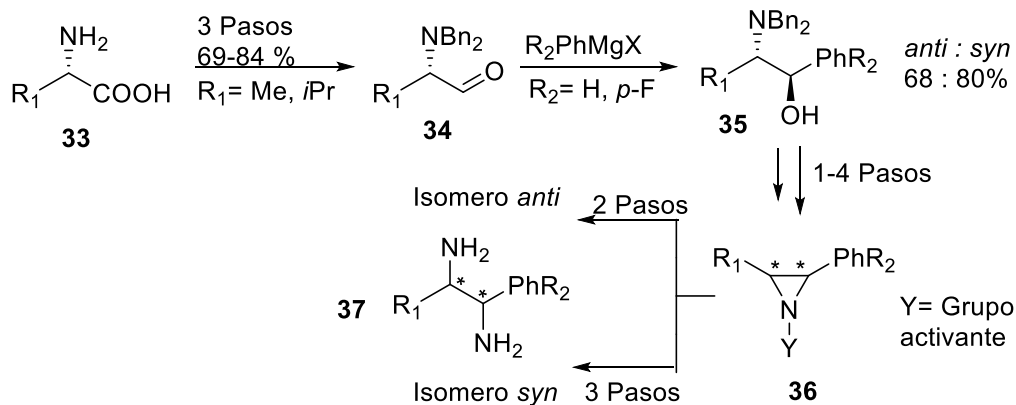
Esquema 3. Síntesis de diaminas *bis*-homólicas.

En el año 2013 Hwang, J. *et al.*, reportaron la síntesis de hexahidropirimidinas (HHP) y diaminas, los cuales se evaluaron como nuevos inhibidores del virus de la hepatitis C. Las diaminas fueron preparadas en dos etapas de reacción, la primera etapa se da por una condensación de benzaldehído **26** en etanol y propano-1,3-diamina **27** o butano-1,4-diamina **28**, a temperatura ambiente, con lo que se generaron dos compuestos **29** y **30**, los cuales son utilizados en la segunda etapa, realizándose posteriormente una reducción con NaBH_4 , durante 12 h de reacción para obtener los productos *N*¹,*N*³-dibencilpropano-1,3-diamina **31** y *N*¹,*N*⁴-dibencilbutano-1,4-diamina **32** con porcentajes de rendimiento de 75 a 93 % respectivamente [15]. En ese mismo año Berger, G. *et al.*, reportaron las síntesis de *anti* y *syn* diaminas vecinales **37**, a partir de α -aminoácidos **33** que sufren una oxidación de Swern, generando el (*S*)-2-(dibencilamino)-3-metilbutanal **34**, el cual por medio de una adición diastereoselectiva al carbonilo se obtienen los *anti* y *syn* aminoalcoholes **35**, que reaccionan en diferentes pasos sintéticos para dar las aziridinas **36**, que estas a través de una síntesis asimétrica generan los isómeros *anti* y *syn* de diaminas, en porcentajes globales de 57 y 33% respectivamente [16]

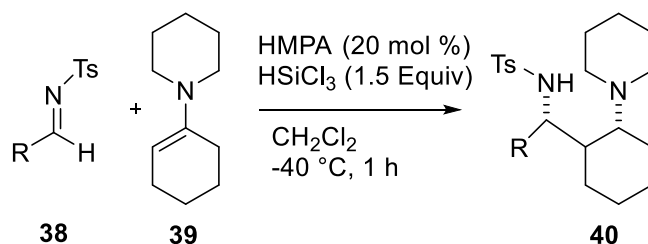


Esquema 4. Síntesis general de *N*¹,*N*³-dibencilpropano-1,3-diamina y *N*¹,*N*⁴-dibencilbutano-1,4-diamina.

En el año 2014 Kashiwagi, K. *et al.*, reportaron la síntesis de 1,3-diamina **40**, a partir de *N*-tosiliminas **38** y enaminas **39**, en presencia de triclorosilano y como base de Lewis la hexametilfosforamida (HMPA). Obteniendo diferentes diaminas del tipo 1,3-diamina **40**, a una temperatura de reacción de $-40\text{ }^\circ\text{C}$, un tiempo de reacción de 1 h y con porcentajes de rendimiento que oscilan entre 41 a 95% [17]. (ver esquema 6)

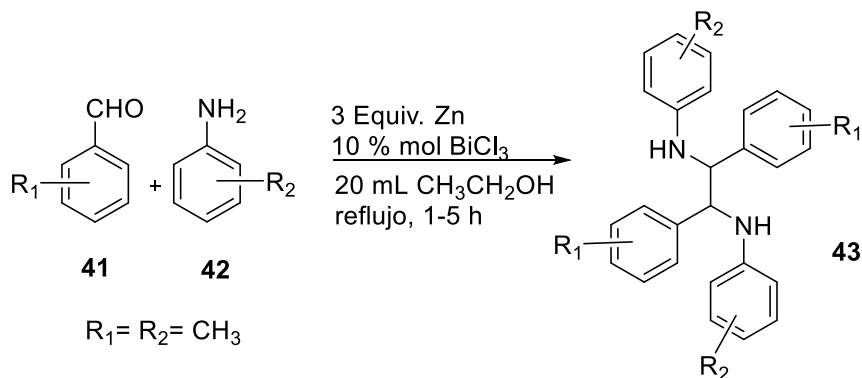


Esquema 5. Síntesis de *anti* y *syn* diaminas vecinales.



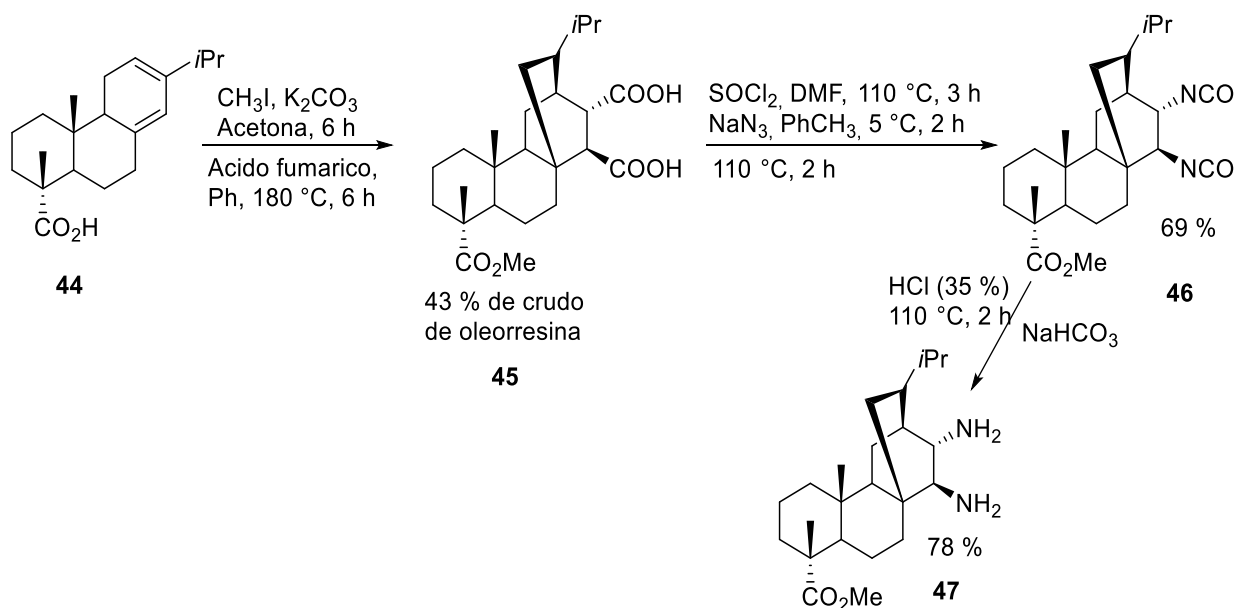
Esquema 6. Síntesis de 1,3-diamina.

En el año 2015 Wang, T. *et al.*, reportaron la síntesis de diaminas vecinales **43**, en un solo recipiente, evitando el uso de varias etapas consecutivas de reacción, partiendo de derivados de benzaldehído **41** y derivados de anilina **42**, mediados por BiCl₃/Zn en etanol, a una temperatura de reflujo 80 °C, en un tiempo de 1 a 5 h y rendimientos de 61 a 94% [18].



Esquema 7. Síntesis de diaminas vecinales en un solo recipiente.

En el año 2018 Khlebnikova, K. *et al.*, reportan la síntesis de 1,2-diaminas derivadas del ácido abiético **47**, a partir del ácido levopimárico **44**, que al reaccionar en tres etapas consecutivas formando derivados del ácido fumaropimárico **45-46** y generando las 1,2-diaminas con un rendimiento de 78%, a una temperatura de 110 °C y en 2 h de reacción [19].

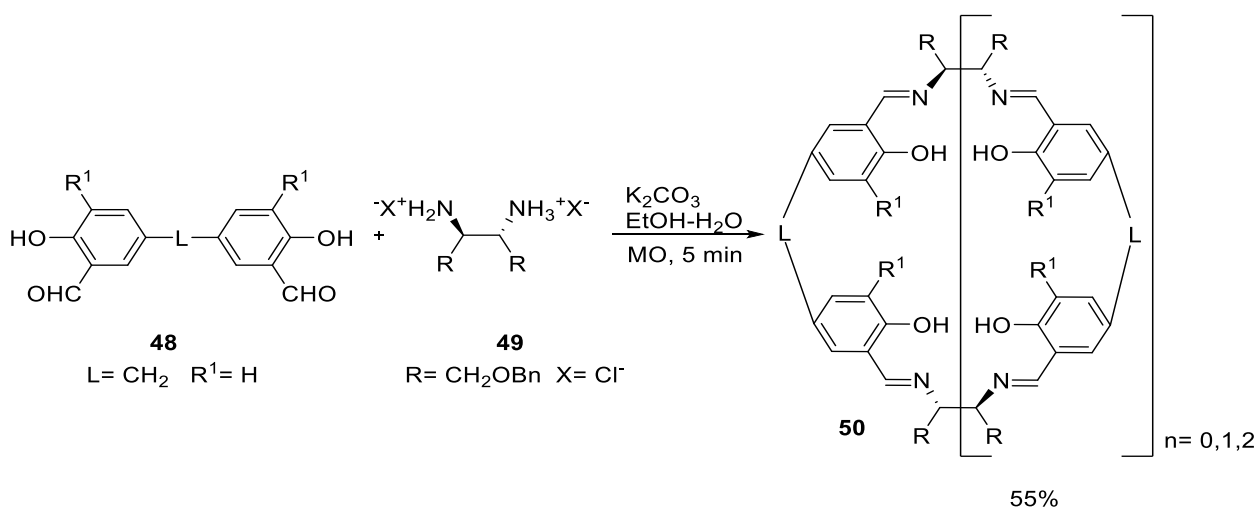


Esquema 8. Síntesis de 1,2-diaminas derivadas del ácido abiético.

6.4. SÍNTESIS DE DIAMINAS ASISTIDA POR MICROONDAS (MO).

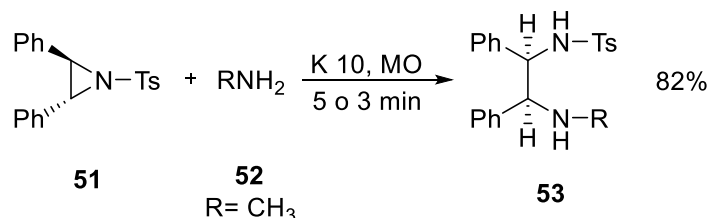
Como una metodología alternativa para proporcionar el calentamiento en diferentes reacciones sintéticas, se ha utilizado la radiación de microondas, que por lo general disminuye los tiempos de reacción, también la cantidad de reactivos utilizados y aumenta el porcentaje de rendimiento. Por estas razones el estudio en síntesis orgánica asistida por microondas (SOAM), han aumentado, durante los últimos años [10]. A continuación se muestran las síntesis de algunas diaminas asistidas por microondas por diferentes autores.

En el año 2005, Srimurugan, S., *et al.*, sintetizaron iminas macrocíclicas quirales **50**, a partir de varios dialdehidos **48** y sales de diaminas quirales **49**, con un exceso de carbonato de potasio (K_2CO_3), etanol-agua, mediante radiación de microondas, en un tiempo de 5 min y obteniendo bajos rendimientos del 55% (ver esquema 9) [20].



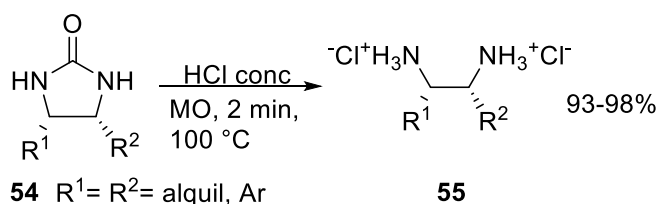
Esquema 9. Síntesis de iminas macrocíclicas quirales tipo CALIXALEN.

En ese año 2005, Nadir & Singh, reportaron la síntesis de mono-*N*-tosil-1,2-diaminas quirales **53**, a partir de *N*-tosilaziridinas **51** y aminas primarias **52**, en presencia de montmorillonita K-10 como catalizador, bajo radiación de microondas, en tiempos de 3-5 minutos y sin el uso de disolventes, para obtener las mono-*N*-tosil-1,2-diaminas, en porcentajes de rendimiento de 82 a 97% [21].



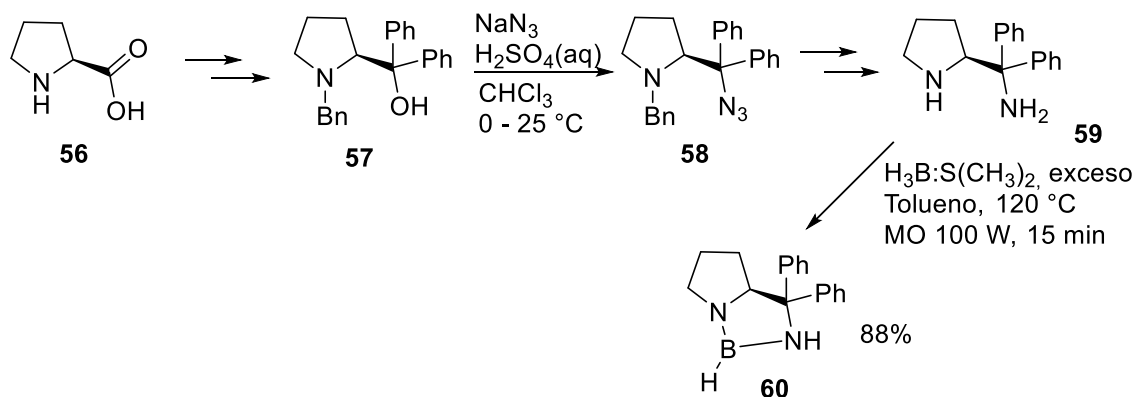
Esquema 10. Síntesis de mono-*N*-tosil-1,2-diaminas quirales.

En el año 2007, Vasanthakumar, R., *et al.*, sintetizaron cloruros de diaminas **55**, a partir de hidrólisis de cicloureas **54**, utilizando ácido clorhídrico concentrado y radiación de microondas a distintos tiempos de reacción desde 1 a 2 min, obteniendo buenos rendimientos de 93-98% y a una temperatura de 100 °C [22].



Esquema 11. Síntesis de cloruros de diaminas.

En el año 2008, Olivares, J., *et al.*, sintetizaron diazaboralidina **60**, a partir de *S*-prolina **56**, la cual sufre varios pasos de reacción, donde se utiliza un grupo protector bencilamina (Bn), para generar el (*S*)-(1-bencilpirrolidin-2-*il*)-difenilmetanol **57**, que por medio de una sustitución del grupo hidroxilo con un anión azida, se logra la síntesis de la (*S*)-prolina-azida-*N*-bencilada **58**, que es un precursor para la preparación de diaminas de (*S*)-prolina **59**, las cuales son tratadas con una solución de borano, tolueno, radiación asistida por microondas a una potencia de 100 W y a un tiempo de reacción de 15 min, para producir las diazaboralidina con un rendimientos del 88% [23].

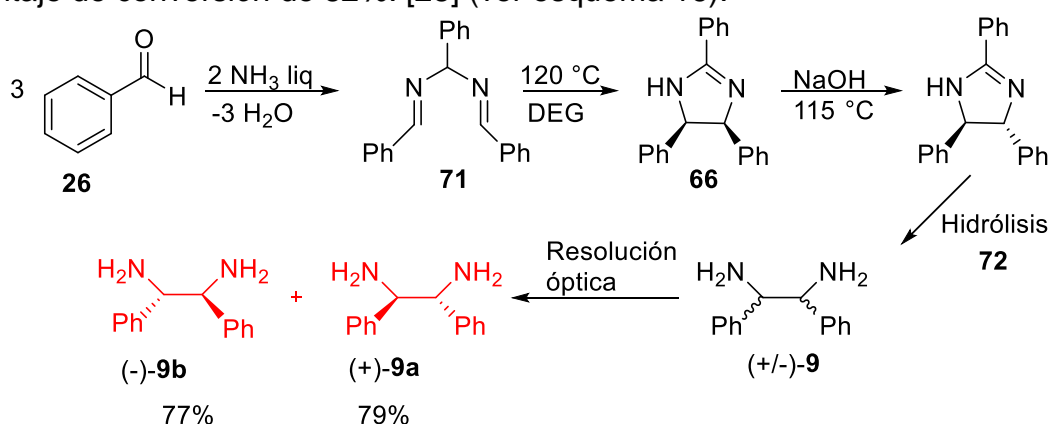


Esquema 12. Síntesis de diazaboralidinas.

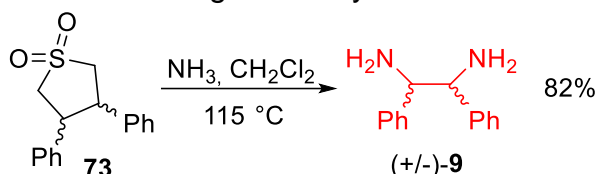
Esquema 14. Rutas sintéticas de diaminas vecinales con simetría C₂.

En el año 1959, Oren, F. *et al.*, sintetizaron la mezcla racémica **9**, partiendo de benzaldehído **26** y amoníaco, los cuales por condensación generan la “hidrobenzamida” **71**, que posteriormente por acoplamiento reductivo se forma el compuesto **66**, después en presencia de hidróxido de sodio produce (+/-)-isoamarina **72**, luego mediante una hidrólisis genera la mezcla racémica **9**, que al aplicarle la resolución óptica, se obtienen los enantiómeros **9a** y **9b**, en porcentajes de conversión de 77 y 79% respectivamente [27] (ver esquema 15).

En el año 1995, Sharpless, K., *al et.*, sintetizaron la mezcla racémica **9**, a partir de compuestos ciclosulfatados **73** y exceso de amoníaco en diclorometano, debido al desplazamiento del grupo sulfato por nucleófilos amino, generando aminosulfatos, que a una temperatura de reflujo 115 °C en tolueno, forman el compuesto **9**, con un porcentaje de conversión de 82%. [28] (ver esquema 16).

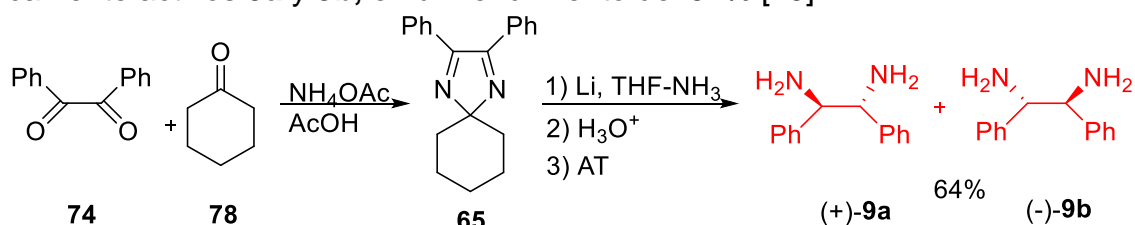


Esquema 15. Síntesis de DFEDA según Oren y Bailar.



Esquema 16. Síntesis de DFEDA según Sharpless.

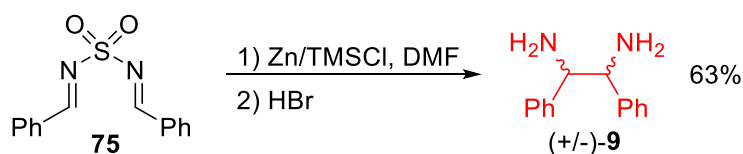
En el año 1996 Corey, E., *et al.*, sintetizaron diaminas quirales **9a** y **9b**, a partir de la aminación reductiva de bencilo **74**, el cual genera el intermediario **65**, posteriormente se da una reducción de grupo imino y apertura del anillo, se realiza la separación del racémato usando AT como agente de resolución, para obtener los enantiómeros ópticamente activos **9a** y **9b**, en un rendimiento del 64% [29].



Esquema 17. Síntesis de DFEDA según Corey y Lee.

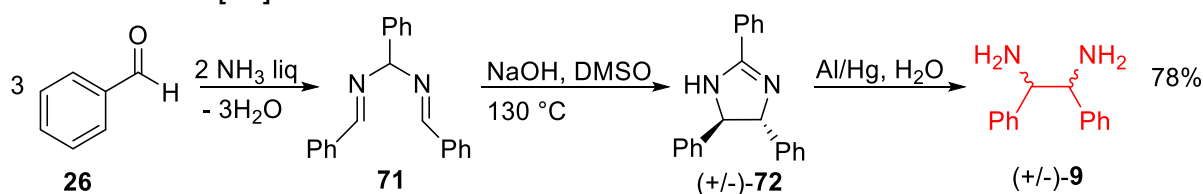
En el año 1996, Pansare & Malusare, sintetizaron diaminas racémicas **9**, a partir de sulfamidas **75** por vía de acoplamiento reductivo intermolecular, a una temperatura

de reflujo 120 °C, generando las diaminas en porcentajes de rendimiento de 63% [30].



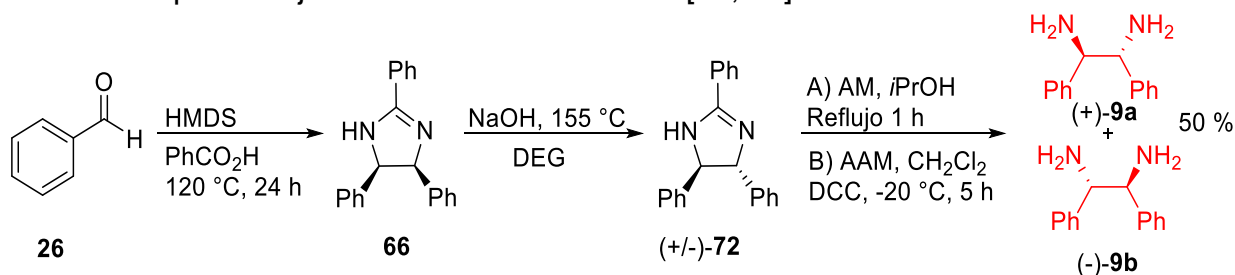
Esquema 18. Síntesis de DFEDA según Pansare.

En el año 2002 Mistryukov, sintetizó *in situ* el racémato **9**, a partir de **26** en exceso de amoníaco, para formar el compuesto **71**, que con un control térmico de 130 °C, genera la imidazolina **72**, luego al utilizar una amalgama de aluminio, se obtiene la diamina racémica **9** mediante reducción, con un rendimiento de 78% y un tiempo de 2 h de reacción [31].



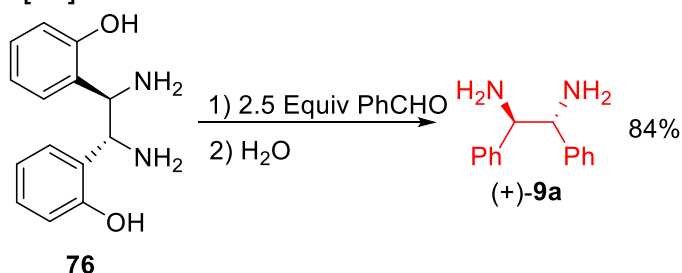
Esquema 19. Síntesis de DFEDA según Mistryukov.

En el año 2006 Braddock, *et al.*, sintetizaron los enantiómeros **9a** y **9b** a partir de **26**, generando el intermediario **66**, mediante el acoplamiento reductivo de iminas *in situ*, produciendo la mezcla racémica **72**, la cual es separada por resolución óptica mediante agentes de resolución el cual es mostrado en el esquema como A y B, obteniendo porcentajes de rendimiento de 50% [32, 33].



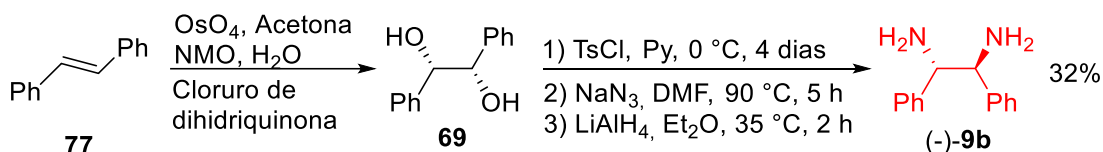
Esquema 20. Síntesis de DFEDA según Braddock.

En él año 2008, Kim, *et al.*, sintetizaron las diaminas vecinales por resonancia asistida, utilizando como diamina madre OH-DFEDA **76**, en una reacción dirigida por reordenamiento Diaza-Cope. Generando la diamina quiral **9a**, en un porcentaje de rendimiento de 84% [26].



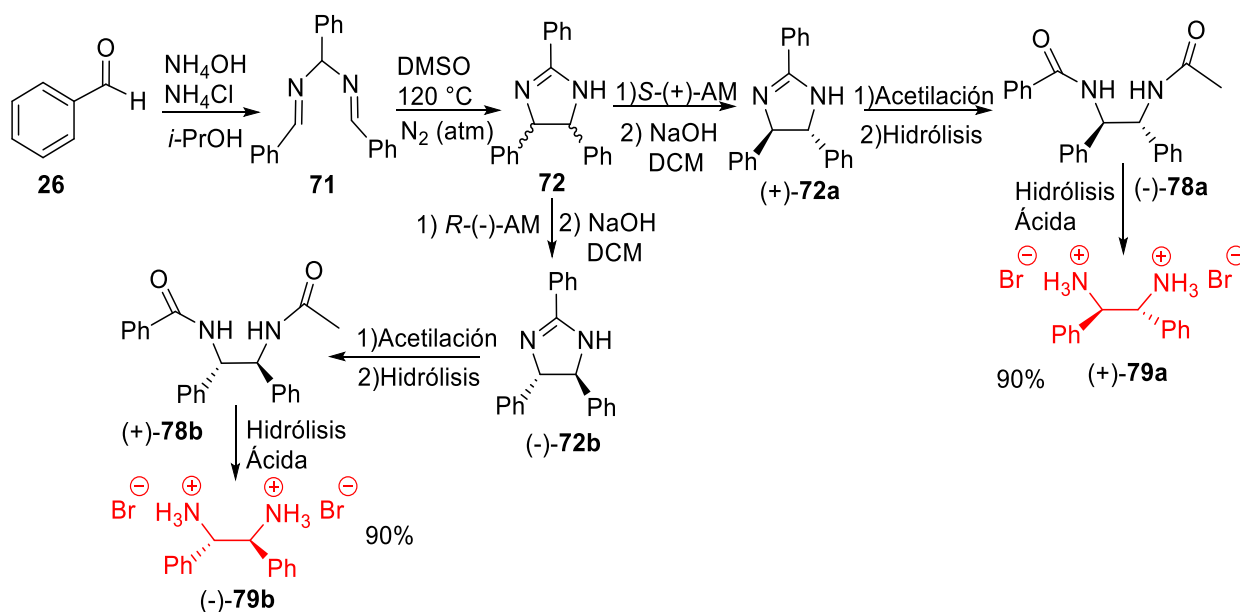
Esquema 21. Síntesis de DFEDA según Kim y Chin.

En el año 2011, Okano, realizó la síntesis asimétrica de **69**, por medio de la dihidroxilación asimétrica de *trans*-estilbenceno **77** y posteriormente luego de 3 reacciones consecutivas de tosilación, azidación y reducción se obtiene el compuesto quiral **9b** en un rendimiento de 32% [34].



Esquema 22. Síntesis de DFEDA según Okano.

En el año 2015, Cortés, sintetizó las sales de dibromuro de difeniletildiamonio (DFEDA- Br₂) **79a** y **79b**, a partir de **26** y un exceso de amoniac que por medio de una condensación se produce **71**, luego con una reacción de ciclación térmica se obtiene **72**, la cual se separa con un agente de resolución para generar (+)-**72a** y (-)-**72b**, los cuales sufren acetilación e hidrólisis produciendo las diamidas (-)-**78a** y (+)-**78b**, que después de una hidrólisis ácida con HBr-Ácido acético glacial producen las sales de diamina (+)-**79a** y (-)-**79b**. En un rendimiento de 90% (ver esquema 23) [4].



Esquema 23. Síntesis de las sales de DFEDA- Br₂ según Cortés.

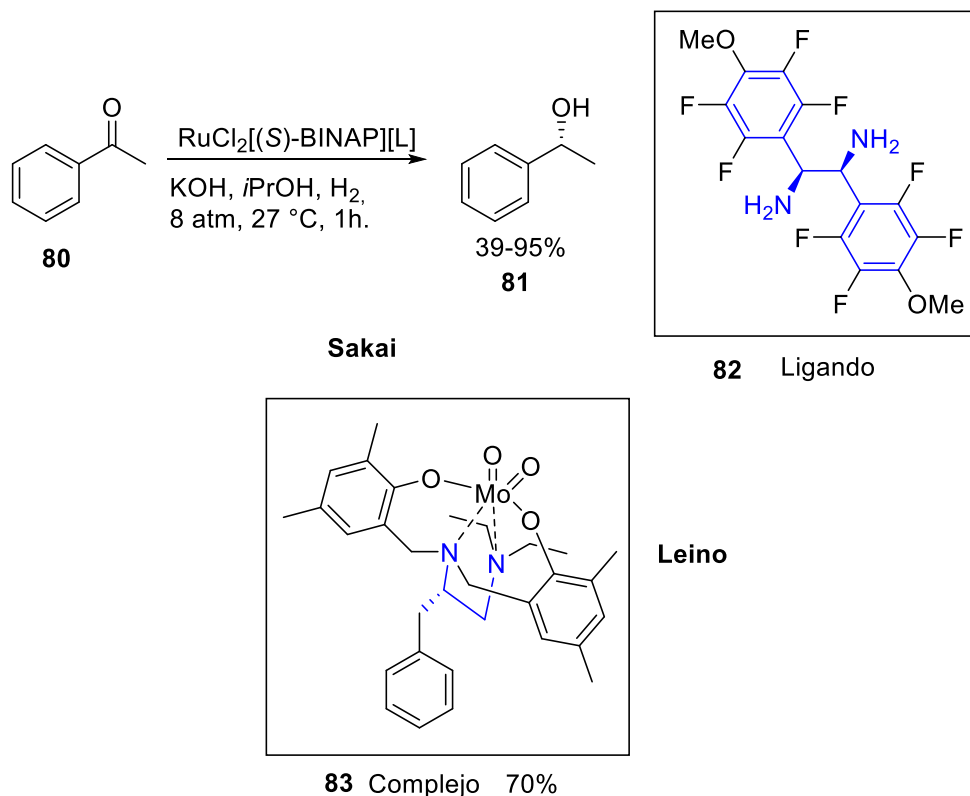
6.6. APLICACIONES DE DIAMINAS QUIRALES

Las diaminas vecinales quirales con simetría C₂, poseen una amplia gama de usos en las diferentes industrias farmacéutica, alimenticia (saborizantes, edulcorantes y colorantes) y agroquímica (pesticidas, insecticidas y feromonas), pero también son de gran utilidad en diferentes reacciones químicas, debido a que se pueden utilizar como ligandos quirales unidos a diferentes metales, en la síntesis de reactivos y auxiliares quirales (AQ), en síntesis asimétrica, en la preparación de organocatalizadores y en la síntesis enantioselectiva [1].

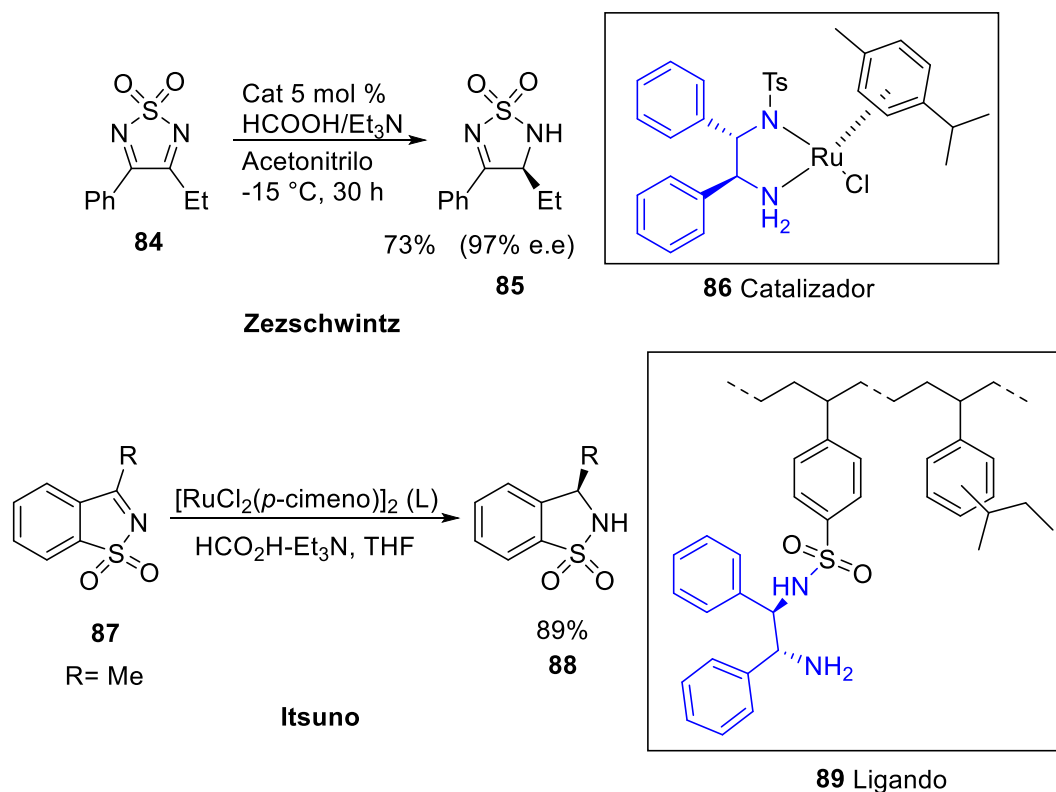
Durante las últimas décadas, diferentes derivados sintéticos de diaminas de DFEDA, han sido empleados como fármacos, particularmente en tratamientos contra el cáncer (quimioterapia), estos complejos formados por diaminas quirales de platino e iridio están siendo evaluados como agentes antitumorales buscando sustitutos para el cisplatino, reduciendo así la toxicidad y evitar la resistencia de las células cancerígenas a los medicamentos [36].

En el año 2008, Sakai, *et. al.*, sintetizaron un ligando, de una diamina quiral con grupos fluorofenilos **82**. La cual forma un catalizador con el BINAP-Ru y sirve para la hidrogenación asimétrica de acetofenona **80**, que es reducida a (*R*)-1-feniletan-1-ol **81**, con un rendimiento de 95% (ver esquema 24) [35].

En el año 2009, Leino, *et. al.*, sintetizaron un complejo de *bis*-fenolato de diamina con dioxomolibdeno (IV) **83**, en porcentajes de conversión de 70%, el cual esta comúnmente disponible para los sistemas biológicos, siendo de gran importancia en Bioquímica y Farmacéutica; además de Química Orgánica en reacciones de oxidación catalítica, epoxidación de olefinas e isomerización de alcoholes alílicos (ver esquema 24) [36].



Esquema 24. Ejemplos de síntesis asimétrica utilizando como catalizadores y ligandos las diaminas quirales, realizadas por Sakai y Leino.



Esquema 25. Catalizadores y ligandos con diaminas quirales, utilizados en la hidrogenación de transferencia asimétrica, realizado por Zezschwintz e Itsuno.

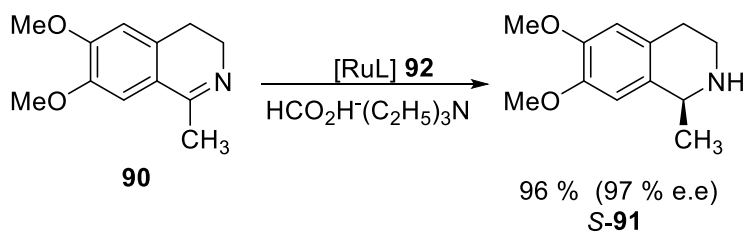
En el año 2012, Zezschwintz, *et al.*, realizaron una hidrogenación de transferencia asimétrica de sulfamidas cíclicas **84**, las cuales son especiales por su rigidez conformacional, además que los derivados de estos compuestos sirven para el tratamiento del Alzheimer. Esta reacción es catalizada por un complejo de rutenio que posee un ligando de diamina **86**, se realiza a una temperatura de $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$, por un tiempo de reacción de 30 h, obteniendo conversiones de 73% (97% ee) (ver esquema 25) [37].

En el año 2013, Itsuno, S., *et al.*, sintetizaron un ligando *N*-toluenosulfonyl-1,2-difeniletilen-1,2-diamina **89**, inmovilizado en un polímero, el cual es utilizado en una sulfonimina cíclica **87** que por hidrogenación de transferencia asimétrica, genera una sulfonoamina cíclica **88**, en un tiempo de 24 h, a temperatura ambiente y con conversiones de rendimiento de 99% (89% ee) (ver esquema 25) [38].

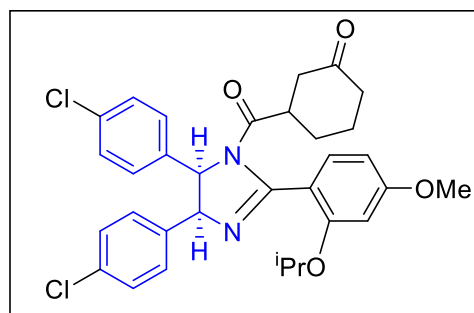
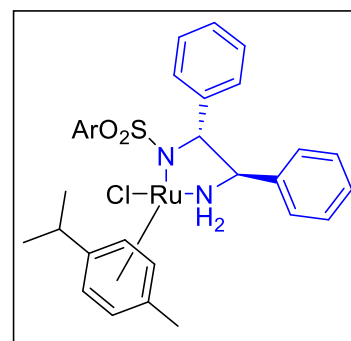
En el año 2014, Turner, *et al.*, sintetizaron (*S*)-sasolidina **91** por medio de una reducción enantioselectiva, utilizando como catalizador un complejo de rutenio coordinado por un ligando diamino **92**, a una temperatura de $90\text{ }^{\circ}\text{C}$ en un solvente orgánico, obteniendo una conversión de 96 % y un exceso enantiomérico de 97 % [39].

En el año 2015, Jonhston, J., *et al.*, sintetizaron *cis*-imidazolinas **93**, las cuales sirven como un inhibidor selectivo de proteínas responsables del cáncer de pulmón y de mama, reportando que en las pruebas realizadas a las células cancerígenas con estos compuestos, se genera una disminución notoria en la creación de dichas proteínas, por lo tanto es una herramienta prometedora para el tratamiento de diferentes tipos de cáncer [40].

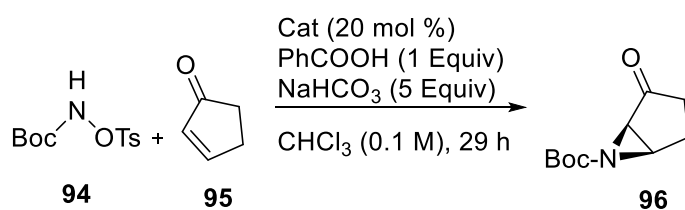
En el año 2016, Hamada, Y., *et al.*, sintetizaron aziridina cetónica **96**, partiendo de **94** con el 2-ciclopenten-1-ona **95**, utilizando como catalizador la DFEDA **97**, en un tiempo de 29 h de reacción y con conversiones del 52 % (61 % ee) [41].



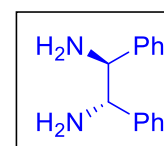
Turner



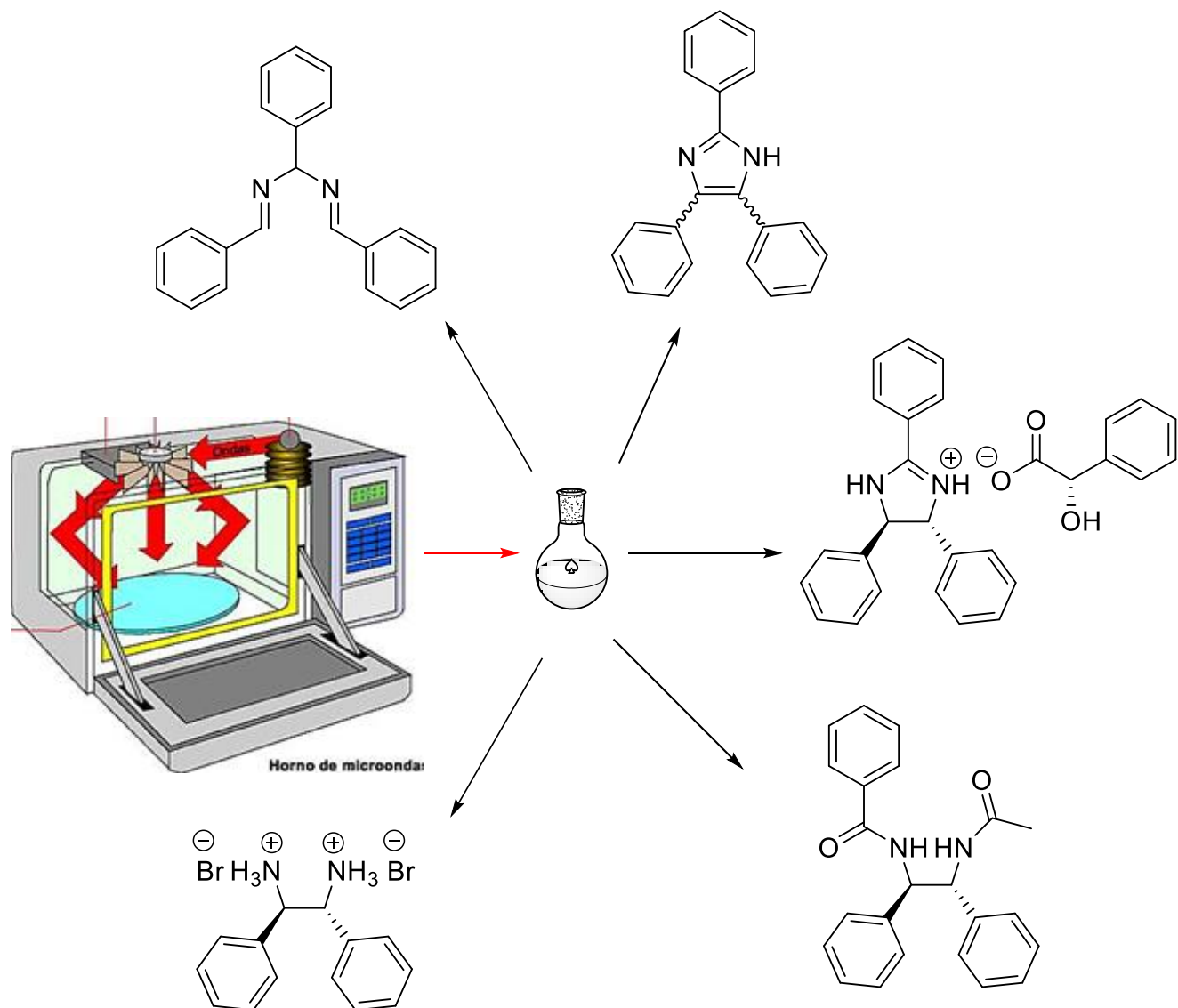
Jonhston



Hamada



Esquema 26. Aplicaciones de diaminas como inhibidor para tratamiento en cáncer y catalizadores, realizados por Turner, Jonhston y Hamada.



CAPÍTULO 3
SECCIÓN EXPERIMENTAL

7. METODOLOGÍA

7.1. Reactivos disolventes

Los reactivos y disolventes utilizados para la síntesis de los compuestos, como para las purificaciones y los análisis de los mismos, fueron de alta pureza. El acetato de sodio dihidratado ACS, bicarbonato de sodio 98%, hidróxido de sodio 99%, hidróxido de potasio 85%, cloruro de amonio 99.5% y sílica gel tipo 60 (70- 230 mesh) fueron comprados a Merck (Darmstadt, Alemania). El reactivo ácido acético glacial, ácido clorhídrico 37%, ácido bromhídrico 48%, (*R*)- y (*S*)-ácido mandélico 99%, hidróxido de amonio fueron comprados a Sigma-Aldrich Chemie (Steinheim, Alemania). El reactivo cloroformo 99%, diclorometano 99.5% y acetonitrilo grado HPLC fueron comprados a Riedel-de-Haën (Hanover, Alemania). El isooctano 99.9%, anhídrido acético 99.9%, fueron comprados a J. T. Baker (Finechem, Moscú). El reactivo dimetilsulfóxido (DMSO) 99.5%, acetona grado HPLC, y éter etílico fueron comprados a Fluka Chemie (Buchs, Suiza). El metanol 99.9%, acetato de etilo 99.8%, isopropanol para análisis y alcohol etílico absoluto anhidro 99.9% fueron comprados a Fischer Scientific (Waltham, USA). Las muestras para RMN fueron disueltas en metanol-*deuterado* con una pureza isotópica 99.5% de átomos de Deuterio (Aldrich, Milwaukee, USA).

7.2. Caracterización física

Cada uno de los compuestos obtenidos de las etapas de síntesis, se caracterizaron inicialmente mediante sus propiedades físicas color y solubilidad, para esta última se utiliza distintos disolventes como son: isooctano, acetato de etilo, diclorometano, cloroformo, etanol, acetona y agua.

7.3. Cromatografía en capa fina (CCF)

Las reacciones se monitorearon, utilizando la técnica de cromatografía en capa fina (CCF), la cual contiene una fase estacionaria (gel de sílice) de tipo 60 con indicador F254, de un espesor de capa de 0.25 mm, soportadas sobre placas de aluminio de 20 x 66 mm (Merck). Estas fueron activadas por calentamiento en un horno a 105 °C por 24 h, antes de su uso. El revelado se realizó con una lámpara manual UV-Spectroline serie E con luz UV (Spectronics Corporation, New York, USA), a una longitud de onda corta ($\lambda = 254$ nm). Como eluyentes se utilizaron mezclas entre acetato de etilo-isooctano, acetona-isooctano y diclorometano-hidróxido de amonio; de los cuales fueron adicionados 2 mL de la mezcla a una cámara cromatográfica artesanal de 50 x 130 mm.

7.4. Cristalización

Para obtener los compuestos completamente puros en cristales, se usó la técnica de cristalización, con disolventes apropiados con respecto a la solubilidad de cada uno de los compuestos de síntesis. Se llevó hasta punto de ebullición 30 mL del disolvente, contenido en un beaker de 100 mL y se adicionó lentamente el compuesto de síntesis, hasta formar una solución saturada. Una vez llegado este punto, se vierte toda la solución al cristizador y se dejaba que llegara hasta temperatura ambiente. Se mantiene durante un tiempo entre 1 y 3 h (según el

compuesto), hasta que cristalizara por completo. Pasado este tiempo se filtran los cristales, se lavan con el mismo solvente en frío y se secan en horno. El proceso se hizo tres veces de forma consecutiva para cada compuesto.

7.5. Instrumentación

7.5.1. Puntos de fusión

Los puntos de fusión fueron determinados en grados Celsius (°C) y no fueron corregidos, se usaron tubos capilares abiertos en un fusiómetro digital OptiMelt modelo MPA100 (Stanford Research System, Inc., Sunnyvale California, USA). La medida del punto de fusión, fue realizada por triplicado en un rango de 30 °C, de acuerdo a lo reportado en la literatura, con una tasa de cambio de temperatura de 5 °C min⁻¹. El promedio de los valores se calcula con los datos que arroja el equipo y finalmente fueron comparados con la literatura. Los análisis fueron realizados en los laboratorios de docencia del Departamento de Química, Universidad del Cauca.

7.5.2. Polarimetría

Las medidas de las rotaciones ópticas de los compuestos quirales, se realizaron en un polarímetro automático modelo AP-300 (ATAGO, Japón) con lámpara de sodio (línea D, $\lambda = 589,59$ nm) y a temperatura ambiente (25 °C), la celda utilizada tiene un camino de paso óptico de 1 dm. Los poderes rotatorios específicos fueron descritos como ($[\alpha]_D^{25}$), indicándose en cada caso el disolvente utilizado, así como la concentración (c en g/100 mL). Dichos análisis fueron realizados en los laboratorios de la Unidad de Análisis Industrial del Departamento de Química de la Universidad del Cauca.

7.5.3. Espectroscopía Ultravioleta-visible (Uv-vis)

Los espectros de los compuestos sintetizados se determinaron en solución de cloroformo, etanol o agua según su solubilidad, en el rango de longitudes de onda de 200 a 400 nm a una concentración de 1000 ppm, que corresponde a aproximadamente 3 mM. Para dicho análisis, se utilizó un espectrofotómetro UV-vis modelo Genesys 6 (Thermo, Waltham, USA). Los análisis fueron realizados en los laboratorios de la Unidad de Análisis Industrial del Departamento de Química de la Universidad del Cauca.

7.5.4. Espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier (FT-IR) con reflectancia total atenuada (ATR)

Los espectros de infrarrojo de los compuestos sintetizados se realizaron en estado sólido, en una ventana espectral comprendida entre 4000 y 600 cm⁻¹, provisto de un accesorio de ATR con un espectrofotómetro FT-IR Nicolet iS10 (Thermo Scientific, USA), provisto del software OMNIC. En los espectros obtenidos, se indican las absorciones más características y los valores de transmitancia se expresan en cm⁻¹. Estos análisis fueron realizados en los laboratorios de la Unidad de Análisis Industrial del Departamento de Química de la Universidad del Cauca.

7.5.5. Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear

Los espectros de resonancia magnética nuclear, tanto de protón como de carbono, se tomaron en espectrómetros Bruker ACF-90 (^1H a 250,13 MHz y ^{13}C a 62,9 MHz, Bruker Optik GmbH, Ettlingen, Alemania) a temperatura ambiente, los datos obtenidos por el equipo fueron desarrollados con el software Mestrenova LITE, versión 5.2.5-4119; (copyright Mestrelab Research S.L). En el análisis se utilizó como disolvente metanol deuterado (CD_3OD). Además como referencia interna se utiliza tetrametil silano (TMS). Los valores de los desplazamientos químicos se describen en la escala delta (δ) y están expresados en ppm, tomando como referencia la señal del disolvente empleado (CD_3OD , $\delta = 3,31$ y $4,79$ para $\text{RMN-}^1\text{H}$, 49 para $\text{RMN-}^{13}\text{C}$). Las constante de acoplamiento (J), se expresan en hertzios (Hz). Además de las técnicas $\text{RMN-}^1\text{H}$ y $\text{RMN-}^{13}\text{C}$, se realizaron también los experimentos DEPT 135 y COSY, HSQC, HMBC. Estos análisis fueron realizados en los laboratorios de química de la Universidad del Valle.

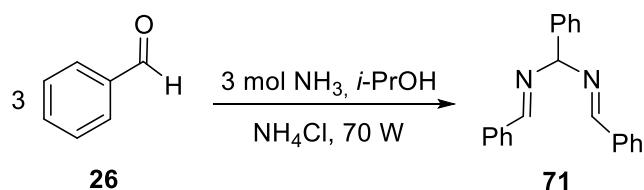
7.6. Equipo de Microondas

Para realizar las síntesis, asistidas por radiación de microondas, se utiliza un equipo de microondas convencional modificado, con dos condensadores, uno interno el cual sirve para absorber un porcentaje de la potencia generada por el microondas y así regular la temperatura del equipo. El segundo condensador se encuentra en la parte externa, en la parte superior del equipo, siendo el condensador que sirve para llevar a cabo el sistema de reflujo además permite que dentro del equipo no haya un sobre calentamiento debido a que mantiene u sistema abierto. Para las reacciones se utilizan ciclos de potencia determinados por tiempos de 1 y 10 min continuos. General Electric JES779WK (China), Frecuencia 60 Hz, Potencia de entrada 1200 W y Potencia de salida 700 W. La potencia del equipo se puede graduar por porcentajes dependiendo del valor que se desee. Los análisis fueron realizados en los laboratorios del grupo de investigación química de productos naturales (QPN), del Departamento de Química de la Universidad del Cauca.

7.7. Proceso de síntesis de las sales enantiómericas de dibromuro de difeniletildiamonio (DFEDA- Br_2)

Para llevar a cabo la síntesis de las sales enantiómericas de DFEDA, a partir de compuestos de fácil acceso se dividen las reacciones en cinco etapas consecutivas, donde en cada una de ellas el calentamiento se llevará a cabo, bajo radiación de microondas, en las cuales se pretende variar la potencia, el tiempo de reacción y si es el caso disminuir la cantidad de disolvente: Los productos en cada etapa se describirán de la siguiente manera; etapa 1: Hidrobenzamida (**HB**); etapa 2: (+/-)-isoamarina racémica (**+/-**)-(IS); etapa 3: (S)-(+)-mandelato de (R,R)-(+)-isoamarina (**+**)-M1a; (R)-(-)-mandelato de (S,S)-(-)-isoamarina (**-**)-M1b; (R,R)-(+)-isoamarina (**+**)-ISa; (S,S)-(-)-Isoamarina (**-**)-ISb; etapa 4: (R,R)-(-)-N'-acetil-N'-benzoil-1,2-difeniletildiamina (**-**)-DDa; (S,S)-(+)-N'-acetil-N'-benzoil-1,2-difeniletildiamina (**+**)-DDb; etapa 5: Dibromuro de (R,R)-(+)-1,2-difeniletildiamonio (**+**)-BDa; Dibromuro de (S,S)-(-)-1,2-difeniletildiamonio (**-**)-BDb. A continuación se describe cada una de estas etapas:

7.7.1. Etapa 1. Síntesis de HB



Esquema 27. Reacción para la síntesis de HB

Se obtiene la hidrobenzamida (HB), siguiendo la metodología propuesta por Kaboudin y Cortés, con algunas modificaciones, donde se procede a mezclar en una relación 1:2 v/v, 1 mL benzaldehído (previamente destilado), 2 mL NH_4OH al 30 % y además como buffer 0.47 mmol de NH_4Cl , [44] en un balón de 50 mL que contiene previamente 2 mL isopropanol como disolvente. Se lleva el balón al equipo de microondas modificado, sometiendo la solución a radiación de microondas con una potencia de 70 W. Se realizaron 4 ensayos variando los tiempos de reacción (1, 5, 10 y 20 min). Luego de terminar el calentamiento de la reacción, se deja enfriar a temperatura ambiente durante 20 min, hasta que se forme un precipitado, se filtra y se lava con suficiente agua a 50 °C (≈ 1 L). El producto obtenido se recrystalizó en ciclohexano y posteriormente se secó en horno a una temperatura de 75 °C por 12 h. [4]

Después de obtener las mejores condiciones de reacción, para la síntesis de HB, se realizaron pruebas adicionales, logrando disminuir tanto el volumen de isopropanol como NH_4OH al 30 % a una cantidad de 1 mL cada uno.

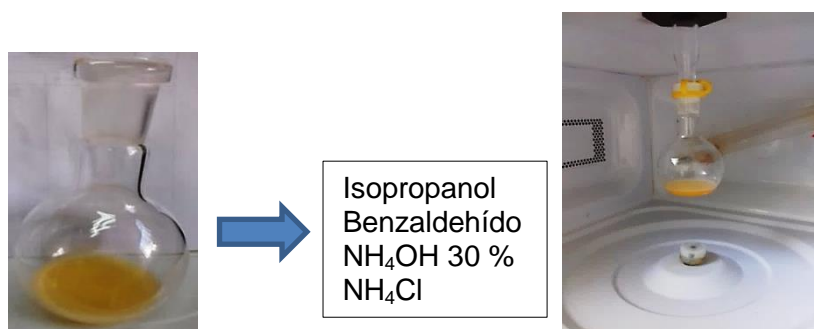


Figura 6. Montaje para la síntesis de HB

7.7.1.1. Cromatografía de capa fina (CCF) para HB

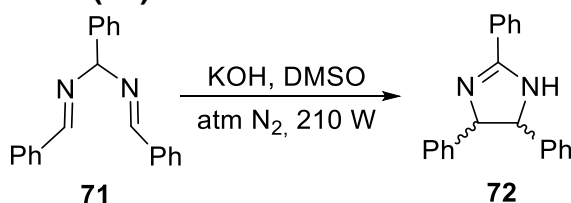
Se realizó CCF, tomando un poco del compuesto obtenido de la reacción y comparándola con una muestra de HB previamente caracterizada. Las muestras fueron disueltas en etanol y se aplicaron en la base de la placa cromatográfica. Para la separación se utilizó como eluyente una mezcla de acetato de etilo/isooctano en relación 1/9. Posteriormente se reveló con lámpara Ultravioleta.

7.7.1.2. Caracterización del producto de la etapa 1: HB

La HB recrystalizada, se almacenó en un frasco ámbar y se guardó dentro de un desecador con sílice; se llevó a cabo la caracterización física (punto de fusión y color). La prueba de solubilidad fue cuantitativa, utilizando disolventes con

polaridades distintas. Para esta prueba, se pesó 0.1 g de HB dentro de un beaker de 20 mL y se procedió a adicionar cantidades de 0.5 mL de disolvente hasta completar 10 mL o hasta que haya solubilidad completa de la HB. En los casos en que no se solubilizó la HB una vez adicionado los 10 mL, se procedió a filtrar el compuesto para hallar la diferencia con respecto al peso inicial y de esta manera hallar el valor de solubilidad de la HB. Este procedimiento se repitió para cada uno de los disolventes. Por otra parte, también se realizó caracterización espectroscópica como IR, UV-vis.

7.7.2. Etapa 2. Síntesis de (+/-)-IS



Esquema 28. Reacción para la síntesis de (+/-)-IS.

Se utilizó la metodología seguida por Mistryukov y Cortés, con algunas modificaciones, donde se adicionó 3.36 mmol de HB, 0.47 mmol de KOH y 2.5 mL de DMSO (previamente secado por criogenización), en un sistema cerrado con atmosfera de nitrógeno. [4, 31] La mezcla resultante se introduce en el microondas y se procede a aplicar calentamiento con dos potencias distintas de forma consecutiva. Una de 70 W seguida por una de 210 W. En cada calentamiento se varió los tiempos de reacción, con el fin de encontrar un valor óptimo de la reacción global. Una vez terminada la reacción, la mezcla resultante se metió a un Baño María a 80 °C. A la anterior mezcla se le adiciona, lentamente 3 mL de etanol y 3 mL de hidróxido de amonio al 30%. El precipitado formado, se separó mediante filtración y se lavó con agua caliente (94 °C, ≈1 L). También se realizaron experimentos en los que se utilizó la potencia de 210 W para el calentamiento, variando los tiempos de reacción (5 y 10 min). Además, se realizó otro experimento con el fin de disminuir la cantidad de disolvente. Esto, de acuerdo a los valores óptimos encontrados de potencia y tiempo.

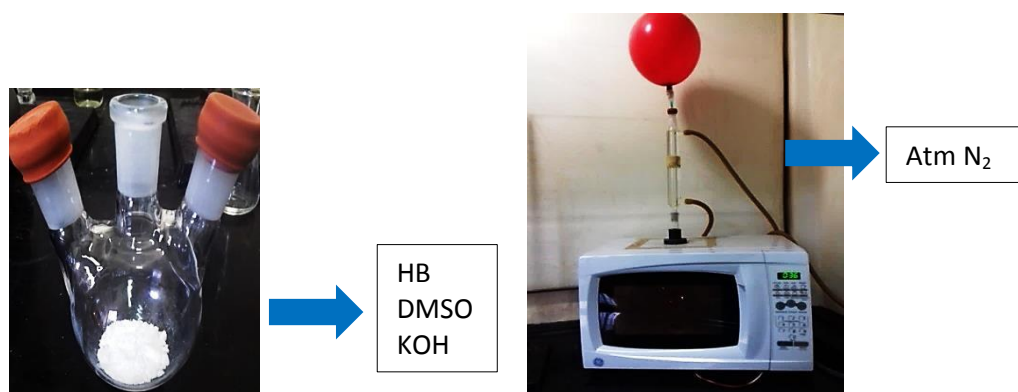


Figura 7. Montaje realizado para la síntesis de (+/-)-IS.

Se realizó CCF, para el monitoreo de la reacción tomando un poco del compuesto obtenido disolviéndolo en cloroformo y comparándola con una muestra de (+/-)-IS

previamente caracterizada. Utilizando una mezcla de elución acetona/isooctano (8.5/1.5) y revelando con lámpara de Uv-vis.

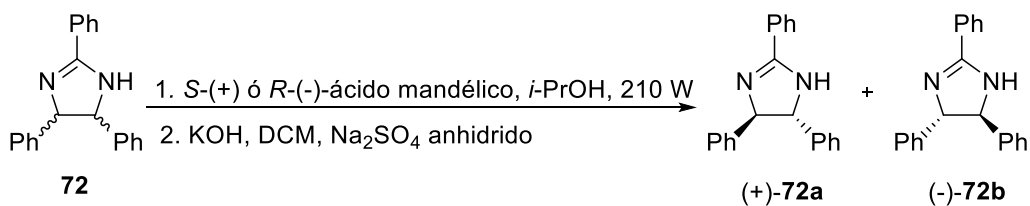
7.7.2.2. Cristalización selectiva

El producto obtenido, de acuerdo a las placas realizadas se encuentra de manera impura, por la presencia de dos sustancias más. Para la purificación de esta se realizó el siguiente proceso: se adicionó lentamente 1.0 g de la mezcla impura a 40 mL de acetato de etilo caliente, contenidos en un beaker de 100 mL. Luego de un tiempo el compuesto mayoritario empieza a cristalizarse y los demás compuestos quedan en la solución madre. Los cristales formados fueron recolectados y lavados con acetato de etilo frío. Una vez terminado el proceso de purificación, se verificó la pureza de la sustancia por CCF, utilizando como eluyente: acetona/isooctano 8.5/1.5 y se revelando con lámpara de Uv-Vis.

7.7.2.3. Caracterización del producto de la Etapa 2: (+/-)-IS

Una vez obtenido el compuesto de la etapa 2 recristalizado y purificado, se llevó a cabo la caracterización física y espectroscópica de estos, de igual manera que en el apartado 7.7.1.2.

7.7.3. Etapa 3. Resolución de enantiómeros de (+/-)-IS.



Esquema 29. Obtención de (+)-ISa y (-)-ISb, mediante 1) resolución óptica fraccional. 2) desalinización.

Para obtener los isómeros de isoamarina se utilizó la metodología propuesta por Braddock y Cortés, en la cual se realizaron dos reacciones consecutivas, con lo que se obtienen diastereómeros (mandelatos), en la que se utilizan los agentes de resolución del ácido mandélico (AM), en sus dos formas enantioméricas *S*-(+)-AM y *R*-(-)-AM. En la segunda etapa se realiza la desalinización de estos mandelatos formados. [4, 32- 33]

7.7.3.1. Obtención de (+)-M1a.

En un balón de 50 mL, se adiciono la relación molar 1:1, 3.30 mmol de (+/-)-Isoamarina racémica, 3.30 mmol de *S*-(+)-AM y también se adiciono 10 mL de isopropanol, para después llevarla al equipo de microondas a una potencia de 210 W, durante un tiempo variado de (10, 20 y 30 min). Una vez interrumpido el calentamiento por microondas, se deja enfriar la solución a temperatura ambiente, con lo que se observa la formación de cristales blancos, los cuales son filtrados, lavados y secados. Estos cristales son recristalizados en isopropanol, para obtener el *S*-(+)-mandelato de *R,R*-(+)-Isoamarina puro. Nuevamente se filtran y se secan a

una temperatura de 100 °C, durante 12 h. Los filtrados obtenidos del reflujo y la recristalización se unen para ser utilizados en el apartado siguiente 7.7.3.2.

7.7.3.2. Obtención de (-)-MIb.

Los filtrados del apartado 7.7.3.1 se concentraron a un volumen de 10 mL, para ser tratados en un proceso de desalinización con una solución de NaOH 4%, realizándose en un embudo de separación, 3 extracciones con 10 mL de diclorometano cada una. Luego se concentra la solución anterior hasta sequedad, para después recristalizar el producto en acetato de etilo. Posteriormente se filtró, se lavó con acetato de etilo frío y se secó en horno a 100 °C durante 12 h.

Una vez seco el compuesto, se realizó una mezcla equimolar de los cristales de (+/-)-IS con *R*-(-)-AM en un balón de 50 mL, agregando 10 mL de isopropanol y realizando el procedimiento del apartado 7.7.3.1. Con lo que se obtiene el *R*-(-)-mandelato de *S,S*-(-)-Isoamarina **(-)-MIb**, los filtrados de esta etapa se desecharon.

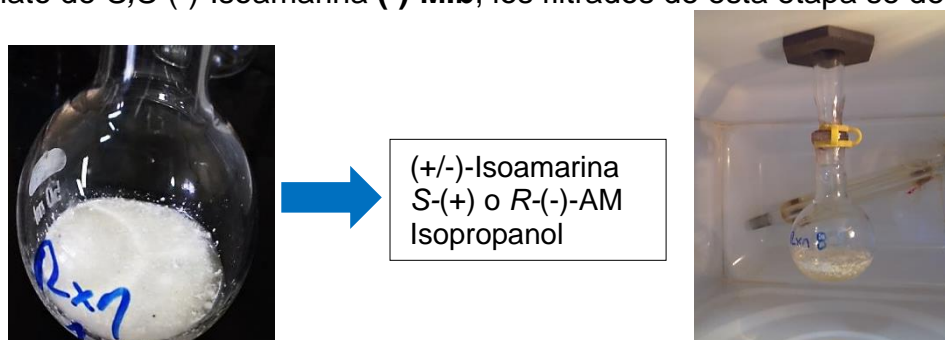


Figura 8. Montaje para la resolución óptica fraccional de (+/-)-IS.

7.7.3.3. Desalinización de (+)-MIa y (-)-MIb.

Se realizó la desalinización de los mandelatos diastereoméricos, para la obtención de los enantiómeros de la isoamarina. Para ello se adicionaron 2.22 mmol de mandelato, 10 mL de diclorometano en un beaker de 50 mL y posteriormente se adicionó, 10 mL de una solución de NaOH 4%, agitando lentamente la reacción durante 5 min. Esta solución se separa con ayuda de un embudo de decantación de 100 mL, la fase orgánica se recoge en un beaker de 100 mL y a la fase acuosa se le realizó tres extracciones con 10 mL de diclorometano cada una. Luego se reúnen todas las fases orgánicas y se le adiciona Na₂SO₄ anhídrido, hasta que desaparezca la turbidez, después se decantó la solución y se procedió a concentrar hasta sequedad, el sólido obtenido se recristalizó, se filtró, se lavó con acetato de etilo frío y se seca en el horno durante 12 h a 100 °C. Con lo que se obtienen los enantiómeros (+)-ISa y (-)-ISb.

7.7.3.4. Cromatografía de capa fina (CCF) para mandelatos de isoamarina

Se realizó CCF, para el monitoreo de la reacción tomando un poco del compuesto obtenido disolviéndolo en etanol y comparándola con una muestra de mandelato de isoamarina previamente caracterizada. Utilizando una mezcla de elución acetato de cloroformo/NH₄OH (9/1) y revelándola con lámpara de Uv-vis.

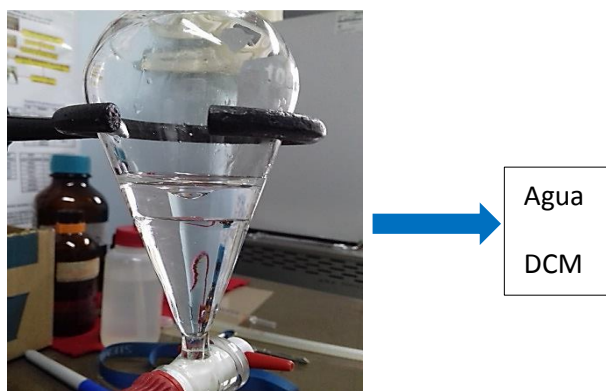
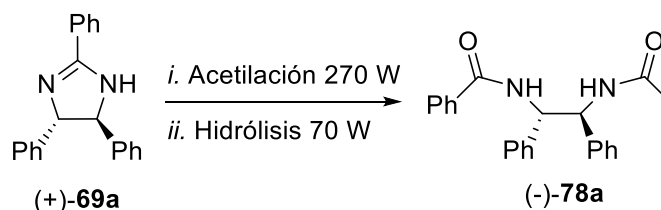


Figura 9. Separación fases orgánica y acuosa de los enantiómeros (+)-ISa y (-)-ISb.

7.7.3.5. Caracterización de los productos de la etapa 3: (+)-MIa, (-)-MIb, (+)-ISa y (-)-ISb.

Una vez obtenido cada uno de los compuestos de la etapa 3 recristalizados, se llevaron a cabo la caracterización espectroscopica de igual manera que en el apartado 7.7.1.2. Además a estos, se les realizó análisis por polarimetría.

7.7.4. Etapa 4. Síntesis de (-)-(DDa) y (+)-(DDb).



Esquema 30. Síntesis de (*R,R*)-(-)-*N'*-acetil-*N'*-benzoil-DFEDA, por medio de una acetilación e hidrólisis.

7.7.4.1. Acetilación de (+)-ISa

Se pesó 1.68 mmol del enantiómero (+)-ISa, el cual se adicionó en un balón de 50 mL, con 0.51 mmol de CH₃COONa y 6.75 mL de anhídrido acético, se llevó al equipo de microondas, donde se realizan ensayos con potencias de 140 y 210 W, en tiempos variados de 5, 10 y 20 min. Después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. También se realizaron ensayos utilizando las mejores condiciones de reacción obtenidas anteriormente, con el fin de disminuir el disolvente.

7.7.4.2. Hidrólisis de (+)-ISa para generar la diamida enantiómerica (-)-DDa

Al compuesto del apartado 7.7.4.1 se le adicionó 1.5 mL de H₂O y 0,15 mL de HCl concentrado, adicionando a la mezcla lentamente. La solución resultante se lleva al equipo de microondas para realizar ensayos con potencias de 70 y 140 W, en tiempos diferente de 5, 10 y 20 min. Luego de este proceso, se le adicionó 15 mL de H₂O fría, con lo que se produce un sólido de color blanco, el cual se filtra con suficiente agua caliente, para a continuación secarla en el horno a 100 °C durante 12

h. Después el compuesto se recrystalizó en metanol, con lo que se obtiene la diamida (-)-DDa.

Para la síntesis de estas diamidas, se realizaron dos reacciones consecutivas, primero una acetilación, para formar la *N*-acetilamidina y segundo reacción una hidrólisis, para formar la diamida correspondiente (ver esquema 30). [4]

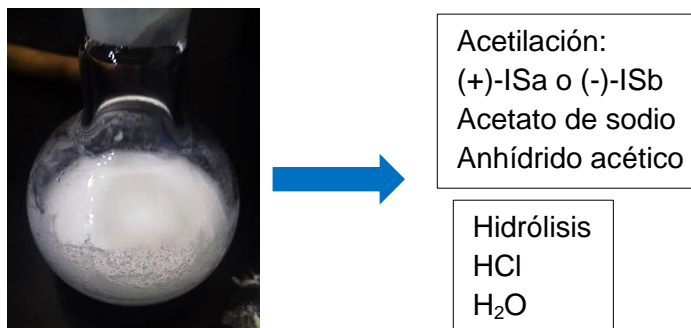


Figura 10. Formación de sólido blanco al obtener la diamina (-)-DDa.

7.7.4.3. Síntesis de la diamida enantiómerica (+)-DDb

Para sintetizar la diamida en su forma (*S,S*)-(+)- *N'*-acetil-*N'*-benzoil-DFEDA (+)-DDb, se realizó procedimientos de los apartados 7.7.4.1 y 7.7.4.2, utilizando como reactivo de partida (-)-ISb.

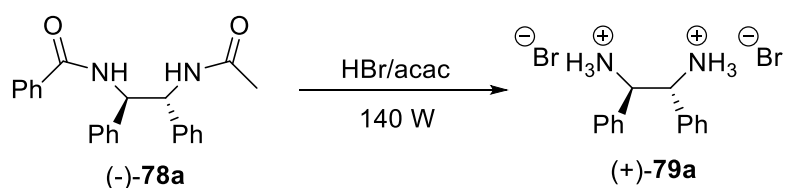
7.7.4.4. Cromatografía de capa fina (CCF) para las diamidas

La pureza de las diamidas obtenidas fue verificada por CCF comparando los R_f con una muestra de diamida previamente caracterizada. Las sustancias se disolvieron en etanol y se aplicó una alícuota en la base de una placa cromatografica. El eluyente utilizado fue una mezcla de CH₂Cl₂/NH₄OH 30 % en una relación (9/1). Como revelador se utilizó la lámpara Ultravioleta.

7.7.4.5. Caracterización de los productos de la etapa 4: (-)-DDa y (+)-DDb.

Una vez obtenido cada uno de los compuestos de la etapa 4 recrystalizados, se llevaron a cabo las caracterización espectroscopica de igual manera que en el apartado 7.7.1.2, para los compuestos (-)-DDa y (+)-DDb. Además a estos se les realizó análisis por polarimetría.

7.7.5. Etapa 5. Síntesis de la sales enantiómericas (+)-BDa y (-)-BDb.



Esquema 31. Síntesis de dibromuro de (*R,R*)-(+)-1,2-difeniletildiamonio.

7.7.5.1. Hidrólisis ácida de la diamida (-)-DDa para formar la sal enantiomérica (+)-BDa

Se pesó 1.40 mmol de (-)-DDa, en un balón de 50 mL y se adicionaron 12 mL de una mezcla de HBr concentrado y ácido acético glacial (acac) en una relación 3:1 respectivamente. [4] la mezcla resultante se introdujo en el equipo de microondas para realizar ensayos bajo potencias de 70 y 140 W, con tiempos variados de 60, 90, 105 y 120 min.



Figura 11. Montaje para síntesis de (+)-BDa

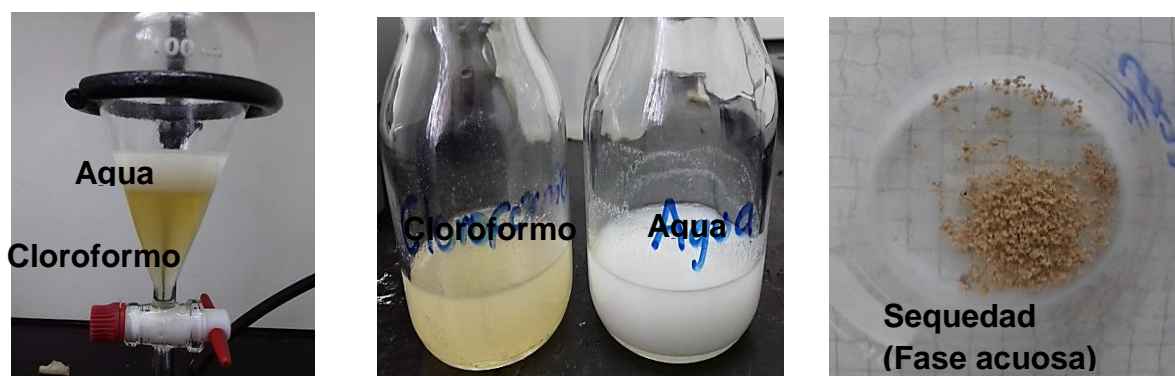


Figura 12. Purificación de la sal enantiomérica (+)-BDa.

Luego se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agregó 10 mL de H₂O. Posteriormente a la mezcla resultante se le realizaron extracciones con 10 mL de cloroformo (tres veces) y se separó con ayuda de un embudo de 100 mL. La fase acuosa se recolectó y se concentró hasta sequedad, el sólido obtenido es recristalizado en acetona para su posterior caracterización.

7.7.5.2. Síntesis de la sal enantiomérica (-)-BDb

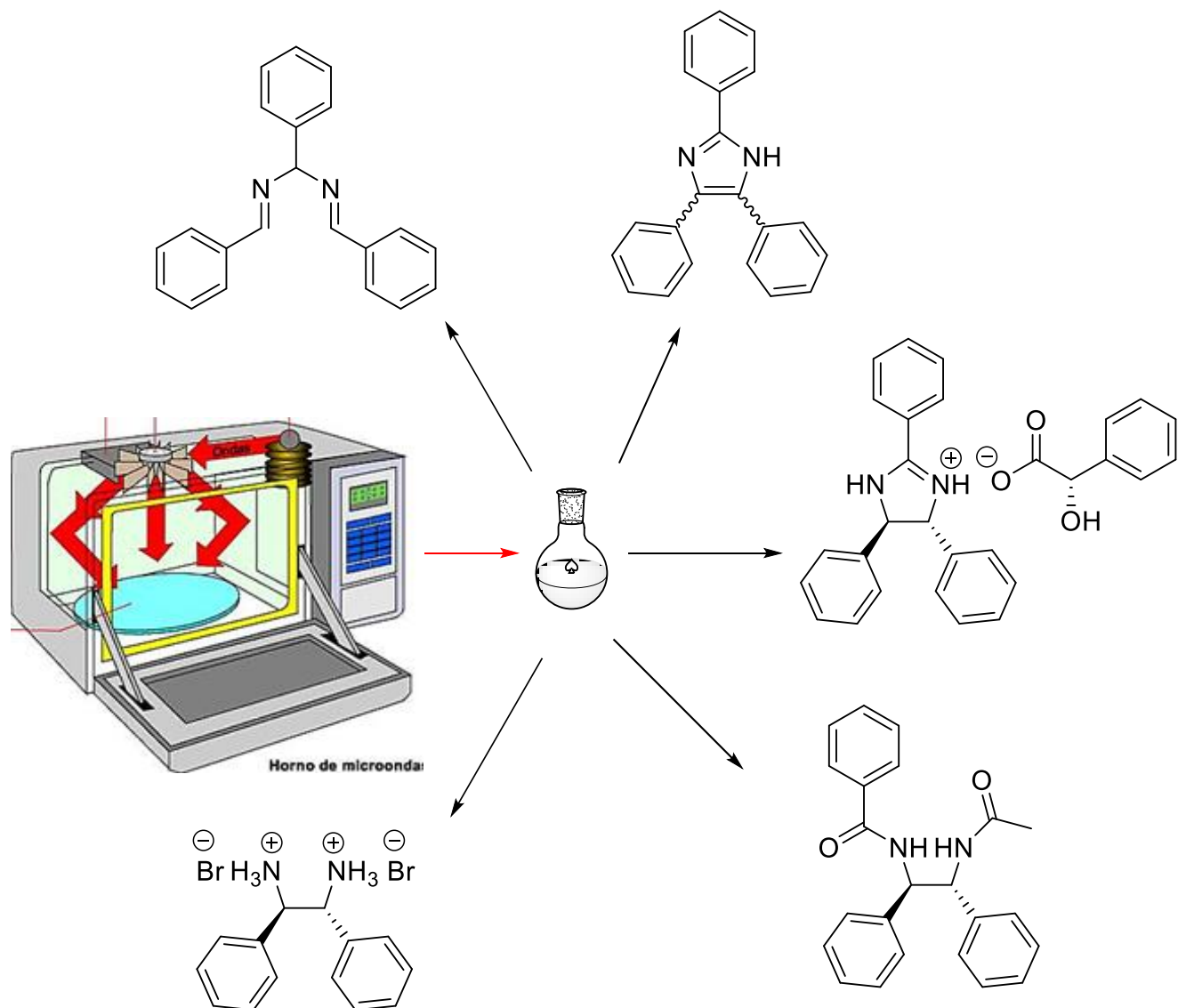
Para sintetizar la sal de dibromuro de (S,S)-(-)-1,2-difeniletildiamonio, se procedió a repetir el procedimiento del apartado 7.7.5.1, utilizando como reactivo de partida (+)-DDb.

7.7.5.3. Caracterización de los productos de la etapa 5: (+)-BDa y (-)-BDb.

Una vez recristalizado las sales de (+)-BDa y (-)-BDb, se llevó a cabo la caracterización física (punto de fusión, solubilidad, color), espectroscópica (IR, UV-vis, RMN: ^1H , ^{13}C (normal, DEPT 135, COSY, HSQC y HMBC) y de polarimetría.

7.8. Análisis estadístico

Para analizar los datos obtenidos en cada una de las etapas de reacción, se utiliza el programa estadístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Statistics 23 Comand, desarrollado por IBM (USA), dentro del cual se realizaron las pruebas de normalidad, las pruebas paramétricas paramétricas y no paramétricas.



CAPÍTULO 4 RESULTADOS Y ANÁLISIS

8. RESULTADOS Y ANÁLISIS:

8.1. Proceso de la síntesis de las sales enantiómericas de DFEDA- Br₂.

8.1.1. Etapa 1. Síntesis de HB

De acuerdo a lo reportado en la literatura, la síntesis de la hidrobenzamida, se puede llevar a cabo con benzaldehído, hidróxido de amonio (NH₄OH) acuoso, isopropanol como disolvente [4] y cloruro de amonio (NH₄Cl), para la formación de una solución buffer [45]. Teniendo en cuenta esto, se utilizaron las condiciones óptimas de reacción realizadas por Cortes (2015), pero empleando como método de calentamiento la radiación de microondas a una potencia de 70 W, variando el tiempo de reacción para obtener las mejores condiciones de la síntesis asistida por microondas.

En la tabla 1, se reportan los promedios de los rendimientos obtenidos de la síntesis de 71 teniendo constante las condiciones de reacción del apartado 7.7.1, utilizando una potencia de 70 W. Esta potencia fue utilizada, debido a que a potencias mayores el amoniaco presente en la reacción, se evapora rápidamente, siendo no conveniente para la reacción. Además, como no es posible realizar el monitoreo de la reacción por CCF, debido a que tanto el reactivo (benzaldehído) como el producto (HB), presentan los mismos valores de desplazamiento en placa, se llevó a cabo la síntesis de HB variando el tiempo de reacción (1, 5, 10 y 20 min), para obtener de manera óptima, las mejores conversiones del producto. El análisis se realizó por triplicado para obtener mejor reproducibilidad.

Tabla 1. Resultados de porcentaje de conversión de HB.

Potencia (W)	Tiempo (min)	Rendimiento (%) ± s (%CV)
70	1	85.64 ± 0.02 (0.24)
	5	93.06 ± 0.16 (0.17)
	10	92.85 ± 1.56 (1.68)
	20	82.33 ± 3.82 (4.63)
	5*	93.57 ± 0.29 (0.17)*

*s (desviación estándar), %CV (% Coeficiente de variación)

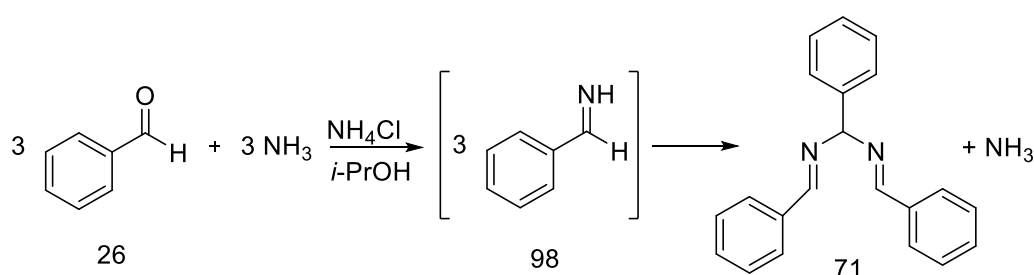
*Disminuyendo a 1 mL los reactivos isopropanol y NH₄OH

De acuerdo a los resultados de la tabla 1, como se aplica una potencia constante para todos los ensayos de 70 W, se observa que en un tiempo de 1 min, se obtiene una conversión de 85.65%, pero para obtener el precipitado en esta reacción es necesario que transcurran 2 h a temperatura ambiente, esto se debe a que la solución no alcanza un calentamiento óptimo en este tiempo de reacción, por lo que se necesita un tiempo más prolongado, para conseguir que el producto deseado se forme. Al realizar las reacciones a 5 y 10 min de calentamiento por ciclos, se obtienen conversiones de 93.06 y 92.85% respectivamente, los cuales son valores cercanos entre sí. Al aumentar el tiempo de calentamiento a 20 min, se disminuye el rendimiento, obteniendo un 82.33% de conversión, esto se debe que al aumentar la temperatura, existe posiblemente una reversión del producto formado hacia la formación de benzaldehído, produciendo el descenso en el rendimiento de HB.

Teniendo en cuenta los resultados óptimos de acuerdo a los tiempos de reacción anteriores de entre 1-20 min, se procedió a realizar un ensayo adicional con una potencia de 70 W a 5 min de calentamiento por ciclo, pero disminuyendo las cantidades de isopropanol, hidróxido amonio y cloruro de amonio a la mitad. Se encuentra que se puede obtener un excelente rendimiento, disminuyendo las cantidades de reactivos y solventes para la reacción.

Un análisis más confiable de los porcentajes de la conversión de 71, fue realizado con el programa estadístico SPSS 23, teniendo en cuenta las condiciones utilizadas en la síntesis. En primer lugar se asume que todos los resultados obtenidos en la síntesis de 71 no tienen una distribución normal, ya que los resultados obtenidos al aplicar la prueba de normalidad Shapiro Wilk (≤ 50 datos) exhibida en los anexo 1, tabla 25, muestra que no se debe aceptar la hipótesis nula (H_0), debido a que algunos de los P-valores son inferiores a 0.05, además los datos no presentan homogeneidad en la varianza, (ver figura 35), lo que hace necesario aplicar una prueba no paramétrica para ver la diferenciación de las condiciones utilizadas, en este caso la prueba de Kolmogorov-Smirnov (ver tabla 26), anexo 1. Que es un procedimiento de "bondad de ajuste", que permite medir el grado de concordancia existente entre la distribución de un conjunto de datos y una distribución teórica específica. Su objetivo es señalar si los datos provienen de una población que tiene la distribución teórica especificada, es decir, contrasta si las observaciones podrían razonablemente proceder de la distribución especificada. [43] En este caso se comprobó que el nivel de significancia es < 0.05 , concluyendo que la distribución no es normal. Por lo tanto las condiciones óptimas para obtener la HB en un tiempo de 5 min y una potencia de 70 W, obteniendo una conversión del 93.57%.

El compuesto 71 se produce por medio de una reacción que se conoce como condensación, en la cual, el grupo carbonilo del benzaldehído es atacado nucleofílicamente por el amoniaco, que es generado de forma *in situ* en el equilibrio existente entre el hidróxido de amonio y el agua, produciendo como intermediario una base de schiff o benzilimina **98**. Esta se condensa, junto con otras dos moléculas de benziliminas, generando un trímero, siendo el producto de interés.



Esquema 32. Formación de 71.

En la tabla 2, se puede observar las metodologías reportadas por Mistryukov [31] y Cortés [4] para síntesis de HB, en las que se utilizan el método de calentamiento convencional, que comparándolas con la metodología desarrollada en el presente trabajo, en la cual se utiliza como método de calentamiento la radiación de microondas. En lo reportado por Mistryukov [31] que obtiene una conversión de 99% de HB, pero utilizan como solvente THF, el cual es un disolvente que requiere de un tratamiento de secado previo, antes de realizar este tipo de reacciones, además de

ser tóxico para el ambiente por otro lado es necesario que la reacción se realice en seco y por ende deben utilizar amoniaco gaseoso dentro del sistema. En el reporte de Cortés [4], se obtiene 95% de conversión del producto HB, con reactivos de partida económicos, utilizando isopropanol como disolvente, el cual no requiere de tratamiento de secado previo, además para suministrar el amoniaco en la reacción se usa hidróxido de amonio, Teniendo en cuenta esto, se utilizaron las condiciones óptimas de reacción, obtenidas por Cortés como referencia para el desarrollo de este trabajo; logrando disminuir tanto la cantidad de disolvente como el hidróxido de amonio utilizado, obteniendo un 93% de rendimiento en 5 min de reacción por calentamiento de microondas, siendo un tiempo mucho menor comparándolo con los procedimientos de Mistryukovv y Cortes, que superan las 20 h de reacción. Con esto se evidencia que al utilizar la radiación microondas se aporta de forma positiva a este tipo de reacciones, haciéndolas más amigable con el medio ambiente.

Tabla 2. Comparación de metodologías para la síntesis de HB

Autores	Condiciones				% R de HB
	Reactivos	Tiempo	*T° (°C)	*P (W)	
Mistryuko ^[31] (2006)	Benzaldehído 50.7 mL, THF 50 mL, atm NH ₃	20 h	20	-----	99
Cortés ^[4] (2015)	Benzaldehído 7 mL, NH ₄ OH 30 % 14 mL, isopropanol 15.5 mL, NH ₄ Cl 0.5 g.	24 h	24	-----	95
Gurrute (2018)	Benzaldehído 1 mL, NH ₄ OH 1 mL, isopropanol 1 mL, NH ₄ Cl 0.025 g.	5 min	35 - 40	70	93

*T°=Temperatura, P=Potencia, % R=Porcentaje de rendimiento

Como se observa en la figura 13, antes de iniciar la reacción, la solución es de un color amarillento fuerte, luego durante la radiación de microondas se torna incolora y después de permanecer un tiempo a temperatura ambiente se forman el precipitado, el cual se recrystaliza en ciclohexano, generando cristales de un tono blanco.



Figura 13. Pasos en la síntesis de HB a) solución inicial b) formación de precipitado c) recrystalización.

El compuesto blanco recrystalizado obtenido y codificado como HB, se comparó por CCF, frente a una muestra de HB previamente sintetizada y caracterizada por Cortés (HBc). De acuerdo Al Rf, se observa que el compuesto HB, presenta el mismo valor de Rf (0.28), que el compuesto tomado como patrón HBc (Rf: 0.28), no solo

garantizándonos la formación de la hidrobenzamida sino mostrándonos la pureza de este. (ver figura 14)

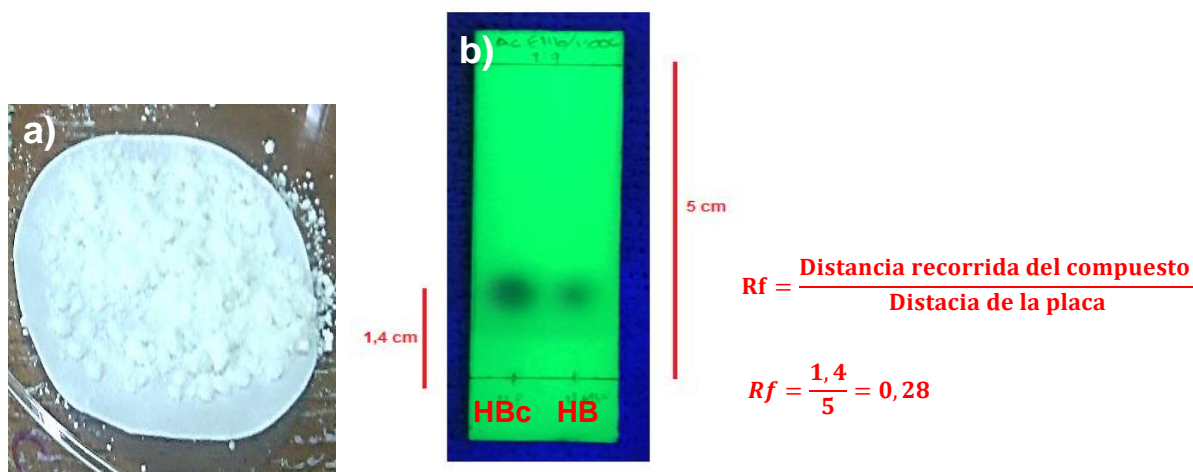
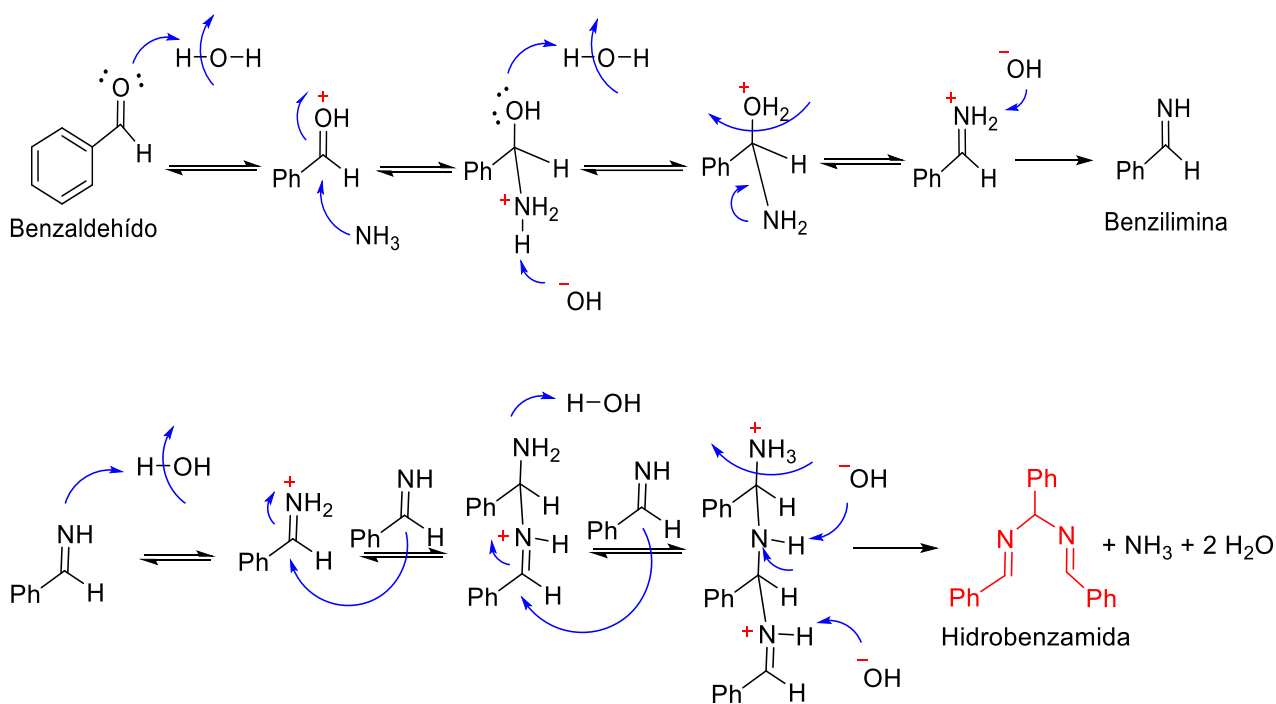


Figura 14. a) Cristales de HB b) CCF de HBc y HB (acetato de etilo/isooctano en reacción 1/9)

Al realizar las pruebas para obtener el punto de fusión del compuesto recristalizado de HB, se hace un triplicado en un rango de temperaturas de 80 a 110 °C, programados en el fusiómetro, obteniendo como resultado un rango promedio de fusión de (102,5 - 104,5 °C), el cual concuerda con lo reportado en la literatura por Cortés que es de (103 - 106 °C). [4]

Los valores de solubilidad de HB con cada disolvente utilizado, se reportan en el tabla 35, anexo 6, con lo que se observa que el compuesto es muy soluble en el disolvente acetato de etilo, con un valor de solubilidad de 1.0×10^{-2} g/mL y fue insoluble en agua, lo cual concuerda con los datos de solubilidad cualitativos reportados por Cortés. [4]

El mecanismo de la reacción propuesto por Cortés [4] y Lindquist [45], se presenta en el esquema 33; en primer lugar se da la protonación del grupo carbonilo perteneciente al aldehído por medio de una molécula de agua, aumentando el carácter positivo sobre este carbono, permitiendo así el ataque nucleofílico por parte del amoníaco, luego ocurre un reordenamiento de la molécula, generando un grupo amino cargado positivamente, luego un grupo hidroxilo sustrae este protón y por un movimiento de cargas en el compuesto, se obtiene un grupo hidroxilo protonado el cual es un buen grupo saliente provocando la pérdida de agua y la formación de una imina protonada, finalmente se libera el protón produciendo la molécula de benzilimina. Después ocurren dos procesos de condensación consecutiva con otras moléculas del mismo compuesto, por medio de los grupos iminos presentes, obteniendo el trímero "hidrobenzamida".



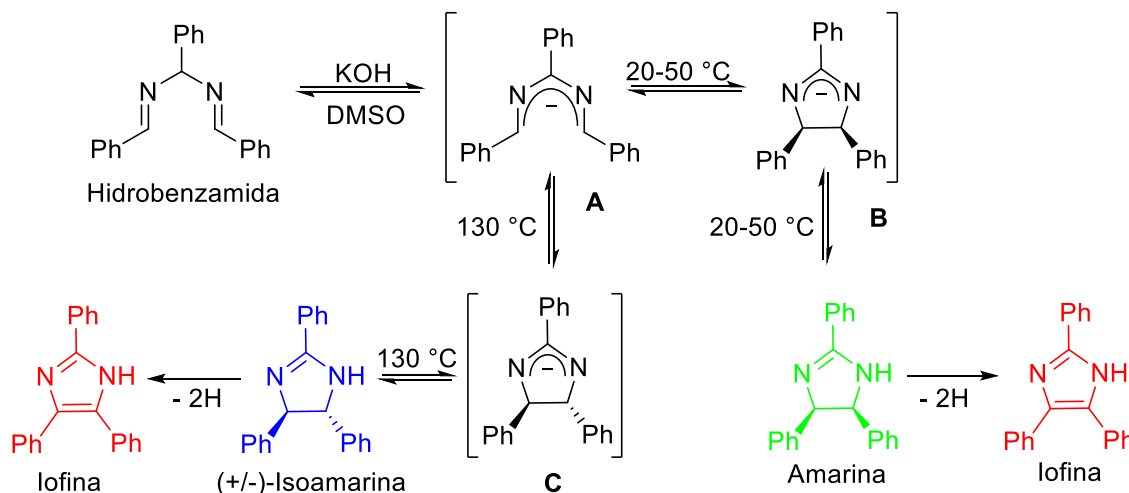
Esquema 33. Mecanismo de reacción para la síntesis de la HB. [4, 45]

8.1.2. Etapa 2. Síntesis de (+/-)-IS

Como se puede ver en el esquema 34; en la síntesis de (+/-)-IS, se producen otros dos compuestos, los cuales son evidenciados por CCF. En la figura 15b, se muestra la placa donde se utilizan como referencia o patrones de isomarina (**ISc**) y lofina (**Ic**) sintetizados y caracterizados por Cortés (2015), que se comparan con el precipitado de color blanco (**PB**) que se obtiene después de finalizada la reacción asistida por microondas. La separación por CCF, concuerda con las otras manchas pertenecientes a los compuestos puros usados como referencia. En primer lugar la lofina que presenta un R_f de 0.82, lo cual indica que es el de menor polaridad debido a que no es muy afín con la fase estacionaria y también presenta fluorescencia (azul) cuando se revela con la lámpara de Uv-vis a 254 nm; en segundo lugar está la isoamarina que presenta una polaridad intermedia debido al R_f de 0.48 y es la que se ve con mayor intensidad por lo que se puede asumir que se encuentra a mayor concentración, en tercer lugar se observa que la amarina, tiene la mayor polaridad debido a que su R_f es 0.22, esto debido a que es muy afín con la fase estacionaria.

En la síntesis de *trans*-imidazolina (**isomarina**), a partir de 71, con NaOH como base fuerte, atmósfera de nitrógeno (N₂) y un disolvente aprótico como el DMSO, se debe tener especial cuidado en el manejo de la temperatura, debido a que se producen en la solución otros dos compuestos, el isómero *cis*-imidazolina (**amarina**) y el imidazol (**lofina**). Como lo indica Proskurnina [46] y Cortés [4], esto se da por la desprotonación de HB a una temperatura entre 20-50 °C, produciendo el anión transitorio 2,4-diazapentadienilo (**A**), que por medio de un movimiento concertado disrotatorio permite el cierre del anillo, si se mantiene la temperatura de 20 a 50 °C se forma el anión diazaalílico (**B**) que por una protonación produce la amarina y con el aumento la temperatura a 130 °C se produce un anión intermediario (**C**), que genera la isoamarina debido a la estabilidad térmica que esta posee. También le

puede ocurrir otro proceso de oxidación a la amarina e isoamarina formada por lo que se obtiene la lofina, debido a esto se recomienda realizar la reacción en condiciones de atmosfera inerte (N_2). (ver esquema 34).



Esquema 34. Obtención de amarina, isoamarina y lofina.

Para obtener el compuesto de isoamarina (+/-)-IS completamente puro, se realizó un proceso de cristalización selectiva, utilizando como disolvente acetato de etilo y adicionando la mezcla impura PB, logrando así que esta se disuelva cuando se calienta el acetato de etilo, para después dejar enfriar la solución y que los compuestos, amarina e lofina queden disueltos en el acetato de etilo y la (+/-)-IS precipite como un sólido blanco cristalino, presentando porcentajes de recuperación en cada caso > 97%. En la figura 15 c, se muestra el resultado de separación por CCF, tanto para la isoamarina sintetizada y caracterizada por Cortés (2015) (ISc) como para dos productos de cristalización selectiva de PB purificados, corroborándose la presencia de un solo compuesto, según las manchas presentes en la placa con Rf de 0.48. [4, 31]

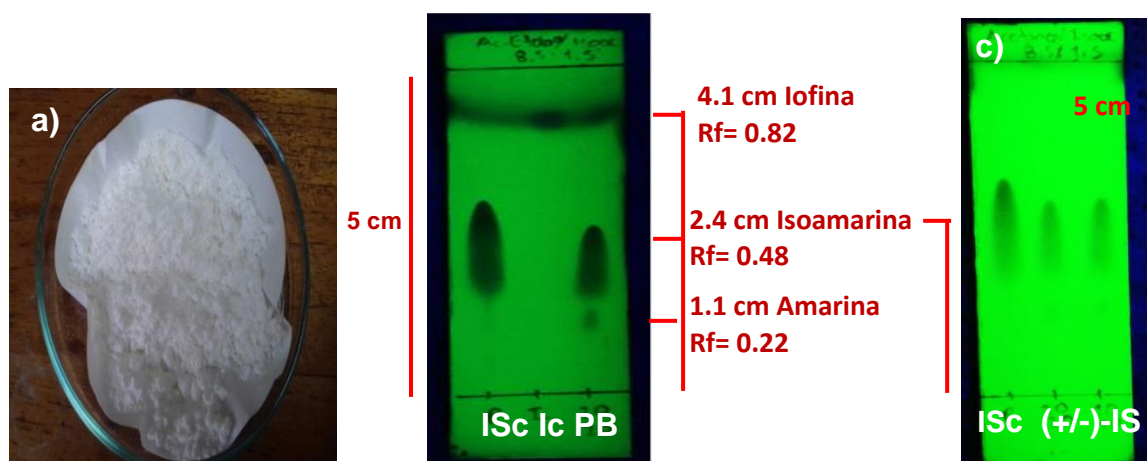


Figura 15. a) (+/-)-IS recrystalizada CCF de b) ISc, Ic y PB c) ISc y (+/-)-IS

De acuerdo a la síntesis de (+/-)-IS reportado por Mistryukov [31] y Cortes [6], se deben realizar la síntesis en dos pasos consecutivos, variando tanto la temperatura como los tiempos de reacción. Teniendo en cuenta esto, inicialmente se decidió realizar las reacciones, en las mismas condiciones de los autores anteriores, pero

asistida por radiación microondas y por triplicado (ver tabla 3). En los ensayos del 1 al 3, se realizó la síntesis inicialmente a 70 W y posteriormente a 210 W, variando los tiempos de reacción, en las dos etapas de calentamiento en 5, 10 y 20 min, obteniendo porcentajes de rendimientos cercanos al 96.40 %, deduciendo que la reacción se puede llevar a cabo para las dos etapas en 5 minutos de calentamiento.

Al obtener buenos resultados en los primeros ensayos, se decidió modificar la metodología, utilizando sólo una etapa de calentamiento a 210 W de potencia y variando los tiempos de reacción entre 5, 10 y 20 min, observando que en el ensayo 4, el rendimiento es mayor (97.15%), que en el ensayo 5 (96.32%), posiblemente debido a reversión del producto por el calentamiento tan alto dentro del sistema al aumentar el tiempo de reacción. Por último se realizó el ensayo 6, teniendo en cuenta las condiciones del ensayo 4, pero disminuyendo las cantidades del disolvente DMSO a 1 mL, generando una conversión del 99.02%.

Tabla 3. Resultados de porcentaje de conversión de (+/-)-IS.

Numero de ensayo	Tiempo (min)		Potencia (W)		Rendimiento (%) \pm S (%CV)*
	I	II	I	II	
1	5	5	70	210	96.45 \pm 1.87 (1.93)
2	10	10	70	210	96.41 \pm 1.11 (1.15)
3	20	20	70	210	96.38 \pm 0.23 (0.24)
	I		I		
4	5		210		97.15 \pm 0.47 (0.49)
5	10		210		96.32 \pm 0.12 (0.12)
6"	5		210		99.02 \pm 0.34 (0.34)

* s (desviación estándar), % CV (% Coeficiente de variación)

I (Primera etapa), II (Segunda etapa)

"Disminuyendo disolvente

Un análisis más confiable de los porcentajes de la conversión de la (+/-)-IS, fue realizado con el programa estadístico SPSS 23, teniendo en cuenta las condiciones utilizadas en la síntesis. En primer lugar se asume que todos los resultados obtenidos en la síntesis de (+/-)-IS no tienen una distribución normal, ya que los resultados obtenidos al aplicar la prueba de normalidad Shapiro Wilk (< 50 datos) exhibida en la tabla 27, anexo 2, muestra que no se debe aceptar la hipótesis nula H_0 , debido a que algunos de los P-valores son inferiores a 0.05, además los datos no presentan homogeneidad en la varianza, (ver figura 36), anexo 2, lo que hace necesario aplicar una prueba no paramétrica para ver la diferenciación de las condiciones utilizadas, en este caso la prueba de Kolmogorov-Smirnov (ver tabla 28), anexo 2. En este caso el nivel de significancia es < 0.05, concluyendo que la distribución no es normal. [43] Por lo tanto las condiciones óptimas para obtener la (+/-)-IS, fueron un volumen de disolvente de 1 mL de DMSO, un tiempo de 5 min, una potencia de 210 W, con lo que se obtiene una conversión del 99.02%.

Tabla 4. Comparación de metodologías para la síntesis de (+/-)-IS

Autores	Condiciones				% R de (+/-)-IS
	Reactivos	Tiempo	*T° (°C)	*P (W)	
Bailar ^[27] (1959)	1) HB 1422 g, benceno 316 mL. 2) Amarina 1161 g, NaOH 250 g, agua 150 mL, dietilenglicol 790 mL, acac 570 g, etanol 2.5 L, NH ₄ OH 30% exceso	1) 5 h 2) 45 min	1) 130 2) 155	—	66
Mistryukov ^[31] (2002)	HB 16.5 g, NaOH 0.3 g, DMSO 25 mL, atm de Argón, etanol 30 mL, NH ₄ OH 30 mL,	1) 1 h 2) 3 h	1) 50 2) 130	—	90
Braddock ^[32] (2006)	1) HB 54 g, tolueno 500 mL, Na ₂ CO ₃ 250 mL, salmuera 250 mL. 2) Amarina 42 g, agua 6 mL, dietilenglicol 35 mL, NaOH 9 g, acac 25 mL, etanol 125 mL.	1) 1 h 2) 45 min	1) 25 2) 155	—	70
Cortés ^[4] (2015)	HB 2 g, NaOH 0.036 g, DMSO 5 mL, atm N ₂ , Etanol 3 mL, NH ₄ OH 3 mL.	1) 2 h 2) 4 h	1) 50 2) 130	—	95
Gurrute (2018)	HB 1 g, KOH 0.036 g, DMSO 1 mL, atm N ₂ , Etanol 3 mL, NH ₄ OH 3 mL.	1) 5 min	1) 120-130	270	99

*T°=Temperatura, P=Potencia, % R=Porcentaje de rendimiento

1) (Primera etapa de reacción) y 2) (Segunda etapa de reacción)

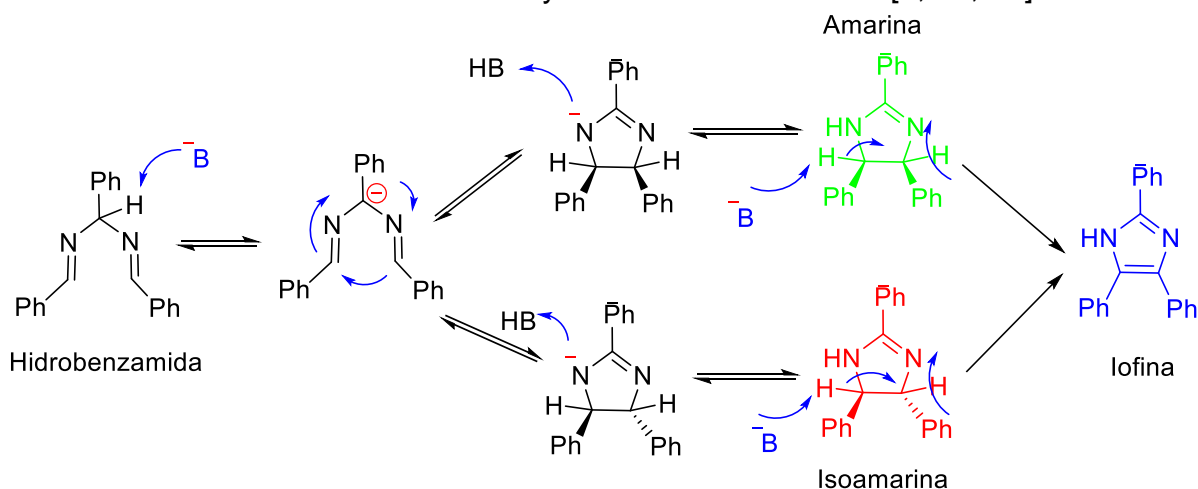
En la tabla 4, se encuentran diferentes metodologías reportadas, Bailar [47], Mistryukov [31], Braddock [32] y Cortés [4], para la síntesis de (+/-)-IS, que se caracterizan por utilizar la forma de calentamiento convencional, las cuales se comparan con lo que se desarrolló en el presente trabajo, en el que se utiliza la radiación de microondas como método de calentamiento. Bailar y Braddock, obtienen conversiones del racémato de isoamarina de 66 y 70% respectivamente, partiendo de la HB pero para obtener la (+/-)-IS completamente pura, estos autores utilizan dos etapas de reacción, en las cuales primero se realiza la síntesis de Amarina y luego partiendo de este compuesto obtienen la (+/-)-IS. La cual no es conveniente debido a que consumen más reactivos. Mistryukov y Cortés, reportan conversiones de 90 y 95% de (+/-)-IS respectivamente, partiendo de la HB, pero utilizando dos temperaturas de calentamiento, la primera a 50 °C durante un tiempo superior a 1 h y la otra temperatura de 130 °C durante un tiempo superior a 3 h. En el presente trabajo se toman las condiciones propuestas por Cortés, en la cuales se

presenta la mejor conversión de la (+/-)-IS, con lo que se obtiene una conversión de 99%, pero se le realizan diferentes modificaciones entre ellas, la disminución del disolvente DMSO a 1 mL, también se utilizó sólo una temperatura de reacción 130 °C y una potencia de microondas 270 W, durante un tiempo de 5 min. Al comparar la metodología del presente trabajo con las otras reportadas anteriormente se puede ver que se logra disminuir notoriamente el tiempo de reacción, donde se pasa de horas a minutos, también se evita utilizar una segunda temperatura de calentamiento y se disminuye la cantidad del disolvente utilizado. Lo que es muy conveniente para la síntesis orgánica actual, la cual apunta a llevar procesos más afines con el medio ambiente

El punto de fusión del compuesto recristalizado de (+/-)-IS, se realiza por triplicado en un rango de temperaturas de 180 a 210 °C, obteniendo un rango promedio de (201.5 - 203.6 °C), el cual concuerda con lo reportado en el trabajo de Cortés (2015), en el que la forma racémica de la isoamarina tiene un rango de fusión de 199 a 204 °C. [4]

Los valores de solubilidad de (+/-)-IS con cada disolvente utilizado, se reportan en el tabla 36, anexo 7, con lo que se observa que el compuesto es muy soluble en el disolvente cloroformo, con un valor de solubilidad de 4.1×10^{-2} g/mL y fue insoluble en agua, lo cual concuerda con los valores de solubilidad cualitativa de Cortés (2015). [4]

En el esquema 35; se encuentra el mecanismo de reacción para la síntesis de la (+/-)-IS, donde se utiliza una base fuerte como el KOH, el cual abstrae el único protón ácido del grupo metino de la molécula de HB, que se genera un anión el cual sufre una reorganización concertada disrotatoria que provoca el cierre del anillo, quedando un anión cíclico, el cual forma un intermediario que es mucho más básico que el anión hidroxilo por el grupo funcional amidina presente, por lo que sustrae protones del medio de reacción generando la *cis*-imidazolina (amarina) o *trans*-imidazolina (isoamarina). La formación de la lofina, es posiblemente debido a que de alguna forma la amarina o isoamarina son atacadas por la base fuerte, actuando sobre los hidrógenos de los grupo metinos de estos dos compuestos, oxidando las moléculas de imidazolininas, perdiendo 2 átomos de hidrógeno, formando un doble enlace dentro del anillo dándole característica aromática y formando un imidazol. [4, 31, 46]



Esquema 35. Mecanismo de reacción para la síntesis de la (+/-)-IS [4, 31, 46]

8.1.3. Etapa 3. Resolución de enantiómeros de (+/-)-IS

En la tabla 5, se presentan los resultados de la síntesis 72, allí se puede observar que para todos los experimentos de reacción se trabaja con una potencia de 210 W, es necesario variar los tiempos de reacción de 10, 20 y 30 min, debido a que el seguimiento de la reacción por CCF no es efectivo, porque al formarse la sal diastereomérica, esta no presenta un desplazamiento definido en la placa, ya que se queda fuertemente retenido en la sílice. Cuando la mezcla de reacción se le aplica una radiación de microondas durante un tiempo de 10 min, se obtiene una conversión de (+)-M1a y (-)-M1b de 80.09 y 69.18% respectivamente, cuando aumenta a 20 min, se obtiene una conversión de los diastereoisómeros (+)-M1a y (-)-M1b, de 81.53 y 70.36% respectivamente, las cuales permanecen relativamente constante, que los resultados obtenidos a los 10 min de reacción, en un tiempo de 30 min bajo la radiación de microondas decrece notoriamente la conversión de los diastereoisómeros (+)-M1a y (-)-M1b a 73.31 y 63.13% respectivamente, se deduce que al aumentar el tiempo de reacción (superior a 20 min), hay una disminución del rendimiento, posiblemente por una reversión del producto al aumentar el calentamiento de reacción.

Tabla 5. Resultados de porcentaje de conversión de (+)-M1a y (-)-M1b.

Potencia (W)	Tiempo (min)	Rendimiento (%)± S (% CV)	
		(S)-(+)-Mandelato de (R,R)-(+)-Isoamarina (M1a)	(R)-(-)-Mandelato de (S,S)-(-)-Isoamarina (M1b)
210	10	80.09 ± 1.11 (1.39)	69.18 ± 0.70 (1.01)
	20	81.53 ± 0.48 (0.59)	70.36 ± 0.09 (0.13)
	30	73.31 ± 0.36 (0.49)	63.13 ± 0.59 (0.92)

* s (desviación estándar), % CV (% Coeficiente de variación)

Un análisis más confiable de los porcentajes de la conversión de los (+)-M1a y (-)-M1b, fue realizado con el programa estadístico SPSS 23, teniendo en cuenta las condiciones utilizadas en la síntesis. En primer lugar se asume que todos los resultados obtenidos en la síntesis de (+)-M1a y (-)-M1b no tienen una distribución normal, ya que los resultados obtenidos al aplicar la prueba de normalidad Shapiro Wilk (< 50 datos) exhibida en la tabla 29, anexo 3, muestra que no se debe aceptar la hipótesis nula H_0 , debido a que algunos de los P-valores son inferiores a 0.05, además los datos no presentan homogeneidad en la varianza, (ver figura 37), anexo 3, lo que hace necesario aplicar una prueba no paramétrica para ver la diferenciación de las condiciones utilizadas, en este caso la prueba de Kolmogorov-Smirnov (ver tabla 30), anexo 3. En este caso se concluye que el nivel de significancia, es menor que (< 0.05), debido a esto la distribución no es normal. Por lo tanto las condiciones óptimas para obtener los diastereoisómeros (+)-M1a y (-)-M1b, fueron un tiempo de 10 min, una potencia de 210 W, con lo que se obtiene una conversión de 80.09 y 69.18% respectivamente.

Para obtener los dos enantiómeros puros (+)-ISa y (-)-ISb, a partir de la isoamarina racémica, es necesario utilizar el ácido mandélico (AM) como agente de resolución en sus dos formas quirales (S)-(+)-AM y (R)-(-)-AM, siguiendo la metodología propuesta por Braddock [32-33] y Cortés [6], la cual está descrita en el apartado

7.7.3.1, primero se agrega la forma dextrógira (S)-(+)-ácido mandélico la cual precipita la forma dextrógira del (R,R)-isoamarina produciendo el (+)-MIa y luego como se describe en el apartado 7.7.3.2, se agrega la forma levógira del (R)-(+)-ácido mandélico que precipita la forma levógira del (S,S)-(-)-isoamarina, formando el (-)-MIb. Estas sales son diastereoméricas, que luego por un proceso de desalinización con NaOH y posterior extracción con DCM, se obtiene los enantiómeros libres y puros de la isoamarina. Todos los ensayos se realizaron bajo radiación de microondas y por triplicado.

En la tabla 6, se observan las metodologías de Braddock [33] y Cortés [4], para la síntesis de los mandelatos de isoamarina, en las cuales se utiliza, el método de calentamiento convencional, que se compara con la metodología que se desarrolló en el presente trabajo. Braddock reporta para los los diastereoisómeros (+)-MIa y (-)-MIb conversiones del 80% para cada una, pero utilizando 17 h de reacción para obtener cada uno de los mandelatos de isoamarina, siendo ineficiente por el prolongado tiempo de reacción. Cortés [4] reporta la obtención de los diastereoisómeros (+)-MIa y (-)-MIb en conversiones de 90 y 78% respectivamente, en un tiempo de 1.5 h. Teniendo en cuenta los valores que reporta Cortés, se utilizó esta metodología en el presente trabajo, con lo que se obtienen los diastereoisómeros (+)-MIa y (-)-MIb, en conversiones de 80 y 70% respectivamente, utilizando una potencia de 270 W que genera un rango de temperatura de 120 a 130 °C, esto se hizo porque a potencias inferiores no se lograba la solubilidad total de la mezcla de reacción.

Tabla 6. Comparación de metodologías para la síntesis de (+)-MIa y (-)-MIb

Autores	Condiciones				% R de	
	Reactivos	Tiempo	*T (°C)	*P (W)	(+)-MIa	(-)-MIb
Braddock ^[33] (2006)	(+/-)-IS 5 g, S- (+)- o R-(-)-AM 2.55 g, isopropanol 28 mL	17 h	85	—	80	80
Cortés ^[4] (2015)	(+/-)-IS 4 g, S- (+)-o R-(-)-AM 2.0 g, isopropanol 40 mL, NaOH 10 mL, DCM 30 mL.	1.5 h	85	—	90	78
Gurrute (2018)	(+/-)-IS 1 g, S- (+)-o R-(-)-AM 0.5 g, isopropanol 10 mL, NaOH 10 mL, DCM 30 mL.	10 min	120-130	210 W	80	70

*T°=Temperatura, P=Potencia, % R=Porcentaje de rendimiento

Al comparar las conversiones de los productos de los mandelatos de isoamarina, se puede observar que Cortés obtiene, para ambos diastereoisómeros (+)-MIa y (-)-MIb, un valor superior de conversión del 90 y 78% respectivamente y que Braddock obtiene

un valor de conversión para (+)-M1a igual que el del presente trabajo 80%. Esto podría deberse a la dificultad que presentó la mezcla de reacción al no solubilizarse fácilmente, por lo que fue necesario el aumento de la temperatura, lo cual influye directamente en la conversión de los productos finales. Debido a que se evapora el solvente isopropanol que hace parte del medio de reacción.

En el proceso de desalinización a la cual fueron sometidas las sales (+)-M1a y (-)-M1b, por separado se utiliza NaOH al 1 M, el cual hidroliza las sales formando nuevamente la *trans*-imidazolinas (*R,R*)-(+)-isoamarina **(+)-ISa** y (*S,S*)-(-)-isoamarina **(-)-ISb**, de forma enantioméricamente puras. Estos enantiómeros, fueron extraídos de la fase acuosa con diclorometano obteniendo los porcentajes de recuperación que se muestran en la tabla 7.

En la tabla 7, se observan que los enantiómeros presentan porcentajes de recuperación superiores al 96.0%, demostrando que los dos enantiómeros son afines con el disolvente utilizado para su extracción.

Tabla 7. Resultados del porcentaje de recuperación de (+)-ISa y (-)-ISb

Enantiómeros	%Recuperación (%) ± S (%CV)*
(<i>R,R</i>)-(+)-isoamarina	96.89 ± 0.21 (0.21)
(<i>S,S</i>)-(-)-isoamarina	96.64 ± 0.21 (0.21)

* s (desviación estándar), %CV (% Coeficiente de variación)

Como se puede observar en la tabla 8, se presenta las metodologías reportadas por Braddock y Cortés para la síntesis y extracción de los dos enantiómeros (+)-ISa y (-)-ISb, en las cuales se presenta el porcentaje de recuperación de los dos enantiómeros, en valores superiores a 95%, que al compararlo con el realizado en el presente trabajo, se equiparan a los valores de recuperación para estos dos enantiómeros (+)-ISa y (-)-ISb, alrededor del 96%

Tabla 8. Comparación de metodologías para la síntesis y extracción de (+)-ISa y (-)-ISb

Autores	Condiciones		Recuperación (%)	
	Reactivos	Temperatura	(+)-ISa	(-)-ISb
Braddock ^[33] (2006)	(+)-M1a o (-)-M1b 2.77 g, DCM 150 mL, NaOH 1M 100 mL, MgSO ₄ anhidrido.	T°ambiente	97	96
Cortés ^[4] (2015)	(+)-M1a o (-)-M1b 2.0 g, DCM 20 mL, NaOH 4 % 15 mL, NaSO ₄ anhidro.	T°ambiente	96	95
Gurrute (2018)	(+)-M1a o (-)-M1b 1.0 g, DCM 10 mL, NaOH 4 % 10 mL, NaSO ₄ anhidro.	T°ambiente	96	96

Los diastereoisómeros de (+)-M1a y (-)-M1b se recrystalizan en isopropanol y los enantiómeros de (+)-ISa y (-)-ISb se recrystalizan en acetato de etilo. Los diastereómeros de (+)-M1a y (-)-M1b y los enantiómeros de (+)-ISa y (-)-ISb, se recrystalizaron en isopropanol y acetato de etilo respectivamente, obteniendo en

ambos casos cristales de color blanco, los primeros en forma de lentejas pequeñas y los segundos en forma de agujas grandes (ver figura 16)

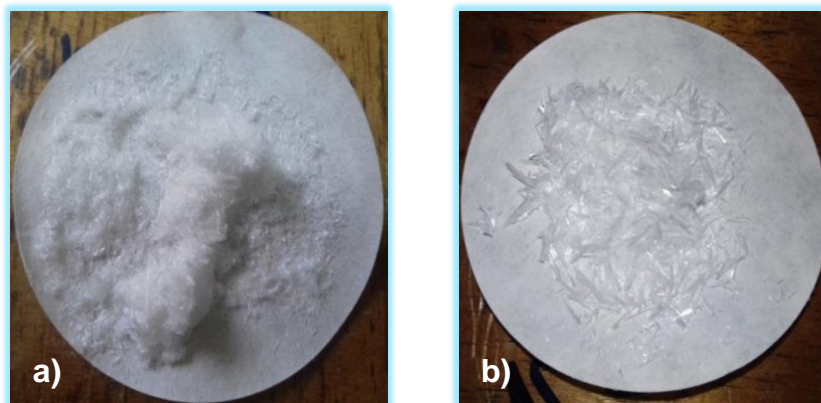


Figura 16. Cristales de a) (+)-MIa b) (+)-ISa.

Para determinar los puntos de fusión de cada uno de los diastereoisómeros y enantiómeros sintetizados, se utiliza un rango de temperatura de acuerdo al dato reportado en la literatura, realizando medidas por triplicado.

Como se puede observar en la tabla 9, los puntos de fusión de los compuestos (+)-MIa y (+)-ISa, 191.2-193.2 y 178.2-181.1 °C respectivamente, concuerdan con los rangos reportados en la literatura por Cortés (2015), para (+)-MIa y (+)-ISa, 192.9-196.1 y 177.4-179.7 °C respectivamente [4]. Los compuestos (-)-MIb y (-)-ISb no se pueden comparar debido a que no hay reportes de ellos en la literatura.

Tabla 9. Datos de punto de fusión de los compuestos (+)-MIa, (-)-MIb, (+)-ISa y (-)-ISb. [6]

Compuesto	p.f. Experimental (°C)	p.f. Reportado (°C)
(+)-MIa	191.2 – 193.2	192.9 - 196.1
(-)-MIb	189.3 – 190.2	SR
(+)-ISa	178.2 – 181.1	177.4 - 179.7
(-)-ISb	177.1 – 179.5	SR

*SR= Sin reportes

Las pruebas de solubilidad cuantitativa se realizaron para los compuestos (+)-MIa y (-)-MIb, como se describe en el apartado 7.7.1.2, usando disolventes isooctano, cloroformo, acetato de etilo, etanol y agua.

Los valores de solubilidad de las dos sales diastereoméricas (+)-MIa y (-)-MIb con cada disolvente utilizado, se reportan en el tabla 37, anexo 8, con lo que se observó que los compuestos son muy solubles en el disolvente cloroformo, con un valor de solubilidad de 5.1×10^{-2} g/mL y poco solubles en agua, con un valor de 1.0×10^{-3} g/mL, lo cual concuerda con los valores de solubilidad cualitativa de Cortés (2015) [4].

8.1.3.1. Medición de actividad óptica

Para realizar la medición de la actividad óptica, los diastereoisómeros (+)-M1a y (-)-M1b y los enantiómeros (+)-ISa y (-)-ISb, se disuelven en isopropanol y cloroformo, respectivamente; estos se introducen en la cubeta y luego se determinan la rotación óptica en el polarímetro, para poder compararlos con los datos reportados en la literatura y de esta manera cerciorarse que se formaron los diastereoisómeros y enantiómeros deseados.

$$[\alpha]_{\lambda}^t = \frac{\alpha}{L * C} \quad \text{Ecuación 1}$$

t = temperatura en °C.

λ = longitud de onda de la luz incidente; para la lámpara de sodio D, se indica simplemente D: corresponde a 589 nm, la raya de emisión amarilla del vapor de sodio.

α = rotación óptica observada.

L = longitud de la cubeta que contiene la muestra, en decímetros; su valor suele ser 1 (es decir, 10 cm).

C = concentración (g.mL⁻¹).

Como se puede observar en la tabla 10, los valores de rotación específica obtenidos de forma experimental para cada uno de los compuestos con rotación óptica positiva de la etapa 3, concuerda en su signo, esto indica que los compuestos con signo positivo giran el plano de la luz polarizada hacia la derecha (dextrógiro) y los compuestos de signo negativo giran en sentido contrario en el plano de la luz polarizada hacia la izquierda (levógiro). También los valores obtenidos en este trabajo al compararlos con los reportados en la literatura son muy cercanos (<2 unidades) [4, 32-33].

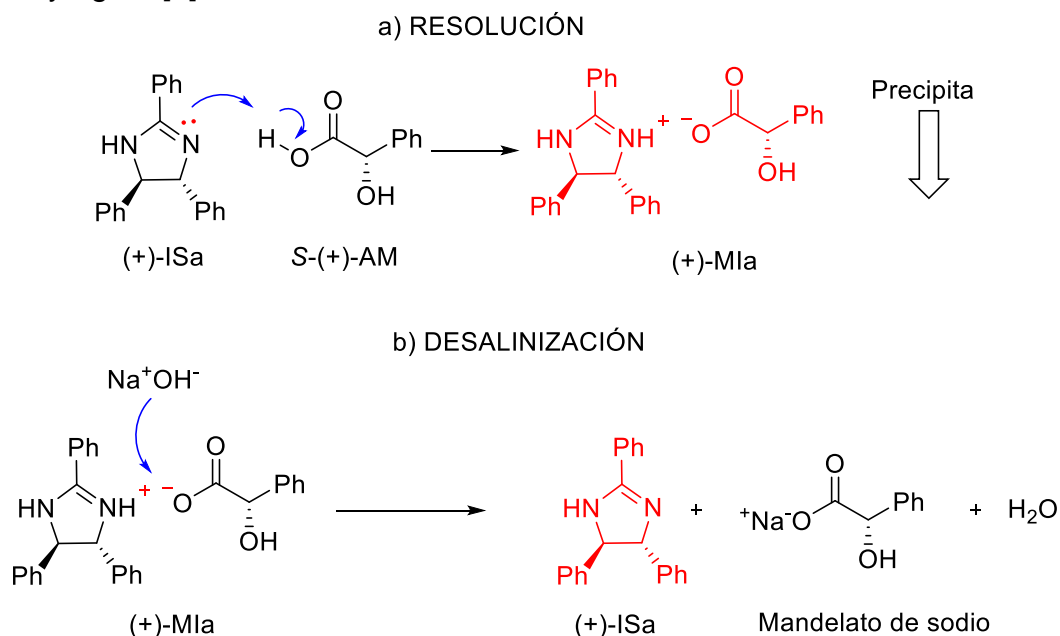
Tabla 10. Datos de rotación específica de los compuestos de la etapa 3. [4, 32-33]

Sustancia	*[Conc] g/mL	Disolvente	$\alpha \pm S$ (%CV)	$[\alpha] \pm S$ (%CV) Experimental	$[\alpha] \pm S$ (%CV)* Reportada [4]
(+)-M1a	0,006	Etanol	+0,790± 0,01 (1,23)	+129,833 ± 1,62 (1,23)	+129,41 ± 0,02 (0,02)
(-)-M1b	0,006	Etanol	-0,785± 0,01 (1,29)	-130,833 ± 1,69 (1,29)	SR
(+)-(ISa)	0,006	Cloroformo	+0,279± 0,07 (2,35)	+46,500 ± 1,09 (2,35)	+46,01 ± 0,03 (0,02)
(-)-(ISb)	0,006	Cloroformo	-0,282 ± 0,09 (3,22)	-46,944 ± 1,51 (3,22)	SR

*s = (desviación estándar), %CV = (% Coeficiente de variación), α = (Rotación óptica), $[\alpha]_D^{25}$ = (Rotación específica), [Conc]=Concentración, SR=Sin reporte

El mecanismo para el proceso de separación del enantiómero (+)-ISa, se presenta en el esquema 36. Primero en la etapa de resolución se tiene la mezcla de (+/-)-IS; por lo que inicialmente precipita la (+)-ISa que presenta el mismo sentido de rotación que el S-(+)-AM agregado y en solución queda la otra forma (-)-ISb, de esta manera fue posible separar en estado sólido la sal diastereomérica (+)-M1a. De la misma forma siguiendo el procedimiento anterior se podría obtener la otra sal diastereomérica (-)-M1b, pero utilizando el R-(-)-AM. La reacción entre la isoamarina y el AM se da porque el anillo imidazolina presenta dos nitrógenos básicos, siendo más fuerte el

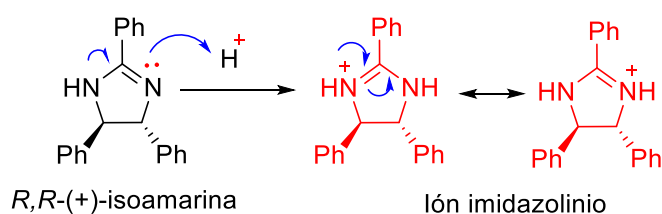
que presenta doble enlace, el grupo imino, reacciona con el agente de resolución ácido, extrayéndole el protón, produciendo el anión carboxilato del AM que es estabilizado por resonancia. En la reacción de desalinización ocurre el proceso contrario, produciendo el enantiómero de isoamarina, en el cual el NaOH extrae el protón del grupo imino protonado produciendo además del enantiómero, mandelato de sodio y agua. [4]



Esquema 36. Mecanismo de reacción en la separación (+)-ISa a) resolución y b) desalinización. [4]

8.1.4. Etapa 4. Síntesis de diaminas: Acetilación e Hidrólisis

Una vez obtenidos los enantiómeros de la isoamarina en forma pura, normalmente seguiría una etapa de hidrólisis ácida de los compuestos, para generar las sales enantioméricas, sin embargo en este caso de condiciones ácidas es bastante complicado realizar la apertura del anillo de isoamarina. Esto se debe a que el grupo funcional amidina del compuesto cíclico, es resistente a hidrólisis catalizada por ácido, incluso en condiciones de reflujo esto debido a que cuando se genera el ion imidazolinio presenta una estabilidad alta, por la deslocalización electrónica. (ver esquema 37) [33].



Esquema 37. Formación del ion imidazolinio.

Por lo tanto se procede a realizar una acetilación, para generar la apertura del anillo de la isoamarina, para ello se introduce el grupo acetyl, sobre el carbonilo, esto conduce a una inestabilidad del anillo, provocando la apertura para poder así estabilizarse, generando una *N*-acetilamina la cual es fácilmente hidrolizable con ácido clorhídrico. [32-33]

En la etapa 4, se obtiene dos diamidas que son la (*R,R*)-(-)-*N'*-acetil-*N'*-benzoil-1,2-difeniletildiamina (-)-DDa y (*S,S*)-(+)-*N'*-acetil-*N'*-benzoil-1,2-difeniletildiamina (+)-DDb, por medio de dos etapas consecutivas, primero una reacción de acetilación y luego de hidrólisis. Para el proceso de la acetilación, se utilizó la radiación de microondas con potencias de 140 y 210 W, con tiempos reacción variados de 5, 10 y 20 min, para la etapa de la hidrólisis, se utilizó ácido clorhídrico y agua, con potencias de 70 y 140 W, con tiempos variados de reacción de 5, 10, 20 min. Se utilizaron, diferentes tiempos de reacción debido a que no se puede realizar el seguimiento de la reacción por CCF, debido a que el ácido utilizado, mancha la placa de sílice, lo que hace complicado identificar la macha proveniente de los reactivos y productos.

Como puede observarse en la tabla 11, al utilizar potencias de radiación y tiempos de reacción iguales, para las dos etapas consecutivas de acetilación e hidrólisis, se obtienen porcentajes de conversión inferiores al 80% de las diamidas (+)-DDb y (-)-DDa, esto se debe a que primero en la etapa de acetilación la potencia de 140 W no es suficiente para que el anhídrido acético, que es el disolvente alcance su punto de ebullición, por lo tanto la mezcla de reacción no está en las condiciones óptimas de calentamiento, para que la velocidad de reacción y la formación del producto acetilado sea la mejor. Por lo tanto es necesario aumentar la potencia generada por el equipo de microondas a 210 W. En la etapa dos que es la hidrólisis ocurría el caso contrario, la potencia suministrada de 140 W, era muy fuerte para la solución, esto se reflejaba cuando se agrega el ácido clorhídrico 37%, debido a que reaccionaba de una forma violenta a la radiación suministrada, por lo que después de un tiempo hubieron pérdidas de la mezcla de reacción, por las salpicaduras que el calentamiento generaba. Estos dos inconvenientes influyen de una forma negativa en los valores de rendimiento encontrados para las diamidas sintetizadas. Por lo que se procede a disminuir la potencia a 70 W, en la etapa de la hidrólisis.

Tabla 11. Resultados de porcentaje de conversión de (-)-DDa y (+)-DDb

Compuesto	Acetilación		Hidrólisis		**% R ± s (%CV)
	**P (W)	Tiempo (min)	**P (W)	Tiempo (min)	
(-)-DDa	140	5	140	5	69.82 ± 0.17 (0.24)
	140	10	140	10	78.86 ± 0.93 (1.17)
	140	20	140	20	78.72 ± 0.17 (0.21)
	210	10	70	10	80.82 ± 0.16 (0.20)
	210	20	70	20	82.17 ± 0.19 (0.23)
	210	10	70	20	85.12 ± 0.96 (1.13)
	210 [^]	10	70	20	85.83 ± 0.23 (0.29)
(+) -DDb	140	5	140	5	71.05 ± 0.05 (0.07)
	140	10	140	10	75.26 ± 1.10 (1.46)
	140	20	140	20	78.74 ± 0.08 (0.10)
	210	10	70	10	79.45 ± 0.25 (0.31)
	210	20	70	20	85.29 ± 0.07 (0.08)
	210	10	70	20	85.81 ± 0.26 (0.30)
	210 [^]	10	70	20	85.22 ± 0.86 (0.93)

* s (desviación estándar), % CV (% Coeficiente de variación),

**T°=Temperatura, P=Potencia, %R=Porcentaje de rendimiento

^ Ensayos con disminución del volumen de anhídrido acético

Teniendo en cuenta los ensayos anteriores se realizan otros experimentos tomando las condiciones de 210 W de potencia y un tiempo de 10 y 20 min para la etapa de acetilación y para la etapa de hidrólisis una potencia de 70 W y un tiempo de 10 y 20 min de reacción, con lo que se obtienen porcentajes de rendimiento superiores al 80% para (-)-DDa y (+)-DDb.

Después con las condiciones de reacción de los ensayos anteriores, consideradas como óptimas se procede a disminuir el solvente anhídrido acético a 4 mL, con lo que se obtienen porcentajes de conversión para (-)-DDa y (+)-DDb superiores a 85%. Lo cual es importante debido a que se logra disminuir el solvente utilizado y esto aporta de forma positiva a cuidar del medio ambiente.

Un análisis más confiable de los porcentajes de la conversión de los (-)-DDa y (+)-DDb, fue realizado con el programa estadístico SPSS 23, teniendo en cuenta las condiciones utilizadas en la síntesis. En primer lugar se asume que todos los resultados obtenidos en la síntesis de (-)-DDa y (+)-DDb no tienen una distribución normal, ya que los resultados obtenidos al aplicar la prueba de normalidad Shapiro Wilk (< 50 datos) exhibida (ver tabla 31), anexo 4, muestra que no se debe aceptar la hipótesis nula H_0 , debido a que algunos de los P-valores son inferiores a 0.05, además los datos no presentan homogeneidad en la varianza, (ver figura 38), lo que hace necesario aplicar una prueba no paramétrica para ver la diferenciación de las condiciones utilizadas, en este caso la prueba de Kolmogorov-Smirnov (ver tabla 32), anexo 4. En este caso comprobamos el nivel de significancia, es menor que (< 0.05), con lo que se concluye que la distribución no es normal. [43] Por lo tanto las condiciones óptimas para obtener las diamidas (-)-DDa y (+)-DDb, fueron primero para la etapa de acetilación, en un tiempo de 10 min, una potencia de 210 W y 4 mL del disolvente anhídrido acético y segundo para la etapa de hidrólisis, en un tiempo de 20 min y una potencia de 70 W, con lo que se obtienen conversiones de 85.83 y 85.22% para las diamidas (-)-DDa y (+)-DDb respectivamente.

En la tabla 12, se observan diferentes metodologías realizadas por Braddock [33] y Cortés [4], para la síntesis de (-)-DDa y (+)-DDb, en las cuales se utiliza el método de calentamiento convencional para las reacciones, que se compara con lo realizado en el presente trabajo, el cual utiliza como método de calentamiento la radiación de microondas. Braddock, reporta para (+)-DDb, una conversión de 95%, pero presenta algunos inconvenientes en su síntesis, debido a que utiliza una cantidad elevada de los diferentes reactivos de partida, también un tiempo prolongado para las dos etapas de reacción, el cual es de 5 h para la acetilación y 6 h para la hidrólisis, que da un total de 11 h de reacción. Cortés, reporta en su síntesis de (-)-DDa y (+)-DDb, una conversión de 85 y 86% respectivamente, utilizando cantidades de reactivos moderadas, pero con tiempos de reacción, para la etapa de acetilación 3 h y para la hidrólisis 2 h, con tiempo total de 5 h de reacción; teniendo en cuenta esto, se tomaron las condiciones de Cortés para el presente trabajo, logrando disminuir la cantidad del disolvente (anhídrido acético) a 4 mL y en las dos etapas de reacción el tiempo fue de 10 min para la acetilación y 20 min para la hidrólisis, para un tiempo total de reacción de 30 min, por lo que se logra disminuir notoriamente un 40% el solvente utilizado y el tiempo de reacción, comparandolos con las otras dos metodologías, con lo que se demuestra que la radiación de microondas es un método alternativo para este tipo de síntesis y que aporta de una forma positiva hacia una química verde.

Tabla 12. Comparación de metodologías para la síntesis de (-)-DDa y (+)-DDb.

Autores	Condiciones				% R de	
	Reactivos	Tiempo	*T° (°C)	*P (W)	(-)-DDa	(+)-DDb
Braddock ^[33] (2006)	1) (+)-ISa o (-)-ISb 5.0 g, CH ₃ COONa 1.0 g, anhídrido acético 90 mL. 2) HCl 35 % 3 mL, H ₂ O 20 mL.	1) 5 h 2) 6 h	1) 80 2) 94	—	—	95
Cortés ^[4] (2015)	1) (+)-ISa o (-)-ISb 1.0 g, CH ₃ COONa 0.07 g, anhídrido acético 13.5 mL. 2) HCl 35 % 0.3 mL, H ₂ O 3 mL.	1) 3 h 2) 3 h	1) 80 2) 94	—	85	86
Gurrute (2018)	1) (+)-ISa o (-)-ISb 0.5 g, CH ₃ COONa 0.04 g, anhídrido acético 4 mL. 2) HCl 35 % 0.3 mL, H ₂ O 3 mL.	1) 10 min 2) 20 min	1) 120-130 2) 30-40	1) 210 2) 70	86	85

*1) Primera etapa y 2) Segunda etapa, *T°=Temperatura, P=Potencia, %R=Porcentaje de rendimiento

En la tabla 13, se observan los puntos de fusión de las (-)-(DDa) y (+)-(DDb), que para determinarlos, se utilizó un rango de temperaturas de 250 a 270 °C, obteniendo para la (S,S)-(+)-N'-acetil-N'-benzoil-1,2-difeniletildiamina (+)-DDb un rango de 258.6 – 262.4 °C, el cual concuerda con lo reportado en la literatura por Cortés. [4] No es posible comparar la (R,R)-(-)-N'-acetil-N'-benzoil-1,2-difeniletildiamina (-)-DDa debido a que no se encontraron reportes referentes a este compuesto.

Tabla 13. Puntos de fusión de los compuestos sintetizados en la etapa 4. (-)-DDa y (+)-DDb

Compuesto	p.f. Experimental (°C)	p.f. Reportado (°C)
(-)-(DDa)	259.2 – 261.9	NR
(+)-(DDb)	258.6 – 262.4	260.2 – 263.9

* NR= No hay reportes

Como se puede observar en la figura 17, las diamidas sintetizadas son de color blanco y forman un polvo fino. Las cuales son recristalizadas en metanol.

Para las pruebas de solubilidad cualitativas de las diamidas sintetizadas (-)-DDa y (+)-DDb, se utilizaron disolventes con diferente polaridad como el isoctano, cloroformo, acetato de etilo, etanol, acetona y agua.



Figura 17. a) Formación de diamidas durante la reacción b) diamidas recristalizadas.

La solubilidad de las dos diamidas sintetizadas (-)-DDa y (+)-DDb con cada disolvente utilizado, se reportan en el tabla 38, anexo 9, con lo que se observar que los compuestos son ligeramente soluble en el disolvente etanol y fue insoluble en isooctano y agua. Con lo que estos datos concuerdan con las solubilidades reportadas por Cortés en su trabajo. [4]

8.1.4.1. Medición de actividad óptica

Para realizar la medición de la actividad óptica, los compuestos (-)-DDa y (+)-DDb, se disuelven en una mezcla de metanol/cloroformo (9/1), respectivamente; estos se introducen en la cubeta y luego se determinan la rotación óptica en el polarímetro, para poder compararlos con los datos reportados en la literatura y de esta manera cerciorarse que se formaron los enantiómeros deseados.

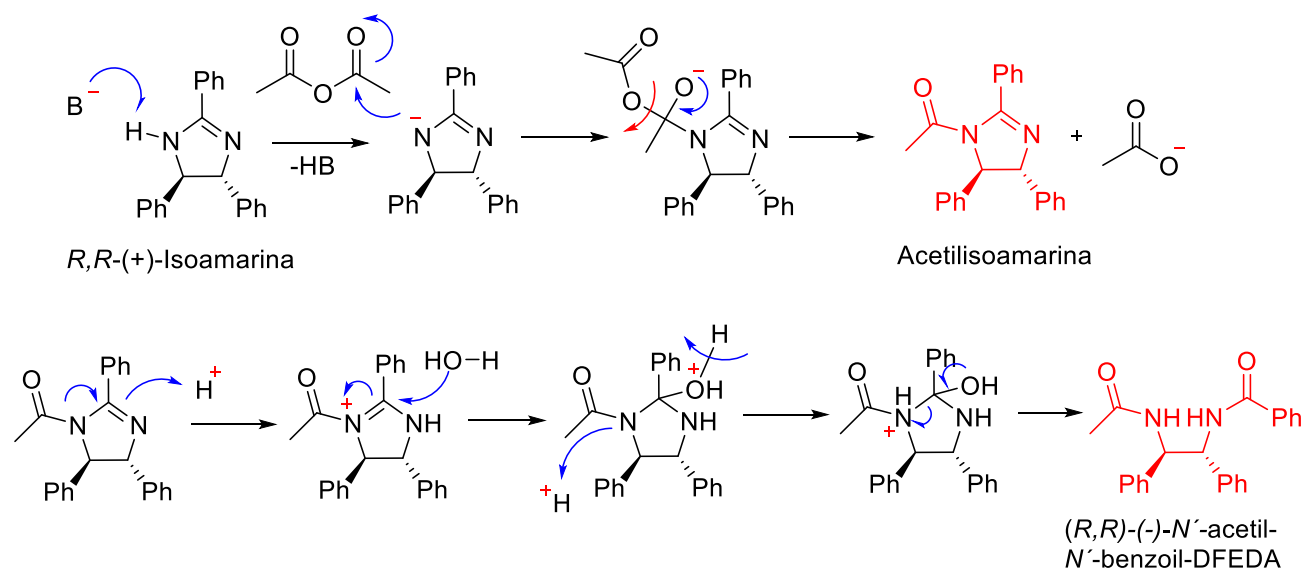
Como se puede ver en la tabla 14, el compuesto (S,S)-(+)-*N'*-acetil-*N'*-benzoil-1,2-difeniletildiamina (+)-DDb, posee un valor de rotación específica de +67.17, que al compararlo con el valor reportado por Braddock es muy cercano +64.9 (< 2 unidades). Para el compuesto (R,R)-(-)-*N'*-acetil-*N'*-benzoil-1,2-difeniletildiamina (-)-DDa que posee un valor de rotación específica de -66.36, no es posible compararlo con un dato de la literatura por que no se encontró valor alguno. Pero se asume que es correcto debido a que su signo es contrario y su valor es parecido a su enantiomero. También se puede ver la influencia de la rotación de la luz polarizada en el plano, cuando se introducen los grupos acetil y benzoil a la molécula de los enantiómeros de isoamarina porque cambian el sentido de los signos, el que rotaba la luz a la derecha (dextrógiro) cambia a rotar la luz a la izquierda (levógiro) y en sentido contrario el otro enantiomero. [46]

Tabla 14. Datos de rotación específica de los compuestos de la etapa 4. (-)-DDa y (+)-DDb.

Sustancia	*[Conc] g/mL	Disolvente	$\alpha \pm S$ (%CV)	$[\alpha] \pm S$ (%CV) Experimental	$[\alpha]$ Reportada
(-)-DDa	0.860	Cloroformo/ Metanol (9/1)	-0.571 ± 0.017 (2.92)	-66.357 ± 1.94 (2.94)	NR
(+)-DDb	0.860	Cloroformo/ Metanol (9/1)	$+0.578 \pm 0.016$ (2.68)	$+67.170 \pm 1.80$ (2.68)	+ 64.9 ^[33]

*s = (desviación estándar), %CV = (% Coeficiente de variación), α = (Rotación óptica), $[\alpha]_D^{25}$ = (Rotación específica), [Conc]=Concentración

El mecanismo de las reacciones de acetilación e hidrólisis para obtener el compuesto (-)-DDa, se encuentran en el esquema 38, en la etapa de acetilación, el acetato de sodio, siendo una base débil, sustrae el protón del anillo de imidazolina del enantiómero de isoamarina para generar un anión cíclico, el cual ataca a uno de los grupos carbonilos del anhídrido acético provocando un reordenamiento de la carga en la molécula y liberando el ion carboxilato (acetato) el cual es estabilizado por resonancia, formando la acetilisoamarina y un solución buffer de acetato de sodio y ácido acético.



Esquema 38. Mecanismos de reacción para compuestos de la etapa 4, a) acetilación b) hidrólisis [4, 33]

En la etapa de hidrólisis la acetilisoamarina formada, es protonada, por el ácido clorhídrico, formando un catión cíclico, que es atacado nucleofílicamente por una molécula de agua presente en el medio de reacción en su grupo imino protonado generando la apertura del anillo por el reordenamiento de la carga positiva y formando un nuevo grupo carbonilo en la molécula, el cual es estabilizado por la liberación de un protón, produciendo finalmente la N' -acetyl- N' -benzoil-DFEDA. Para la síntesis del enantiómero (+)-DDb, el mecanismo de reacción es igual como se representa para (-)-DDa en el esquema 38. [4, 33]

8.1.5. Etapa 5. Síntesis de las sales enantioméricas de (DFEDA)- Br₂.

Para la síntesis de las sales enantioméricas de DFEDA-Br₂ se utiliza una hidrólisis ácida según la metodología reportada por Oren [27] y Cortés [4], a la que se le realizan algunas modificaciones; la mezcla ácida se prepara con HBr 47% y ácido acético glacial (acac) concentrado, en una relación de (3/1). La potencia aplicada para todos los ensayos de reacción por el equipo de microondas fue de 140 W y se varían el tiempo de reacción en 80, 90, 100 y 110 min. Los ensayos son realizados con diferentes tiempos de reacción, debido a que el seguimiento por CCF, no se puede realizar, porque al tener una mezcla de reacción ácida, ésta mancha las placas cromatografías por lo que no se diferencian, las manchas entre reactivos y productos. Los tiempos de reacción en esta etapa son extensos debido a que las diamidas generadas en la etapa 4, son muy poco solubles y se necesita de una

temperatura alta para que se solubilice completamente en la mezcla de los ácidos, otro inconveniente es que al manejar esta mezcla de ácidos se necesita tener especial cuidado, debido a que pueden reaccionar violentamente durante la radiación con microondas.

Teniendo en cuenta estas precauciones para evitar algún accidente o el daño del equipo de microondas, solo se utilizó la potencia de 140 W que es suficiente para que la reacción se lleve a cabo.

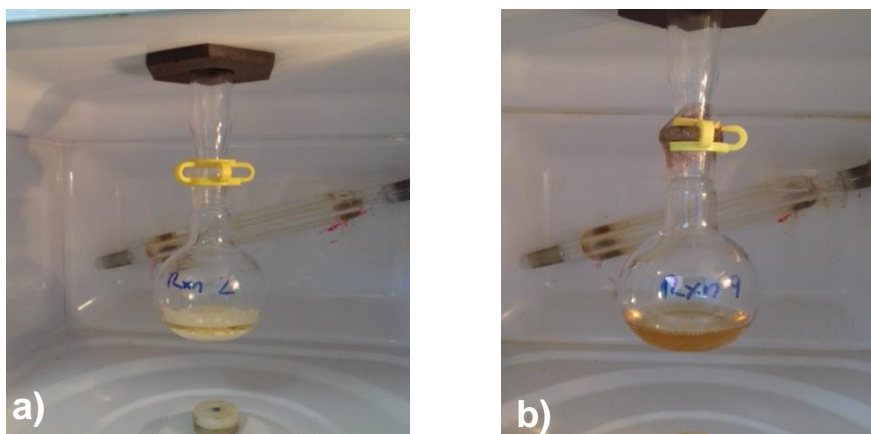


Figura 18. a) Diamida y mezcla de HBr-acac al iniciar la reacción b) mezcla de reacción al finalizar la exposición en el microondas

Después de terminado el tiempo de reacción se procede a separar las sales (+)-BDa y (-)-BDb como se indica en el apartado 7.7.5.1, con lo que se obtiene un precipitado de color marrón el cual contiene las sales bromadas de DFEDA, este sólido se recristaliza en acetona y se obtienen las sales enantioméricas puras como cristales de color blanco.

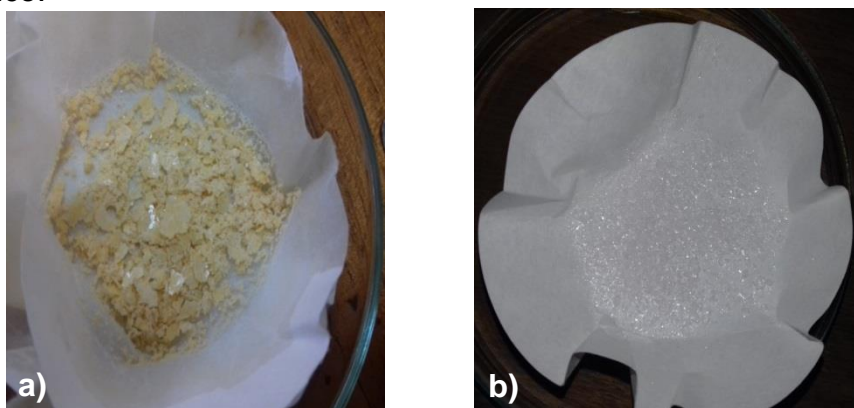


Figura 19. a) Precipitado de solución de agua a sequedad b) Cristales de la sal (+)-BDa.

De acuerdo a los datos de la tabla 15, cuando se utilizan tiempos de reacción entre 80 (1.2 h) y 90 min (1.3 h), las conversiones de las sales (+)-BDa y (-)-BDb, son superiores de 71 % y menores de 85 % respectivamente, al utilizar un tiempo de reacción de 100 min (1.4 h), se obtienen conversiones de (+)-BDa y (-)-BDb de 90.58 y 88.95% respectivamente, cuando se aumentar el tiempo de reacción a 110 min (1.5 h) se mantienen constantes las conversiones de rendimiento para las dos sales según los resultados realizados a 1.4 h.

Tabla 15. Resultados de conversión de los productos de la etapa 5. (+)-BDa y (-)-BDb

Compuesto	Potencia (W)	Tiempo (min)	Rendimiento (%)± S (%CV)
(+)-BDa	140	80	73.47 ± 0.023 (0.030)
		90	85.98 ± 0.019 (0.024)
		100	90.58 ± 0.017 (0.025)
		110	90.34 ± 0.026 (0.031)
(-)-BDb	140	80	71.47 ± 0.035 (0.041)
		90	82.18 ± 0.019 (0.024)
		100	88.95 ± 0.024 (0.031)
		110	88.67 ± 0.017 (0.025)

* s (desviación estándar), %CV (% Coeficiente de variación)

Un análisis más confiable de los porcentajes de la conversión de los (+)-BDa y (-)-BDb, fue realizado con el programa estadístico SPSS 23, teniendo en cuenta las condiciones utilizadas en la síntesis. En primer lugar se asume que todos los resultados obtenidos en la síntesis de (+)-BDa y (-)-BDb no tienen una distribución normal, ya que los resultados obtenidos al aplicar la prueba de normalidad Shapiro Wilk (< 50 datos) exhibida en la tabla 33, muestra que no se debe aceptar la hipótesis nula H_0 , debido a que algunos de los P-valores son inferiores a 0.05, además los datos no presentan homogeneidad en la varianza, (ver figura 39), lo que hace necesario aplicar una prueba no paramétrica para ver la diferenciación de las condiciones utilizadas, en este caso la prueba de Kolmogorov-Smirnov (ver tabla 34), anexo 5.. En este caso se concluye que el nivel de significancia, es menor que 0.05, por lo tanto la distribución no es normal. [43] Las mejores condiciones para síntesis de las sales bromadas de DFEDA son 140 W de potencia, un tiempo de 100 min (1.4 h), obteniendo las sales de (+)-BDa y (-)-BDb en conversiones del 90.58 y 88.85% respectivamente.

De acuerdo a los datos de la tabla 16, en la cual se observan las metodologías propuestas por Cortés, [4] para la síntesis de las sales enantioméricas de DFEDA-Br₂, los cuales utilizan el método de calentamiento convencional, comparandolas con el presente trabajo que utiliza como método de calentamiento la radiación de microondas. Cortés, reporta para las sales (+)-BDa y (-)-BDb una conversión de 91 y 89% respectivamente, que obteniéndolas en tiempos prolongados de reacción (24 h). Teniendo en cuenta esto, en el presente trabajo se toman las condiciones propuestas por Cortés, modificando el método de calentamiento con lo que se logró, la síntesis de las sales enantioméricas (+)-BDa y (-)-BDb con una conversión del 91 y 88%, en tiempos de reacción de 1.4 h. Los resultados obtenidos para esta síntesis de las sales (+)-BDa y (-)-BDb, son satisfactorios debido a que se puede demostrar que el calentamiento inducido por la radiación de microondas, favorece este tipo de reacciones al disminuir los tiempos requeridos para la síntesis y conservando buenos porcentajes de rendimiento.

Tabla 16. Comparación de las metodologías para la síntesis de las sales (+)-BDa y (-)-BDb

Autores	Condiciones				%R de	
	Reactivos	Tiempo	*T° (°C)	*P (W)	(+)-BDa	(-)-BDb
Cortés ^[4] (2015)	(-)-DDa o (+)- DDb 1.0 g, HBr/acac (1:3) 18 mL.	24 h	120	—	91	89
Gurrute (2018)	(-)-DDa o (+)- DDb 0.5 g, HBr/acac (1:3) 12 mL.	1.4 h	80 - 90	140	92	88

*T°=Temperatura, P=Potencia, %R=Porcentaje de rendimiento

En la tabla 17, se muestran los puntos de fusión de las sales (+)-BDa y (-)-BDb, que para los cuales se utiliza rangos de temperatura entre 200 a 300 °C, por lo que se obtiene para el dibromuro de (*R,R*)-(+)-1,2-difeniletildiamonio (+)-BDa, un rango de 252.4-253.9 °C, que al compararlo con lo reportado en literatura por Cortés [4] para la sal (+)-BDa que es de 300.7-303.2 °C. La diferencia en los puntos de fusión se puede deber a la presencia de impurezas en la muestra. Para la sal (-)-BDb no existe reporte en la literatura.

Tabla 17. Puntos de fusión de los compuestos de la etapa 5. (+)-BDa y (-)-BDb. [4]

Compuesto	p.f. Experimental (°C)	p.f. Reportado (°C)
(+)-BDa	252.4 – 253,9	300.7-303.2
(-)-BDb	251.3 – 254,1	NR

La solubilidad de las dos sales sintetizadas (+)-BDa y (-)-BDb con cada disolvente utilizado, se reportan en el tabla 39, anexo 10, con lo que se observar que los compuestos son soluble en agua y fue insoluble en isooctano. Con lo que estos datos concuerdan con las solubilidades reportadas por Cortés en su trabajo. [4]

8.1.5.1. Medición de actividad óptica

Para realizar la medición de la actividad óptica los compuestos (+)-BDa y (-)-BDb se disuelven en agua, estos se introducen en la cubeta y luego se determinan la rotación óptica en el polarímetro, para poder compararlos con los datos reportados en la literatura y de esta manera cerciorarse que se formaron los enantiómeros deseados.

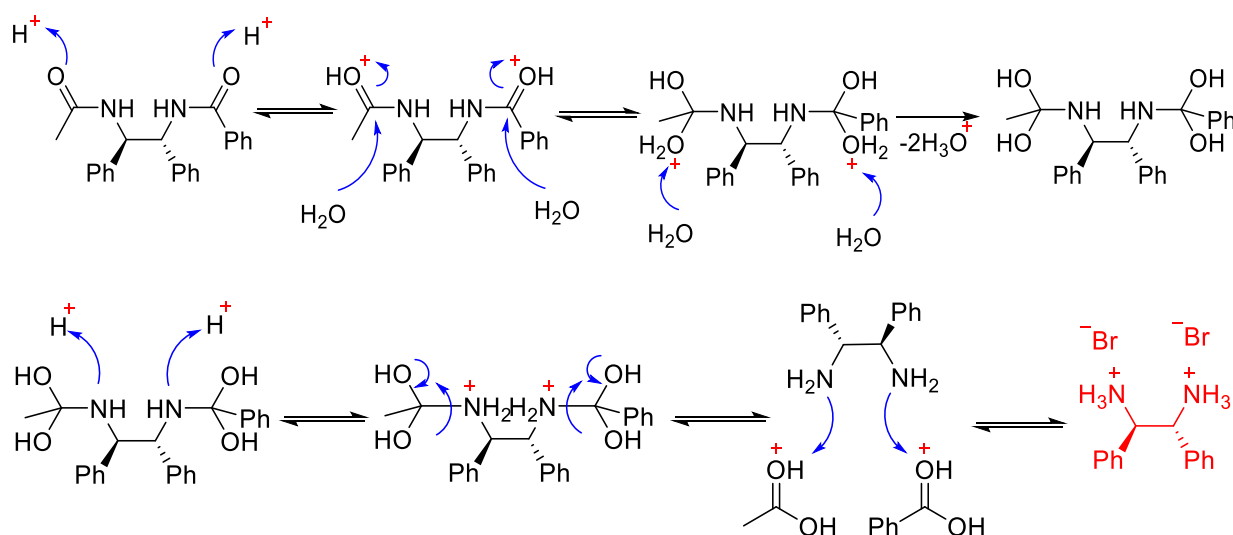
Según la tabla 18, los valores de rotación específica para la sal dibromuro de (*R,R*)-(+)-1,2-difeniletildiamonio +17.52, indica que la luz se esta polarizando hacia la derecha (rotación dextrógira) y para el caso de la sal dibromuro de (*S,S*)-(-)-1,2-difeniletildiamonio -17.44, la luz se esta polarizando hacia la izquierda (rotación levógira). No se puede comparar la rotación específica de las dos sales de bromadas de DFEDA debido a que no hay reportes acerca de estos dos compuestos.

Tabla 18. Datos de rotación específica de los compuestos de la etapa 5.

Sustancia	Concentración g/mL	Disolvente	$\alpha \pm S$ (%CV)	$[\alpha] \pm S$ (%CV) Experimental
(+)-BDa	0.430	Agua	$+0.074 \pm 0.002$ (2.03)	$+17.519 \pm 0.36$ (2.03)
(-)-BDb	0.430	Agua	-0.075 ± 0.002 (2.67)	-17.442 ± 0.47 (2.67)

*s = (desviación estándar), %CV = (% Coeficiente de variación), α = (Rotación óptica), $[\alpha]_D^{25}$ = (Rotación específica)

En el esquema 39, se presenta una propuesta de mecanismo de reacción para obtener las sales enantioméricas bromadas de DFEDA, donde la solución ácida hidroliza a los grupos diamidas produciendo sales de diaminas. Primero se lleva a cabo la protonación del grupo carbonilo para activarlo frente a los ataques nucleofílicos del agua del medio de reacción, obteniendo un intermedio tetraédrico. Después se da la protonación del grupo amino lo cual permite que se genere la diamina correspondiente, que sustrae protones de diferentes grupos protonados y al finalizar dicha reacción produzca la sal de la diamina, ácido acético y ácido benzoico [4].



Esquema 39. Mecanismo de reacción de la sal (+)-BDa y (-)-BDb. [4]

8.2. Caracterización espectroscópica

Cada uno de los compuestos sintetizados en las cinco etapas de reacción, fueron analizados por técnicas espectroscópicas como ultravioleta visible (Uv-vis), infrarroja (IR) y resonancia magnética nuclear (RMN).

8.2.1. Espectros de ultravioleta visible (Uv-vis)

Para analizar y graficar los datos arrojados por el equipo de ultravioleta visible, de cada uno de los compuestos que se sintetizaron, se utilizó el programa OriginPro 8 SRO (OrganiLab Corporation, USA).

Como se observa en la figura 20, sólo se puede ver una banda de absorción a una longitud de onda de 256 nm, la cual pertenece a la transición $\pi \rightarrow \pi^*$ de los anillos aromáticos presentes en la 71, no se puede observar la banda a 240 nm del grupo imino, debido al solapamiento que ejerce la banda perteneciente al grupo aromático sobre esta región [47].

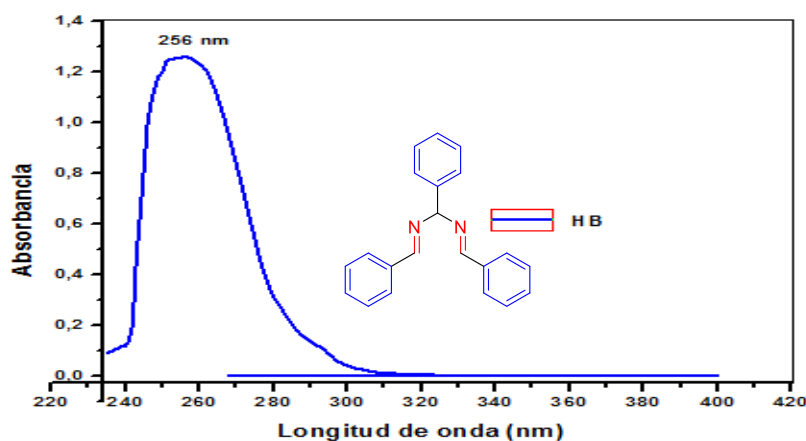


Figura 20. Espectro Uv-vis de la HB disuelta en cloroformo.

En la figura 21, se observa que los dos compuestos presentan las mismas absorciones de longitud de onda máxima promedio a 244 nm perteneciente a la absorción de las transiciones electrónicas $n \rightarrow \pi^*$ del grupo imino ($C=N$) y una segunda banda de absorción con una longitud de onda máxima promedio a 258 nm, estas absorciones son pertenecientes a las transiciones electrónicas $\pi \rightarrow \pi^*$ de los anillos aromáticos. Las dos bandas se encuentran desplazadas a longitud de onda mayor (desplazamiento batocrómico) debido a efectos del disolvente y a la conjugación de los dobles enlaces dentro de las moléculas. No se muestra el espectro Uv-vis de la isoamarina racémica (+/-)-IS debido a que esta presenta, las mismas bandas de transición de sus respectivos enantiómeros [47].

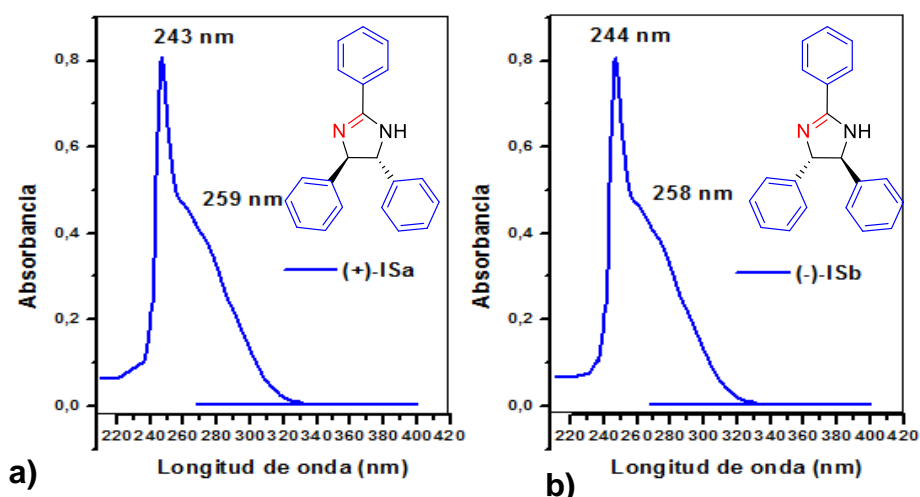


Figura 21. Espectros Uv-vis de los isómeros a) (+)-ISa b) (-)-ISb disueltos en cloroformo.

En la figura 22, se observa las bandas generadas por las absorciones de longitud de onda máxima para las dos sales diastereoméricas (+)-MIa y (-)-MIb, en un promedio de 218 nm y 237 nm, estando esta última banda solapada con la primera y se observa como un hombro. Estas absorciones son pertenecientes a las transiciones electrónicas $n \rightarrow \pi^*$ del grupo carboxilato (COO^-) y $\pi \rightarrow \pi^*$ de los anillos aromáticos presentes. El desplazamiento de la banda hacia longitudes de onda más corta, que presenta el anillo aromático se debe a la presencia del grupo carboxilato y la protonación del grupo imino, que ejercen un efecto hipsocrómico en todas las bandas del espectro [47].

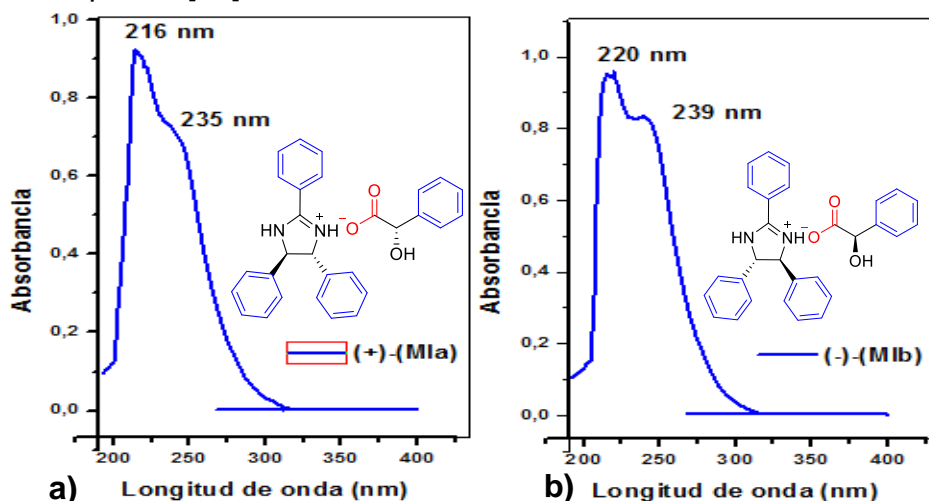


Figura 22. Espectros Uv-vis de los compuestos a) (+)-MIa b) (-)-MIb disueltos en etanol.

Los espectros de Uv-vis para los compuestos (-)-DDa y (+)-DDb, de acuerdo a la literatura, deben presentar bandas de transición características a una longitud de onda máxima de 210 nm, que pertenece a la transición electrónica $\pi \rightarrow \pi^*$ característica de los anillos aromáticos. En la figura 23, se muestra el espectro de los enantiómeros (-)-DDa y (+)-DDb, se observa claramente una banda de absorción de longitud de onda máxima a un promedio de 214 nm, pertenecientes a las

absorciones de las transiciones electrónicas $\pi \rightarrow \pi^*$ de los anillos aromáticos presentes en la molécula, que se desplaza hacia longitudes de onda más largas (energía más baja), efecto batocrómico debido a la presencia de los grupos amidas y del disolvente [47.]

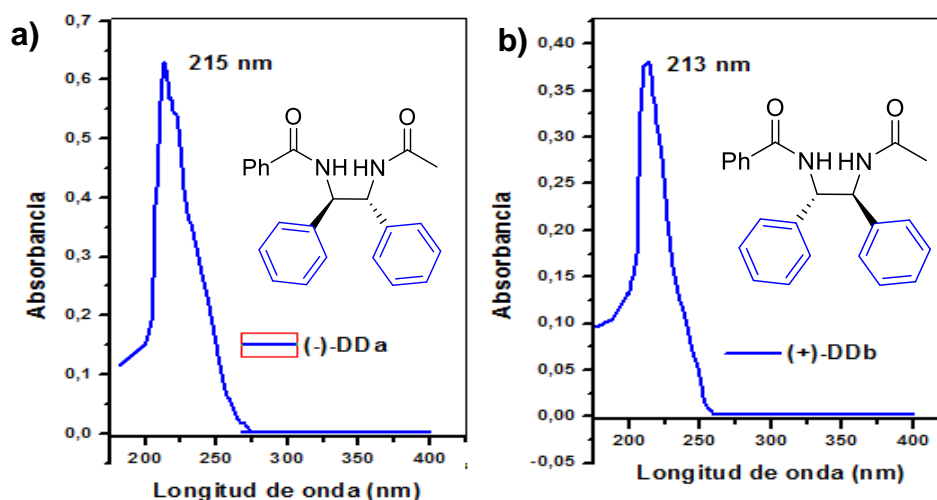


Figura 23. Espectros Uv-vis de los compuestos a) (-)-DDa b) (+)-DDb disueltos en etanol.

Los espectros de Uv-vis de las sales enantioméricas (+)-BDa y (-)-BDb, estructuralmente presentan anillos aromáticos los cuales absorben en el ultravioleta mostrando bandas de transición, con longitudes de onda máxima de 210 y 255 nm, que pertenece a la transición $\pi \rightarrow \pi^*$ de los anillos aromáticos [47].

En la figura 24, se puede observar las bandas de cada una de las sales enantioméricas, en la que poseen dos bandas características a una longitud de onda máxima a un promedio de 214 y 264 nm. Las cuales pertenecen a las transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ de los anillos aromáticos presentes en la molécula, están desplazados a una longitud de onda mayor (efecto batocrómico), debido a los efectos del disolvente y la presencia del bromo que posee una gran densidad electrónica [47].

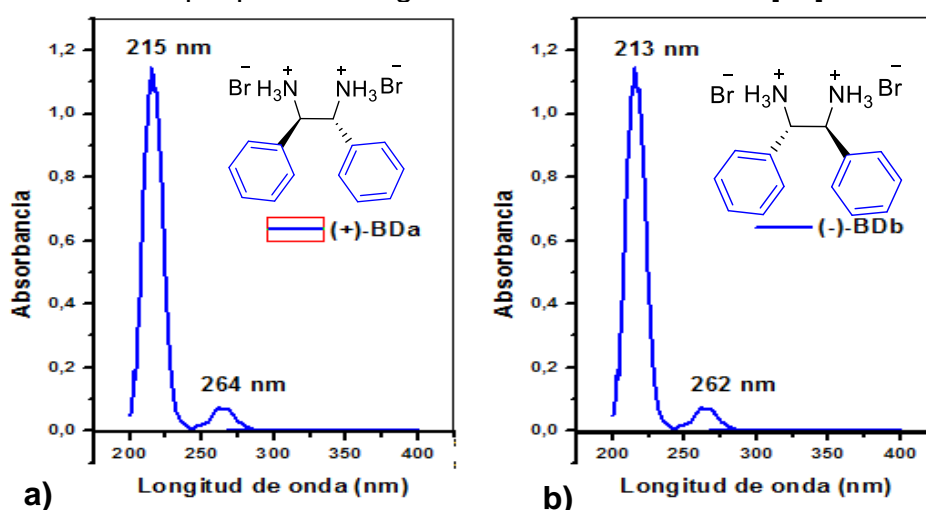


Figura 24. Espectros Uv-vis de las sales a) (+)-BDa b) (-)-BDb disuelto en etanol.

8.2.2. Espectros de infrarrojo (IR)

En la figura 25, se muestra el espectro de IR para la HB. En la tabla 19 se presentan los datos resumidos, de las bandas del espectro de IR de la HB en la que se encuentran las bandas características de los anillos aromáticos, los metinos (CH₂) y las de los grupos imino (C=N) presente en el compuesto.

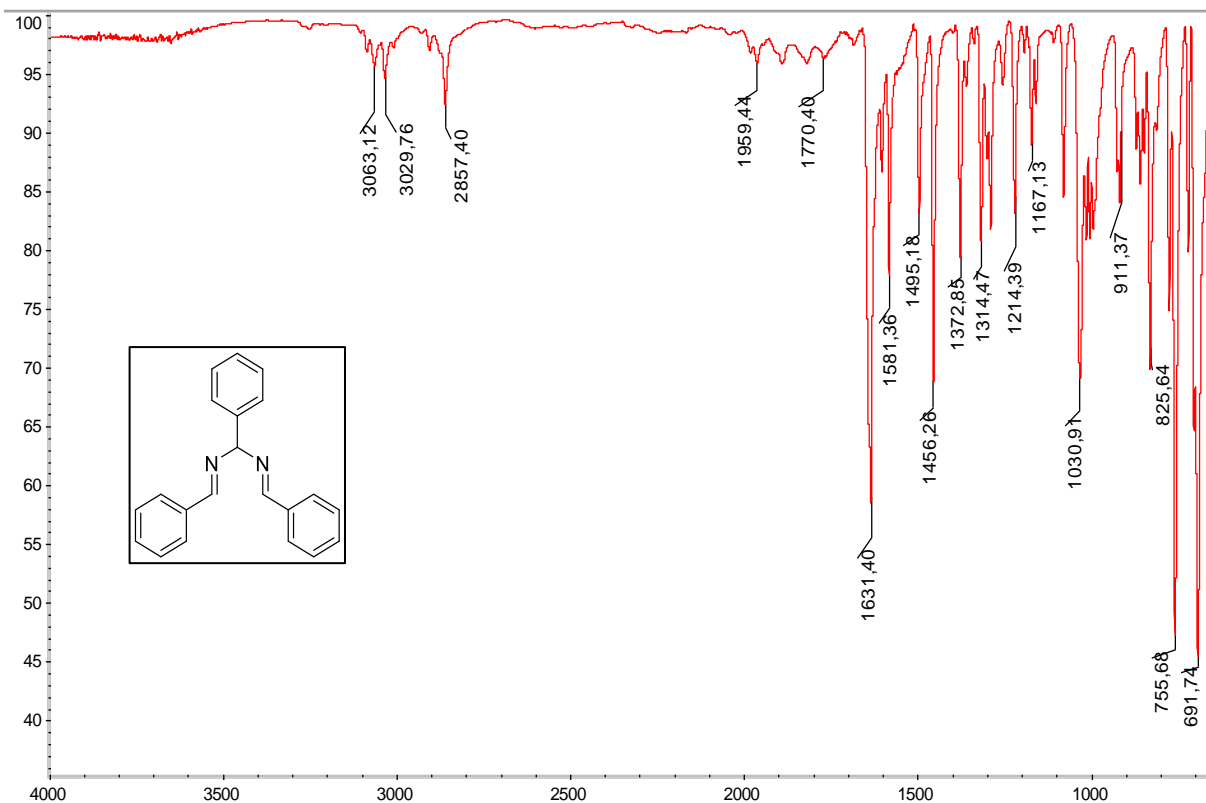


Figura 25. Espectro IR de HB.

Tabla 19. Datos de espectro IR de HB. [47]

Bandas de absorción (cm ⁻¹)	Características
3063 – 3030	Elongación C-H de grupos aromático
2858	Elongación C-H de alifáticos
1959 – 1770	Bandas de sobretonos aromático, que indican ser mono sustituidos
1631	Vibración de estiramiento C=N del grupo imino
1581	Elongación C=C del anillo aromáticos, vibraciones del esqueleto
1456 – 1373	Vibración asimétricas C-H grupos aromáticos dentro del plano
1314	Estiramiento de a vibración del enlace C-N
1214 – 1031	Deformaciones del enlace C-H dentro del plano
911- 826 - 756 – 692	Flexión C-H grupo aromático fuera del plano

En la figura 26, se muestra el espectro de IR de los compuestos (+/-)-IS, (+)-ISa y (-)-ISb, además en la tabla 20 se presentan los datos resumidos, de las bandas de

los espectros IR del racémato y los enantiómeros de isoamarina, las cuales pertenecen a los grupos imino (C=N) y a los anillos aromáticos del compuesto. Solo se presenta una tabla de datos, debido a que los tres compuestos (la isoamarina racémica y sus dos enantiómeros), poseen el mismo espectro IR, como era de esperarse, con algunas diferencia en los valores (aproximadamente a 3 cm^{-1}).

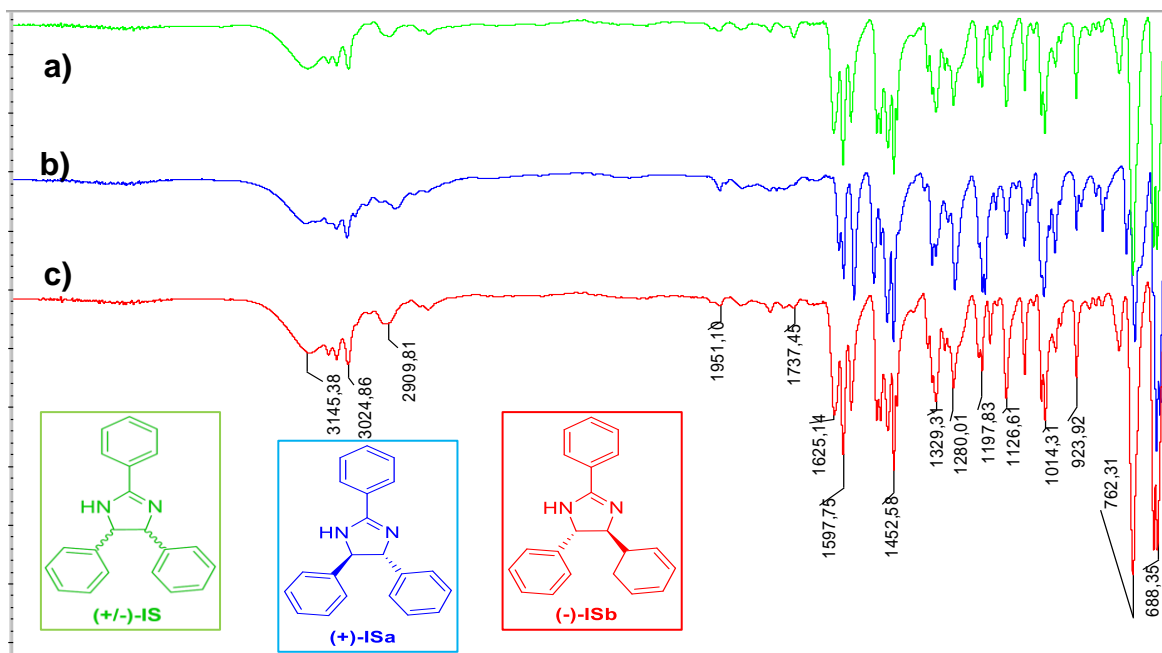


Figura 26. Espectro IR de los compuestos a) (+/-)-IS b) (+)-ISa c) (-)-ISb.

Tabla 20. Datos de espectro IR del compuesto (-)-ISb. [47]

Bandas de absorción (cm^{-1})	Características
3145	Estiramiento simétrico N-H puente de hidrogeno
3025 – 2910	Elongación C-H grupo aromático
1951 – 1737	Bandas de sobretonos aromáticos, indican mono sustitución
1625	Vibración de estiramiento C=N grupo imino
1598	Elongación C=C del anillo aromático, vibraciones del esqueleto
1452	Vibraciones en el plano de N-H
1329 – 1280	Vibración de deformación asimétrica C-H del grupo aromático
1127 – 1014	Deformaciones del enlace C-H dentro del plano
924 – 762 – 688	Flexión C-H grupo aromático fuera del plano

En la figura 27, se observa el espectro de los compuestos (S)-(+)-mandelato de (R,R)-(+)-isoamarina (+)-MIa y (R)-(-)-mandelato de (S,S)-(-)-isoamarina (-)-MIb. Los cuales se detallan en la tabla 21, donde se presentan los datos de las bandas de los espectros IR de los mandelatos, que pertenecen a los grupos funcionales carboxilo (C=O), a los anillos aromáticos, hidroxilo (OH) e imino (C=N) del compuesto. Solo se presenta una tabla de datos, debido a que los dos compuestos poseen el mismo

espectro IR, como era de esperarse, con algunas diferencia en los valores (aproximadamente 3 cm^{-1}).

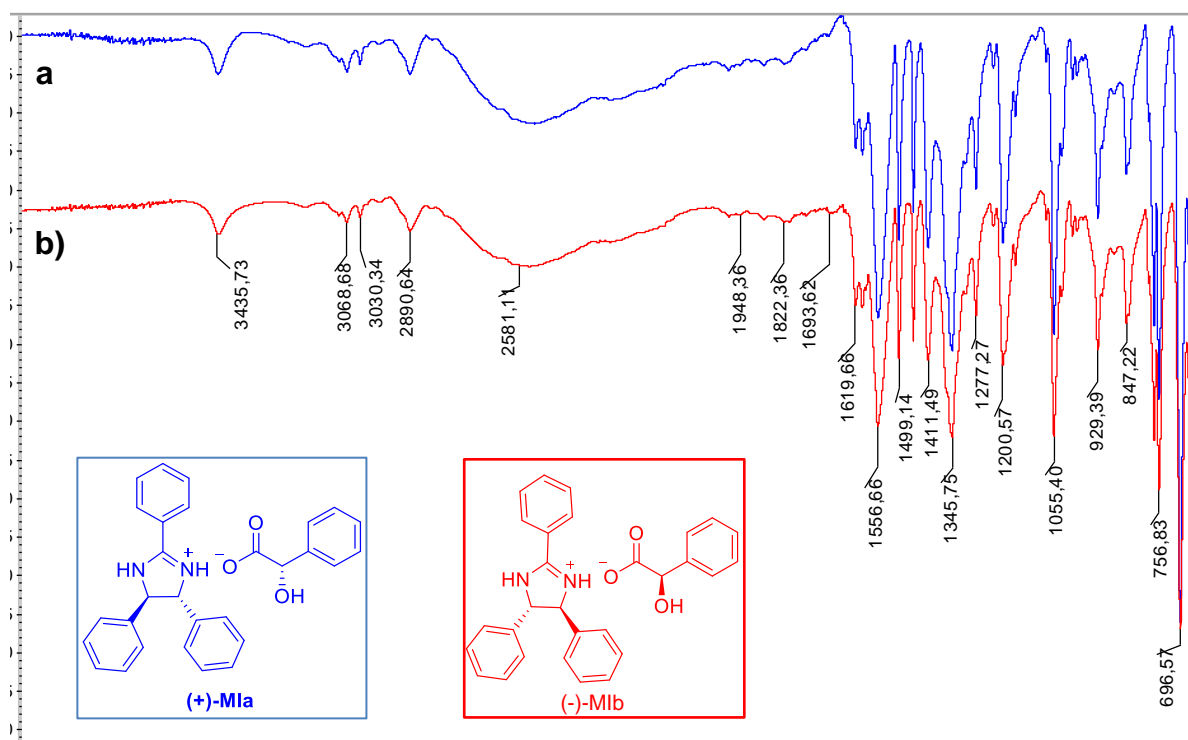


Figura 27. Espectro IR de los compuestos a) (+)-Mla b) (-)-Mlb.

Tabla 21. Datos espectro IR de los compuestos (+)-Mla y (-)-Mlb. [47]

Bandas de absorción (cm^{-1})	Características
3436	Estiramiento simétrico -OH y $-\text{COO}^-$
3069 – 3030 – 2891	Elongación C-H grupo aromático
2581	Elongación -OH del grupo carboxilo
1948 – 1694	Bandas de sobretonos aromáticos, indican mono sustitución
1620	Vibración de estiramiento C=N grupo imino
1567	Elongación C=O del grupo carbonilo, banda intensa
1499	Vibraciones en el plano de N-H
1277 – 1201	Vibración de deformación asimétrica C-H del grupo aromático
1055 – 929	Deformaciones del enlace C-H dentro del plano
847 – 757 – 697	Flexión C-H grupo aromático fuera del plano

En la figura 28, se observa el espectro de los compuestos (-)-DDa y (+)-DDb, los cuales se detallan en la tabla 22, en donde se presentan los datos de las bandas del espectro IR de las diamidas, los cuales pertenecen a los grupos funcionales amida y a los anillos aromáticos del compuesto. Se presenta una tabla de datos, porque los dos compuestos tienen el mismo espectro IR, con diferencia en los desplazamientos (aproximadamente a 3 cm^{-1}).

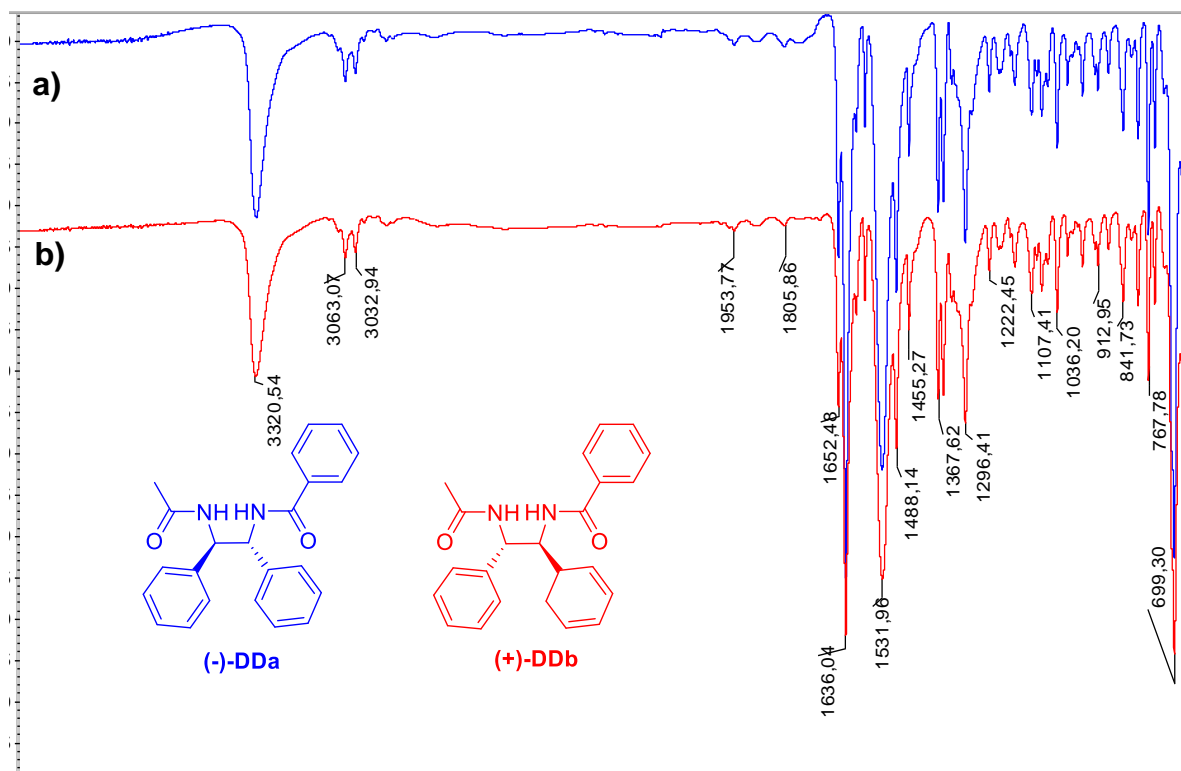


Figura 28. Espectro IR de los compuestos a) (-)-DDa b) (+)-DDb.

Tabla 22. Datos espectro IR de los compuestos (-)-DDa b) (+)-DDb. [47]

Bandas de absorción (cm ⁻¹)	Características
3320	Estiramiento simétrico –NH de un grupo amida, banda aguda e intensa
3063 – 3033	Elongación C-H grupo aromático
1954 – 1806	Bandas de sobretonos aromáticos, indican mono sustitución
1652	Vibraciones en el plano de N-H
1636 – 1532	Elongación C=O del grupo carbonilo, banda intensa
1488 – 1452	Vibraciones simétricas en el plano de C-N
1368 – 1296	Vibración de deformación asimétrica C-H del grupo aromático
1107 – 1036	Deformaciones del enlace C-H dentro del plano
768 – 699	Flexión C-H grupo aromático fuera del plano

En la figura 29, se muestra el espectro de IR de las sales enantioméricas (+)-BDa y (-)-BDb. Además en la tabla 23 se presentan los datos de las bandas del espectro IR de las sales, con lo que se observan los grupos funcionales de los anillos aromáticos y del amino protonado (NH₃⁺) del compuesto. Se presenta una tabla de datos,

porque las dos sales enantioméricas, tienen el mismo espectro IR, con algunas diferencia en valores (aproximadamente a 3 cm^{-1}).

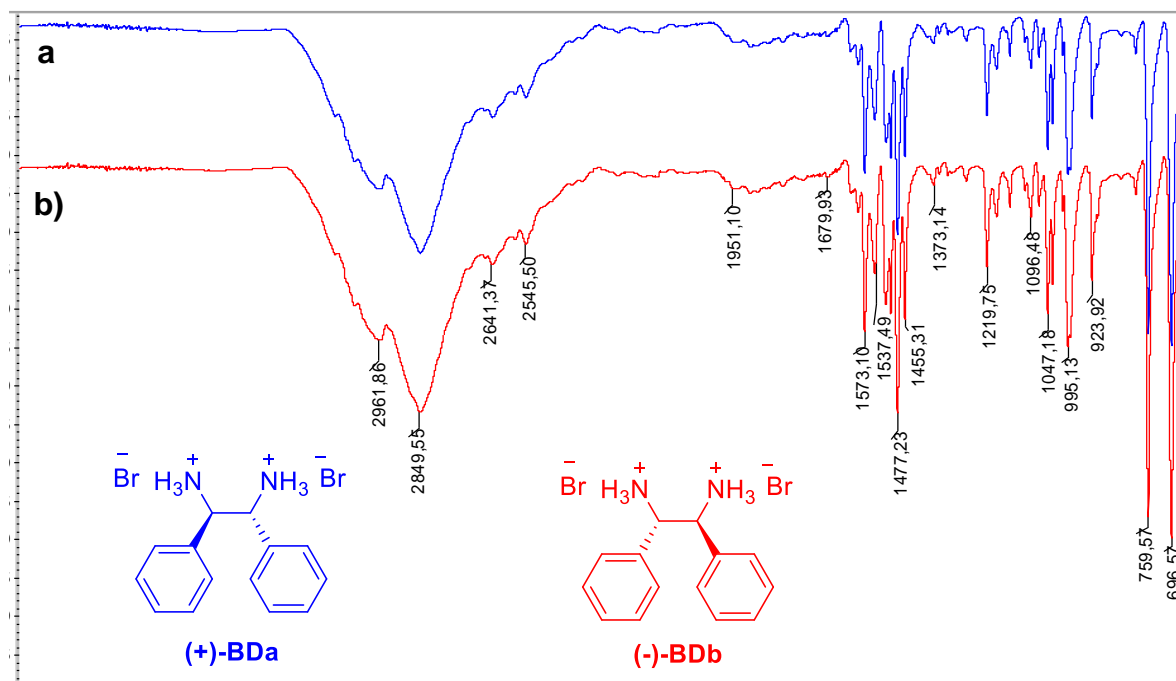


Figura 29. Espectros IR de los compuestos a) (+)-BDa b) (-)-BDb.

Tabla 23. Datos espectro IR de los compuestos (+)-BDa b) (-)-BDb. [4, 47]

Bandas de absorción (cm^{-1})	Características
2962 – 2850	Estiramiento simétrico $-\text{NH}^+$ de un grupo amina, banda ancha e intensa
2641 – 2545	Elongación asimétrica C-H grupo aromático
1951 – 1680	Bandas de sobretonos aromáticos, indican mono sustitución
1573 – 1477	Tensión simétrica y asimétrica de $-\text{NH}^+$ de las sales de aminas
1537 – 1455	Vibraciones simétricas en el plano de C-N
1096 – 1047	Vibración de deformación asimétrica C-H del grupo aromático
996 – 924	Deformaciones del enlace C-H dentro del plano
760 – 697	Flexión C-H grupo aromático fuera del plano

Cada uno de los espectros de IR reportados en este trabajo sirve como una herramienta, para demostrar que la síntesis realizada en cada etapa, se logró con éxito, debido que al comparar las bandas en cada compuesto están dentro del rango reportado en la bibliografía, con algunas diferencias mínimas en los valores de (aproximadamente a 3 cm^{-1}).

8.2.3. Espectros de RMN

La espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN) es una técnica empleada principalmente en la elucidación de estructuras moleculares, aunque también se puede emplear con fines cuantitativos, en estudios cinéticos y termodinámicos.

Algunos núcleos atómicos sometidos a un campo magnético externo absorben radiación electromagnética en la región de las frecuencias de radio o radiofrecuencias. Como la frecuencia exacta de esta absorción depende del entorno de estos núcleos, se puede emplear para determinar la estructura de la molécula.

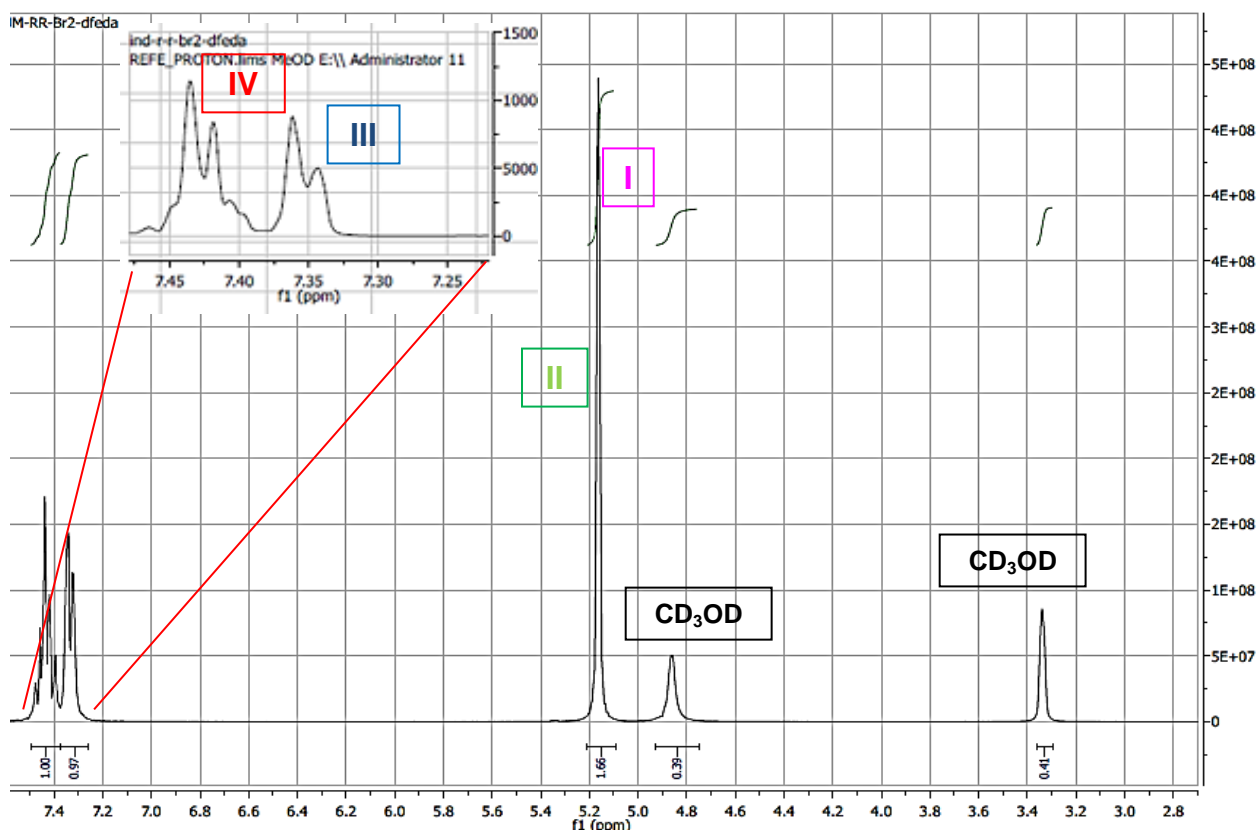
Los nucleos más usados en la elucidación de estructuras es el ^1H , dando lugar a la espectroscopia de resonancia magnética nuclear de protón. También es importante en química orgánica el ^{13}C , aunque se trata de un núcleo poco abundante y poco sensible.

8.2.3.1. Espectro RMN- ^1H , RMN- ^{13}C , DEPT 135, COSY, HMBC y HSQC.

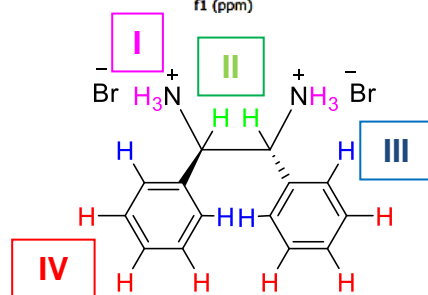
Para elucidar la estructura de la sal enantiomérica de dibromuro de (+)-(R,R)-1,2-difeniletildiamonio (+)-BDa, se utiliza la técnica de RMN- ^1H , para diferenciar cada uno de los hidrógenos presentes en la molécula y para diferenciar los carbonos se utiliza RMN- ^{13}C y además para determinar las correlaciones entre carbono e hidrógeno se utilizaron DEPT 135, COSY, HMBC y HSQC.

En la figura 30, se muestra el espectro de RMN- ^1H de la sal (+)-BDa donde se designaron cuatro regiones representadas con los números romanos I, II, III y IV. En la cual a campo alto se observan las señales singletes a 3.33 y 4.70 ppm que corresponden a las señales del disolvente metanol deuterado (CD_3OD); la señal a 5.18 ppm de la región I y II, a campo alto, pertenecen a dos tipos de protón, el del grupo metino (-CH) y el del grupo amino protonado (NH^+), estas señales están solapadas, por la gran densidad electrónica que presenta el bromo y también por la cercanía de los anillos aromáticos que causan el desplazamiento de la señal de los protones. La señal que corresponde a un doblete en la región III, con un desplazamiento a campo bajo de 7.37 ppm, pertenece a los protones aromáticos que se encuentran más cerca del enlace ($-\text{CHNH}_3^+\text{Br}^-$) y en la región IV se haya un multiplete a campo bajo, son los portones menos apantallados, que corresponden a los protones del anillo aromático más alejados del enlace ($-\text{CHNH}_3^+\text{Br}^-$) [4, 47].

En la tabla 24, se presentan los datos de las integraciones del disolvente y también los datos de las integraciones en las regiones designadas como I, II, III y IV, que corresponden a los protones de los grupo metino y amino protonado designados como I, que presentan una señal de 5.18 ppm, con valores de integración de 1.66, lo que indica que posee cuatro tipos diferentes de protones y finalmente las señales designadas como II, III y IV a 7.37 y 7.42 ppm, con valores de integración de 0.97 y 1.00 corresponden a los protones del anillo aromático, lo que indica que posee cinco diferentes protones.



a)



b)

(+)-BDa

Figura 30. a) Espectro RMN-¹H para la sal de (+)-BDa en metanol deuterado b) estructura de la sal (+)-BDa.

Tabla 24. Resultados del espectro RMN-¹H de (+)-BDa

Región	Integración	Análisis
	0.41 - 0.39	3.34-4.70 ppm (2H, CD ₃ OD)
I - II	1.66	5.18 ppm (4H, -CH-, NH ₃ ⁺)
III	0.97	7.37 ppm (2H, Ar-H)
IV	1.00	7.42 ppm (3H, Ar-H)

En la figura 31a, se observa cada una de las señales del espectro de RMN-¹³C, se designaron con números romanos (I-V). La señal designada como (I) que está bien apantallada a campo alto, alrededor de 57 ppm, corresponde al carbono metínico (-CH), las señales marcadas como (II, II y IV) a campo bajo pertenecen a los carbonos del anillo aromático (=CH-), los cuales presentan desplazamientos de 128.4, 129 y 130 ppm, siendo desplazadas a campo bajo, posiblemente debido a la cercanía que

estos tienen con el grupo $-\text{CHNH}_3^+\text{Br}^-$, la señal designada como (V) se encuentra a campo bajo a 131.5 ppm, esto se debe a que está menos apantallado y pertenece a un carbono cuaternario. En la figura 31b, se observa cada una de las señales del espectro DEPT 135, que se designaron de la misma manera que para el espectro RMN- ^{13}C , este se utiliza para determinar el tipo de protón presente en la molécula, ya sea primario, secundario, terciario o cuaternario. En este caso permite detectar que la señal designada como (I) a 57 ppm, corresponde al grupo metino (-CH), debido a que es común que en el espectros DEPT 135, los grupos metinicos generen una señal hacia la parte superior del espectro, también se detectan las señales designadas como (II, III, IV) a 128, 129 y 130 ppm respectivamente, que pertenecen a los carbonos metinicos del anillo aromático. Debido a que en el espectro DEPT 135, no se detectan los carbonos cuaternarios ya que la señal desaparece, se puede corroborar que la señal designada como (V) a 131 ppm, pertenece a un carbono cuaternario. [4, 47].

En la figura 32a, se observa la correlación espectroscópica (COSY), la diagonal en el espectro indica lógicamente que cada protón designados como **(a)**, **(b)**, **(c)**, **(d)**, con desplazamientos a 5.18, 7.37 y 7.42 ppm respectivamente, está acoplado consigo mismo y en la figura 32b que es la ampliación en la región de los protones del anillo aromático solo se observa la señales que tiene los protones a un desplazamiento de 7.37 y 742 ppm designados como **(c)** y **(d)** que se correlacionan con ellos mismos.[4, 47].

En la figura 33a, se observa el espectro de (HSQC), que relaciona el espectro de ^{13}C y el espectro de ^1H , en el cual las señales designadas como **(a)**, que pertenecen al grupo metino (-CH) del compuesto y son los carbonos con un desplazamiento a 57 ppm que se correlaciona con los protones a 5.18 ppm, los cuales están conectados directamente por un enlace. Como se observa la figura 33b, que es una ampliación de la región del anillo aromático, estas pertenecen a los grupos metinicos del anillo aromático (=CH-). En las que las señales designadas como **(b)** son los carbonos a 128 ppm que se correlacionan con los protones a 7.37 ppm y las señales designadas como **(c)**, son los carbonos a 129 y 130 ppm que se correlacionan directamente por un enlace a los protones a 7.42 ppm y se defieren debido a que poseen diferente ambiente químico.

En la figura 34, se observa un espectro de (HMBC), que relaciona el espectro de ^{13}C y el espectro de ^1H ($^{13}\text{C}\rightarrow^1\text{H}$), el cual sirve para la de detección de protones que muestra los carbonos que se encuentran a 2 o 3 enlaces de distancia de los protones. Esto se cumple con los picos del protón metinico (C-H) designados como **(a)**, aun desplazamiento de 5.18 ppm que muestran acoplamiento con las señales de los carbonos del anillo aromático designados como **(c)** y **(d)**, a desplazamientos de 129 y 130 ppm. También se observa un desplazamiento de tres enlaces (J^3), que pertenece al protón de anillo aromático (=C-H) designados como **(c)** a un desplazamiento de 7.37 ppm que presenta un acoplamiento con el carbono designado como **(d)** a un desplazamiento de 130 ppm que pertenece también al anillo aromático. Puede apreciarse que los protones con desplazamientos a 7.37 y 7.42 ppm designados como **(c)** y **(d)** respectivamente, presentan acoplamiento con el carbono del grupo metinico del compuesto a un desplazamiento de 57 ppm.

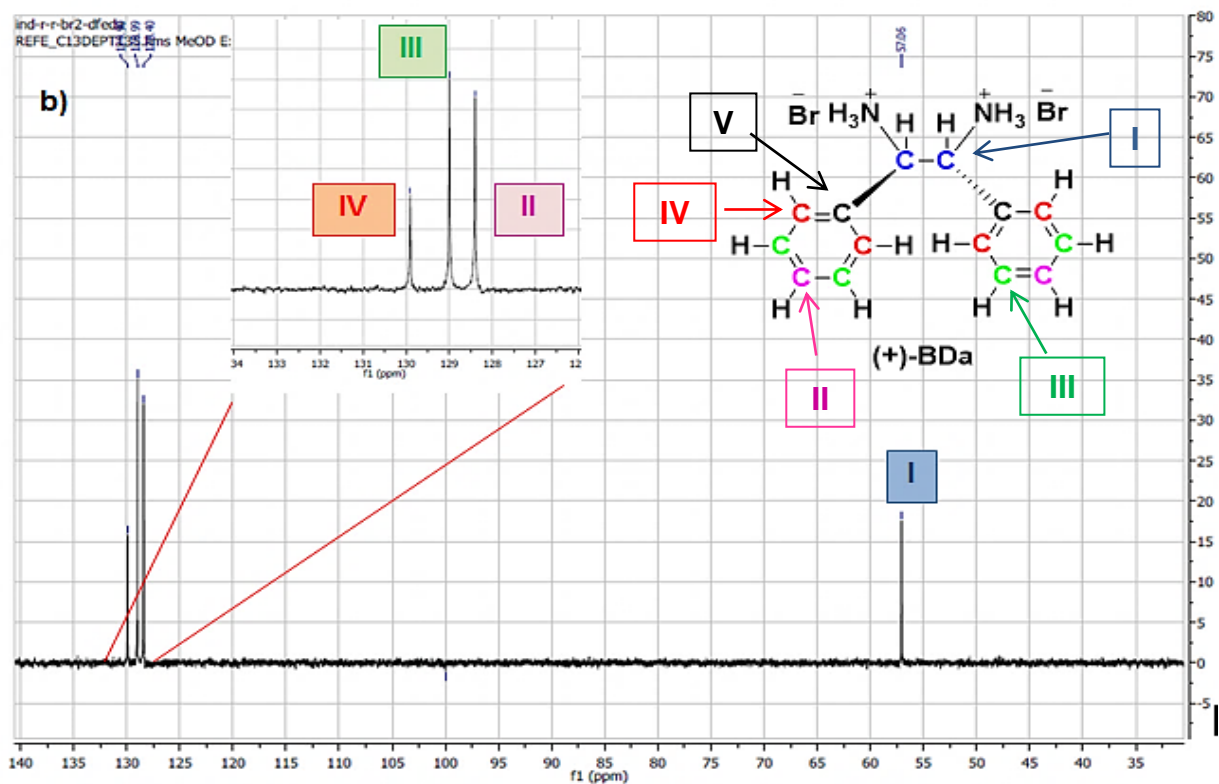
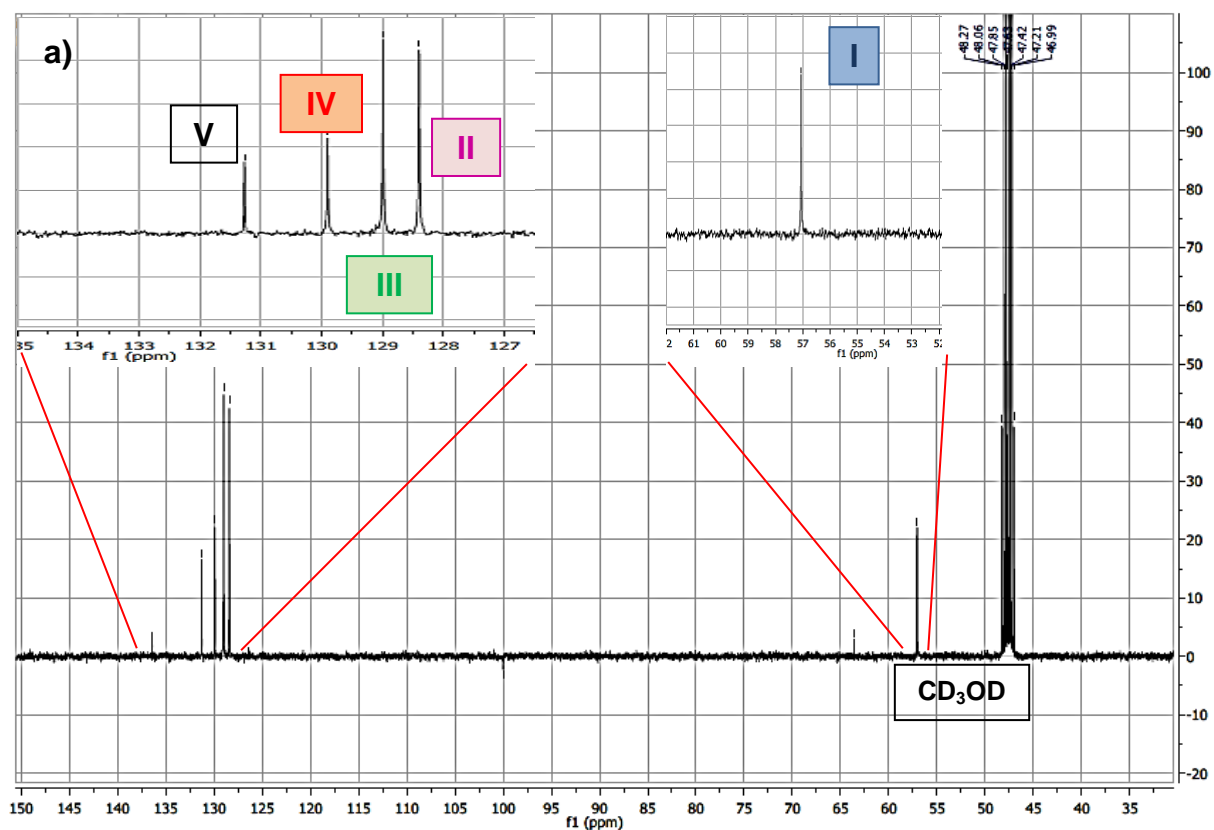


Figura 31. Espectro RMN-¹³C de la sal de (+)-BDa en metanol deuterado a) espectro normal b) espectro con mejora de distorsión por transferencia de polarización (DETP 135).

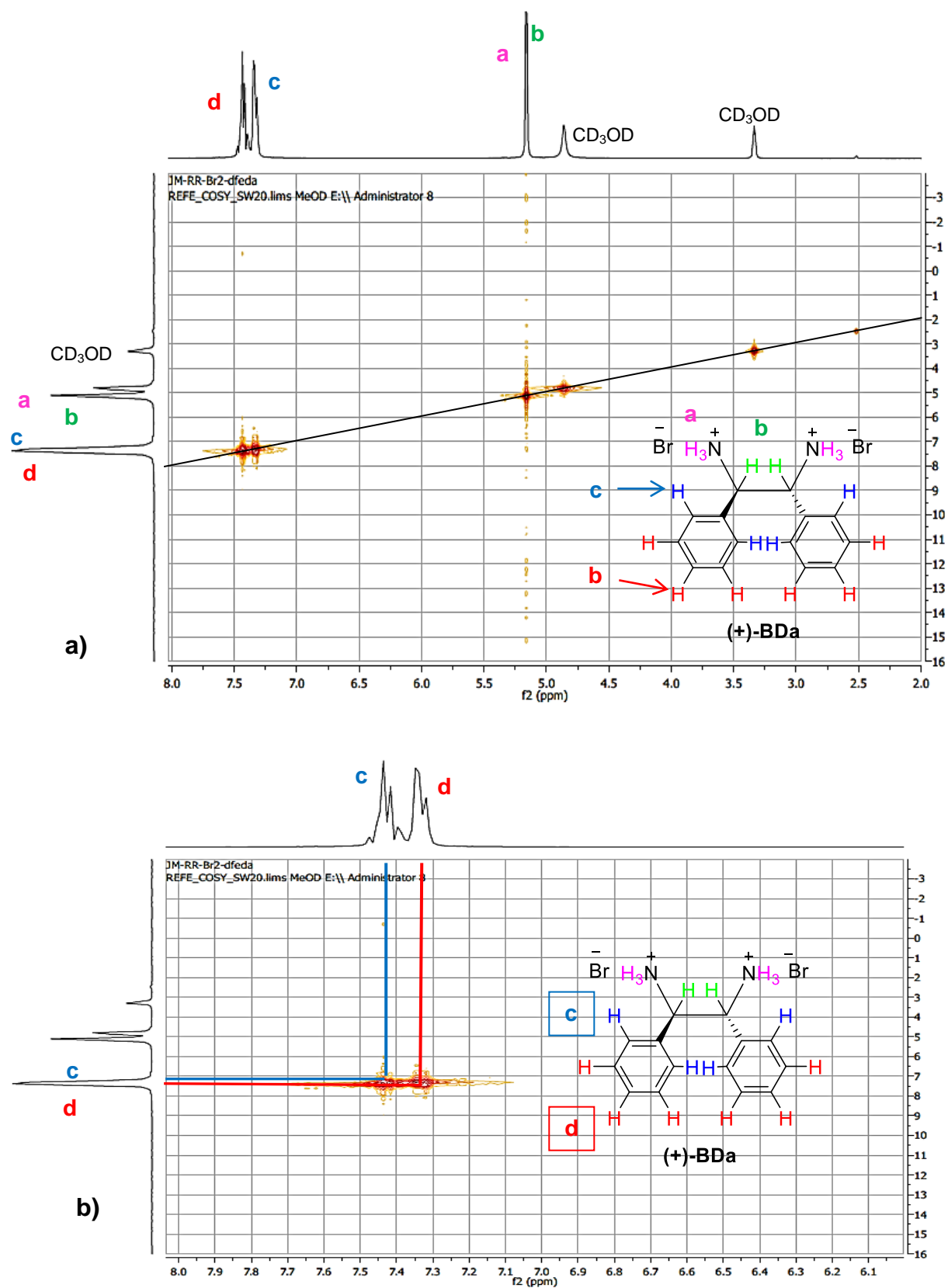


Figura 32. Espectros COSY de (+)-BDa a) Normal b) ampliación a campo bajo.

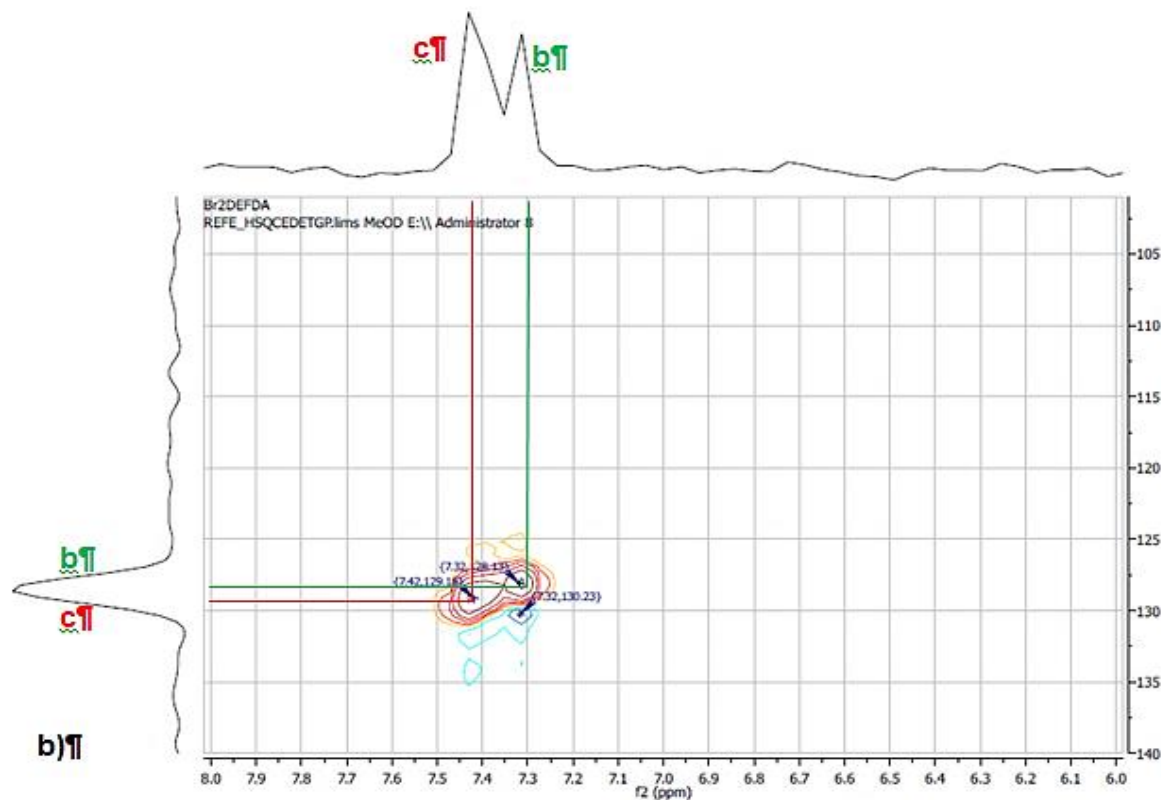
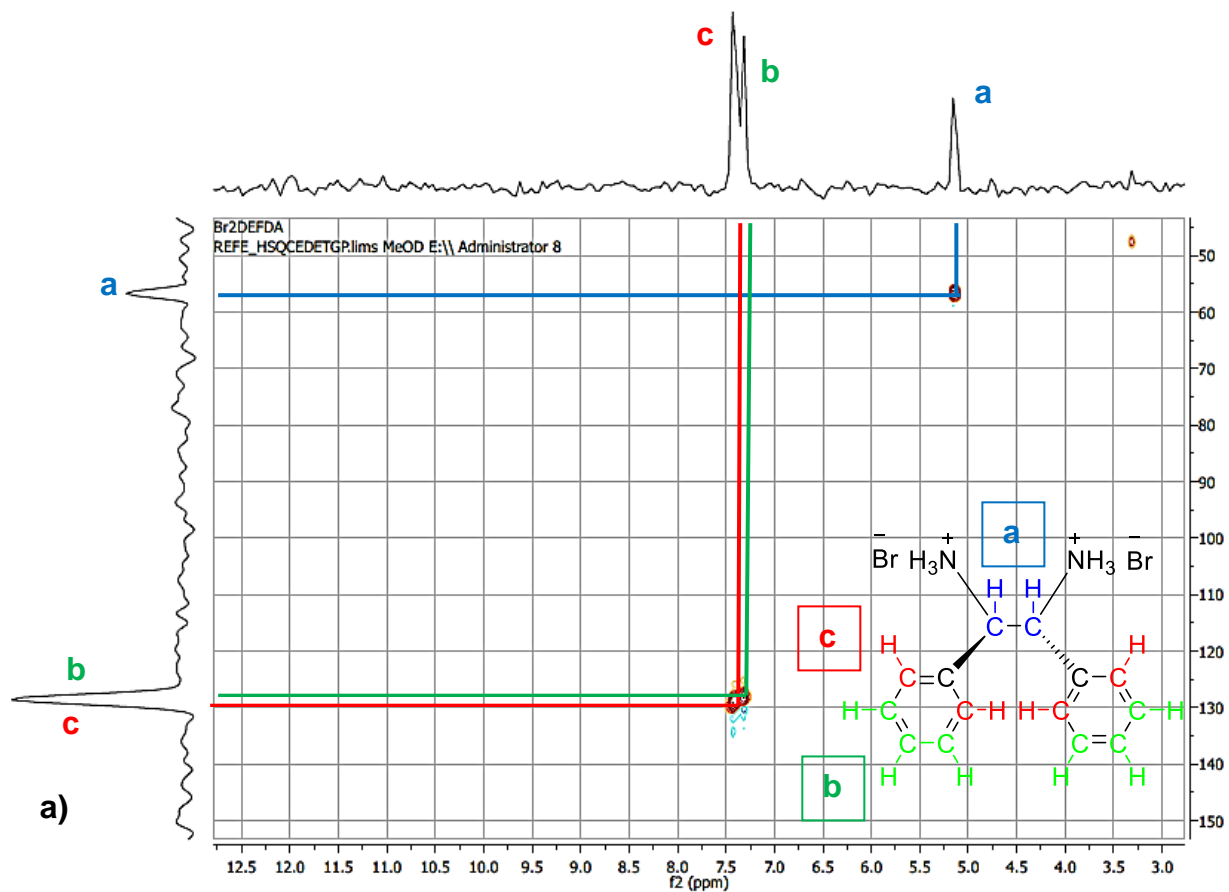


Figura 33. Espectro HSQC de (+)-BDa, a) normal b) ampliación a campo bajo.

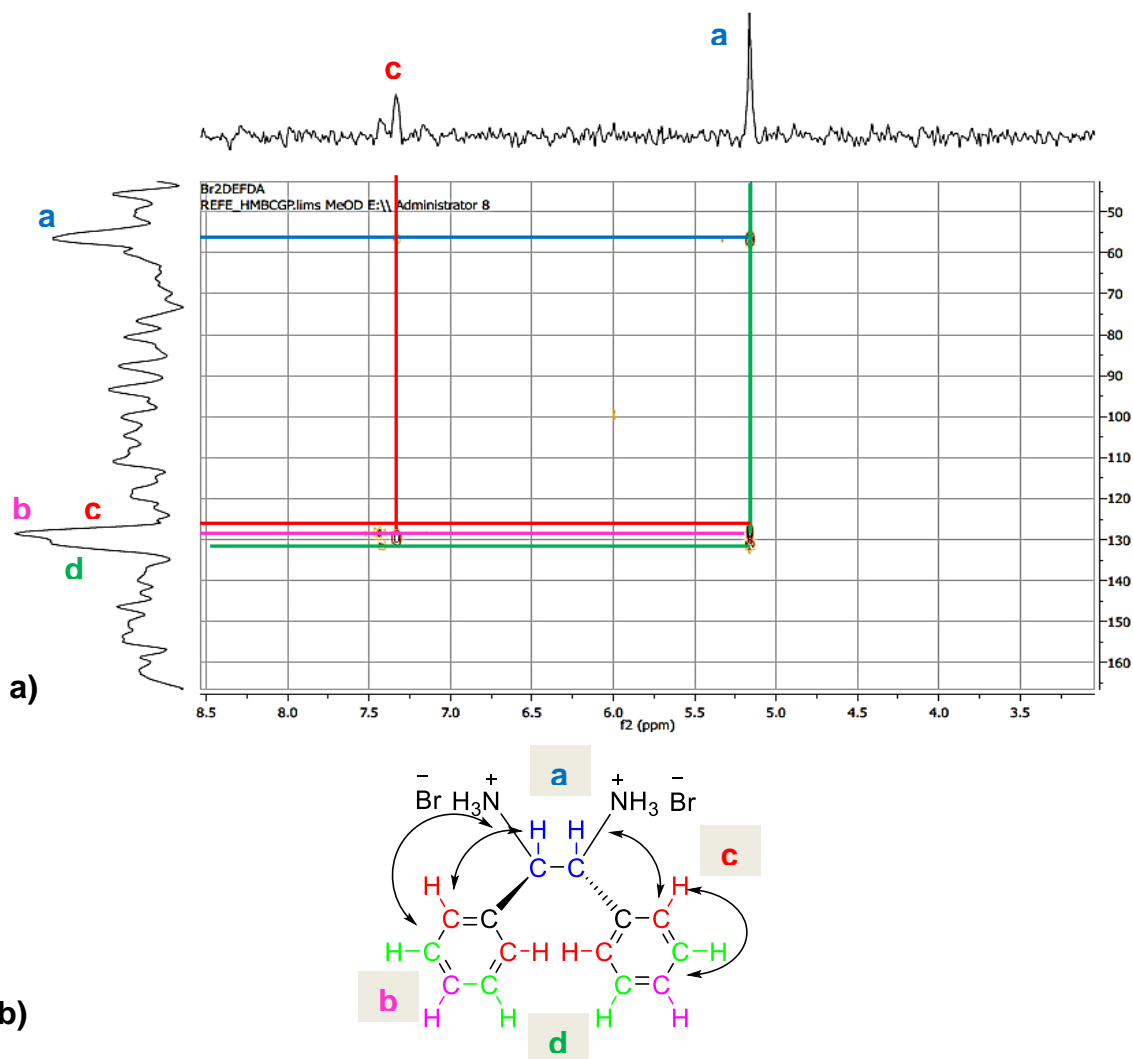
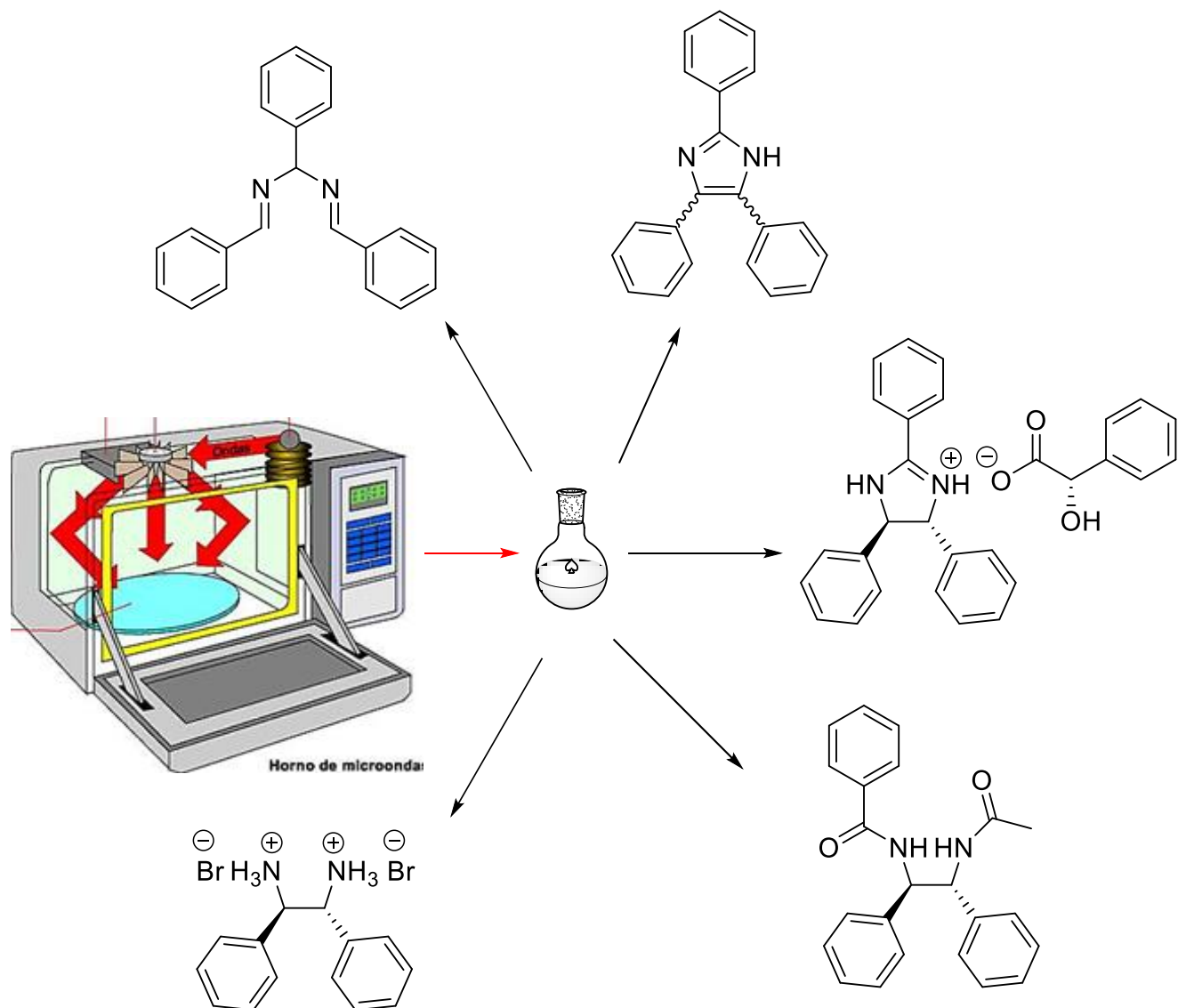


Figura 34. a) Espectro HMBC de (+)-BDA b) estructura (+)-BDA con correlaciones.

De esta forma se corrobora, que se obtiene el compuesto deseado, ya que la estructura del compuesto (+)-BDA, ha sido identificada con precisión gracias a los análisis, con la espectroscopia RMN-¹H, RMN-¹³C, DETP 135, COSY, HSQC y HMBC.



CAPÍTULO 5 CONCLUSIONES RECOMENDACIONES

9. CONCLUSIONES

Utilizando como método de calentamiento la radiación de microondas y cinco etapas de reacción, se logró la síntesis de las sales enantioméricas de dibromuro de (*R,R*)-(+)-1,2-difeniletildiamonio (BDa) y dibromuro de (*S,S*)-(-)-1,2-difeniletildiamonio (BDb), con lo que se obtuvo productos intermediarios como Hidrobenzamida (HB), Isoamarina racémica (IS), Mandelato de Isoamarina (MI), los enantiómeros de isoamarina y *N'*-acetil-*N'*-benzoil DFEDA (DD), los cuales fueron caracterizados mediante técnicas espectroscópicas como UV, IR y propiedades físicas como punto de fusión y solubilidad, además de espectroscopia RMN unidimensional como ^1H y ^{13}C (normal y DEPT 135) y espectroscopia RMN bidimensional como la técnica COSY, HSQC, HMBC. En el caso de los enantiómeros se usó polarimetría.

En la síntesis de la “hidrobenzamida” se obtienen conversiones de 91.57%, utilizando una potencia de 70 W, 1.0 mL de benzaldehído, 1.0 mL de isopropanol y 1.0 mL de hidróxido de amonio, con un tiempo de reacción de 5 min. Esto se constituye en una mejora notable en la obtención de HB, puesto que se logra disminuir, tanto la cantidad de disolvente como reactivos y los tiempos de reacción. Según lo reportado por Mistryukov, Braddock y Cortés. Aporta de manera positiva procesos más limpios y más acordes con los principios de la química verde.

Para obtener una conversión de isoamarina racémica del 99.02%, se utilizó una potencia de 210 W, 1.0 mL de DMSO, 0.036 g de NaOH, atm de N_2 y 3.0 mL de etanol e hidróxido de amonio respectivamente, con un tiempo de reacción de 5 min. Al comparar este resultado con lo reportado por Bailar, Mistryukov, Braddock y Cortés, para la síntesis de (+/-)-IS, presentan mejoras notables en el porcentaje de rendimiento de (+/-)-IS, en la disminución de las cantidades de disolvente (DMSO), en los tiempos de reacción que eran > 4 h, también se disminuyen las etapas de calentamiento lo cual decrece el gasto energético de esta reacción. Por lo que se evidencia la gran utilidad de la radiación de microondas en este tipo de síntesis.

En la síntesis de los compuestos (+)-(*S,S*)-*N'*-acetil-*N'*-benzoil-1,2-difeniletildiamina y (-)-(*R,R*)-*N'*-acetil-*N'*-benzoil-1,2-difeniletildiamina, se logró conversiones para las dos diamidas > 84%, utilizando dos etapas de reacción. En la primera etapa que es la acetilación se utiliza una potencia de 210 W, 4.0 mL de disolvente (anhídrido acético) y un tiempo de reacción de 10 min, en la segunda etapa que es la hidrólisis, se utiliza una potencia de 70 W, 0.3 mL de HCl, 3 mL de agua y un tiempo de reacción de 20 min. Con lo que al concluir la reacción se obtuvo un tiempo total de 30 min, que al compararlo con los reportes bibliográficos de Braddock y Cortés, se mejora el tiempo de reacción notablemente para las dos etapas que era >5 h y se logra disminuir el disolvente utilizado. Este hecho contribuye de una forma positiva al ahorrar energía requerida para reacción y disminuye el volumen de disolvente utilizado para la síntesis de este tipo de diamidas.

En la etapa cinco al obtener las sales enantioméricas de DFEDA en un porcentaje de conversión >89%, se utiliza una radiación de microondas de 140 W y un tiempo de 1.4 h, con lo que se mantiene el porcentaje de rendimiento reportado en la literatura por Cortés y se mejora notablemente en el tiempo, el cual era de 24 h de reacción a una temperatura de reflujo. Esto representa una disminución del gasto energético en esta

reacción y así como en el tiempo necesario para obtener las sales enantioméricas DFEDA-Br₂.

En este trabajo se reportan los valores de solubilidad cuantitativa para cada uno de los compuestos HB, (+/-)-IS, (+)-M1a y (-)-M1b, sintetizados en las etapas designadas como 1, 2 y 3, también para cada uno de los enantiómeros sintetizados en las etapas designadas como 3, 4 y 5, se reportan los puntos de fusión y los valores de polarimetría, que sirven como una base de comparación para otros estudios, debido a que en muchos de los casos no se encuentran estos datos para los diferentes compuestos sintetizados en las citas bibliográficas actuales.

De acuerdo a los valores de rotación específica de los compuestos de la etapa 3 y 4. La radiación microondas no lleva a cabo procesos de racemización puesto que estos valores son similares a las rotaciones de los compuestos obtenidos por metodología convencional. Como por ejemplo los valores de rotación específica que se obtuvieron en el presente trabajo para el (+)-M1a de +129,83 y para la (+)-DDb de +67.170, que son similares a los que reporta Cortés para (+)-M1a de +129,41 y (+)-DDb de +64.9.

10. RECOMENDACIONES

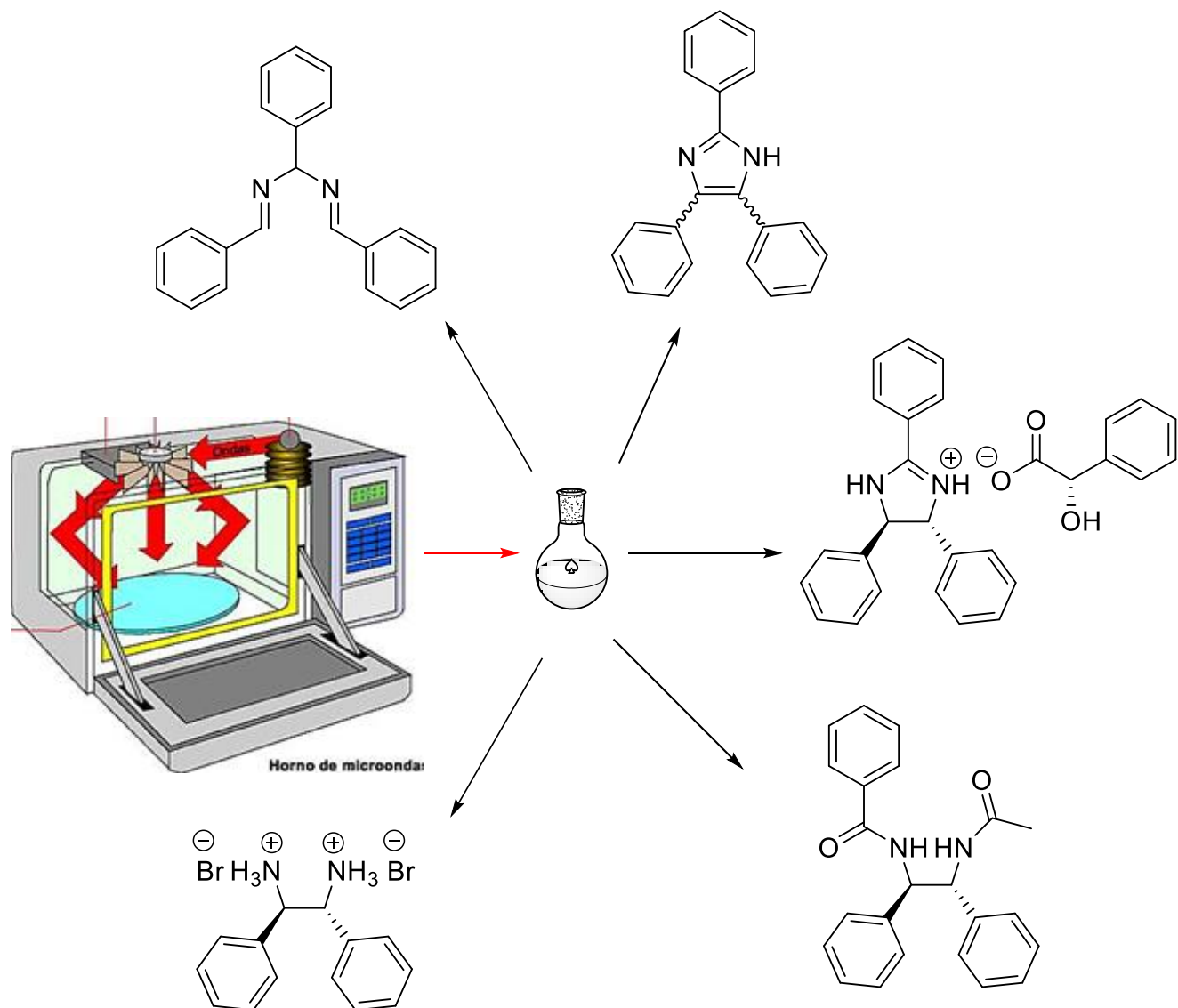
Es necesario para la síntesis de HB, destilar previamente el benzaldehído cada 48 h, para evitar la formación de ácido benzoico que puede interferir en la reacción y en la cuantificación del compuesto de interés.

Al utilizar en la etapa 2 el dimetilsulfoxido (DMSO), es necesario purificarlo y eliminar el agua, utilizando baja temperatura (0 °C) por 12 h y luego decantarlo por filtración.

En la etapa tres se hacen la separación de los enantiómeros de isoamarina, pero se obtuvieron porcentajes de rendimiento por debajo de lo reportado en la literatura, por lo tanto se recomienda realizar ensayos con los disolventes etanol y metanol, bajo la radiación de microondas para obtener posiblemente mejores conversiones de estos enantiómeros.

Las síntesis en cada una de las etapas de reacción se realizaron en un microondas convencional modificado, se recomienda ver si las condiciones obtenidas como óptimas se pueden llevar a cabo en un equipo de microondas para síntesis orgánica (SOAM) y ver si se conservan o se pueden mejorar notoriamente.

Para llevarse a cabo la síntesis de la etapa cinco, en la cual se quiere obtener las sales enantioméricas de DFEDA, se requiere de una mezcla de ácidos HBr/acac (3:1), pero se pudo evidenciar que la solubilidad de las diamidas obtenidas en la etapa cuatro es baja en esta mezcla de ácidos, lo que ocasiona un tiempo de reacción prolongado, por lo que se recomienda usar otras relaciones del ácido para mejorar la solubilidad e las diamidas y así posiblemente obtener mejores tiempos de reacción en esta síntesis.



CAPÍTULO 6
REFERENCIAS
BIBLIOGRÁFICAS

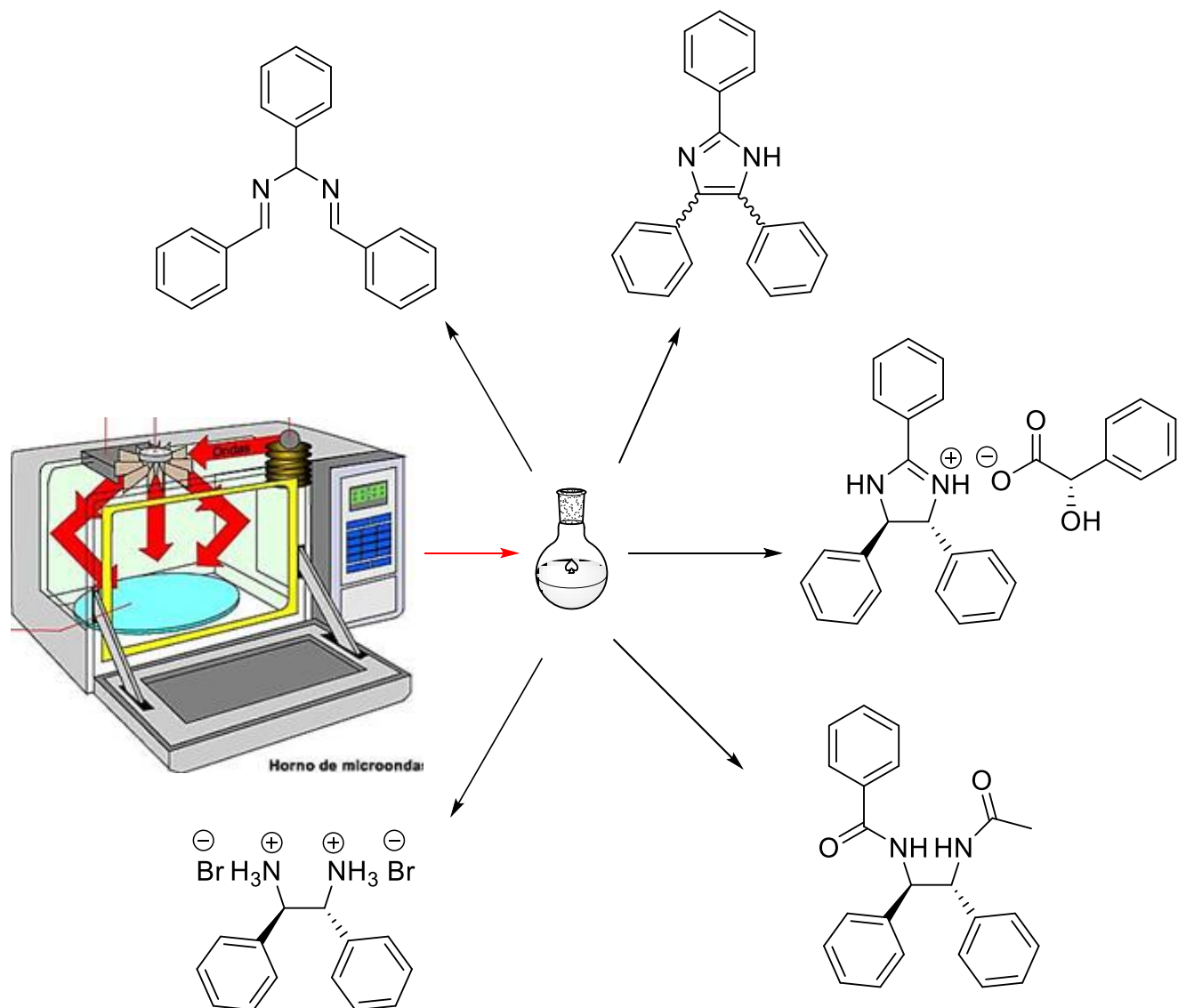
11. BIBLIOGRAFIA:

- [1] Rajender V, Wilde Nathan C, Goreti Rajenda, and Corey E.J. (2017). A New, Short and Stereocontrolled Synthesis of C₂-Symmetric 1,2-Diamines. *Organic Letters*, 19, 3883–3886. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.7b01768>
- [2] Álvarez García, A. M. (2009, abril 1). Síntesis estereoselectiva y aplicaciones de nuevos tioderivados con esqueleto norbornánico. (Tesis doctoral). Universidad Complutense de Madrid, España. Recuperado de <https://eprints.ucm.es/8558/>.
- [3] Reboredo, C., & Raquel, M. (2011, septiembre 13). Síntesis asistida por microondas de compuestos de interés biológico e industrial, haloarenos, fulvenos, tricloropirrolidonas, azoles y flavonoides, modelado de espectros de absorción electrónica de flavonoides. (Tesis Ph.Dctoral). Universidad de Santiago de Compostela. España. Recuperado de <https://minerva.usc.es/xmlui/handle/10347/2427>
- [4] Cortés Mitte, J. (2015, abril 9). Síntesis y caracterización de (+)-(1*R*,2*R*)- y (-)-(1*S*,2*S*)-1,2-difenil-1,2-etilendiamina (diamina quiral con simetría-C₂) vía acoplamiento reductivo de iminas y obtención de enantiómeros puros por resolución óptica fraccional. (Tesis de Pregrado). Universidad del Cauca. Colombia.
- [5] Keunchkarian, S. (2009). Estudio cromatográfico de asociación entre solutos y selectores quirales. (Tesis doctoral). Universidad Nacional de La Plata. Argentina. Recuperado de <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/2610>.
- [6] López Cantarero, J. (2009). Reacciones asimétricas de Aza-Henry con N-sulfoniliminas y procesos organocatalizados por alcaloides Cinchona. (Tesis doctoral). Universidad Autónoma de Madrid. España. Recuperado de <https://repositorio.uam.es/handle/10486/114>.
- [7] Nohira, H., & Sakai Ph. D., K. (2007). Optical resolution by means of crystallization. *Fumio Toa Netherlands*. 48, 165-191.
- [8] Saigo K, Kubota N, Takebayashi S, Hasegama M. (1986). Improved Optical Resolution of (+/-)-1,2-Diphenylethylenediamine. *The Chemical Society of Japan*, 59, 931–932.
- [9] Carbó Mestre, N. (2013, julio 12). Diseño y Síntesis de Ligandos Quirales Derivados de Aminoácidos como Receptores Quirales y su Aplicación en Organocatálisis. (Tesis Ph.Dctoral) Universidad Jaume. España. Recuperado de <https://www.tdx.cat/handle/10803/125961>.
- [10] Crecente Campo J. (2009). Síntesis orgánica asistida por microondas. Obtención de enol carbamatos, tetrahidroisoquinolinas, benzoazepinas, tiazolinas, sulfuros de fosfoles, isoflavonas, arilcumarinas, cumarinocumarinas y nucleos de dendrímeros. (Tesis doctoral). Universidad de Santiago de Compostela. España. Recuperado de <https://minerva.usc.es/xmlui/handle/10347/2580>.
- [11] Le, T. D., Nguyen, K. D., Nguyen, V. T., Truong, T., & Phan, N. T. S. (2016). 1,5-Benzodiazepine synthesis via cyclocondensation of 1,2-diamines with ketones using iron-based metal–organic framework MOF-235 as an efficient heterogeneous catalyst. *Journal of Catalysis*, (333), 94–101.
- [12] Ramachandran, P. V., Biswas, D., Krzeminski, M. P., & Chen, G.-M. (2010). Efficient synthesis of chiral C₂-symmetric diamines via allylboration of bis-*N,N'*-metallodiimines. *Tetrahedron Letters*, 51(2), 332–336.
- [13] Ralambomanana A, Ramilison R, Maugein, Pélinski. (2008). Synthesis and antitubercular activity of ferrocenyl diaminoalcohols and diamines. *Bioorganic & medicinal Chemistry*, 16(21), 9546–9553.

- [14] Feng, Q., Zhang, C., Tang, Q., & Luo, M. M. (2009). Synthesis of 1,1'-binaphthyl-2,2'-diamine from 2-naphthol under atmospheric pressure. *Chinese Chemical Letters*, 20(10), 1150–1152.
- [15] Hwang, J. Y., Kim, H.-Y., Jo, S., Park, E., Choi, J., Kong, S., Windisch, M. P. (2013). Synthesis and evaluation of hexahydropyrimidines and diamines as novel hepatitis C virus inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 70, 315–325.
- [16] Berger, G., Gelbcke, M., Cauët, E., Luhmer, M., Nève, J., & Dufrasne, F. (2013). Synthesis of ¹⁵N-labeled vicinal diamines through *N*-activated chiral aziridines: tools for the NMR study of platinum-based anticancer compounds. *Tetrahedron Letters*, 54(6), 545–548.
- [17] Kashiwagi, T., Kotani, S., Nakajima, M., & Sugiura, M. (2014). Diastereoselective synthesis of 1,3-diamines by a domino reaction of imines, enamines, and trichlorosilane. *Tetrahedron Letters*, 55(11), 1924–1926.
- [18] Wang, C.-C., Tang, Y., Pan, Y.-H., Yang, J., & Zhang, Y.-M. (2015). A novel one-pot synthesis of vicinal diamines with benzaldehyde and aniline derivatives mediated by BiCl₃/Zn. *Tetrahedron Letters*, 56(22), 2863–2866. 7
- [19] Khlebnikova, T. B., Konev, V. N., & Pai, Z. P. (2018). Levopimaric acid derived 1,2-diamines and their application in the copper-catalyzed asymmetric Henry reaction. *Tetrahedron*, 74(2), 260–267.
- [20] Srimurugan, S., Viswanathan, B., Varadarajan, T. K., & Varghese, B. (2005). Microwave assisted cyclocondensation of dialdehydes with chiral diamines forming calixalen type macrocycles. *Tetrahedron Letters*, 46(18), 3151–3155.
- [21] Nadir, U. K., & Singh, A. (2005). Microwave-induced clay-catalyzed ring opening of *N*-tosylaziridines: a green approach to achiral and chiral diamines. *Tetrahedron Letters*, 46(12), 2083–2086.
- [22] Vasanthakumar, G. R., Bhor, V. M., & Surolia, A. (2007). Hydrolysis of Cyclic Ureas under Microwave Irradiation: Synthesis and Characterization of 7,8-Diaminopelargonic Acid. *Synthetic Communications*, 37(16), 2633–2639.
- [23] Olivares L., Romero, J., & Juaristi, E. (2008). Synthesis of three novel chiral diamines derived from (S)-proline and their evaluation as precursors of diazaborolidines for the catalytic borane-mediated enantioselective reduction of prochiral ketones. *Tetrahedron*, 64(42), 9992–9998.
- [25] Gediz Erturk, A., & Bekdemir, Y. (2014). Microwave-Assisted Synthesis of Some Substituted Sulfamides. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 189(2), 285–292.
- [26] Kim, H., Nguyen, Y., Yen, C. P.-H., Chagal, L., Lough, A. J., Kim, B. M., & Chin, J. (2008). Stereospecific Synthesis of C₂ Symmetric Diamines from the Mother Diamine by Resonance-Assisted Hydrogen-Bond Directed Diaza-Cope Rearrangement. *Journal of the American Chemical Society*, 130(36), 12184–12191.
- [27] Oren F, Bailar Jr, Williams. (1959). The Stereochemistry of Complex Inorganic Compounds. XXIV. Cobalt Stilbenediamine Complexes. *This Journal*, 81, 4464–4469.
- [28] Richardson, P. F., Nelson, L. T. J., & Barry Sharpless, K. (1995). Synthesis of vicinal diamines from cyclic sulfates. *Tetrahedron Letters*, 36(51), 9241–9244.
- [29] Corey, E. J., Lee, D.-H., & Sarshar, S. (1995). Convenient routes to symmetrical benzils and chiral 1,2-diaryl-1,2-diaminoethanes, useful controllers and probes for enantioselective synthesis. *Tetrahedron: Asymmetry*, 6(1), 3–6.
- [30] Pansare, S. V., & Malusare, M. G. (1996). Intramolecular imine cross-coupling in dibenzylidene sulfamides: Synthesis of unsymmetrical 1,2-diaryl ethanediamines. *Tetrahedron Letters*, 37(16), 2859–2862.

- [31] Mistryukov, E. A. (2002). One-pot synthesis of rac-1, 2-diphenylethylene-1, 2-diamine. *Russian chemical bulletin*, 51(12), 2308–2309.
- [32] Braddock D.C, Redmond J.M, Hermitage S.A. (2006). A Convenient Preparation of Enantiomerically Pure (+)-(1*R*,2*R*)- and (-)-(1*S*,2*S*)-1,2-Diamino-1,2-diphenylethanes. *Advanced Synthesis and Catalysis*, 348, 911–916.
- [33] Braddock D. C., Hermitage S. A., Redmond J. M., White A. J. (2006). Fractional crystallisation of (\pm)-*iso*-amarine with mandelic acid: convenient access to (*R,R*) and (*S,S*)-1,2-diamino-1,2-diphenyl ethanes. *Tetrahedron: Asymmetry*, (17), 2935–2937.
- [34] Okano, K. (2011). Synthesis and application of chiral hydrobenzoin. *Tetrahedron*, 67(14), 2483–2512.
- [35] Sakai, T., Toshinobu, K., Nomura K., Minami, S., & Sasaki, H. (2008). The pentafluorophenyl group as a module for the direct modification of chiral diamines for asymmetric catalysis. *Tetrahedron*, 24(19), 695–700.
- [36] Leino, R., Durga, R., Wichmann, M., & Lehtonen, A. (2009). A chiral diamine bisphenolate complex of dioxomolybdenum (VI). *Inorganic Chemistry Communications*. 46(12), 1004-1006.
- [37] Zezschwitz, P., Scheuttler, C., Li-beohmer, Z., & Harms, K. (2013). Enantioselective Synthesis of 3,4-Disubstituted *cis*- and *trans*-1,2,5-Thiadiazolidine-1,1-dioxides as Precursors for Chiral 1,2-Diamines. *Organic Letters*, 4(15), 800-803.
- [38] Itsuno, S., Sugie, H., Hashimoto, Y., & Haraguchi, N. (2014). Synthesis of polymer-immobilized TsDPEN ligand and its application in asymmetric transfer hydrogenation of cyclic sulfonimine. *Journal of Organometallic Chemistry*. 78(751), 711-716.
- [39] Turner, N., Ghislieri, D., (2014). Biocatalytic Approaches to the Synthesis of Enantiomerically Pure Chiral Amines. *Top Catal* 23(57), 284–300.
- [40] Johnston, j., Vara, B., Mayasundari, A., Tellis, J., Danneman, M., Arredondo, V., Davis, T., Min, J., Finch, K., & Guy, K. (2015). Organocatalytic, Diastereo- and Enantioselective Synthesis of Nonsymmetric *cis*-Stilbene Diamines: A Platform for the Preparation of Single-Enantiomer *cis*-Imidazolines for Protein–Protein Inhibition. *The Journal of Organic Chemistry*. 34(79), 6913–6938.
- [41] Hamada, Y., Nemoto, T., Muramoto, R., & Ruengsatra, T. (2016). Formal enantioselective synthesis of (-)-allosamizoline using chiral diamine-catalyzed asymmetric aziridination of cyclic enones. *Tetrahedron*, 45(72), 1991-1997.
- [42] Marín, D., Jiménez, E., & Hernández, F. (2015). Comparación de pruebas paramétricas y no paramétricas vía simulación. XXV Simposio Internacional de Estadística, 1(1), 1-4.
- [43] Rojas Davila, M., (2003). Técnicas Estadísticas Paramétricas y No Paramétricas Equivalentes: Resultados Comparativos Por Simulación. (Tesis de grado: Ing. En estadística informática). Escuela Superior Politecnica del Litoral, Guayaquil-Ecuador. Recuperado de https://www.researchgate.net/publication/28794962_Tecnicas_Estadisticas_Parametricas_Y_No_Parametricas_Equivalentes_Resultados_Comparativos_Por_Simulacion
- [44] Kaboudin, B., & Afsharinezhad, M.B. (2010). Synthesis of a Novel Class of β -Lactam Derivatives of 1-Aminophosphonates by Staudinger Ketene-Imine [2+2]-Cycloaddition Reaction. *Synthesis*, 12(20), 3504-3508.
- [45] Lindquist, D., Hall S., Wilcox L., & Tyree W. (2002). Alumina and Synthesis Intermediates Derived from Diethylaluminum Amide, Benzaldehyde and Water. *Journal of the Arkansas Academy of Science*. 1(56), 69-74.

- [46] Proskurnina M., Lozinskaya N., Tsybezova V., & Zefirov N. (2003). Regioselective synthesis of cis and trans-2,4,5-triarylimidazolines and 2,4,5-triarylimidazoles from available reagents. *Russian Chemical Bulletin International Edition*, (5)2, 674-678.
- [47] Wade, L.G. España, Química Orgánica, *Pearson Educación*; Quinta Edición; 2004. Cap. 12-13. Pag. 490-584.



CAPÍTULO 7
ANEXOS

12. ANEXOS

Anexo 1. Realización de Supuestos para la síntesis de la etapa 1. HB.

Tabla 25. Pruebas de normalidad Shapiro-Wilk para la síntesis de HB.

Variabes	Condiciones	Estadístico	n	P
Potencia	0 W	0,989	3	0,797
	70 W	0,798	15	0,003
Tiempo	1 min	0,938	3	0,520
	5 min	0,866	6	0,211
	10 min	0,923	3	0,463
	20 min	0,766	3	0,035
Hidróxido de amonio	1 mL	0,893	3	0,363
	2 mL	0,850	15	0,017
Isopropanol	1 mL	0,893	3	0,363
	2 mL	0,850	15	0,017

*n= grados de libertad, P= valor unilateral D.

Tabla 26. Prueba de Kolmogorov-Smirnov no paramétrica para la síntesis de HB.

Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra					
		Potencia	Tiempo	iPrOH	NH ₄ OH
N		18	18	18	18
Parámetros normales ^{a,b}	Media	58,3333	24,0000	1,8333	1,8333
	Desviación estándar	26,84377	36,87339	0,38348	0,38348
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,501	0,377	0,501	0,501
	Positivo	0,332	0,377	0,332	0,332
	Negativo	-0,501	-0,266	-0,501	-0,501
Estadístico de prueba		0,501	0,377	0,501	0,501
Sig. asintótica (bilateral)		0,000 ^c	0,000 ^c	0,000 ^c	0,000 ^c

a. La distribución de prueba es normal.

b. Se calcula a partir de datos.

c. Corrección de significación de Lilliefors

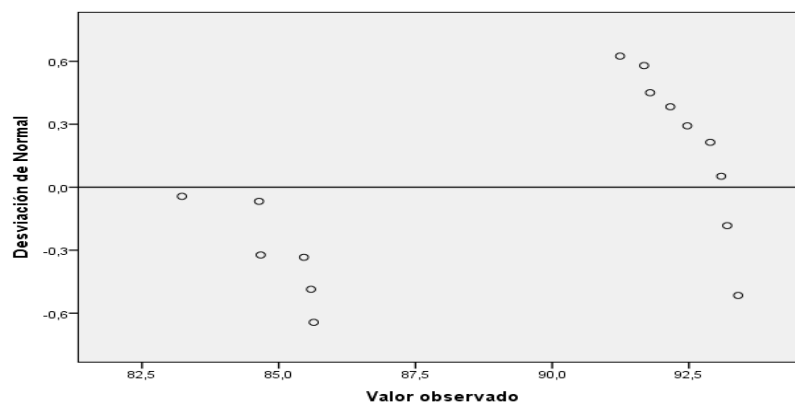


Figura 35. Gráfica de Normal esperado vs Valor observado para HB.

Anexo 2. Realización de Supuestos para la síntesis de (+/-)-IS

Tabla 27. Pruebas de normalidad Shapiro-Wilk para la síntesis de (+/-)-IS.

Variables	Condiciones	Estadístico	n	P
Hidrobenzamida	1 g	0,874	9	0,135
DMSO	2,5 mL	0,874	9	0,135
Potencia 1	70 W	0,874	9	0,135
Potencia 2	210 W	0,874	9	0,135
Tiempo 1	5 min	0,988	3	0,786
	10 min	0,864	3	0,278
	20 min	0,750	3	0,000
Tiempo 2	5 min	0,988	3	0,786
	10 min	0,864	3	0,278
	20 min	0,750	3	0,000
Hidróxido de amonio	3 mL	0,874	9	0,135
Isopropanol	3 mL	0,874	9	0,135

*n= grados de libertad, P= valor unilateral D.

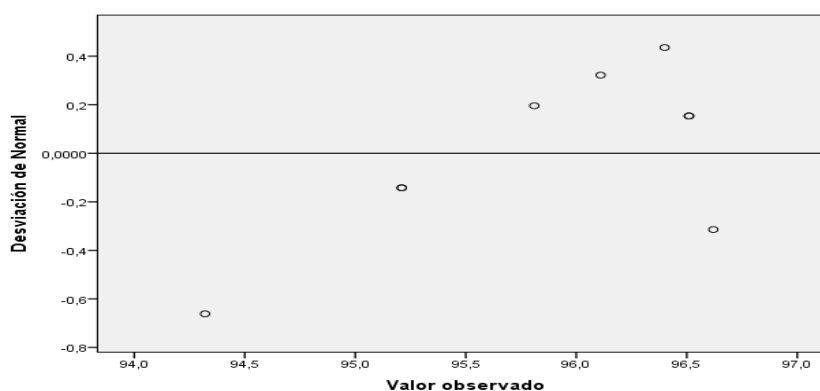


Figura 36. Gráfica de Normal esperado vs Valor observado para (+/-)-IS.

Tabla 28. Prueba de Kolmogorov-Smirnov no paramétrica para la síntesis (+/-)-IS.

Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra						
		DMSO	Potencia 1	Potencia 2	Tiempo 1	Tiempo 2
N		18	18	9	18	9
Parámetros normales ^{a,b}	Media	2,3333	140,0000	210,0000	9,1667	11,6667
	Desviación estándar	0,38348	72,02941	72,02941	5,49063	6,61438
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,501	0,334	0,334	0,276	0,266
	Positivo	0,332	0,334	0,334	0,276	0,266
	Negativo	-0,501	-0,334	-0,334	-0,224	-0,229
Estadístico de prueba		0,501	0,334	0,334	0,334	0,266
Sig. asintótica (bilateral)		0,000 ^c	0,000 ^c	0,000 ^c	0,000 ^c	0,066 ^c

a. La distribución de prueba es normal.

b. Se calcula a partir de datos.

c. Corrección de significación de Lilliefors.

Anexo 3. Realización de Supuestos para la síntesis de (+)-M1a y (-)-M1b.

Tabla 29. Pruebas de normalidad Shapiro-Wilk para la síntesis de (+)-M1a y (-)-M1b.

Variables	Condiciones	Estadístico	n	P
(+/-)-Isoamarina	1 g	0,782	9	0,013
Ácido mandelico	0,5 g	0,782	9	0,013
Isopropanol (+)-M1a	10 mL	0,768	9	0,009
Isopropanol (-)-M1b	10 mL	0,782	9	0,013
Potencia (+)-M1a	210 W	0,768	9	0,009
Potencia (-)-M1b	210 W	0,782	9	0,013
Tiempo (+)-M1a	10 min	0,872	3	0,301
	20 min	0,984	3	0,756
	30 min	0,941	3	0,531
Tiempo (-)-M1b	10 min	0,970	3	0,666
	20 min	0,827	3	0,180
	30 min	0,981	3	0,738

*n= grados de libertad, P= valor unilateral D.

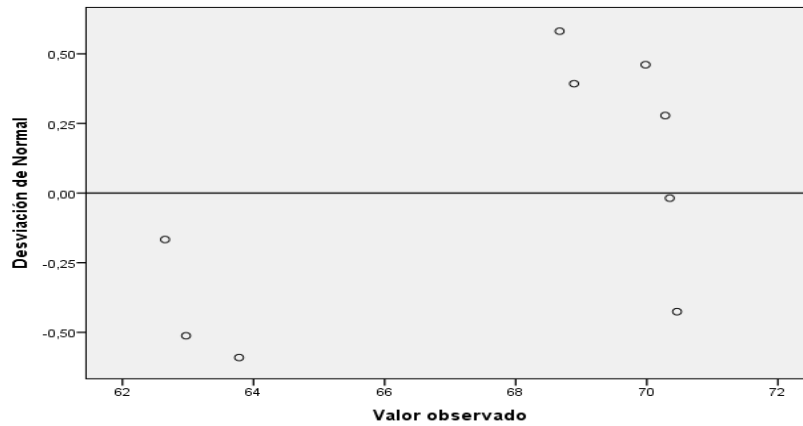


Figura 37. Gráfica de Normal esperado vs Valor observado para a) (+)-MIa b) (-)-MIb.

Tabla 30. Prueba de Kolmogorov-Smirnov no paramétrica para la síntesis (+)-MIa b) (-)-MIb.

Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra			
		Potencia	Tiempo
N		9	9
Parámetros normales ^{a,b}	Media	210,0000	20,0000
	Desviación estándar	0,38348	8,66025
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,501	0,209
	Positivo	0,332	0,209
	Negativo	-0,501	-0,209
Estadístico de prueba		0,334	0,501
Sig. asintótica (bilateral)		0,000 ^c	0,000 ^c

- a. La distribución de prueba es normal.
- b. Se calcula a partir de datos.
- c. Corrección de significación de Lilliefors.

Anexo 4. Realización de Supuestos para la síntesis de (-)-DDa y (+)-DDb.

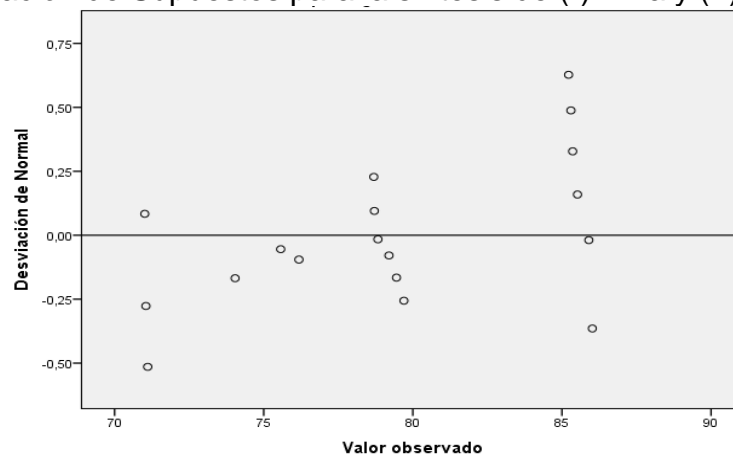


Figura 38. Gráfica de Normal esperado vs Valor observado para a) (-)-DDa b) (+)-DDb.

Tabla 31. Pruebas de normalidad Shapiro-Wilk para la síntesis de (-)-DDa y (+)-DDb.

Variables	Condiciones	Estadístico	n	P
(+)-ISa	0,5 g	0,860	18	0,012
(-)-ISb	0,5 g	0,199	18	0,057
Acetato de sodio (-)-DDa	0,04 g	0,860	18	0,012
Acetato de sodio (+)-DDb	0,04 g	0,888	18	0,035
Anhídrido acético (-)-DDa	6,75 mL	0,860	18	0,012
Anhídrido acético (+)-DDb	6,75 mL	0,888	18	0,035
Potencia 1 (-)-DDa	140 W	0,709	9	0,002
	210 W	0,873	9	0,131
Potencia 1 (+)-DDb	140 W	0,846	9	0,068
	210 W	0,704	9	0,002
Potencia 2 (-)-DDa	70 W	0,873	9	0,131
	140 W	0,709	9	0,002
Potencia 2 (+)-DDb	70 W	0,704	9	0,002
	140 W	0,846	9	0,068
Tiempo 1 (-)-DDa	5 min	0,905	3	0,400
	10 min	0,901	9	0,257
	20 min	0,757	6	0,024
Tiempo 1 (+)-DDb	5 min	0,987	3	0,780
	10 min	0,880	9	0,155
	20 min	0,698	6	0,006
Tiempo 2 (-)-DDa	5 min	0,905	3	0,400
	10 min	0,873	6	0,237
	20 min	0,896	9	0,231
Tiempo 2 (+)-DDb	5 min	0,987	3	0,780
	10 min	0,865	6	0,206
	20 min	0,683	9	0,001
Ácido clorhídrico	0,15 mL	0,888	18	0,035
Agua	0,15 mL	0,888	18	0,035

*n= grados de libertad, P= valor unilateral D.

Tabla 32. Prueba de Kolmogorov-Smirnov no paramétrica para la síntesis (-)-DDa b) (+)-DDb.

Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra					
		Potencia 1	Potencia 2	Tiempo 1	Tiempo 2
N		18	18	18	18
Parámetros normales ^{a,b}	Media	175,0000	105,0000	12,5000	14,1667
	Desviación estándar	36,01470	36,01470	5,75224	6,24264

Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,334	0,334	0,335	0,325
	Positivo	0,334	0,334	0,335	0,248
	Negativo	-0,334	-0,334	-0,237	-0,325
Estadístico de prueba		0,334	0,334	0,335	0,325
Sig. asintótica (bilateral)		0,000 ^c	0,000 ^c	0,000 ^c	0,000 ^c

- La distribución de prueba es normal.
- Se calcula a partir de datos.
- Corrección de significación de Lilliefors.

Anexo 5. Realización de Supuestos para la síntesis de (+)-BDa y (-)-BDb.

Tabla 33. Pruebas de normalidad Shapiro-Wilk para la síntesis de (+)-BDa y (-)-BDb.

VARIABLES	CONDICIONES	ESTADÍSTICO	n	P
(-)-DDa	0,5 g	0,710	12	0,001
(+)-DDb	0,5 g	0,754	12	0,003
HBr/acac (+)-BDa	9 mL	0,710	12	0,001
HBr/acac (-)-BDb	9 mL	0,754	12	0,003
Potencia (+)-BDa	210 W	0,710	12	0,001
Potencia (-)-BDb	210 W	0,754	12	0,003
Tiempo (+)-BDa	80 min	0,750	3	0,000
	90 min	1,000	3	1,000
	100 min	1,000	3	1,000
	120 min	1,000	3	1,000
Tiempo (-)-BDb	80 min	0,964	3	0,637
	90 min	1,000	3	1,000
	100 min	1,000	3	1,000
	120 min	1,000	3	1,000

*n= grados de libertad, P= valor unilateral D.

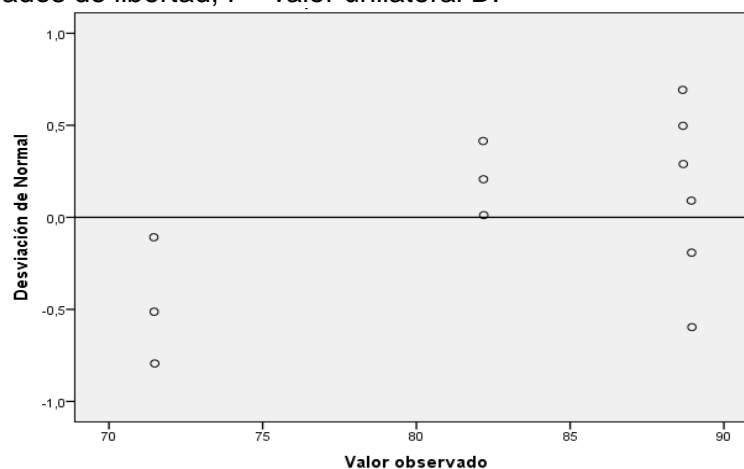


Figura 39. Gráfica de Normal esperado vs Valor observado para a) (+)-BDa b) (-)-BDb.

Tabla 34. Prueba de Kolmogorov-Smirnov no paramétrica para la síntesis de (+)-BDa b) (-)-BDb.

Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra		
		Tiempo
N		12
Parámetros normales ^{a,b}	Media	97,5000
	Desviación estándar	15,44786
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,186
	Positivo	0,186
	Negativo	-0,177
Estadístico de prueba		0,186
Sig. asintótica (bilateral)		0,200 ^c

a. La distribución de prueba es normal.

b. Se calcula a partir de datos.

c. Corrección de significación de Lilliefors.

Anexo 6: Datos de solubilidad de HB

Tabla 35. Datos de solubilidad de HB.

Disolvente	IP*	Valor de Solubilidad (g/mL)	Tipo de Solubilidad
Isooctano	-0.4	3.6×10^{-3}	Poco soluble
Acetato de etilo	4.3	1.0×10^{-2}	Muy soluble
Etanol	5.2	8.3×10^{-3}	Ligeramente soluble
Agua	9.0	0	Insoluble

*IP= Índice de Polaridad

Anexo 7: Datos de solubilidad de (+/-)-IS

Tabla 36. Datos de solubilidad de (+/-)-IS.

Disolvente	IP*	Valor de Solubilidad (g/mL)	Tipo de Solubilidad
Isooctano	-0.4	5.0×10^{-4}	Poco soluble
Cloroformo	4.2	4.1×10^{-2}	Muy soluble
Acetato de etilo	4.3	8.0×10^{-3}	soluble
Etanol	5.2	6.7×10^{-3}	Ligeramente soluble
Agua	9.0	0.0	Insoluble

*IP= Índice de Polaridad

Anexo 8: Datos de solubilidad de (+)-M1a y (-)-M1b

Tabla 37. Datos de solubilidad de (+)-M1a y (-)-M1b.

Disolvente	IP*	Valor de Solubilidad (g/mL)		Tipo de Solubilidad
		M1a	M1b	
Isooctano	-0.4	6.0×10^{-4}	7.0×10^{-4}	Poco soluble
Cloroformo	4.2	5.0×10^{-2}	5.2×10^{-2}	Muy soluble
Acetato de etilo	4.3	1.8×10^{-3}	1.6×10^{-3}	Poco soluble
Etanol	5.2	3.4×10^{-2}	3.3×10^{-2}	Muy soluble
Agua	9.0	1.2×10^{-3}	1.0×10^{-3}	Poco soluble

*IP= Índice de Polaridad

Anexo 8: Datos de solubilidad de (-)-DDa y (+)-DDb

Tabla 38. Datos de solubilidad de los compuestos de la etapa 4: (-)-DDa y (+)-DDb.

Disolvente	IP*	Tipo de Solubilidad
Isooctano	-0.4	Insoluble
Cloroformo	4.2	Poco soluble
Acetato de etilo	4.3	Poco soluble
Etanol	5.2	Ligeramente soluble
Acetona	5.4	Ligeramente soluble
Agua	9.0	Insoluble

*IP= Índice de Polaridad

Anexo 8: Datos de solubilidad de (+)-BDa y (-)-BDb

Tabla 39. Datos de solubilidad de los compuestos sintetizados en la etapa 5.

Disolvente	IP*	Tipo de Solubilidad
Isooctano	-0.4	Insoluble
Cloroformo	4.2	Poco soluble
Acetato de etilo	4.3	Poco soluble
Etanol	5.2	Ligeramente soluble
Acetona	5.4	Ligeramente soluble
Agua	9.0	Soluble

* IP= Índice de Polaridad