

**SÍNTESIS DE DERIVADOS DE 1,2-DIFENILETILENDIAMINA (DFEDA)
MEDIANTE ACTIVACIÓN POR MICROONDAS**



JEYSON ANDRÉS CORTÉS MITTE

**UNIVERSIDAD DEL CAUCA
FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES, EXACTAS Y DE LA EDUCACIÓN
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
POPAYÁN
2019**

**SÍNTESIS DE DERIVADOS DE 1,2-DIFENILETILENDIAMINA (DFEDA)
MEDIANTE ACTIVACIÓN POR MICROONDAS**

JEYSON ANDRÉS CORTÉS MITTE

**Trabajo de grado presentado como
requisito para optar al título de Magíster en Ciencias Químicas**

**Director:
LUIS ALBERTO LENIS VELASQUEZ, Ph.D.
Grupo de Investigación Química de Productos Naturales (QPN)**

**UNIVERSIDAD DEL CAUCA
FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES, EXACTAS Y DE LA EDUCACIÓN
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
POPAYÁN
2019**

Nota de aceptación

Director: _____
Luis Alberto Lenis V., Ph.D.

Jurado: _____
Danny Alejandro Arteaga F., Ph.D.

Jurado: _____
Edwin Flórez López, Ph.D.

Fecha de sustentación: Popayán, 28 de Marzo de 2019

DEDICATORIA

A mi madre Luz Marina Mitte, por ser el pilar fundamental de todo lo que soy, en toda mi educación, tanto académica como de la vida; por su incondicional apoyo y sobre todo por su gran amor perfectamente mantenido en todo este tiempo.

A mi padre Samuel Hernán Cortés, por los ejemplos de perseverancia y constancia que lo caracterizan y que me ha infundado siempre, por el valor mostrado para salir adelante.

A mis hermanas Emna, Dalia y Yesenia, por ser mis grandes consejeras y por ser un gran apoyo, las amo un montón.

A Héctor Favio Solís, por ese impulso constante para ser siempre mejor, por su tiempo, paciencia y comprensión.

AGRADECIMIENTOS

Quiero manifestar mis más sinceros agradecimientos a aquellas personas que con sus esfuerzos, consejos y confianza, me permitieron cumplir este anhelado sueño de ser un Magister en Ciencias Química.

De antemano, le agradezco a DIOS por haberme acompañado y guiado a lo largo de mi carrera, por ser la luz que me dio fortaleza en los momentos más difíciles, además de darme una buena salud física, mental y espiritual.

A mi **familia Huila Ramírez**, en especial a mi tía GLADYS RAMÍREZ, por ser un apoyo importante en mi crecimiento personal y profesional. A la **familia Viveros Ledezma**, los cuales me han acogido como parte de su familia, a quienes le debo la alegría más infinita que he sentido en los últimos tiempos. A la **familia Acosta**, en especial a doña LAURA ACOSTA, por ser un gran apoyo en mi vida ya que la quiero como si fuera mi madre.

Al **parche de los que sobran**, en especial a mi amada LADY CARVAJAL, por escucharme siempre en los momentos que más la he necesitado. A mis **compañeros de Maestría**, en especial a HERNÁN ASTUDILLO por su colaboración infinita durante este trabajo. A todos los docentes de posgrado y tecnólogos del **Departamento de Química**. A los primeros, por su conocimiento brindado durante mi formación académica y a los segundos, por su compañerismo y amistad. A cada uno de los integrantes de QPN, en especial a los estudiantes de quienes fui tutor de su trabajo de investigación (ANDRÉS D., HAROLD B., ADRIAN G. y OMAR S). Gracias por la colaboración, por sus enseñanzas y por dejarme ser parte de sus vidas.

Al Doctor, LUIS ALBERTO LENIS, quien fue mi director de trabajo de grado y al que aprecio como un padre. Gracias por todos los consejos, por las palabras y ocurrencias brindadas, además del gran apoyo recibido y por su frase “hay que cambiar de chip”.

A los Doctores, DANNY ARTEAGA y EDWIN FLÓREZ, a quienes me gustaría expresar mis más sinceros agradecimientos por su tiempo, dedicación y aporte para que esto saliera de manera exitosa.

Al Docente GUSTAVO ROMANELLI, por dejarme realizar la pasantía en su grupo de Investigación, en la UNLP (Argentina). A Innovación Cauca, por el apoyo brindado para la movilización investigativa. A la Universidad del Valle, por realizar los RMN de algunos compuestos sintetizados y a la Universidad del Cauca, en especial a la Vicerrectoría de Investigaciones, por el apoyo financiero del proyecto ID-4480.

DIVULGACIÓN

Los resultados de la presente tesis de Maestría ha permitido la realización de un artículo, titulado “**Chemical Synthesis of Dibromide of (+)-(1R,2R)- and (-)-(1S,2S)-1,2-Diphenyl-1,2-Ethylendiammonium (DPEN-2HBr) Assisted by Conventional and Microwave Heating**”, sometido el día martes 02 de octubre de 2018, en la revista científica *Learning and Instruction*.

Parte de las investigaciones realizadas también han sido presentadas en diversos congresos y eventos de carácter científico, tanto de carácter nacional como internacional:

1. 33° Latin-American Congress of Chemistry (33-CLAQ) and X Congress of Chemical Sciences, Technology and Innovation (QuimiCuba 2018)

La Habana – Cuba, 9-12 Octubre de 2018.

Radiación microondas como método alternativo para la síntesis de sales de difeniletildiamonio (DFEDA).

Autores: Cortés J.A.; Lenis L.A.

Tipo de Participación: Póster

Síntesis de Líquidos iónicos basados en cis- y trans-2,4,5-trifenilimidazolinas y 2,4,5-trifenilimidazol como intermediarios en procesos de síntesis regioselectiva de diaminas quirales y en la extracción de compuestos bioactivos

Autores: Cortés J.A.; Urbano S.; Lenis L.A.

Tipo de Participación: Póster

2. I Encuentro Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación para el desarrollo regional y la paz territorial

Universidad del Cauca (Unicauca). Popayán – Cauca, 14-15 Junio de 2018.

Radiación microondas como método alternativo en la síntesis de sales de difeniletildiamonio (DFEDA)

Autores: Cortés J.A.; Lenis L.A.

Tipo de Participación: Póster

3. Celebración de la semana de la Química 2017

Universidad del Cauca (Unicauca). Popayán – Cauca, 30 Octubre - 03 Noviembre de 2017

Radiación de microondas una alternativa verde para la síntesis de derivados de difeniletildiamina (DFEDA)

Autores: Cortés J.A.

Tipo de Participación: Oral

4. XVII Congreso Colombiano de Química “Aportes de la Química a los desafíos del siglo XXI”

Universidad Industrial de Santander (UIS). Bucaramanga – Santander, 25-27 Octubre de 2017

Síntesis enantiómerica de derivados de 1,2-difeniletildiamina (DFEDA) mediante activación por microondas y calentamiento convencional

Autores: Cortés J.A.; Lenis L.A.

Tipo de Participación: Oral

Síntesis asistida por microondas de los enantiómeros de los bromuros de difeniletildiamonio (DFEDA-Br₂)

Autores: Cortés J.A.; Gurrute A.A.; Lenis L.A.

Tipo de Participación: Póster

Síntesis de mandelatos de 1,2-difeniletildiamonio (DFEDA-M₂) y metoxi derivados, mediante radiación microondas y calentamiento convencional

Autores: Cortés J.A.; Delgado A.F.; Lenis L.A.

Tipo de Participación: Póster

5. IV Congreso Latinoamericano de Estudiantes de Química y VI Encuentro de Estudiantes de Química, Pura y Aplicada

Universidad Tecnológica de Pereira (UTP). Pereira – Risaralda, 19-21 Abril de 2017

Síntesis enantiómerica de dibromuro de difeniletildiamonio (DFEDA-Br₂)

Autores: Cortés J.A.; Delgado A.F.; Gurrute A.A.; Lenis L.A.

Tipo de Participación: Póster

TABLA DE CONTENIDO

1. GENERALIDADES I	18
1.1. RESUMEN	18
1.2. ABSTRACT	19
1.3. INTRODUCCIÓN.....	20
2. MARCO TEÓRICO Y ESTADO DEL ARTE	21
2.1. OBTENCIÓN DE COMPUESTOS QUIRALES	21
2.2. LIGANDOS QUIRALES DIAMINO	22
2.3. SÍNTESIS DE DIAMINAS QUIRALES	22
2.4. APLICACIONES DE DIAMINAS QUIRALES	28
2.5. QUÍMICA VERDE.....	34
2.6. SÍNTESIS ORGÁNICA ASISTIDA POR MICROONDAS (SOAM).....	35
2.6.1. Radiación Microondas (MO)	35
2.6.2. Proceso de Calentamiento Inducido por Microondas.....	36
2.6.3. Reacciones Asistidas por Microondas	38
2.7. TRABAJOS DESARROLLADOS EN EL GRUPO Q.P.N.	40
2.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	41
2.8.1. Metodología de Superficie de Respuesta (MSR)	41
3. GENERALIDADES II	43
3.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	43
3.1.1. Definición del Problema.....	43
3.1.2. Justificación.....	44
3.2. OBJETIVOS	45
3.2.1. Objetivo General.....	45
3.2.2. Objetivos Específicos	45
4. SECCIÓN EXPERIMENTAL.....	46
4.1. DISOLVENTES Y REACTIVOS.....	46
4.2. CROMATOGRAFÍA.....	46
4.2.1. Cromatografía en capa delgada (CCD)	46
4.2.2. Cromatografía en columna rápida (CCR).....	47
4.3. CRISTALIZACIÓN.....	47
4.4. CARACTERIZACIÓN DE LOS PRODUCTOS DE SÍNTESIS	48
4.4.1. Caracterización Física	48

4.4.2.	Punto de Fusión	48
4.4.3.	Espectroscopia Infrarroja con Transformada de Fourier (IR-TF)	48
3.2.1.	Espectroscopia Ultravioleta-Visible (UV-Vis)	49
4.4.4.	Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear (RMN).....	49
4.4.5.	Cromatografía de Gases acoplado a Espectrometría de Masas (CG-EM)..	49
4.5.	SÍNTESIS ORGÁNICA ASISTIDA POR MICROONDAS (SOAM).....	50
4.5.1.	Equipo microondas domestico modificado.....	50
4.5.2.	Reactor de microondas para síntesis.....	51
4.6.	PROCESO DE SÍNTESIS DE 1,2-DIAMINA.....	51
4.6.1.	Etapa 1. Reacción de condensación benzoínica.....	52
4.6.2.	Etapa 2. Oxidación de la α -hidroxicetona a α -dicetona	54
4.6.3.	Etapa 3. Reacción multicomponente para la obtención de un diazoespirano.	55
4.6.4.	Etapa 4. Reducción de diimina a la diamina correspondiente	56
5.	RESULTADOS Y ANÁLISIS	58
5.1.	ETAPA 1. REACCIÓN DE CONDENSACIÓN BENZOÍNICA.....	58
5.1.1.	Diseño experimental MSR mediante calentamiento convencional	58
5.1.2.	Síntesis mediante calentamiento por microondas multimodo.....	63
5.1.3.	Caracterización de 98a	66
5.2.	ETAPA 2. OXIDACIÓN DE LA HIDROXICETONA	72
5.2.1.	Síntesis mediante calentamiento convencional	73
5.2.2.	Síntesis mediante calentamiento por microondas multimodo y monomodo	75
5.2.3.	Caracterización de 12	80
5.3.	ETAPA 3. REACCIÓN MULTICOMPONENTE.	86
5.3.1.	Síntesis mediante calentamiento convencional	86
5.3.2.	Síntesis mediante calentamiento por microondas multimodo y monomodo	89
5.3.3.	Caracterización de 6	93
5.4.	ETAPA 4. REDUCCIÓN DE IMINA PARA OBTENCIÓN DE DIAMINA	100
5.4.1.	Síntesis mediante calentamiento convencional	101
5.4.2.	Caracterización de (±)-99	105
6.	CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	113
6.1.	CONCLUSIONES.....	113
6.2.	RECOMENDACIONES.....	115

7. BIBLIOGRAFÍA.....	116
8. ANEXOS.	124
8.1. ANEXO 1. ETAPA 1.	124
8.1.1. Espectros de RMN bidimensional de la hidroxiketona 98a	124
8.2. ANEXO 2. ETAPA 2.	126
8.2.1. Espectros de RMN bidimensional de la dicetona 12	126
8.3. ANEXO 3. ETAPA 3.	128
8.3.1. Espectro de RMN ¹³ C DEPT del diazoespiro 6	128
8.3.2. Resultados de otros ensayos de reacción	129
8.4. ANEXO 4. ETAPA 4.	130
8.4.1. Otros análisis realizados.....	130

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Métodos para la obtención de compuestos enantioméricamente puros.	21
Esquema 2. Rutas sintéticas para la obtención de diaminas vecinales.	23
Esquema 3. Pasos sintéticos para la obtención de bis-sulfonamidas realizados por Corey	24
Esquema 4. Pasos sintéticos en la obtención de enantiómeros de DFEDA realizados por Braddock y Kim en los años 2006 y 2008 respectivamente.	25
Esquema 5. Pasos sintéticos en la obtención de 1,2-diaminas ópticamente inactivas realizados por Aspinall en el 2010.	25
Esquema 6. Síntesis de 1,2-diaminas asimétricas realizadas por Yang y Schuttler en el 2013.	26
Esquema 7. Síntesis de cis-imidazolina asimétrica realizado por Vara en el 2014.	27
Esquema 8. Condiciones óptimas para la síntesis de diaminas vecinales ópticamente inactivas (dl/meso) realizadas por Wang en el 2015.	27
Esquema 9. Síntesis de Warfarina mediante reacción de Michael realizado por Yang en el 2010.	28
Esquema 10. Ejemplos de síntesis asimétrica utilizando como catalizadores 1,2-diaminas quirales, realizadas por Rong y Tang (2011).	29
Esquema 11. Ejemplos de síntesis asimétrica utilizando como catalizadores 1,2-diaminas quirales, realizadas por Luo y Yazicioğlu (2012).	30
Esquema 12. Aplicaciones de diaminas como selectores, catalizadores y complejos anticancerígeno en el 2013.	31
Esquema 13. Reacciones enantioselectivas de hidrogenación por transferencia asimétrica de cetonas realizadas por Cheng, Kang y Liu J. en el año 2014.	32
Esquema 14. Aplicaciones de algunas diaminas quirales empleadas como catalizadores en el año 2014 y 2015.	33
Esquema 15. Algunas reacciones en síntesis orgánica asistida por microondas para la obtención de 1,2-diaminas y 1,2-diiminas.	39
Esquema 16. Proceso de síntesis de DFEDA·2HBr mediante calentamiento convencional y microondas en el grupo Q.P.N de la Universidad del Cauca	40
Esquema 17. Secuencia sintética para la obtención de derivados de DFEDA	52
Esquema 18. Reacción de condensación benzoínica.	58
Esquema 19. Mecanismo de reacción para la condensación benzoínica. Adaptado de Bugaut	66
Esquema 20. Propuesta de fragmentación de 98a	72
Esquema 21. Reacción de oxidación alcohólica	73

Esquema 22. Mecanismo de reacción simplificado para la oxidación de 98a . Adaptado de Weiss y Appel.....	80
Esquema 23. Propuesta de fragmentación de 12	85
Esquema 24. Reacción multicomponente para la síntesis de 6	86
Esquema 25. Mecanismo de reacción multicomponente para la síntesis de 6 . Adaptado de Boominathan.	93
Esquema 26. Propuesta de fragmentación de 6	99
Esquema 27. Reacción de reducción de diimina.	101
Esquema 28. Mecanismo propuesto para la reducción del diazaespiro 6 , con Na:EtOH. Adaptado de Breitenmmoser.	104
Esquema 29. Propuesta de fragmentación de (±)-99	111

LISTAS DE FIGURAS

Figura 1. Estructuras químicas de algunas diaminas de uso común y de origen natural.....	22
Figura 2. Perfil de temperaturas y procesos de calentamiento empleando un sistema convencional e irradiación microondas. Tomado de: Crecente (2009).	37
Figura 3. Mecanismos de calentamiento: a) interacción dipolar con el campo y b) conducción iónica. Tomado de: Carballido M.R. (2009).	37
Figura 4. Representación del punto óptimo en las gráficas de superficie de respuesta y de contornos.....	42
Figura 5. Equipos de radiación microondas. a) Equipo microondas modificado (multimodo). b) Reactor microondas (monomodo).....	51
Figura 6. Síntesis de 98a mediante calentamiento: a) convencional. b) microondas	54
Figura 7. Síntesis de 12 mediante calentamiento: a) convencional. b) microondas multimodo c) microondas monomodo: antes de reacción (izquierda) y después de reacción (derecha).....	55
Figura 8. Síntesis de 6 mediante calentamiento: a) convencional. b) microondas multimodo c) microondas monomodo: antes de reacción (izquierda) y después de reacción (derecha).....	56
Figura 9. Proceso de síntesis de reducción de 6 : a) Antes de adicionar sodio. b) Después de adicionar sodio. c) Adición de HCl 37%. d) Proceso ELL.	57
Figura 10. Superficie de respuesta para rendimiento. Statgraphics® (STSC Inc. Rockville, Md, USA, versión plus 5.1).....	60
Figura 11. Diagrama de Pareto para rendimiento, obtenido de la MSR.....	61
Figura 12. Resultados obtenidos de la MSR para el porcentaje de rendimiento: a) Gráfica de efectos principales. b) Gráfica de interacción.....	62
Figura 13. a) Estructuras química de 15a y 98a . b) Aspecto de 98a recristalizado. b) CCD (CHCl ₃), R: benzaldehído; P: 98a recristalizado.	62
Figura 14. Monitoreo de reacción mediante CCD: a) p- Cloro-benzaldehído. b) p-Nitro-benzaldehído.....	63
Figura 15. Espectro IR de 98a a) KBr b) ATR.....	68
Figura 16. Espectro de absorción UV de 98a (Cloroformo).	68
Figura 17. Espectro de 98a (CDCl ₃ , 400 MHz): a) RMN- ¹ H. b) RMN- ¹³ C	69
Figura 18. CG-EM: a) Cromatograma del compuesto 98a , disuelto en cloroformo. b) Espectro de masas del compuesto 98a	71
Figura 19. CCD de reacción de oxidación (EP:Acetona, 4:1). a) Mezcla de reacción. b) Producto obtenido después de la filtración	73

Figura 20. Cambio de color de la mezcla de reacción en la etapa 2. a) Tiempo inicial b) Tiempo final, antes de enfriamiento. c) Tiempo final, después de enfriamiento. d) Producto cristalizado.....	74
Figura 21. Monitoreo de reacción mediante CCD: a) Reacción incompleta (12:98a). b) Síntesis de 12 , utilizando solución H ₂ O ₂ 5 %.....	77
Figura 22. Gráficas obtenidas del equipo microondas monomodo Anton Paar Monowave 400: a) Uso de Cu(AcO) ₂ a 20 min (exp. 12). b) Uso de peróxido de hidrógeno a 5 min (exp. 14).	78
Figura 23. Espectro IR de 12 a) KBr b) ATR.....	81
Figura 24. Espectro de absorción UV de la dicetona 12 (Cloroformo).	82
Figura 25. Espectro de dicetona 12 (CDCl ₃ ,400 MHz): a) RMN- ¹ H. b) RMN- ¹³ C..	83
Figura 26. CG-EM: a) Cromatograma del compuesto 12 , disuelto en cloroformo. b) Espectro de masas del compuesto 12	85
Figura 27. CCD de la reacción multicomponente (EP:Acetona, 4:1): a) Mezcla de reacción). b) Producto obtenido después de la filtración	87
Figura 28. Proceso del método de reacción multicomponente.....	87
Figura 29. Producto de síntesis: a) Antes de su purificación. b) Después de su purificación en DMSO.	88
Figura 30. Gráficas obtenidas del equipo microondas monomodo Anton Paar Monowave 400 a diferentes temperaturas: a) 120 °C por 20 min (Exp. 12). b) 165 °C por 10 min (Exp. 14). c) 200 °C por 5 min (Exp. 15)	91
Figura 31. Espectro IR-ATR: a) Ciclohexanona. b) Compuesto 6	95
Figura 32. Espectro de absorción UV del diazaespiro 6 (Cloroformo).	96
Figura 33. Espectro de 6 (CDCl ₃ ,400 MHz): a) RMN- ¹ H. b) RMN- ¹³ C	97
Figura 34. CG-EM: a) Cromatograma del compuesto 6 disuelto en cloroformo. b) Espectro de masas del compuesto 6	99
Figura 35. Montaje realizado (método A) para la reducción de 6	101
Figura 36. a) CCD de la reacción de reducción de 6 (EP:Acetona, 4:1). b) Producto obtenido después de la cristalización	102
Figura 37. Espectro IR-ATR de: a) Diazaespiro 6 , b) sal diamina (±)- 99 , c) DFEDA·2HBr (+)- 97	106
Figura 38. Espectro de absorción UV de la sal de diamina (±)- 99 (Metanol).	107
Figura 39. Espectros de (±)- 99 (CD ₃ OD,400 MHz): a) RMN- ¹ H. b) RMN- ¹³ C.....	108
Figura 40. CG-EM: a) Cromatograma de la sal diamina (±)- 99 , disuelto en MeOH. b) Espectro de masa de fracción A. c) Espectro de masa de fracción B.	110
Figura 41. Espectros bidimensionales de 98a (CDCl ₃ ,400 MHz): a) COSY H-H. b) HMQC.....	124
Figura 42. Espectro bidimensional HMBC de 98a (CDCl ₃ ,400 MHz)	125

Figura 43. Espectros bidimensionales de 12 (CDCl ₃ , 400 MHz): a) COSY H-H. b) HMQC.....	126
Figura 44. Espectro bidimensional HMBC de 12 (CDCl ₃ , 400 MHz)	127
Figura 45. Espectro de RMN- ¹³ C DEPT 135 de 6 (CDCl ₃ , 400 MHz)	128
Figura 46. Síntesis de Sulfinima a partir de bencilo (12) y sulfonamida (93). a ₁) Calentamiento directo y NEt ₃ , a ₂) Calentamiento directo y AFM. b) Calentamiento baño María y NEt ₃ . c) Reacción mediante trampa Deam Stark y NEt ₃	129
Figura 47. Espectro IR-ATR: a) Sulfonamida. b) Producto formado, 94 (sulfinimina).	129
Figura 48. Espectro de masa de Etilendiamina·2HCl, determinado en forma sólida, mediante EM-Sonda.	130
Figura 49. Cromatograma de DFEDA 2HBr (+)- 97 , disuelto en MeOH (compuesto obtenido por los estudios de Cortés (2015) y Gurrute (2018))......	130
Figura 50. Espectro de masa de DFEDA 2HBr (+)- 97 : a) Fracción A. b) Fracción B	131

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Condiciones del método para la determinación de los analitos sintetizados por CG-EM.....	50
Tabla 2. Factores y niveles del diseño experimental MSR para la obtención de 98a	52
Tabla 3. Resumen del diseño experimental MSR.....	53
Tabla 4. Condiciones experimentales del diseño MSR	53
Tabla 5. Resultados del diseño experimental MSR.....	59
Tabla 6. Análisis de varianza (ANOVA) para rendimiento	59
Tabla 7. Valor óptimo de cada factor.....	60
Tabla 8. Síntesis de 98a , mediante calentamiento asistido por microondas multimodo.	64
Tabla 9. Comparación de los resultados de la etapa 1 con los de otros autores. .	66
Tabla 10. Propiedades físicas del producto 98a	67
Tabla 11. Asignación de las principales bandas de 98a por KBr y ATR.....	68
Tabla 12. Asignación de las señales en RMN- ¹ H y ¹³ C de 98a	70
Tabla 13. Porcentajes de rendimiento en la reacción de oxidación de benzoina 98a	74
Tabla 14. Rendimientos obtenidos de la oxidación de benzoina 98a , mediante calentamiento asistido por dos tipos de microondas.....	76
Tabla 15. Comparación de los resultados de la etapa 2, con los de otros autores.	79
Tabla 16. Propiedades físicas del producto 12	80
Tabla 17. Asignación de las principales bandas de la dicetona 12 por KBr y ATR.	82
Tabla 18. Asignación de las señales en RMN- ¹ H y ¹³ C de 12	84
Tabla 19. Porcentajes de rendimiento del diazaespiro 6 (RMC), mediante calentamiento convencional.....	88
Tabla 20. Rendimientos obtenidos de la síntesis de 6 (RMC), mediante calentamiento asistido por dos tipos de microondas.....	90
Tabla 21. Comparación de los resultados de la etapa 3, con los de otros autores.	92
Tabla 22. Propiedades físicas del producto 6	94
Tabla 23. Asignación de las principales bandas del diazaespiro 6 mediante ATR.	95
Tabla 24. Asignación de las señales en RMN- ¹ H, RMN- ¹³ C y DEPT 135 de 6	98
Tabla 25. Porcentajes de rendimiento en la reacción de reducción de diazaespiro (\pm)- 99	102

Tabla 26. <i>Propiedades físicas del producto (±)-99</i>	105
Tabla 27. <i>Asignación de las principales bandas de las sales de diamina (±)-99 y (+)-97, mediante ATR.</i>	106
Tabla 28. <i>Asignación de las señales en RMN-¹H y RMN-¹³C de (±)-99</i>	109

LISTA DE ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

AAM	Ácido acetil mandélico	MeOH	Metanol
AcO	Acetato	min	minuto
AcOH	Ácido acético	MHz	Megahercio
AFM	Ácido fosfomolibdico	mL	Mililitros
AM	Ácido mandélico	M.O	Microondas
ANOVA	Análisis de Varianza	MSR	Metodología de Superficie de Respuesta
A.Q	Auxiliar quiral		
Ar	Arilo	m/z	relación masa/carga
AT	Ácido tartárico	OCQ	Organocatalizador quiral
ATR	Reflectancia Total Atenuada	P	Producto
		PEG	Polietilenglicol
°C	Grados centígrados	P.f	Punto de fusión
CCD	Cromatografía en Capa Delgada	Ph	Fenil
		PS	Parcialmente soluble
CG	Cromatografía de Gases	psi	Libra por pulgada cuadrada
CHDA	Ciclohexanodiamina		
cm	Centímetro	py	Piridina
CV	Coeficiente de Variación	QPN	Química en Productos Naturales
DCM	Diclorometano		
DFEDA	Difeniletildiamina	R	Reactivo
dl	Relación dextrógira levógira	RMC	Reacción Multicomponente
DMF	dimetilformamida	RMN	Resonancia Magnética Nuclear
DMSO	Dimetilsulfoxido		
ee	exceso enantiomérico	Rto.	Rendimiento
Et	Etil	s	Segundo
EtOH	Etanol	S	Soluble
EM	Espectrometría de masas	SOAM	Síntesis Orgánica Asistida por Microondas
EP	Éter de petróleo		
Equiv.	Equivalente	St	Vibración de tensión
Exp.	Experimento	t	Tiempo
Fx	Vibración de flexion	T	Temperatura
Hz	Hercio (Herzt)	T.Amb.	Temperatura ambiente
h	Hora	t-BuOK	Terc Butóxido de potasio
I	Insoluble	TF	Transformada de Fourier
ICI	Imperial Chemical Industries	THF	Tetrahidrofurano
		Ts	Tosilo
IP	Índice de Polaridad	USA	United States America
IR	Infrarrojo	UV-Vis	Ultravioleta-visible
i-PrOH	Iso-propanol	W	Vatio
J	Constante de acoplamiento	Δ	Calentamiento Convencional
L	Litro		
mg	Miligramo		
mM	Milimolar		

1. GENERALIDADES I

1.1. RESUMEN

La obtención de moléculas quirales con dos funciones nitrogenadas adyacentes constituye un objetivo de gran importancia en el campo de la síntesis orgánica actual. Dicha unidad estructural no sólo forma parte de numerosos productos naturales y de utilidad terapéutica, sino que juega un papel importante en muchas estrategias sintéticas dirigidas hacia la obtención de productos más complejos. Dada la importancia de las 1,2-diaminas, se han desarrollado un gran número de métodos sintéticos para su obtención.

En la presente investigación, se exploró la obtención de DFEDA-2HCl, mediante cuatro pasos consecutivos de reacción (condensación benzoinica, oxidación alcohólica, reacción multicomponente y reducción de imina), logrando dichas reacciones mediante calentamiento convencional y desde la primera a la tercera etapa mediante radiación microondas. Esta última, fue realizada por dos tipos de reactores de microondas (multimodo y monomodo), donde el uso de dicha radiación logró inducir un calentamiento rápido y efectivo en comparación a la metodología convencional, lo cual permitió que las transformaciones químicas ocurrieran en tiempos cortos. Los equipos utilizados para SOAM, son un General Electric JES779WK (MO. Multimodo) y un Anton Paar Monowave 400 (MO. Monomodo).

El trabajo tuvo como precursores a los aldehídos aromáticos: benzaldehído, nitro- y cloro-benzaldehído, de los cuales, los dos últimos por su inactividad no fue posible, llevar a cabo el primer paso sintético. La síntesis global, constó de cuatro etapas, siendo la segunda en la que se manifiesta claramente, la conveniencia del uso de la radiación de microondas, debido a que la formación de la α -dicetona de interés procedió con rendimientos cuantitativos (65 min, multimodo y 20 min, monomodo). Lo relevante en esta etapa fue que, dicho tiempo equivale casi a la mitad (multimodo) y a la octava parte (monomodo) del tiempo requerido en calentamiento convencional (150 min). Así mismo, en la preparación del diazaespiro (etapa 3), fue posible reducir los tiempos de reacción al utilizar radiación microondas, siendo más eficiente el equipo monomodo. En lo que corresponde a la etapa de reducción de iminas (etapa 4), su bajo rendimiento no permitió obtener la cantidad suficiente de la diamina correspondiente, para llevar a cabo su posterior resolución de enantiómeros ópticamente activos. A pesar de lo anterior, fue posible caracterizar todos los productos de síntesis mediante las diferentes técnicas instrumentales: UV-Vis, RMN, IR-ATR y CG-EM.

Palabras Claves: 1,2-diaminas, α -dicetona, microonda monomodo, enantiómeros.

1.2. ABSTRACT

Obtaining molecules with adjacent nitrogenous functions is a very important objective in the field of current organic synthesis. In this case, it is not a series of natural products and a therapeutic utility, but also plays an important role in many synthetic strategies aimed at obtaining more complex products. Given the importance of 1,2-diamines, many synthetic methods have been developed to obtain them.

In the present investigation, the obtaining of DFEDA·2HCl was explored through four consecutive reaction stage (benzoin condensation, alcohol oxidation, multicomponent reaction and imine reduction), said reactions being achieved by conventional heating and from the first to the third stage by means of microwave radiation. This last, was carried out by two types of microwave reactors (multimode and monomode), where the use of said radiation managed to induce a rapid and effective heating in comparison to the conventional methodology, which allowed the chemical transformations to occur in short times. The equipment used for MAOS was a General Electric JES779WK (multimode MW) and an Anton Paar Monowave 400 (monomode MW)

The work had as precursors to the aromatic aldehydes: benzaldehyde, nitro- and chloro-benzaldehyde, of which, the last two due to inactivity was not possible, carry out the first synthetic stage. The overall synthesis, consisted of four stages, being the second in which the convenience of the use of microwave radiation is clearly shown, because the formation of the α -diketone of interest proceeded with quantitative yields (65 min, multimode and 20 min monomode). The relevant thing in this stage was that said time is equivalent to almost half (multimode) and eighth part (monomode). Likewise, in the preparation of the diazapiro (stage 3), it was possible to reduce the reaction times in the use of microwaves, being more efficient the single-mode equipment. In what corresponds to the step of reduction of the imines (stage 4), its low yield does not obtain the enough the corresponding amount of energy, to carry out its subsequent resolution of optically active enantiomers. Despite the above, it was possible to characterize all the synthesis products through the different instrumental techniques: UV-Vis, NMR, ATR-IR and GC-MS.

Keywords: 1,2-diamines, α -diketone, monomode microwave, enantiomers.

1.3. INTRODUCCIÓN

Actualmente, uno de los retos más importantes en la síntesis orgánica es la obtención de compuestos con una determinada quiralidad, así como, lograr un exceso enantiómero o diastereómero según sea el caso.^{1, 2}

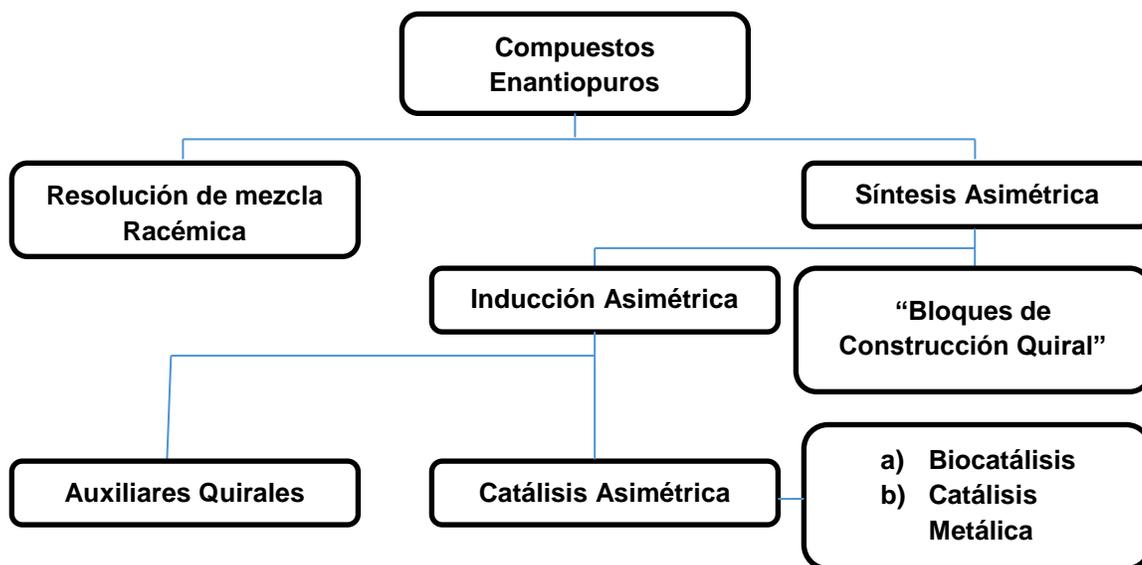
Las diaminas vecinales quirales son de considerable interés como ligandos para el desarrollo de catalizadores estereoselectivos y como intermediarios en la síntesis de fármacos. Los catalizadores a base de diaminas han sido utilizados para un gran número de reacciones, que incluyen oxidación, reducción, hidrólisis, y reacciones de formación de nuevos enlaces carbono-carbono.¹ Los compuestos basados en diaminas vecinales han presentado interesantes propiedades de actividad biológica y han sido usados como agentes anticancerígenos,³⁻⁵ antivirales,⁶⁻⁸ antibacteriales,⁹⁻¹¹ antidepresivos,^{12,13} antituberculosis¹⁴⁻¹⁶ y agentes antihipertensivos.^{17,18} De hecho, el motivo estructural de estas diaminas podría considerarse “privilegiadas” cuando se trata de catalizadores en desarrollo y medicamentos. Se han realizado numerosas publicaciones en la síntesis y aplicaciones de diaminas quirales y aunque se ha avanzado mucho, ha sido un desafío para desarrollar una ruta fácil, eficiente, y general para la obtención de una amplia gama de diaminas en forma enantioméricamente pura.¹⁹

Recientemente, el uso de la radiación por microondas se ha convertido en un área de creciente interés en laboratorios tanto académicos como industriales, ya que puede mejorar dramáticamente la velocidad de reacción y en muchos casos, aumentar los rendimientos y pureza, disminuyendo la formación de productos secundarios.²⁰ Por lo tanto, la síntesis orgánica asistida por microondas proporciona la tecnología para la optimización rápida de las reacciones. La combinación de condiciones, ausencia ó presencia de disolventes polares, catalizadores y la irradiación de microondas, conduce a la mejora en porcentajes de conversión y selectividad. Además, los equipos de microondas modernos permiten un control preciso de la temperatura y la presión en los tubos de reacción sellados. Por lo tanto, durante las últimas dos décadas, los químicos orgánicos han explorado su utilidad para varios tipos de reacciones orgánicas.^{21,22}

2. MARCO TEÓRICO Y ESTADO DEL ARTE

2.1. OBTENCIÓN DE COMPUESTOS QUIRALES

La creciente necesidad de disponer de compuestos enantioméricamente puros tanto en la industria farmacéutica como en la alimenticia (saborizantes, edulcorantes, conservantes, etc.) o en agroquímica (insecticidas, pesticidas y feromonas) hace tanto de la síntesis asimétrica o estereoselectiva como de la resolución de mezcla racémica una de las áreas más importantes de investigación y desarrollo en química orgánica. En el esquema 1 se muestran los diversos métodos para la obtención de enantiómeros puros.¹



Esquema 1. Métodos para la obtención de compuestos enantioméricamente puros.

La síntesis asimétrica catalítica provee a los químicos de nuevas y poderosas herramientas para la síntesis eficiente de moléculas complejas. Aunque muchos de los sistemas catalíticos más notables presentan centros metálicos y ácidos de Lewis quirales, basados en catálisis organometálica redox, un número creciente de reacciones asimétricas son catalizadas por nucleófilos quirales orgánicos, basándose en la gran variedad de reacciones que existen en la naturaleza, en la que los nucleófilos desempeñan un papel esencial.²³

2.2. LIGANDOS QUIRALES DIAMINO

Las diaminas quirales han atraído una atención considerable en química orgánica sintética, debido a su interesante actividad biológica, potenciales aplicaciones farmacológicas, donde su actividad farmacéutica está relacionada con su configuración absoluta y a su catálisis asimétrica. Estas aminas enantioméricamente puras, son componentes de muchos productos naturales, especialmente péptidos, con valiosas propiedades biológicas y terapéuticas, además de ser constituyentes de agroquímicos, polímeros y materiales funcionales en síntesis orgánica.¹⁹ En la figura 1 se muestra la estructura general de las diaminas quirales simétricas C_2 y las diaminas quirales de uso principal como lo son la difeniletildiamina (DFEDA, **1**) y la ciclohexanodiamino (CHDA, **2**) además de algunas diaminas de origen natural Wilardina y Ácido quisquálico.

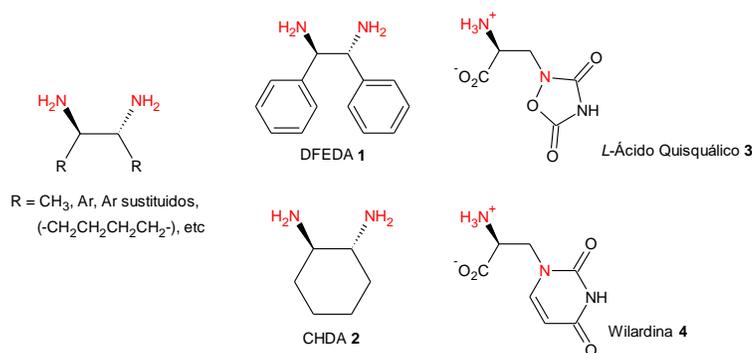


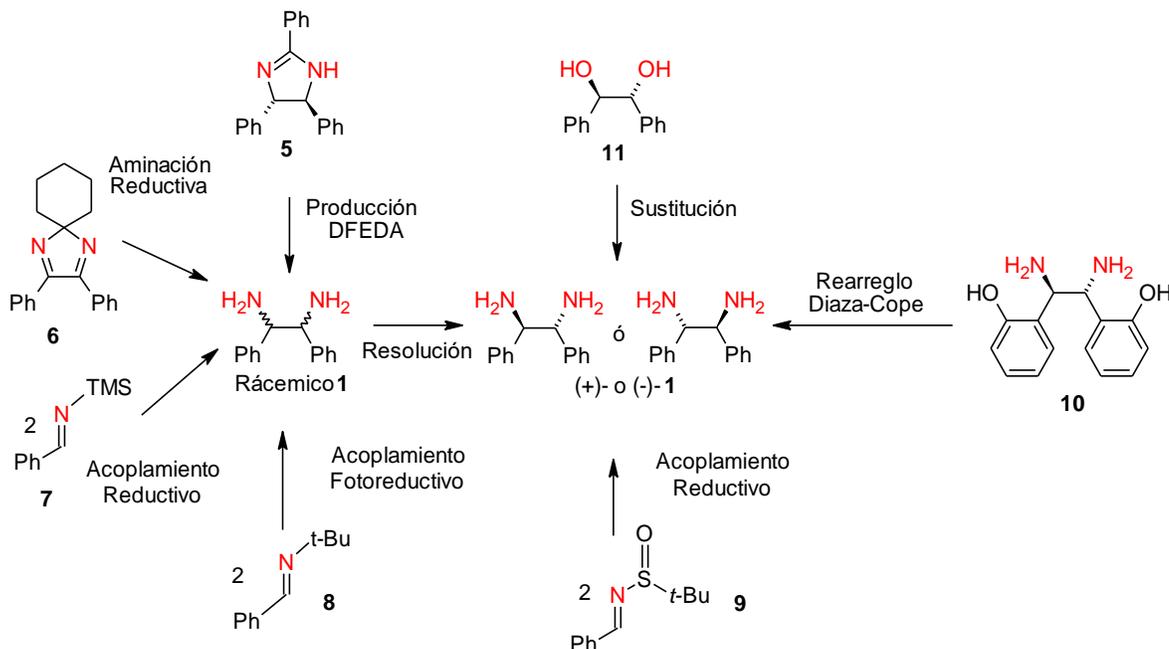
Figura 1. Estructuras químicas de algunas diaminas de uso común y de origen natural.

2.3. SÍNTESIS DE DIAMINAS QUIRALES

La prevalencia de las diaminas vecinales en las estructuras de catalizadores y compuestos bioactivos ha llevado al desarrollo de varios métodos para la síntesis de dichas diaminas. Existe gran interés en el desarrollo de síntesis de diaminas vecinales que son ampliamente utilizadas. A menudo es difícil o tedioso sintetizar diaminas vecinales enantioméricamente puras en gran escala. Por otra parte, la producción eficiente de DFEDA ha contribuido indudablemente al crecimiento en el campo de la síntesis asimétrica.¹

Dos de los métodos más comúnmente utilizados para sintetizar diaminas racémicas son la aminación reductiva de bencilo y el acoplamiento reductivo de iminas, siendo este último el más empleado por diversos investigadores, siendo posteriormente resueltas por cristalización fraccionada para obtener los enantiómeros ópticamente

activos. La síntesis de diaminas quirales enantioméricamente puras se ha realizado por sustitución de grupos dioles mediante síntesis asimétrica catalítica, tanto por acoplamiento reductivo de sulfinilimas mediante catalizadores de samario como por rearrreglo Diaza-Cope. ¹ Algunas de las rutas sintéticas más prácticas para la obtención de diaminas con simetría C₂ se muestran en el esquema 2.



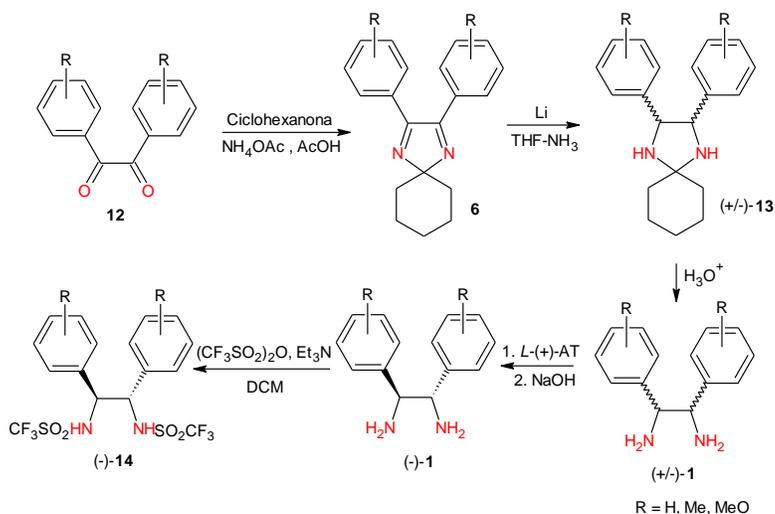
Esquema 2. Rutas sintéticas para la obtención de diaminas vecinales.

En 1995 Corey *et al.* realizaron la síntesis del compuesto **1** y algunos de sus derivados en su forma racémica a partir de derivados de la dicetona **12** donde se genera el intermediario **6**, los cuales posteriormente son separados en sus enantiómeros por medio de ácido tartárico (AT) y utilizados para la formación de bis-sulfonamidas **(-)-14** obteniendo conversiones entre 73-97%, compuestos que son utilizados como organocatalizadores para un gran número de reacciones, ²⁴ ver esquema 3.

Braddock *et al.* en el año 2006, sintetizaron las diaminas vecinales quirales **(+)-** y **(-)-1** mediante acoplamiento reductivo de iminas *in situ*, obteniendo una mezcla racémica de **5**, la cual es separada por resolución óptica mediante agentes de resolución como son ácido mandélico (AM) y ácido acetil mandélico (AAM) visto en el esquema 4 como A y B, en el primer caso se realizó una cristalización fraccionada obteniendo un 49% de conversión de la diamina quiral ²⁵ y en el segundo se trató

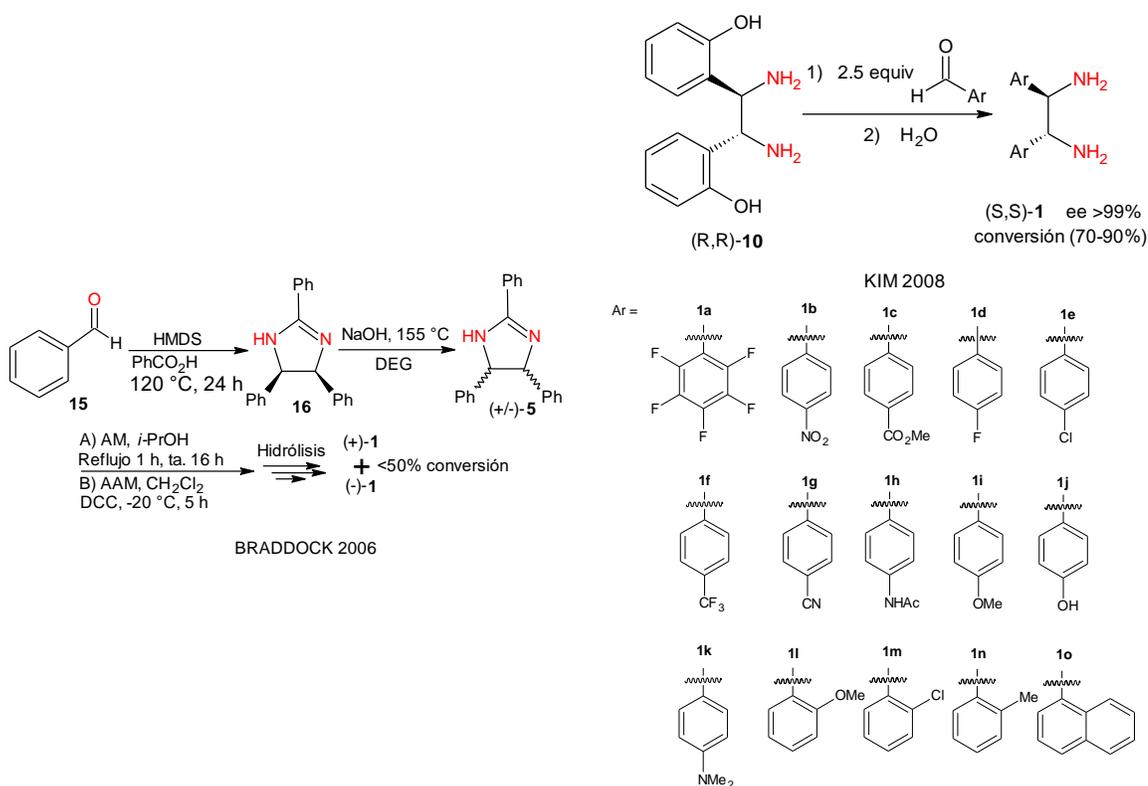
de una separación por enlace covalente vía radicales libres obteniendo un porcentaje de conversión inferior al 46%.²⁶

En el 2008 Kim *et al.* sintetizaron 15 derivados de la DFEDA incluyendo aquellos con grupos donadores y aceptores de electrones con sustituyentes estéricamente voluminosos (**1a-1o**), obteniendo buenos rendimientos globales (70~90%) y en forma enantioméricamente puros (>99% ee). La reacción fue realizada por transposición Diaza-Cope utilizando una sola diamina madre quiral, ((*R,R*)-1,2-bis-(2-hidroxifenil)-1,2-diaminoetano, HPEN **10**), la cual se hace reaccionar con aldehídos apropiados para formar las diaminas quirales formándose con aparente inversión de la configuración,²⁷ ver esquema 4.

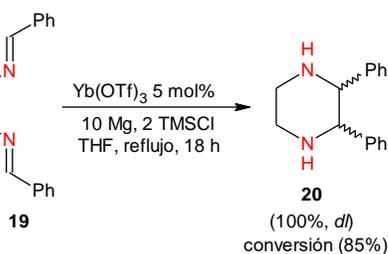
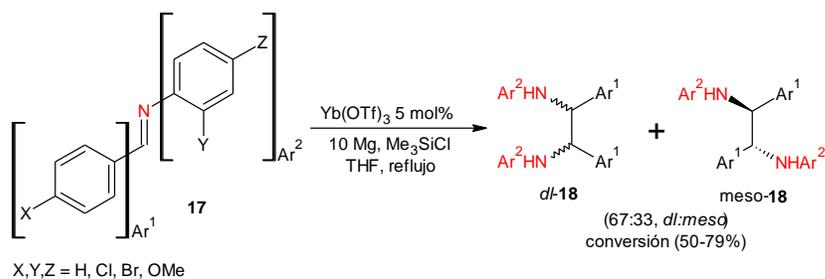


Esquema 3. Pasos sintéticos para la obtención de bis-sulfonamidas realizados por Corey

Aspinall *et al.* en el 2010, sintetizaron las diaminas **18** y **20** utilizando como catalizador triflato de iterbio $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ el cual es utilizado para acoplamiento reductivo intermolecular de iminas en presencia de Mg y Me_3SiCl , obteniendo rendimientos desde 50 hasta 81%, con diastereoselectividad de hasta 31/69% (*dl*/meso) y de 100% *dl* para acoplamiento intramolecular de imina,²⁸ ver esquema 5.

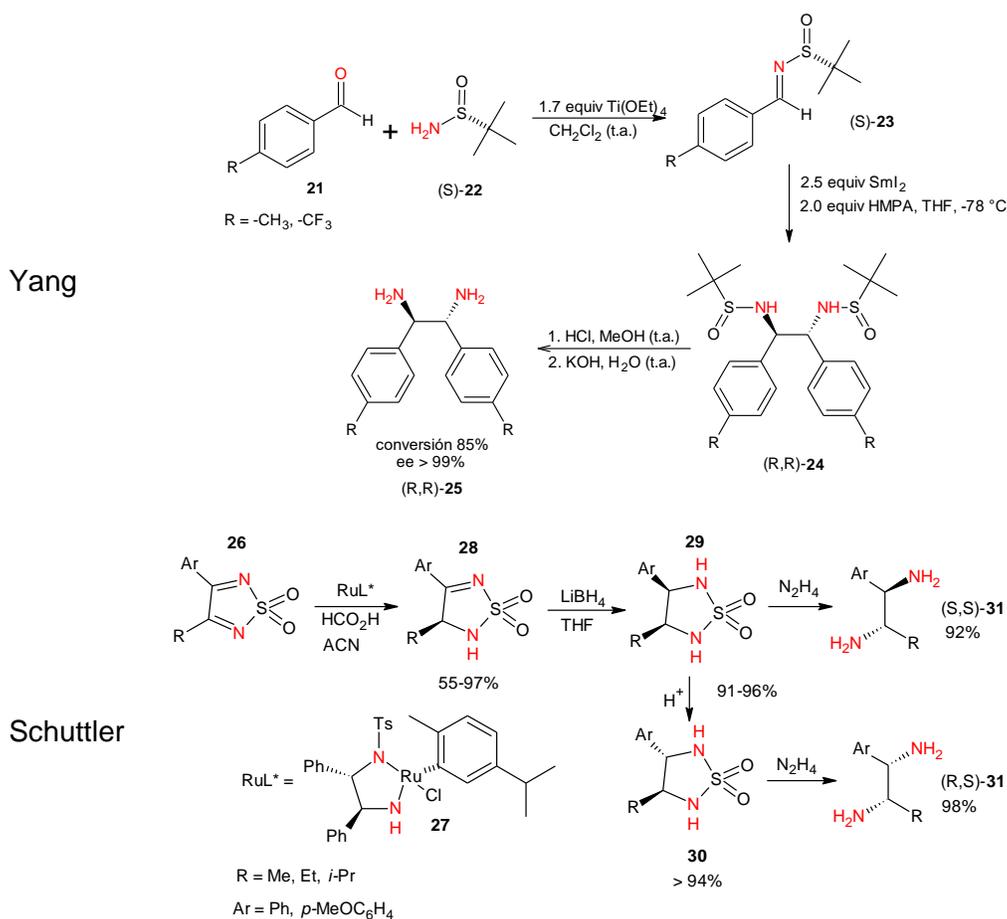


Esquema 4. Pasos sintéticos en la obtención de enantiómeros de DFEDA realizados por Braddock y Kim en los años 2006 y 2008 respectivamente.



Esquema 5. Pasos sintéticos en la obtención de 1,2-diaminas ópticamente inactivas realizados por Aspinnall en el 2010.

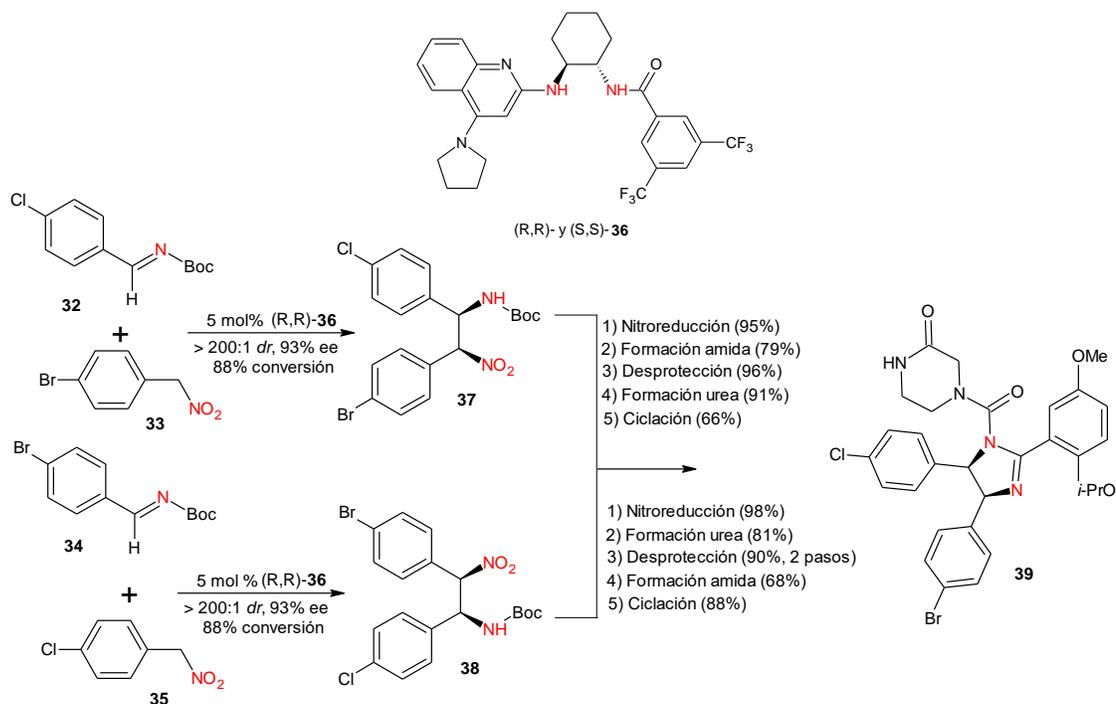
Yang *et al.* en el 2013 sintetizaron la diamina quiral **25** partiendo de derivados de benzaldehído *para*-sustituidos y un auxiliar quiral (*p*-*terc*-butilsulfonamida **22**) en sus dos formas enantioméricas obteniendo sulfiniminas, donde posteriormente por medio de un acoplamiento reductivo asimétrico obtuvieron la sulfinimina **23** y con una hidrólisis ácida obtuvieron el derivado de DFEDA (*R,R*)-**25** con una conversión del 85% y un ee > 99%; dichas diaminas fueron utilizadas para generar complejos con iridio para tratamiento de células cancerígenas.²⁹ En el mismo año Schuttler *et al.* realizaron la síntesis enantioselectiva de *cis*- y *trans*-1,2,5-tiadiazolidin-1,1-dioxidos 3,4-disustituidas a partir de tiadiazoles los cuales son preparados de las respectivas 1,2-dicetonas. Las reacciones involucradas constan de una hidrogenación por transferencia asimétrica catalizada por rutenio seguida de una adición diastereoselectiva de hidruro produciendo 1,2-diaminas asimétricas con conversiones superiores al 92%,³⁰ ver esquema 6.



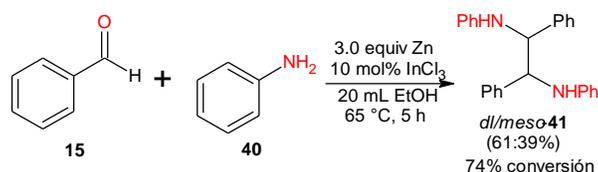
Esquema 6. Síntesis de 1,2-diaminas asimétricas realizadas por Yang y Schuttler en el 2013.

Vara *et al.* en el 2014 sintetizaron imidazolinas asimétricas **39**, las cuales mostraron actividad como inhibidores de proteínas, produciéndolas por medio de una reacción enantioselectiva de Aza-Henry. Las reacciones fueron catalizadas por organocatalizadores derivados de CHDA **36**, obteniendo rendimientos globales del 40% con excesos enantioméricos > 50%,³¹ ver esquema 7.

En el año 2015 Wang *et al.* sintetizaron diaminas vecinales a partir de benzaldehído **15** y anilina **40**, la reacción se llevó a cabo en un solo paso, encontrando las condiciones óptimas de reacción al variar el tipo de disolvente, catalizador, co-catalizador, temperatura, tiempo y concentraciones tanto del catalizador (BiCl₃) como del co-catalizador (Zn), obteniendo rendimientos superiores al 74% con diastereoselectividad de hasta 61/39% (*dl*/*meso*),³² ver esquema 8.



Esquema 7. Síntesis de *cis*-imidazolina asimétrica realizado por Vara en el 2014.



Esquema 8. Condiciones óptimas para la síntesis de diaminas vecinales ópticamente inactivas (*dl/meso*) realizadas por Wang en el 2015.

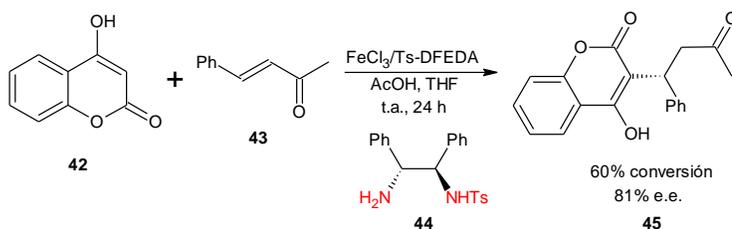
2.4. APLICACIONES DE DIAMINAS QUIRALES

Las diaminas con simetría C_2 , como los derivados de DFEDA han demostrado ser bloques de construcción quirales para la síntesis de reactivos y auxiliares quirales (AQ), sensores quirales (SQ),³³ derivación quiral o agentes de solvatación quiral (ASQ),³⁴ siendo estos últimos, compuestos empleados en la preparación de organocatalizadores quirales (OCQ) de alta enantioselectividad.^{1,19,34,35}

En los últimos años, varios derivados de diaminas sintéticas de DFEDA, también han sido empleados como fármacos, particularmente en quimioterapia, los complejos diaminos quirales de platino e iridio están siendo evaluados como agentes antitumorales que pueden emplearse como sustitutos de *cis*-platino, para reducir la toxicidad y evitar la resistencia a los medicamentos.²⁹

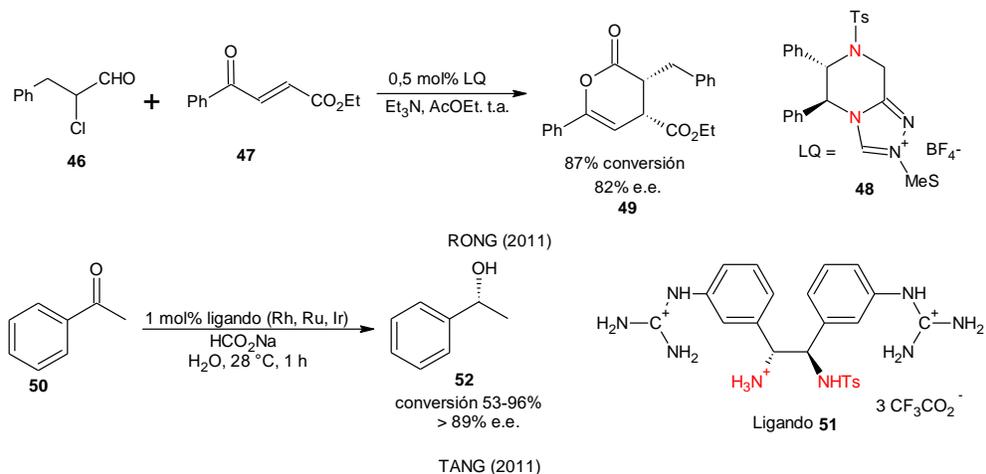
De la misma forma han sido ampliamente utilizados como ligandos quirales unidos a metales de transición como Cu, Fe, Os, Pd, Rh, Ru, Se, Ir y Cr, los cuales están siendo empleados como catalizadores en catálisis asimétrica para un gran número de reacciones, obteniendo niveles altos de enantioselectividad.^{1,19}

Yang *et al.* en el año 2010 llevaron a cabo la síntesis enantioselectiva de Warfarina **45** y sus análogos por medio de una reacción de Michael catalizada por una diamina quiral Ts-DFEDA **44** obteniendo conversiones de 60% y 81% e.e,³⁶ ver esquema 9.



Esquema 9. Síntesis de Warfarina mediante reacción de Michael realizado por Yang en el 2010.

En el año 2011 Rong *et al.* realizaron reacciones enantioselectivas tipo Diels-Alder de oxodienos catalizada por sales triazolim derivados de (1*R*,2*R*)-DFEDA **48** y Et_3N generando productos con conversiones superiores al 87% y 82% e.e.³⁴ En este mismo año Tang y colaboradores sintetizaron un ligando catiónico quiral diamino *N*-monosulfonado **51** soluble en agua, empleado para la hidrogenación por transferencia asimétrica de cetonas e iminas proquirales, siendo reducidos con altos rendimientos y excelentes enantioselectividades,³⁷ ver esquema 10.

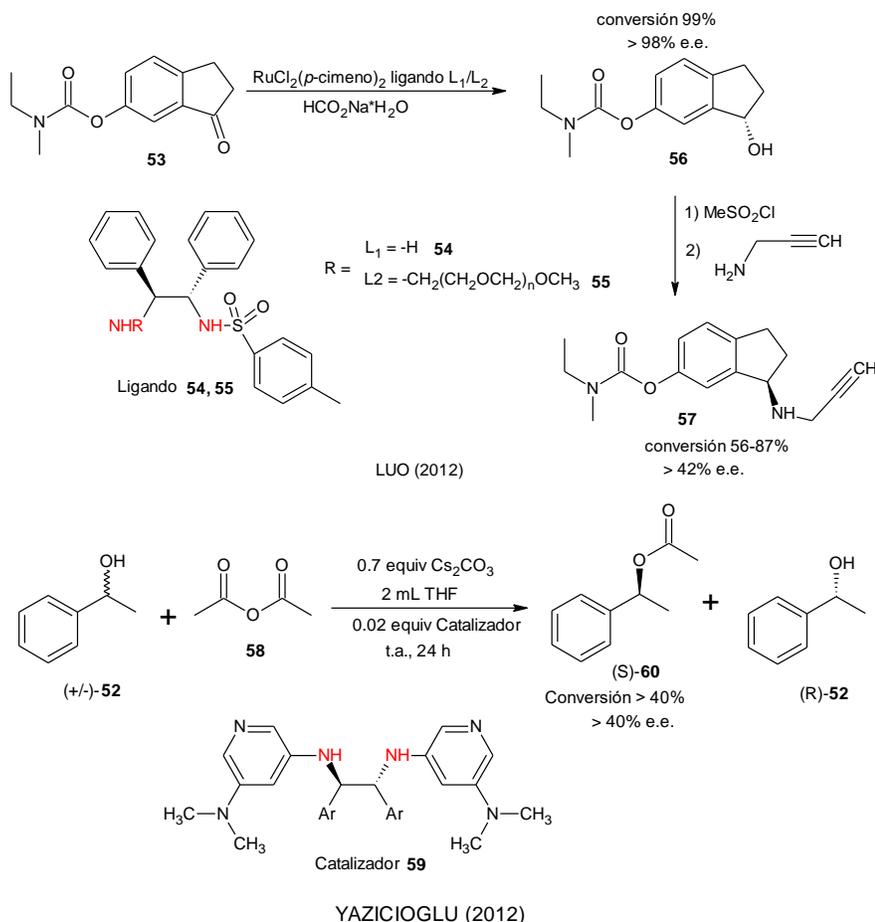


Esquema 10. Ejemplos de síntesis asimétrica utilizando como catalizadores 1,2-diaminas quirales, realizadas por Rong y Tang (2011).

En 2012 Luo *et al.* sintetizaron una droga anti Alzheimer enantiopura multifuncional conocida como Ladostigil (TV3326) **57**, la cual fue preparada en dos pasos, donde la primera reacción se realizó mediante hidrogenación por transferencia asimétrica de cetonas catalizada por Ru-Cs-DFEDA **54** y **55** en un sistema de HCO₂Na–H₂O–surfactante obteniendo buenos rendimientos y altos e.e.³⁸ Yazicioğlu *et al.* en el mismo año obtuvieron diaminas quirales **59** para ser utilizadas como alternativa de la resolución cinética enzimática de alcoholes secundarios obteniendo excesos enantioméricos superiores al 40%,³⁹ ver esquema 11.

En el año 2013, Kotoni *et al.* sintetizaron y evaluaron selectores quirales basados en urea bidentada soportadas en sílica **61**, las cuales fueron utilizadas como fases estacionarias tipo cepillo en HPLC para resolución enantioselectiva de una amplia gama de racematos (incluyendo benzodiazepinas, aminoácidos *N*-derivatizados y ácidos carboxílicos libres), obteniendo buenos resultados de resolución.³³ Podolean *et al.* utilizaron DFEDA **1** para generar un catalizador quiral soportado sobre sílica **63** en fase líquida iónica, para realizar reacciones de hidrogenación asimétrica de dobles enlaces (C=N, C=C), obteniendo bajo rendimiento (< 10%) y excesos enantioméricos 73%.⁴⁰ Schuttler *et al.*, sintetizaron complejos quirales de rutenio con 1,2 diaminas quirales asimétricas derivadas de DFEDA **27**, siendo utilizado para catalizar reacciones de hidrogenación por transferencia asimétrica de iminas obteniendo buenos rendimientos, (ver esquema 7).³⁰ Sun *et al.*, sintetizaron un complejo de rutenio (PCP-TsDFEDA-Ru, **65**) el cual proviene de un copolimero superhidrófobo, quiral y mesoporoso derivado de DFEDA **1**, utilizado para la hidrogenación por transferencia asimétrica de cetonas en solución acuosa

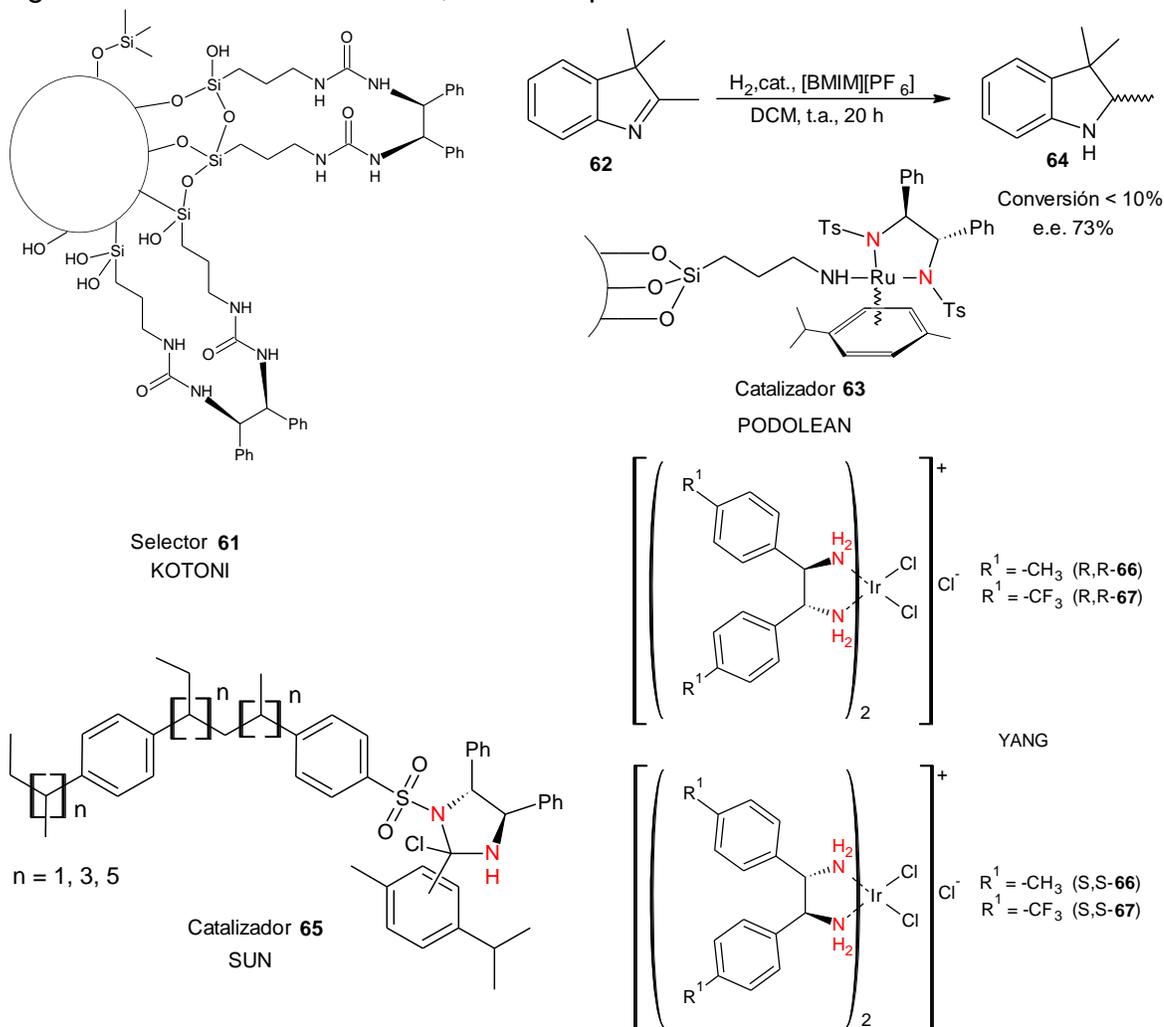
obteniendo excelentes rendimientos (> 99%) y excesos enantioméricos altos > 90%.⁴¹ Yang *et al.* sintetizaron 4 complejos de iridio, utilizando como ligandos derivados de DFEDA **1**, siendo evaluados por su actividad anticancerígena frente a líneas celulares de tumores sólidos, encontrando alta actividad en los complejos (*R,R*)-**66** y **67** e inactividad para los (*S,S*)-**66** y **67**,²⁹ ver esquema 12.



Esquema 11. Ejemplos de síntesis asimétrica utilizando como catalizadores 1,2-diaminas quirales, realizadas por Luo y Yazicioğlu (2012).

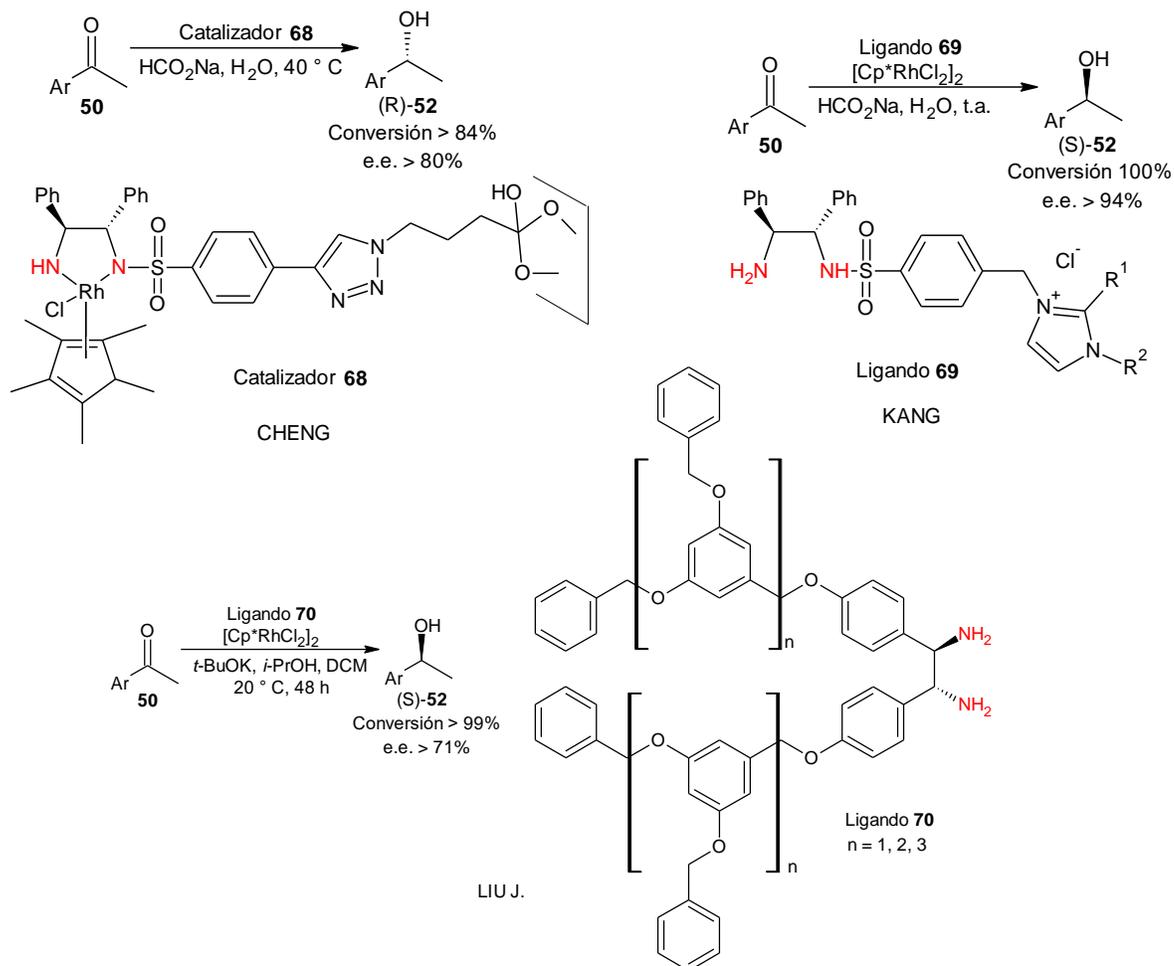
En el año 2014, tanto Cheng, Kang como Liu y sus respectivos colaboradores llevaron a cabo reacciones de hidrogenación por transferencia asimétrica de cetonas aromáticas con distintos catalizadores basados en ligandos 1,2-diaminos quirales; los primeros sintetizaron un catalizador Cp^{*}RhTsDFEDA y lo inmovilizaron sobre vidrio **68**, siendo soluble en medio acuoso y bastante eficiente, generando conversiones superiores al 84% y excesos enantioméricos altos (> 80%).⁴² Los segundos sintetizaron complejos de rodio con ligandos de iones imidazolin de

TsDFEDA **69**, siendo un catalizador soluble en medio acuoso y bastante eficiente, generando excelentes conversiones y excesos enantioméricos superiores al 94%.⁴³ Finalmente Liu J. *et al.* sintetizaron ligandos derivados de DFEDA **70** para generar catalizadores tipo $[\text{RuCl}_2(\text{G}_3\text{G}_3\text{BINAP}) (2\text{G}_n\text{DFEDA})]$, obteniendo conversiones superiores al 99% y excesos enantioméricos altos ($> 71\%$),⁴⁴ ver esquema 13. Li *et al.* en el mismo año, realizaron reacciones de adición asimétrica de Michael de malonitrilos a cetonas α,β -insaturadas catalizada por $\text{RuCl}_2[(R,R)\text{-DFEDA}](\text{PPh}_3)_2$ **73** y AcOCs/CsOH (2:1), obteniendo conversiones superiores a 90% y excesos enantioméricos 45%.⁴⁵ Xu *et al.*, sintetizaron compuestos quirales derivados de DFEDA (**S**)-**75**, los cuales fueron utilizados como sensores fluorescentes enantioselectivos para determinar la composición enantiomérica de mandelato en agua siendo bastante eficiente,⁴⁶ ver esquema 14.

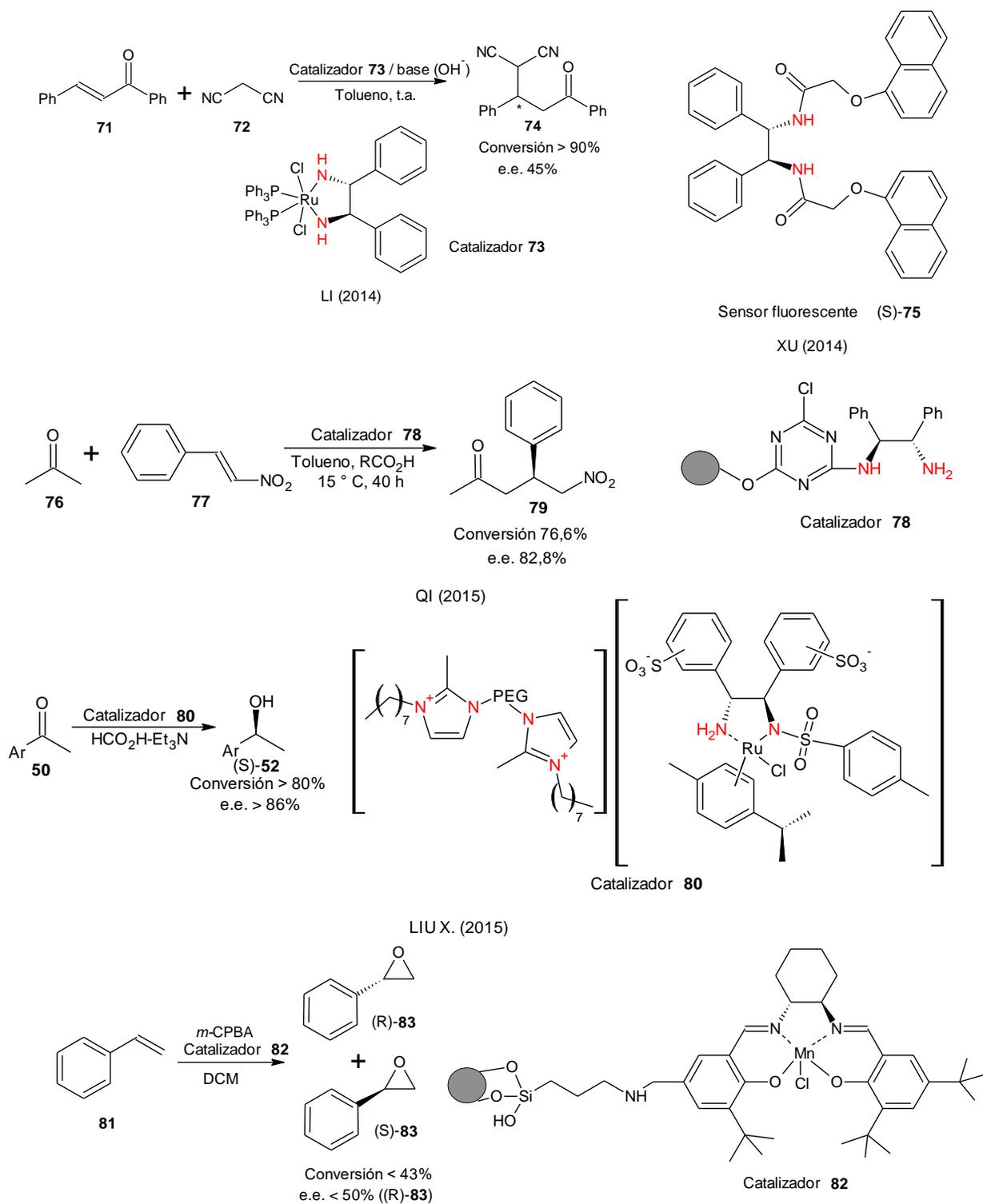


Esquema 12. Aplicaciones de diaminas como selectores, catalizadores y complejos anticancerígeno en el 2013.

En el año 2015, Qi *et al.* realizaron adición asimétrica de Michael de acetona a β -nitroolefinas, utilizando como organocatalizador una resina derivada de DFEDA **78**, donde bajo condiciones óptimas de reacción obtuvieron 76,6% de conversión de β -nitroestireno y 82,8% de enantioselectividad del mismo.³⁵ Liu X. *et al.* sintetizaron complejos de rutenio de regulación de líquidos iónicos funcionalizados [PEG-4000-C₈MIM][Ru-TsDFEDA] **80** basados en un ligando quiral de diaminas sulfonadas anionicas, siendo empleados como catalizadores eficaces para la hidrogenación por transferencia asimétrica de diversas cetonas aromáticas, obteniendo conversiones superiores al 80,5% y excesos enantioméricos altos (> 86%).⁴⁷ Liu M. *et al.* utilizaron la CHDA **2**, para sintetizar el catalizador **82** (SALEN-Mn(III)), el cual fue inmovilizado sobre membranas de cerámica para epoxidación asimétrica de estireno, obteniendo conversiones inferiores a 43% y enantioselectividad baja (< 50%, (*R*)-**83**),⁴⁸ ver esquema 14.



Esquema 13. Reacciones enantioselectivas de hidrogenación por transferencia asimétrica de cetonas realizadas por Cheng, Kang y Liu J. en el año 2014.



Esquema 14. Aplicaciones de algunas diaminas quirales empleadas como catalizadores en el año 2014 y 2015.

2.5. QUÍMICA VERDE

La química verde se define como el desarrollo, diseño y aplicación de productos químicos y procesos para reducir o eliminar el uso y la generación de sustancias peligrosas. En la práctica, esta debe tener un rango más amplio de actuación que el que sugiere esta definición. Además de usar y producir compuestos químicos que generen menos residuos, también incluye la reducción de otros impactos medioambientales, como la reducción de la cantidad de energía usada durante el proceso químico.²⁰

La química verde no se diferencia de la química tradicional en tanto y cuanto requiere la misma creatividad e innovación que siempre ha sido esencial en la química. No obstante, históricamente, los químicos sintéticos no han tenido los temas medioambientales como una de sus mayores prioridades. Actualmente, con un incremento en la conciencia medioambiental a nivel global, existe un desafío para los químicos en desarrollar nuevos productos, procesos y servicios que alcancen los objetivos sociales, económicos y medioambientales necesarios. Al igual que los tipos de compuestos y de transformaciones químicas son muy variados, también lo son las soluciones de la química verde que han sido propuestas. Anastas y Warner desarrollaron en 1998 los “doce principios de la química verde” que sirven como guía en el desarrollo y evaluación de cuán verde es una tecnología, un proceso, una síntesis o un compuesto químico; estos principios son los siguientes:²⁰

1. Prevención de residuos/subproductos.
2. Incorporación máxima de reactivos en el producto final.
3. Prevención o minimización de productos peligrosos.
4. Diseño de compuestos químicos más seguros.
5. Minimización del requerimiento energético.
6. Selección del disolvente más apropiado.
7. Selección de los productos de partida más apropiados.
8. Evitar el uso de grupos protectores.
9. Primar el uso de catalizadores.
10. Los productos obtenidos deberían ser biodegradables.
11. Diseño de plantas industriales que eliminen las posibilidades de accidentes durante las operaciones.
12. Mayor empleo de técnicas analíticas para controlar la formación de compuestos peligrosos.

2.6. SÍNTESIS ORGÁNICA ASISTIDA POR MICROONDAS (SOAM)

En las dos últimas décadas, el calentamiento asistido por microondas en síntesis fina ha sido un tema atractivo para la comunidad científica. Este método de calentamiento no clásico ha pasado de ser una curiosidad de laboratorio a ser una técnica ya establecida, que se usa muy frecuentemente tanto en la industria como en la investigación, el cual representa un gran avance en los métodos de síntesis orgánica y/o inorgánica, siendo un cambio significativo en la manera en la que se lleva a cabo la síntesis química y en la forma que se percibe dentro de la comunidad científica. La síntesis mediante microondas proporciona a los investigadores más tiempo para expandir su creatividad científica, comprobar nuevas teorías y desarrollar nuevos procesos; debido a la eficiencia de la técnica, los químicos pueden ahora hacer muchas reacciones en tiempos cortos, mejorando sus rendimientos bajo condiciones de reacción mucho más limpias.²⁰

2.6.1. Radiación Microondas (MO)

La calefacción por MO aprovecha la capacidad de algunos compuestos de transformar la energía electromagnética en calor. Las principales interacciones onda-material son de naturaleza electromagnética, con una profunda penetración dentro del material, lo que permite calentar todo el sistema simultáneamente. Es por ello, por lo que se considera una calefacción más uniforme o completa, a diferencia de la calefacción convencional que es una calefacción de tipo superficial. Además, la transferencia de energía con MO no se produce por convección o conducción, como en el caso de la calefacción clásica, sino por pérdidas dieléctricas.⁴⁹

El uso de MO como medio de calefacción tiene numerosos atractivos en química debido a que, al contrario de la calefacción convencional, la velocidad de calefacción depende de la naturaleza de las moléculas, en particular de sus propiedades dieléctricas, por lo que puede considerarse como una calefacción selectiva. Su aplicación a los sistemas químicos representa un nuevo método para acelerar las reacciones químicas, con el consiguiente ahorro de tiempo. En presencia de las MO, las reacciones químicas experimentan una fuerte aceleración, bien por su interacción directa con los reactivos o bien indirectamente por medio del disolvente. En general, las reacciones que requieren tiempos de reacción prolongados se pueden acelerar significativamente, siendo más selectivas, ya que los productos no están expuestos a elevadas temperaturas durante largos periodos.⁴⁹

2.6.2. Proceso de Calentamiento Inducido por Microondas

Los métodos de calentamiento convencionales suelen ser métodos de transferencia de energía lentos e ineficaces, ya que dependen de las corrientes de convección y de la conductividad térmica de los materiales que deben penetrar, lo que provoca que la temperatura del tubo de reacción sea mayor que la mezcla de la reacción. Además, el gradiente de temperaturas puede llevar a una descomposición de reactivos o productos. En cambio, el calentamiento por irradiación con microondas se produce por acoplamiento de la radiación microondas con las moléculas del disolvente, reactivos o catalizadores presentes en la mezcla de reacción. Los recipientes empleados son transparentes a las microondas, por lo que la radiación pasa a través de las paredes directamente a todo el volumen de la reacción lo que provoca un gradiente de temperaturas inverso con respecto al calentamiento convencional (ver figura 2).²⁰

El calentamiento por microondas también denominado calentamiento dieléctrico, es un fenómeno que depende de la capacidad de un material específico (disolvente o reactivo) para absorber energía microonda y convertirla en calor. La componente eléctrica del campo electromagnético provoca el calentamiento por dos mecanismos principales:^{20,50}

- a) **Interacción dipolar.** La rotación dipolar es una interacción que induce a las moléculas polares a alinearse con el campo eléctrico rápidamente cambiante de las microondas. El movimiento rotacional de las moléculas al intentar orientarse con el campo produce fricciones y colisiones responsables del calentamiento. El acople de este mecanismo está relacionado con la polaridad de las moléculas y su habilidad para alinearse con el campo eléctrico (ver figura 3a).
- b) **Conducción iónica.** Es la segunda forma de transferencia de energía y tiene lugar si hay iones libres o especies iónicas presentes en la sustancia. Según este mecanismo el calor se genera a través de pérdidas por fricción, que resultan de la migración de iones disueltos cuando sobre ellos actúa un campo electromagnético. Las pérdidas dependen 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 3b).

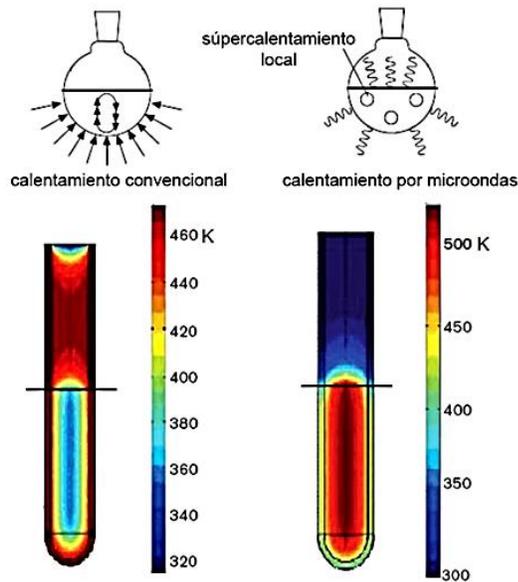


Figura 2. Perfil de temperaturas y procesos de calentamiento empleando un sistema convencional e irradiación microondas. Tomado de: Crecente (2009).

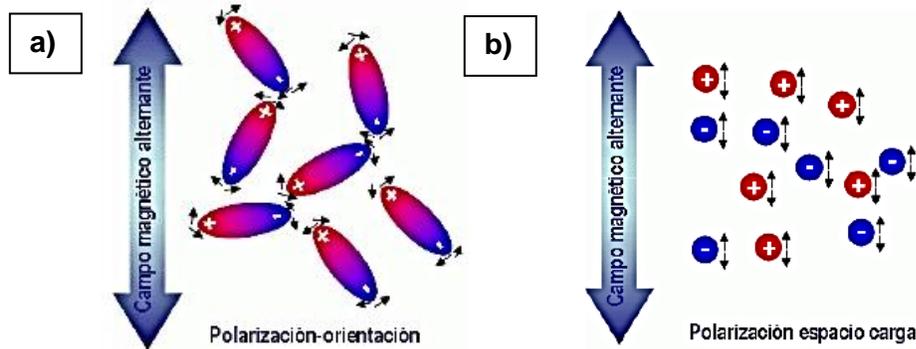


Figura 3. Mecanismos de calentamiento: a) interacción dipolar con el campo y b) conducción iónica. Tomado de: Carballido M.R. (2009).

Estos mecanismos necesitan que el acoplamiento entre los componentes del material irradiado y el campo eléctrico de las microondas sea efectivo. Ambos están influenciados por varios factores como: ⁵⁰

1. Longitud de onda de la radiación
2. Propiedades físicas de la sustancia: constante dieléctrica, polaridad, temperatura, viscosidad, capacidad térmica.
3. Características del ión: tamaño, concentración, carga, movilidad

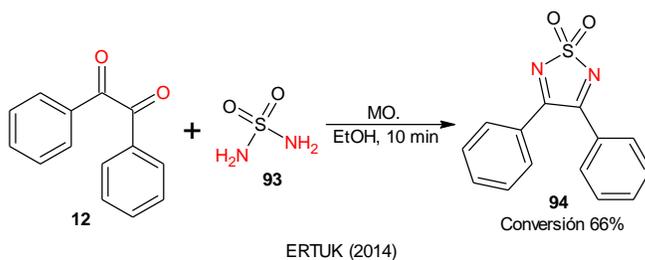
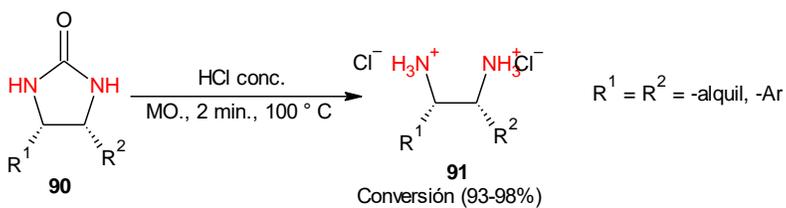
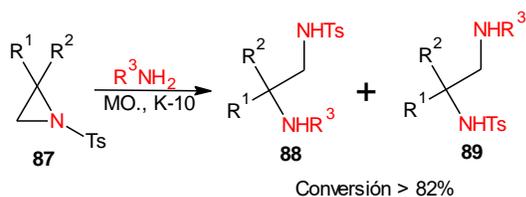
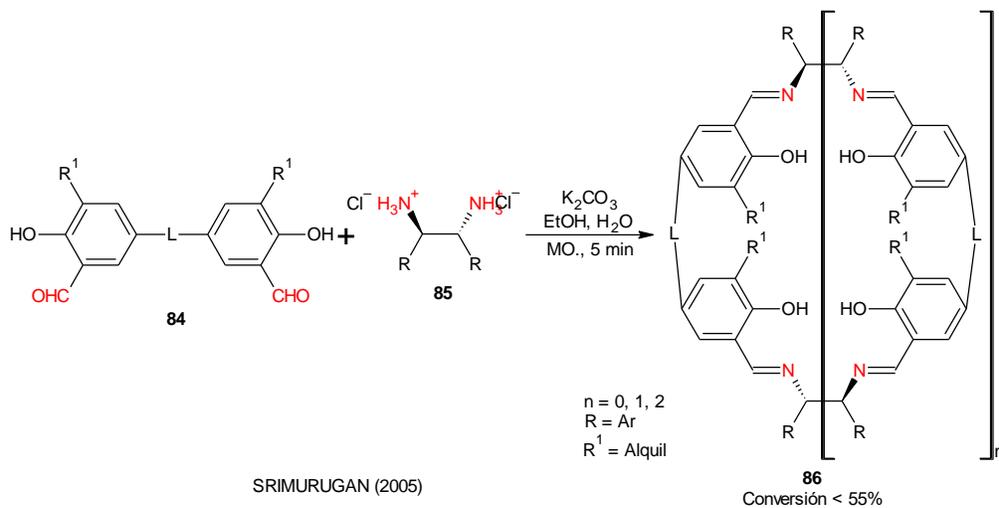
2.6.3. Reacciones Asistidas por Microondas

El número creciente de publicaciones sobre síntesis asistida por microondas confirma la idea de que, esencialmente, cualquier tipo de transformación química que requiere calor puede llevarse a cabo bajo microondas. Esto no implica necesariamente que se observen, en todos los casos, incrementos dramáticos en la velocidad de reacción comparados con los métodos térmicos clásicos, pero la simple conveniencia de usar la tecnología de microondas hace de este método de calentamiento una herramienta que debiera estar siempre a mano cuando se habla de síntesis química. Años atrás, las microondas se usaban normalmente cuando todas las demás opciones para llevar a cabo una reacción concreta fallaban, o cuando se requerían tiempos de reacción excesivamente largos o temperaturas demasiado altas para que la reacción finalizara. Actualmente, esta práctica está cambiando, debido a la mayor disponibilidad de reactores microondas en muchos laboratorios, ahora se llevan a cabo incluso transformaciones sintéticas rutinarias. En el esquema 15 se muestran algunos ejemplos de reacciones químicas que han sido asistidas por microondas.²⁰

Srimurugan *et al.* en el año 2005, sintetizaron iminas macrocíclicas quirales tipo SALEN **86** mediante irradiación microondas, a partir de varios dialdehidos **84** y sales de diaminas quirales **85** obteniendo bajos rendimientos (< 55%).⁵¹ En el mismo año, Nadir *et al.* sintetizaron diaminas tanto quirales como aquirales regio- y estereoselectivamente **88 y 89**, mediante energía de microondas en condiciones exentas de disolvente, a partir de la apertura del anillo de *N*-tosilaziridinas **87**, las cuales reaccionaron de manera eficiente con aminas en presencia de montmorillonita K-10 como catalizador, los productos fueron obtenidos en un tiempo corto de reacción (< 5 min) y con altos rendimientos (> 82%).⁵²

En el año 2007, Vasanthakumar *et al.* obtuvieron cloruros de diaminas **91** a partir de hidrólisis de cicloureas **90** utilizando ácido clorhídrico concentrado y energía de microondas (2.45 GHz) a distintos tiempos de reacción desde 60-120 segundos, obteniendo excelentes conversiones (93-98%) con buena selectividad.²¹

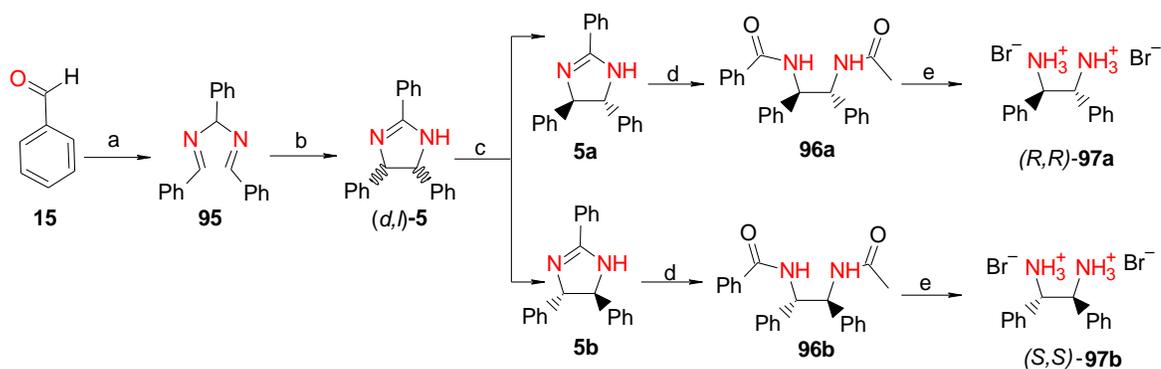
Ertuk *et al.* en el año 2014, sintetizaron sulfamidas cíclicas y de cadenas abiertas sustituidas **94** partiendo de 1,2-dicetonas **12**, asistidas por energía de microondas en horno domestico modificado. En dicho trabajo, se logran mejores resultados al compararlo con el método de calentamiento convencional, obteniendo una conversión del 66% en 10 min de reflujo a 360 W.²²



Esquema 15. Algunas reacciones en síntesis orgánica asistida por microondas para la obtención de 1,2-diaminas y 1,2-diiminas.

2.7. TRABAJOS DESARROLLADOS EN EL GRUPO Q.P.N.

En el grupo de investigación Química de Productos Naturales (Q.P.N), de la Universidad del Cauca, se ha llevado a cabo el desarrollo sintético de los enantiómeros de dibromuro de difeniletildiamonio (DFEDA·2HBr, **(R,R)**-97a y **(S,S)**-97b), mediante dos metodologías de calentamiento diferentes. Cortés en el 2015, desarrolló dicha síntesis, con calentamiento convencional mediante cinco pasos consecutivos, obteniendo buenos rendimientos al ser comparado con lo reportado en la literatura. ¹ En Cambio, Palechor en el 2018, retomó el proceso sintético, utilizando radiación microondas como método alternativo verde, obteniendo interesantes resultados, especialmente en la reducción de los tiempos de reacción ⁵³ (ver esquema 16).



a) NH_4OH , NH_4Cl , *i*-PrOH b) KOH , DMSO , N_2

c) i. (S)-(+)- ó (R)-(-)ácido mandélico, *i*-PrOH, ii. NaOH , DCM , Na_2SO_4 d) i. AcONa , $(\text{AcO})_2\text{O}$, ii. H_2O , HCl

e) HBr (47 %), AcOH glacial (3:1)

Compuesto	Convencional ^a		Microondas		
	t (h)	Rto (%)	t (h)	Potencia (W)	Rto (%)
95	24	95	0,1	70	93
(<i>d,l</i>)-5	6	96	0,1	210	99
5a	1,5	96	0,2	210	96
5b	1,5	95	0,2	210	96
96a	6	84	0,5	210	86
96b	6	87	0,5	210	85
(<i>R,R</i>)-97a	24	92	1,4	140	92
(<i>S,S</i>)-97b	24	90	1,4	140	88

^aReflujo

Esquema 16. Proceso de síntesis de DFEDA-Br₂ mediante calentamiento convencional y microondas en el grupo Q.P.N de la Universidad del Cauca

2.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

2.8.1. Metodología de Superficie de Respuesta (MSR)

La metodología de superficie de respuesta (MSR), es una estrategia para explorar la relación entre factores controlables y variables de respuesta importantes. Un elemento clave para MSR, es la noción de aprendizaje secuencial, en el cual los experimentos iniciales ayudan a centrar la atención en los factores más importantes, los pasos subsiguientes guían estos factores a configuraciones que logran buenos resultados, y finalmente se usan experimentos diseñados y técnicas de modelado estadístico eficientes para estimar cómo afectan estos factores a las variables de respuesta de mayor importancia, sugiriendo condiciones de operación exitosas. La MSR es sin duda, una de las contribuciones científicas más notables de George Box. Las ideas fundamentales surgieron, directamente de las colaboraciones de Box con experimentadores de Imperial Chemical Industries (ICI), las cuales fueron introducidas por primera vez en el artículo pionero de Box y Wilson (1951). La interacción en MSR entre el diseño, el análisis y el conocimiento de procesos expertos, resume su visión de "las estadísticas como un catalizador para el aprendizaje científico iterativo" ⁵⁴

Inicialmente, Box y Wilson (1951) llevaron a cabo varias investigaciones, donde introdujeron las ideas de experimentos secuenciales, el diseño central compuesto, los experimentos de pliegue e ilustraron el uso de MSR para encontrar las condiciones óptimas de operación para un proceso químico. Luego, Box continuó desarrollando estas ideas en el contexto de las aplicaciones en ICI y ese trabajo llevó a otros dos artículos (Box 1954; Box y Youle 1955). La investigación posterior, condujo a nuevas clases de diseños (Box y Behnken 1960), además de la introducción de los conceptos de rotabilidad (Box y Hunter 1957) y diseños de error cuadrático mínimo (Box y Draper 1959). ^{54,55} En la figura 4 se muestra el punto óptimo de una gráfica de un diseño de superficie de respuesta.

Más concretamente, los objetivos del MSR, son los siguientes: ⁵⁶

1. Generar conocimiento en el dominio experimental de interés.
2. Estimar de forma fiable la variabilidad experimental (error puro).
3. Garantizar la adecuación entre el modelo propuesto y los datos experimentales (facilitar la detección de la falta de ajuste).

4. Predecir la respuesta observada, tan exacta y precisamente como sea posible, en puntos dentro del dominio experimental, donde no se realizaron experimentos.
5. Proponer estrategias secuenciales para realizar la experimentación con diferentes alternativas de acuerdo con los resultados obtenidos.
6. Mantener una alta eficiencia con respecto al costo económico, el tiempo y cualquier otra limitación práctica.
7. Facilitar la identificación de datos atípicos.
8. Hacer posible la toma de decisiones en condiciones de incertidumbre, reduciendo la ambigüedad.

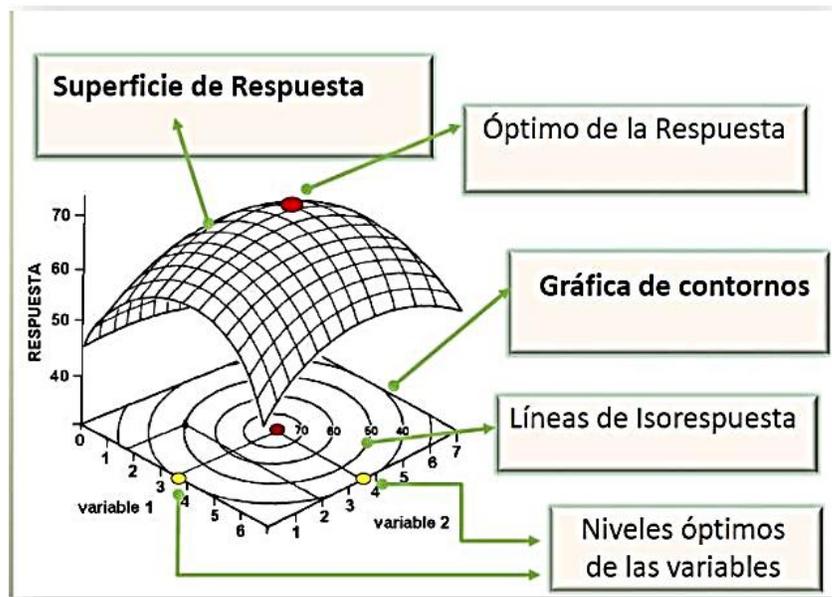


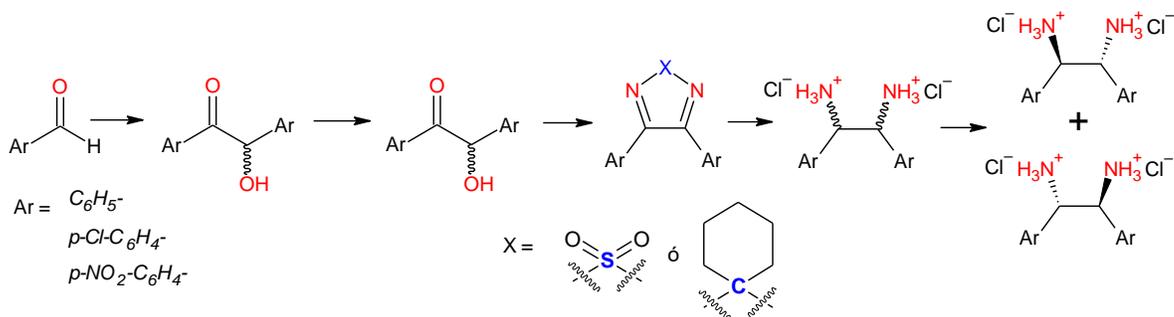
Figura 4. Representación del punto óptimo en las gráficas de superficie de respuesta y de contornos.

3. GENERALIDADES II

3.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

3.1.1. Definición del Problema

Una gran cantidad de productos naturales contienen en su estructura la porción 1,2-diaminica que les confiere importantes propiedades biológicas. En los últimos años, varios derivados de diaminas sintéticas se han empleado como agentes medicinales, en particular en quimioterapia. Recientemente, su uso en la síntesis orgánica también ha aumentado de forma considerable, especialmente en el campo de la síntesis asimétrica catalítica. Por lo tanto, el interés en estos compuestos ha impulsado numerosos estudios encaminados al diseño de rutas eficientes diastereo y enantioselectivas de 1,2-diaminas. Las estrategias de mayor eficiencia que se emplean hoy en día para la obtención de este tipo de compuestos presentan algunas desventajas como es el costo de catalizadores quirales y la toxicidad de los centros metálicos, además de la necesidad de proteger los grupos lábiles incrementando el número de etapas, la cantidad de reactivos y el costo global de la síntesis debido a condiciones especiales de reacción. En otros casos, los precursores pueden llegar a presentar dificultades en su manejo debido a su inestabilidad o disponibilidad, contaminación, tratamiento especial de los residuos de las reacciones, posible inhibición o envenenamiento del catalizador y/o contaminación del producto final.



La propuesta sintética para la obtención de diaminas quirales, se llevará a cabo utilizando como materiales de partida, benzaldehído y algunos de sus derivados monosustituidos (-Cl, -NO₂), siendo estos reactivos aquirales y por ende bastantes económicos. En esta búsqueda no solamente se pretende obtener compuestos con mayores rendimientos, sino también, la disminución en los tiempos de reacción e implementación de disolventes de menor impacto ambiental. Todo esto apoyado

mediante la asistencia de radiación por microondas durante el proceso sintético, la cual representa una técnica alternativa para proporcionar energía térmica a una reacción con ventajas interesantes como la generación de menos subproductos, la obtención de productos en un menor número de etapas sintéticas, sin contar que es una alternativa que apoya el desarrollo de nuevos trabajos de investigación mediante la optimización de condiciones.

Con la aplicación de estas metodologías sintéticas se pretende generar futuros proyectos de investigación bajo esta nueva temática, tanto para el grupo de investigación química de productos naturales (QPN) como para el de procesos electroquímicos (GIPEL) pertenecientes a la Universidad del Cauca.

3.1.2. Justificación

Las 1,2-diaminas quirales son sustancias que son usadas como bloques de construcción para la síntesis de un gran número de compuestos, ya sea para la industria farmacéutica o para la generación de ligandos, auxiliares o catalizadores metálicos quirales empleados para catálisis asimétrica. Por lo anterior, primero se buscan procedimientos alternativos o rutas sintéticas asistidas por microondas, que sean de gran interés apoyándose en métodos más amigables con el ambiente y segundo que los compuestos obtenidos sean de alta pureza enantiomérica, para que se puedan emplear directamente para síntesis enantioselectiva. La metodología de síntesis de las 1,2-diaminas quirales, desarrolladas en este trabajo pretende encontrar las mejores condiciones de reacción para lograr conversiones mucho más altas y tiempos de reacción más cortos que los reportados en la literatura.

3.2. OBJETIVOS

3.2.1. Objetivo General

Estudiar la síntesis química de derivados de 1,2-difeniletildiamina (DFEDA) mediante activación por radiación microondas a partir de benzaldehído y algunos de sus derivados (cloro- y nitro-benzaldehído).

3.2.2. Objetivos Específicos

Incorporar precursores aquirales como sulfonamidas para la obtención de diaminas quirales derivadas de DFEDA.

Estudiar las condiciones de reacción en cada uno de los pasos sintéticos utilizando calentamiento convencional y microondas.

Aplicar el método de resolución óptica fraccional en la separación de enantiómeros diaminos sintetizados.

Identificar los compuestos diaminos sintetizados por diferentes técnicas espectroscópicas como IR, UV-Vis, RMN y EM.

4. SECCIÓN EXPERIMENTAL

4.1. DISOLVENTES Y REACTIVOS

La mayoría de los reactivos y disolventes empleados tanto para la síntesis de los compuestos como para los procesos de purificación y los análisis de estos, fueron de alta pureza. El reactivo bromuro de potasio para espectroscopía, sulfato de sodio anhidro, cloruro de cobre (I) 98%, clorhidrato de tiamina $\geq 99\%$ (vitamina B₁), acetato de cobre (II) 99.9% (Cu(AcO)₂), bicarbonato de sodio 99.5%, trietilamina $\geq 99.5\%$ (NEt₃), benzofenona 99.5%, sodio metálico inmerso en aceite, ácido bórico $\geq 99.5\%$, birutas de magnesio metálico, yodo en cristales ACS $\geq 99.8\%$, borohidruro de sodio $\geq 96\%$, hidróxido de sodio 99%, cloruro de amonio 99.5%, cianuro de sodio 97%, benzaldehído 99.5% y silica gel tipo 60 (70- 230 mesh) fueron comprados a Merck (*Darmstadt, Alemania*). El reactivo ácido acético glacial (acac), sulfato de cobre (II) $\geq 99.99\%$, éter de petróleo 30-40 °C, ácido nítrico 65%, nitrato de amonio $\geq 98\%$, *tert*-butóxido de potasio $\geq 98\%$ (*t*-BuOK), ácido fosfomolibdico ACS (AFM), ciclohexanona ACS $\geq 99\%$, sulfamida 99%, ácido clorhídrico 37% e hidróxido de amonio 28-30% fueron comprados a Sigma-Aldrich Chemie (*Steinheim, Alemania*). El reactivo cloroformo 99% y diclorometano 99.5% (DCM) fueron comprados a Riedel-de-Haën (*Hanover, Alemania*). El reactivo tolueno 99%, *i*-octano 99.9%, tetrahidrofurano para análisis (THF) y peróxido de hidrógeno 40% fueron comprados a J. T. Baker (*Finechem, Moscú*). El reactivo dimetilsulfóxido 99.5% (DMSO) y acetona grado HPLC, fueron comprados a Fluka Chemie (*Buchs, Suiza*). El reactivo metanol CG (MeOH), acetato de amonio $\geq 98\%$ (AcONH₄), acetato de etilo 99.8% (AcOEt) y alcohol etílico absoluto anhidro 99.9% (EtOH), fueron comprados a Fischer Scientific (*Waltham, USA*). Las muestras para RMN fueron disueltas en metanol deuterado (CD₃OD) y cloroformo deuterado (CDCl₃) con una pureza isotópica 99.5% de átomos de deuterio (*Aldrich, Milwaukee, USA*). El benzaldehído y el THF, se purificaron de acuerdo a los protocolos de los trabajos de investigación del grupo de Q.P.N de la Universidad del Cauca, realizado por Cortés (2015) ¹ y Gurrute (2018). ⁵³

4.2. CROMATOGRAFÍA

4.2.1. Cromatografía en capa delgada (CCD)

Para la CCD se utilizaron placas de silica gel 60 con indicador F₂₅₄ de dimensiones de 0.2 mm de espesor, 6.6 cm de largo y 2.0 cm de ancho (Merck), empleando como revelador una lámpara manual de UV Spretroline serie E con luz UV (Spectronics Corporation, New York, USA) con dos longitudes de onda (254 y 365 nm). Previo a

cada elución, las placas fueron activadas sometiéndolas a un horno a 105 °C por 24 h. El proceso se aplicó para verificar pureza de productos y monitoreo de las reacciones, cuando las condiciones lo permitieron. Como eluyentes se utilizaron de forma pura cloroformo y como mezclas, éter de petróleo-acetato de etilo (9:1), acetona-éter de petróleo (1:4) y metanol-acetato de etilo (3:2). De los cuales fueron adicionados 2.0 mL de la mezcla, a una cámara cromatográfica artesanal de 5 x 13 cm.

4.2.2. Cromatografía en columna rápida (CCR)

Para la realización de la CCR, se utilizó silica gel 60 con un tamaño de partícula de 70-200 micrones (Merck), activada a una temperatura de 105 °C por 12 h antes de su uso. La columna de vidrio (2 x 50 cm) se empacó con silica gel húmedo, utilizando 100 mL de un disolvente apolar para formar la papilla. Una vez empaquetada la columna, se aplicó presión con aire para compactar totalmente la silica. Las dimensiones de la fase estacionaria utilizada, para la separación de las muestras fueron de 2 x 30 cm. La muestra fue soportada sobre silica gel, para facilitar la separación. Para realizar las eluciones, se utilizaron 100 mL por mezcla de eluyente. La relación en masa entre la muestra y la fase estacionaria fue de 1/50. Una vez llevado a cabo la separación de las muestras, se realizaron lavados de la fase estacionaria, utilizando 100 mL de etanol y 100 mL de isooctano de forma consecutiva.

4.3. CRISTALIZACIÓN

Para este proceso se utilizaron diferentes disolventes 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. Posteriormente, se filtraba de forma rápida dentro de un cristizador y se dejaba que llegara hasta temperatura ambiente. La solución se mantenía sellada y guardada el tiempo necesario entre 1 y 12 h (según el compuesto), hasta que cristalizara por completo. Pasado este tiempo se filtraron los cristales, se lavaron con el mismo disolvente en frío y se secaron en un horno a temperaturas variables, de acuerdo con el punto de fusión de cada compuesto. El proceso se hizo tres veces de forma consecutiva.

4.4. CARACTERIZACIÓN DE LOS PRODUCTOS DE SÍNTESIS

Todos los equipos utilizados, excepto el de RMN (Universidad Santiago de Compostela, España), pertenecen a la Unidad de Análisis Industriales del Departamento de Química de la Universidad del Cauca, Colombia.

4.4.1. Caracterización Física

Los compuestos obtenidos en cada una de las síntesis se caracterizaron inicialmente mediante sus propiedades físicas: apariencia, color y solubilidad. Esta última fue realizada de forma cuantitativa utilizando disolventes con polaridades distintas (*i*-octano, cloroformo, acetato de etilo, etanol y agua destilada.). Para esta prueba, se pesó 0.1 g de muestra dentro de un beaker de 20.0 mL y se procedió a adicionar cantidades de 0.5 mL de disolvente hasta completar 10.0 mL o hasta que haya solubilidad completa de la muestra. Sí, una vez adicionado los 10.0 mL, la muestra no se solubiliza por completo, se procedía a filtrar el compuesto para hallar la diferencia con respecto al peso inicial y de esta manera hallar el valor de solubilidad respectivo. Este procedimiento se repitió para cada uno de los disolventes a temperatura ambiente.

4.4.2. Punto de Fusión

Los puntos de fusión (p.f.) 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 40 °C, de acuerdo con lo reportado en la literatura, con una tasa de cambio de temperatura de 5 °C min⁻¹.

4.4.3. Espectroscopia Infrarroja con Transformada de Fourier (IR-TF)

Los espectros de infrarrojo de los compuestos sintetizados se realizaron en estado sólido, en ventanas espectrales comprendidas entre 4000-400 cm⁻¹ (*Accesorio de Transmitancia*) y 4000-600 cm⁻¹ (*Accesorio de Reflectancia total atenuada (ATR)*). Las primeras se realizaron sobre pastillas translucidas de KBr (previamente seco a 105 °C por 12 h), a una concentración de aproximadamente 10% y las segundas se realizaron sobre disco de diamante utilizando 10.0 mg de muestra. Las muestras fueron analizadas con un espectrofotómetro FT-IR Nicolet iS10 (*Thermo Scientific, Waltham, USA*), provisto del software OMNIC 32. En los espectros obtenidos, se indican las absorciones más características y los valores de transmitancia se expresan en cm⁻¹.

3.2.1. Espectroscopia Ultravioleta-Visible (UV-Vis)

Los espectros de los compuestos sintetizados se determinaron en solución de cloroformo o metanol según su solubilidad, en el rango de longitudes de onda de 200 a 450 nm a una concentración de 1000 mg L⁻¹, que corresponde a aproximadamente 3 mM. Para dicho análisis, se utilizó un espectrofotómetro UV-vis modelo Genesys 6 (*Thermo, Waltham, USA*).

4.4.4. Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

Los espectros de resonancia magnética nuclear, tanto de protón como de carbono, mono y bidimensional se tomaron en un espectrómetro Varian Unity Inova 400 MHz (9.4T) (*Varian Inc., California, USA*) a temperatura ambiente, los datos obtenidos por el equipo fueron desarrollados con el software Mestrenova LITE versión 5.2.5-4119. En el análisis se utilizaron como disolventes deuterados, Cloroformo y metanol (CDCl₃ y CD₃OD, respectivamente), además como referencia interna para el primer disolvente, tetrametilsilano (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 (CDCl₃, δ = 7.26 para RMN-¹H; 77 para RMN-¹³C y CD₃OD, δ = 3.31 y 4.79 para RMN-¹H, 49 para RMN-¹³C). Las constantes de acoplamiento (*J*), se expresan en hertzios (*Hz*) y las letras s, d, t y m son usadas para indicar singulete, doblete, triplete y multiplete, respectivamente.

4.4.5. Cromatografía de Gases acoplado a Espectrometría de Masas (CG-EM)

El análisis cromatográfico se realizó en un CG-EM, la introducción de la muestra (5.0 mg L⁻¹) se llevó a cabo mediante un sistema equipado con automuestreador que permitió la programación del número de inyecciones por vial, el número de lavado con disolvente y de purga. Los analitos fueron detectados mediante un espectrómetro de masas con fuente de ionización por impacto electrónico y analizador tipo cuadrupolo, que cuenta con una base de datos (NIST) que permite su identificación. Para dicho análisis, se utilizó un cromatógrafo de gases serie Trace 1300 acoplado con un espectrómetro de masas Thermo Scientific ISQ LT de cuadrupolo único (*Thermo Scientific, Waltham, USA*), provisto de una sonda y un software Chromeleon 7.0. La tabla 1, muestra las condiciones del método empleado por CG-EM, para la identificación de los compuestos sintetizados.

Tabla 1. Condiciones del método para la determinación de los analitos sintetizados por CG-EM.

VARIABLES	CONDICIONES
Temperatura del inyector	250 °C
Modo de inyección	Split (50:1)
Gas portador	Helio
Flujo	1.0 mL/min
Horno	70 °C (2.0 min) 70 – 150 °C (20 °C min ⁻¹ , 2.0 min) 150 – 250 °C (10 °C min ⁻¹ , 2.0 min)
Columna	HP5-MS (5% polifenil-95% polimetilsiloxano)
Dimensiones de la columna	30 m x 0.25 mm, D.I. 0.25 µm
Volumen de inyección de la muestra	0.5 µL
Temperatura de la línea de transferencia	250 °C
Temperatura de la fuente de iones	250 °C
Rango de masas (<i>m/z</i>)	40-400
Toma de datos del espectro de masas	3.0 min

4.5. SÍNTESIS ORGÁNICA ASISTIDA POR MICROONDAS (SOAM)

Una vez, sintetizados los compuestos mediante calentamiento convencional, se tomaron las mejores condiciones de reacción y se realizaron los mismos procedimientos, pero utilizando como calentamiento la radiación microondas. Algunas de las etapas de síntesis fueron realizadas tanto en un horno microondas domestico como en un reactor de microondas para síntesis.

4.5.1. Equipo microondas domestico modificado

Las síntesis se realizaron en un equipo microondas doméstico modificado (multimodo), de marca General Electric modelo JES779WK (*Electric Company, China*), con potencia de salida de 700 W. Para las reacciones, se utilizaron ciclos de potencia determinados por tiempos de 1.0 min de forma continua, además la potencia del equipo se puede graduar por porcentajes (múltiplos de 10), dependiendo del valor que se desee. Las novedades del equipo se muestran en la figura 5a y consisten en un adaptador en la parte superior para sujetar un condensador para el sistema de reflujo (sistema abierto) y en la parte interna, un segundo condensador para disipar el exceso de energía en la cavidad. Las reacciones se realizaron dentro de un balón de vidrio de dos bocas y sin agitación

alguna. Los análisis fueron realizados en los laboratorios del grupo de investigación química de productos naturales (Q.P.N.), del Departamento de Química de la Universidad del Cauca.

4.5.2. Reactor de microondas para síntesis.

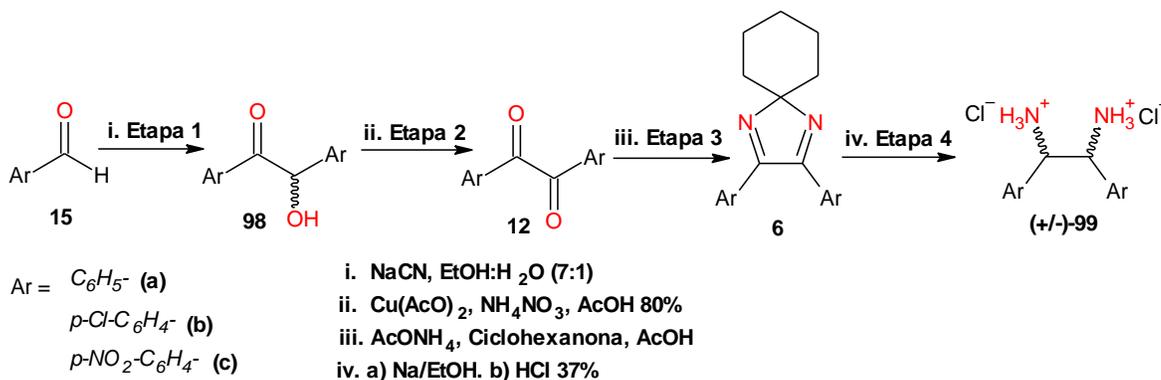
Las reacciones se llevaron a cabo en un reactor de microondas para síntesis (monomodo), Anton Paar Monowave 400 (*Anton Paar GmbH, Graz, Austria*), con una potencia de salida de 850 W y provisto del software versión: 4.10.9376.7 (ver figura 5b). El reactor permite que las mezclas de reacción puedan operar al vacío o con atmósfera inerte y presión controlada, además se puede visualizar la reacción mediante una cámara interna. La determinación de las temperaturas, tanto de la cavidad del reactor como de la mezcla de la reacción se realizaron mediante un sensor IR y un termómetro de rubí respectivamente. Las mezclas resultantes para las diferentes reacciones se introdujeron dentro de viales G30 (6.0-20.0 mL) previsto de un agitador magnético. Los tiempos y las temperaturas de cada reacción, se programaron de acuerdo con las condiciones establecidas para cada etapa de síntesis. La potencia y la presión dentro del sistema no son programadas ya que se obtienen de acuerdo con la temperatura trabajada y a la mezcla de reacción presente. Los análisis fueron realizados en los laboratorios del CONICET de la Universidad Nacional de La Plata (UNLP) en Argentina.



Figura 5. Equipos de radiación microondas. a) Equipo microondas modificado (multimodo). b) Reactor microondas (monomodo).

4.6. PROCESO DE SÍNTESIS DE 1,2-DIAMINA

Para la síntesis de la diamina racémica, a partir de benzaldehído, fue necesario realizar varias reacciones consecutivas, las cuales para su fácil comprensión fueron divididas en 4 etapas, como se observa en el esquema 17.



Esquema 17. Secuencia sintética para la obtención de derivados de DFEDA

4.6.1. Etapa 1. Reacción de condensación benzoinica.

Las síntesis de las α -hidroxicetonas **98b** y **98c**, se realizaron teniendo en cuenta los mejores resultados de las condiciones de reacción, en la obtención del compuesto **98a**. Para tal fin, se llevó a cabo un diseño experimental (ver apartado 4.6.1.1) mediante calentamiento convencional. El resultado de las condiciones de reacción, del punto óptimo del diseño mediante calentamiento convencional fueron utilizados para realizar la síntesis de **98a**, pero asistida por microondas (ver apartado 4.6.1.2.).

4.6.1.1. Diseño experimental MSR mediante calentamiento convencional.

La modelación de la síntesis de **98a**, se llevó a cabo por medio del método de superficie de respuesta (MSR). El diseño planteado es un diseño central compuesto 2^2 más puntos estrella, siendo ortogonal y rotable, el cual es generado por el software Statgraphics ® (STSC Inc. Rockville, Md, USA, versión plus 5.1). En la tabla 2 se describen los factores del diseño experimental y sus respectivos niveles se determinaron por ensayos previos e investigaciones bibliográficas,⁵⁷⁻⁶¹ en las tablas 3 y 4, se muestra el resumen del diseño experimental y las condiciones experimentales del diseño, respectivamente. El rendimiento (% R) se empleó como la variable de respuesta, determinada por la masa obtenida después de la cristalización. El análisis de los resultados, también se realizó en el paquete estadístico mencionado anteriormente.

Tabla 2. Factores y niveles del diseño experimental MSR para la obtención de **98a**

FACTOR	BAJO	ALTO	UNIDADES
Cantidad de cianuro	0.10	0.16	g
Tiempo de reacción	40	90	min

Tabla 3. Resumen del diseño experimental MSR

COMPONENTE DEL DISEÑO	UNIDADES EXPERIMENTALES
Central compuesto 2 ²	4
Puntos Estrella	4
Replicas punto central	8
Total experimental	16

Tabla 4. Condiciones experimentales del diseño MSR

COMPONENTE	CIANURO (g)	TIEMPO (min)	REPLICA
Central compuesto	0.16	90	1
	0.10	40	1
	0.16	40	1
	0.10	90	1
Puntos estrella	0.13	30	1
	0.13	101	1
	0.09	65	1
	0.17	65	1
Punto central	0.13	65	8

Statgraphics® (STSC Inc. Rockville, Md, USA, versión plus 5.1)

La síntesis de **98a** se llevó a cabo, bajo la metodología de Mendes *et al.*⁵⁹ con algunas modificaciones. A una solución de benzaldehído (2.0 mL; 19.6 mmol, **98a**) en EtOH absoluto (4.0 mL), se adicionó una cantidad determinada de NaCN, disuelto en 0.6 mL de agua destilada. La disolución traslúcida resultante, se sometió a calentamiento a reflujo con agitación constante (ver figura 6a). Una vez, terminado el tiempo establecido para cada reacción, se sometió el matraz de la mezcla a un baño con hielo. El sólido obtenido, se filtró y se lavó con agua destilada fría, se secó en horno (60°C x 12 h) y posteriormente se recrystalizó dos veces en EtOH absoluto. El monitoreo de la reacción se realizó por CCD utilizando cloroformo como eluyente.

4.6.1.2. Síntesis de **98a** mediante calentamiento por microonda multimodo

Se llevó a cabo la síntesis de **98a** utilizando el resultado del punto óptimo de las condiciones del diseño experimental del apartado 4.6.1.1. El procedimiento seguido de la síntesis fue el mismo mediante calentamiento convencional, excepto que se varió tanto la potencia como el tiempo de reacción en el microondas multimodo (ver figura 6b). El proceso se realizó sin agitación alguna.

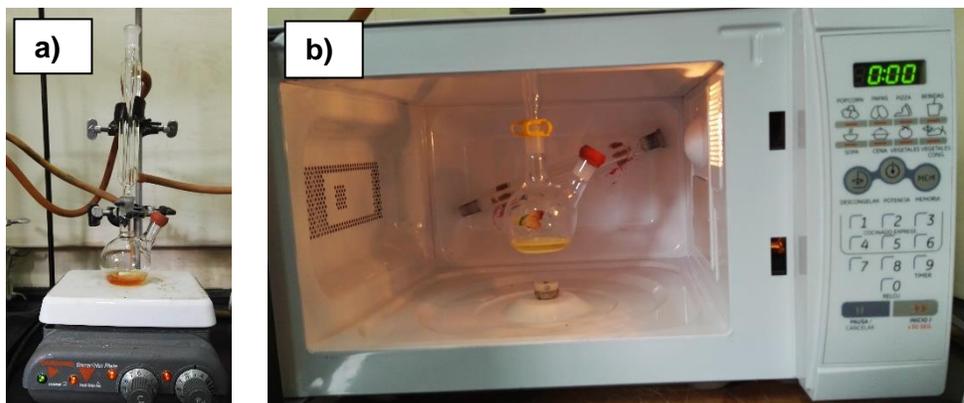


Figura 6. Síntesis de **98a** mediante calentamiento: a) convencional. b) microondas

4.6.2. Etapa 2. Oxidación de la α -hidroxicetona a α -dicetona

La síntesis de α -dicetona **12**, se realizó mediante calentamiento convencional y microondas, siendo esta última realizada tanto en un horno microondas doméstico modificado y un reactor de microondas para síntesis.

4.6.2.1. Síntesis de **12** mediante calentamiento convencional

La síntesis de **12** se llevó a cabo, bajo la metodología de He *et al*,⁵⁸ con algunas modificaciones. Se procedió mezclando 1.060 g de **98a** (5.0 mmol), 0.500 g de NH_4NO_3 (6.2 mmol) y 0.010 g de $\text{Cu}(\text{AcO})_2$ anhidro (0.05 mmol) en 7.0 mL de AcOH 80%. La mezcla se homogenizó mediante agitación constante y se sometió a reflujo (ver figura 7a), inicialmente adquiere una coloración azul clara, el cual se intensificó hasta terminar en una coloración azul-verdosa. Después de un determinado tiempo, el matraz de la mezcla de reacción se dejó en un baño de hielo, hasta la formación de un sólido, el cual se filtró, se lavó con NaHCO_3 10 %, seguido con agua destilada fría y se secó en horno (90 °C x 12 h). Por último, se recristalizó dos veces en EtOH absoluto. El monitoreo de la reacción se realizó por CCD, utilizando como eluyente una mezcla de EP:acetona (4:1).

4.6.2.2. Síntesis de **12** mediante calentamiento por microonda multimodo

Se llevó a cabo la síntesis de **12** utilizando el mejor resultado del apartado 4.6.2.1. El procedimiento seguido de la síntesis fue el mismo mediante calentamiento convencional, excepto que se varió tanto la potencia como el tiempo de reacción en el microondas (ver figura 7b). El proceso se realizó sin agitación alguna.

4.6.2.3. Síntesis de **12** mediante calentamiento por microonda monomodo

Se llevó a cabo la síntesis de **12** utilizando el mejor resultado del apartado 4.6.2.2. Las cantidades tanto de reactivo de partida **98a** como de insumos fueron los mismos. Todos los reactivos fueron adicionados a un vial G30 previsto de agitador magnético, el cual posteriormente fue introducido al reactor (ver figura 7c). En el equipo, se variaron para el estudio tanto la temperatura como el tiempo de reacción y se trabajó a 600 rpm.

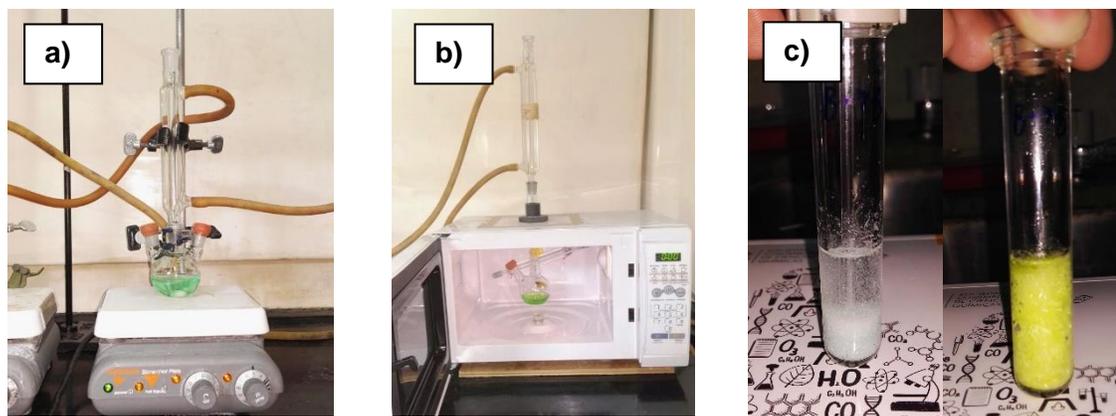


Figura 7. Síntesis de **12** mediante calentamiento: a) convencional. b) microondas multimodo c) microondas monomodo: antes de reacción (izquierda) y después de reacción (derecha).

4.6.3. Etapa 3. Reacción multicomponente para la obtención de un diazoespirano.

La síntesis de **6**, se realizó mediante calentamiento convencional y microondas, siendo esta última realizada tanto en un horno microondas domestico modificado como en un reactor de microondas para síntesis.

4.6.3.1. Síntesis de **6** mediante calentamiento convencional

Se siguió la metodología de Zhou *et al.*⁶² y se realizaron algunas modificaciones. Se procedió mezclando 1.580 g de **12** (7.52 mmol), 4.000 g de AcONH₄ (51.9 mmol) y 0.8 mL de ciclohexanona (7.74 mmol) en 10.0 mL de AcOH glacial. La mezcla se homogenizó mediante agitación constante. Durante el tiempo del calentamiento a reflujo, la mezcla de reacción tomó una coloración verdosa (ver figura 8a). Posteriormente, la mezcla resultante se adicionó en caliente a un erlenmeyer previsto con 30.0 mL de agua fría. Se dejó agitando por un periodo de 12 h hasta la formación de un precipitado de color amarillo opaco, el cual se filtró, se lavó con

NaHCO₃ 10 %, seguido con agua destilada fría y se secó en horno (60 °C x 12 h). Por último, se recrystalizó dos veces en DMSO. El monitoreo de la reacción se realizó por CCD, utilizando como eluyente una mezcla de EP:acetona (4:1).

4.6.3.2. Síntesis de **6** mediante calentamiento por microonda multimodo y monomodo

La síntesis de **6** mediante calentamiento asistido por microondas se realizó teniendo en cuenta los mejores resultados de las condiciones de reacción del apartado 4.6.3.1. Los procedimientos tanto para la síntesis por microondas multimodo como monomodo se realizaron de igual forma que en los apartados 4.6.2.2. y 4.6.2.3. respectivamente (ver figura 8b y 8c).



Figura 8. Síntesis de **6** mediante calentamiento: a) convencional. b) microondas multimodo c) microondas monomodo: antes de reacción (izquierda) y después de reacción (derecha).

4.6.4. Etapa 4. Reducción de diimina a la diamina correspondiente

La síntesis de la mezcla racémica (+/-)-**99**, se realizó únicamente por metodología de calentamiento convencional.

4.6.4.1. Síntesis de (+/-)-**99** mediante calentamiento convencional

Se siguió la metodología de Balgobin *et al.*⁶³ y se realizaron algunas modificaciones. Se disolvieron 1.000 g de la diimina **6** (3.47 mmol) en EtOH absoluto (30.0 mL) contenido en un matraz de dos bocas, ajustado a un sistema cerrado a reflujo (ver figura 9a). Una vez ajustado el montaje, se adicionó rápido y cuidadosamente sodio en exceso (previamente activado con Xileno en ebullición). La reacción se realizó bajo atmosfera inerte, utilizando un globo con nitrógeno (ver figura 9b). Una vez purgado el sistema, se calienta a reflujo con agitación constante, por un tiempo

determinado. La reacción se monitoreó por CCD, utilizando como eluyente, EP:acetona (4:1).

Al terminar el tiempo de reacción, la mezcla resultante se acidificó con HCl 37% hasta la aparición de un precipitado (ver figura 9c). Posteriormente, parte del EtOH se recuperó por destilación. El sólido obtenido, fué filtrado, lavado con etanol absoluto y luego disuelto en 60.0 mL de agua. A la solución homogénea obtenida, se le adicionó 5.0 mL de NaOH 10%. Posteriormente, como se observa en la figura 9d, se realizó una extracción liquido-liquido (ELL) con éter etílico (20.0 mL x 3). Las fases orgánicas se recolectaron en un beaker y a esta se le adicionó de forma lenta y cuidadosa 3.0 mL de HCl 37%. El sólido obtenido se extrajo con agua (20.0 mL x 3). Se recolectaron las fases acuosas y se concentró hasta sequedad. El compuesto resultante, se recrystalizó dos veces en EtOH absoluto, se lavó con el mismo disolvente en frío y posteriormente se secó en un horno (100 °C x 12 h).

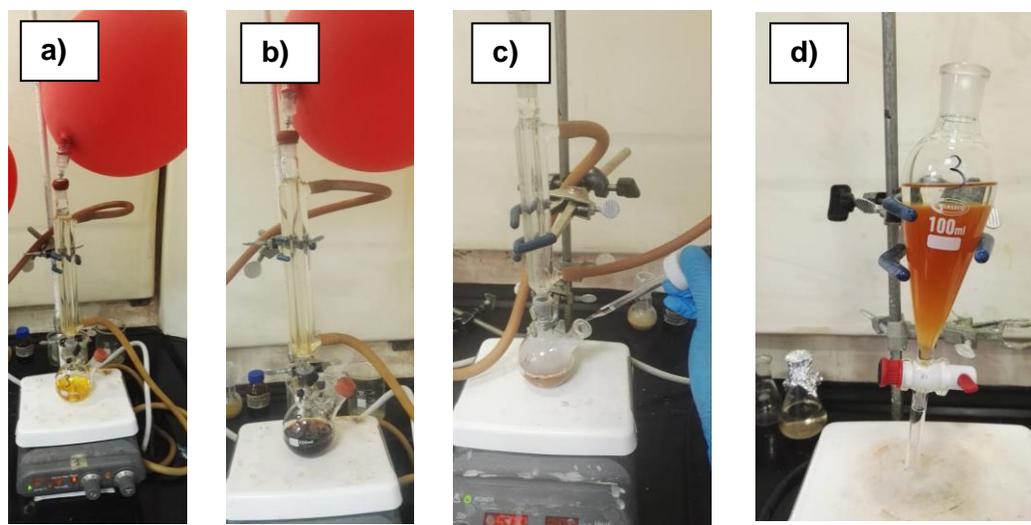
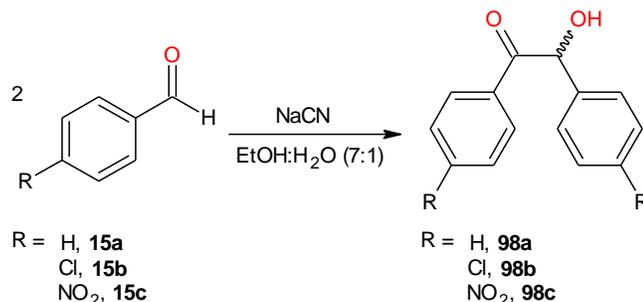


Figura 9. Proceso de síntesis de reducción de **6**: a) Antes de adicionar sodio. b) Después de adicionar sodio. c) Adición de HCl 37%. d) Proceso ELL.

5. RESULTADOS Y ANÁLISIS

5.1. ETAPA 1. REACCIÓN DE CONDENSACIÓN BENZOÍNICA.

La reacción de condensación benzoínica, es de gran importancia en síntesis fina, en la obtención de α -hidroxicetonas mediante la formación de un nuevo enlace sigma C-C por homocondensación de dos unidades de aldehído. Estas reacciones han permitido la formación de núcleos de productos naturales de interés farmacéutico.^{57,64} En este trabajo, se estudió la participación del cianuro como catalizador de la reacción y en procura de ello se decidió realizar el diseño experimental para optimizar los equivalentes y el tiempo de reacción requerido. En el esquema 18, se muestra la reacción global de la condensación benzoínica.



Esquema 18. Reacción de condensación benzoínica.

5.1.1. Diseño experimental MSR mediante calentamiento convencional

Los resultados del rendimiento para cada variable del diseño experimental, se presentan en la tabla 5, dichos valores, se encuentran en un rango de 72.4-83.8%, la influencia y el efecto de cada factor se observa en el análisis de varianza (ANOVA) descrito en la tabla 6.

El análisis de varianza para este diseño experimental (ver tabla 6), con un nivel de confianza del 95.0 %, establece que los factores de cantidad de cianuro (A), tiempo de reacción (B) y la relación entre los factores A y B, influyen sobre el proceso de rendimiento, debido a que el valor-p es <0.05 . El factor tiempo influye de manera directa sobre el proceso, o bien determina la conversión de sustrato a producto. Las interacciones cuadráticas AA y BB no influyen de forma significativa, pero son las encargadas de describir el comportamiento curvo dentro de la superficie. El valor de R^2 fue de 73.1996, lo cual indica que el modelo matemático se ajusta al modelo experimental debido a una buena correlación.

Tabla 5. Resultados del diseño experimental MSR

No.	CIANURO (g)	TIEMPO (min)	RENDIMIENTO (%)
1	0.09	65.0	76.6
2	0.17	65.0	81.9
3	0.13	65.0	78.1
4	0.13	65.0	81.3
5	0.13	65.0	81.2
6	0.13	30.0	82.7
7	0.16	40.0	83.8
8	0.10	90.0	72.4
9	0.13	65.0	81.2
10	0.13	65.0	81.5
11	0.13	65.0	80.8
12	0.13	101.0	80.9
13	0.13	65.0	81.0
14	0.16	90.0	82.3
15	0.10	40.0	83.3
16	0.13	65.0	81.1

Matriz de diseño experimental. Statgraphics® (STSC Inc. Rockville, Md, USA, versión plus 5.1)

Tabla 6. Análisis de varianza (ANOVA) para rendimiento

FUENTE	SUMA DE CUADRADOS	GL	CUADRADO MEDIO	RAZÓN F	VALOR P
A:CIANURO	40.3788	1	40.3788	19.06	0.0014
B:TIEMPO	28.1657	1	28.1657	13.30	0.0045
AA	4.95265	1	4.95265	2.34	0.1572
AB	22.09	1	22.09	10.43	0.0090
BB	2.47107	1	2.47107	1.17	0.3055
Error total	21.182	10	2.1182		
Total (corr.)	118.554	15			

R-cuadrada (ajustada por GL) = 73.1996 por ciento- Statgraphics® (STSC Inc. Rockville, Md, USA, versión plus 5.1)

En la figura 10, se muestra la superficie de respuesta obtenida, con la cual se maximiza la respuesta a partir de los dos factores, esta se describe por la siguiente ecuación:

$$\% R = 89.7399 + 120.889 \cdot \text{cianuro} - 0.597178 \cdot \text{tiempo} - 951.911 \cdot \text{cianuro}^2 + 3.13333 \cdot \text{cianuro} \cdot \text{tiempo} + 0.000883989 \cdot \text{tiempo}^2.$$

Esta ecuación, permite el modelamiento de la reacción benzoinica, con lo cual se pueden maximizar la respuesta o determinar las condiciones de reacciones para obtener cualquier porcentaje de rendimiento en teoría.

En la actualidad el método de superficie de respuesta es un modelo matemático altamente utilizado para optimizar procesos de síntesis para minimizar el gasto de reactivos y energía entre otros.^{54-56,65,66} En la figura 10, se observa la superficie de respuesta obtenida, mostrando que el mayor rendimiento se obtiene con tiempos cercanos a los 30 min y con una cantidad de catalizador de 0.13 g. Al aumentar el tiempo de reacción, se observa que el %R toma valores menores a los iniciales, este comportamiento posiblemente se deba a que en tiempos mayores el compuesto se hidroliza, por el calentamiento constante de la reacción, produciéndose nuevamente el reactivo de partida. De acuerdo, a los datos analizados en el software Statgraphics, se tiene que el mayor rendimiento (84.3%) de la reacción se logra con los valores óptimos de cada factor que se muestran en la Tabla 7.

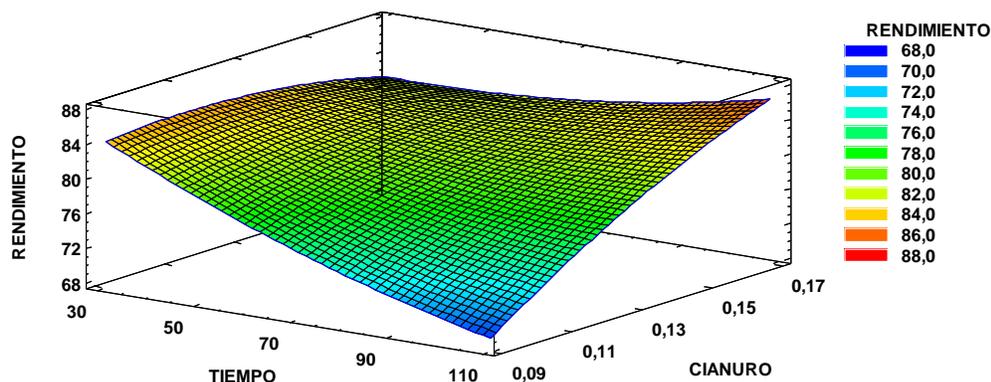


Figura 10. Superficie de respuesta para rendimiento. Statgraphics® (STSC Inc. Rockville, Md, USA, versión plus 5.1)

Tabla 7. Valor óptimo de cada factor

FACTOR	ÓPTIMO	%RENDIMIENTO CALCULADO
Cianuro (g)	0.12	84.3
Tiempo (min)	30.0	

Statgraphics® (STSC Inc. Rockville, Md, USA, versión plus 5.1)

Complementando la información que brinda la prueba ANOVA (ver tabla 6), la figura 12, muestra el diagrama de Pareto, que describe el análisis de varianza y la influencia de los factores y sus relaciones sobre el porcentaje de extracción. El orden de importancia sobre procesos se muestra en orden descendente. En este caso, la cantidad de cianuro y la relación existente entre el tiempo y la cantidad de cianuro sobrepasan la línea vertical, indicando de esta manera que estos dos efectos o factores independientes aportan significativamente a maximizar el

rendimiento (barras grises) con un nivel de confianza del 95.0%. La variable de tiempo de reacción afecta también el porcentaje de rendimiento, pero de forma negativa (barras azules). Las interacciones AA y BB también afectan al porcentaje de rendimiento, pero no lo hacen de forma significativa. También se realizó un análisis independiente cualitativo de los factores de estudio sobre la variable de respuesta, este se muestra en las gráficas de efectos principales (ver figura 12a) y describe los efectos principales sobre el rendimiento. La gráfica de cantidad de cianuro muestra que a mayores cantidades de catalizador el rendimiento es más eficiente, pero por ser este un reactivo altamente tóxico,⁶⁷ se prefiere trabajar cerca a los niveles bajo (0.10), por otro lado, se observa, que a tiempos mayores el rendimiento es menor corroborando el diagrama de Pareto. La gráfica de interacción (ver figura 12b) muestra la interacción existente entre la cantidad de cianuro y el tiempo de reacción indicando que, a mayores tiempos, pero con una mayor cantidad de cianuro el sistema es eficiente.

De acuerdo, con los resultados del punto óptimo obtenido del diseño experimental de la MSR (ver tabla 7), se procedió a realizar un triplicado con dichas variables, obteniendo un rendimiento promedio de $82.3\% \pm 1.3$ (CV: 1.7%), siendo bastante cercano al valor calculado por el software Statgraphics (84.3%). Esta disminución posiblemente se deba a los errores sistemáticos.

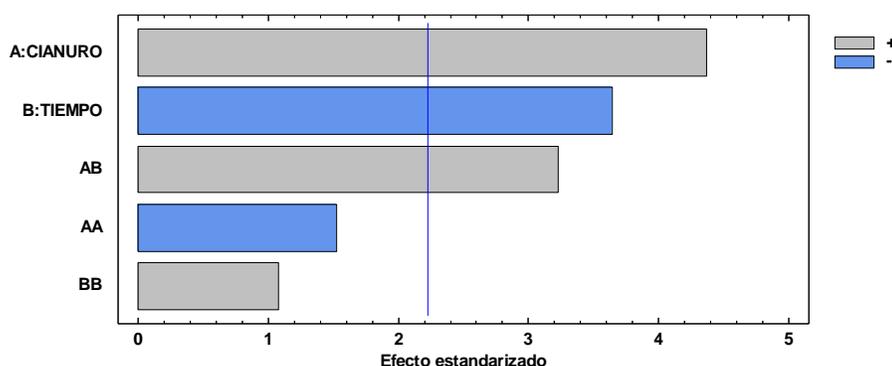


Figura 11. Diagrama de Pareto para rendimiento, obtenido de la MSR

Una vez recristalizado el sólido (ver figura 13b) se verificó su pureza mediante CCD, variando tanto de eluyentes como reveladores (yodo, ácido fosfomolibdico, H_2SO_4 5%, $KMnO_4$ 2%, UV), observándose preliminarmente un único producto **98a** con menor R_f (0.52) que el benzaldehído **15a** (ver figura 13c) y con mayor retención por la presencia del grupo hidroxilo (-OH), el cual ejerce mayor interacción con la fase estacionaria. Además, mediante el punto de fusión y la presencia de las señales del

estiramiento del hidroxilo y carbonilo en el IR (ver figura 15), se puede deducir la formación de un α -hidroxicetona, siendo posiblemente la benzoina **98a**.

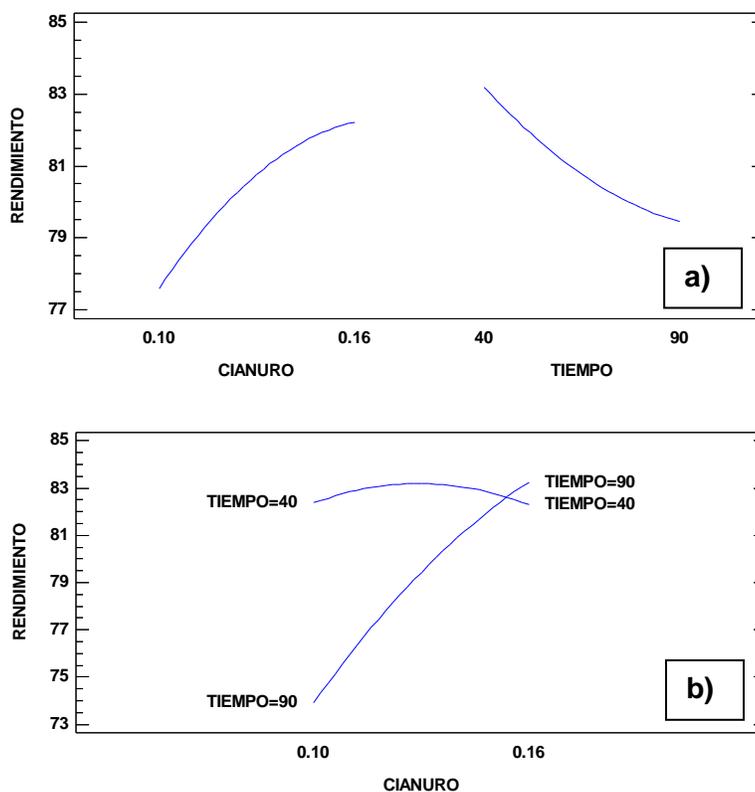


Figura 12. Resultados obtenidos de la MSR para el porcentaje de rendimiento: a) Gráfica de efectos principales. b) Gráfica de interacción

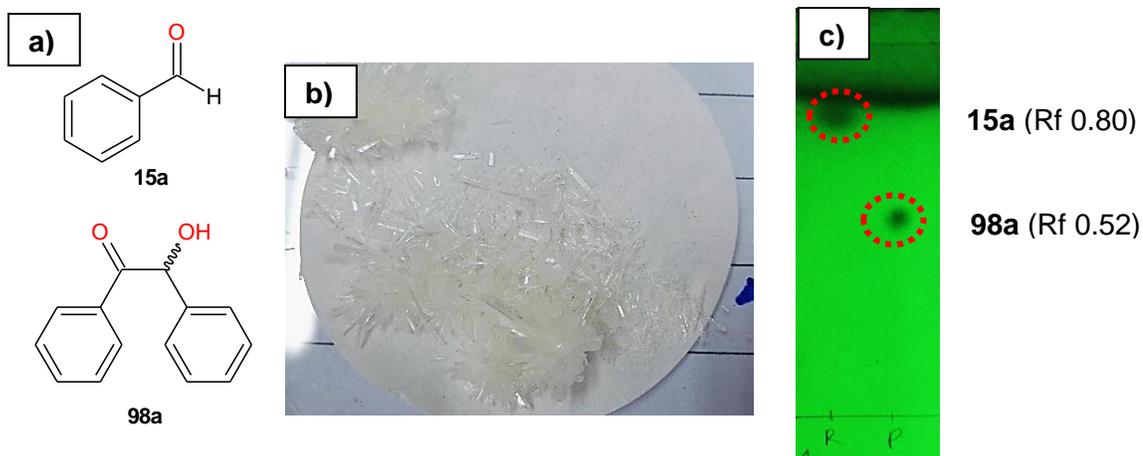


Figura 13. a) Estructuras químicas de **15a** y **98a**. b) Aspecto de **98a** recristalizado. b) CCD (CHCl_3), R: benzaldehído; P: **98a** recristalizado.

La naturaleza de los benzaldehídos *p*-sustituídos (**15b** y **c**), no permitieron realizar la síntesis de los compuestos **98b** y **c** de forma eficiente, debido a que los grupos sustituyentes de los anillos aromáticos (-Cl y -NO₂, respectivamente) promueven la pérdida de la capacidad nucleofílica, dándose para **98b** mediante efecto inductivo y para **98c** por efecto resonante; por ende, el ataque nucleofílico del ion cianuro, al grupo carbonilo de los aldehídos es muy débil.^{57,68,69} En la figura 14, se muestran las placas cromatográficas realizadas, durante el monitoreo de la síntesis de condensación benzoinica de **15b** y **c**, donde se evidencia que, a un tiempo de 48 h, los reactivos de partida no se consumen en su totalidad, además de que se lleva a cabo la formación de compuestos secundarios no identificados (**X**₁, **X**₂, **X**₃, **X**₄ y **X**₅), evidenciando la poca eficacia del método para aldehídos aromáticos con grupos electroatrayentes. Los rendimientos de las reacciones fueron por debajo del 3.0%, además de que los productos finales de reacción se obtuvieron de forma impura.

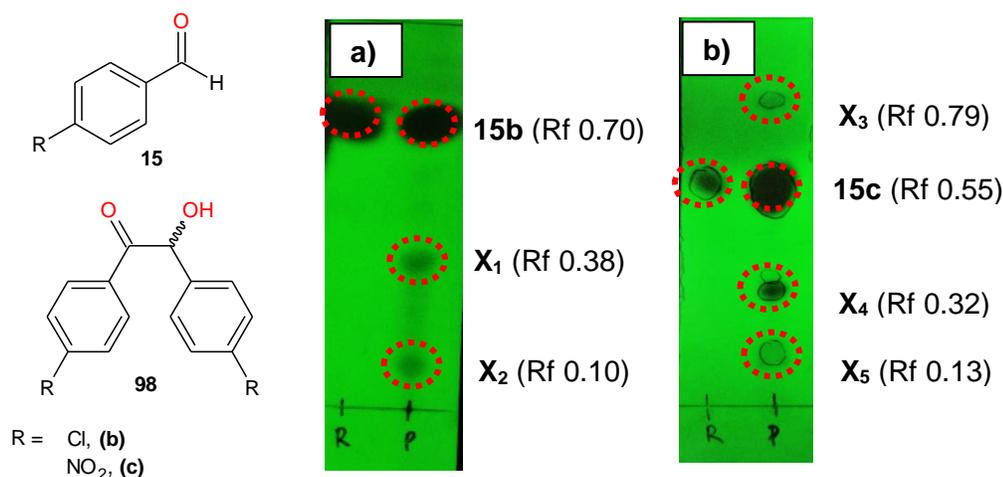


Figura 14. Monitoreo de reacción mediante CCD: a) *p*-Cloro-benzaldehído. b) *p*-Nitro-benzaldehído.

5.1.2. Síntesis mediante calentamiento por microondas multimodo

Con base al resultado del apartado 5.1.1., se realizaron otros experimentos, teniendo en cuenta las condiciones de los factores óptimos (ver tabla 7), pero mediante calentamiento asistido por microondas multimodo. Los resultados de estos experimentos se muestran en la tabla 8.

Tabla 8. Síntesis de **98a**, mediante calentamiento asistido por microondas multimodo.

EXP.	TEMPERATURA (° C)	POTENCIA ^a (Vatios)	TIEMPO (min)	RENDIMIENTO (%)
1	80-90	140	3	28.5
2		140	5	61.3
3		140	10	65.4
4	120-130	210	3	40.0
5		210	5	44.7
6		210	10	63.0
7		210	5 ^b	30.0
8	80-90	140	20	72.1
9		140	25	72.5
10		140	30	72.3
11 ^c		140	20	72.3

a. Tiempos por ciclos de 1 min, b. Tiempo continuo, c. 2.0 mL EtOH.

De acuerdo con los resultados de la tabla 8, los experimentos del 1-3 los cuales se trabajaron con un mismo valor de potencia de 140 W, a medida que transcurría el tiempo el rendimiento aumentaba de forma directamente proporcional, obteniendo en un tiempo de 10 min, 65.4% de rendimiento (exp. 3). Del mismo modo, sucede cuando se aumenta la potencia a 210 W (exp. 4-6), obteniendo mejor rendimiento (63%) a los 10 min de reacción. Cabe resaltar que los valores de rendimiento a esta potencia (210 W) comparado con 140 W, son muy similares. El exp. 7, aunque presenta las mismas condiciones del exp. 6 no fue tan eficiente, esto es debido a que el tiempo de reacción se realizó de forma continua a diferencias de los 6 primeros experimentos que se trabajaron por ciclos de 1 min hasta completar el tiempo necesario de estudio, posiblemente se deba a un sobrecalentamiento del sistema y por ende a la hidrólisis del compuesto formado **98a**. Al aumentar más el tiempo de reacción a una misma potencia de 140 W (exp. 8-10), se observa que no hay diferencias significativas en los rendimientos obtenidos, por consiguiente, un tiempo de 20 min de reacción es suficiente para llevar a cabo el proceso. El exp. 11 se realizó con el objetivo de disminuir la cantidad de disolvente, obteniendo resultados similares a los experimentos del 8-10, por ende, se concluye que la radiación microondas no solo disminuye los tiempos de reacción sino también es capaz de ayudar a minimizar el uso de disolvente. Aunque la síntesis asistida por microondas no fue más eficiente que la síntesis por metodología convencional con respecto a la conversión, los resultados obtenidos se consideran buenos. Al realizar

el triplicado de la reacción (exp. 11), se obtuvo un porcentaje promedio de 72.3% \pm 2.1 (CV:2.9 %), siendo coherente con lo mencionado anteriormente.

Al comparar los resultados de varios autores para la síntesis de **98a** (ver Tabla 9), con los resultados obtenidos en este estudio (Exp. 5), se observa que el rendimiento del diseño experimental optimizado y realizado mediante calentamiento convencional, es mayor que los métodos propuestos por Mendes *et al.* (Exp. 1) y Abdelazeem *et al.* (Exp. 2); siendo más eficiente, por la mínima cantidad de equivalentes del cianuro utilizado, 1:2.27 y 1:1.75, respectivamente. Además, se observa una mejora en el método, cuando se emplea radiación microondas (Exp. 6), puesto que el mayor rendimiento se obtiene a un tiempo corto de reacción (20 min). Meng *et al.* reportan un menor rendimiento cuando utilizaron un carbeno heterocíclico como catalizador (Exp. 3), pues por su naturaleza deficiente en electrones la mayoría son altamente reactivos, por tanto, requiere un mayor control de las condiciones de reacción⁶¹ que la metodología desarrollada en la presente investigación, viéndose afectado el rendimiento. He *et al.*, utilizaron como co-catalizador clorhidrato de tiamina, pero no reportan un rendimiento para la obtención de **98a** (Exp. 3), por lo cual no fue posible compararlo frente a los Exp. 5 y 6. Debido a esto y a la toxicidad del cianuro, fue necesario realizar un experimento adicional, obteniendo resultados desfavorables debido a la fotolabilidad del co-catalizador (10.0% rendimiento).⁵⁸

Según diferentes autores, para explicar la obtención de la α -hidroxicetona **98**, la propuesta mecanística de Lapworth es la más aceptada^{57,70} y se describe en el Esquema 19. Así, como resultado del buen carácter nucleofílico del ion cianuro, éste se adiciona sobre el carbono del grupo carbonilo del aldehído **15** para generar una especie aniónica de cianohidrina **100**, quien sufre la migración de un protón para formar **101**, posteriormente, esta especie aniónica ataca nucleofilicamente a una segunda molécula de aldehído **102**. En la última etapa, mediante el movimiento de electrones ocurre la liberación del catalizador con la simultánea formación de la α -hidroxicetona **98**.

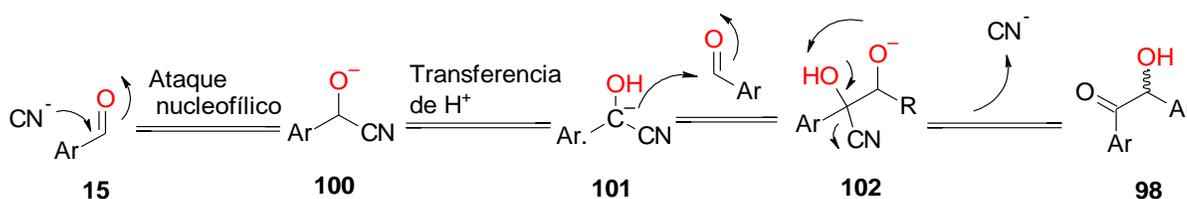
Entre las características del mecanismo, se destaca la condición de equilibrio en las diferentes etapas.⁵⁷ Por tanto, los productos serán los termodinámicamente favorecidos. Además, el intermediario aniónico **101** debe de encontrarse estabilizado mediante resonancia tanto por el grupo ciano como por el anillo aromático y sus sustituyentes respectivos (**98 a, b y c**), puede notarse que su formación está condicionada por la electroatracción de los sustituyentes cloro (-Cl) y nitro (-NO₂), cuando estos se encuentran presentes, justificándose así, el menor

rendimiento de las α -hidroxicetonas **98b** y **c** frente a **98a**. Cabe mencionar que en el grupo de Investigación QPN de la Universidad del Cauca, se desarrolló también la síntesis de anisoína, con las mejores condiciones de reacción obtenidas en esta investigación, partiendo de *p*-metoxibenzaldehído, obteniendo un rendimiento del 48.7% por metodología convencional (120 min) y del 30.4% por radiación microondas (50 min). Trabajo de investigación realizado por Delgado A. y dirigida por Cortés J. y Lenis L.

Tabla 9. Comparación de los resultados de la etapa 1 con los de otros autores.

EXPERIMENTO	AUTOR	CATALIZADOR	TIEMPO (min)	98a (%)
1	Mendes <i>et al.</i> ⁵⁹	KCN	30	55
2	Abdelazeen <i>et al.</i> ⁶⁰	NaCN	30	80
3	Meng <i>et al.</i> ⁶¹	Carbeno heterocíclico	1440	78
4	He <i>et al.</i> ⁵⁸	Clorhidrato de tiamina	120	---
5	Cortés (2019)	NaCN	30	82.3
6			20 ^b	72.3 ^b

^aControlado a reflujo 78 °C ^b Realizado por microondas (140 W)



Esquema 19. Mecanismo de reacción para la condensación benzoínica. Adaptado de Bugaut

5.1.3. Caracterización de 98a

5.1.3.1. Caracterización física

El aspecto físico y el punto de fusión del sólido obtenido coinciden con lo reportado en la literatura para benzoina. **98a** ^{59,60,71} Así mismo, la polaridad de este se predice de las observaciones en CCD, pues su valor de R_f indicó una polaridad intermedia, además, se verificó mediante prueba de solubilidad cuantitativa, siendo más soluble en disolventes con índice de polaridad (IP) de 3.4 y 4.3 (ver tabla 10).

Tabla 10. Propiedades físicas del producto **98a**.

PROPIEDAD	98a	
Aspecto	Cristalino blanco	
Punto de fusión (°C)	132.0-134.6 (Reportado 136-138) ⁵⁹	
Solubilidad	Disolvente (IP)	Cuantitativa g/mL (*)
	<i>i</i> -Octano (-0.4)	0.002 (I)
	CHCl ₃ (3.4)	0.033 (S)
	AcOEt (4.3)	0.016 (MS)
	EtOH (5.2)	0.006 (PS)
	H ₂ O (9.0)	0.000 (I)

IP = Índice de Polaridad. (*) I: insoluble, S: soluble, MS: medianamente soluble PS: parcialmente soluble.

5.1.3.2. Caracterización espectroscópica

5.1.3.2.1. Espectro IR

La identidad del producto se corrobora con las señales en IR del grupo hidroxilo y ceto, los cuales se observan tanto en el espectro por KBr como por ATR con una pequeña diferencia en el desplazamiento. Es así, como el espectro de **98a** presentan dichas señales sobre los 3400 y 1600 cm⁻¹, respectivamente. (ver figura 15). El análisis en la región de los sobretonos es determinante, puesto que se logró observar las cuatro bandas características de un anillo monosustituido. Además, cabe destacar que en el espectro por KBr, las señales son más intensas que en el espectro por ATR, sobre todo la banda del grupo -OH, esto es debido a que el compuesto tiene cierto carácter higroscópico. Las asignaciones coinciden con las reportadas para benzoina **98a** (ver tabla 11). ^{59,60,71}

5.1.3.2.2. Espectro UV-Vis

El compuesto **98a** presenta una banda ancha en el rango 240-280 nm, cuyos picos que sobresalen en 252 nm y 263 nm se asocian a las transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ debido a la presencia del grupo fenilcetona (Ph-C=O). Además, la ligera absorción centrada en los 300 nm quizás corresponda a la transición $n \rightarrow \pi^*$ del grupo ceto. (ver figura 16). Safari *et al.* reportan dos absorciones del compuesto benzoina a longitudes de onda de 283 y 320 nm, ⁷¹ esto posiblemente se deba al desplazamiento hipsocromico producido por el disolvente utilizado en dicho trabajo (MeOH).

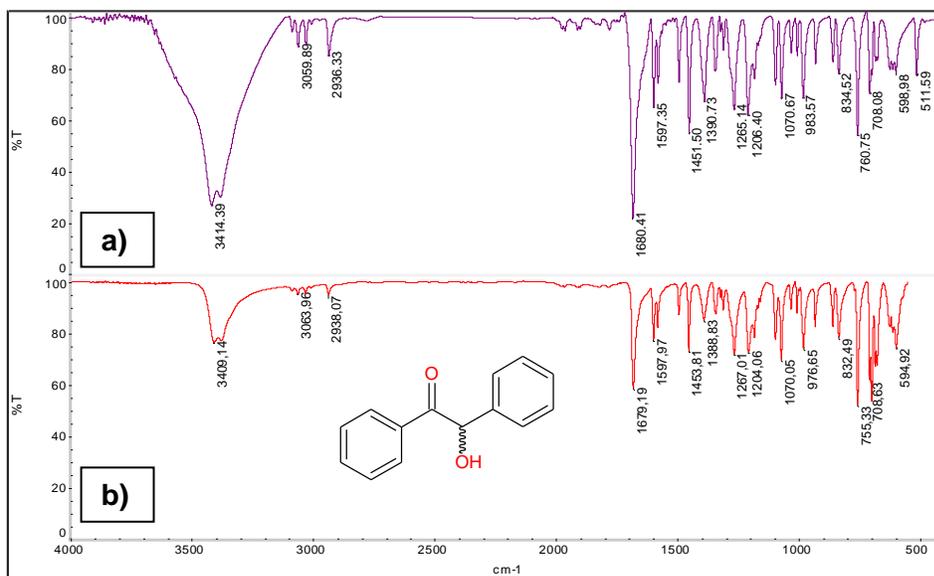


Figura 15. Espectro IR de **98a** a) KBr b) ATR

Tabla 11. Asignación de las principales bandas de **98a** por KBr y ATR.

KBr V (cm ⁻¹)	ATR V (cm ⁻¹)	98a Asignación
3768-3150	3430-3108	St(OH)
3060, 2936	3064, 2938	St(C-H) arilo
2000 – 1863	2000 – 1863	Sobretonos arilo monosustituido. Junto con 708 y 755 cm ⁻¹
1680	1679	St(C=O)
1452	1454	St(C-C) arilo
1206	1204	St(C-O, C-C)

St: estiramiento

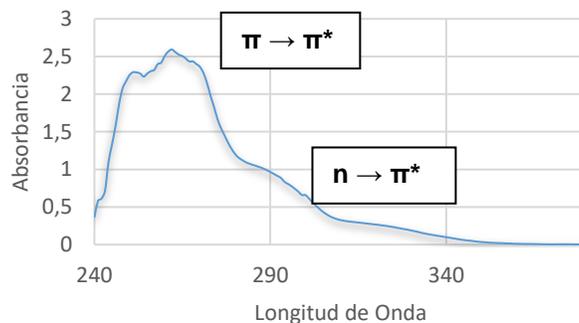


Figura 16. Espectro de absorción UV de **98a** (Cloroformo).

5.1.3.2.3. Espectro de RMN ^1H y ^{13}C

Los espectros fueron tomados en CDCl_3 , disolvente que se corrobora por sus señales características en RMN- ^1H (~ 7.26 ppm) y RMN- ^{13}C (~ 77 ppm) (ver figura 17). El protón del grupo hidroxilo, en el espectro de **98a** (ver figura 17a) se encuentra aproximadamente a 4.5 ppm, quizás se encuentre un poco desplazado a campo bajo por la proximidad del anillo aromático, igualmente que la señal del protón del metino, el cual también se encuentra desplazado a 5.93 ppm. Las otras señales se encuentran en la región aromática. En el espectro de RMN- ^{13}C , aparecen las señales esperadas, donde la mayoría pertenecen a la región aromática y una más desplazada a campo bajo (138.9 ppm), asignada al átomo de carbono del grupo carbonilo altamente electronegativo ($\text{C}=\text{O}$) (ver figura 17b). Dicho efecto posiblemente cause que el carbono *ipso* del anillo aromático sea afectado, por tanto, se asigna la señal en 138.9 ppm. Las otras señales se asignaron teniendo en cuenta el estudio de Safari *et al.*,⁷¹ como también apoyado en los espectros bidimensionales (ver figura 41 y 42, anexo 1). El análisis respectivo de los espectros de RMN uni y bidimensionales, se observan en la tabla 12.

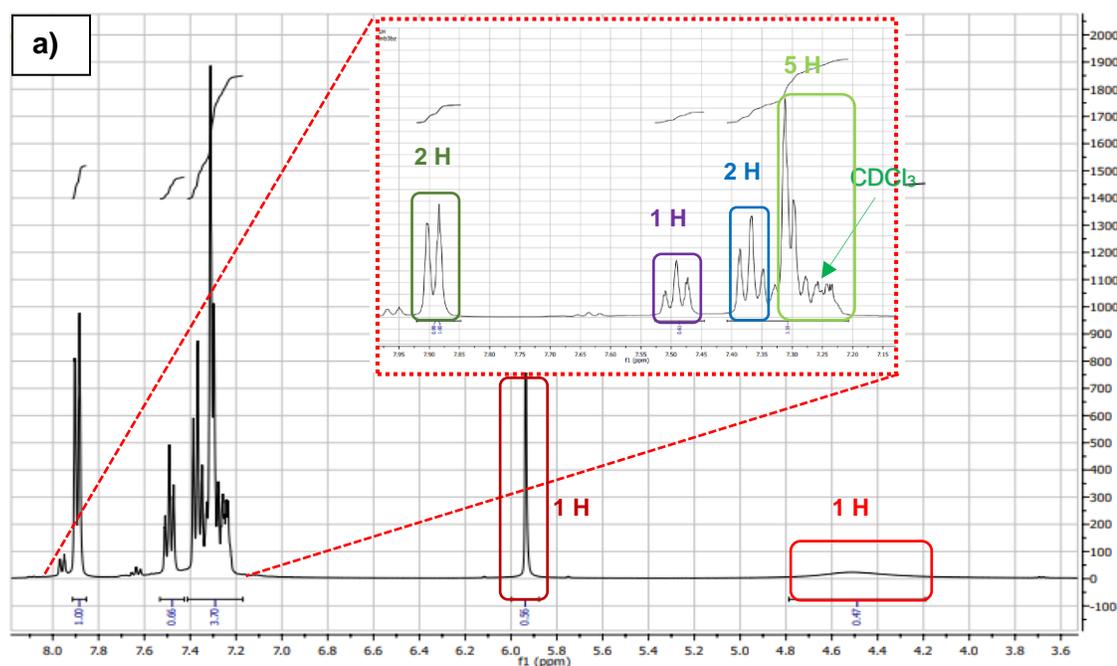


Figura 17. Espectro de **98a** (CDCl_3 , 400 MHz): a) RMN- ^1H . b) RMN- ^{13}C

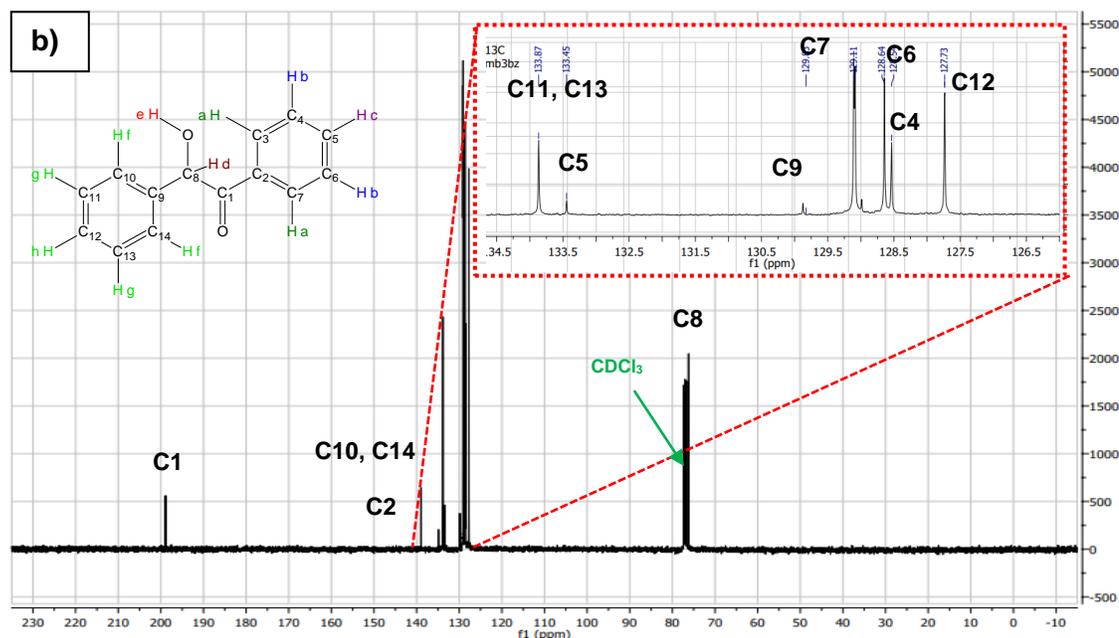


Figura 17. Espectro de **98a** (CDCl_3 , 400 MHz): a) RMN- ^1H . b) RMN- ^{13}C (continuación)

Tabla 12. Asignación de las señales en RMN- ^1H y ^{13}C de **98a**.

DESPLAZAMIENTO (δ , ppm)	N°	ASIGNACIÓN	COSY	HMQC	HMBC
7.85-7.93 (d)	2	Ha	Hb, Hc	C3, C7	C1, C3, C7
7.45-7.53 (t)	1	Hc	Ha	C5	C3, C7
7.34-7.40 (t)	2	Hb	Ha	C4, C6	C4, C5, C6
7.21-7.33 (m)	5	Hf, Hg y Hh	Hf, Hg y Hh	---	---
~5.93 (s)	1	Hd	Hf, Hg y Hh	C8	C1, C2, C12
4.20-4.57 (s)	1	He	---	---	---
198.7	---	C1	---	---	Ha, Hd
138.9	---	C2	---	---	Hd
135.3	---	C14	---	---	---
134.9	---	C10	---	---	---
133.8	---	C11, C13	---	---	---
133.4	---	C5	---	Hc	Ha, Hb
129.8	---	C9	---	---	---
129.1	---	C7	---	Ha	Ha, Hc
129.0	---	C3	---	Ha	Ha, Hc
128.6	---	C6	---	Hb	Hb
128.5	---	C4	---	Hb	Hb
127.7	---	C12	---	---	Hd
76	---	C8	---	Hd	---

s: singlete, m: multiplete, t: triplete, d: doblete

5.1.3.3. Separación e identificación por CG-EM

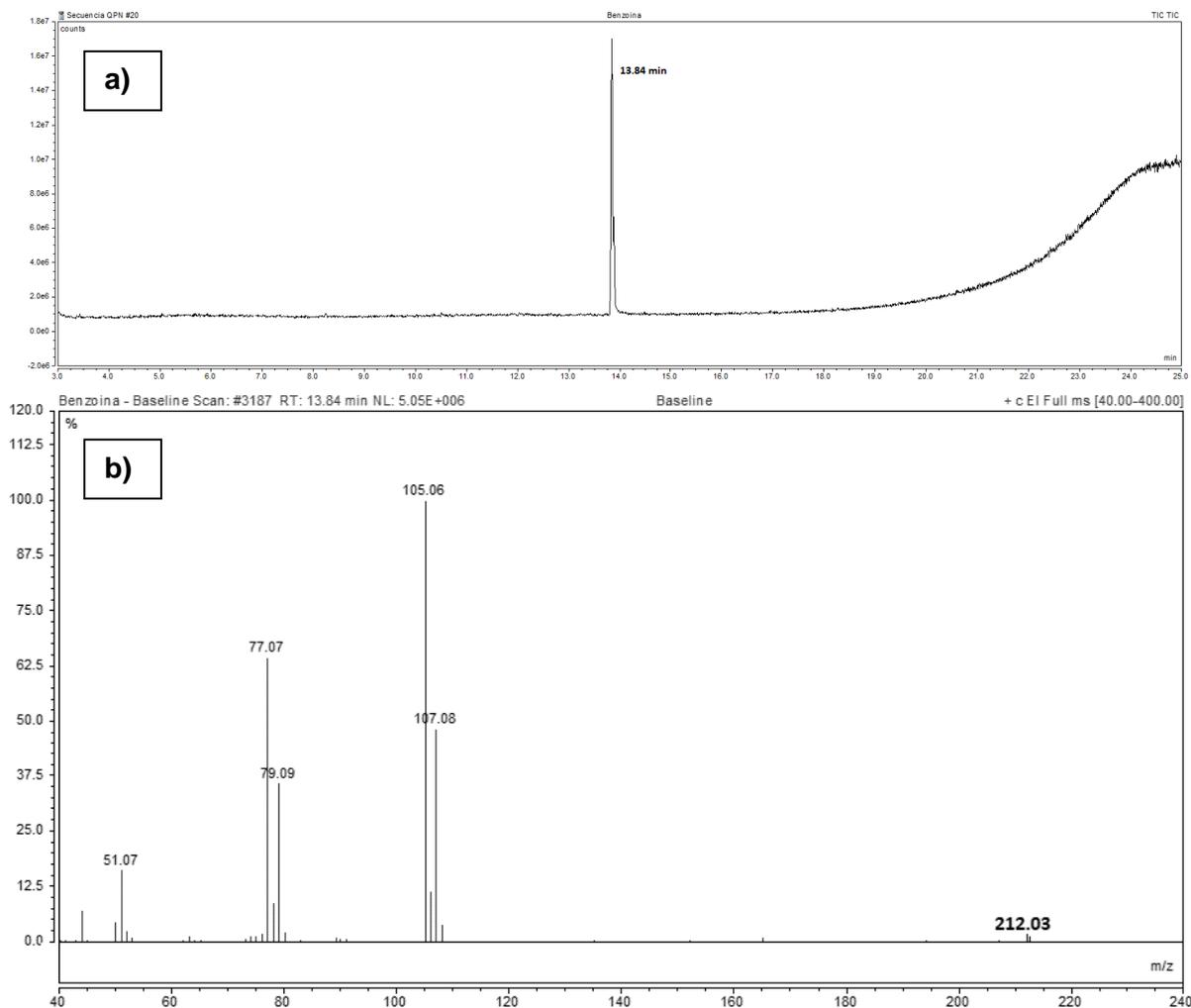
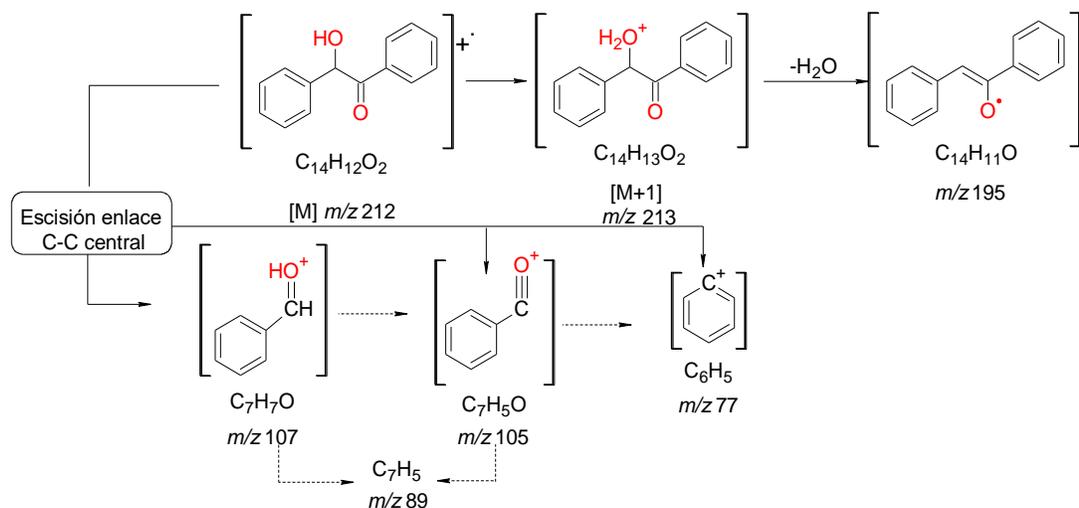


Figura 18. CG-EM: a) Cromatograma del compuesto **98a**, disuelto en cloroformo. b) Espectro de masas del compuesto **98a**

Una de las características más importantes de la cromatografía de gases (CG) acoplada a espectrometría de masas (EM) es su exactitud, lo que la hace una técnica confiable a la hora de identificar y cuantificar analitos. En la figura 18a, se muestra el cromatograma obtenido, del compuesto sintetizado codificado como **98a**, en el cual se observa una señal con un tiempo de retención de 13.84 min, siendo este analito medianamente afín a la fase estacionaria, corroborando la polaridad determinada anteriormente. El compuesto **98a** muestra, el correspondiente ion molecular con una baja intensidad, además, por la presencia del grupo hidroxilo, aparece la señal correspondiente a $[M+1]$ (ver figura 18b). Así, dichas especies

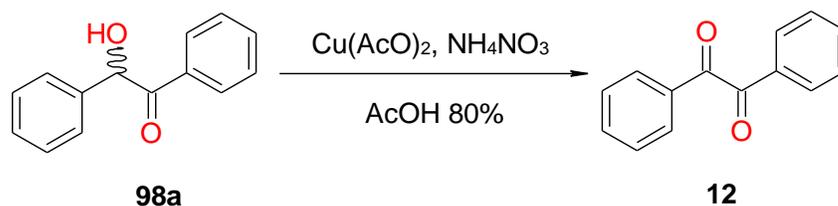
posiblemente sufran la escisión del enlace C-C central, como también, la eliminación de moléculas de agua, provocando movimiento electrónico, los cuales permiten la formación de las diferentes especies mostradas en el esquema 20. Algunas señales de los iones de la benzoina han sido reportadas por Safari *et al.*⁷¹ Al comparar los datos reportados con los obtenidos para **98a**, se encontró una semejanza notoria, pues aparecen las mismas señales; más sin embargo, el pico base para esta investigación es de 105.06 m/z (100%).



Esquema 20. Propuesta de fragmentación de **98a**

5.2. ETAPA 2. OXIDACIÓN DE LA HIDROXICETONA

Las 1,2-dicetonas son de gran importancia en química orgánica, especialmente en la síntesis de productos farmacéuticos. Estos compuestos son útiles como intermediarios en la síntesis de compuestos heterocíclicos biológicamente activos como imidazoles, quinoxalinas e indolona-*N*-óxido. También se han mostrado sus aplicaciones industriales como inhibidores de la corrosión, agentes fotosensibles y fotoiniciadores.⁷² Debido a la gran variedad de aplicaciones, existen diversas rutas sintéticas disponibles para las 1,2-dicetonas, sin embargo, los métodos prácticos y eficientes son limitados. Tradicionalmente, las 1,2-dicetonas se preparan mediante la oxidación de benzoinas o hidrobenzoinas en la presencia de cantidades excesivas de oxidantes metálicos de considerable costo que generan subproductos, además de ser tóxicas.⁷³⁻⁷⁷ Entre las metodologías utilizadas, se prefieren especies de Cu(II),^{58,78} ya que no requieren condiciones especiales y son ambientalmente amigables. En el esquema 21, se observa la oxidación de **98a** utilizando sal de Cu^{2+} .



Esquema 21. Reacción de oxidación alcohólica

5.2.1. Síntesis mediante calentamiento convencional

En la metodología propuesta por He *et al.* reportaron el uso de CuSO_4 ; ⁵⁸ sin embargo, en esta investigación se utilizó, el $\text{Cu}(\text{AcO})_2$ anhidro, debido a su asequibilidad, del cual no se reportan inconvenientes, incluso, se reportan resultados satisfactorios. ⁷⁸ En esta etapa, el monitoreo de la reacción mediante CCD no fue satisfactorio; ya que, al revelar la placa se observó una mancha alargada como resultado del carácter ácido de la mezcla de reacción (ver figura 19a). Sin embargo, el cambio en la coloración de azul a verde esmeralda asociado a las especies de cobre (Cu^{2+} y Cu^{1+}), indica que el proceso de oxidoreducción se llevó a cabo (ver figura 20).

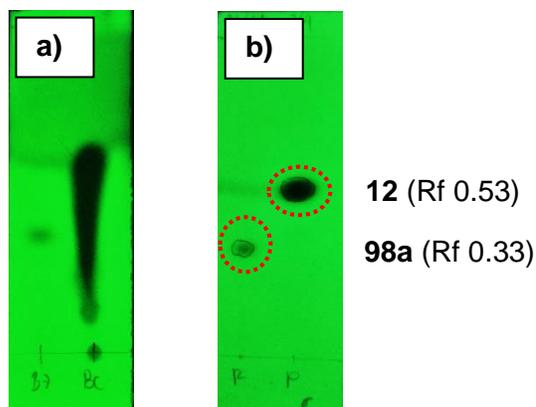


Figura 19. CCD de reacción de oxidación (EP:Acetona, 4:1). a) Mezcla de reacción. b) Producto obtenido después de la filtración

La pureza de la muestra **12** se verificó mediante CCD (ver figura 19b), en ella se observó que el sólido corresponde a un único compuesto de mayor Rf que la α -hidroxicetona **98a** de partida (0.53 frente a 0.33, respectivamente), esto debido a la conversión del grupo hidroxilo en ceto, pues este último interactúa menos con la fase estacionaria y por ende presenta más afinidad con la fase móvil o mezcla de disolventes.

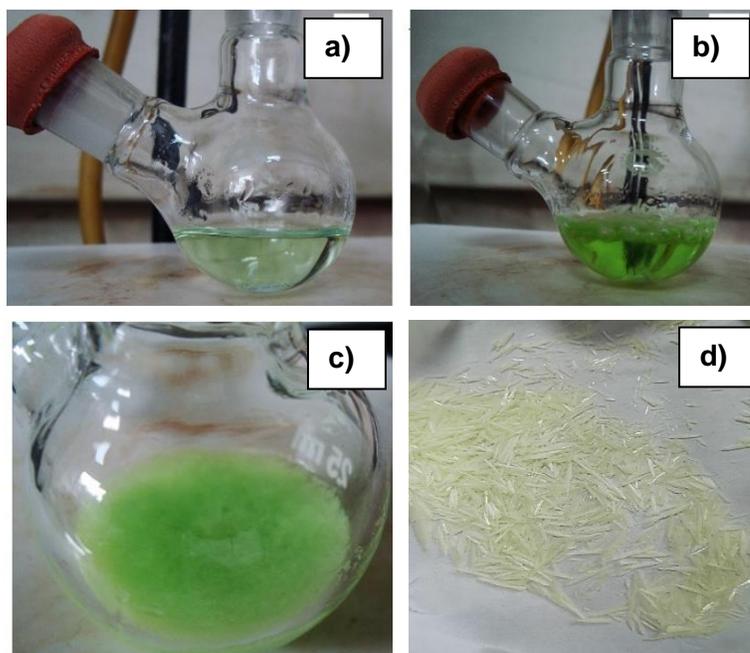


Figura 20. Cambio de color de la mezcla de reacción en la etapa 2. a) Tiempo inicial b) Tiempo final, antes de enfriamiento. c) Tiempo final, después de enfriamiento. d) Producto cristalizado.

Los resultados de los rendimientos de la síntesis de la α -dicetona mediante calentamiento convencional, se observan en la tabla 13, dichos porcentajes, se encuentran en un rango de 85.0-99.4%.

Tabla 13. Porcentajes de rendimiento en la reacción de oxidación de benzoina **98a**

EXP.	TIEMPO (min) ^a	RENDIMIENTO (%)
1	60	85.0 (12:98a) ^b
2	120	89.0 (12:98a) ^b
3	150	98.8 (12)
4	165	99.0 (12)
5	180	99.4 (12)

^a. Calentamiento a reflujo (118 °C). ^b Porcentaje global (CCD)

De acuerdo con la tabla 13; se tiene que, a medida que transcurrió el tiempo de reacción, el rendimiento presentó un aumento progresivo, sin embargo, cuando los tiempos son menores de 120 min (Exp. 1 y 2) la reacción no se realiza de forma completa y por ende hay presencia de material de partida **98a** (verificado por CCD). Entre los experimentos 3-5, los resultados del rendimiento son muy semejantes.

Debido a esto, se escogió el experimento 3 como reacción base, ya que el gasto energético para llevar a cabo la reacción es menor, obteniéndose el compuesto de interés en tan solo 150 min. Al realizar el triplicado de esta reacción (Exp. 3) se obtuvo un porcentaje promedio de $99.3\% \pm 1.9$ (CV: 1.9 %) en 150 min de reacción.

5.2.2. Síntesis mediante calentamiento por microondas multimodo y monomodo

Teniendo en cuenta, los resultados obtenidos mediante la metodología convencional (ver apartado 5.2.1.), se llevó a cabo la síntesis de **12**, mediante calentamiento asistido por dos tipos de microondas (multimodo y monomodo). Los resultados de los rendimientos se encuentran reportados en la tabla 14, dichos rendimientos, se encuentran en un rango de 38.7-100.0%. Los experimentos 1-10, muestran los resultados de rendimiento al utilizar un horno microondas doméstico (multimodo), mediante el cual se realizaron ensayos a diferentes potencias (140, 210 y 280 W), obteniendo que las reacciones donde se utilizó una potencia baja (140 W, Exp. 1-3) no es muy eficiente debido a que el producto sintetizado **12**, se encontraba con impurezas del reactivo de partida **98a** (verificado por CCD, ver figura 21a), cabe resaltar que a medida que el tiempo aumenta, el porcentaje global también aumenta. Sin embargo, cuando la potencia de la reacción se elevó a 210 W (Exp. 4-6), los resultados con respecto al rendimiento aumentaron, pero obteniendo el producto final con impurezas del reactivo; excepto, en el experimento 3, donde se obtuvo una conversión cuantitativa únicamente del producto **12** (99.5%). Teniendo en cuenta esto, se decidió aumentar la potencia a 280 W (Exp. 7), obteniendo una disminución en el rendimiento (38.7%), ya que el sobrecalentamiento producido en el sistema provocaba pérdidas del producto a través del condensador externo. Por consiguiente, se realizaron los experimentos 8 y 9, para verificar el tiempo de reacción, al cual se consume todo el material de partida, observando que a 65 min (Exp. 8), la reacción es muy eficiente, obteniendo un rendimiento del 99.8%, cabe aclarar que a los 75 min (Exp. 9) se obtiene el 100% de rendimiento, pero no se justifica realizar un gasto energético tan alto para la síntesis de **12**, además los rendimientos no difieren significativamente.

La disminución en el uso de disolvente se vio reflejado en el experimento 10 (99.6%), debido a que se obtienen resultados similares al experimento 8, con una menor cantidad del AcOH. Al realizar el triplicado de reacción con las mejores condiciones de la síntesis de **12** por microondas multimodo, se obtuvo un porcentaje de rendimiento promedio de $99.2\% \pm 1.1$ (CV: 1.1%). Aunque el microondas

multimodo utilizado es de sistema abierto, mantuvo el rendimiento de reacción, pero disminuyó de forma considerable y benéfica, los tiempos de reacción (65 min).

Tabla 14. Rendimientos obtenidos de la oxidación de benzoina **98a**, mediante calentamiento asistido por dos tipos de microondas.

EXP.	M.O. (Tipo)	TEMP. (° C)	POT. (W)	TIEMPO (min)	RENDIMIENTO (%)		
1	Multimodo ^{*, a}	80-90	140	30	42.4 (12:98a) ^e		
2				60	56.8 (12:98a) ^e		
3				90	60.1 (12:98a) ^e		
4		120-130	210	30	65.8 (12:98a) ^e		
5				60	85.9 (12:98a) ^e		
6				90	99.5 (12)		
7		190-200	280	5	38.7 (12:98a) ^e		
8		120-130	210	65	99.8 (12)		
9				75	100.0 (12)		
10				65 ^c	99.6 (12)		
11	40			99.8 (12)			
12	Monomodo ^{b, c}	120	211	20	99.3 (12)		
13				10	90.0 (12:98a) ^e		
14				200	820	5	69.5 (12:98a) ^e
15							99.6 ^d (12)
16				120	211	20	88.7 ^f
					(12₁:12₂:12₃:98a) ^e		

* 7.0 mL AcOH 80%, ^a. Tiempos por ciclos de 1 min, ^b. Tiempos continuos, ^c. 3.5 mL AcOH 80%, ^d 3.0 mL AcOH 80%, ^e. Porcentaje global (CCF). ^f. Solución H₂O₂ 5 % en 3.0 mL AcOH

De acuerdo con los resultados experimentales 11-16 de la tabla 14, el compuesto de interés es obtenido, mediante el uso de un horno microondas de sistema cerrado (reactor microondas, monomodo), observando que al utilizar una potencia de 211 W pero con tiempos cortos de reacción (Exp 11 y 12), el resultado es similar al del experimento 10, siendo muy eficiente cuando la reacción se lleva a cabo a 20 min (Exp 12). Sin embargo, al disminuir más el tiempo de reacción (Exp. 13), se obtiene el producto con impurezas del reactivo de partida, posiblemente a la falta de interacción del sustrato con el sistema oxidante. El aumento de la potencia a 820 W (Exp. 14), reduce notoriamente el rendimiento del producto final y esto posiblemente se deba a que el sobrecalentamiento dentro del sistema hidroliza o descompone el producto formado hasta el reactivo inicial, mostrando mezcla en la placa CCD. Igualmente, que en el horno microondas multimodo, se llevó a cabo la disminución del disolvente (Exp. 15), obteniendo buenos rendimientos (99.6%). Finalmente se varió el sistema oxidante (Cu(AcO)₂) por peróxido de hidrógeno (Exp. 16, ver figura

21b), observando que no solo disminuye el rendimiento global de la reacción, sino que se genera una mezcla de tres productos no identificados (X_1 , X_2 y X_3) con la desaparición total del reactivo de partida. Teniendo en cuenta las mejores condiciones utilizando un microondas monomodo, se decidió realizar un triplicado obteniendo un porcentaje de rendimiento promedio de $99.5\% \pm 0.3$ (CV: 0.3%) en 20 min de reacción. Al comparar este resultado, con el obtenido por el microondas multimodo, se observa que existe un menor error en los resultados, esto posiblemente se deba a una de las características del microondas monomodo, el cual genera resultados reproducibles.^{50,79}

Mediante los resultados experimentales de la tabla 14, se observó que cuando se aumenta la potencia de calentamiento, existe una gran homogenización de la muestra en poco tiempo, esto se debe al rápido poder de calentamiento inducido por las microondas; asociada principalmente, a las especies de Cu^{2+} , además, de los reactivos AcOH y NH_4NO_3 , los cuales inducen un calentamiento por conducción iónica, considerado el más efectivo para transformar la energía electromagnética en calor.^{19,80,81}

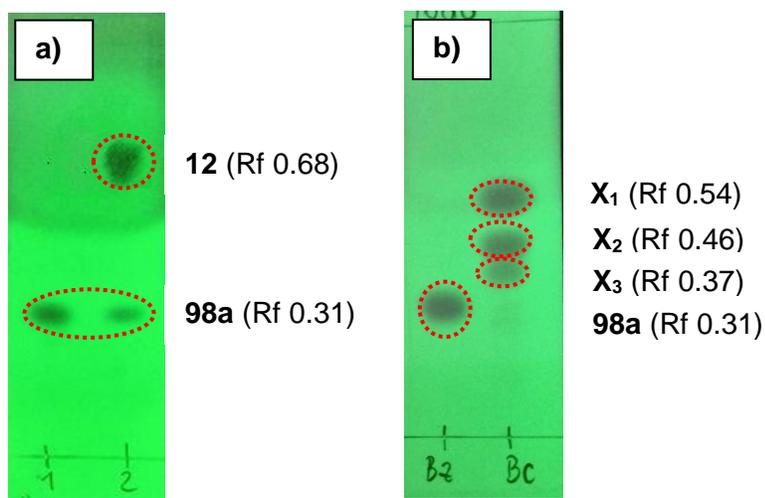


Figura 21. Monitoreo de reacción mediante CCD: a) Reacción incompleta (**12:98a**). b) Síntesis de **12**, utilizando solución H_2O_2 5 %.

En la figura 22, se muestran algunas de las gráficas obtenidas del reactor de microondas, donde se detallan como es el avance de la temperatura (determinada por IR o por una fibra óptica de rubí), la presión y la potencia dentro del sistema cerrado, a medida que transcurre el tiempo. En el equipo se programó la temperatura y la velocidad de agitación de la reacción, donde la primera es

producida mediante una potencia determinada, la cual es alta y a medida que pasa el tiempo se estabiliza manteniendo la temperatura en el valor ideal para cada reacción (potencia baja). La presión dentro del sistema se produce por el efecto de calentamiento de la mezcla de la reacción la cual varia, de acuerdo con los reactivos y disolventes utilizados. En ellas se observa que, a mayor temperatura, se requiere una mayor potencia aplicada y el sobrecalentamiento genera una mayor presión dentro del sistema, siendo este resultado evidente en la figura 22b.

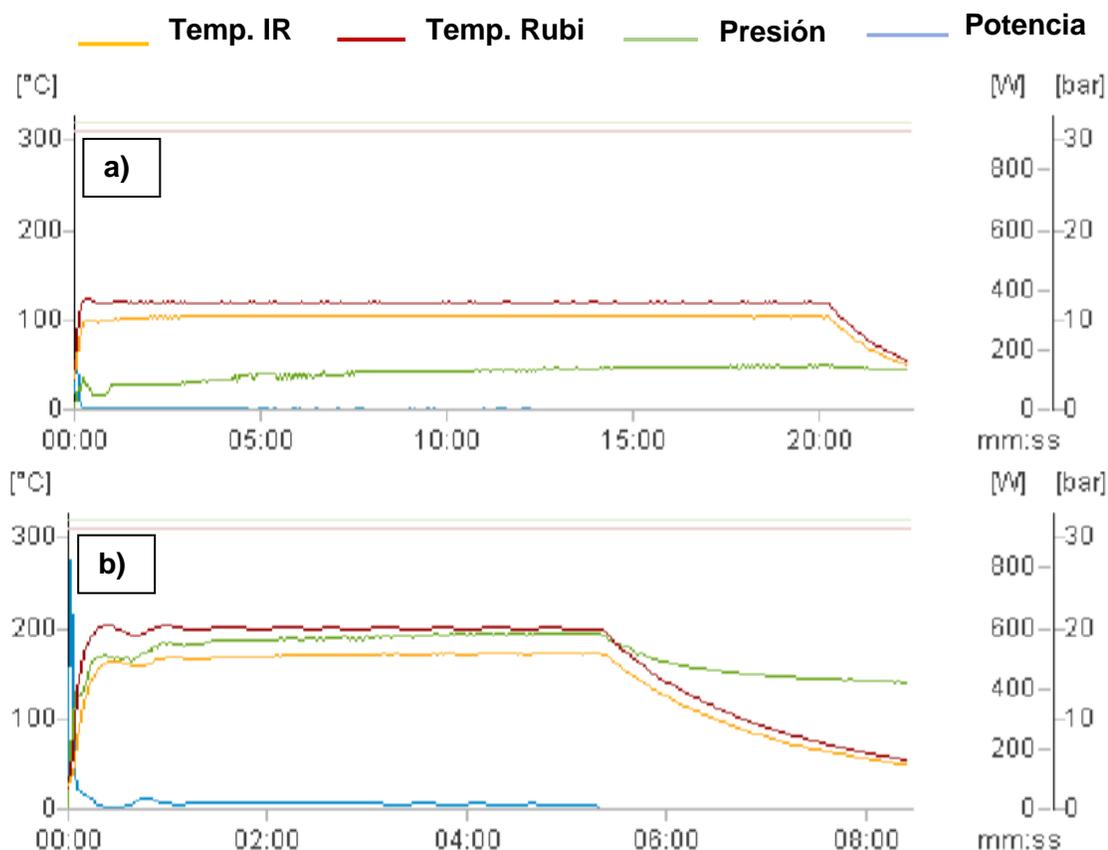


Figura 22. Gráficas obtenidas del equipo microondas monomodo Anton Paar Monowave 400: a) Uso de $\text{Cu}(\text{AcO})_2$ a 20 min (exp. 12). b) Uso de peróxido de hidrógeno a 5 min (exp. 14).

En la tabla 15, se muestran los resultados de diferentes autores que indican la obtención del compuesto **12** en condiciones diferentes a las de esta investigación. Al comparar la metodología que se desarrolló, resultó siendo efectiva, ya sea realizando la reacción mediante calentamiento convencional o irradiación microondas (multimodo y monomodo), pues brindó altos porcentajes de rendimiento

en tiempos cortos de reacción, siendo este mucho menor para la síntesis por microondas que para la síntesis convencional, corroborando la eficacia de la SOAM.

Tabla 15. Comparación de los resultados de la etapa 2, con los de otros autores.

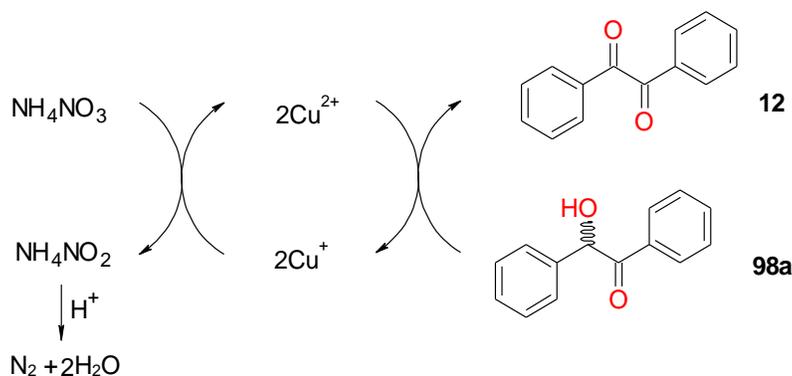
EXP.	AUTOR	CONDICIONES	TIEMPO (min)	% R (12)
1	Shimakawa <i>et al.</i> ⁸²	DBU/aire	360	85
2	Ciyabi <i>et al.</i> ⁷⁶	Metaloporfirinas /O ₂ /Luz del sol	1440	91
3	Tymonko <i>et al.</i> ⁸³	Bi(NO) ₃ /Cu(AcO) ₂	180	99
4			150	99.3
5	Cortés (2019)	NH ₄ NO ₃ /Cu(AcO) ₂	65 ^a	99.2 ^a
6			20 ^b	99.5 ^b

^a Realizado por microondas multimodo (210 W). ^b Realizado por microondas monomodo (211 W)

Al comparar el experimento 4 con los experimentos 1-3 de la tabla 15, se tiene que tanto el tiempo desarrollado para la síntesis como los rendimientos son mejores. Aunque el rendimiento del experimento 3 es muy similar al 4, se tiene que es menos eficiente por ser más prolongada la reacción, más, sin embargo, la sal utilizada es estable, barata y comercialmente disponible.⁸³ Con respecto a los resultados obtenidos en este trabajo de investigación (Exp. 4, 5 y 6), se tiene que los rendimientos no presentan diferencias significativas, pero si hay una gran ventaja con respecto al tiempo, en el momento que se utiliza la irradiación microondas (Exp. 5 y 6 vs 4), siendo un poco menos de la mitad en el microondas multimodo (Exp. 5 vs 4) y casi la octava parte en el microondas monomodo (Exp. 6 vs 4), resultado que refleja lo ambientalmente amigable que es la técnica.

En cuanto al mecanismo de reacción de oxidación de alcoholes secundarios, Chaplin *et al.* afirman que es complejo, pues depende de la propuesta del sistema catalítico.⁷⁵ Por lo tanto, no hay un mecanismo claro para el sistema estudiado; sin embargo, se muestra uno general en el esquema 22, teniendo en cuenta el trabajo de Weiss y Appel.⁸⁴ Durante esta etapa, se lleva a cabo una reacción de óxido reducción, donde el Cu²⁺ es constantemente reconstituido, por ende, se utilizan cantidades mínimas o catalíticas, esto es posible por las transferencias electrónicas con el nitrato de amonio. Por otro lado, el nitrito de sodio formado, por acción del medio ácido, se descompone en nitrógeno y agua, siendo residuos de bajo impacto ambiental.⁸⁵ Marshall y Waters, en su trabajo sobre la oxidación de la 3-hidroxiutanona proponen que el mecanismo transcurre vía generación de un

enediolato, que resulta de la sustracción del protón metínico de **98a**, formando un complejo con el cobre que facilita la oxidación. ⁸⁶



Esquema 22. Mecanismo de reacción simplificado para la oxidación de **98a**. Adaptado de Weiss y Appel.

5.2.3. Caracterización de 12

5.2.3.1. Caracterización física

El aspecto físico y el punto de fusión del sólido obtenido coinciden con lo reportado en la literatura para bencilo **12**. ⁸² Así mismo, la polaridad de este se predice de las observaciones en CCD, pues su valor de R_f indica una polaridad intermedia, más sin embargo tiene características más apolares que la benzoina **98a** (ver figura 19), esto debido a su diferencia de desplazamiento en la placa. Además, se verificó mediante prueba de solubilidad cuantitativo, que el compuesto es más soluble en disolventes con índice de polaridad (IP) de 3.4 y 4.3 (ver tabla 16), corroborando que el compuesto es medianamente apolar.

Tabla 16. Propiedades físicas del producto **12**.

PROPIEDAD	12	
Aspecto	Cristalino amarillo claro	
Punto de fusión (°C)	93.3-96.5 (Reportado, 94-95) ⁸²	
Solubilidad	Disolvente (IP)	Cuantitativa g/mL (*)
	<i>i</i> -Octano (-0.4)	0.009 (I)
	CHCl_3 (3.4)	0.210 (S)
	AcOEt (4.3)	0.200 (S)
	EtOH (5.2)	0.011 (PS)
	H_2O (9.0)	0.003 (I)

IP = Índice de Polaridad. (*) I: insoluble, S: soluble, PS: parcialmente soluble.

5.2.3.2. Caracterización espectroscópica

5.2.3.2.1. Espectro IR

El principal indicio de la obtención de las α -dicetonas es, precisamente, la ausencia de la banda de estiramiento del grupo hidroxilo (-OH), hecho que no fue evidente cuando se determinó el IR mediante pastilla de KBr (ver figura 23a), la cual mostró una banda bastante ancha entre 3700-3100 cm^{-1} , perteneciente a los grupos hidroxilo posiblemente de agua absorbida en la molécula. Hecho, que corrobora Suthan, *et al.*, donde reporta el IR de bencilo con presencia de agua, concluyendo junto con otros estudios realizados, que el compuesto presenta una alta higroscopicidad.⁸⁷ Por tal razón, se prefirió utilizar el accesorio de ATR, para realizar la medida respectiva. Particularmente en este caso, debido a su fácil y rápida determinación no se observó en el IR, la banda -OH (ver figura 23b). El espectro y la respectiva asignación de las señales más representativas se muestran en la figura 23 y tabla 17, respectivamente. Además, dichas señales coinciden con lo reportado para bencilo **12**.^{71,74,82}

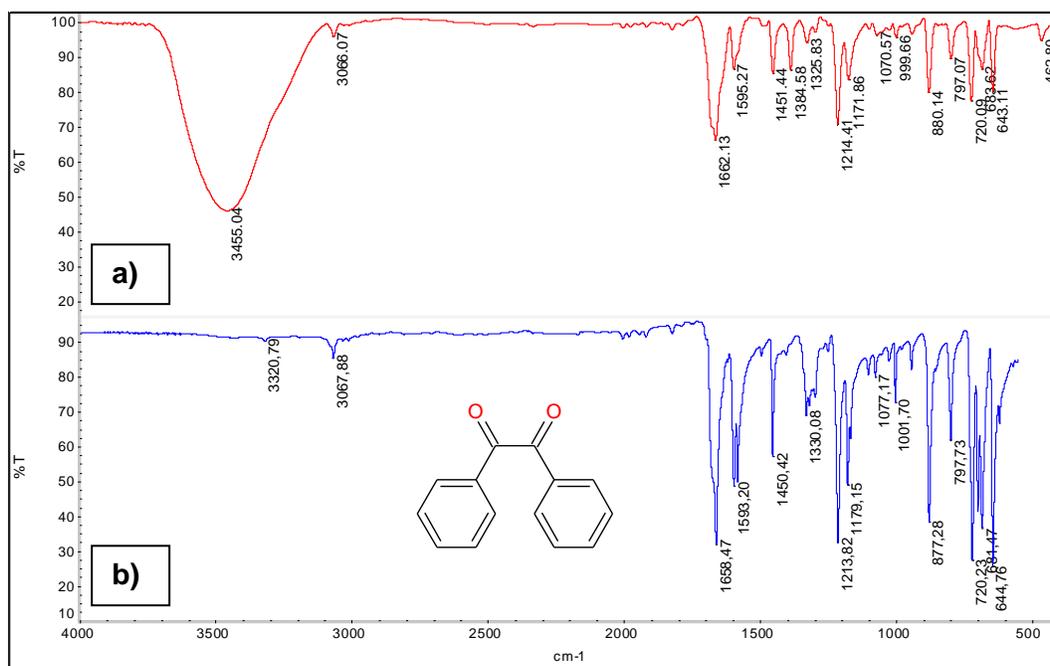


Figura 23. Espectro IR de **12** a) KBr b) ATR

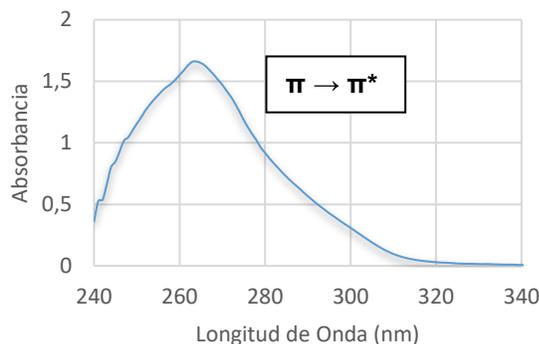
Tabla 17. Asignación de las principales bandas de la dicetona **12** por KBr y ATR.

KBr V (cm ⁻¹)	ATR V (cm ⁻¹)	12 Asignación
3700-3100	----	St(OH)
3066	3068	St(C-H) arilo
2048-1728	2050-1783	Sobretonos arilo monosustituido. Junto a 720 y 682 cm ⁻¹
1662	1658	St(C=O)
1595, 1451	1593, 1450	St(C-C) arilo

St: estiramiento

5.2.3.2.2. Espectro UV-Vis

El espectro de absorción de la α -dicetona **12** se observa en la figura 24. La banda de absorción que presentó este compuesto se asoció a la transición $\pi \rightarrow \pi^*$ del grupo arilcetona (Ar-C=O), encontrándose, centrada sobre los 266 nm. El espectro de **12** es similar al reportado para bencilo.⁸⁸

**Figura 24.** Espectro de absorción UV de la dicetona **12** (Cloroformo).5.2.3.2.3. Espectro de RMN ¹H y ¹³C

Las señales representativas del disolvente CDCl₃, se evidencian nuevamente en los espectros de RMN ¹H (~7.24 ppm) y ¹³C (~77 ppm) (ver figura 25a y 25b, respectivamente). En la figura 25a, se observan las tres señales correspondientes a los protones de los anillos aromáticos (7.45-8.0 ppm), los cuales se encuentran desplazados a campo bajo, por la proximidad que tienen al grupo carbonilo presente. Estas señales muestran, tanto el número de protones, el cual fue posible determinar mediante la integración y la interacción que tienen estos con los protones vecinos es decir su multiplicidad. En el espectro de RMN-¹³C, aparecen las cinco

señales esperadas, cuatro de ellas en la región aromática y una más desplazada a campo bajo, asignada al átomo de carbono del grupo carbonilo altamente electronegativo (C=O) (ver figura 25b).

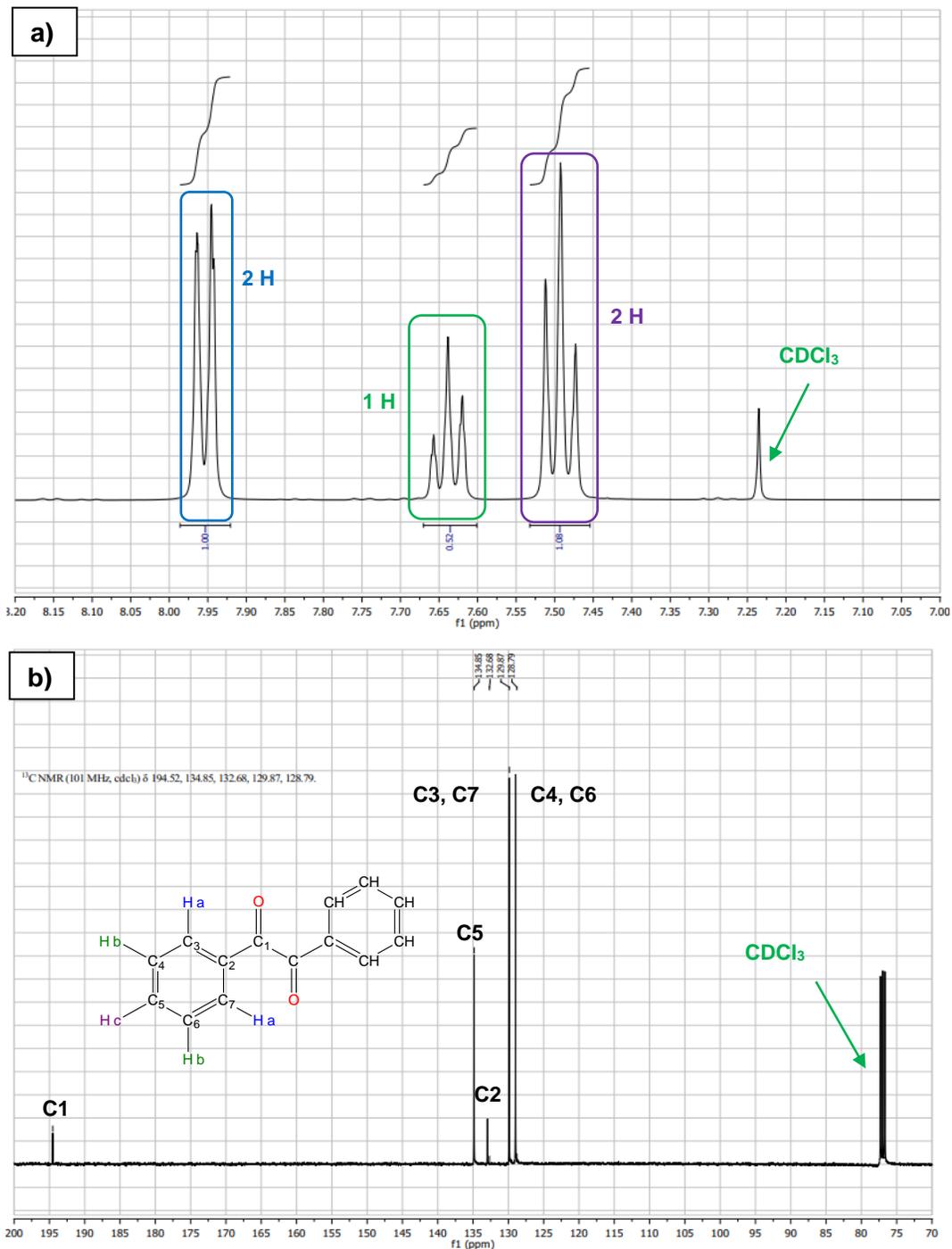


Figura 25. Espectro de dicetona **12** (CDCl₃, 400 MHz): a) RMN-¹H. b) RMN-¹³C

Dicho efecto posiblemente cause que el carbono *ipso* de los anillos aromáticos sea afectado, por tanto, se asigna la señal en 132.7 ppm. Las otras señales se asignaron teniendo en cuenta el estudio de varios autores,^{74,76} como también apoyado en los espectros bidimensionales (ver figura 43 y 44, anexo 2). El análisis respectivo de los espectros de RMN uni y bidimensionales, se observan en la tabla 18.

Tabla 18. Asignación de las señales en RMN-¹H y ¹³C de **12**

DESPLAZAMIENTO (δ , ppm)	N°	ASIGNACIÓN	COSY	HMQC	HMBC
7.93-7.98 (d)	2	Ha	Hb	C3, C7	C1, C3, C5, C7
7.61-7.68 (t)	1	Hc	Hb	C5	C3, C7
7.47-7.53 (t)	2	Hb	Hc	C4, C6	C1, C2, C3, C7
194.5	---	C1	---	---	Ha, Hb
134.8	---	C5	---	Hc	Ha
132.7	---	C2	---	---	Hb
129.9	---	C3, C7	---	Ha	Ha, Hb, Hc
128.8	---	C4, C6	---	Hb	Hb

d: doblete, t: triplete,

5.2.3.3. Separación e identificación por CG-EM

En la figura 26a, se muestra el cromatograma del compuesto sintetizado codificado como **12**, en el cual se observa una señal con un tiempo de retención de 13.89 min, siendo este un poco más afín a la fase estacionaria que **98a** (13.84 min), corroborando la polaridad determinada mediante solubilidad, además de la diferencia existente de los R_f en la CCD de los dos compuestos, 0.33 y 0.53 para **98a** y **12** respectivamente (ver figura 19b). El compuesto **12** muestra el correspondiente ión molecular con una baja intensidad (ver figura 26b). Así, dichas especies posiblemente sufran la escisión del enlace C-C central, como también, una retro Diels Alder, provocando movimiento electrónico, los cuales permiten la formación de las diferentes especies mostradas en el esquema 23. Algunas señales de los iones del bencilo han sido reportadas por varios autores.^{74,82,89} Al comparar los datos reportados con los obtenidos para **12**, se encontró una semejanza notoria, pues aparecen las mismas señales; más sin embargo, el pico base para esta investigación es de 105.05 *m/z* (100%).

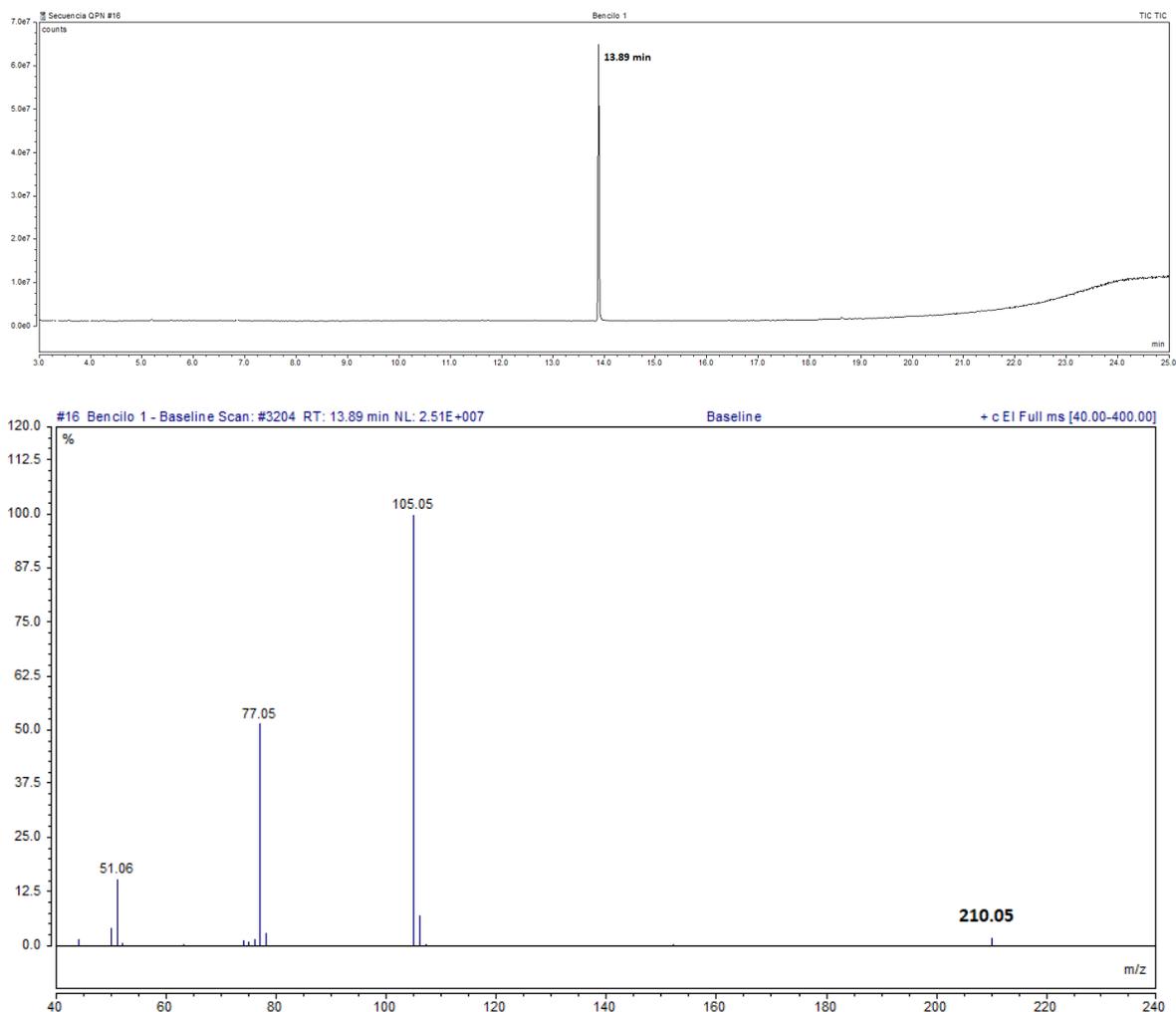
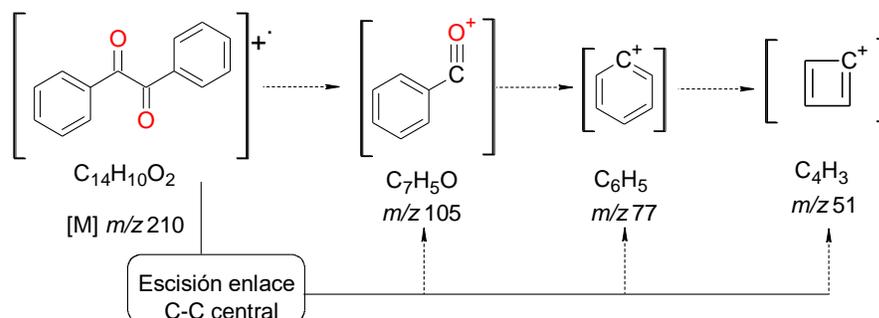


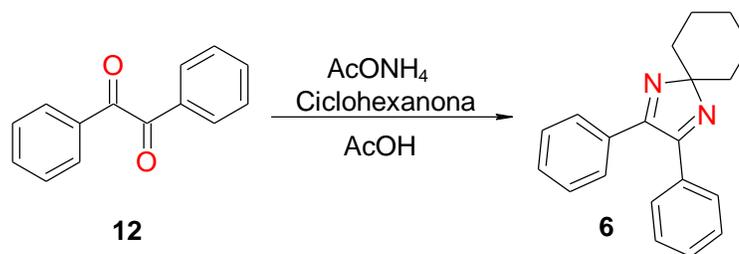
Figura 26. CG-EM: a) Cromatograma del compuesto **12**, disuelto en cloroformo. b) Espectro de masas del compuesto **12**



Esquema 23. Propuesta de fragmentación de **12**

5.3. ETAPA 3. REACCIÓN MULTICOMPONENTE.

Las transformaciones en un solo recipiente se pueden llevar a cabo mediante procesos secuenciales de varios pasos, bajo las mismas condiciones de reacción o cuando esto no es posible, se pueden realizar en dos o más etapas en diferentes condiciones de reacción, con la secuencia de adición correcta de reactivos. Sin embargo, hay casos en los que el producto deseado se puede preparar en modo de un solo recipiente durante una reacción de varios componentes. Las reacciones de múltiples componentes (RMC) se definen como reacciones que ocurren en un recipiente de reacción e involucran más de dos reactivos de inicio que forman un solo producto que contiene las partes esenciales de los materiales de inicio. Por lo tanto, una RMC ideal, implica la adición simultánea de reactivos y catalizador al comienzo de la reacción, requiriendo que todos ellos se acoplen en un modo ordenado exclusivo en las mismas condiciones de reacción.⁹⁰ Esta etapa, se llevó a cabo mediante el método de RMC, generando un espirociclo o diazoespiro o un derivado de imidazol (ver esquema 24), el cual es un reactivo efectivo para la síntesis eficiente de diaminas en forma racémica y enantioméricamente puras.⁶² De igual manera, dicho compuesto presenta excelente actividad biológica (anticancerígena, antimicótica y antibacteriana) y es utilizado como compuesto base para la obtención de productos naturales, productos farmacéuticos y distintos materiales, debido a la presencia de sus dos átomos de nitrógeno dentro del anillo de cinco miembros.^{91,92}



Esquema 24. Reacción multicomponente para la síntesis de 6.

5.3.1. Síntesis mediante calentamiento convencional

En esta etapa igualmente que, en la etapa anterior, el monitoreo de la reacción mediante CCD no fue satisfactorio; ya que, al revelar la placa se observaba una mancha alargada como resultado del carácter ácido de la mezcla de reacción, además de que el compuesto de partida codificado como *R* no permitía la visualización de la desaparición completa de sí mismo en la placa (ver figura 27a).

Dicha reacción, muestra un cambio en la coloración de la solución, pasando de amarillo a verde oscuro y luego a café amarillento, indicando posiblemente que el proceso de la RMC se está llevando a cabo (ver figura 28).

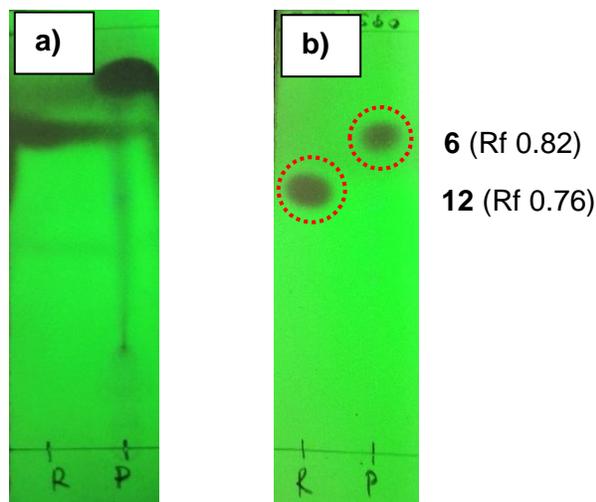


Figura 27. CCD de la reacción multicomponente (EP:Acetona, 4:1): a) Mezcla de reacción). b) Producto obtenido después de la filtración

La pureza de la muestra **6** se verificó mediante CCD (ver figura 27b), en ella se observó que el sólido corresponde a un único compuesto de mayor Rf que la α -dicetona **12** de partida (0.82 frente a 0.76, respectivamente), esto debido no solo a la conversión de los dos grupos ceto (C=O) a iminos (C=N) sino también al crecimiento de la molécula disminuyendo su polaridad, por consiguiente el compuesto **6** interactúa menos con la fase estacionaria y por ende presenta más afinidad con la fase móvil o mezcla de disolventes.

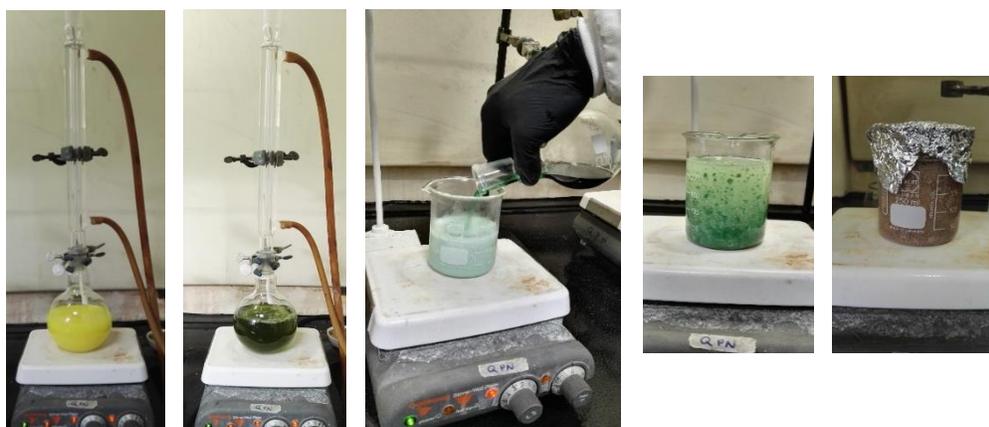


Figura 28. Proceso del método de reacción multicomponente.

En la figura 29, se observa el producto de síntesis de la RMC, donde la coloración obtenida antes de la purificación del compuesto **6** es un café amarillento (ver figura 29a) color que coinciden con lo reportado por varios autores,^{62,89} a diferencia de lo que reporta Boominathan *et al.*, dato que coincide con el compuesto obtenido después de su purificación en DMSO, el cual es de color blanco (ver figura 29b).⁹²

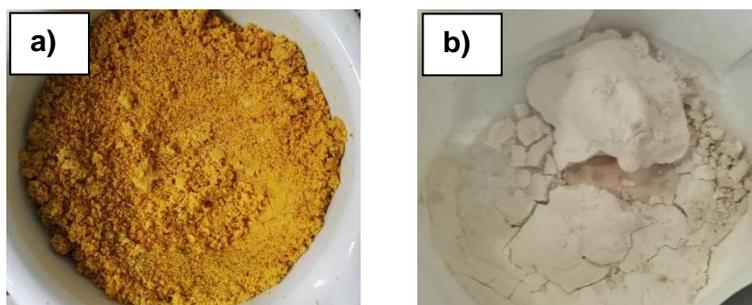


Figura 29. Producto de síntesis: a) Antes de su purificación. b) Después de su purificación en DMSO.

Los resultados de los rendimientos de la síntesis del diazaespiro **6** mediante la metodología de Zhou *et al.*⁶² por calentamiento convencional, se observan en la tabla 19, dichos porcentajes, se encuentran en un rango de 80.2-98.3%.

Tabla 19. Porcentajes de rendimiento del diazaespiro **6** (RMC), mediante calentamiento convencional

EXP.	TIEMPO (min) ^a	RENDIMIENTO (%)
1	40	80.4
2	80	92.0
3	120	98.3
4	150	98.2
5	90	97.9

^{a.} Calentamiento a reflujo (78 °C)

De acuerdo con la tabla 19; se tiene que, a medida que transcurrió el tiempo de reacción, el rendimiento presentó un aumento progresivo, sin embargo, cuando los tiempos son menores de 90 min (Exp. 1 y 2), la reacción no se realiza de forma completa, por consiguiente, los rendimientos son menores al 92%. Entre los experimentos 3-5, los resultados de los rendimientos son muy semejantes. Debido a esto, se escogió el experimento 5 como reacción base, ya que el gasto energético para llevar a cabo la reacción es menor, obteniéndose el compuesto de interés en tan solo 90 min, coincidiendo tanto en el tiempo como en el rendimiento en lo

reportado por Zhou *Et al.*⁶² Al realizar el triplicado de esta reacción (Exp. 5) se obtuvo un porcentaje promedio de 98.0% \pm 1.5 (CV: 1.5 %), en 90 min de reacción.

5.3.2. Síntesis mediante calentamiento por microondas multimodo y monomodo

Teniendo en cuenta, los resultados obtenidos mediante la metodología convencional (ver apartado 5.3.1.), se llevó a cabo la síntesis de **6**, mediante calentamiento asistido por dos tipos de microondas (multimodo y monomodo). Los resultados de los rendimientos se encuentran reportados en la tabla 20, dichos rendimientos, se encuentran en un rango de 27.7-99.3%.

De acuerdo con la tabla 20, cuando se trabaja a una potencia de 140 W en el horno microondas modificado (multimodo), se obtiene un rendimiento progresivo al aumentar el tiempo de la reacción, siendo más alto para el experimento 3 (82.5%) que para el experimento 1 (70.3%). Cabe resaltar que cuando la potencia incrementa a 210 W, también existe un aumento progresivo del rendimiento (Exp. 4-6). Por otro lado, los resultados de los experimentos 5 y 6, no difieren significativamente, siendo el de mejor conversión, el experimento 5 debido a que la reacción multicomponente se lleva a cabo en un menor tiempo. Sin embargo, cuando se aumenta aún más la potencia de reacción (Exp. 7, 280 W), hay una considerable disminución en el rendimiento, esto puede ser debido al sobrecalentamiento del sistema, provocando una hidrólisis fuerte del compuesto producido.^{20,51,79} El experimento 8 confirma que es posible disminuir el volumen del disolvente utilizado para dicha reacción, obteniendo un rendimiento del 98.6% al utilizar 7.0 mL del AcOH, siendo un resultado muy ventajoso con respecto a metodologías verdes se refiere. Teniendo en cuenta estos resultados, se realizó un triplicado utilizando las mejores condiciones de calentamiento microondas multimodo, alcanzando un rendimiento promedio de 98.1% \pm 1.1 (CV: 1.1%) en 60 min de reacción.

Como se puede observar, en los resultados de los experimentos del 11-15 (ver tabla 20), a medida que se aumenta la potencia del reactor microondas (monomodo), existe una disminución en la conversión del compuesto **6**, siendo poco eficiente, cuando se trabaja a potencias superiores de 300 W (Exp. 14 y 15 vs Exp. 8), obteniendo rendimientos menores al 52.0%. Cabe resaltar que los experimentos 11 y 12 a diferencia del 13, presentan un rendimiento similar, los cuales no presentan diferencias significativas, siendo a 20 min y a una potencia de 211 W (Exp 12), la mejor conversión, con un rendimiento del 99.1% debido al tiempo y a su menor

gasto energético. El experimento 16, muestra nuevamente la disminución de la cantidad de disolvente utilizado, el cual necesita un poco menos de la mitad del disolvente que se requiere por la metodología convencional (4.0 mL frente a 10.0 mL AcOH, respectivamente). Teniendo en cuenta estos resultados, se realizó un triplicado utilizando las mejores condiciones del calentamiento microondas monomodo, logrando un rendimiento promedio de $99.0\% \pm 0.5$ (CV: 0.5%) en 20 min de reacción. De acuerdo con los resultados que se obtuvieron con las mejores condiciones ya sea por método convencional o microondas, se observa que el error disminuye cuando se utiliza un horno microondas (CV: $\leq 1.1\%$), siendo el de menor error al utilizar un microondas monomodo (CV: 0.5%), hecho que se esperaba ya que este tipo de reactores presentan un alto grado de reproducibilidad, debido a que es posible controlar de forma más eficiente las condiciones de reacción, como son temperatura, presión, agitación y potencia.

Tabla 20. Rendimientos obtenidos de la síntesis de **6** (RMC), mediante calentamiento asistido por dos tipos de microondas.

EXP	M.O. (Tipo)	TEMP. (° C)	POT. (W)	TIEMPO (min)	RENDIMIENTO (%)
1				20	70.3
2		80-90	140	40	78.9
3				60	82.5
4	Multimodo ^{*, a}			30	89.3
5		120-130	210	60	98.2
6				90	98.4
7		190-200	280	5	10.5
8		120-130 ^c	210	60	98.6
11				40	99.3
12	Monomodo ^{b, c}	120	211	20	99.1
13				10	83.5
14		165	298	10	51.9
15		200	788	5	27.7
16		120 ^d	211	20	98.9

* 10.0 mL AcOH ^a. Tiempos por ciclos de 1 min, ^bTiempos continuos, ^c 7.0 mL AcOH, ^d 4.0 mL AcOH

En la figura 30, se muestran algunas de las gráficas obtenidas del reactor de microondas, donde se detallan el tiempo de la reacción además de la temperatura del sistema interno (Rubi) y externo (IR), la presión que ejerce el sobrecalentamiento

de la mezcla de reacción, el cual se ve beneficiada por los componentes que presenta, debido a los compuestos iónicos ($\text{NH}_4(\text{AcO})$) y medianamente polares (AcOH , ciclohexanona y bencilo) y la potencia necesaria para alcanzar la temperatura deseada, la cual luego disminuye para mantener el calentamiento de forma controlada. Por otro lado, se observa, que a una potencia de 788 W (ver figura 30c), después del minuto y medio de reacción, hay una disminución de los valores de las condiciones de temperatura, presión y potencia, esto se debe a que el sobrecalentamiento producido expulsa la tapa del Vial G30, provocando la disminución de dichos valores.

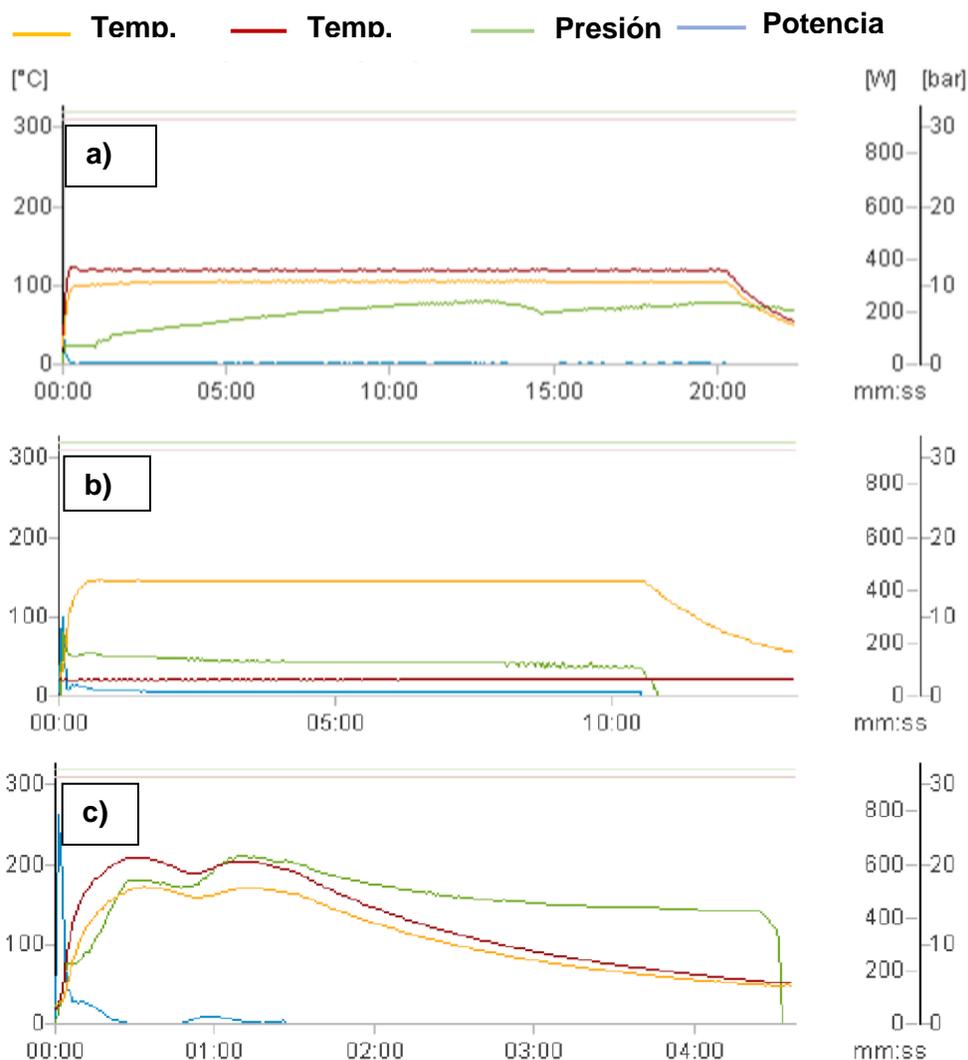


Figura 30. Gráficas obtenidas del equipo microondas monomodo Anton Paar Monowave 400 a diferentes temperaturas: a) 120 °C por 20 min (Exp. 12). b) 165 °C por 10 min (Exp. 14). c) 200 °C por 5 min (Exp. 15)

En la tabla 21, se muestran los resultados de diferentes autores que indican la obtención del compuesto **6** en condiciones diferentes a las de esta investigación; sin embargo, la metodología que se desarrolló, resultó efectiva, ya sea realizando la reacción mediante calentamiento convencional o irradiación microondas (multimodo y monomodo), pues brindó altos porcentajes de rendimiento en tiempos cortos de reacción, siendo este mucho menor para la síntesis por microondas que para la síntesis convencional, corroborando la eficacia de la SOAM.

Tabla 21. Comparación de los resultados de la etapa 3, con los de otros autores.

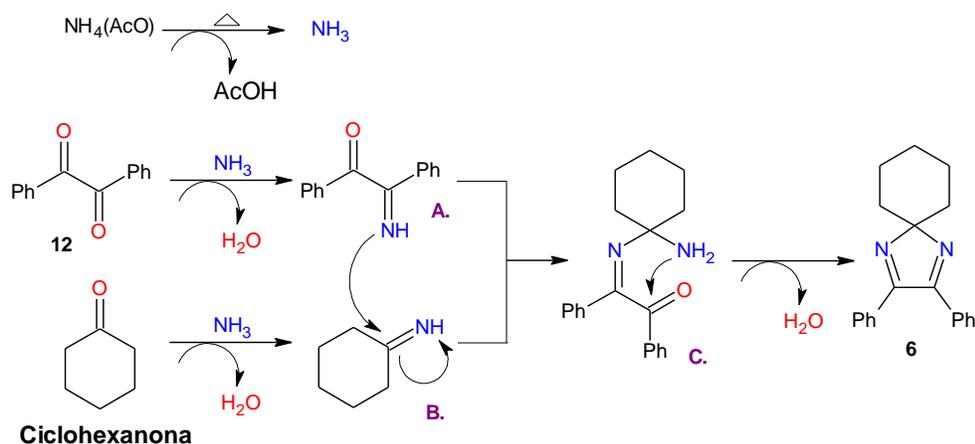
EXP.	AUTOR	CONDICIONES	TIEMPO (min)	% R (6)
1	Schmidt <i>et al.</i> ⁸⁹	NH ₄ (AcO)/ciclohexanona AcOH 0.5 M/100 °C	120	50.0
2	Boominathan <i>et al.</i> ⁹²	NH ₄ (AcO)/ciclohexanona AcOH/DMSO/100 °C	240 min	86.0
3	Zhou <i>et al.</i> ⁶²	NH ₄ (AcO)/ciclohexanona AcOH/118 °C	90 min	98.0
4			90 *	98.0
5	Cortés (2019)	NH ₄ (AcO)/ciclohexanona	60 ^a	98.1 ^a
6			20 ^b	99.0 ^b

* Realizado a reflujo a 118°C, ^a Realizado por microondas multimodo (210 W, 120°C). ^b Realizado por microondas monomodo (211 W, 120 °C)

Al comparar el experimento 4 con los experimentos 1-2 de la tabla 21, se tiene que tanto el tiempo desarrollado para la síntesis como los rendimientos son mejores (98.0% en 90 min). Únicamente, el rendimiento del experimento 3 es igual al 4, del cual se siguió la metodología respectiva, con la diferencia en el color obtenido del producto final, siendo este blanco. Con respecto a los resultados obtenidos en este trabajo de investigación (Exp. 4, 5 y 6), se tiene que los rendimientos no presentan diferencias significativas, pero si hay una gran ventaja con respecto al tiempo, en el momento que se utiliza la irradiación microondas (Exp. 5 y 6 vs 4), siendo 2/3 en el microondas multimodo (Exp. 5 vs 4) y casi la cuarta parte en el microondas monomodo (Exp. 6 vs 4), resultado que refleja lo ambientalmente amigable que es la técnica.

En cuanto al mecanismo de reacción multicomponente, Boominathan *et al.* proponen dos mecanismos de reacción que varían de acuerdo con la mezcla de disolvente utilizado, uno de ellos es utilizando ácido acético, el cual es el medio de reacción llevado a cabo en esta investigación.⁹² En el Esquema 25, se muestra, como se lleva a cabo la generación del amoniaco en el medio de reacción,

obteniéndose, mediante la descomposición del acetato de amonio cuando se calienta a temperaturas superiores a 100°C, posteriormente el amoniaco producido realiza un ataque nucleofílico sobre los grupos carbonilos del compuesto **12** y de la ciclohexanona generándose las iminas correspondientes (**A** y **B**). La adición nucleofílica de α -imino cetona (**A**) a la imina (**B**) genera el intermediario **C**. Finalmente, la condensación intramolecular del intermediario **C** produce el compuesto de interés **6**.



Esquema 25. Mecanismo de reacción multicomponente para la síntesis de **6**. Adaptado de Boominathan.

5.3.3. Caracterización de **6**

5.3.3.1. Caracterización física

El aspecto físico y el punto de fusión del sólido obtenido coinciden con lo reportado en la literatura para diazaespiro.⁸² Así mismo, la polaridad de este se predice de las observaciones en CCD, pues su valor de R_f indica una polaridad intermedia, más sin embargo tiene características más apolares que el bencilo (ver figura 27b), esto debido a su diferencia de desplazamiento en la placa. Además, se verificó mediante prueba de solubilidad cuantitativa, que el compuesto es más soluble en disolventes con índice de polaridad (IP) de 3.4 y 4.3 (ver tabla 22), corroborando que el compuesto es medianamente apolar.

Tabla 22. Propiedades físicas del producto **6**

PROPIEDAD	6	
Aspecto	Polvo blanco	
Punto de fusión (°C)	104.5-106.8 (Reportado 103-105) ^{89,92}	
	Disolvente (IP)	Cuantitativa g/mL (*)
	<i>i</i> -Octano (-0.4)	0.116 (MS)
Solubilidad	CHCl ₃ (3.4)	0.228 (S)
	AcOEt (4.3)	0.255 (S)
	EtOH (5.2)	0.014 (PS)
	H ₂ O (9.0)	0.001 (I)

IP = Índice de Polaridad. (*) I: insoluble, S: soluble, MS: medianamente soluble PS: parcialmente soluble.

5.3.3.2. Caracterización espectroscópica

5.3.3.2.1. Espectro IR

El principal indicio de la obtención del diazaespiro es, precisamente, la ausencia de la banda de estiramiento de los grupos cetónicos (C=O), tanto de la ciclohexanona como del bencilo y la aparición de una banda perteneciente a los grupos iminos (C=N) formados en la molécula, hecho que fue corroborado en el IR tomado mediante ATR (ver figura 31 **Figura 31b**), la cual mostró una banda puntiaguda alrededor de los 1600 cm⁻¹, perteneciente a los grupos iminos. El espectro y la respectiva asignación de las señales más representativas se muestran en la figura 31 y tabla 23, respectivamente. Además, dichas señales coinciden con lo reportado para diazaespiro **6**.^{62,89}

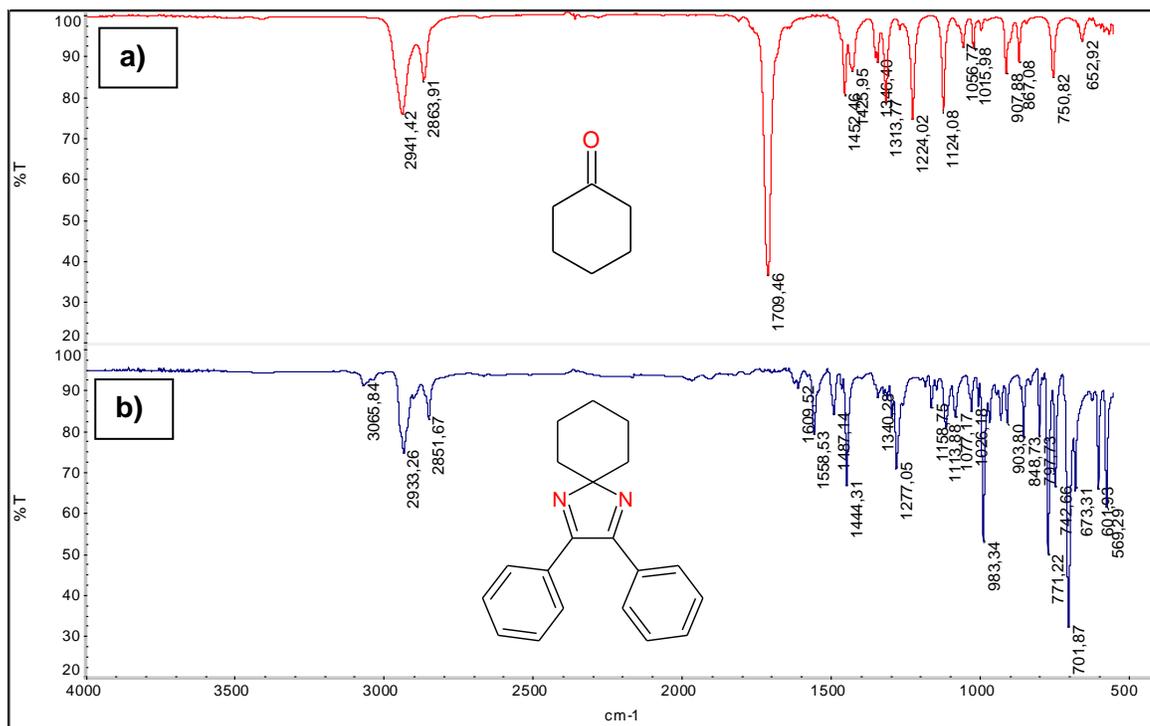


Figura 31. Espectro IR-ATR: a) Ciclohexanona. b) Compuesto 6.

Tabla 23. Asignación de las principales bandas del diazaespiro 6 mediante ATR.

Diazaespiro 6 ν (cm^{-1})	Ciclohexanona ν (cm^{-1})	Asignación
3066	---	St _(C-H) arilo
2933, 2852	2941, 2864	St _(C-H) alifatico Sobretonos arilo
2048-1783	---	monosustituido. Junto a 771 y 722 cm^{-1}
---	1704	St _(C=O)
1609	---	St _(C=N)
1558, 1444	---	St _(C-C) arilo
---	1314, 1224, 1124	St _(C-O)

St: estiramiento

5.3.3.2.2. Espectro UV-Vis

El espectro de absorción del diazaespiro 6 se observa en la figura 32 **Figura 32**. La banda de absorción que presentó este compuesto se asoció a la transición $\pi \rightarrow \pi^*$

del anillo aromático, encontrándose, centrada sobre los 264 nm, cabe destacar que el grupo imino (C=N) también presentaría una absorción alrededor de 240 nm perteneciente a la transición $n \rightarrow \pi^*$, el cual no es posible visualizarlo debido posiblemente a que se encuentra solapada con la banda de absorción del anillo aromático. ¹ No fue posible comparar el espectro UV del compuesto **6**, debido a que no se encontró información reportada para diazaespiro.

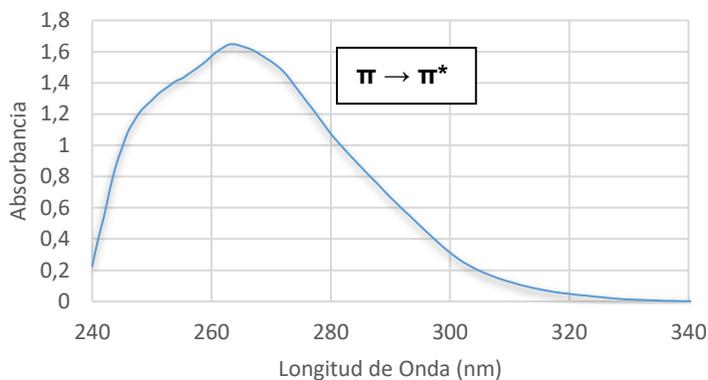


Figura 32. Espectro de absorción UV del diazaespiro **6** (Cloroformo).

5.3.3.2.3. Espectro RMN-¹H y ¹³C

El análisis respectivo de los espectros de RMN unidimensionales (protónico, carbono 13 y DEPT 135), se observan en la tabla 24. En la figura 33a, se observan las tres señales correspondientes a los protones de los anillos aromáticos (7.35-7.57 ppm), los cuales se encuentran desplazados a campo bajo, por la proximidad que tienen a los grupos iminos (C=N) presentes. Además, se observan tres señales de protones de carbonos alifáticos (1.80-2.15 ppm), que en este caso en particular provienen de los protones del ciclohexano de la ciclohexanona y las cuales se encuentran desplazadas a campo alto. Estas señales muestran, tanto el número de protones, el cual fue posible determinar mediante la integración y la interacción que tienen estos con los protones vecinos, es decir su multiplicidad. En el espectro de RMN-¹³C, aparecen las nueve señales esperadas, la que se encuentra a campo bajo (164.0 ppm) pertenece al carbono del grupo imino, las cuatro señales siguientes pertenecen a los carbonos de la región aromática (128.3-133.1 ppm) y las siguientes cuatro señales pertenecen a los carbonos alifáticos del ciclohexano (24.1-104.1 ppm), presente en la molécula. (ver figura 33b). En el espectro de RMN-¹³C DEPT se evidencian los carbonos cuaternarios de cada una de las zonas encontradas, la señal del grupo imino desaparece, igualmente que la señal del carbono cuaternario del anillo aromático y el carbono espiro cíclico del compuesto **6** (ver figura 45, anexo 3), además el tipo de carbono, se corrobora mediante la

ubicación de las señales, ya sea que estén arriba o abajo ($=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-$ respectivamente), siendo las señales de la segunda región, pertenecientes a carbonos metinos de los anillos aromáticos y las señales de la tercera región pertenecientes a los carbono metilenos del sistema alifático. Los desplazamientos de las señales protónicas y de carbono fueron corroboradas, teniendo en cuenta el estudio de varios autores.^{62,89,92}

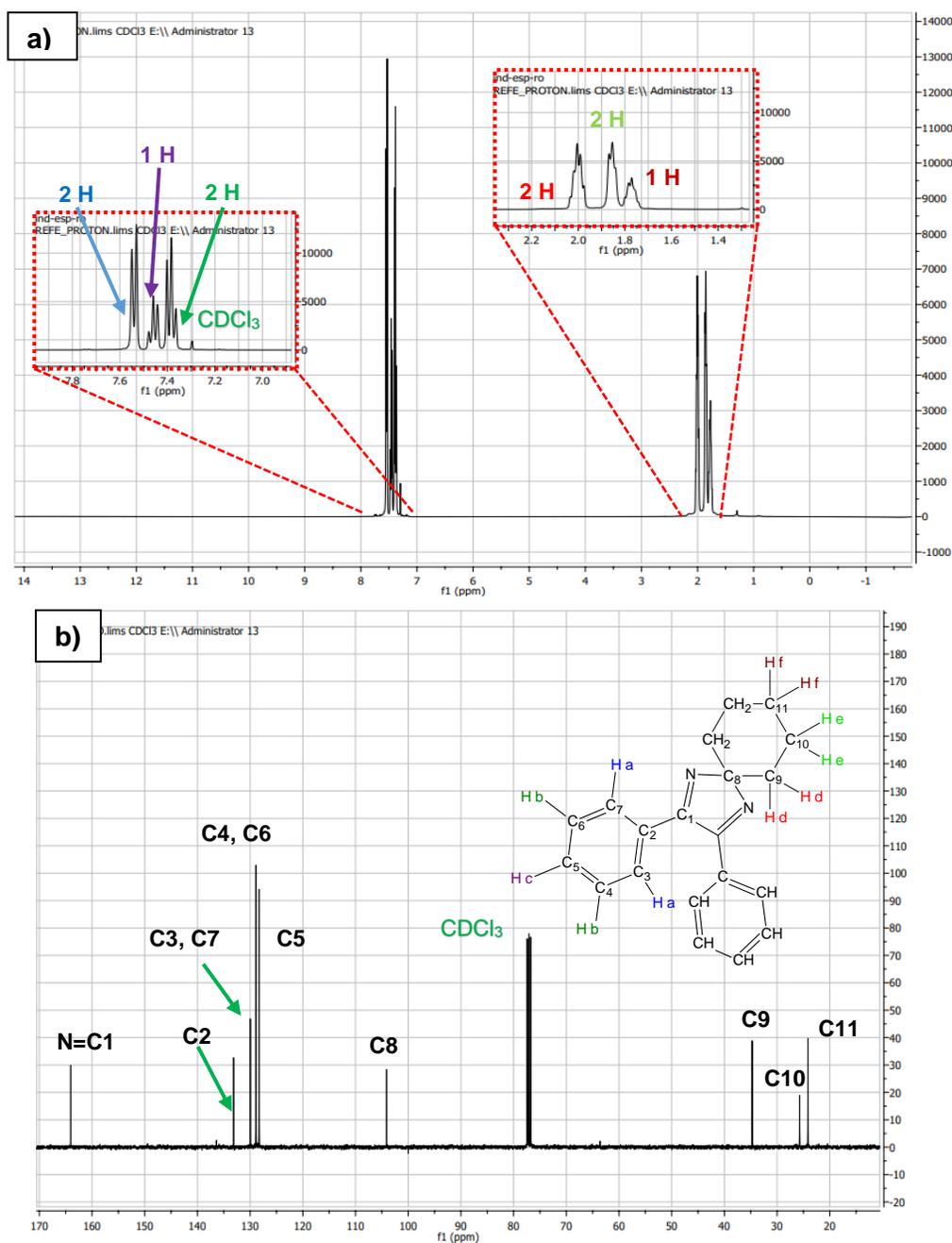


Figura 33. Espectro de **6** (CDCl_3 , 400 MHz): a) $\text{RMN}-^1\text{H}$. b) $\text{RMN}-^{13}\text{C}$

Tabla 24. Asignación de las señales en RMN-¹H, RMN-¹³C y DEPT 135 de **6**

DESPLAZAMIENTO (δ , ppm)	N°	ASIGNACIÓN	DEPT 135
7.53-7.57 (d)	2	Ha	---
7.43-7.49 (t)	1	Hc	---
7.35-7.42 (t)	2	Hb	---
1.98-2.15 (m)	2	Hd	---
1.83-1.90 (m)	2	He	---
1.72-1.80 (m)	1	Hf	---
164.0	---	C1	---
133.1	---	C2	---
130.0	---	C3, C7	=C3,7H-
128.9	---	C4, C6	=C4,6H-
128.3	---	C5	=C5H-
104.1	---	C8	---
34.7	---	C9	-C9H ₂
25.7	---	C10	-C10H ₂
24.1	---	C11	-C11H ₂

d: doblete, t: triplete, m: multiplete

5.3.3.3. Separación e identificación por CG-EM.

En la figura 34, se muestra el cromatograma del compuesto sintetizado codificado como **6**, en el cual se observa una señal con un tiempo de retención de 18.64 min, siendo este más afín a la fase estacionaria que **12** (13.89 min), corroborando la polaridad determinada mediante solubilidad además de la diferencia existente de los R_f en la CCD de los dos compuestos, 0.76 y 0.82 para **12** y **6** respectivamente (ver figura 27b). El compuesto **6** muestra el correspondiente ion molecular con una baja intensidad (ver figura 34b). Así, dichas especies posiblemente sufran la escisión del enlace C-C central, o un rearrreglo de la molécula provocando movimiento electrónico, los cuales permiten la formación de las diferentes especies mostradas en el esquema 26. Algunas señales de los iones del diazaespiro han sido reportadas por Schmidt *et al.*⁸⁹ Al comparar los datos reportados con los obtenidos para **6**, se encontró una semejanza notoria, más sin embargo, el pico base para esta investigación es de 185.14 *m/z* (100%).

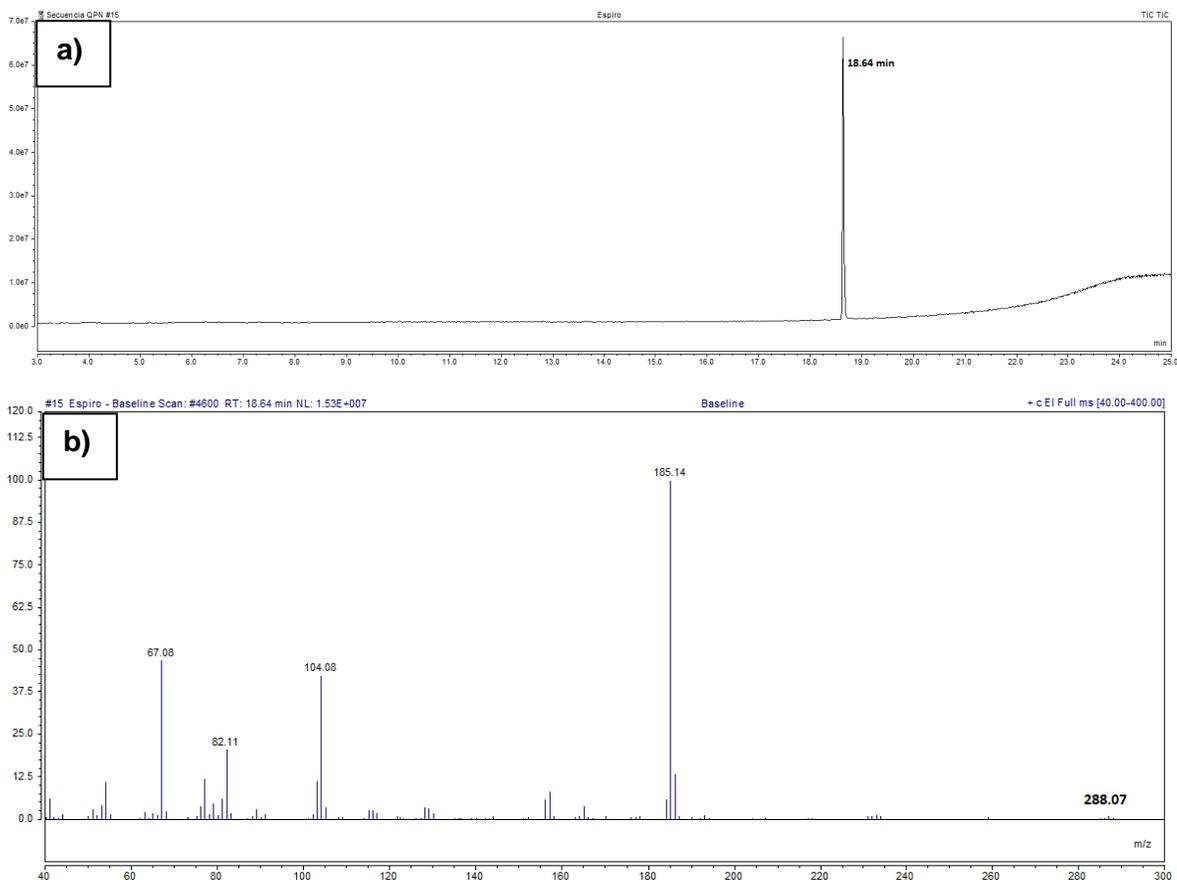
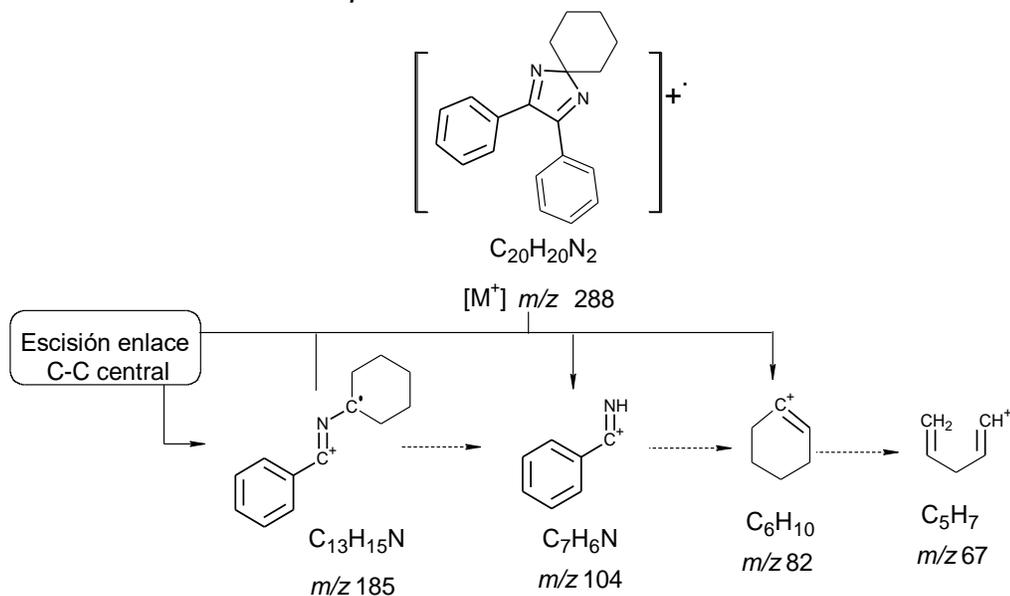


Figura 34. CG-EM: a) Cromatograma del compuesto **6** disuelto en cloroformo. b) Espectro de masas del compuesto **6**.



Esquema 26. Propuesta de fragmentación de **6**

La introducción de sulfonamida como inductor quiral no fue posible, ya que la metodología propuesta por Ertuk *et al.*²², no resultó como se esperaba, debido posiblemente al grupo (H₂N-SO₂-NH₂, **93**) el cual presenta pérdida del carácter nucleofílico, por la presencia de la alta densidad electrónica del grupo -SO₂-. Otro posible inconveniente, es que durante el transcurso de la reacción se lleva a cabo la generación de agua, compuesto que también puede producir un efecto reversible y por ende que la producción de la sulfinimina respectiva, sea baja o nula. Las evidencias de los distintos métodos aplicados para esta síntesis se encuentran en la figura 46 (anexo 3). Para evitar la formación de productos secundarios, las reacciones fueron realizadas en atmósfera inerte (N₂), variando los catalizadores o activadores de compuestos para garantizar el ataque nucleofílico, utilizando trietilamina y ácido fosfomolibdico (AFM) activado a 400 °C sobre sílica, además como métodos de calentamiento se utilizaron el convencional directo, convencional en baño María y el asistido por microondas, por otro lado se ensayó una metodología con trampa Deam Stark, siendo esta última, la que mejor comportamiento tuvo, sin embargo la síntesis no superó más del 3.0% de rendimiento hecho que se corrobora con CCD (EP:Acetona, 4:1) (ver figura 46, anexo 3). En la figura 47 (anexo 3), se observó que el producto formado **94** tiene una variación de manera estructural, debido a que cambia considerablemente las bandas de absorción del IR-ATR, posiblemente se deba a la formación de los grupos sulfiniminas. Para poder cumplir con el objetivo principal de la tesis, en la síntesis de DFEDA, se decidió realizar la síntesis del diazaespiro, a partir del cual se obtuvieron excelentes resultados utilizando las dos metodologías de calentamiento.

5.4. ETAPA 4. REDUCCIÓN DE IMINA PARA OBTENCIÓN DE DIAMINA

En esta etapa, se planteó la reducción del doble enlace del grupo imino (C=N), para generar la correspondiente amina. Entre los diferentes procedimientos reportados para la reducción de iminas,⁹³⁻⁹⁶ llama la atención el uso de sodio metálico, como agente reductor tanto de mono como de diiminas vecinales y no vecinales. Así que, primeramente se exploró la metodología de Zhou *et al.* (metodología A),⁶² quienes reportan el uso de Na:NH_{3(l)} en THF a -78 °C. Para llevar a cabo la reacción a dicha temperatura, se diseñó un baño refrigerante con hielo seco en acetona, el amoníaco es producido en un recipiente aparte (ver ecuación 1), siendo éste conducido a la mezcla de reacción, como se muestra en la figura 35.



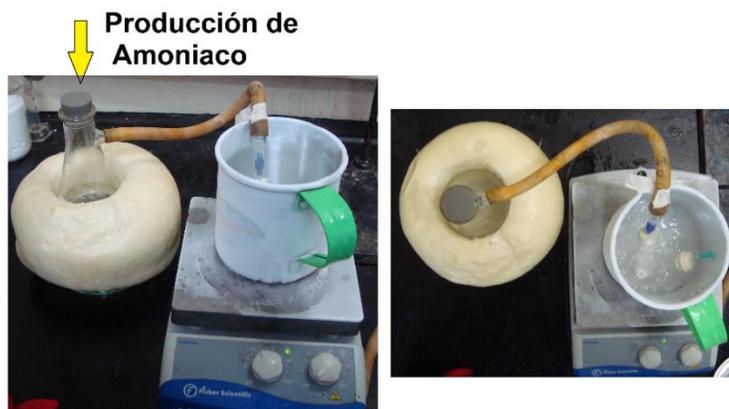
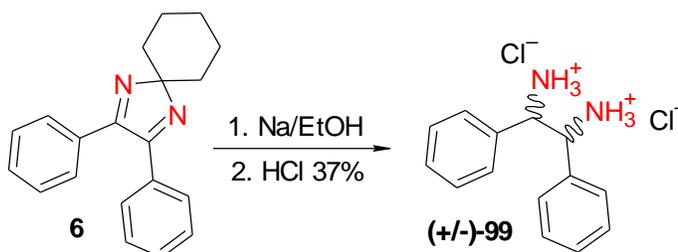


Figura 35. Montaje realizado (método A) para la reducción de **6**.

De acuerdo con los resultados obtenidos, fue necesario cambiar la metodología respectiva ya que el compuesto de partida, nunca se consumió, esto posiblemente se deba a las condiciones especiales que requiere el método para poder llevar a cabo la reacción.⁶²

5.4.1. Síntesis mediante calentamiento convencional

La otra condición de reacción explorada (metodología B) es la de Balgobin *et al.*,⁶³ donde se reporta la obtención de una amina primaria en forma racémica a partir de la reducción de una monooxima, mediante la adición de sodio metálico sobre la mezcla de reacción en ebullición. En el sistema estudiado, la adición de sodio se hizo luego de dejar enfriar un poco la mezcla, puesto que la reacción es violenta si se hace en caliente. En la placa realizada, se evidenció el consumo del compuesto de partida; sin embargo, el producto obtenido no se pudo visualizar en la placa. Así, luego de varias adiciones de sodio metálico en pequeñas porciones, se verificó mediante CCD que el compuesto de partida había reaccionado completamente (ver figura 36a).



Esquema 27. Reacción de reducción de diimina.

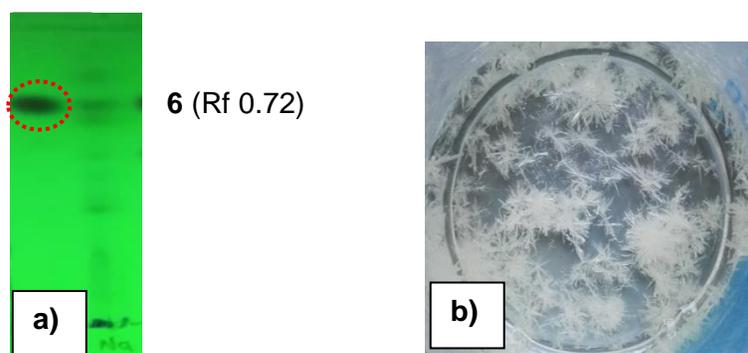


Figura 36. a) CCD de la reacción de reducción de **6** (EP:Acetona, 4:1). b) Producto obtenido después de la cristalización

Aunque la formación de algún producto no es evidente mediante la revelación por CCD, se observa un cambio de color notorio en la mezcla de la reacción, la cual se intensifica a medida que transcurre el tiempo, pasando de una coloración amarillenta a rojiza oscuro o Vinotinto (ver figura 9). Este hecho posiblemente garantiza la formación del compuesto reducido del diazaespiro, ya que, de acuerdo con lo reportado por Zhou *et al.*, el compuesto amino cíclico producido, presenta una coloración anaranjada.⁶² El paso posterior con la adición de HCl 37%, provoca la hidrólisis del espiro reducido, produciendo la sal diamina correspondiente (\pm)-**99**. Los resultados de los rendimientos de la síntesis de DFEDA·2HCl (\pm)-**99**, mediante calentamiento convencional, se observan en la tabla 25, dichos porcentajes, se encuentran en un rango de 10.2-13.9%.

Tabla 25. Porcentajes de rendimiento en la reacción de reducción de diazaespiro (\pm)-**99**

EXP.	TIEMPO (h)	ATMOSFERA N ₂	RENDIMIENTO (%)
1*	12	Si	10.2
2*	24	Si	10.4
3*	48	Si	10.3
4*	12	No	10.6
5 ^a	2	No	13.9

* Calentamiento a 78°C. a. Temperatura alcanzada mediante la adición de sodio (72 °C)

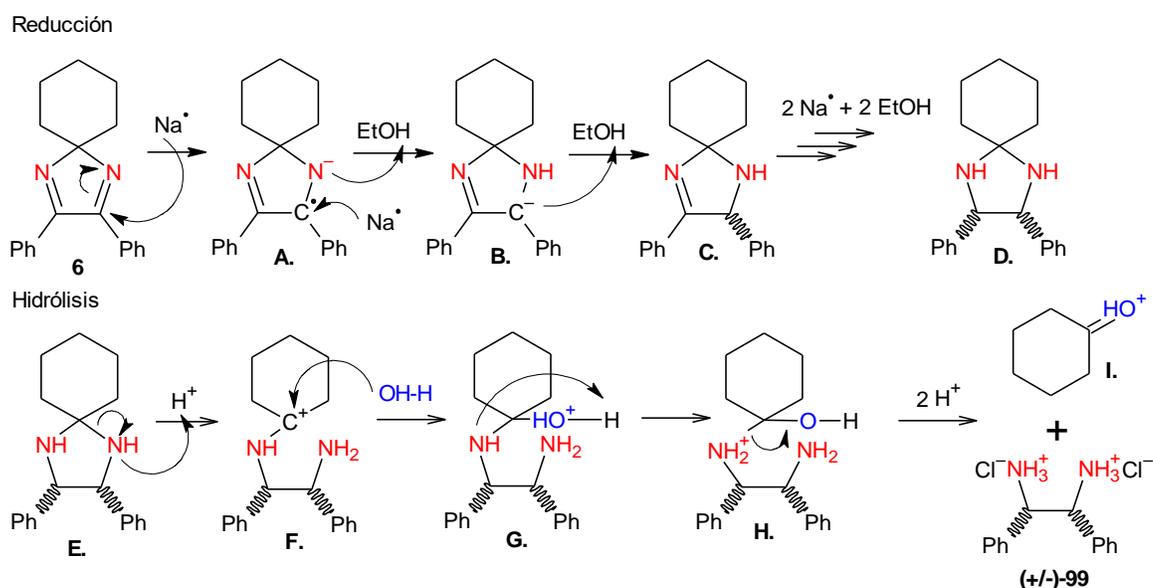
De acuerdo, con los rendimientos de la tabla 25, se tiene que los resultados de los experimentos 1-3, los cuales fueron realizados bajo atmosfera inerte, no son significativamente diferentes, ya que sus valores son muy cercanos entre sí, donde la reacción más eficiente, fue la del experimento 1, el cual fue obtenida con un

rendimiento del 10.2% a un tiempo de 12 h. Sin embargo, el experimento 4, el cual fue realizado a un mismo tiempo de reacción (12 h) y a condiciones ambientales, presenta el mismo rendimiento que el Exp. 2, obteniendo una conversión del 10.6%. Además, se realizó un experimento adicional (Exp. 5), el cual aprovechó el calor producido por la reacción en un tiempo de 2 h, obteniendo mejores resultados que los 4 primeros experimentos (13.9%). Teniendo en cuenta esto, se realizó un triplicado con las mejores condiciones de reacción de reducción de diazaespiro, obteniendo un porcentaje de rendimiento promedio de $14.2\% \pm 0.3$ (CV: 2.1%) en 2 h de reacción.

Cabe resaltar que se realizaron otros métodos de reducción de iminas bajo atmosfera inerte, ya sea utilizando como agente reductor NaBH_4 en diferentes disolventes (THF, MeOH, EtOH, DMSO) o una mezcla de Mg/I_2 en MeOH y ninguna obtuvo buenos resultados de rendimiento, siendo estos muy bajo ($< 2.0\%$). A pesar de lo anterior y de acuerdo con la metodología seguida de Na/EtOH se obtuvo una cantidad suficiente de la sal para llevar a cabo su caracterización por técnicas como IR, UV, RMN y CG-EM. Dichos resultados, abordados detalladamente más adelante, muestran indicios de que la reducción del grupo imino a amino ha ocurrido pese a los bajos rendimientos, puesto que se comparan con los datos reportados por Cortés¹ y Gurrute⁵³ para la sal (*R,R*)-DFEDA-2HBr, debidamente caracterizada. En cuanto al estudio de la reducción con Na/EtOH en el equipo de microondas, se decidió no realizarlo por cuestiones de seguridad, puesto que los iones de sodio podrían inducir un calentamiento excesivo del disolvente, representando un riesgo frente a su inflamabilidad además de que uno de los subproductos de la reacción es hidrógeno, altamente inflamable.

En la búsqueda de metodologías alternas de reducción de compuestos iminos, carbonilos y oximas,⁹⁷ sobresalen aquellos que utilizan NaBH_4 como agente reductor, el cual no es muy eficiente, es por ello que su reactividad es mejorada con la presencia de otras especies y se establecen sistemas reductores como los siguientes: $\text{NaBH}_4\text{-LiCl-Amberlita 15(H}^+)$,⁹⁸ $\text{NaBH}_4\text{-ZrCl}_4$.⁹⁹ y $\text{NaBH}_3\text{CN-TiCl}_3$.¹⁰⁰ Así mismo, se reporta el uso de LiAlH_4 ,^{101,102} e incluso boranos quirales^{103,104} con buenas enantioselectividades. Como se puede notar, son varios los agentes reductores que podrían ser explorados para la preparación de las diaminas, no obstante, la mayoría de los mencionados no se encuentran disponibles en el laboratorio, además, cada metodología podría presentar ciertas limitaciones frente al sustrato aquí estudiado.

El mecanismo que se muestra en el esquema 28, para la reducción del diazaespiro estudiado, se planteó teniendo en cuenta la reacción de reducción de ésteres con Na:EtOH absoluto, conocida como la reacción de Bouveault-Blanc.⁹⁷ El sodio metálico transfiere un electrón a la vez, para generar las especies intermediarias aniónicas radicalarias, cuya fuente de protones es el EtOH absoluto, que además es el disolvente. Así mismo, Breitenmoser *et al.* reportan un mecanismo similar para la reducción de una monooxima en condiciones similares.¹⁰⁵ El bajo rendimiento de la sal diamina (**±**)-**99**, quizás responda a la generación de subproductos radicalarios que se generan como resultado de las condiciones de reacción. Así mismo, se prevé su eliminación con el proceso de extracción y lavado del compuesto final



Esquema 28. Mecanismo propuesto para la reducción del diazaespiro **6**, con Na:EtOH. Adaptado de Breitenmoser.

De acuerdo con el proceso de reducción utilizado mediante la mezcla Na/EtOH se esperaba obtener el racemato en forma de sal de la DFEDA, en sus formas *cis* y *trans*-diamina, siendo esta última, aquella que presenta actividad óptica y la cual era de interés en la presente investigación. La forma *trans*-diamina, comprende el par enantiomérico *1R,2R/1S,2S*, el cual se pretendía separarlo mediante un proceso de resolución (cristalización fraccionada) utilizando las formas enantiopuras del ácido mandélico.^{1,53} desafortunadamente, dicho proceso de resolución no se pudo llevar a cabo, debido a los bajos rendimientos obtenidos en la etapa 4. Por la misma razón no fue posible obtener los nitro- y cloroderivados de la sal de DFEDA ya que no se tenía la cantidad apropiada para llevar a cabo las reacciones de derivatización respectivas.

5.4.2. Caracterización de (\pm)-99

5.4.2.1. Caracterización física

Las sales orgánicas, se caracterizan por tener puntos de fusión mayores a 200 °C, ¹ como se puede ver en la tabla 26, esto se cumple para la sal obtenida, cuyo punto de fusión no puede ser comparado porque no se encontraron reportes de ello. Además, se verificó mediante prueba de solubilidad cuantitativa, que el compuesto es soluble en disolventes con índice de polaridad (IP) alto, entre 6.6 y 9.0, encontrando que el compuesto es altamente polar.

Tabla 26. Propiedades físicas del producto (\pm)-99

PROPIEDAD	(\pm)-99	
Aspecto	Cristalino blanco	
Punto de fusión (°C)	274.3-275.9 (No hay reporte)	
Solubilidad	Disolvente (IP)	Cuantitativa g/mL (*)
	<i>i</i> -Octano (-0.4)	0.000 (I)
	CHCl ₃ (3.4)	0.000 (I)
	AcOEt (4.3)	0.032 (PS)
	MetOH (6.6)	0.189 (MS)
	H ₂ O (9.0)	0.248 (S)

IP = Índice de Polaridad. (*) I: insoluble, S: soluble, MS: medianamente soluble PS: parcialmente soluble.

5.4.2.2. Caracterización espectroscópica

5.4.2.2.1. Espectro IR

El principal indicio de la obtención de la sal de diamina (\pm)-99, precisamente, es la presencia de una banda de absorción amplia e intensa perteneciente a las vibraciones de alargamiento del enlace N-H (3000-2800 cm⁻¹), el cual proviene del alargamiento asimétrico y simétrico del grupo amino protonado (-NH₃⁺). Por otro lado, las vibraciones de flexión tanto asimétrica como simétrica del enlace N-H (NH₃⁺) absorbe cerca de 1550-1504 cm⁻¹. ^{1,106}, Cabe señalar que las anteriores bandas características para las sales de aminas primarias están sujetas a desplazamientos por la influencia del contra ión, esto es corroborado con los espectro IR (KBr) de los enantiómeros de DFEDA·2HBr (**97a y b**), compuesto sintetizado y caracterizado por Cortés (2015) ¹ y Gurrute (2018), ⁵³ el cual presenta las mismas bandas de absorción del producto (\pm)-99, solo que un poco más desplazada, debido al contra ión. Los espectros y la respectiva asignación de las

señales más representativas se muestran en la figura 37 y tabla 27. Al llevarse a cabo la formación de la sal diamina (\pm)-99 se desaparecieron la mayoría de las bandas provenientes del diazaespiro **6**.

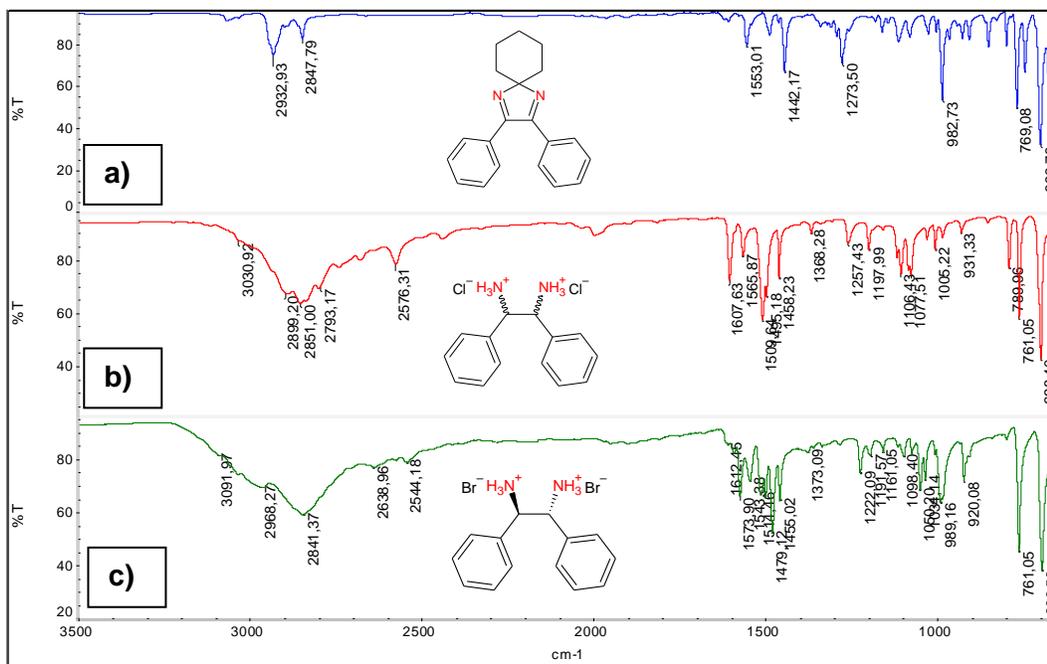


Figura 37. Espectro IR-ATR de: a) Diazaespiro **6**, b) sal diamina (\pm)-99, c) DFEDA·2HBr (+)-97

Tabla 27. Asignación de las principales bandas de las sales de diamina (\pm)-99 y (+)-97, mediante ATR.

Sal de diamina, (\pm)-99 ν (cm ⁻¹)	DFEDA·2HBr, (+)-97 ν (cm ⁻¹)	Asignación
2600-3150	2650-3230	St _(N-H) -NH ₃ ⁺
2576	2544	St _(C-H) alquilo
1607, 1565	1612, 1574	Fx _(N-H) a y s
1518, 1458	1514, 1455	St _(C-C) arilo
		Fx _(C-H) arilo fp.
761, 698	761, 694	Característico de anillo monosustituido

St: estiramiento, a: asimétrico, s: simétrico, fp: fuera del plano

5.4.2.2.2. Espectro UV-Vis

En la sal de diamina (\pm)-99, los únicos cromóforos responsables de las bandas de absorción son los anillos aromáticos. Así que todas las bandas corresponderán a

las transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$. Las dos bandas que se observan en la figura 38, absorben a longitudes de onda de 221 y 261 nm. Cabe mencionar que, aunque no hay datos de la DFEDA-2HCl, para comparar con el compuesto (\pm)-99, se puede apreciar su resultado, con los datos que reportan Cortés ¹ y Gurrute ⁵³ para DFEDA-2HBr, siendo valores muy cercanos ya que ambos compuestos tienen la misma estructura solo que difieren en el contra ión, las longitudes de onda de máxima absorción para DFEDA-2HBr (+)-97, fueron de 215 y 264 nm. Estos resultados en ambos compuestos se encuentran desplazados a una longitud de onda mayor (efecto batocrómico), debido a los efectos del disolvente (MeOH) y a la presencia de los halógenos que poseen una gran densidad electrónica, Br para (+)-97 y Cl para (\pm)-99.

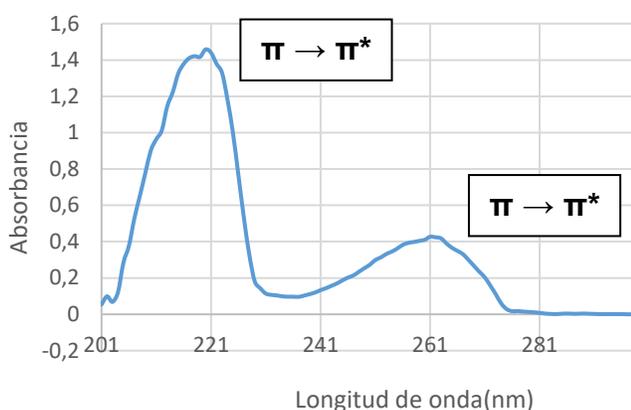


Figura 38. Espectro de absorción UV de la sal de diamina (\pm)-99 (Metanol).

5.4.2.2.3. Espectro RMN ^1H y ^{13}C

En la figura 39a, se observan tres señales de protones, de las cuales dos corresponden a los protones de los anillos aromáticos (7.82-7.91 y 7.60-7.80 ppm, respectivamente), los cuales se encuentran desplazados a campo bajo por la proximidad que tienen a los grupos aminos protonados y a su correspondiente ión cloruro (NH_3^+Cl^-). Además, se observa una señal de protones de carbonos alifáticos (~4.95 ppm), que corresponde al carbono metino (-CH-), igualmente se encuentra un poco desplazada a campo bajo, debido a la explicación anterior. Estas señales muestran, tanto el número de protones, el cual fue posible determinar mediante la integración y la interacción que tienen estos, con los protones vecinos es decir su multiplicidad. En el espectro de RMN- ^{13}C , aparecen las cinco señales esperadas, las primeras cuatro señales pertenecen a los carbonos de la región aromática (127.94-131.28 ppm) y la otra señal pertenece al carbono metino alifático (58.1 ppm), presente en la molécula. (ver figura 39b). El análisis respectivo de los espectros de RMN unidimensionales, se observan en la tabla 28. La asignación de

señales tanto de protón como de carbono, se realizaron de forma global teniendo en cuenta los estudios realizados por Cortés ¹ y Gurrute ⁵³ para el compuesto DFEDA-2HBr, **(+)-97**, ya que estructuralmente son muy parecidos y no se encontró reporte de caracterización para la sal DFEDA-2HCl, **(±)-99**. Las señales reportadas por dichos autores son similares a las obtenidas en esta investigación, existiendo una pequeña variación con respecto a los desplazamientos de los protones y carbonos respectivos, lo cual se entiende debido a la diferencia del contra ión.

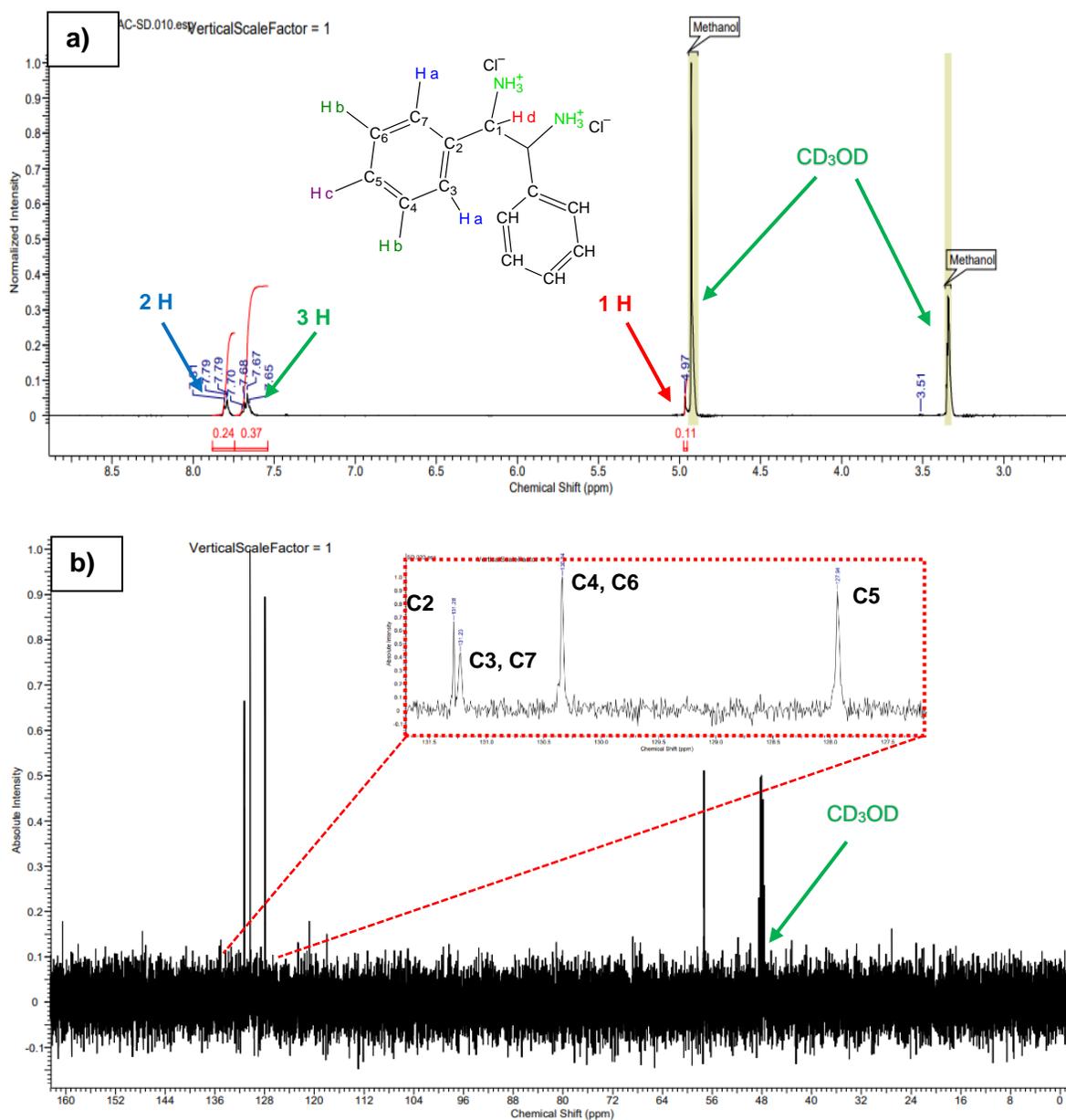


Figura 39. Espectros de **(±)-99** (CD₃OD, 400 MHz): a) RMN-¹H. b) RMN-¹³C

Tabla 28. Asignación de las señales en RMN-¹H y RMN-¹³C de (±)-**99**

DESPLAZAMIENTO (δ , ppm)	N°	ASIGNACIÓN
7.82-7.91 (d)	2	Ha
7.60-7.80 (m)	3	Hb, Hc
4.95 (s)	1	Hd
131.28	---	C2
131.23	---	C3, C7
130.34	---	C4, C6
127.94	---	C5
58.00	---	C1

d: doblete, m: multiplete, s: singulete

5.4.2.3. Separación e identificación por CG-EM

En la figura 40a, se muestra el cromatograma del compuesto sintetizado (±)-**99**, donde se observan dos señales, con tiempos de retención de 13.80 y 14.33 min, los cuales fueron codificados como fracción A y B, respectivamente. Siendo estos dos analitos menos afines a la fase estacionaria que el compuesto **6** (18.64 min), debido a su alta polaridad de acuerdo con su solubilidad (ver tabla 26). Los analitos del producto (±)-**99**, muestran los correspondientes iones moleculares con una baja intensidad, siendo tanto para la fracción A (ver figura 40b) como B (ver figura 40c) de 212 *m/z* (4%). Así, dichas especies posiblemente sufran la escisión del enlace C-C central, los cuales permiten la formación de las diferentes especies mostradas en el esquema 29. No se encontró reporte alguno, de las señales de los iones moleculares del producto del compuesto (±)-**99**. Cabe resaltar que las dos fracciones A y B, presentan los mismos picos de fraccionamientos (*m/z*), los cuales difieren en los porcentajes, siendo para el fragmento A, el pico base de 44 *m/z* (ver figura 40b), en cambio para B (ver figura 40c), es de 106 *m/z*. Teniendo en cuenta, estos valores del compuesto obtenido como (±)-**99**, se deduce que presenta una mezcla de analitos, los cuales de acuerdo a su tiempos de retención y a su concentración, posiblemente sean los isómeros, *meso* y *trans* de la DFEDA·2HCl. De acuerdo, con lo reportado por Cortés, ¹ los isómeros *trans*- son más afines a fases estacionarias apolares (ver figura 40a), por ende B, es el producto mayoritario en su forma *trans*-.

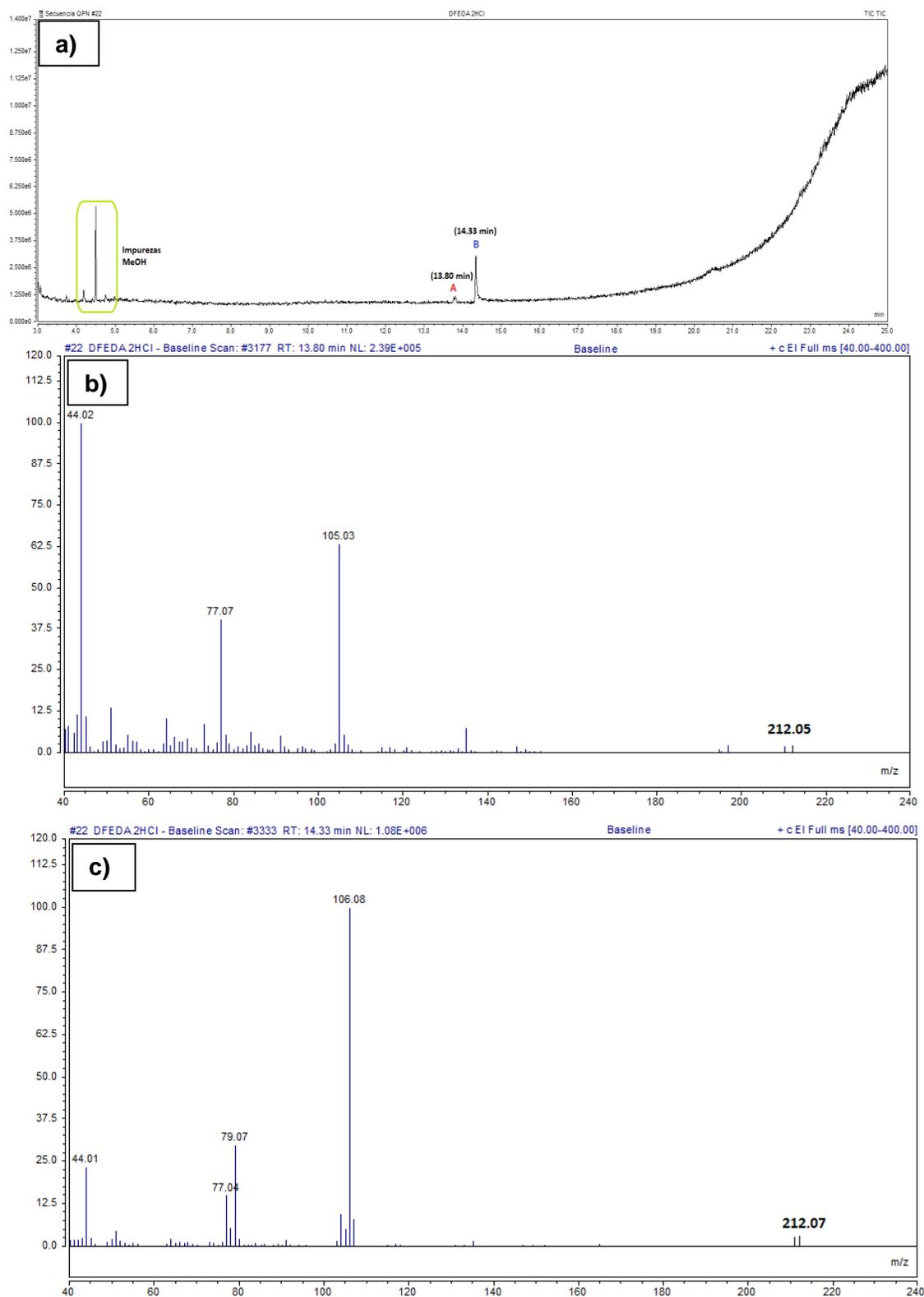
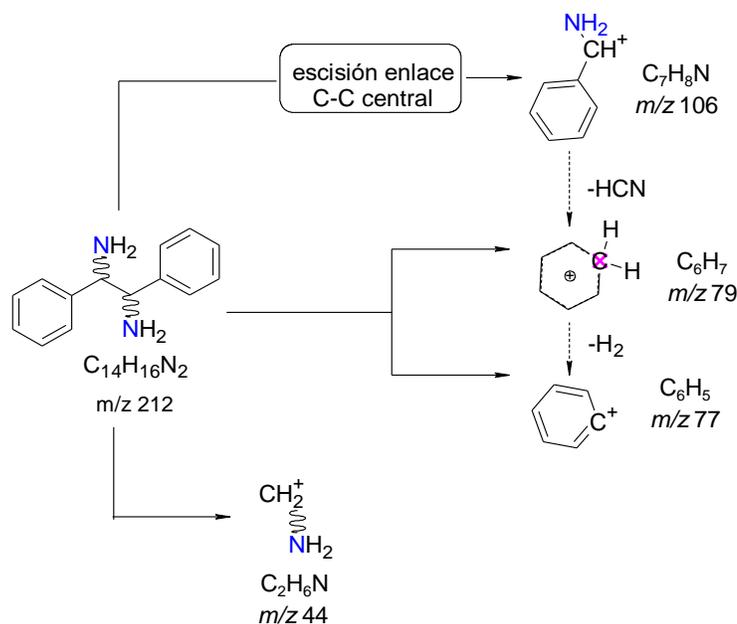


Figura 40. CG-EM: a) Cromatograma de la sal diamina (\pm)-99, disuelto en MeOH. b) Espectro de masa de fracción A. c) Espectro de masa de fracción B.



Esquema 29. Propuesta de fragmentación de (\pm) -99

Teniendo en cuenta, que no se encontraron reportes con este tipo de ionización, para el compuesto (\pm) -99, se decidió tomar como referencia la (R,R) -DFEDA·2HBr, $(+)$ -97, compuesto que ha sido sintetizado y debidamente caracterizado en el grupo Q.P.N, ^{1,53} de la Universidad del Cauca. En el cromatograma del compuesto $(+)$ -97 (ver figura 49, anexo 4), se muestra que también hay la existencia de dos analitos con tiempos de retención cercanos entre sí, uno de 13.79 min y el otro de 14.23 min, siendo el de mayor tiempo de retención el que presenta mayor concentración, obteniendo un resultado similar como en el caso del cromatograma de (\pm) -99 (ver figura 40a), siendo un poco diferente debido al desplazamiento que presentan de acuerdo a sus tiempos de retención, hecho que se explica posiblemente a su polaridad. Los espectros de masas de los analitos A y B (ver figura 50, anexo 4), no solo presentan los mismos picos de fragmentación sino también la abundancia respectiva, corroborando que el compuesto formado es la DFEDA, sin tener en cuenta su contra ión. Por otro lado, de acuerdo, con los cromatogramas de los compuestos (\pm) -99 y $(+)$ -97 (ver figura 40a y 49, respectivamente), se podría decir que la síntesis de la DFEDA·2HCl mediante el proceso de reducción, produce los isómeros meso (*cis*-) y *dl* (*trans*-) en diferente proporción, ya que, de acuerdo con las áreas respectivas, el analito B es casi cuatro veces mayor que A.

Debido, a que en el espectro de masas de ninguna de las dos sales de DFEDA ($(+)$ -97 y (\pm) -99, respectivamente) no se observó el pico respectivo de fragmentación de

los halógenos presentes, se decidió determinar en estado sólido, el espectro de masas (EM-sonda) del clorhidrato de etilendiamina, utilizado como patrón, obteniendo que el espectro de masas no muestra la señal respectiva del halógeno, esto posiblemente se deba a la fuente de ionización (impacto electrónico) ya que es una energía muy fuerte, provocando el no reconocimiento de este átomo mediante esta técnica. (ver figura 48, anexo 4).

6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1. CONCLUSIONES

Este trabajo de síntesis fue realizado en 4 etapas, obteniendo productos intermedios como Benzoina (**98a**), Bencilo (**12**), Diazaespiro (**6**) y finalmente DFEDA·2HCl (**(±)-99**), los cuales fueron caracterizados mediante propiedades físicas (apariencia, punto de fusión y solubilidad); además, de ser elucidadas sus estructuras, mediante técnicas analíticas como UV, IR-ATR, RMN (unidimensionales: ^1H , ^{13}C y DEPT 135 y bidimensionales: COSY, HMQC y HMBC) y CG-EM .

La síntesis de Benzoina (etapa 1), se optimizó mediante el método de superficie de respuesta, donde el análisis de varianza (ANOVA) mostró que tanto la variable de cantidad de cianuro como el tiempo de reacción, además de la relación entre las dos, presentan un efecto significativo sobre la variable de respuesta (% rendimiento), obteniendo un porcentaje de rendimiento del $82.3\% \pm 1.3$ (CV: 1.7%) cuando se utilizan 0.012 g de cianuro en 30 min de reacción. La gran ventaja de este resultado con respecto a otros estudios realizados es la disminución de la cantidad de cianuro, el cual es considerado como tóxico. Por otro lado, aunque la síntesis de benzoina asistida por microondas es buena, no es muy eficiente comparado a la convencional ya que, en 20 min de reacción y al aplicar una potencia de 140 W, se obtiene un rendimiento máximo del $72.3\% \pm 2.1$ (CV: 2.9%), hecho que posiblemente se deba al sobrecalentamiento del sistema provocando la hidrólisis del producto formado.

La síntesis de nitro y cloro-derivados de benzoina, mediante condensación benzoinica utilizando cianuro como catalizador, no es muy efectiva; ya que los rendimientos de estos compuestos no superaron el 3.0%, esto posiblemente se deba a que los sustituyentes (NO_2^- y Cl^-) del anillo aromático del benzaldehído al ser electroatrayentes produzca pérdida de la capacidad nucleofílica del intermediario anionico formado, por lo cual es poco posible la formación del enlace C-C.

La síntesis de Bencilo (etapa 2), se realizó mediante tres metodologías de calentamiento diferentes: convencional (118 °C, 150 min), microondas multimodo (210 W, 65 min) y microondas monomodo (211 W, 20 min), obteniendo rendimientos similares cercanos al 99.3%. La diferencia entre ellos es que, al utilizar microondas

no solo disminuyen los tiempos de reacción sino también el error del sistema, puesto que la reproducibilidad de la técnica es alta, siendo mucho más eficiente al utilizar el horno microondas monomodo, con el cual se obtiene un rendimiento del $99.5\% \pm 0.3$ (CV: 0.3%) en 20 min de reacción, obteniendo excelentes resultados sobre todo en la disminución del tiempo de reacción, al compararlos con la síntesis de bencilo, reportado por varios investigadores.

La RMC de Diazaespiro (etapa 3), se realizó mediante tres metodologías de calentamiento diferentes: convencional ($118\text{ }^{\circ}\text{C}$, 90 min), microondas multimodo (210 W, 60 min) y microondas monomodo (211 W, 20 min), obteniendo rendimientos similares cercanos al 99.5%. siendo mucho más eficiente al utilizar el horno microondas monomodo, con el cual se obtiene un rendimiento del $99.0\% \pm 0.5$ (CV: 0.5%) en 20 min de reacción, obteniendo excelentes resultados sobre todo en la disminución del tiempo de reacción, al compararlos con la síntesis de diazaespiro, reportado por varios investigadores.

La síntesis de DFEDA·2HCl (etapa 4), mediante calentamiento convencional, no fue eficiente, puesto que el mayor rendimiento obtenido fue del $14.2\% \pm 0.3$ (CV: 0.3%) en 2 h de reacción ($78\text{ }^{\circ}\text{C}$). Esta metodología de reducción no es adecuada para llevar a cabo la generación de la diamina cíclica espiro a partir del diazaespiro. Debido, a que no se encontró reporte de la sal sintetizada. Por ende, esta fue comparada frente a los resultados de caracterización, obtenidos por Cortés (2015) y Gurrute (2018) de *R,R*-(+)-DFEDA·2HBr, encontrando que existe ciertas similitudes tanto en el IR, UV, RMN,CG-EM. Mediante cromatografía de gases, se confirmó la presencia de los isómeros *meso/dl* de la sal, debido a los dos picos que se observaban, los cuales presentaron las mismas señales de relación carga masa, pero con abundancias diferentes, esto se debe a la estabilidad de los iones formados.

De forma general, se tiene que la síntesis asistida por microondas es mucho más eficiente que la síntesis convencional, ya que se evidenció con los resultados de las 3 primeras etapas, que se lleva a cabo la conversión de los compuestos de interés, en un tiempo corto de reacción, además que se logró disminuir las cantidades de disolvente utilizado, a casi más de la mitad de lo que se usa normalmente mediante calentamiento convencional.

La obtención de los enantiómeros de DFEDA·2HCl y sus respectivos nitro y cloro-derivados, no fue posible, debido a los bajos rendimientos obtenidos de la *meso/dl*-DFEDA·2HCl.

6.2. RECOMENDACIONES

En la primera etapa de reacción (condensación benzoinica), se debe buscar alternativas en la síntesis de benzoina y derivados, para evitar el uso de cianuro como catalizador. Así mismo, llevar a cabo la síntesis asistida por un reactor microondas (monomodo), para garantizar la reproducibilidad del método.

En la cuarta etapa de reacción (reducción de iminas), se debe estudiar de forma más detallada, diferentes procesos o métodos de reducción más especializados, variando los catalizadores de reacción, ya sean estos homogéneo o heterogéneo, para aumentar la eficiencia del método con respecto a la estereoselectividad.

Una vez, encontrado un método eficiente para la reducción de grupos iminos, llevar a cabo el estudio de resolución de mezcla racémica, utilizando ácido mandélico, a su vez realizar las derivatizaciones respectiva para la obtención de varios compuestos quirales.

Con los productos obtenidos en este trabajo de investigación (Benzoina, Bencilo, Diazaespiro y DFEDA·2HCl), se debe llevar a cabo la generación de nuevos proyectos, ya que la aplicación de cada uno de ellos es muy amplia.

Llevar a cabo la síntesis de derivados de DEFDA·2HCl con sustituyentes activadores, para verificar la incidencia de este, en cada paso sintético.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Cortés Mitte JA. 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. 2015.
2. Pellissier H. Use of chiral sulfoxides in asymmetric synthesis. *Tetrahedron*. 2006;62(24):5559-5601. doi:<https://doi.org/10.1016/j.tet.2006.03.093>
3. Berger G, Gelbcke M, Cauët E, Luhmer M, Nève J, Dufrasne F. Synthesis of ¹⁵N-labeled vicinal diamines through *N*-activated chiral aziridines: tools for the NMR study of platinum-based anticancer compounds. *Tetrahedron Lett*. 2013;54(6):545-548. doi:<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.11.079>
4. Su Q-B, He F, Wang X-D, et al. Biotransformation and pharmacokinetics of the novel anticancer drug, SYUIQ-5, in the rat. *Invest New Drugs*. 2007;26(2):119-137. doi:[sci-hub.tw/10.1007/s10637-007-9089-9](https://doi.org/10.1007/s10637-007-9089-9).
5. He J, Wang QK, Li XJ, Pu SP. Synthesis, Characterization and Antitumor Activities of *Cis*-Chlorogenic Acid[(1*R*,2*R*)-1,2-Cyclohexanediamine] Platinum(II). *Adv Mater Res*. 2014;884-885:593-597. doi:[10.4028/www.scientific.net/AMR.884-885.593](https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/AMR.884-885.593)
6. Affani R, Pélissier F, Aubertin A-M, Dugat D. Bis-14-membered ring diketal diamines: Synthesis and evaluation of their anti-HIV and anti-tumoral activities. *Eur J Med Chem*. 2009;44(8):3138-3146. doi:[10.1016/j.ejmech.2009.03.008](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2009.03.008)
7. Rusconi S, Cicero M Lo, Viganò O, et al. New Macrocyclic Amines Showing Activity as HIV Entry Inhibitors Against Wild Type and Multi-Drug Resistant Viruses. *Molecules*. 2009;14(5):1927-1937. doi:[10.3390/molecules14051927](https://doi.org/10.3390/molecules14051927)
8. Sokolova AS, Yarovaya OI, Shernyukov A V, et al. New quaternary ammonium camphor derivatives and their antiviral activity, genotoxic effects and cytotoxicity. *Bioorg Med Chem*. 2013;21(21):6690-6698. doi:[10.1016/j.bmc.2013.08.014](https://doi.org/10.1016/j.bmc.2013.08.014)
9. Ghosh M, Fleck M, Mahanti B, Ghosh A, Pilet G, Bandyopadhyay D. Syntheses, crystal structures, and antibacterial activities of manganese(III), nickel(II), and copper(II) complexes containing a tetradentate Schiff base. *J Coord Chem*. 2012;65(22):3884-3894. doi:[10.1080/00958972.2012.727990](https://doi.org/10.1080/00958972.2012.727990)
10. Sang Y, Li X, Xiao W. Synthesis and crystal structures of *N,N'*-bis(5-fluoro-2-hydroxybenzylidene)ethane-1,2-diamine and its dinuclear manganese(III) complex with antibacterial activities. *J Coord Chem*. 2013;66(22):4015-4022. doi:[10.1080/00958972.2013.859253](https://doi.org/10.1080/00958972.2013.859253)
11. Li W, Ding B, Sun H, Wang X, You Z. Synthesis, Crystal Structures, and Preliminary Antibacterial Activities of Zinc(II) Complexes With a Tetradentate Schiff Base *N,N'*-Bis(1-pyridin-2-ylethylidene)propane-1,2-diamine. *Synth React Inorganic, Met Nano-Metal Chem*. 2012;42(5):666-670. doi:[10.1080/15533174.2011.615042](https://doi.org/10.1080/15533174.2011.615042)

12. Köhn U, Schramm A, Kloß F, Görls H, Arnold E, Anders E. Synthesis and characterization of chiral 1,2-diamines from 5-oxo-pyrrolidine-(S)-2-carboxylic acid. *Tetrahedron: Asymmetry*. 2007;18(14):1735-1741. doi:10.1016/j.tetasy.2007.07.012
13. Moussa IA, Banister SD, Manoli M, et al. Exploration of ring size in a series of cyclic vicinal diamines with σ_1 receptor affinity. *Bioorg Med Chem Lett*. 2012;22(17):5493-5497. doi:10.1016/j.bmcl.2012.07.026
14. Onajole OK, Coovadia Y, Kruger HG, Maguire GEM, Pillay M, Govender T. Novel polycyclic 'cage'-1,2-diamines as potential anti-tuberculosis agents. *Eur J Med Chem*. 2012;54:1-9. doi:10.1016/j.ejmech.2012.03.041
15. Stavrov G, Valcheva V, Philipova I, Doytchinova I. Novel camphane-based anti-tuberculosis agents with nanomolar activity. *Eur J Med Chem*. 2013;70:372-379. doi:10.1016/j.ejmech.2013.10.015
16. Meng Q, Luo H, Chen Y, Wang T, Yao Q. Synthesis of novel [1,2]-diamines with antituberculosis activity. *Bioorganic Med Chem Lett*. 2009;19(18):5372-5375. doi:10.1016/j.bmcl.2009.07.126
17. Cai J, Liu L, Hong KH, et al. Discovery of phenoxybutanoic acid derivatives as potent endothelin antagonists with antihypertensive activity. *Bioorg Med Chem*. 2015;23(4):657-667. doi:10.1016/j.bmc.2015.01.003
18. Jain KS, Bariwal JB, Kathiravan MK, et al. Recent advances in selective α_1 -adrenoreceptor antagonists as antihypertensive agents. *Bioorg Med Chem*. 2008;16(9):4759-4800. doi:10.1016/j.bmc.2008.02.091
19. Lucet D, Le Gall T, Mioskowski C. The Chemistry of Vicinal Diamines. *Angew Chemie Int Ed*. 1998;37(19):2580-2627. doi:10.1002/(SICI)1521-3773(19981016)37:19<2580::AID-ANIE2580>3.0.CO;2-L
20. Crecente Campo J. Síntesis orgánica asistida por microondas. Obtención de enol carbamatos, tetrahidroisoquinolinas, benzoazepinas, tiazolinas, sulfuros de fosfoles, isoflavonas, arilcumarinas, cumarinocumarinas y núcleos de dendrímeros. Aplicaciones. 2009.
21. Vasanthakumar GR, Bhor VM, Surolia A. Hydrolysis of Cyclic Ureas under Microwave Irradiation: Synthesis and Characterization of 7,8-Diaminopelargonic Acid. *Synth Commun*. 2007;37(16):2633-2639. doi:10.1080/00397910701464951
22. Gediz Erturk A, Bekdemir Y. Microwave-Assisted Synthesis of Some Substituted Sulfamides. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat Elem*. 2014;189(2):285-292. doi:10.1080/10426507.2013.819868
23. France S, Guerin DJ, Miller SJ, Lectka T. Nucleophilic Chiral Amines as Catalysts in Asymmetric Synthesis. *Chem Rev*. 2003;103(8):2985-3012. doi:10.1021/cr020061a
24. Corey EJ, Lee D-H, Sarshar S. Convenient routes to symmetrical benzils and chiral 1,2-diaryl-1,2-diaminoethanes, useful controllers and probes for enantioselective synthesis. *Tetrahedron: Asymmetry*. 1995;6(1):3-6. doi:10.1016/0957-4166(94)00336-A
25. Braddock DC, Hermitage SA, Redmond JM, White AJP. Fractional crystallisation of (\pm)-iso-amarine with mandelic acid: convenient access to

- (*R,R*)- and (*S,S*)-1,2-diamino-1,2-diphenylethanes. *Tetrahedron: Asymmetry*. 2006;17(20):2935-2937. doi:10.1016/j.tetasy.2006.10.044
26. Braddock DC, Redmond JM, Hermitage SA, White AJP. A Convenient Preparation of Enantiomerically Pure (+)-(*1R,2R*)- and (-)-(*1S,2S*)-1,2-Diamino-1,2-diphenylethanes. *Adv Synth Catal*. 2006;348(7-8):911-916. doi:10.1002/adsc.200505440
 27. Kim H, Nguyen Y, Yen CP-H, et al. Stereospecific Synthesis of C₂ Symmetric Diamines from the Mother Diamine by Resonance-Assisted Hydrogen-Bond Directed Diaza-Cope Rearrangement. *J Am Chem Soc*. 2008;130(36):12184-12191. doi:10.1021/ja803951u
 28. Aspinall HC, Greeves N, Hin SLF. A new Yb³⁺-catalyzed pinacol and imine-coupling reaction. *Tetrahedron Lett*. 2010;51(12):1558-1561. doi:10.1016/j.tetlet.2010.01.057
 29. Yang Q, Chang J, Song J, Qian M-T, Yu J-M, Sun X. Synthesis and in vitro antitumor activity of novel iridium(III) complexes with enantiopure C₂-symmetrical vicinal diamine ligands. *Bioorg Med Chem Lett*. 2013;23(16):4602-4607. doi:10.1016/j.bmcl.2013.06.024
 30. Schüttler C, Li-Böhmer Z, Harms K, von Zezschwitz P. Enantioselective Synthesis of 3,4-Disubstituted *cis* - and *trans* -1,2,5-Thiadiazolidine-1,1-dioxides as Precursors for Chiral 1,2-Diamines. *Org Lett*. 2013;15(4):800-803. doi:10.1021/ol3034753
 31. Vara BA, Mayasundari A, Tellis JC, et al. Organocatalytic, diastereo- and enantioselective synthesis of nonsymmetric *cis* -stilbene diamines: A platform for the preparation of single-enantiomer *cis* -imidazolines for protein-protein inhibition. *J Org Chem*. 2014;79(15):6913-6938. doi:10.1021/jo501003r
 32. Wang C-C, Tang Y, Pan Y-H, Yang J, Zhang Y-M. A novel one-pot synthesis of vicinal diamines with benzaldehyde and aniline derivatives mediated by BiCl₃/Zn. *Tetrahedron Lett*. 2015;56(22):2863-2866. doi:10.1016/j.tetlet.2015.04.067
 33. Kotoni D, Villani C, Bell DS, Capitani D, Campiglia P, Gasparrini F. Bidentate urea-based chiral selectors for enantioselective high performance liquid chromatography: Synthesis and evaluation of "Crab-like" stationary phases. *J Chromatogr A*. 2013;1297:157-167. doi:10.1016/j.chroma.2013.04.083
 34. Rong Z-Q, Jia M-Q, You S-L. (*1R,2R*)-DPEN-derived triazolium salts for enantioselective oxodiene Diels–Alder reactions. *Tetrahedron*. 2011;67(48):9329-9333. doi:10.1016/j.tet.2011.09.129
 35. Qi X, Tian J, Li Y, Chen L, Yan X. (*1R,2R*)-(+)-1,2-DPEN-modified Wang resin: An efficient catalyst for the asymmetric Michael addition of acetone to β-nitroolefins. *Catal Commun*. 2015;71:70-73. doi:10.1016/j.catcom.2015.08.020
 36. Yang H-M, Li L, Jiang K-Z, Jiang J-X, Lai G-Q, Xu L-W. Highly enantioselective synthesis of warfarin and its analogs by means of cooperative LiClO₄/DPEN-catalyzed Michael reaction: enantioselectivity enhancement and mechanism. *Tetrahedron*. 2010;66(51):9708-9713. doi:10.1016/j.tet.2010.10.032
 37. Tang Y, Li X, Lian C, Zhu J, Deng J. Synthesis of a water-soluble cationic

- chiral diamine ligand bearing a diguanidinium and application in asymmetric transfer hydrogenation. *Tetrahedron: Asymmetry*. 2011;22(14-15):1530-1535. doi:10.1016/j.tetasy.2011.08.012
38. Luo Z, Qin F, Yan S, Li X. An efficient and promising method to prepare Ladostigil (TV3326) via asymmetric transfer hydrogenation catalyzed by Ru–Cs-DPEN in an HCOONa–H₂O–surfactant system. *Tetrahedron: Asymmetry*. 2012;23(5):333-338. doi:10.1016/j.tetasy.2012.02.022
 39. Yazicioğlu EY, Tanyeli C. A method for the synthesis of pyridine-based C₂-symmetrical chiral nucleophilic organocatalysts via Pd-catalyzed coupling. *Tetrahedron: Asymmetry*. 2012;23(24):1694-1699. doi:10.1016/j.tetasy.2012.11.007
 40. Podolean I, Hardacre C, Goodrich P, et al. Chiral supported ionic liquid phase (CSILP) catalysts for greener asymmetric hydrogenation processes. *Catal Today*. 2013;200(1):63-73. doi:10.1016/j.cattod.2012.06.020
 41. Sun Q, Jin Y, Zhu L, Wang L, Meng X, Xiao FS. Superhydrophobic, chiral, and mesoporous TsDPEN copolymer coordinated to ruthenium species as an efficient catalyst for asymmetric transfer hydrogenation. *Nano Today*. 2013;8(4):342-350. doi:10.1016/j.nantod.2013.07.002
 42. Cheng T-Y, Zhuang J-L, Yao H, Zhang H-S, Liu G-H. Immobilization of chiral Rh catalyst on glass and application to asymmetric transfer hydrogenation of aryl ketones in aqueous media. *Chinese Chem Lett*. 2014;25(4):613-616. doi:10.1016/j.ccllet.2014.01.007
 43. Kang G, Lin S, Shiwakoti A, Ni B. Imidazolium ion tethered TsDPENs as efficient water-soluble ligands for rhodium catalyzed asymmetric transfer hydrogenation of aromatic ketones. *Catal Commun*. 2014;57:111-114. doi:10.1016/j.catcom.2014.08.006
 44. Liu J, Ma B, Feng Y, He Y, Fan Q-H. Dendritic [RuCl₂(BINAP)(DPEN)] catalysts with ‘Sandwich’ multi-layer structure for asymmetric hydrogenation of simple aryl ketones. *Inorganica Chim Acta*. 2014;409(PART A):106-111. doi:10.1016/j.ica.2013.05.035
 45. Li X, Ma Y, Xing Z, Tang N, Zhu J, Deng J. The asymmetric addition of malononitrile to α,β -unsaturated ketones catalyzed by RuCl₂[(R,R)-DPEN](PPh₃)₂ as the precatalyst. *Tetrahedron Lett*. 2014;55(29):3868-3872. doi:10.1016/j.tetlet.2014.04.045
 46. Xu K, Kong H, Zu F, Yang L, Wang C. A pair of chiral fluorescent sensors for enantioselective recognition of mandelate in water. *Spectrochim Acta Part A Mol Biomol Spectrosc*. 2014;118:811-815. doi:10.1016/j.saa.2013.09.083
 47. Liu X, Chen C, Xiu Y, et al. Asymmetric transfer hydrogenation of ketones catalyzed by thermoregulated ionic liquid-regulating ruthenium complexes. *Catal Commun*. 2015;67:90-94. doi:10.1016/j.catcom.2015.04.013
 48. Liu M, Zhao Z-P, Chen K-C, Liu W-F. New chiral catalytic membrane reactor created by immobilizing salen-Mn(III) onto APTES modified ceramic membrane and its performances in epoxidation of styrene. *Catal Commun*. 2015;64:70-74. doi:10.1016/j.catcom.2015.01.029
 49. Mestre NC. Diseño y síntesis de ligandos quirales derivados de aminoácidos

- como receptores quirales y su aplicación en organocatálisis. 2013.
50. Carballido Reboredo MR. 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. 2007.
 51. Srimurugan S, Viswanathan B, Varadarajan TK, Varghese B. Microwave assisted cyclocondensation of dialdehydes with chiral diamines forming calixsalen type macrocycles. *Tetrahedron Lett.* 2005;46(18):3151-3155. doi:10.1016/j.tetlet.2005.03.089
 52. Nadir UK, Singh A. Microwave-induced clay-catalyzed ring opening of *N*-tosylaziridines: a green approach to achiral and chiral diamines. *Tetrahedron Lett.* 2005;46(12):2083-2086. doi:10.1016/j.tetlet.2005.01.132
 53. Gurrute Palechor AA. Síntesis enantiomérica de dibromuro de difeniletildiamonio (DFEDA-Br₂) mediante activación por microondas. September 2018.
 54. Steinberg DM, Bursztyn D. Response surface methodology in biotechnology. *Qual Eng.* 2010. doi:10.1080/08982110903510388
 55. Mason RL, Gunst RF, Hess JL. Designs and Analyses for Fitting Response Surfaces. In: *Statistical Design and Analysis of Experiments*. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2003:568-613. doi:10.1002/0471458503.ch17
 56. Sarabia LA, Ortiz MC. Response Surface Methodology. In: *Comprehensive Chemometrics*. Elsevier; 2009:345-390. doi:10.1016/B978-044452701-1.00083-1
 57. Bugaut X. Benzoin and Aza-benzoin. In: *Comprehensive Organic Synthesis*. second. ; 2014:424-470. doi:10.1016/B978-0-08-097742-3.00118-X
 58. He X, Han X, Wang H, Wang B, Wu B. Polysiloxanes-based stationary phases containing methoxy-substituted tetraphenyl-phenyl groups for gas chromatographic separations. *RSC Adv.* 2016;6(80):76514-76523. doi:10.1039/C6RA19537G
 59. Mendes G, Aspesi GH, Arruda ALA, Romanos MT V, Andrade CKZ. In vitro Anti-HMPV Activity of New Synthetic Phenytoin Derivatives. *J Braz Chem Soc.* 2015;27(1):2-9. doi:10.5935/0103-5053.20150234
 60. Abdelazeem AH, El-Saadi MT, Safi El-Din AG, Omar HA, El-Moghazy SM. Design, synthesis and analgesic/anti-inflammatory evaluation of novel diarylthiazole and diarylimidazole derivatives towards selective COX-1 inhibitors with better gastric profile. *Bioorg Med Chem.* 2017;25(2):665-676. doi:10.1016/j.bmc.2016.11.037
 61. Meng J, Gao M, Lv H, Zhang X. Highly Enantioselective Hydrogenation of *o*-Alkoxy Tetrasubstituted Enamides Catalyzed by a Rh/(*R,S*)-JosiPhos Catalyst. *Org Lett.* 2015;17(8):1842-1845. doi:10.1021/acs.orglett.5b00401
 62. Zhou Y, Andreou A, Biktagirov E, Eames J, Wadhawan J. Comparison of Birch with electrochemical reduction of 2,3-diphenyl-1,4-diazaspiro[4.5]deca-1,3-diene. *Electrochem commun.* 2010;12(11):1493-1497. doi:10.1016/j.elecom.2010.08.016
 63. Balgobin SMC, Brookes DJ, Jiang J, Pritchard RG, Wallace TW. Axial

- stereocontrol in tropos dibenz[c,e]azepines: the individual and cooperative effects of alkyl substituents. *Org Biomol Chem.* 2017;15(48):10184-10199. doi:10.1039/C7OB02385E
64. Iwamoto K, Hamaya M, Hashimoto N, Kimura H, Suzuki Y, Sato M. Benzoin reaction in water as an aqueous medium catalyzed by benzimidazolium salt. *Tetrahedron Lett.* 2006;47(40):7175-7177. doi:10.1016/j.tetlet.2006.07.153
65. Yadav GD, Sontakke JB. Optimization of Chiral Resolution of (+/-)-1-Phenylethanol by Statistical Methods. *Int J Chem React Eng.* 2011;9(1). doi:10.1515/1542-6580.2656
66. Celebi N, Yildiz N, Demir AS, Calimli A. Optimization of benzoin synthesis in supercritical carbon dioxide by response surface methodology (RSM). *J Supercrit Fluids.* 2008;47(2):227-232. doi:10.1016/j.supflu.2008.07.022
67. Chan A, Balasubramanian M, Blackledge W, et al. Cobinamide is superior to other treatments in a mouse model of cyanide poisoning. *Clin Toxicol.* 2010;48(7):709-717. doi:10.3109/15563650.2010.505197
68. Marion N, Díez-González S, Nolan SP. N-Heterocyclic Carbenes as Organocatalysts. *Angew Chemie Int Ed.* 2007;46(17):2988-3000. doi:10.1002/anie.200603380
69. Chiarotto I, Feroci M, Orsini M, Feeney MMM, Inesi A. Study on the Reactivity of Aldehydes in Electrolyzed Ionic Liquids: Benzoin Condensation - Volatile Organic Compounds (VOCs) vs. Room Temperature Ionic Liquids (RTILs). *Adv Synth Catal.* 2010;352(18):3287-3292. doi:10.1002/adsc.201000555
70. Schowen RL, Kuebrich JP, Wang M-S, Lupes ME. Mechanism of the benzoin condensation. *J Am Chem Soc.* 1971;93(5):1214-1220. doi:10.1021/ja00734a031
71. Safari J, Zarnegar Z, Ahmadi M, Seyyedi S. An investigation of the catalytic potential of potassium cyanide and imidazolium salts for ultrasound-assisted synthesis of benzoin derivatives. *J Saudi Chem Soc.* 2015;19(6):628-633. doi:10.1016/j.jscs.2012.05.005
72. Bhosale S, Momin A, Gawade R, Puranik V, Kusurkar R. A new synthetic route for 1,2-diketo compounds using unexpected C–C bond cleavage by PCC. *Tetrahedron Lett.* 2012;53(39):5327-5330. doi:10.1016/J.TETLET.2012.07.095
73. Kopylovich MN, Ribeiro APC, Alegria ECBA, Martins NMR, Martins LMDRS, Pombeiro AJL. Catalytic Oxidation of Alcohols. In: ; 2015:91-174. doi:10.1016/bs.adomc.2015.02.004
74. Zarnegar Z, Safari J. Green chemistry-mediated synthesis of benzil by using nano-MgO. *J Exp Nanosci.* 2015;10(9):651-661. doi:10.1080/17458080.2013.869842
75. Chaplin RP, Walpole AS, Zadro S, Vorlow S, Wainwright MS. Nickel and cobalt ion oxidation of benzoin in ethanol and methanol solvents. *J Mol Catal.* 1984;22(3):269-281. doi:10.1016/0304-5102(84)80065-6
76. Ciyabi Hashjin M, Ciyabi R, Baharloui M, Taherizadeh N, Hosseini G. Oxidation of benzoin to benzil in the presence of porphyrin sensitizers by air and sunlight or visible light. *Res Chem Intermed.* 2014;40(8):2811-2822.

- doi:10.1007/s11164-013-1130-3
77. Joo C, Kang S, Kim SM, Han H, Yang JW. Oxidation of benzoin to benzil using sodium hydride. *Tetrahedron Lett.* 2010;51(46):6006-6007. doi:10.1016/j.tetlet.2010.09.028
 78. Depreux P, Bethegnies G, Marcincal-Lefebvre A. Synthesis of benzil from benzoin with copper(II) acetate. *J Chem Educ.* 1988;65(6):553. doi:10.1021/ed065p553
 79. de la Hoz A, Díaz-Ortiz Á, Moreno A. Microwaves in organic synthesis. Thermal and non-thermal microwave effects. *Chem Soc Rev.* 2005;34(2):164-178. doi:10.1039/B411438H
 80. Kappe CO. Controlled Microwave Heating in Modern Organic Synthesis. *Angew Chemie Int Ed.* 2004;43(46):6250-6284. doi:10.1002/anie.200400655
 81. Kappe CO, Dallinger D, Murphree SS. Microwave Theory. In: *Practical Microwave Synthesis for Organic Chemists*. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2009:11-44. doi:10.1002/9783527623907.ch2
 82. Shimakawa Y, Morikawa T, Sakaguchi S. Facile route to benzils from aldehydes via NHC-catalyzed benzoin condensation under metal-free conditions. *Tetrahedron Lett.* 2010;51(13):1786-1789. doi:10.1016/j.tetlet.2010.01.103
 83. Tymonko SA, Nattier BA, Mohan RS. Oxidation of benzoin to benzil using bismuth(III) nitrate-copper(II) acetate. *Tetrahedron Lett.* 1999;40(43):7657-7659. doi:10.1016/S0040-4039(99)01583-X
 84. Weiss M, Appel M. The Catalytic Oxidation of Benzoin to Benzil. *J Am Chem Soc.* 1948;70(11):3666-3667. doi:10.1021/ja01191a036
 85. Dallinger D, Kappe CO. Microwave-Assisted Synthesis in Water as Solvent. *Chem Rev.* 2007;107(6):2563-2591. doi:10.1021/cr0509410
 86. Marshall BA, Waters WA. 309. Oxidations of organic compounds by cupric salts. Part II. The oxidation of benzoin. *J Chem Soc.* 1961:1579. doi:10.1039/jr9610001579
 87. Suthan T, Dhanaraj P V., Rajesh NP, Mahadevan, C. K. Bhagavannarayananac K. Growth and characterization of benzil single crystals using nanotranslation by the modified vertical Bridgman technique. *Cryst Eng Commun.* 2011;13:4018-4024. doi:10.1039/C4CE01846J
 88. Alsalim TA, Hadi JS, Ali ON, Abbo HS, Titinchi SJ. Oxidation of benzoin catalyzed by oxovanadium(IV) schiff base complexes. *Chem Cent J.* 2013;7(1):3. doi:10.1186/1752-153X-7-3
 89. Schmidt B, Krehl S, Hauke S. Assisted Tandem Catalytic Cross Metathesis–Oxidation: In One Flask from Styrenes to 1,2-Diketones and Further to Quinoxalines. *J Org Chem.* 2013;78(11):5427-5435. doi:10.1021/jo4005684
 90. José Climent M, Corma A, Iborra S. Homogeneous and heterogeneous catalysts for multicomponent reactions. *RSC Adv.* 2012;2(1):16-58. doi:10.1039/C1RA00807B
 91. Yu X, Guttenberger N, Fuchs E, Peters M, Weber H, Breinbauer R. Diversity-Oriented Synthesis of a Library of Star-Shaped 2 H -Imidazolines. *ACS Comb Sci.* 2015;17(11):682-690. doi:10.1021/acscombsci.5b00107

92. Boominathan SSK, Chen CY, Huang PJ, Hou RJ, Wang JJ. A sequential one-pot approach to 1,2,4,5-tetrasubstituted-2H-imidazole synthesis from disubstituted alkynes. *New J Chem.* 2015. doi:10.1039/c5nj00959f
93. Shimizu M, Kamei M, Fujisawa T. Stereocontrol in the reduction of 1,2-diimine with an oxazaborolidine catalyst. Highly stereoselective preparation of (*R,R*)-1,2-diphenylethylenediamine. *Tetrahedron Lett.* 1995;36(47):8607-8610. doi:10.1016/0040-4039(95)01825-3
94. Vemula R, Wilde NC, Goreti R, Corey EJ. A New, Short, and Stereocontrolled Synthesis of C₂-Symmetric 1,2-Diamines. *Org Lett.* 2017;19(14):3883-3886. doi:10.1021/acs.orglett.7b01768
95. Wei Y, Wu X, Wang C, Xiao J. Transfer hydrogenation in aqueous media. *Catal Today.* 2015;247:104-116. doi:10.1016/j.cattod.2014.03.066
96. Kashiwagi T, Kotani S, Nakajima M, Sugiura M. Diastereoselective synthesis of 1,3-diamines by a domino reaction of imines, enamines, and trichlorosilane. *Tetrahedron Lett.* 2014;55(11):1924-1926. doi:10.1016/j.tetlet.2014.01.152
97. Bruckner R. Oxidations and Reductions. In: *Advanced Organic Chemistry.* Elsevier; 2002:545-612. doi:10.1016/B978-012138110-3/50017-9
98. Periasamy M, Thirumalaikumar M. Methods of enhancement of reactivity and selectivity of sodium borohydride for applications in organic synthesis. *J Organomet Chem.* 2000;609(1-2):137-151. doi:10.1016/S0022-328X(00)00210-2
99. Yang Y, Liu S, Li J, Tian X, Zhen X, Han J. Convenient Method for Reduction of C-N Double Bonds in Oximes, Imines, and Hydrazones Using Sodium Borohydride–Raney Ni System. *Synth Commun.* 2012;42(17):2540-2554. doi:10.1080/00397911.2011.562063
100. Leeds JP, Kirst HA. A Mild Single-Step Reduction of Oximes to Amines 1. *Synth Commun.* 1988;18(8):777-782. doi:10.1080/00397918808057845
101. Smith DR, Maienthal M, Tipton J. Reduction of oximes with lithium aluminum hydride. *J Org Chem.* 1952;17(2):294-297. doi:10.1021/jo01136a018
102. Walter CR. Preparation of Primary Amines by Reduction of Oximes with Lithium Aluminum Hydride and by the Leuckart Reaction. *J Am Chem Soc.* 1952;74(20):5185-5187. doi:10.1021/ja01140a060
103. Chu Y, Shan Z, Liu D, Sun N. Asymmetric Reduction of Oxime Ethers Promoted by Chiral Spiroborate Esters with an O₃BN Framework. *J Org Chem.* 2006;71(10):3998-4001. doi:10.1021/jo060123n
104. Huang X, Ortiz-Marciales M, Huang K, et al. Asymmetric Synthesis of Primary Amines via the Spiroborate-Catalyzed Borane Reduction of Oxime Ethers. *Org Lett.* 2007;9(9):1793-1795. doi:10.1021/ol0704791
105. Breitenmoser RA, Fink T, Abele S. Safety Assessment for the Scale-up of an Oxime Reduction with Melted Sodium in Standard Pilot-Plant Equipment. *Org Process Res Dev.* 2012;16(12):2008-2014. doi:10.1021/op300101d
106. Silverstein RM, Webster FX, Kiemle DJ. *Spectrometric Identification of Organic Compounds.* Séptima. (John Wiley & Sons I. NY, ed.); 2005.

8. ANEXOS.

8.1. ANEXO 1. ETAPA 1.

8.1.1. Espectros de RMN bidimensional de la hidroxiketona 98a

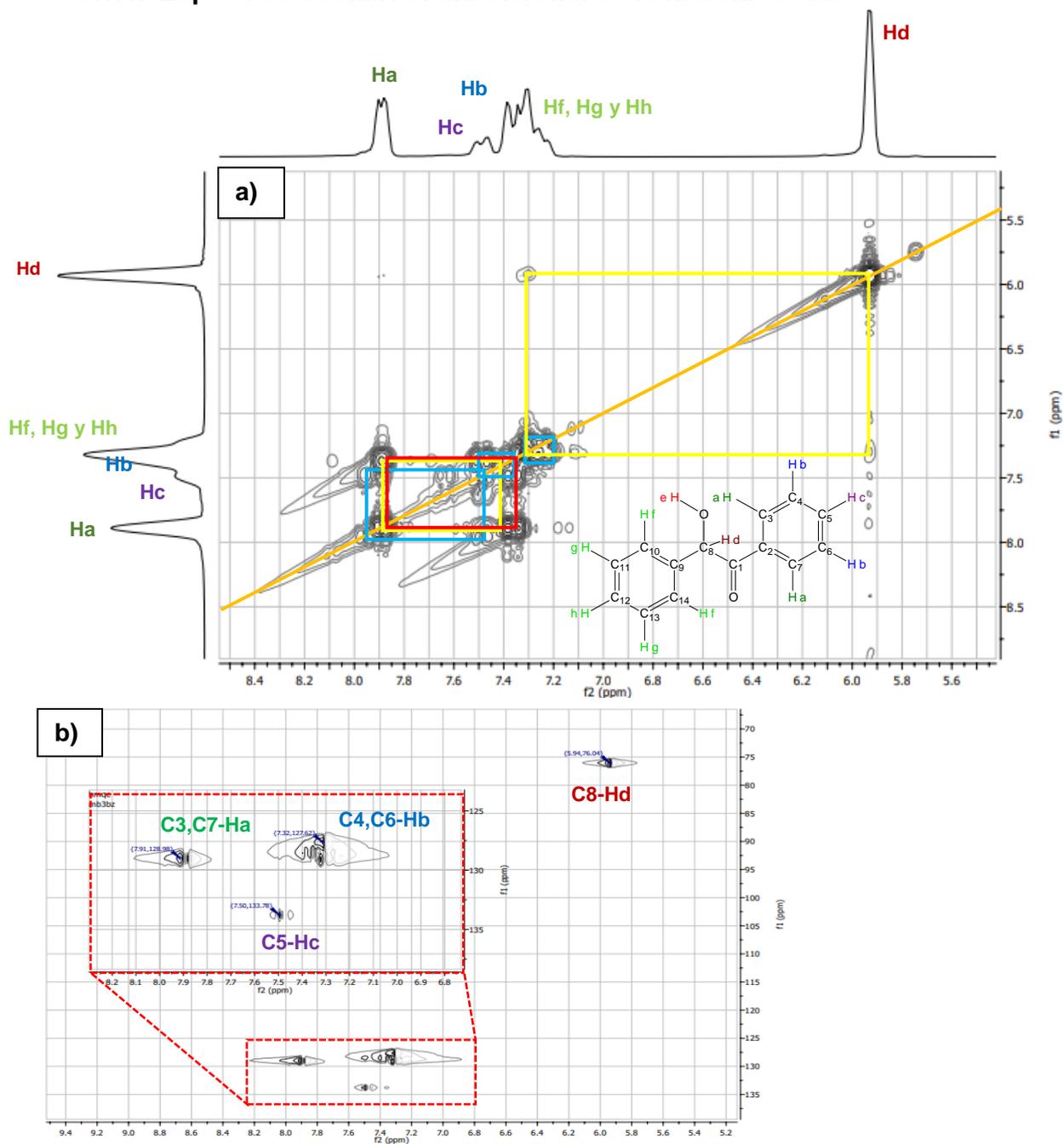


Figura 41. Espectros bidimensionales de **98a** (CDCl_3 , 400 MHz): a) COSY H-H. b) HMQC.

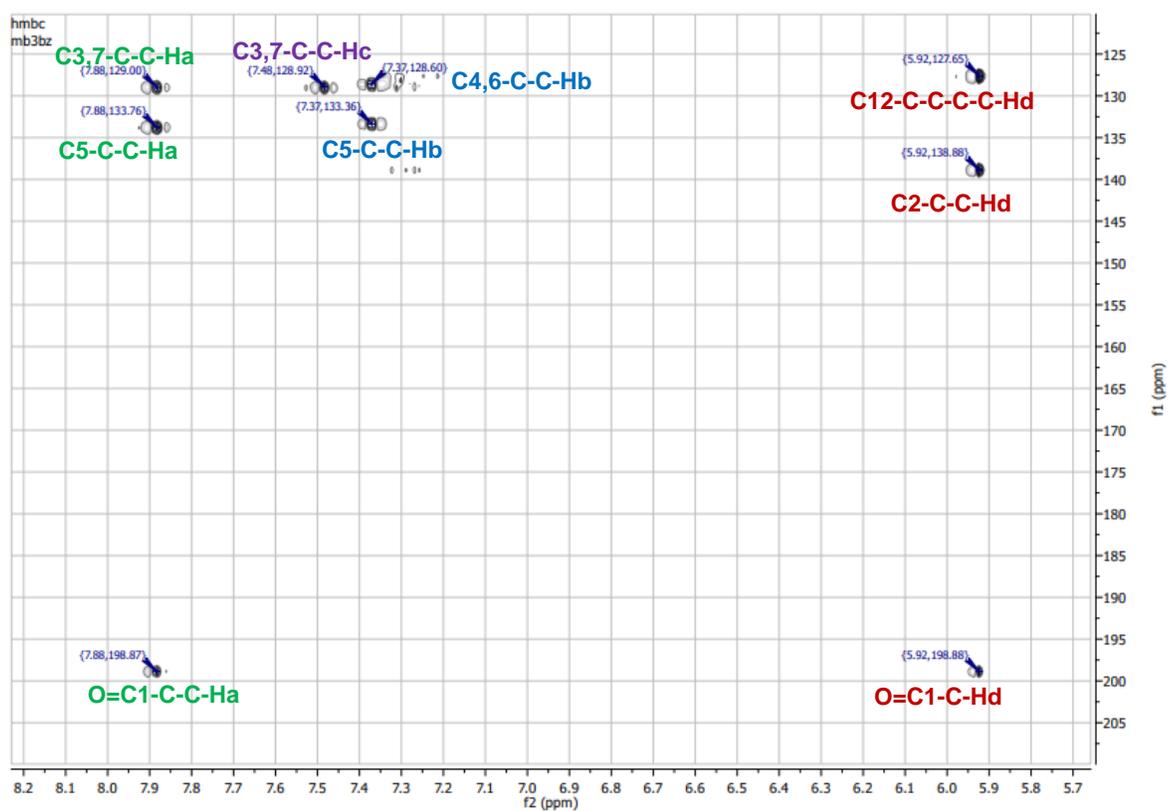


Figura 42. Espectro bidimensional HMBC de **98a** (CDCl_3 , 400 MHz)

8.2. ANEXO 2. ETAPA 2.

8.2.1. Espectros de RMN bidimensional de la dicetona 12.

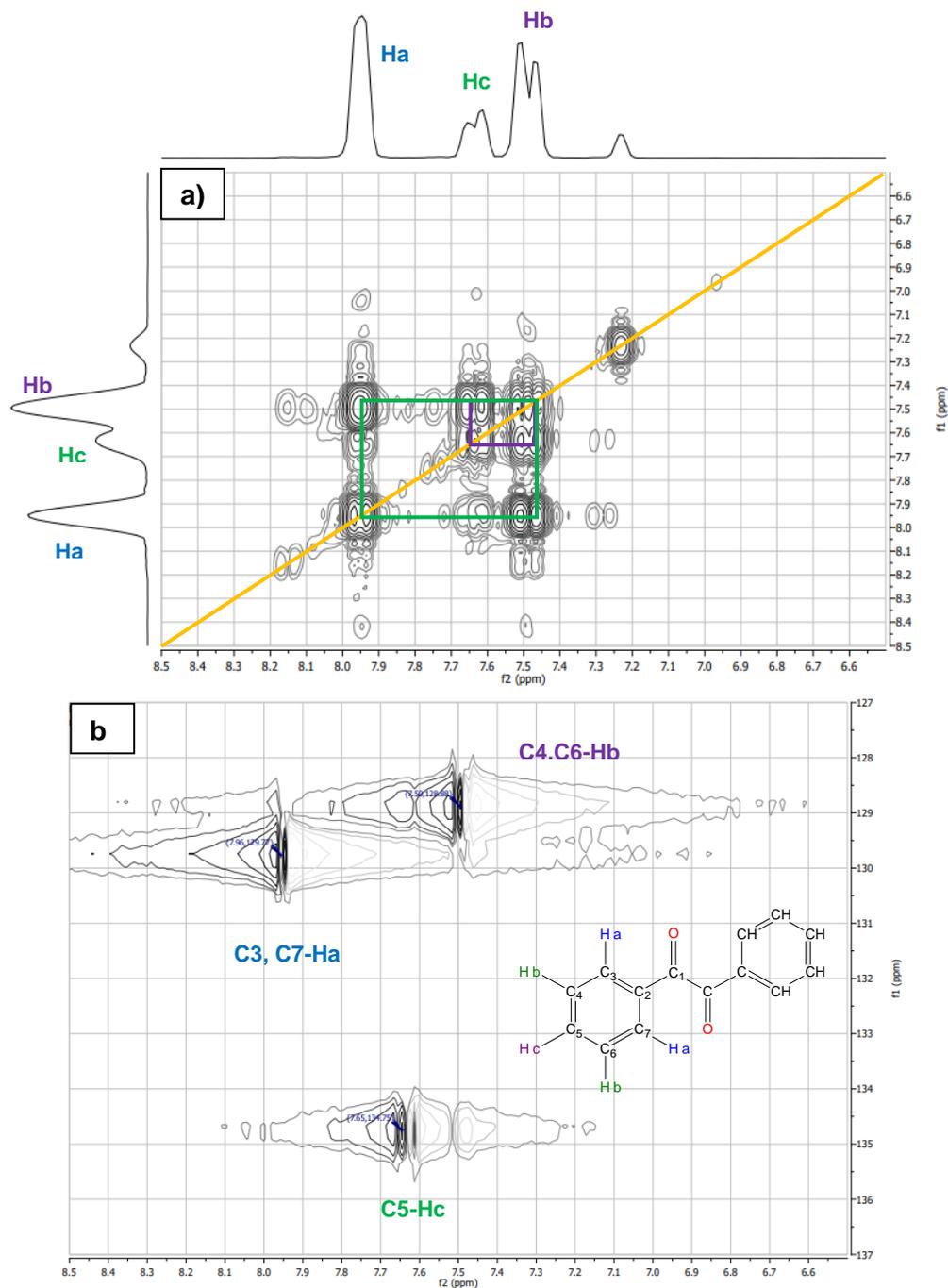


Figura 43. Espectros bidimensionales de 12 (CDCl₃, 400 MHz): a) COSY H-H. b) HMQC.

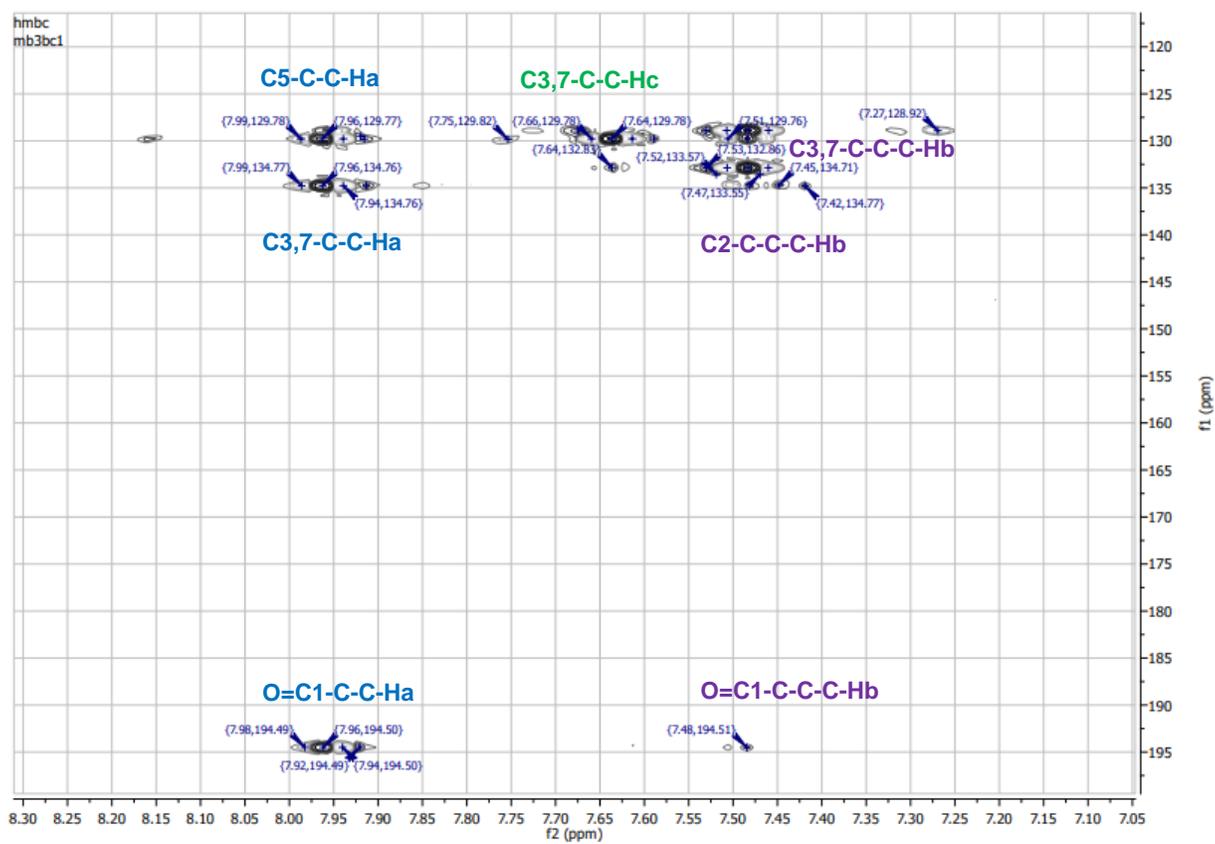


Figura 44. Espectro bidimensional HMBC de **12** (CDCl_3 , 400 MHz)

8.3.2. Resultados de otros ensayos de reacción

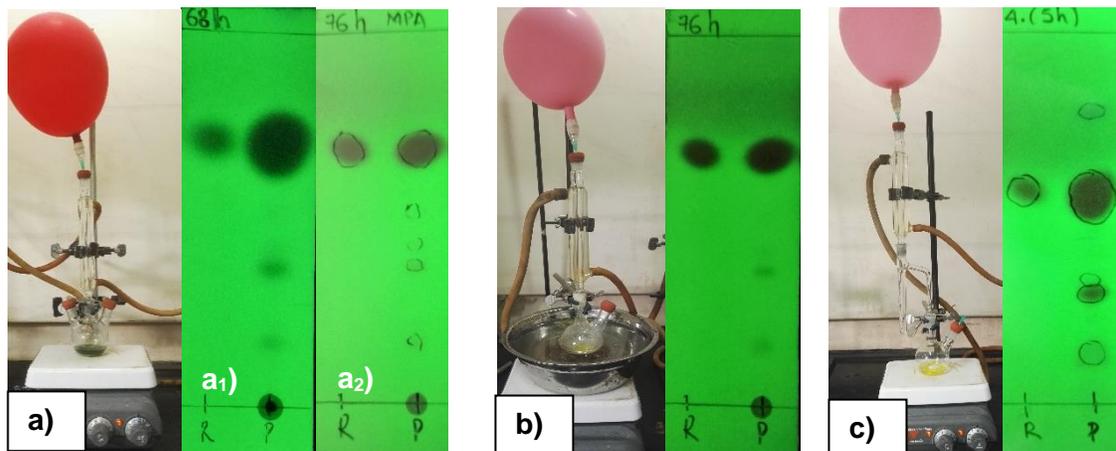


Figura 46. Síntesis de Sulfinima a partir de bencilo (**12**) y sulfonamida (**93**). a₁) Calentamiento directo y NEt_3 , a₂) Calentamiento directo y AFM. b) Calentamiento baño María y NEt_3 . c) Reacción mediante trampa Deam Stark y NEt_3 .

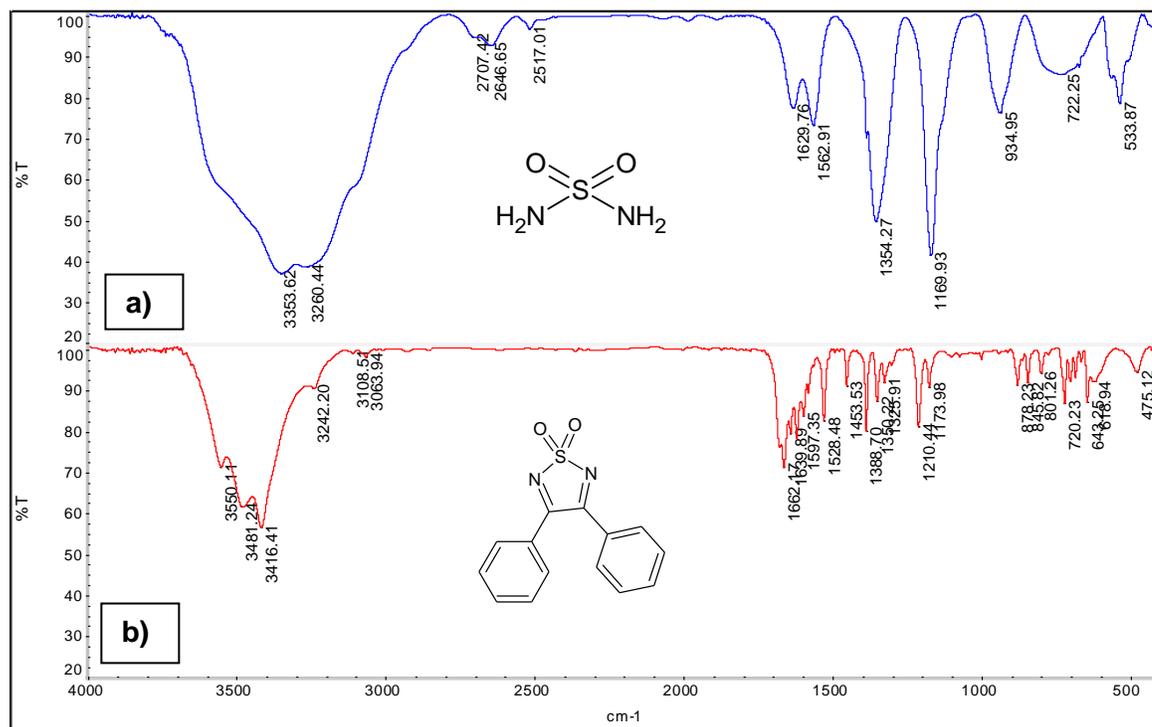


Figura 47. Espectro IR-ATR: a) Sulfonamida. b) Producto formado, **94** (sulfinimina).

8.4. ANEXO 4. ETAPA 4.

8.4.1. Otros análisis realizados

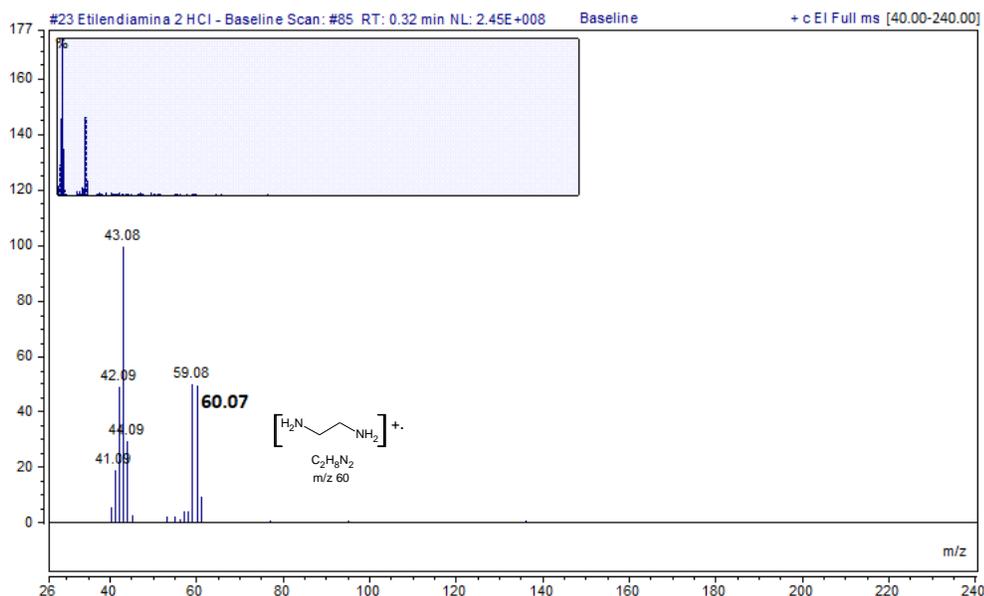


Figura 48. Espectro de masa de Etilendiamina-2HCl, determinado en forma sólida, mediante EM-Sonda.

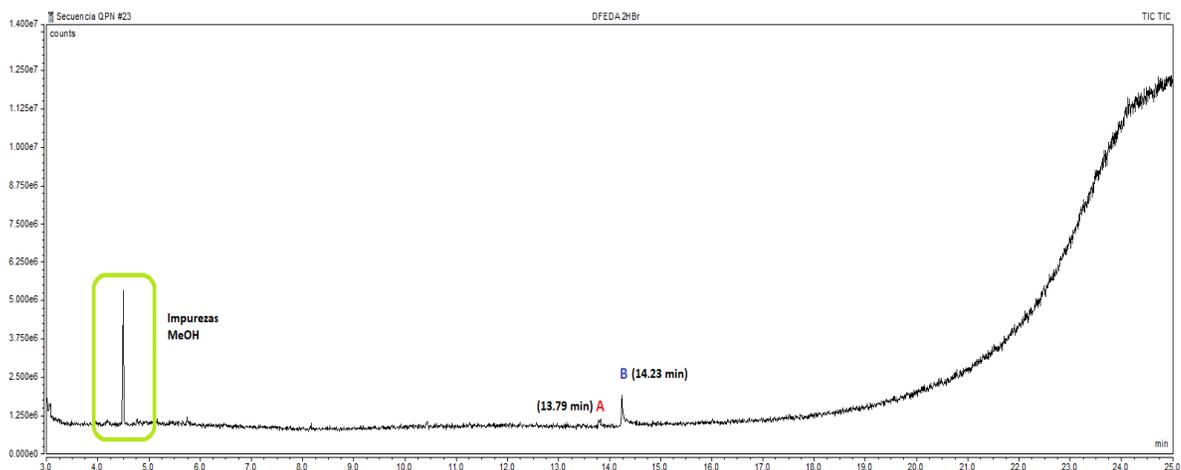


Figura 49. Cromatograma de DFEDA 2HBr (+)-97, disuelto en MeOH (compuesto obtenido por los estudios de Cortés (2015) y Gurrute (2018)).

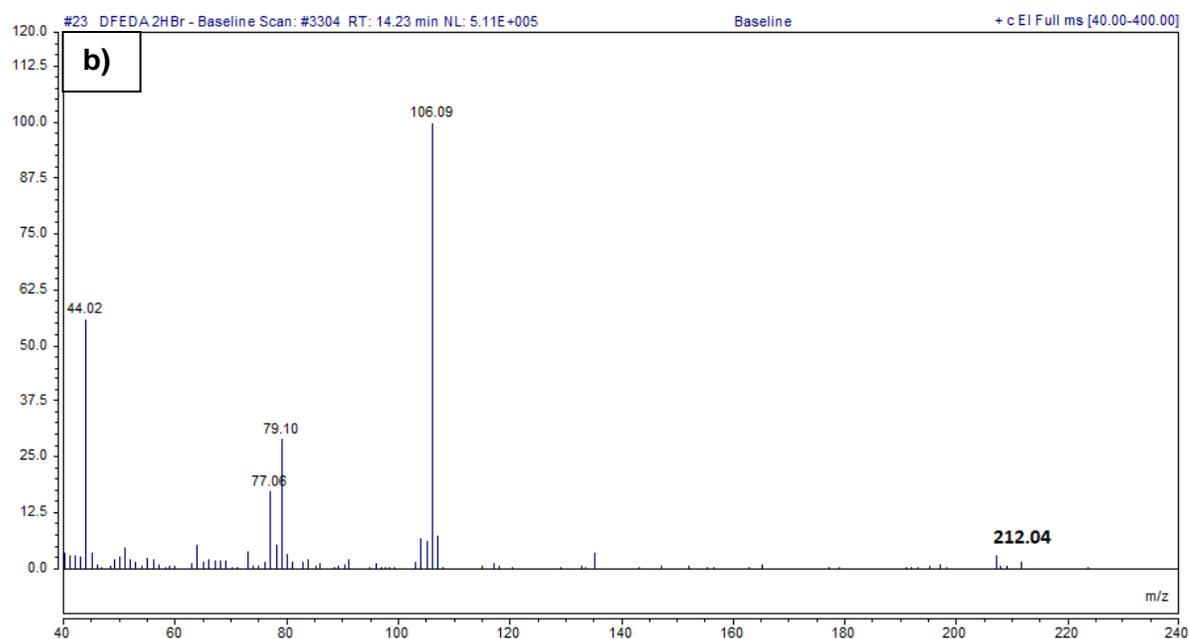
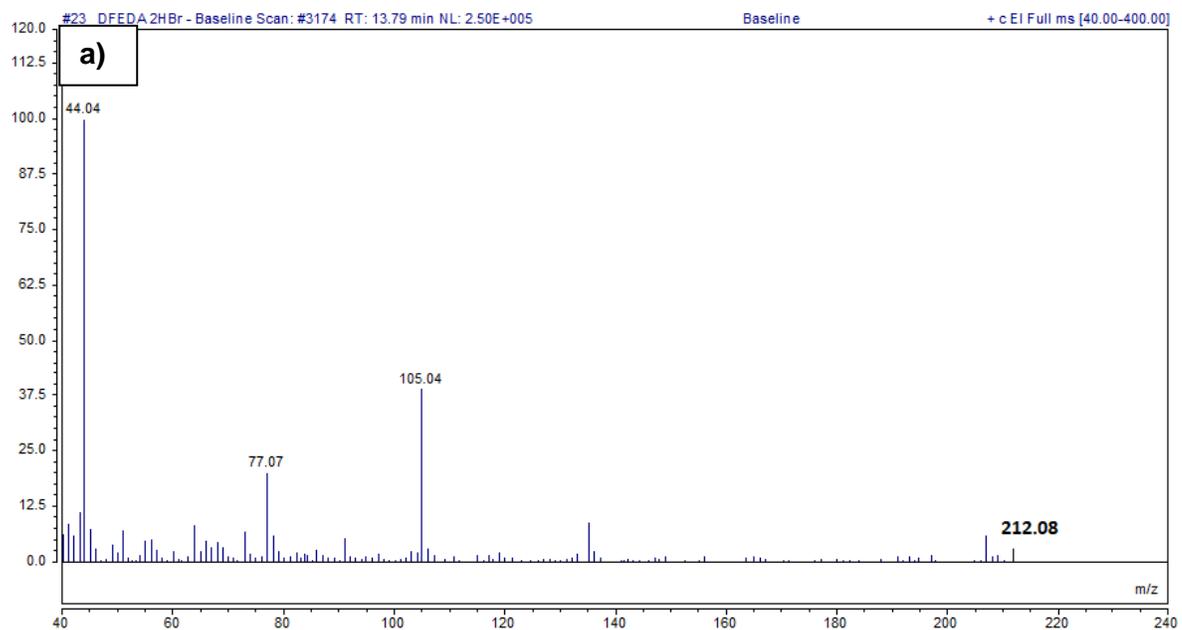


Figura 50. Espectro de masa de DFEDA 2HBr (+)-97: a) Fracción A. b) Fracción B