

**SÍNTESIS DE MANDELATOS DE (+) - (1*R*,2*R*)- Y (-) - (1*S*,2*S*)-1,2-BIS-
(4-METOXIFENIL)-1,2-ETILENDIAMONIO (BMFEDA-M₂) MEDIANTE
ACTIVACIÓN POR RADIACIÓN MICROONDAS Y CALENTAMIENTO
CONVENCIONAL**

ANDRÉS FELIPE DELGADO OJEDA

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

**SÍNTESIS DE MANDELATOS DE (+) - (1*R*,2*R*)- Y (-) - (1*S*,2*S*)-1,2-BIS-
(4-METOXIFENIL)-1,2-ETILENDIAMONIO (BMFEDA-M₂) MEDIANTE
ACTIVACIÓN POR RADIACIÓN MICROONDAS Y CALENTAMIENTO
CONVENCIONAL**

ANDRÉS FELIPE DELGADO OJEDA

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

Director:

LUIS ALBERTO LENIS VELÁSQUEZ, Ph.D.

Grupo de Investigación Química de Productos Naturales (Q.P.N)

Asesor:

JEYSON ANDRÉS CORTÉS MITTE, Qco.

Grupo de Investigación Química de Productos Naturales (Q.P.N)

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

Nota de Aceptación

Director _____

Luis Alberto Lenis Velásquez, Ph.D.

Asesor _____

Jeyson Andrés Cortés Mitte, Qco.

Jurado _____

Helberth Jesús Llantén, Ph.D.

Jurado _____

Emerson Alonso Rengifo, Ph.D.

Fecha de sustentación: jueves 02 de mayo de 2019 en Popayán, Cauca

DEDICATORIA

A MIS PADRES, HERMANOS Y DEMÁS FAMILIARES...

*“Con el esfuerzo que hacían mis Padres
gané diplomas en un plantel educativo
yo fui bien criado, no deambulante
les agradezco como buen hijo el servicio”*

Diomedes Díaz

AGRADECIMIENTOS

A DIOS porque siempre sentí su presencia a mi lado y me permitió conocer excelentes personas que me formaron tanto a nivel personal como profesional.

Al *alma mater*, particularmente a la Vicerrectoría de Investigaciones (V.R.I) por el apoyo financiero para la divulgación de los resultados. Así mismo, a la Vicerrectoría de Cultura y Bienestar a través de la División de Salud Integral por facilitar mi estancia en las Residencias Universitarias Masculinas “4 de Marzo”.

Al cuerpo de docentes del Departamento de Química, por su compromiso con la enseñanza y divulgación de esta curiosa y compleja, pero a la vez, tan importante ciencia como lo es la Química.

A los tecnólogos por su servicio y particularmente a Oscar Pabón “el tigre” por todas las tardes de café y tertulia.

Al grupo de Investigación en Química de Productos Naturales (Q.P.N), particularmente a su director Luis Alberto Lenis e investigador Jeyson Cortés, quienes permitieron y contribuyeron al desarrollo de la presente investigación.

A mis compañeros de “Guerra” en el laboratorio, de rumbas y amigos: Adrián Palechor, Alexis Muelas, Lina Idrobo, Andrés Parra, Santiago Salamanca, Fernando Campo, Johana Vinasco, Johnnatan Giraldo, “Pepe” Parra, Andrés Rengifo, Jeyson Cortés, y demás, que por cuestiones de espacio no lo menciono; pero no así menos importantes.

TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
RESUMEN	19
ABSTRACT	20
INTRODUCCIÓN	21
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN	23
2. OBJETIVOS	25
2.1 Objetivo general	25
2.2 Objetivos específicos	25
3. REFERENTE TEÓRICO Y ESTADO DEL ARTE	26
3.1 SÍNTESIS ORGÁNICA ASISTIDA POR MICROONDAS (SOAM)	26
3.1.1 Desarrollo del uso de las microondas	26
3.1.2 Interacción radiación microondas-materia	27
3.1.2 Proceso de calentamiento inducido por microondas	28
3.1.2.1 Interacción dipolar	28
3.1.2.2 Conducción iónica	28
3.1.3 Efectos de la radiación microondas en síntesis orgánica	29
3.1.3.1 Efectos térmicos	29
3.1.3.2 Efectos no térmicos	30
3.1.4 Aplicación de la radiación microondas en síntesis orgánica	31
3.2 QUIRALIDAD MOLECULAR: ORIGEN Y TRASCENDENCIA.	32
3.3 DIAMINAS VECINALES.	34
3.3.1 Importancia biológica de las diaminas vecinales	34

3.3.2 Síntesis de diaminas vecinales	35
3.3.2.1 Síntesis de difeniletildiamina (DFEDA) y análogos	36
3.3.2.2 Síntesis de diaminas mediante activación por microondas	43
3.3.3 Aplicación de las diaminas quirales	46
4. METODOLOGÍA Y PARTE EXPERIMENTAL	51
4.1 EQUIPOS, MATERIALES, SOLVENTES Y REACTIVOS.	51
4.1.1 Equipos	51
4.1.2 Materiales	52
4.1.3 Solventes y reactivos	52
4.2 ETAPAS DE SÍNTESIS	52
4.2.1 Etapa 1: Obtención de las α -hidroxicetonas 89a y 89b	53
4.5.2 Etapa 2: Obtención de las α -dicetonas 90a y 90b.	54
4.5.3 Etapa 3: Obtención de las dioximas 91a y 91b.	56
5.5.4 Etapa 4: Obtención de las sales de las diaminas 92a y 92b.	57
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	59
5.1 ETAPA 1: REACCIÓN DE ADICIÓN BENZOÍNICA	59
5.1.1 Etapa 1 empleando calentamiento convencional	59
5.1.2 Etapa 1 empleando calentamiento por microondas	62
5.1.3 Caracterización de 89a y 89b	66
5.1.3.1 Solubilidad cualitativa	66
5.1.3.2 Caracterización espectroscópica	67
5.1.3.2.1 Espectro IR-ATR	67
5.1.3.2.2 Espectro UV-Vis	68
5.2 ETAPA 2: REACCIÓN DE OXIDACIÓN	69

5.2.1	Etapa 2 empleando calentamiento convencional	70
5.2.2	Etapa 2 empleando calentamiento por microondas	72
5.2.3	Caracterización de 90a y 90b.	77
5.2.3.1	Solubilidad cualitativa	77
5.2.3.2	Caracterización espectroscópica	77
5.2.3.2.1	Espectro IR-ATR	78
5.2.3.2.2	Espectro UV-Vis	79
5.3	ETAPA 3: REACCIÓN DE OXIMACIÓN	80
5.3.1	Etapa 3 empleando calentamiento convencional	80
5.3.2	Etapa 3 empleando calentamiento por microondas	85
5.3.3	Caracterización de 91a y 91b	88
5.3.3.1	Solubilidad cualitativa	88
5.3.3.2	Caracterización espectroscópica	89
5.3.3.2.1	Espectro IR-ATR	89
5.3.3.2.2	Espectro UV-Vis	90
5.3.3.2.3	Espectro ^1H y ^{13}C -RMN	91
5.3.3.2.3	Espectro de Masas	93
5.4	ETAPA 4: REACCIÓN DE REDUCCIÓN	95
5.4.1	Caracterización de 92a y 92b	99
5.4.1.1	Solubilidad cualitativa	99
5.4.1.2	Caracterización espectroscópica	99
5.4.1.2.1	Espectro de IR-ATR	99
5.4.1.2.2	Espectro UV-Vis	101
5.4.1.2.3	Espectro de Masas	102

6. CONCLUSIONES	103
7. RECOMENDACIONES	104
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	105

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Comparación de la energía asociada a las microondas (2,45 GHz) con diferentes tipos de enlaces químicos. Tomado de Leadbeater ⁴⁰	28
Tabla 2. Características del calentamiento por microondas y convencional. Tomado de de la Hoz <i>et al.</i> ⁴⁸	31
Tabla 3. Ejemplos de procesos mejorados por la aplicación de radiación microondas.	31
Tabla 4. Valores optimizados para la homoadición del benzaldehído.	59
Tabla 5. Rendimiento de los productos de la etapa 1 mediante calentamiento convencional.	62
Tabla 6. Rendimiento de los productos de la etapa 1 mediante calentamiento por microondas.	63
Tabla 7. Comparación de los resultados de la etapa 1.	65
Tabla 8. Solubilidad cualitativa a temperatura ambiente de los productos de la etapa 1.	67
Tabla 9. Asignación de las principales bandas en el IR de los productos de la etapa 1.	68
Tabla 10. Rendimiento de los productos de la etapa 2 mediante calentamiento convencional.	72
Tabla 11. Rendimiento de los productos de la etapa 2 mediante calentamiento por microondas.	74
Tabla 12. Comparación de los resultados de la etapa 2.	75
Tabla 13. Solubilidad cualitativa a temperatura ambiente de los productos de la etapa 2.	77
Tabla 14. Asignación de las principales bandas en el IR de los productos de la etapa 2.	79

Tabla 15. Punto de fusión de los productos de oximación de 90a con $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}:\text{AcONa}$.	82
Tabla 16. Rendimiento de los productos de la etapa 3 mediante calentamiento convencional.	85
Tabla 17. Solubilidad cualitativa a temperatura ambiente de los productos de la etapa 3.	89
Tabla 18. Asignación de las principales bandas en el IR de los productos de la etapa 3.	90
Tabla 19. Asignación de las señales en ^1H y ^{13}C -RMN de 91a.	92
Tabla 20. Asignación de las señales en ^1H y ^{13}C -RMN de 91b.	93
Tabla 21. Rendimiento de los productos de la etapa 4.	97
Tabla 22. Solubilidad cualitativa a temperatura ambiente de los productos de la etapa 4.	99
Tabla 23. Asignación de las principales bandas en IR de 92a,b.	101
Tabla 24. Detalles del diseño experimental de la etapa 1.	121
Tabla 25. Resultados de cada experimento del diseño.	121
Tabla 26. Asignación de las principales bandas en IR de la β -bencilmonooxima.	123

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Publicaciones referentes a SOAM para el periodo 1986-2010. Adaptado de Perreux <i>et al.</i> ³⁸	27
Figura 2. Espectro electromagnético. Adaptado de Hayes ¹⁵	27
Figura 3. Mecanismos de transferencia de energía. A: interacción dipolar, B: conducción iónica. Adaptado de Kappe <i>et al.</i> ⁴³	29
Figura 4. Perfil de calentamiento en convencional y microondas. Adaptado de Kappe ³⁹	30
Figura 5. Ejemplos de parejas de enantiómeros de compuestos comunes.	33
Figura 6. Compuestos de origen natural que incluye en su estructura la unidad 1,2-diamino.	34
Figura 7. Ejemplos de diaminas con importantes actividades biológicas.	35
Figura 8. Equipo de microondas doméstico modificado utilizado en la investigación.	51
Figura 9. Sistema de reacción en atmósfera inerte en calentamiento convencional (izquierda) y microondas (derecha).	54
Figura 10. Verificación identidad de 89a A) CCF (CHCl ₃) R: benzaldehído; P: 89a recristalizado B) Aspecto de 89a recristalizado.	60
Figura 11. CCF (EP:acetona 4:1) A) R: 4-metoxibenzaldehído, MR: mezcla de reacción (>120 min); B) R: 4-metoxibenzaldehído; C) R:4-metoxibenzaldehído, MR: mezcla de reacción (10 min).	61
Figura 12. A) CCF (EP:acetona 4:1) R: 4-metoxibenzaldehído; P: 89b recristalizado A) Aspecto de 89b recristalizado.	61
Figura 13. Espectros IR (ATR) de los productos de la etapa 1.	68
Figura 14. Espectros de absorción UV-Vis de los productos de la etapa 1 (Cloroformo).	69

Figura 15. CCF (EP:acetona, 4:1) del seguimiento del avance de reacción de la etapa 2 mediante calentamiento convencional. R: α -hidroxicetona 89a, MR: mezcla de reacción (120 min).	70
Figura 16. Cambio de color de la mezcla de reacción en la etapa 2. A) 2 min. de reacción B) 10 min. de reacción.	71
Figura 17. CCF (EP:acetona, 4:1) del producto de la etapa 2 en calentamiento convencional. R: α -hidroxicetona 89a, P: α -dicetona 90a recristalizada.	71
Figura 18. CCF (EP:acetona, 4:1) de la α -dicetona 90b obtenida en calentamiento convencional (PC) y por microondas (PM), versus la α -hidroxicetona 89b (T).	74
Figura 19. Espectros IR (ATR) de los productos de la etapa 2.	78
Figura 20. Espectros de absorción UV-Vis de los productos de la etapa 2 (Cloroformo).	79
Figura 21. CCF (EP:acetona, 4:1) de la reacción de oximación de 90a, variando la relación 90a:NH ₂ OH·HCl:AcONa en calentamiento convencional. R: reactivo MR: mezcla de reacción.	81
Figura 22. A) Montaje cromatografía rápida B) CCF (EP:acetona, 4:1) de los eluatos C) Sólidos correspondiente a P1 y P2.	81
Figura 23. CCF (EP:acetona 4:1) de la reacción de formación de 91a con NH ₂ OH·HCl:Py, mediante calentamiento convencional.	84
Figura 24. CCF (EP:acetona 4:1) de la reacción de formación de 95b con NH ₂ OH·HCl:Py, mediante calentamiento convencional.	85
Figura 25. CCF (EP:acetona 4:1) de la reacción de formación de 91a con NH ₂ OH·HCl:Py mediante calentamiento por microondas (210 W).	86
Figura 26. Espectros IR (ATR) de los productos de la etapa 3.	90
Figura 27. Espectros de absorción UV-Vis de los productos de la etapa 3 (EtOH)	91
Figura 28. CCF (EP:acetona 4:1) del ensayo de reducción de 91a con metodología A . A) 1h B) 3 h de reacción. R: reactivo MR: mezcla de reacción.	96
Figura 29. Montaje para la reducción de 91a a -78 °C.	96

Figura 30. A) CCF (EP:acetona 3:2) reducción de 91a con Na/EtOH B. B) Sal obtenida.	97
Figura 31. Espectro IR (ATR) de los productos de la etapa 4.	100
Figura 32. Espectros de absorción UV-Vis de los productos de la etapa 4. (MeOH)	101
Figura 33. Purificación de los aldehídos utilizados. A) Lavados con NaHCO ₃ 10%. B) Destilación a presión reducida. C) Destilado.	122
Figura 34. Espectro IR de la β -bencilmonooxima.	123
Figura 35. Espectro ¹ H-RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ ,400 MHz) de 91a.	124
Figura 36. Espectro ¹³ C-RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) de 91a.	124
Figura 37. Espectro COSY (DMSO- <i>d</i> ₆) de 91a.	125
Figura 38. Espectro HMQC (DMSO- <i>d</i> ₆) de 91a.	125
Figura 39. Espectro HMBC (DMSO- <i>d</i> ₆) de 91a.	126
Figura 40. Espectro ¹ H-RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) de 91b.	126
Figura 41. Espectro ¹³ C-RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) de 91b.	127
Figura 42. Espectro COSY (DMSO- <i>d</i> ₆) de 91b.	127
Figura 43. Espectro HMQC (DMSO- <i>d</i> ₆) de 91b.	128
Figura 44. Espectro HMBC (DMSO- <i>d</i> ₆) de 91b.	128
Figura 45. Espectro de Masas (IE, 70 eV) de 91a.	129
Figura 46. Espectro de Masas (IE, 70 eV) de 91b.	129
Figura 47. Espectro de Masas (IE, 70 eV) de (<i>R,R</i>)-DFEDA Br ₂ .	130
Figura 48. Espectro de Masas (IE, 70 eV) de 92a.	130
Figura 49. Espectro de Masas (IE, 70 eV) de 92b.	130

LISTA DE ESQUEMAS

	Pág.
Esquema 1. Propuesta sintética de Pini <i>et al.</i> para la preparación de los enantiómeros de la DFEDA.	37
Esquema 2. Propuesta sintética de Corey <i>et al.</i> para la preparación de (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-DFEDA y análogos.	37
Esquema 3. Propuestas sintéticas de Shimizu <i>et al.</i> para la preparación de (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-DFEDA.	38
Esquema 4. Propuesta sintética de Annunziata <i>et al.</i> para la preparación de la DFEDA <i>N</i> -sustituida.	39
Esquema 5. Propuesta sintética de Pansare y Malusare para la preparación de DFEDA y análogos.	39
Esquema 6. Propuesta sintética de Alexakis <i>et al.</i> para la preparación de DFEDA y análogos <i>N</i> -sustituidos.	40
Esquema 7. Propuesta sintética de Zhong <i>et al.</i> para la preparación de diaminas vecinales quirales.	41
Esquema 8. Propuesta sintética de Kim <i>et al.</i> para la preparación enantioselectiva de diaminas vecinales.	42
Esquema 9. Ruta de síntesis de para la obtención de los enantiómeros de la DFEDA propuesta por Cortés M. y Palechor en calentamiento convencional y asistido por microondas, respectivamente. ^{27,34}	43
Esquema 10. Propuesta sintética de Nadir y Singh para la obtención de diaminas vecinales usando radiación microondas.	44
Esquema 11. Propuesta sintética de Crestey <i>et al.</i> para la apertura nucleofílica de aziridinas usando radiación microondas.	44
Esquema 12. Propuesta sintética de Vasanthakumar <i>et al.</i> para la síntesis de meso-DFEDA usando radiación microondas.	45

Esquema 13. Propuesta sintética de Erturk y Bekdemir para la síntesis de una sulfamida cíclica.	45
Esquema 14. Propuesta sintética de Jiang <i>et al.</i> para la obtención de derivados de la benzamida usando radiación microondas.	46
Esquema 15. Reacción de hidrogenación asimétrica por transferencia mediada por un catalizador de Ru derivado de la DFEDA.	47
Esquema 16. Reacción de hidrogenación asimétrica por transferencia en medio acuoso.	48
Esquema 17. Reacción de hidrogenación asimétrica por transferencia mediada por un catalizador inmovilizado.	48
Esquema 18. Ejemplos de catalizadores metálicos quirales derivados de DEFDA.	49
Esquema 19. Reacción Diels-Alder catalizada por derivado de la DFEDA.	50
Esquema 20. Reacción de adición de Michael catalizada por (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-DFEDA.	50
Esquema 21. Mecanismo de reacción para la adición benzoínica. Adaptado de Bugaut. ¹⁴⁹	66
Esquema 22. Mecanismo de reacción simplificado para la oxidación de 89a,b. Adaptado de Weiss y Appel. ¹⁶²	77
Esquema 23. Isómeros de la bencilmonooxima y bencildioxima. ^{139,167,169,170}	83
Esquema 24. Mecanismo de reacción propuesto para la reacción de oximación. Adaptado de Carey y Sundberg. ¹⁷⁴	88
Esquema 25. Propuesta de fragmentación de 91a.	94
Esquema 26. Propuesta de fragmentación de 91b.	94
Esquema 29. Mecanismo propuesto para la reducción de las dioximas 91a,b. Adaptado de Breitenmoser. ¹⁸⁶	99
Esquema 30. Propuesta de fragmentación de 92a.	102
Esquema 31. Propuesta de fragmentación de 92b.	102

LISTA DE ANEXOS

	Pág.
A1. Resultados del diseño experimental para la síntesis de 89a.	121
A2. Purificación de reactivos.	121
A3. Espectros de los compuestos sintetizados.	123

LISTA DE ACRÓNIMOS

AcOH	Ácido acético	m	Metro
ACN	Acetonitrilo	MSO	Metanosulfonil
(+)-ACS	Ácido canforsulfónico	m/z	relación masa/carga
ADFB	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-2-amino-3-(<i>t</i> -butildimetilsiloxi)-1,1-difenilbutanol	min	minuto
ADN	Ácido desoxirribonucleico	M.O	Microondas
An	4-Metoxifenil	MHz	Megahercio
A.Q	Auxiliar quiral	NMO	<i>N</i> -óxido de <i>N</i> -metilmorfolina
cm	Centímetro	Ns	4-nitrobencenosulfonil
Cy	Ciclohexil	máx.	Máximo
CBDHQ	4-Clorobenzoato de dihidroquinina	OTf	Trifluorometanosulfonil
CPME	Ciclopentil metil éter	P.f	Punto de fusión
<i>d</i>	Dextrógiro	psi	Libra por pulgada cuadrada
(<i>d,l</i>)	Mezcla racémica	py	Piridina
DCM	Diclorometano	RADAR	<i>Radio detection and ranging</i>
DFM	Difenil metil	re	relación enantiomérica
DMAP	4-Dimetilaminopiridina	Rep.	Reportado
DME	Dimetoxietano	rd	relación diastereomérica
DMF	Dimetilformamida	RMN	Resonancia Magnética Nuclear
EtOH	Etanol	Rto	Rendimiento
ee	Exceso enantiomérico	s	Segundo
ed	Exceso diastereomérico	SDS	Docecilsulfato sódico
EM	Espectrometría de masas	SOAM	Síntesis Orgánica Asistida por Microondas
EP	Éter de petróleo	St	Vibración de tensión
Equiv.	Equivalente	T	Temperatura
eV	Electronvoltio	t	Tiempo
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>	Ts	4-toluenosulfonil
Fx	Vibración de flexión	T.Amb.	Temperatura ambiente
GHz	Gigahercio	TM	Tamiz molecular
Hz	Hercio (Herzt)	TMS-PP	Polifosfato de trimetilsililo
HMPA	Hexametilfosforamida	UV-Vis	Ultravioleta-visible
h	Hora	W	Vatio
IR	Infrarrojo	Δ	Calentamiento Convencional
IE	Impacto electrónico		
<i>i</i>-PrOH	Iso-propanol		
<i>l</i>	Levógiro		

RESUMEN

En este trabajo se reporta el estudio de una ruta de síntesis para la preparación de la 1,2-difeniletan-1,2-diamina y 1,2-*bis*(4-metoxifenil)etan-1,2-diamina, a partir del benzaldehído y 4-metoxibenzaldehído, respectivamente. Esta investigación se divide en cuatro etapas, debido a que en cada una de ellas se realizó una reacción diferente (adición benzoínica, oxidación, oximación y reducción), de las cuales, las primeras tres fueron llevadas a cabo en calentamiento convencional (plancha de calentamiento) y en un equipo de microondas doméstico modificado (General Electric JES779WK), esto con el objetivo de comparar ambas metodologías de calentamiento.

Tanto en el calentamiento convencional como en el asistido por microondas, los sustratos presentaron una reactividad similar, por eso los mismos productos en cada etapa. Sin embargo, la radiación microondas hizo que los tiempos de reacción disminuyeran significativamente en la segunda etapa; en consecuencia, los compuestos 1,2-difeniletan-1,2-diona y 1,2-*bis*(4-metoxifenil)etan-1,2-diona, fueron preparados con rendimientos que van de buenos a excelentes (89,0 y 99,3 %) en 70 y 100 minutos, respectivamente. Estos resultados en particular demuestran la utilidad y versatilidad de la radiación microondas en síntesis orgánica, dentro del enfoque de la química verde.

Además, la secuencia sintética precisó la introducción de los átomos de nitrógeno mediante la oximación de las α -dicetonas mencionadas anteriormente. A pesar de que esta reacción fue llevada a cabo en las dos metodologías de calentamiento, las correspondientes dioximas fueron aisladas con rendimientos muy buenos (86,0 y 90,0 %) solo a través del método convencional.

Palabras clave: diamina vecinal, difeniletildiamina, radiación microondas, dioxima.

ABSTRACT

This paper reports the study of a synthesis route for the preparation of 1,2-diphenylethane-1,2-diamine and 1,2-*bis*(4-methoxyphenyl)ethane-1,2-diamine, from benzaldehyde and 4-methoxybenzaldehyde, respectively. This research has four steps, because in each of them a different reaction was carried out (benzoin addition, oxidation, oximation and reduction), of which the first three were carried out in conventional heating (heating plate) and in a modified domestic microwave oven (General Electric JES779WK), this with the aim purpose of comparing both heating methodologies.

In both conventional and microwave-assisted heating, the substrates showed a similar reactivity, therefore the same products were obtained in each step. However, the microwave radiation caused that the reaction times decreased significantly in the second step, accordingly the 1,2-diphenylethane-1,2-dione and 1,2-*bis*(4-methoxyphenyl)ethane-1,2-dione were prepared with yields ranging from good to excellent (89,0 y 99,3 %) in 70 and 100 minutes, respectively. These results in particular demonstrate the utility and versatility of microwave radiation in organic synthesis, within the green chemistry approach.

In addition, the synthetic sequence required the introduction of the nitrogen atoms by the oximation of the α -diketones mentioned above. Although the reaction was carried out under both heating methodologies, the corresponding dioximes were isolated with very good yields only through the conventional method.

Keywords: vicinal diamine, diphenylethylenediamine, microwave radiation, dioxime.

INTRODUCCIÓN

Las 1,2-diaminas o diaminas vecinales ópticamente activas son una clase importante de compuestos orgánicos con sobresalientes propiedades biológicas y medicinales. Dichos compuestos pueden actuar como: antiarrítmicos, antihipertensivos, analgésicos, anestésicos y anticancerosos.^{1,2} Así mismo, aquellos compuestos derivados de diaminas vecinales como las sulfonamidas y compuestos heterocíclicos,^{3,4} son importantes en química orgánica. En particular, las diaminas vecinales quirales se han utilizado ampliamente como auxiliares o ligandos quirales,^{1,5-9} cuyo desempeño en síntesis estereoselectiva hace que constantemente se busque rutas eficientes y sostenibles para su síntesis.

La SOAM es una metodología de calentamiento que brinda notables ventajas frente a otros métodos comúnmente empleados en síntesis orgánica, como por ejemplo, el uso de una manta ó plancha calefactora; además, esta puede ser usada de forma directa o en combinación con un baño de maría, aceite o arena. Entre las ventajas se incluye un aumento en el rendimiento o purezas de los productos y, principalmente, una disminución significativa en el tiempo de reacción.^{1,10-12} Lo anterior ha provocado un aumento sobresaliente en el número de publicaciones cuyas reacciones son impulsadas por la radiación microondas.¹²

En el grupo de investigación Q.P.N se tiene particular interés en la 1,2-difeniletildiamina (DFEDA) y sus derivados, ya que son compuestos usados ampliamente en síntesis asimétrica, cuyos productos son de considerable interés a nivel industrial.^{7,13,14}

Teniendo en cuenta lo mencionado anteriormente, en el presente trabajo de investigación se pretende evaluar una ruta de síntesis para la obtención de dos diaminas quirales simétricas partiendo de dos precursores sencillos como los

aldehídos aromáticos, así mismo, con la preparación y posterior reducción de una dioxima. Además, en la mayoría de etapas posibles, se evaluará la influencia de la radiación microondas comparándose sus resultados con los conseguidos bajo la metodología convencional.

DESCRIPCIÓN DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

No cabe duda que desde sus inicios la síntesis orgánica ha procurado mejorar la eficiencia de las transformaciones químicas, sin embargo, esto ha provocado problemas y preocupaciones ambientales, por lo cual ha sido necesario implementar procesos sostenibles, por tal motivo en los años 90 Paul Anastas y John Warner postularon los doce principios de la química verde, los cuales apuntan a un desarrollo de nuevos métodos y técnicas con mínimos impactos ambientales. La radiación microondas ha mostrado ser una técnica prometedora, cuyos reportes exhiben optimización en el rendimiento, mayor pureza de los productos y disminución del tiempo de reacción,^{10,15} siendo este el más atractivo desde el punto de vista del ahorro energético si se compara con otras metodologías convencionales de calentamiento, las cuales requieren largos periodos y resultan ineficientes.

Como se presentará más adelante, existen diferentes rutas para la obtención de DFEDA, ya sea como mezcla racémica o de manera enantioselectiva.^{1,16,17,17-27} Sin embargo, cada una de ellas posee ciertos inconvenientes como son: el uso de precursores y/o catalizadores costosos, tiempos de reacción prolongados, uso de sustancias muy tóxicas, entre otros. Además, entre dichas rutas, llama la atención el hecho de que sean limitados los reportes que involucren una dioxima como intermediario de síntesis. Por consiguiente, se dirigirán esfuerzos al estudio de dicha ruta sintética, al mismo tiempo en que se evaluarán las ventajas del uso de la radiación microondas.

Tanto la DFEDA como sus análogos, al obtenerse de forma enantioméricamente pura, pueden ser nuevamente utilizados en síntesis asimétrica actuando como auxiliar quiral o ligando de centros metálicos.^{1,7,28-30} Al mismo tiempo, derivados de

los enantiómeros de la DFEDA son usados en la preparación de fases estacionarias quirales para la cromatografía líquida de alta resolución, reportándose resultados interesantes respecto a la separación de alcoholes y ácido carboxílicos, principalmente.^{31,32} Otro uso interesante de los compuestos objetivo podría ser el de inducir quiralidad helicoidal en polisilanos, puesto que se reportan resultados satisfactorios con diaminas vecinales similares.³³

Teniendo en cuenta los diferentes usos que pueden tener las diaminas quirales con simetría C_2 , se considera importante intentar el diseño de una ruta sintética práctica, la cual mediante el uso de la radiación microondas permita obtener dichos compuestos de interés en tiempos de reacción cortos y con buenos rendimientos.

El interés del grupo de investigación Q.P.N hacia la obtención de este tipo particular de diamina vecinal no es reciente, pues en anteriores trabajos ya se ha logrado la obtención de los enantiómeros puros de la DFEDA vía generación de un imidazol. Dicha ruta sintética fue abordada primeramente empleando calentamiento convencional por Cortés y luego optimizada por Palechor mediante el uso de radiación microondas, disminuyendo significativamente los tiempos de reacción en todas las etapas de síntesis, incrementándose así el interés hacia la utilización de este tipo de radiación.^{27,34} Estos mismos autores reportan que, por cuestiones de estabilidad, es mejor obtener la diamina vecinal en forma de sal, es por ello que se plantea la obtención de los enantiómeros ópticamente activos como sales del agente de resolución.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL

Establecer una ruta de síntesis para la obtención de los mandelatos de (+)- y (-)-1,2-*bis*(4-metoxifenil)-1,2-etilendiamonio (BMFEDA- M₂) mediante activación por microondas partiendo de precursores aquirales.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Desarrollar la síntesis de BMFEDA-M₂ aplicando radiación microondas, variando las condiciones de reacción como tiempo y cantidad de reactivos.

Aplicar el método de resolución óptica fraccional en la separación de los enantiómeros de BMFEDA-M₂ empleando como agente de resolución el ácido mandélico (AM).

Identificar los productos principales, así como los intermediarios generados en la ruta de síntesis, mediante técnicas espectroscópicas y polarimetría.

3. REFERENTE TEÓRICO Y ESTADO DEL ARTE

3.1 SÍNTESIS ORGÁNICA ASISTIDA POR MICROONDAS (SOAM)

3.1.1 Desarrollo del uso de las microondas. Numerosas transformaciones químicas deben ser calentadas para que estas ocurran. Las metodologías históricamente usadas es el calentamiento con chaquetas (mantas) o planchas calefactoras, que a pesar del desarrollo de otras técnicas como ultrasonido,³⁵ fotoquímica ³⁶ y altas presiones,³⁷ ha perdurado en el tiempo. Con todo y lo anterior, la búsqueda de metodologías de mayor eficiencia y rapidez ha sido constante. Bajo esta perspectiva aparece el uso de la radiación microondas en síntesis química.¹

El desarrollo de la tecnología de la radiación microondas comenzó durante la segunda guerra mundial con el desarrollo de dispositivos RADAR (Radio Detection and Ranging).¹⁵ Y fue precisamente durante su perfeccionamiento en donde se descubrió que dicha radiación proporcionaba un calentamiento con mayor rapidez que lo hornos convencionales de la época. Como resultado de ello, se fabricaron los primeros hornos microondas y prontamente se extendió su uso a nivel industrial.¹⁵

En la década de los 80, se examinó la activación de reacciones químicas con radiación microondas, y precisamente en 1986 apareció la primera publicación que evidenciaba las ventajas de su uso, principalmente, disminuyendo los tiempos de reacción.¹⁰ Desde entonces, surgieron numerosas publicaciones que describieron interesantes aceleraciones de un amplio rango de reacciones. Por lo anterior, se estableció la síntesis orgánica asistida por microondas (SOAM) como una técnica promisoría.³⁸ Figura 1.

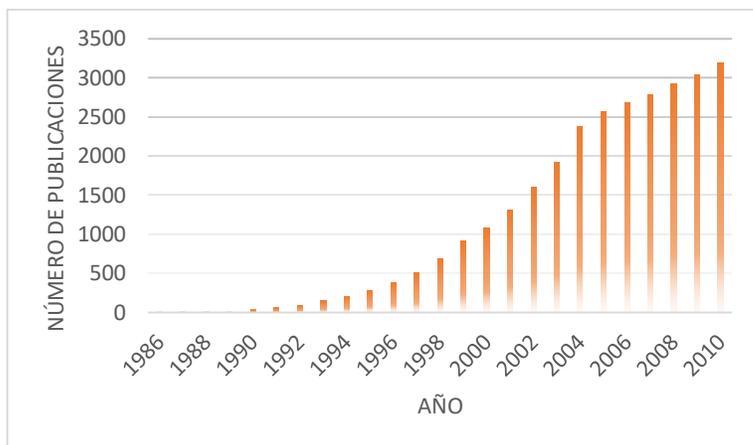


Figura 1. Publicaciones referentes a SOAM para el periodo 1986-2010. Adaptado de Perreux *et al.*³⁸

3.1.2 Interacción radiación microondas-materia. Como se muestra en la Figura 2, la radiación microondas se encuentra entre la región del infrarrojo y radio; además, corresponde a longitudes de onda de 1 cm a 1 m (300 a 300000 MHz). Todos los equipos domésticos y reactores para síntesis, funcionan a una frecuencia de 2,45 GHz, para evitar interferencias con las frecuencias de telecomunicaciones.³⁹

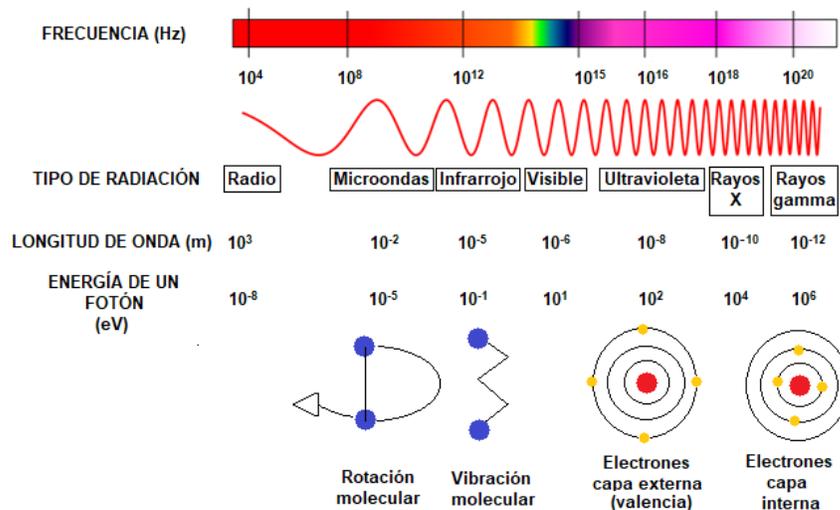


Figura 2. Espectro electromagnético. Adaptado de Hayes¹⁵

La radiación de rayos X y ultravioleta son lo suficientemente energéticas para producir la excitación de electrones internos y externos (fotoquímica),

respectivamente. En cambio, las microondas son clasificadas como una radiación no ionizante, es decir, que su energía de 10^{-5} eV no es lo suficientemente fuerte para provocar la ruptura de los enlaces mostrados en la Tabla 1, que son los tipos de enlaces más comunes y menos energéticos en los compuestos orgánicos.

Tabla 1. Comparación de la energía asociada a las microondas (2,45 GHz) con diferentes tipos de enlaces químicos. Tomado de Leadbeater ⁴⁰

	C-C	C=C	C-O	C-N	De hidrógeno	Microondas
Energía (eV)	3,6	6,3	3,7	3,1	0,04-0,44	10^{-5}

3.1.2 Proceso de calentamiento inducido por microondas. Se fundamenta en el “calentamiento dieléctrico” de las especies (solvente o reactivo). Este modo de calentamiento depende de la capacidad de dichas especies para absorber la energía de las microondas y convertirla en calor.³⁹

3.1.2.1 Interacción dipolar. Las moléculas que presentan un momento dipolar permanente intentan alinearse con el campo eléctrico oscilante. Por lo tanto, mientras que el dipolo se reorienta para alinearse con el campo, éste ya ha cambiado, por consiguiente, se genera una diferencia de fase entre el campo eléctrico y el dipolo. Tal desfase, ilustrado en la Figura 3A, hace que la energía se disipe por fricción y colisión molecular.³⁹ En definitiva, la energía cinética se convierte en calor.

3.1.2.2 Conducción iónica. Este mecanismo se ilustra en la figura 3B, y tiene el mismo fundamento que la interacción dipolar, solo que en este caso se agrupan todas las especies iónicas. Además, se reporta que mediante este mecanismo se alcanzan mayores temperaturas, incluso, en menor tiempo que por interacción dipolar.³⁹

En resumen, los siguientes factores afectan el calentamiento por microondas: ^{39,41,42}

- Frecuencia de la radiación
- Propiedades físicas de la sustancia: constante dieléctrica, polaridad, temperatura, viscosidad, capacidad calorífica.
- Características del ion: tamaño, concentración, carga y movilidad.

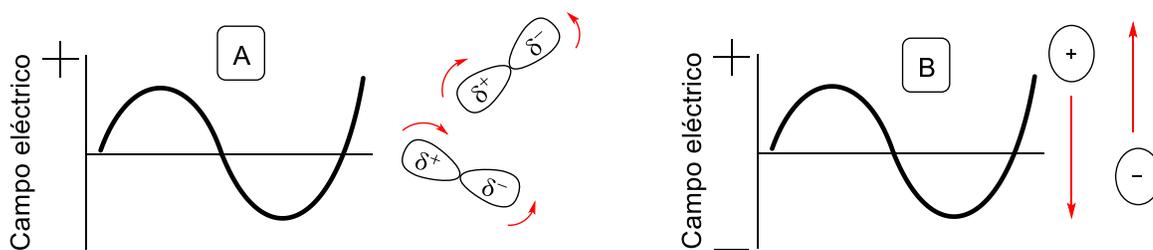


Figura 3. Mecanismos de transferencia de energía. A: interacción dipolar, B: conducción iónica.

Adaptado de Kappe *et al.*⁴³

3.1.3 Efectos de la radiación microondas en síntesis orgánica. Apoyados en resultados experimentales, Perreaux y Loupy engloban los efectos de las microondas en dos grupos: efectos térmicos y no térmicos.⁴⁴

3.1.3.1 Efectos térmicos. Son los más aceptados y utilizados por diferentes autores para justificar sus resultados.⁴² También son denominados como térmico/cinéticos, como consecuencia de las altas temperaturas alcanzadas en tiempos muy cortos. Además, se justifica matemáticamente, pues la temperatura es una variable con gran influencia en la ecuación de Arrhenius. Dentro de ésta categorización se incluyen las siguientes particularidades:

- Como se observa en la Figura 4, el calentamiento por microondas presenta un perfil de temperatura invertido, es decir, hay mayor calor en el seno de la mezcla de reacción que en las paredes del recipiente.^{15,45,46}
- Sobrecalentamiento de algunos solventes a presión atmosférica, con temperaturas entre 13 a 26 °C por encima del punto de ebullición.^{15,47}

- Sobrecalentamiento localizado, como consecuencia de algunas especies que son más activas en microondas. Lo anterior se ilustra en la Figura 4, en donde ciertos “puntos calientes” son generados en el seno de la mezcla de reacción.⁴⁸

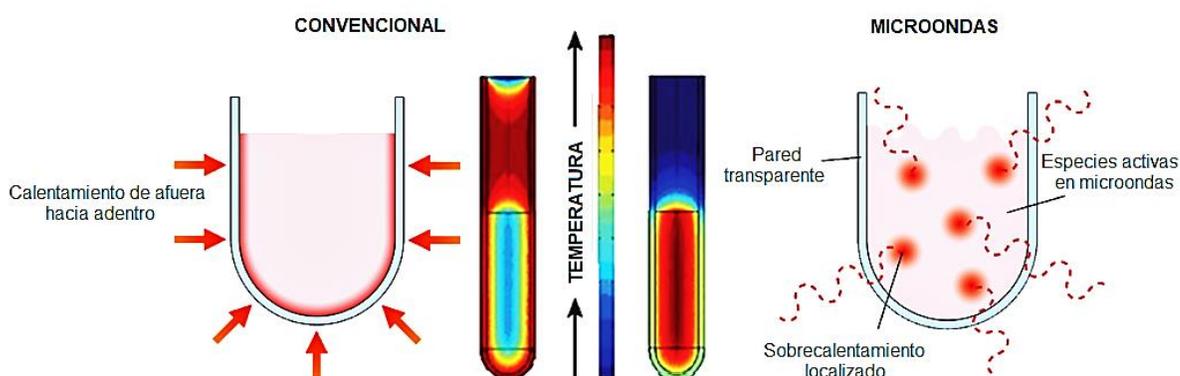


Figura 4. Perfil de calentamiento en convencional y microondas. Adaptado de Kappe³⁹

3.1.3.2 Efectos no térmicos. Son los más controversiales y surgen de la imposibilidad de explicar los resultados experimentales desde el efecto netamente térmico. Por ejemplo, hay algunos trabajos que reportan haber obtenido resultados diferentes a los obtenidos en calentamiento convencional, teniendo los mismos precursores y trabajando a la misma temperatura.⁴⁴ Incluso, algunos autores proponen que posiblemente las microondas afecten el factor pre-exponencial de la ecuación de Arrhenius.^{39,44,47}

En la Tabla 2 se recapitulan las características que ofrece el calentamiento por microondas, y a la vez, se compara frente a la metodología convencional.

Tabla 2. Características del calentamiento por microondas y convencional. Tomado de de la Hoz *et al.*⁴⁸

Característica	Microondas	Convencional
Tipo de calentamiento	Acoplamiento energético	Conducción/convección
	Acoplamiento a nivel molecular	Calentamiento superficial
	Volumétrico	Superficial
Velocidad	Rápido	Lento
Selectividad	Selectivo	No Selectivo
Relación con la sustancia	Dependiente de las propiedades	Menos dependiente

3.1.4 Aplicación de la radiación microondas en síntesis orgánica. La SOAM se ha posicionado en un lugar privilegiado en química, brindando notables ventajas en numerosas transformaciones químicas.^{15,39,44,45} Todo lo anterior lo ha permitido el avance técnico en términos de instrumentación, pues actualmente hay equipos que permiten un control preciso de temperatura, presión y una monitorización continua.^{12,40,45,49} Además, en la tabla 3 se muestran varios ejemplos de reacciones promovidas por microondas.

Tabla 3. Ejemplos de procesos mejorados por la aplicación de radiación microondas.

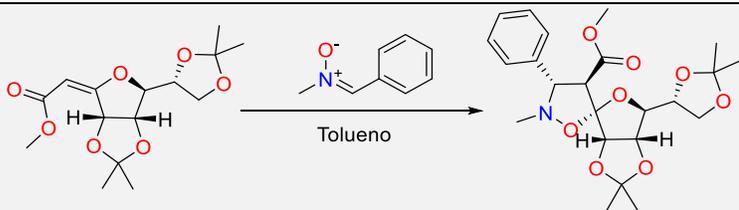
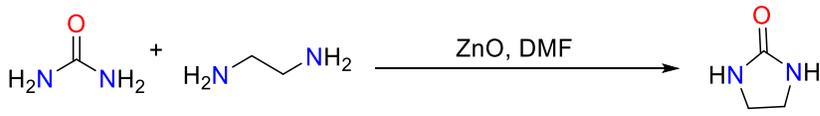
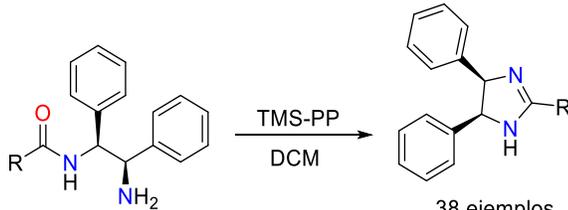
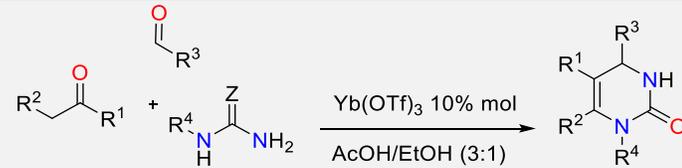
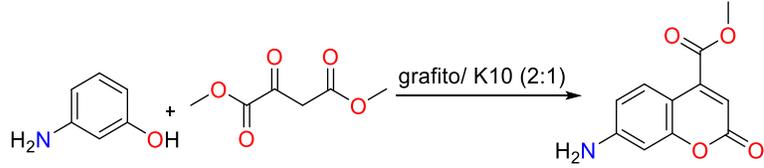
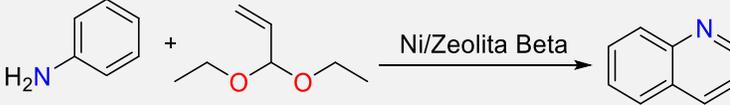
Tipo de transformación	Descripción
Cicloadición [3+2] ⁵⁰	 <p>M.O: 120-140 °C, 45 min, Rto: 76%. Δ: No procede</p>
Preparación de ureas cíclicas ⁵¹	 <p>M.O: 120 °C (100-150 W), 10 min, Rto: 95%. Δ: 120 °C, 1h, Rto: 28%</p>

Tabla 3. Continuación

<p>Cicloadiación de derivados de DFEDA⁵²</p>	 <p>38 ejemplos</p> <p>M.O: 140 °C, 8 MIN, RTO: 41%. Δ: NO HAY REPORTE</p>
<p>Reacción de biginelli¹¹</p>	 <p>48 ejemplos</p> <p>R¹, R², R³, R⁴= Alquil o aril Z= S u O</p> <p>M.O: 100-120 °C (300 W), 10 min, Rto: > 53%. Δ: No hay reporte</p>
<p>Síntesis de aminocumarinas por reacción de pechman⁵³</p>	 <p>M.O: 130 °C (90 W), 30 min, Rto: 66%. Δ: 130 °C, 66 min, Rto: 64%</p>
<p>Síntesis de quinolina⁵⁴</p>	 <p>M.O: 80 °C, 1 a 4 min., Rto:83%. Δ: No hay reporte</p>

3.2 QUIRALIDAD MOLECULAR: ORIGEN Y TRASCENDENCIA.

La quiralidad molecular fue descubierta por Louis Pasteur en 1848, cuando observó y determinó que, ciertos cristales del ácido tartárico, a pesar de tener las mismas propiedades físicas, cada uno podía rotar la luz polarizada en sentido opuesto, este fenómeno es conocido actualmente como actividad óptica.⁵⁵ Para que un compuesto presente actividad óptica, este debe contener un centro quiral (centro estereogénico); si dos compuestos que contienen un centro quiral son imágenes especulares (uno del otro) no superponibles, tales compuestos son enantiómeros y

cada uno de ellos rotará la luz polarizada con igual magnitud pero con sentido contrario al que lo hace su contraparte. A nivel macroscópico, una manifestación clara de la quiralidad son las manos, pues la mano derecha no es superponible sobre su imagen especular, es decir, la izquierda. De esta manera, en la Figura 5 se presentan varios ejemplos de moléculas quirales.

La talidomida se introdujo en el mercado europeo en 1956 convirtiéndose en un sedante popular entre las madres gestantes. Sin embargo, a inicios de los años 60, con el nacimiento de un número creciente de niños con malformaciones congénitas, se descubrió que el enantiómero (-)-(S)-Talidomida **1b** era el responsable de dicho efecto teratogénico.²⁷ Este hecho en particular puso en evidencia la trascendencia que tienen las moléculas quirales en sistemas biológicos, puesto que estos tienen la capacidad de reconocer y diferenciar entre una pareja de enantiómeros. Luego de conocerse las tales consecuencias trágicas, la agencia de evaluación de medicamentos americana (*Food and Drug Administration*, FDA), emitió en 1992, directrices y políticas sobre el desarrollo de compuestos quirales, entre los cuales se destaca la obtención de cada enantiómero y su evaluación integral.⁵⁶

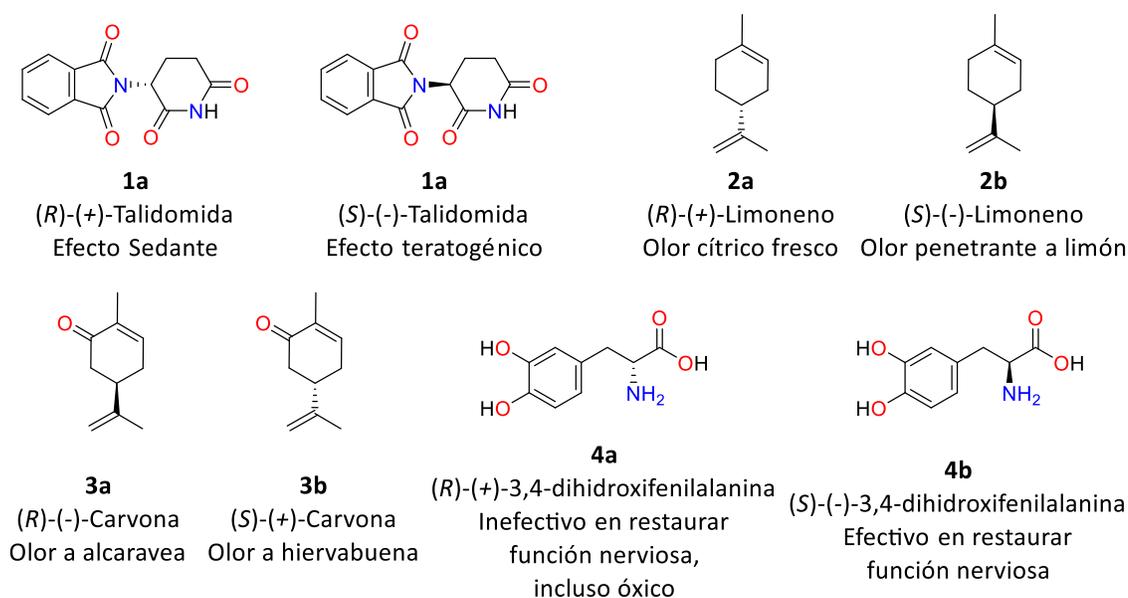


Figura 5. Ejemplos de parejas de enantiómeros de compuestos comunes.

3.3 DIAMINAS VECINALES.

3.3.1 Importancia biológica de las diaminas vecinales. La unidad estructural 1,2-diamino corresponde a una fracción presente en una gran variedad de compuestos con un amplio rango de actividades biológicas y farmacológicas.^{1,2} Por otra parte, las diaminas vecinales son utilizadas en química sintética como intermediario para la preparación de un agente quelante del tipo *bis*-tioacetamida, o de compuestos bioactivos,⁵⁷⁻⁵⁹ organocatalizadores,^{7,28,60} y como ligandos o catalizadores en síntesis asimétrica.⁶¹

Algunas diaminas con especial importancia debido a su actividad biológica son mostradas en la Figura 6. Así, por ejemplo, la Biotina o vitamina H **5**, actúa como un cofactor esencial en las carboxilasas que desempeñan papel importante a nivel biológico.⁶² Así mismo, un grupo de antibióticos peptídicos contienen en su estructura la unidad ácido *n,n*+1-diamino carboxílico **6**, entre ellos las edeínas con el residuo de ácido 2,3-diaminopropanoico. Finalmente se destacan las penicilinas **7** y cefalosporinas **8**, una pareja de antibióticos bien conocidos que incluyen la unidad 1,2-diamino en un anillo de β -lactama.

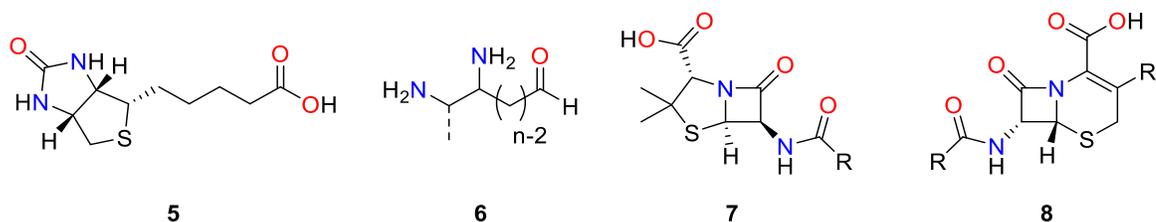


Figura 6. Compuestos de origen natural que incluye en su estructura la unidad 1,2-diamino.

Como consecuencia de las beneficiosas propiedades terapéuticas del *cis*-platino (*cis*-diaminodicloroplatino (II)), se ha explorado la obtención de análogos en busca de menor farmacorresistencia y efectos colaterales, entre ellos el oxaliplatino **9**, así como otros derivados.^{63,64} Al respecto conviene decir que Müller *et al.* afirman que un ligando del tipo 1,2-diamino es esencial para la acción antitumoral.⁶⁵ Otros

ejemplos incluido en la Figura 7 son: el Olseltamivir (Tamiflu®, **10**),^{66,67} administrado para el tratamiento de la influenza, así como las poliaminas como la espermina **11**, cuyas interacciones con los ácidos nucleicos impulsan proceso celulares importantes.

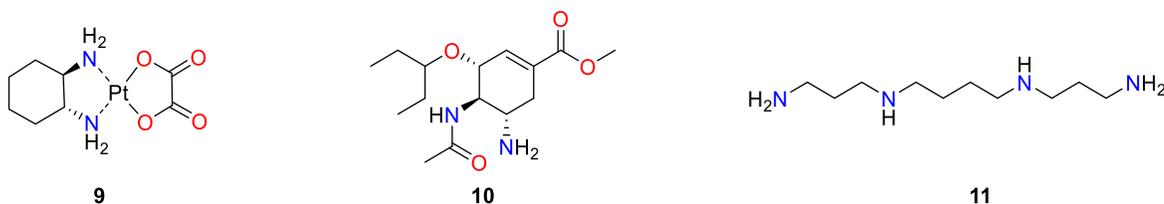


Figura 7. Ejemplos de diaminas con importantes actividades biológicas.

3.3.2 Síntesis de diaminas vecinales. Lo expuesto hasta aquí, da cuenta de la gran importancia de las diaminas vecinales, principalmente, por sus interesantes actividades biológicas. De manera que, para su síntesis, numerosos estudios han sido dirigidos al diseño de rutas diastereo- o enantioselectivas, como también mediante resolución óptica fraccional. Así que, en el presente apartado, se examinarán algunas de estas metodologías.

Conceptualmente el método más simple y directo para la preparación de 1,2-diaminas, es la amonólisis del correspondiente dihalogenuro; ésta metodología fue usada inicialmente para la obtención de etilendiamina;⁶⁸ sin embargo, la generación de subproductos de elevada complejidad representa una desventaja.^{5,68}

Mediante la transformación de recursos naturales renovables (*chiral pool*), también es posible obtener diaminas vecinales enantioméricamente puras. Así, por ejemplo, Ooi *et al.* reportaron la alquilación enantioselectiva de un derivado de la amida de glicina.⁶⁹ De igual forma, Saravanan *et al.* y Roszkowski *et al.* reportaron el uso de precursores como el (S)-(+)-Ácido mandélico y (1R,2S,5R)-(-)-Mentol, respectivamente.^{68,70} Las restricciones en este tipo de rutas son: uso de grupos

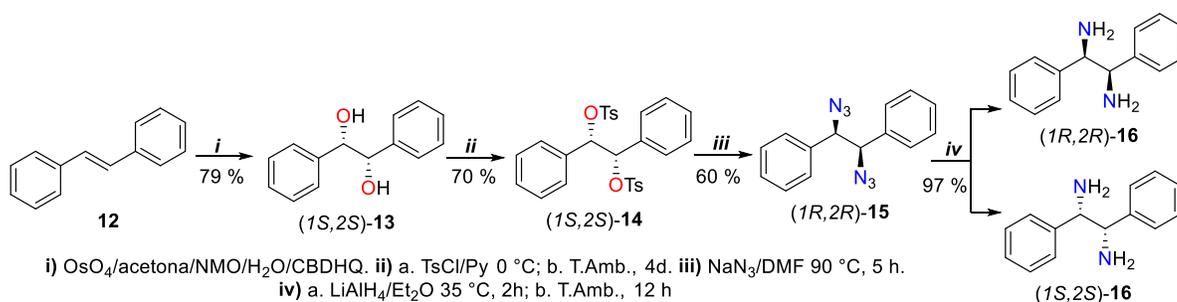
protectores, limitación estructural en la disponibilidad del precursor enantiopuro y posible racemización.

Otro enfoque es la 1,2-diaminación de olefinas, explorado inicialmente por Sharpless y Singer en 1976, con la conversión de 1,3-dienos en la correspondiente diamina,⁷¹ aunque recientemente varios catalizadores metálicos han mostrado buen desempeño en este tipo de reacción.^{60,72,73} No obstante, la regeneración del catalizador es, quizás, uno de los principales inconvenientes, como resultado de la capacidad quelante del producto de interés.⁷³ Al mismo tiempo, procesos de adición nucleofílica sobre el doble enlace C=N, aminación del enlace C-H y reacción tipo Mannich, han sido reportados para la obtención de diaminas.⁷⁴⁻⁷⁹

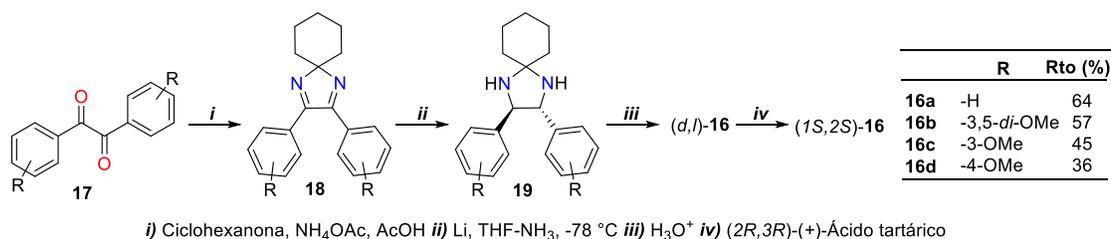
Las rutas sintéticas mencionadas anteriormente hacen alusión a la preparación de diferentes compuestos que incluyen en su estructura la unidad 1,2-diamino; no obstante, a continuación, se hará especial énfasis en las metodologías empleadas para la preparación de los compuestos objetivo del presente trabajo.

3.3.2.1 Síntesis de difeniletildiamina (DFEDA) y análogos. Una de las primeras rutas fue reportada por Pini *et al.* en 1990 y se muestra en el Esquema 1. Dicho método, en su primera etapa, precisa la presencia de un derivado de la dihidroquinina (CBDHQ), quien actúa como auxiliar quiral y permite la obtención de los enantiómeros (1*R*,2*R*) ó (1*S*,2*S*) de la diamina vecinal **16**.¹⁸ El control de la temperatura en la generación de **15** fue determinante, pues si es menor a 80 °C el proceso es lento, mientras que, si supera los 95 °C se generan subproductos.

En 1995, Corey *et al.* sintetizaron DFEDA y varios análogos como una mezcla racémica (*d,l*), el proceso implicó la reducción estereoespecífica del compuesto diazaespiro **18** con Li/THF-NH_{3(l)} a -78 °C, considerándose ésta la etapa más importante. Además, estos autores fueron los primeros en desarrollar la resolución de dicho racemato con el (2*R*,3*R*)-(+)-Ácido tartárico.¹⁹ Esquema 2.

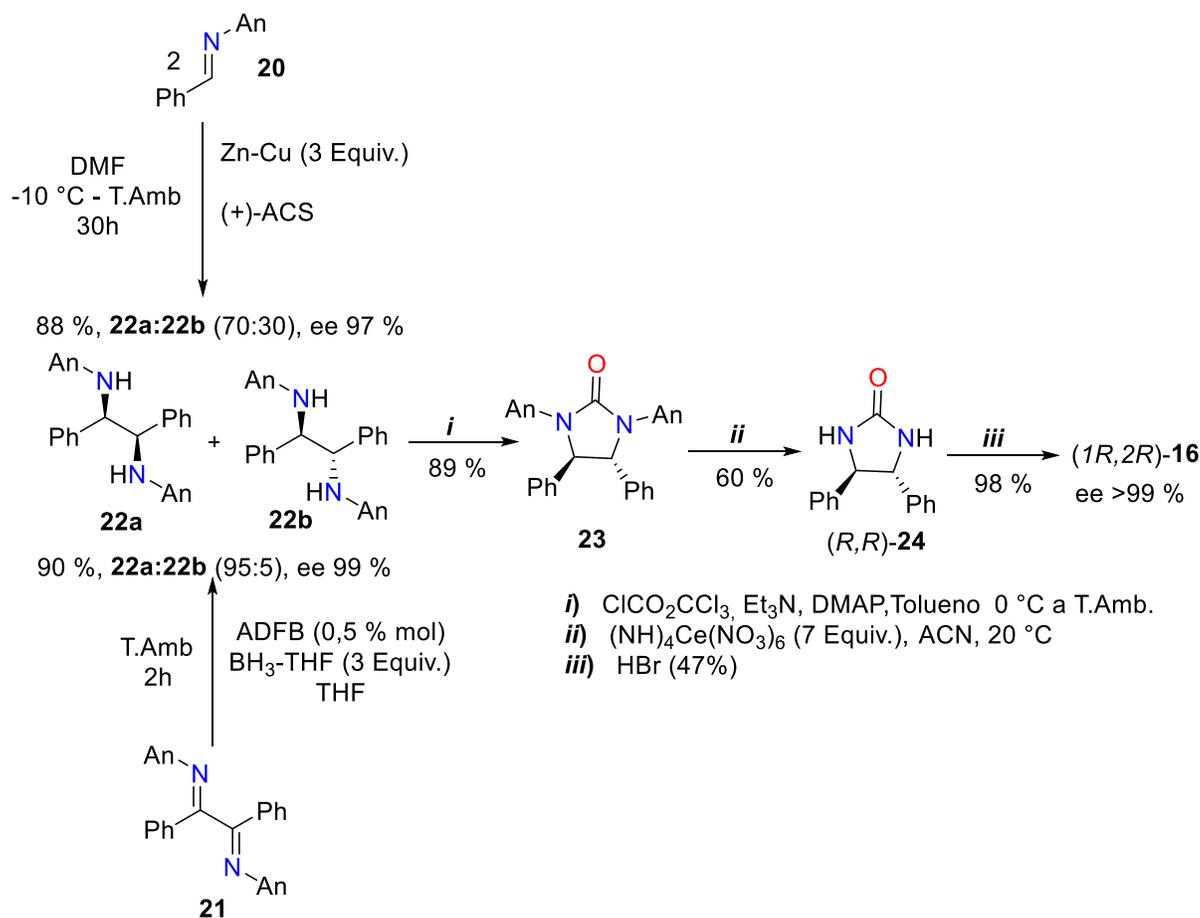


Esquema 1. Propuesta sintética de Pini *et al.* para la preparación de los enantiómeros de la DFEDA.



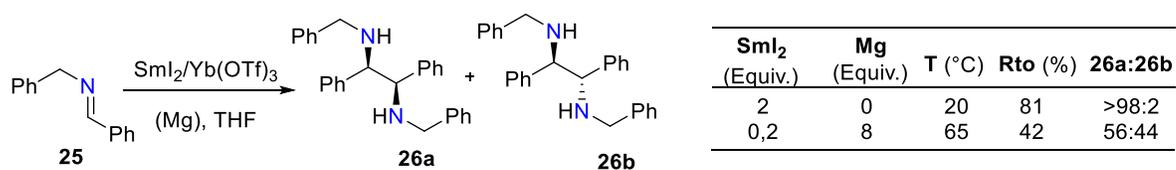
Esquema 2. Propuesta sintética de Corey *et al.* para la preparación de (1S,2S)-DFEDA y análogos.

La reacción de acoplamiento Pinacólico implica el homoacoplamiento reductivo de un compuesto carbonilo para producir un diol vecinal simétricamente sustituido.⁸⁰ Además, dicho proceso ha sido ampliamente aplicado a una variedad de cetonas y aldehídos.^{80,81} A su vez, por analogía estructural, las iminas podrían sufrir un homoacoplamiento similar y así generar una diamina vecinal. Esto llevó a Shimizu *et al.* a que plantearan, en 1995, la obtención de la diamina (1R,2R)-**16** mediante el primer homoacoplamiento reductivo enantioselectivo de la imina *N*-sustituida **20**. Estos autores reportaron resultados satisfactorios en todas las etapas de síntesis mostradas en el Esquema 3; además, afirmaron que la presencia del (1S)-(+)-Ácido canforsulfónico (ACS) fue indispensable para que ocurriera el proceso y, que igualmente, éste controló la diastereoselectividad de la primera etapa.²¹ Luego de tal éxito, en el mismo año, Shimizu *et al.* reportaron la reducción de la 1,2-diimina **21** con excelentes rendimientos químicos y ópticos; cuya ruta sintética permitió, una vez más, obtener la diamina (1R,2R)-**16**.²⁰ En este trabajo, también se resaltó la influencia del amino alcohol derivado de la *L*-Treonina (ADFB) sobre la estereoselectividad de la primera etapa. Esquema 3.



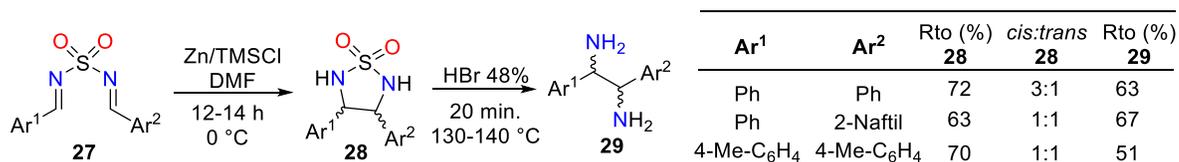
Esquema 3. Propuestas sintéticas de Shimizu *et al.* para la preparación de (1*R*,2*R*)-DFEDA.

Una vez se documentó que mediante el acoplamiento de iminas era posible obtener diaminas vecinales directamente, varios trabajos fueron reportados a finales de los años 90. Entre los trabajos publicados, se destaca la metodología del Esquema 4, reportada por Annunziata *et al.* en 1998, quienes combinaron SmI_2 e $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ y lograron el homoacoplamiento diastereoselectivo de la imina **25**.²³ De dicho método se destaca que procede a temperatura ambiente; sin embargo, con el fin de utilizar cantidades estequiométricas de SmI_2 , los autores exploraron el uso de un exceso de Mg y aumentaron la temperatura a 65 °C; no obstante, se afectó tanto el rendimiento como la estereoselectividad. Esquema 4.



Esquema 4. Propuesta sintética de Annunziata *et al.* para la preparación de la DFEDA *N*-sustituída.

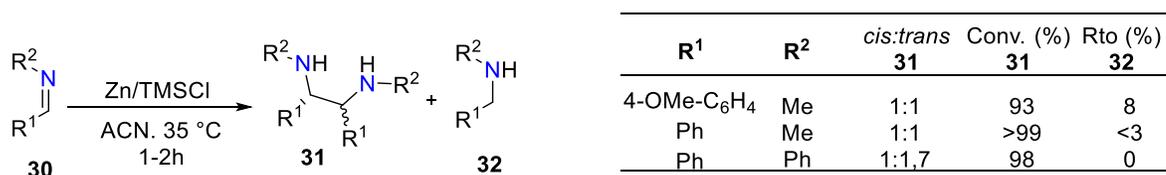
Pansare y Malusare plantearon la síntesis de un grupo de 1,2-diariletilendiaminas **29**, para ello ejecutaron las reacciones que se muestran en el Esquema 5. Estos autores encontraron que al activar el Zn con TMSCl *in-situ*, era posible promover el acoplamiento reductivo intramolecular de **27**, generándose así la sulfamida cíclica **28** con rendimientos que oscilan entre regular y buenos (63-72 %), pero con una baja estereoselectividad. En la segunda reacción, el medio ácido permitió la apertura de la sulfamida cíclica **28**, arrojando rendimientos regulares de la diamina libre.²²



Esquema 5. Propuesta sintética de Pansare y Malusare para la preparación de DFEDA y análogos.

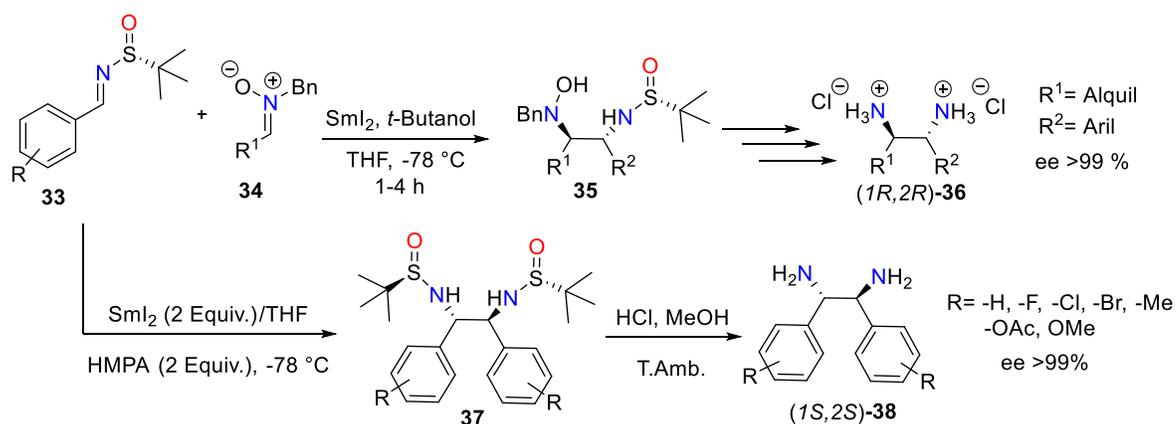
Lo destacado de la metodología anterior es el uso de Zn como promotor de la reacción de acoplamiento reductivo, ya que este metal es de fácil acceso, económico y de simple manipulación. Por esta razón, Alexakis *et al.* extendió el uso del sistema Zn/TMSCl sobre el acoplamiento reductivo de iminas *N*-sustituídas **30**. Como se muestra en el Esquema 6, dicha metodología consta de una única etapa, cuya reacción procedió a temperaturas moderadas y arrojó excelentes porcentajes de conversión (> 93%). Además, los autores reportaron que la formación del producto de reducción de la imina de partida fue casi nulo (**32**, < 8%).²⁴ Lo anterior hace que dicha metodología adquiera cierto interés en relación con la síntesis de diaminas vecinales; no obstante, la poca diastereoselectividad representa un

inconveniente. A causa de lo anterior, en un segundo trabajo, los autores reportaron la conversión del isómero *meso* en su forma ópticamente activa (*d,l*), en presencia de Li/isopreno en THF (35-40 °C, ~1 h) con rendimientos casi cuantitativos.⁸² Lo anterior hace que, los métodos propuestos por Alexakis *et al.*, adquieran cierta relevancia en cuanto a la preparación de la forma ópticamente activa de una diamina vecinal.



Esquema 6. Propuesta sintética de Alexakis *et al.* para la preparación de DFEDA y análogos *N*-sustituídos.

Las *N-t*-butansulfinil aldiminas y cetiminas son intermediarios importantes para la síntesis asimétrica de aminas.⁸³ En donde el grupo *N-t*-butansulfinil activa a las iminas hacia la adición de diferentes clases de nucleófilos, además, de ser un poderoso inductor quiral que puede ser fácilmente escindido en medio ácido. Por lo anterior, Zhong *et al.*, en el 2004, desarrollaron la síntesis de diferentes diaminas vecinales asimétricas mediante el acoplamiento cruzado reductivo inducido por Sml₂ entre las *N-t*-butansulfiniliminas **33** con las nitronas **34**. Además, este fue el primer ejemplo exitoso de un acoplamiento cruzado altamente diastereo- y enantioselectivo entre dos especies de iminas diferentes.⁸⁴ Con todo y lo anterior, estos autores reportaron, en un segundo trabajo, la obtención de varias diaminas vecinales simétricas mediante el homoacoplamiento reductivo de las *N-t*-butansulfiniliminas **33** con excelentes estereoselectividades.²⁵ Como se muestra en el Esquema 7, las condiciones son similares para ambos procesos; sin embargo, en la segunda metodología, utilizaron la Hexametilfosforamida (HMPA) quien fue determinante en la estereoselectividad del proceso. A pesar de su función, se debe tener en cuenta que este organofosforado es considerado carcinogénico.⁸⁵

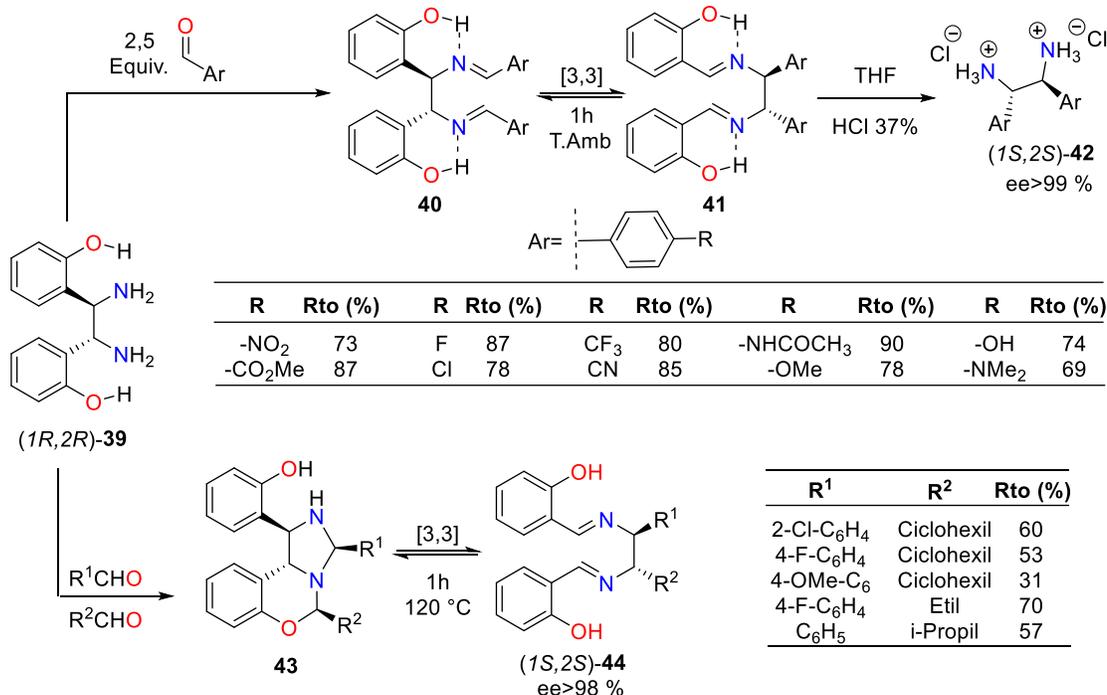


Esquema 7. Propuesta sintética de Zhong *et al.* para la preparación de diaminas vecinales quirales.

Otras especies que han sido utilizadas para promover la reacción acoplamiento reductivo de iminas son: Nb^{+3} (generado *in situ*), Cp_2ZrCl_2 , y $Sr/Al(OEt)_3$.^{5,86–88} Sin embargo, algunos de ellos presentan inconvenientes en cuanto su costo, inestabilidad y dificultad en su manipulación.

En el 2008, Kim *et al.* examinaron el alcance del enlace de hidrógeno asistido por resonancia en el reordenamiento diaza-Cope para la preparación de varias diaminas “hijas” **42**, a partir de una diamina “madre” **39**; las cuales presentaron una excelente pureza enantiomérica ($ee > 99\%$).¹⁷ En este primer trabajo, se prepararon un varias diaminas simétricas **42**, cuyos rendimientos oscilaron entre 70 y 90 %; además, estos incluyeron sustituyentes electrodonadores, electroatrayentes y estéricamente voluminosos. Con ayuda de programas computacionales, se demostró que el enlace de hidrógeno en el intermediario **40** es la principal fuerza que impulsa a que ocurra el reordenamiento. Y luego, en 2017, partiendo nuevamente de la diamina **39**, prepararon un grupo de diiminas asimétricas **44** con rendimientos que oscilaron entre pobres y buenos (31-70), además, con excelentes estereoselectividades.²⁶ Al igual que en la primera metodología, luego de tratar la diimina **44** en medio ácido, es posible obtener la respectiva sal de la diamina. En este segundo trabajo, los autores indicaron que la clave del reordenamiento fue la

generación de la especie **43** y el sometimiento de esta a una temperatura de 120 °C. Esquema 8.

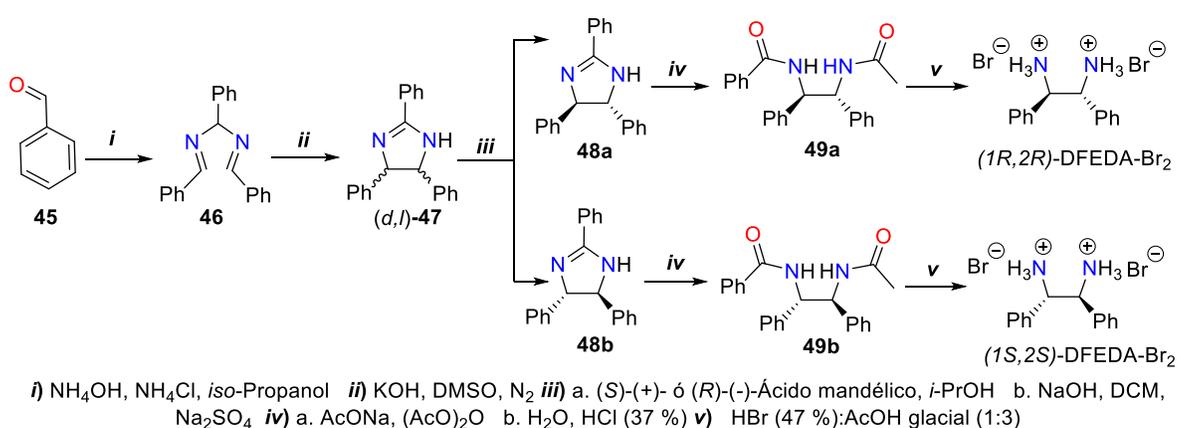


Esquema 8. Propuesta sintética de Kim *et al.* para la preparación enantioselectiva de diaminas vecinales.

En 2015 se reportó con éxito, la primera hidrogenación diastereoselectiva de diiminas aromáticas *N*-sustituidas catalizada por un borano, con excelentes rendimientos (92-99%). Sin embargo, todas las diaminas vecinales fueron obtenidas en su forma ópticamente inactiva, es decir, el isómero *meso*, el cual tiene poca utilidad en el desarrollo de catalizadores.⁸⁹ Por otro lado, Vemula *et al.* partiendo del glioxal y siguiendo una ruta similar a la de Corey *et al.*, reportaron la síntesis diastereoselectiva y rápida de una variedad de 1,2-diaminas.⁹⁰

En el grupo de investigación Química de Productos Naturales (Q.P.N), Cortés en el 2015, ejecutó la ruta sintética del Esquema 9, y logró obtener las sales de los enantiómeros de la DFEDA **16**. Todas las etapas de síntesis fueron llevadas a cabo

mediante calentamiento convencional (plancha de calentamiento), y en algunas de ellas, se hizo durante un tiempo prolongado.²⁷ Lo anterior llevó a Palechor, en 2018, a que retomara dicha metodología pero cambiando el tipo de calentamiento, así que optó por la radiación microondas.³⁴ Los resultados fueron concluyentes, y como se puede notar en el Esquema 9, en todas las etapas, el uso de la radiación microondas permitió reducir drásticamente los tiempos de reacción y, a la vez, se conservaron los excelentes rendimientos reportados por Cortés.



Compuesto	Convencional ^a		Microondas		
	t (h)	Rto (%)	t (h)	Potencia (W)	Rto (%)
46	24	95	0,1	70	93
(<i>d,l</i>)-47	6	96	0,1	210	99
48a	1,5	96	0,2	210	96
48b	1,5	95	0,2	210	96
49a	6	84	0,5	210	86
49b	6	87	0,5	210	85
(<i>R,R</i>)-DFEDA-Br ₂	24	92	1,4	140	92
(<i>S,S</i>)-DFEDA-Br ₂	24	90	1,4	140	88

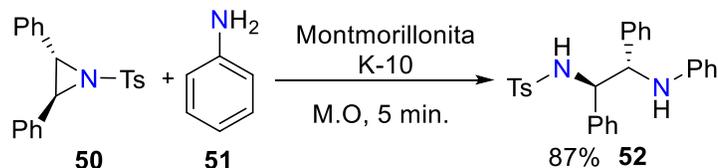
^aReflujo

Esquema 9. Ruta de síntesis de para la obtención de los enantiómeros de la DFEDA propuesta por Cortés M. y Palechor en calentamiento convencional y asistido por microondas, respectivamente.^{27,34}

3.3.2.2 Síntesis de diaminas mediante activación por microondas.

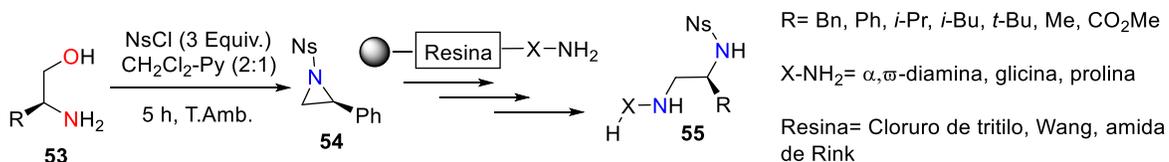
De acuerdo a la búsqueda en Scopus y Science Direct, se puede decir que son escasos los reportes sobre la síntesis de DFEDA y derivados mediante SOAM. No obstante, a continuación, se indican ciertos trabajos que podrían servir como una ruta para acceder a los compuestos diamino mencionados.

La apertura nucleofílica del anillo de aziridina se ofrece como una ruta directa hacia una 1,2-diamina. Así, por ejemplo, Nadir y Singh lograron, mediante la irradiación con microondas, la apertura de la aziridina **50** con un rendimiento muy bueno; además, en condiciones libres de solvente.⁹¹ Esquema 10.



Esquema 10. Propuesta sintética de Nadir y Singh para la obtención de diaminas vecinales usando radiación microondas.

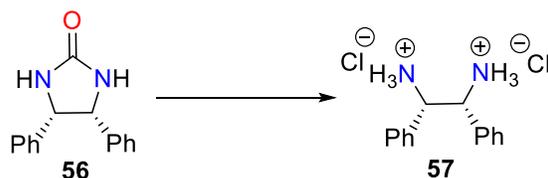
Igualmente, Crestey *et al.* describieron la síntesis y posterior apertura nucleofílica de la aziridina **51** promovida por el uso de microondas (60-110 °C). Con esta metodología, no solo se obtiene diaminas vecinales, sino también poliaminas alifáticas y alicíclicas; así como derivados de aminoácidos y péptidos cuyos rendimientos van de aceptables a excelentes (55-95%).⁹² Esquema 11.



Esquema 11. Propuesta sintética de Crestey *et al.* para la apertura nucleofílica de aziridinas usando radiación microondas.

En 2006, Vasanthakumar *et al.* evaluaron el uso de la radiación microondas en la reacción de hidrólisis ácida de varias ureas cíclicas. Los autores encontraron que, dicha reacción, se llevó a cabo con éxito con este tipo de radiación. Entre los compuestos reportados, se encontró la sal de *meso*-DFEDA **57**, la cual, fue obtenida en tan solo 3 minutos con un rendimiento de 94 %. Además, estos autores

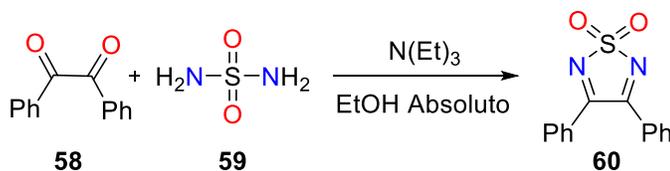
compararon su metodología promovida por microondas, frente a una que se hace en calentamiento convencional, y como se puede observar en el Esquema 12, las microondas permitieron reducir drásticamente el tiempo de la reacción.⁹³



Calentamiento convencional				Calentamiento en microondas			
Condiciones	T (°C)	t (h)	Rto (%) 57	Condiciones	T (°C)	t (min)	Rto (%) 57
HBr 47 %/AcOH	Reflujo	24	98	HCl 37 %	100	3	94

Esquema 12. Propuesta sintética de Vasanthakumar *et al.* para la síntesis de meso-DFEDA usando radiación microondas.

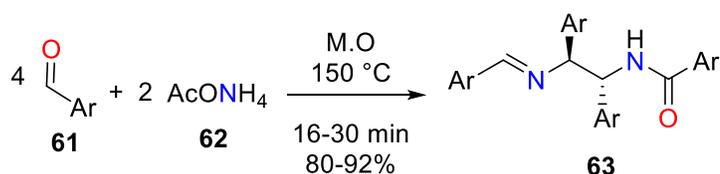
En 2014, Erturk y Bekdemir reportaron la síntesis de un grupo de sulfamidas tanto de cadena abierta como cíclicas, entre estas, se encontró la sulfamida **60**; la cual, luego de una reducción y posterior apertura del anillo, posiblemente, se obtenga la DFEDA o análogos, dependiendo de la naturaleza de la dicetona **58**.⁹⁴ Además, estos autores compararon sus resultados con los reportados por Wright, quien realiza la misma reacción pero en calentamiento convencional, y como se puede observar en el Esquema 13, la disminución del tiempo de reacción es notable.⁹⁵



Calentamiento convencional			Calentamiento en microondas		
T (°C)	t (h)	Rto (%) 60	Potencia (W)	t (min)	Rto (%) 60
Reflujo	24	58	360	10	66

Esquema 13. Propuesta sintética de Erturk y Bekdemir para la síntesis de una sulfamida cíclica.

Las llamadas reacciones multicomponente se caracterizan por su carácter convergente, es decir, que tres o más materiales de partida reaccionan para formar un único producto.⁹⁶ Aprovechando dicha propiedad y aplicando radiación microondas, Jian *et al.* sintetizaron un grupo de *anti*-1,2-diariletilbenzamidias **63** con rendimientos que van desde muy buenos a excelentes y en cortos tiempos de reacción. Así que, a partir de estos derivados de benzamida **63**, se podrían obtener diaminas vecinales luego de una hidrólisis. Esquema 14.



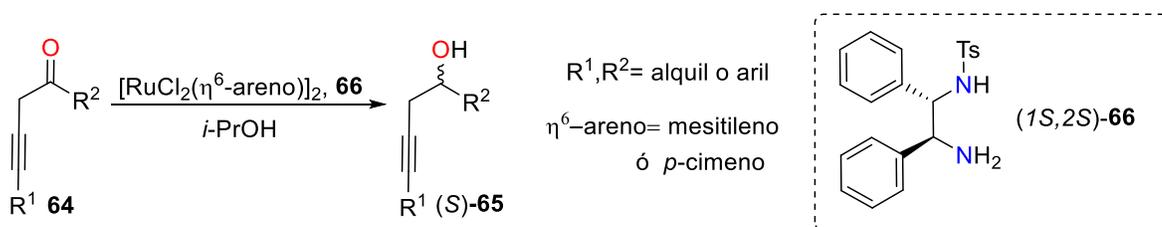
Esquema 14. Propuesta sintética de Jiang *et al.* para la obtención de derivados de la benzamida usando radiación microondas.

3.3.3 Aplicación de las diaminas quirales. En el ámbito médico, sobresalen diferentes complejos análogos del *cis*-platino que incluyen ligandos como la DFEDA o un derivado. Además, dichos complejos han presentado igual actividad, e incluso, superior que el *cis*-platino, frente a diferentes tipos de cáncer, por ejemplo, Leucemia L1210,⁹⁷ cáncer de mama en ratones,⁹⁸ cáncer de ovarios,^{65,99} entre otros.¹⁰⁰

En 2018, se desarrolló un nuevo biosensor que permitió la determinación múltiple y simultánea de marcadores generales de enfermedades productoras de catecolaminas y sus metabolitos en fluidos biológicos. Dicho enfoque consistió en la derivatización de los analitos con dos aminas, entre ellas, la (1*S*,2*R*)-DFEDA, generándose compuestos altamente fluorescentes que fueron identificados y cuantificados mediante espectroscopia de fluorescencia. Además, los resultados fueron validados y mostraron buena linealidad, precisión, exactitud y selectividad.¹⁰¹ Los compuestos ópticamente activos que contienen nitrógeno han sido utilizados como ligando de varios metales de transición como: Cd, Ru, Rh e Ir, entre otros.¹⁰²

Estos compuestos organometálicos, al presentar centros metálicos quirales, les confiere propiedades únicas y de mucho interés, sobretodo en el campo de la catálisis asimétrica. Desde este enfoque, se han abordado diferentes tipos de reacciones; sin embargo, se hará énfasis en la hidrogenación asimétrica por transferencia de hidrógeno ya que es un proceso con muchos avances, sobretodo, en la obtención de agroquímicos e intermediarios en síntesis de fármacos.^{103,104}

Entre los diferentes investigadores que han trabajado en dicha reacción, Noyori R. sobresale por sus catalizadores de Ru, y a partir de 1995, por el uso de (1*S*,2*S*)-DFEDA como ligando.¹⁰⁵⁻¹⁰⁷ Por consiguiente, diferentes trabajos han sido reportados como consecuencia del uso de catalizadores tipo Noyori. Uno de ellos se describe en el Esquema 15, en donde utilizaron *N*-Tosil (1*S*,2*S*)-DFEDA **66** en la primera hidrogenación asimétrica por transferencia en cetonas acetilénicas **64**. Además, dicha reacción procedió sin inconvenientes sobre una variedad de sustratos, cuyos productos fueron obtenidos con rendimientos entre regulares y cuantitativos (58- >99 %), con una elevada pureza enantiomérica (ee>94 %) y, además, se reportó que el grupo C≡C se mantuvo sin reaccionar.¹⁰⁸

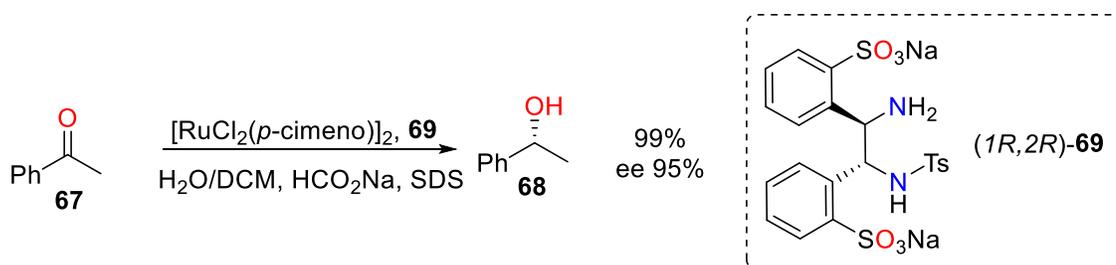


Esquema 15. Reacción de hidrogenación asimétrica por transferencia mediada por un catalizador de Ru derivado de la DFEDA.

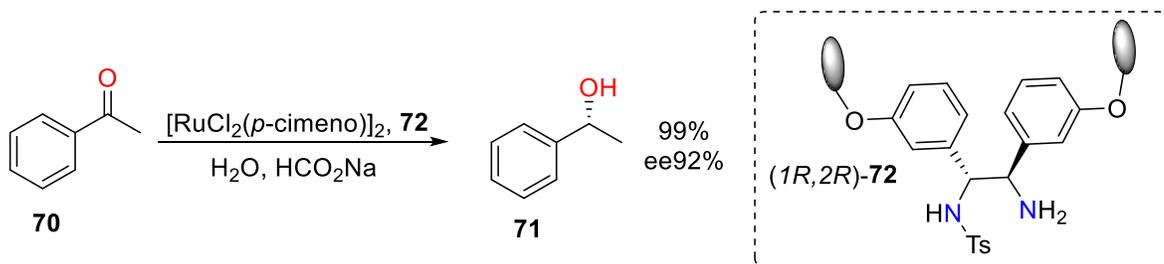
En vista del buen desempeño del catalizador en la reacción del Esquema 15, Kazushi *et al.* decidieron preparar complejos de Rh e Ir con la diamina **66** y los utilizaron en la hidrogenación asimétrica de un grupo de cetonas aromáticas. Los rendimientos de esta reacción variaron entre regulares y excelentes (44-95 %), con muy buenas purezas enantioméricas (ee> 81 %).¹⁰² También, se reportó el uso de

un catalizador de Rh utilizando el enantiómero del ligando **66** para la hidrogenación asimétrica por transferencia de la acetofenona, dicha reacción mostró una excelente pureza enantiomérica (ee 90 %) pero un pobre rendimiento (14 %).¹⁰⁹

Procesos similares a los anteriores se muestran en los Esquemas 16 y 17. En el primero de ellos, el ligando **69** fue obtenido luego de una sulfonación de la DFEDA, con esta modificación la reacción de hidrogenación de la cetona **67** se llevó a cabo en medio acuoso con excelentes resultados.⁶¹ En cambio, Li *et al.* modificaron el ligando de tal forma que éste se encuentre soportado sobre una resina de polietilenglicol **72**, logrando que el catalizador sea recuperado fácilmente y, además, reutilizado hasta 10 veces sin que perdiera enantioselectividad.¹¹⁰



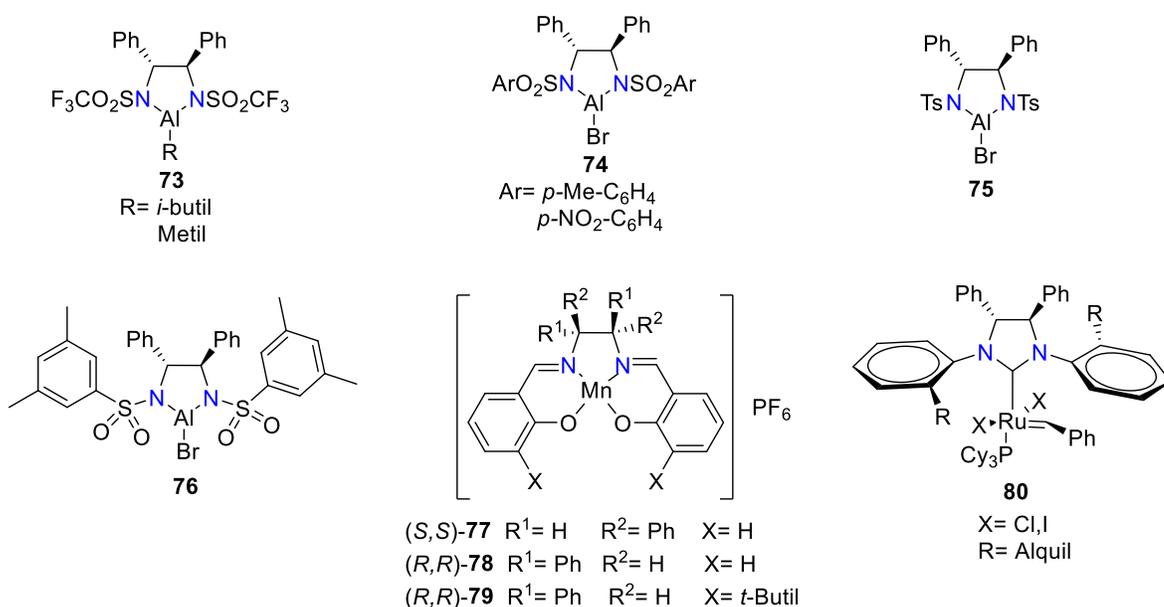
Esquema 16. Reacción de hidrogenación asimétrica por transferencia en medio acuoso.



Esquema 17. Reacción de hidrogenación asimétrica por transferencia mediada por un catalizador inmovilizado.

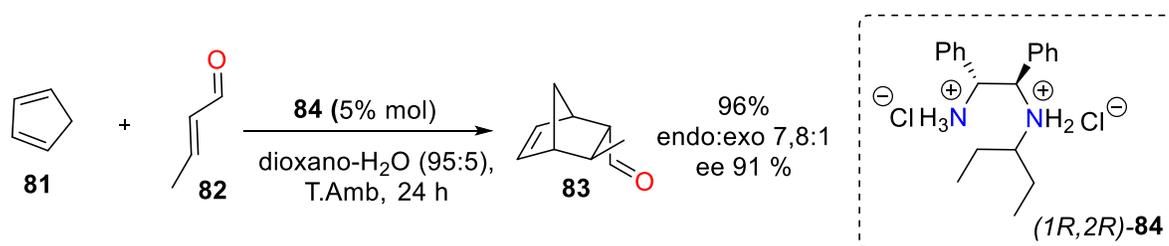
Corey *et al.* modificaron el grupo diamino de los enantiómeros de la DFEDA convirtiéndolos en sus correspondientes *N,N*-bis-sulfonamidas, las cuales, posteriormente, fueron utilizadas para la preparación de los catalizadores **73** y **74**.

Estos compuestos, al ser ácidos de Lewis, fueron utilizados en reacciones de tipo Diels-Alder y condensación aldólica, respectivamente. Los resultados mostraron que, en ambos casos, la disposición de los grupos fenilo en el catalizador controló notablemente la estereoquímica de los productos.¹¹¹ Otros ejemplos de catalizadores se muestran en el Esquema 18, los cuales han sido utilizados en reacciones de alilación asimétrica **75**,^{112,113} preparación de ésteres de β -aminoácidos y β -lactamas **76**,¹¹⁴ epoxidación enantioselectiva de olefinas **77-79**,¹¹⁵ metátesis de olefinas **80**,¹¹⁶ entre otros.^{26,117-119}



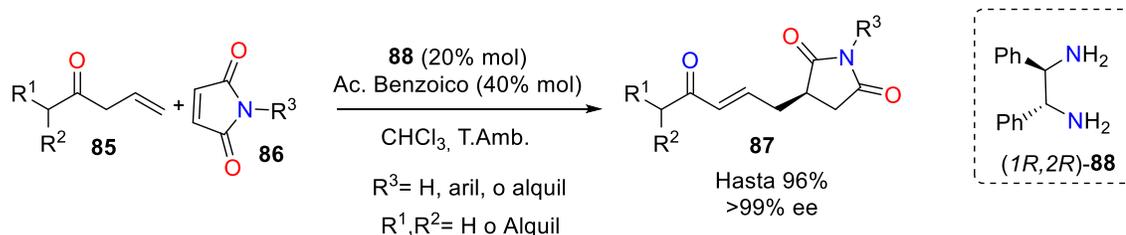
Esquema 18. Ejemplos de catalizadores metálicos quirales derivados de DEFDA.

En organocatálisis también se han reportado diferentes trabajos que precisan del uso de DFEDA o sus derivados. Un primer ejemplo se ilustra en el Esquema 19, en donde la sal de la diamina **84** permitió desarrollar la reacción asimétrica Diels-Alder entre el dieno **81** y el dienófilo **82**, con un excelente rendimiento y elevada selectividad *endo:exo*.¹²⁰



Esquema 19. Reacción Diels-Alder catalizada por derivado de la DFEDA.

Por otra parte, Zhan *et al.* evaluaron el desempeño de varias diaminas vecinales para la activación de las cetonas β,γ -insaturadas **85**, en la reacción de adición de Michael que se muestra en el Esquema 20. Los autores encontraron que la diamina **88** exhibió la mayor actividad catalítica y, además, favoreció la regioselectividad deseada.¹²¹ Así como los ejemplos anteriores, existen otros cuantos reportes en los que se ha indicado el uso de organocatalizadores derivados de la DFEDA o sus derivados, como por ejemplo: en reacciones de hidrosiliación de iminas,¹²² aziridinización asimétrica de enonas cíclicas,¹²³ reacción de Strecker de tres componentes,¹²⁴ entre otras.^{125–127}



Esquema 20. Reacción de adición de Michael catalizada por $(1R,2R)$ -DFEDA.

Habría que decir que la DFEDA y sus derivados también son utilizados como agentes de solvatación quiral para la discriminación de los enantiómeros de diferentes ácidos carboxílicos,^{128–130} Así mismo, se ha reportado la resolución de compuestos carbonílicos vía generación de un amina.^{131,132}

4. METODOLOGÍA Y PARTE EXPERIMENTAL

4.1 EQUIPOS, MATERIALES, SOLVENTES Y REACTIVOS.

4.1.1 Equipos. Los puntos de fusión fueron determinados en capilares abiertos en un equipo OptiMelt MPA100 y no fueron corregidos. Los espectros IR se realizaron en un espectrofotómetro FT-IR Nicolet iS10 provisto de un accesorio ATR 4000-600 cm^{-1} . Los espectros de Ultravioleta-visible (Uv-Vis) se registraron en un espectrofotómetro UV-Vis Genesys 6. Los espectros de RMN se realizaron en un equipo Varian Inova 400 MHz, usando tetrametilsilano (TMS) como estándar interno y DMSO- d_6 como solvente. Los espectros de masas se realizaron en un espectrómetro Thermo Scientific ISQ LT de cuadrupolo único, provisto de una sonda para para muestras sólidas. Las reacciones en calentamiento por microondas se realizaron en un equipo doméstico modificado General Electric modelo JES779WK con una potencia de salida de 700 W. Los cambios realizados al equipo se describen en la figura 8.



Figura 8. Equipo de microondas doméstico modificado utilizado en la investigación.

Todos los equipos mencionados anteriormente pertenecen a la Unidad de Análisis Industriales del departamento de química de la Universidad del Cauca, excepto los

de RMN y microondas, los cuales pertenecen a la Universidad Santiago de Compostela (Galicia, España) y al grupo de investigación Q.P.N, respectivamente.

Nota: Por medio de los espectros bidimensionales de RMN se comprobó que el DMSO-*d*₆ presentaba agua absorbida, cuya señal se observó a ~3,5 ppm.

4.1.2 Materiales. El seguimiento del avance de las reacciones se realizó por cromatografía de capa fina (CCF) con placas Merck de sílica gel 60 F₂₅₄ cuyas dimensiones fueron 7 cm x 2 cm x 0,2 mm; y para su revelado se usó una lámpara de UV Spectroline serie E (254 y 365 nm). Previo a cada elución, las placas se calentaron a 105 °C por 24 h. El aislamiento de los productos de reacción se realizó por cromatografía en columna *flash* empleando sílica Merck 60 70-200 µm activada previamente por calentamiento a 105 °C por 12 h.

4.1.3 Solventes y reactivos. Todos los solventes y reactivos fueron adquiridos de las compañías Sigam-Aldrich, Scientific Products y Fluka, además, fueron usados sin purificación adicional. Los reactivos son:

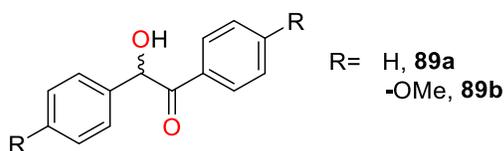
Benzaldehído	Ácido acético 80 %
4-metoxibenzaldehído	Clorhidrato de hidroxilamina
Cianuro de sodio	Piridina ácido clorhídrico 37 %
Nitrato de amonio	Sodio metálico
Acetato de cobre (II) anhidro	

Nota: Cabe aclarar que los aldehídos y la piridina necesitaron ser purificados. De manera que se siguieron los protocolos presentados por Furniss *et al.* en el documento *Vogel's Textbook of practical Organic Chemistry, 5 Ed.*

4.2 ETAPAS DE SÍNTESIS. La ruta de síntesis se dividió en cuatro etapas consecutivas, de las cuales, las tres primeras se llevaron a cabo tanto en

calentamiento convencional como asistido por microondas. Teniendo en cuenta la disponibilidad del benzaldehído y su fácil purificación, se decidió utilizarlo como sustrato modelo.

4.2.1 Etapa 1: Obtención de las α -hidroxicetonas **89a** y **89b**.



Se procedió bajo la metodología de Mendes *et al.* modificada.¹³³ En un matraz de fondo plano de dos bocas, de 50 mL de capacidad, se disolvió benzaldehído 2,0 mL (19,6 mmol) en EtOH absoluto (2,0 mL), y luego, se añadió una solución de NaCN 0,120 g (2,4 mmol) en 0,6 mL de agua destilada. Esta disolución translúcida resultante se sometió al respectivo calentamiento. Una vez culminado el tiempo de reacción (para **89a** se determinó mediante un diseño experimental y para **89b** mediante CCF con EP:acetona 4:1 como eluyente), se sumergió el matraz de reacción en un baño con hielo. El sólido formado se filtró y se lavó con agua destilada fría; por último, se secó en horno (60 °C x 2 h) y se recristalizó dos veces en EtOH absoluto. El mismo procedimiento se realizó con 4-metoxibenzaldehído 2,0 mL (16,4 mmol).

2-hidroxi-1,2-difeniletanona (benzoína, 89a). Cristalino blanco (Δ : 1,710 g, 82,3 %; M.O: 1,498 g, 72,1 %); Rf (CHCl₃): 0,62; P.f (°C): 132,0-134,6 (Rep.132,0-134,0);¹³⁴ UV-Vis (CHCl₃, λ_{max}/nm): 252, 263 y 290. IR (ATR, ν/cm^{-1}): 3404, 3061, 2934, 1657, 1594, 1583, 1211, 710 y 750.

2-hidroxi-1,2-bis(4-metoxifenil)etanona (anizoína, 89b). Cristalino amarillo pálido (Δ : 1,086, g, 48,7 %; M.O: 0,678 g, 30,4 %); Rf (EP:acetona 4:1): 0,30; P.f (°C): 111,0-112,2 (Rep. 109,0-110,0);¹³⁴ UV-Vis (CHCl₃, λ_{max}/nm): 277, 287. IR (ATR, ν/cm^{-1}): 3463, 3080, 2980, 2840, 1667, 1593,1509, 1263 y 820.

Notas:

- Al utilizar 4-metoxibenzaldehído se utilizó una atmósfera de N₂, como consecuencia de su mayor labilidad hacia su oxidación. Figura 9.
- Junto con el estudiante de maestría en ciencias químicas Jeyson Cortés Mite, quien también pertenece al grupo de investigación Q.P.N, se ejecutó un diseño experimental de superficie de respuesta en este paso sintético. Los resultados y detalles de este se presentan en el Anexo A1. Sin embargo, el análisis del diseño hace parte de los objetivos del trabajo de Jeyson Cortés, por consiguiente, no se incluirá en el presente documento.

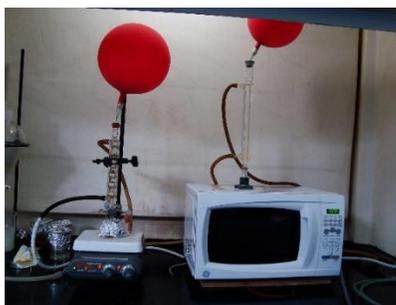
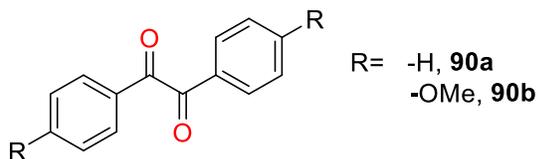


Figura 9. Sistema de reacción en atmósfera inerte en calentamiento convencional (izquierda) y microondas (derecha).

4.5.2 Etapa 2: Obtención de las α -dicetonas **90a** y **90b**.



Se procedió bajo la metodología de He *et al.*¹³⁵ modificada. En un matraz de fondo plano de dos bocas, de 25 mL de capacidad, se mezcló 1,060 g de **89a** (5,0 mmol) ó 1,360 g de **89b** (5 mmol), 0,500 g de NH₄NO₃ 99,9 % (6,2 mmol) y 0,010 g de Cu(AcO)₂ anhidro (0,05 mmol; 1 % mol) en 3,5 mL de AcOH 80 %. Acto seguido, dicha mezcla se sometió al calentamiento respectivo, en donde se observó que, al

aumentar ligeramente la temperatura la mezcla esta se homogenizó por completo y tomó una coloración azul. Una vez se determinó el final de la reacción mediante CCF (EP:acetona 4:1), se sumergió el matraz de reacción en un baño de hielo. El sólido formado se filtró, además, se lavó primeramente con NaHCO₃ 5 % (hasta la neutralización total del ácido acético) y luego con agua destilada fría; por último, el sólido fue secado al horno (80 °C x 3 h). Para su posterior caracterización, el sólido fue recrystalizado dos veces en EtOH absoluto.

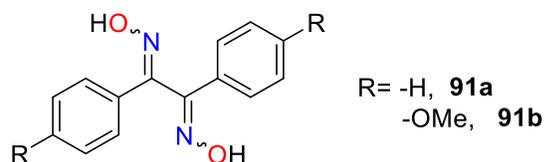
1,2-difeniletan-1,2-diona (bencilo, 90a). Cristalino ligeramente amarillo (Δ : 1,049 g, 99,9 %; M.O: 1,043 g, 99,3 %); Rf (EP:acetona 4:1): 0,52; P.f (°C): 93,3-96,5 (Rep. 94,0-95,0);¹³⁶ UV-Vis (CHCl₃, λ_{max}/nm): 269. IR (ATR, ν/cm^{-1}): 3114, 3063, 1667, 1589, 1449, 722 y 679.

1,2-bis(4-metoxifenil)etan-1,2-diona (anicilo, 90b). Cristalino amarillo (Δ : 1,134 g, 84,0 %; M.O: 1,202 g, 89,0 %); Rf (EP:acetona 4:1): 0,37; P.f (°C): 131,9-132,2 (Rep. 132,0-134,0);¹³⁷ UV-Vis (CHCl₃, λ_{max}/nm): 298. IR (ATR, ν/cm^{-1}): 3069, 3030, 2962, 2847, 1665, 1599, 1430, 1159 y 837.

Notas:

- La muestra que se aplicó sobre la placa cromatográfica se preparó de la siguiente manera: se detuvo el calentamiento del sistema (inicialmente cada 30 min.) para que éste se tornara heterogéneo, luego se tomó una alícuota del sólido formado y se solubilizó en cloroformo.
- En el equipo de microondas fue posible estudiar la reacción únicamente a 140 y 210 W, ya que a mayores potencias ocurrió un ascenso repentino de la mezcla de reacción por el condensador.

4.5.3 Etapa 3: Obtención de las dioximas 91a y 91b.



Se procedió bajo la metodología de Tron *et al.* modificada.¹³⁸ Sobre un matraz de fondo plano, de 50 mL de capacidad, que contenía 12,0 mL de piridina seca, se añadió lentamente 1,700 g de $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (24,6 mmol), y luego se agitó hasta su máxima homogeneización. Posteriormente, sobre dicha mezcla, se añadió una solución de 0,500 g de la 1,2-difeniletano-1,2-diona **90a** (2,4 mmol) en EtOH absoluto (16,0 mL). Enseguida, dicha mezcla de reacción se sometió al calentamiento respectivo, cuyo montaje fue provisto de una trampa de CaCl_2 . El seguimiento del avance de reacción se hizo por CCF (EP:acetona) y así se determinó el final de la misma. Entonces, el crudo de reacción fue vertido sobre un embudo de separación, en donde fueron añadidos 50,0 mL de AcOEt, y la mezcla resultante se lavó con HCl 0,05 N (3 x 30,0 mL), agua destilada (1 x 30 mL) y, por último, se separaron las fases. De las anteriores, la orgánica fue secada con Na_2SO_4 y luego rotaevaporada, obteniéndose un sólido que fue recristalizado dos veces en acetona:hexano (1:2). El procedimiento anterior se hizo con 0,500 g de 1,2-bis(4-metoxifenil)etano-1,2-diona **90b** (1,85 mmol), manteniendo la relación α -dicetona: $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (1:10).

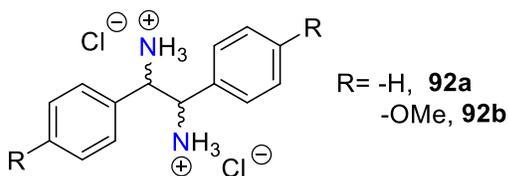
1,2-difeniletan-1,2-dioxima (bendox, 91a). Hojuelas ligeramente beige (Δ : 0,518 g, 90,0 %); Rf (EP:acetona 4:1): 0,16; P.f (°C): 202,8-204,7 (Rep. 205-206);¹³⁹ UV-Vis (EtOH, $\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$): 218 y 250. IR (ATR, ν/cm^{-1}): 3511, 3166, 3028, 1620, 1497, 1447, 1238, 763 y 685. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 11,44 (s, 1H); 7,46 (dd, 2H); 7,35 (t, 2H); 7,32 (dd, 1H). RMN-¹³C (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 151,17; 133,26; 129,68; 129,17; 125,96. EM (IE, 70 eV, m/z (%)): 240,06 (58, [M]⁺); 192,08 (100); 77,04 (53).

1,2-bis(4-metoxifenil)etan-1,2-dioxima (andox, 91b). Polvo blanco (Δ : 0,477 g, 86,0 %); Rf (EP:acetona 4:1): 0,12; P.f (°C): 197,0-197,7; UV-Vis (EtOH, λ_{max}/nm): 218 y 268. IR (ATR, ν/cm^{-1}): 3320, 3148, 3019, 2944, 2843, 1607, 1514, 1240 y 815. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 11,09 (s, 1H); 7,34 (d, 2H); 6,91 (d, 2H); 3,70 (s, 3H). RMN-¹³C (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 160,33; 150,91; 127,42; 125,52; 114,57; 55,61. EM (IE, 70 eV, m/z (%)): 300,11 (100, [M]⁺); 252,12 (52); 149,07 (20).

Notas:

- Primeramente se exploró la metodología de Hashem Essa *et al.*, por lo cual, se realizaron tres ensayos en los cuales se varió la relación α -dicetona:NH₂OH·HCl:AcONa (1:2:2, 1:3:3 y 1:3:6).¹⁴⁰
- Cuando se estudió la reacción en el equipo de microondas solo fue posible trabajar a 210 W, ya que a mayores potencias la mezcla de reacción ascendió súbitamente por el condensador.

5.5.4 Etapa 4: Obtención de las sales de las diaminas 92a y 92b.



Se procedió bajo la metodología de Balgobin *et al.* modificada.¹⁴¹ En un matraz de dos bocas, de 50 mL de capacidad, que contenía 25,0 mL de EtOH, fueron añadidos 100 mg de la dioxima correspondiente (0,42 mmol de **91a** ó 0,33 mmol de **91b**), dicha mezcla se agitó hasta su homogeneidad. El montaje utilizado fue similar al de la Figura 9, provisto de un globo con nitrógeno. Así, por una de las bocas del matraz se adicionó sodio en exceso (previamente activado con Xileno en ebullición), en seguida, se selló el sistema con un tapón de goma y se permitió el flujo de nitrógeno (aproximadamente 2 minutos). Una vez purgado el sistema, se dejó reaccionar el

sistema con agitación constante y a temperatura ambiente, hasta que no se observara sodio. Posteriormente, se calentó la mezcla de reacción por 30 minutos para asegurar que reaccionara todo el sodio, y se hizo la respectiva placa cromatográfica (EP:acetona 3:2).

Una vez verificado el fin del proceso, la mezcla de reacción se acidificó con unas gotas de HCl 37% (al realizar esto la mezcla de reacción adquirió un aspecto lechoso), y parte del EtOH se recuperó por destilación. Con ello se obtuvo un sólido blanco, sobre el cual se adicionó éter etílico (50,0 mL) y en un embudo de separación, se lavó con agua destilada (3 x 10,0 mL) y se separaron las fases. Luego, sobre la orgánica nuevamente se adicionó 10,0 mL de agua y unas gotas de HCl concentrado, enseguida se separaron las fases. Por último, la fracción acuosa se llevó a sequedad (80 °C x 3 h), con ello se obtuvo un sólido blanco cristalino el cual se recristalizó en EtOH absoluto.

Dihidrocloruro de 1,2-difeniletan-1,2-diamonio (92a). Cristalino blanco (45 mg, 38,0 %); P.f (°C): 274,3-275,9; UV-Vis (MeOH, λ_{max}/nm): 222 y 264. IR (ATR, ν/cm^{-1}): 3099-2389, 1600, 1565, 1506, 1459, 794 y 762. EM (IE, 70 eV, m/z (%)): 106,09 (100); 79,09 (44); 77,07 (16).

Dihidrocloruro de 1,2-bis(4-metoxifenil)difeniletan-1,2-diamonio (92b). Cristalino blanco (34 mg, 30,0 %); P.f (°C): 264,3-265,4; UV-Vis (MeOH, λ_{max}/nm): 239 y 277. IR (ATR, ν/cm^{-1}): 3099-2380, 1618, 1503, 1444, 1256, 1180, 1021, y 838. EM (IE, 70 eV, m/z (%)): 136,11 (100); 109,08 (25).

Notas:

- Según Liu G. *et al.*, al usar Na:NH_{3(l)} en THF seco a -78 °C (baño refrigerante de CO_{2(s)}/acetona), es posible inducir estereoselectividad en la reacción de reducción; por consiguiente fue la primera metodología que se exploró.¹⁴²

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 ETAPA 1: REACCIÓN DE ADICIÓN BENZOÍNICA

5.1.1 Etapa 1 empleando calentamiento convencional. La reacción de adición benzoínica es de gran importancia en síntesis orgánica, puesto que conlleva a la formación de un nuevo enlace C-C.¹⁴³ Por consiguiente, ésta primera etapa consistió en la homoadición entre dos unidades de aldehído para formar α -hidroxicetonas.

En la tabla 4 se presentan los valores óptimos de la cantidad de cianuro de sodio y tiempo de reacción logrados con el diseño experimental para la homoadición del benzaldehído. Con estos datos, se procedió a desarrollar nuevamente la síntesis, cuyo producto aislado desde el crudo de reacción, presentó un rendimiento muy bueno (82,3 %). Además, se consideró que dicho porcentaje fue favorecido por la utilización de benzaldehído recién destilado, puesto que así se evitó la posible formación del altamente venenoso ácido cianhídrico (por reacción entre el cianuro de sodio y el ácido benzoico presente como impureza en el benzaldehído) y por ende se mantuvo constante la masa del catalizador en la mezcla de reacción.¹⁴⁴

Tabla 4. Valores optimizados para la homoadición del benzaldehído.

Cantidad de NaCN	0,120 g
Tiempo reacción	30 min
Rendimiento	82,3 %

A continuación, se procedió a verificar que el sólido obtenido corresponda al compuesto de interés. Para empezar, se realizó la placa cromatográfica que se muestra en la Figura 10A, la cual contenía dicho sólido recristalizado y benzaldehído (material de partida), al revelar dicha placa con una lámpara UV a 254 nm, se observó que el factor de retención del compuesto obtenido era menor al del material

de partida (0,52 frente a 0,82). Lo anterior era un indicio de que el compuesto obtenido podría haber sido el esperado, ya que una α -hidroxicetona tipo **89a** se retiene más que un aldehído sobre el gel de sílice, debido a que esta contiene el grupo hidroxilo. Además, en el espectro IR del sólido obtenido presentó las señales características de los grupos funcionales que deberían estar presentes en una α -hidroxicetona, así mismo, el punto de fusión de **89a** coincidió con el reportado en la literatura. Así que todo lo planteado anteriormente permitió inferir que el sólido de la Figura 10A correspondía a la α -hidroxicetona esperada.

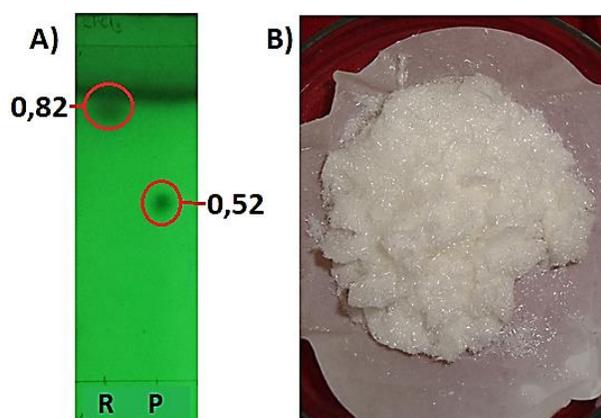


Figura 10. Verificación identidad de **89a** A) CCF (CHCl_3) R: benzaldehído; P: **89a** recristalizado B) Aspecto de **89a** recristalizado.

Con respecto a la homoadición del 4-metoxibenzaldehído, el seguimiento del avance de reacción por CCF arrojó que el tiempo de reacción era de 120 minutos, ya que, en tiempos superiores, como se muestra en la placa cromatográfica de la Figura 11A, se daba la formación de subproductos fluorescentes. Una vez se estableció la duración del proceso, se procedió a aislar el compuesto desde el crudo de reacción, cuyo rendimiento fue regular (48,7 %). Un primer aspecto a tener en cuenta y que, posiblemente, influyó en dicho rendimiento fue la pureza del material de partida, ya que, como se muestra en las placas de las Figuras 11B y 11C, el reactivo contenía una impureza que solo podía ser visualizada a 365 nm.

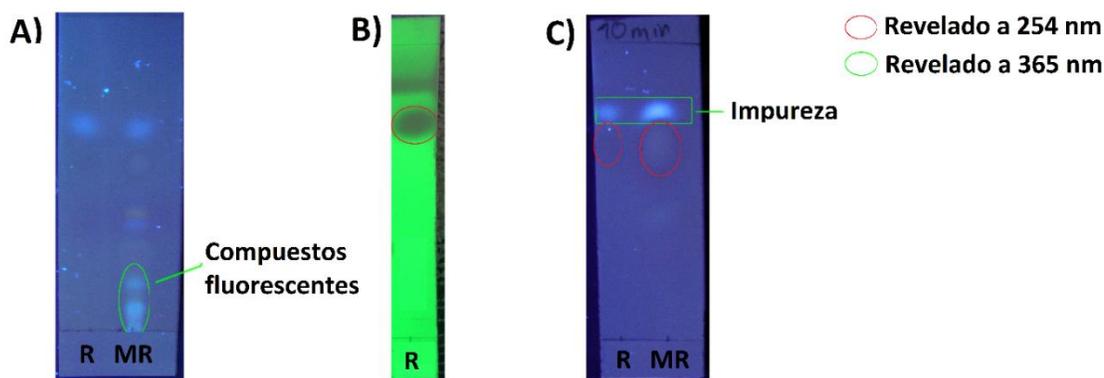


Figura 11. CCF (EP:acetona 4:1) A) R: 4-metoxibenzaldehído, MR: mezcla de reacción (>120 min); B) R: 4-metoxibenzaldehído; C) R:4-metoxibenzaldehído, MR: mezcla de reacción (10 min).

El compuesto sólido obtenido de la homoadición del 4-metoxibenzaldehído fue recristalizado y luego caracterizado de forma similar que el compuesto **89a**. De este modo, mediante la placa cromatográfica de la Figura 12A, se observó que el factor de retención del compuesto aislado era menor al material de partida (0,30 frente a 0,49), hecho asociado a la presencia del grupo hidroxilo en la α -hidroxicetona **89b**. Así mismo, al comparar el punto de fusión con el reportado en la literatura y al relacionar las señales del espectro IR con los grupos característicos de una α -hidroxicetona, se corroboró que el compuesto sólido de la Figura 12B correspondía a la 2-hidroxi-1,2-*bis*(4-metoxifenil)etanona **89b**.

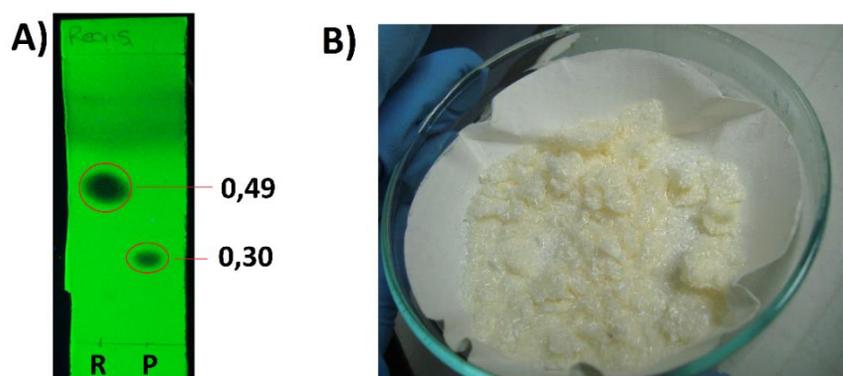


Figura 12. A) CCF (EP:acetona 4:1) R: 4-metoxibenzaldehído; P: **89b** recristalizado B) Aspecto de **89b** recristalizado.

Todo lo planteado hasta el momento evidencia que la reacción de adición benzoínica procedió con éxito. Además, los rendimientos de las α -hidroxicetonas de interés **89a** y **89b** fueron muy bueno y regular, respectivamente. Tabla 5.

Tabla 5. Rendimiento de los productos de la etapa 1 mediante calentamiento convencional.

Compuesto	t (min)	Rendimiento (%)
89a	30	82,3
89b	120	48,7

5.1.2 Etapa 1 empleando calentamiento por microondas. Las reacciones de homoadición benzoínica para la obtención de las α -hidroxicetonas **89a** y **89b**, fueron realizadas en calentamiento por microondas tomando el benzaldehído como sustrato modelo en los ensayos mostrados en la Tabla 6 (entrada 1-6), en los cuales se varió la potencia del equipo y el tiempo de reacción.

Los tiempos de reacción programados en el equipo se eligieron de tal forma que correspondieran a la mitad o menos de la mitad del tiempo empleado en la metodología convencional, con el propósito de comparar los rendimientos de ambas metodologías. Así, al explorar la potencia más baja, se observó que el rendimiento de **89a** aumentaba conforme mayor era el tiempo de reacción (entradas 1-3), esto demostró, una vez más, que el tiempo de reacción es una variable influyente en el proceso. Además, los aceptables rendimientos obtenidos en 5 y 10 minutos, representaron una buena señal frente a la utilización de la radiación microondas. En consecuencia, se decidió explorar el siguiente nivel de potencia.

Al irradiar la mezcla de reacción a 210 W se observó que, una vez más, el rendimiento aumentaba conforme mayor era el tiempo de reacción (entradas 4-6); sin embargo, éstos no superaron los rendimientos obtenidos a 140 W (entrada 6 vs 3 y 5 vs 2). Esto conllevó a realizar un ensayo más, en el cual, se programó el equipo para que trabajase durante 5 minutos continuos (entrada 5^b), observándose un

rendimiento pobre de **89a**. Por lo anterior se dedujo que, 140 W durante ciclos de un minuto, es una potencia de trabajo adecuada para esta reacción, en consecuencia, se decidió extender el tiempo de reacción a 20 y 30 minutos. En estas nuevas condiciones, se logró un aumento en el rendimiento de **89a**, pasando de aceptables a buenos (entrada 7 vs 3). No obstante, los rendimientos a 20 y 30 minutos no variaron significativamente, por lo que se concluyó que las mejores condiciones para la obtención de **89a** fueron de 140 W en 20 minutos por ciclos de un minuto.

Del mismo modo, la obtención de la α -hidroxicetona **89b** fue llevada a cabo en 50 minutos a una potencia de 140 W con un rendimiento pobre (entrada 7). Dicho tiempo fue determinado mediante el seguimiento del avance de la reacción por CCF.

Tabla 6. Rendimiento de los productos de la etapa 1 mediante calentamiento por microondas.

Entrada	Potencia (W)	t (min) ^a	Rto (%) 89a	t (min) ^a	Rto (%) 89b
1	140	3	28,5	--	--
2		5	61,3	--	--
3		10	65,4	--	--
4	210	3	40,0	--	--
5		5	44,7 (30,0) ^b	--	--
6		10	63,0	--	--
7	140	20	72,1 (72,5) ^c	50	30,4

^a Ciclos de un minuto. ^b 5 min. continuos ^c 30 min. por ciclos de un minuto.

Con los resultados obtenidos en esta primera etapa de síntesis se considera que la radiación microondas al incidir sobre la mezcla de reacción, posiblemente, provoque que ésta alcance ciertos picos de temperatura de tal forma que se afecte la naturaleza de los compuestos de partida, dado que éstos son sensibles al calor, principalmente, el 4-metoxibenzaldehído. Por consiguiente, la imposibilidad de controlar y conocer la temperatura del sistema reaccionante en el equipo de microondas representó una limitación en la metodología desarrollada.

En la Tabla 7 se comparan los resultados obtenidos para la síntesis de las α -hidroxicetonas **89a** y **89b**, con los reportados por otros autores. En primer lugar, se evidenció que, entre las sales de cianuro utilizadas para la síntesis de **89a**, el mejor catalizador es el cianuro de sodio (entradas 1,2 y 5), como resultado de una mayor solubilidad en el medio de reacción. La anterior afirmación está soportada en el trabajo de Morton y Stevens, quienes estudiaron dicho efecto con ambas sales.¹⁴⁵ Y más tarde, Akabori *et al.* superaron dicha condición al obtener el compuesto **89a**, con un buen rendimiento, usando cianuro de potasio a una temperatura moderada (<60 °C) pero en presencia de un éter de corona.¹⁴⁶

Diferentes autores han usado carbenos heterocíclicos como sustitutos de las sales de cianuro para la catálisis de la reacción de adición benzoínica. Entre estos, Meng *et al.* reportaron el uso de una sal de tiazolio; sin embargo, la metodología aquí propuesta ofrece mejores rendimientos de la α -hidroxicetona **89a**, con tiempos de reacción notablemente inferiores (entrada 5 vs 4). Otra desventaja del uso de carbenos radica en su manipulación, pues según Meng *et al.* se requiere el uso de un sistema sellado, varias purgas con argón, adición de reactivos vía cánula y agitación en atmósfera de nitrógeno.

En lo que respecta a la obtención de **89b**, los reportes indicaron rendimientos que fueron desde pobres a buenos (entradas 2-4). Entre estos trabajos, se destacó el de He *et al.* quienes reportaron los rendimientos más altos de **89b**. Lo anterior, posiblemente, responda al estricto control de la temperatura a 60 °C, evitándose alterar por calentamiento, la naturaleza del catalizador y el material de partida.

Partiendo de la idea anterior, una posible metodología a estudiar para la síntesis de **89b** es mediante el uso de un éter de corona y cianuro de potasio, ya que, con estas condiciones, es posible trabajar a temperaturas inferiores a 60 °C y así, posiblemente, mejorar los pobres rendimientos de **89b** obtenidos.

Tabla 7. Comparación de los resultados de la etapa 1.

Entrada	Autor	Condiciones	t (min)	Rto (%) 89a	Rto (%) 89b
1	Mendes <i>et al.</i> ¹³³	KCN	30	55	--
2	Abdelazeen <i>et al.</i> ¹⁴⁷	NaCN	30	80	35
3	He <i>et al.</i> ¹³⁵	Clorhidrato de tiamina	120	--	74 ^a
4	Meng <i>et al.</i> ¹⁴⁸	Carbena heterocíclico	1440	78	56
5	Delgado O.	NaCN	30 (20) ^b	82,1 (72,1) ^b	--
			120 (50) ^b	--	48,7 (30,4) ^b

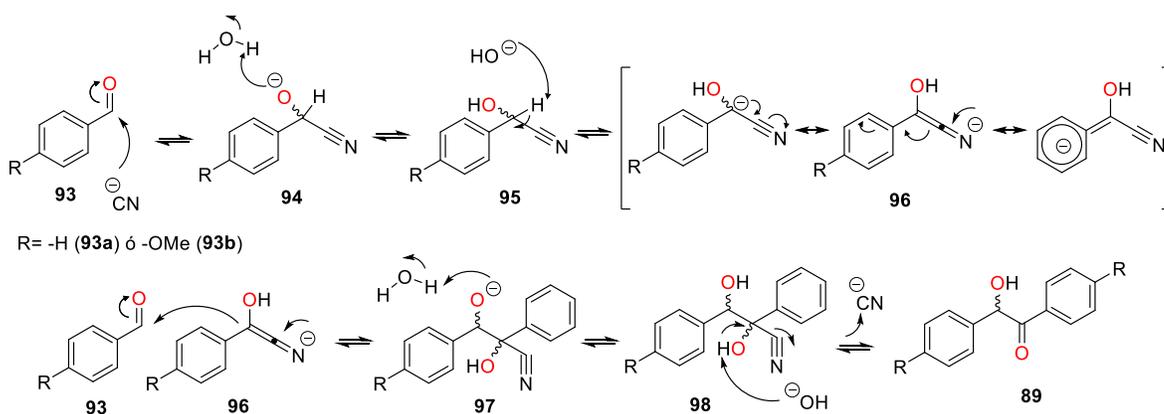
^a Controlado a 60 °C ^b Realizado por microondas (140W)

Según diferentes autores, la propuesta mecanística de Lapworth es la más aceptada;^{149,150} por consiguiente, se planteó el mecanismo mostrado en el Esquema 21, en el cual, se consideró el carácter anfotérico del agua. En esta propuesta, primeramente, el ion cianuro se adiciona nucleofílicamente sobre el carbono del grupo carbonilo de una primera molécula de aldehído **93**, generándose la base conjugada de la cianohidrina **94**. En los dos pasos siguientes, el agua desempeña un papel importante, pues permite la formación del nitrilo enolato **96**. Luego, esta especie ataca nucleofílicamente a una segunda molécula de aldehído **93**, generándose la α -hidroxicianohidrina **97**. Por último, el agua cede un protón a la base **97**, la cual se transforma en el diol vecinal **98**, desde el cual por acción del agua (actuando como base) se elimina el ion cianuro, dando lugar a la formación de la α -hidroxicetona **89**.

Una característica del mecanismo planteado es la reversibilidad de todos los pasos de reacción, por tanto, dicha condición de equilibrio conduciría a la formación de los productos termodinámicos.¹⁴⁹ Otra particularidad es, que en dicha transformación, ocurre el fenómeno conocido como polaridad reversa, en el que el carbono del grupo carbonilo presente en el sustrato, inicialmente es electrófilo, y luego, por adición del

cianuro, éste adquiere un carácter nucleofílico en el ion nitrilo enolato **96**. De manera que, la formación de estos intermediarios, estaría siendo condicionada por la presencia del sustituyente metoxilo, ya que, al ser éste un grupo electrodonador, dificultaría la estabilización por resonancia de las especies nitrilo enolato tipo **96**.

Por último, cabe aclarar que, a pesar de que las α -hidroxicetonas **89a** y **89b** son moléculas quirales, en el presente trabajo no se consideró determinar su riqueza enantiomérica, dado que, en la siguiente etapa de síntesis, el carbono asimétrico será oxidado, convirtiéndose en un grupo carbonilo.



Esquema 21. Mecanismo de reacción para la adición benzoinica. Adaptado de Bugaut.¹⁴⁹

5.1.3 Caracterización de **89a** y **89b**.

5.1.3.1 Solubilidad cualitativa. En la Tabla 8 se observa que el compuesto **89a** fue soluble solo en diclorometano, en cambio, la α -hidroxicetona **89b**, lo fue en diclorometano y acetato de etilo, cuyo índice de polaridad (IP) es de 3,4 y 4,3, respectivamente; por tanto, se dedujo que ambos compuestos presentan una polaridad intermedia, así mismo, que entre las dos α -hidroxicetonas, la *p*-metoxi sustituida fue ligeramente más polar que su similar sin sustitución.

Tabla 8. Solubilidad cualitativa a temperatura ambiente de los productos de la etapa 1.

Solvente (IP) ²⁷	Compuesto	
	89a	89b
<i>i</i> -Octano (-0,4)	I	I
CH ₂ Cl ₂ (3,4)	S	S
AcOEt (4,3)	PS	S
EtOH (5,2)	PS	PS
H ₂ O (9,0)	I	PS

IP: índice de polaridad, I: insoluble, PS: parcialmente soluble, S: soluble

5.1.3.2 Caracterización espectroscópica.

5.1.3.2.1 *Espectro IR-ATR.* En la Figura 13 se muestran los espectros IR de los compuestos **89a** y **89b**. Así pues, en cada espectro, se observa las principales señales de una α -hidroxicetona, esto es, la banda de estiramiento del grupo hidroxilo y carbonilo sobre los 3400 y 1600 cm⁻¹, respectivamente. Lo anterior es un indicio claro de que la reacción de condensación benzoínica procedió con éxito, obteniéndose los compuestos de interés. Para simplificar, en la Tabla 9, se presenta la interpretación completa del espectro de cada compuesto.

Ahora bien, pese a que los espectros de las α -hidroxicetonas fueron muy parecidos, el tipo de sustitución en el anillo aromático marcó un punto clave para su diferenciación. Por esta razón, el espectro IR de **89a** presentó cuatro bandas en la región entre 1700 y 2000 cm⁻¹, junto con dos señales a 710 y 750 cm⁻¹, típico de un anillo aromático monosustituido. En cambio, el espectro de **89b** presentó dos bandas en la región de los sobretonos (una de mayor intensidad que la otra), junto con una señal a 820 cm⁻¹, característico de un anillo aromático 1,4-disustituido.¹⁵¹ Adicionalmente, dichos espectros, fueron comparados con los reportados en la literatura, encontrándose una total semejanza.^{133–135,147,152,153}

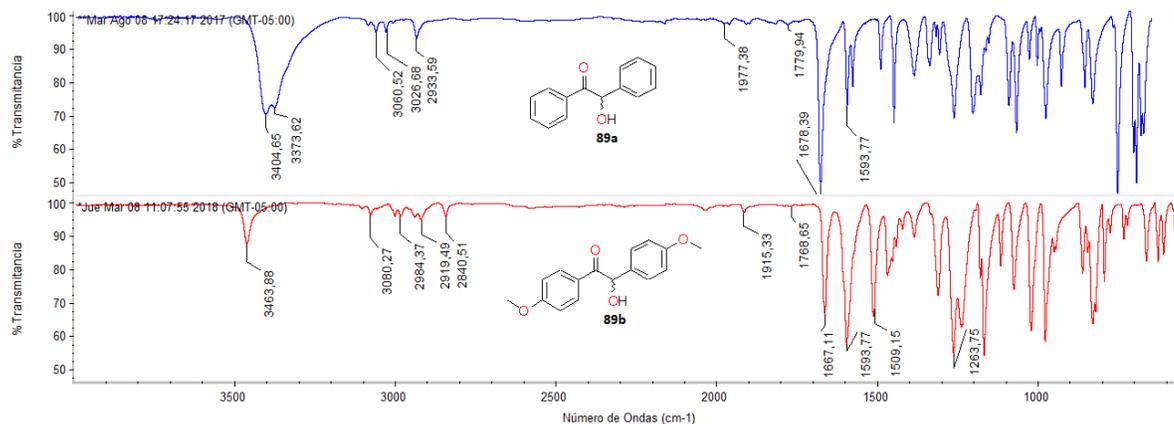


Figura 13. Espectros IR (ATR) de los productos de la etapa 1.

Tabla 9. Asignación de las principales bandas en el IR de los productos de la etapa 1.

Compuesto			
89a		89b	
ν (cm⁻¹)	Asignación	ν (cm⁻¹)	Asignación
3405, 3375	St _(OH)	3463	St _(OH)
3061, 3028	St _(C-H) arilo	3080	St _(C-H) arilo
2934	St _(C-H) alquilo	2980, 2840	St _(C-H) alquilo
2000 – 1863	Sobretonos arilo monosustituido. Junto a 710 y 750 cm ⁻¹	2919	St _(C-H) alquilo
1657	St _(C=O)	1915-1768	Sobretonos arilo 1,4-disustituido. Junto a 820 cm ⁻¹
1594, 1583	St _(C-C) arilo	1667	St _(C=O)
1211	St _(C-C)	1593, 1509	St _(C-C) arilo
		1263	St _(C-O, C-C)

St: estiramiento

5.1.3.2.2 Espectro UV-Vis. En la figura 14 se muestran los espectros de absorción UV-Vis de las α -hidroxicetonas **89a** y **89b**. Estos compuestos en su estructura presentan un anillo aromático asilado y otro conjugado al grupo carbonilo (grupo arilcetona, Ar-C=O); por consiguiente, los picos máximos a 252 y 263 nm, en el

espectro de **89a**, fueron asociados a las transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ de dichos grupos, siendo el sistema conjugado el de mayor longitud de onda.^{154,155} Además, se consideró que la ligera absorción centrada sobre los 290 nm, posiblemente, corresponda a la transición $n \rightarrow \pi^*$ del grupo carbonilo.¹⁵¹

En lo que respecta a la α -hidroxicetona **89b**, su espectro de absorción presentó las mismas transiciones observadas en **89a**, solo que cada una deslizada a mayor longitud de onda (casi 25 nm), debido a la presencia del sustituyente *p*-metoxilo. Además, como consecuencia de dicho efecto de desplazamiento, se consideró que la transición $n \rightarrow \pi^*$ del grupo carbonilo, posiblemente, se encuentre solapada.¹⁵⁶

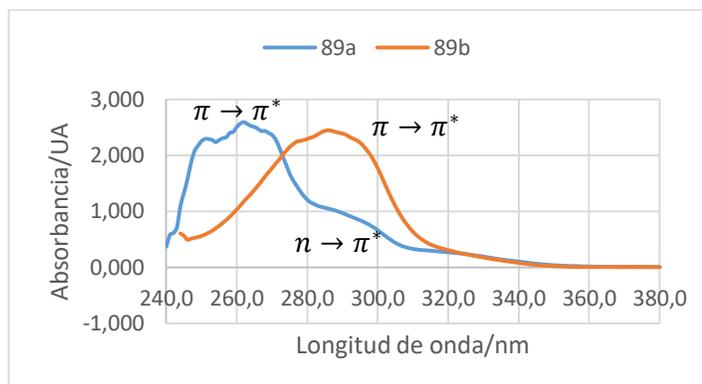


Figura 14. Espectros de absorción UV-Vis de los productos de la etapa 1 (Cloroformo).

5.2 ETAPA 2: REACCIÓN DE OXIDACIÓN

En esta etapa se tiene como objetivo principal la oxidación del grupo hidroxilo de las α -hidroxicetonas para generar las respectivas α -dicetonas. Para ello existen diferentes metodologías, sin embargo, algunas emplean especies oxidantes de considerable costo, que generan subproductos, además de ser tóxicas.^{137,157-159} Entre ellas, se prefieren especies de Cu(II), ya que no requieren condiciones especiales para su manipulación y son ambientalmente amigable ^{135,160}

5.2.1 Etapa 2 empleando calentamiento convencional. La metodología de He *et al.* mostró resultados exitosos para la oxidación de la α -hidroxicetona **89b** con CuSO_4 ;¹³⁵ sin embargo, éste fue reemplazado por $\text{Cu}(\text{AcO})_2$ anhidro, ya que, en el momento de realizar la reacción, se contó con dicha sal en el laboratorio, además, dicha decisión estuvo apoyada en el trabajo de Depreux *et al.*, quienes reportaron resultados satisfactorios en un proceso de oxidación similar.¹⁶⁰

El mayor inconveniente en esta etapa fue no poder seguir el avance del proceso por CCF mediante la aplicación directa del crudo de reacción sobre la placa, ya que, como se muestra en la placa de la Figura 15, la muestra correspondiente a la mezcla de reacción se visualizó como una mancha alargada. Dicho acontecimiento fue atribuido al ácido acético del medio de reacción. Sin embargo, con la estrategia planteada para la toma de la muestra desde el crudo de reacción, se pudo seguir el avance de la reacción y, además, se determinó que, a los 180 minutos, la α -hidroxicetona **89a** reaccionó en su totalidad, puesto que no se visualizó en la placa.

Otra prueba de que la reacción estaba ocurriendo se muestra en la Figura 6, en donde se presenta el cambio de color de azul claro a verde esmeralda de la mezcla de reacción, producto del proceso de óxido-reducción de las especies $\text{Cu}^{2+}/\text{Cu}^+$.



Figura 15. CCF (EP:acetona, 4:1) del seguimiento del avance de reacción de la etapa 2 mediante calentamiento convencional. R: α -hidroxicetona **89a**, MR: mezcla de reacción (120 min).

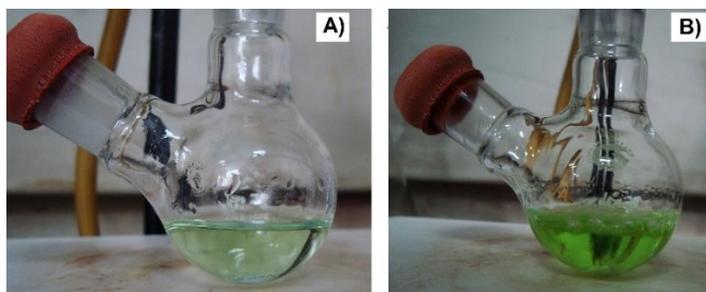


Figura 16. Cambio de color de la mezcla de reacción en la etapa 2. A) 2 min. de reacción B) 10 min. de reacción.

Una vez verificado el tiempo de reacción, se procedió a aislar el compuesto **90a** desde el crudo de reacción, cuyo rendimiento fue cuantitativo (99,9 %). Además, se realizó la placa cromatográfica de la Figura 17, que contenía dicha sustancia recristalizada y la 2-hidroxi-1,2-difeniletanona **89a** (material de partida). Al revelar la placa con una lámpara Uv a 254 nm, se observó un único producto cuyo Rf fue mayor que el compuesto de partida (0,52 frente a 0,32), lo anterior se relacionó con la conversión del grupo hidroxilo presente en **89a**, al grupo carbonilo presente en **90a**, quien se retuvo menos en la fase estacionaria.

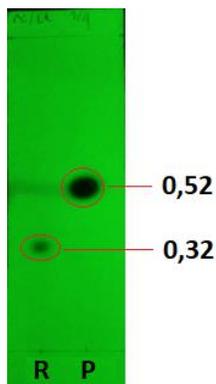


Figura 17. CCF (EP:acetona, 4:1) del producto de la etapa 2 en calentamiento convencional. R: α -hidroxicetona **89a**, P: α -dicetona **90a** recristalizada.

En lo que correspondió a la síntesis de la α -dicetona **90b**, en general, la mezcla de reacción presentó el mismo cambio de color indicado en la Figura 16. Sin embargo, mediante la forma implementada de monitorear la reacción, se observó que hasta

los 200 minutos, hubo una presencia muy ligera de la α -hidroxicetona **89b** (compuesto de partida), y no hubo cambio significativo hasta completar los 210 minutos de reacción, por consiguiente, se consideró el final de la reacción en dicho tiempo. Ahora bien, a partir de un nuevo ensayo sin interrupción, se determinó que el rendimiento del compuesto **90b**, una vez recristalizado, es muy bueno (84 %).

Adicionalmente, mediante CCF (EP:acetona, 4:1) se verificó que el sólido obtenido correspondió a un único compuesto de mayor Rf que la α -hidroxicetona de partida (0,38 frente a 0,30), lo anterior indicó que el grupo hidroxilo presente en **89b**, fue transformado, exitosamente, en el grupo carbonilo presente en **90b**. Finalmente, en la Tabla 10 se resumen los rendimientos de los productos de interés en esta etapa de síntesis.

Tabla 10. Rendimiento de los productos de la etapa 2 mediante calentamiento convencional.

Compuesto	Tiempo (min)	Rto (%)
90a	180	99,9
90b	210	84,0

5.2.2 Etapa 2 empleando calentamiento por microondas. Teniendo en cuenta que mediante calentamiento convencional la α -hidroxicetona **89a** se consumió por completo a los 180 minutos, se prevé que, bajo la acción de las microondas, dicho proceso sea acelerado. Por consiguiente, el primer ensayo consistió en la oxidación de **89a**, a una potencia de 140 W, hasta completar la mitad del tiempo empleado en convencional (90 min). Luego de alcanzar dicho tiempo, mediante CCF se encontró que aún había presencia del material de partida en la mezcla de reacción, lo cual hizo que se decidiera explorar el siguiente nivel de potencia.

A diferencia del ensayo anterior, al trabajar a una potencia de 210 W y, al realizarse nuevamente el ensayo hasta los 90 minutos, la CCF reveló que, en dicho tiempo, la α -hidroxicetona **89a**, se había consumido en su totalidad. Lo anterior incitó a realizar

el proceso nuevamente, solo que, con un seguimiento más riguroso del avance de reacción, encontrándose que el fin del proceso ocurría a los 70 minutos, siendo menos de la mitad del tiempo requerido en la metodología convencional. Además, al aislar la α -dicetona **90a**, desde el crudo de reacción, se encontró que su rendimiento fue cuantitativo (99,3 %).

En lo que respecta a la síntesis de la α -dicetona **90b**, ocurrió algo similar a lo observado en la metodología convencional, dado que, al completar 100 minutos de reacción en el equipo de microondas, la CCF reveló que la α -hidroxicetona **89b** (material de partida), no se había consumido por completo, pues aún había una ligera presencia. No obstante, con el objetivo de comparar ambas metodologías de calentamiento, se consideró que 100 minutos era un tiempo adecuado. De esta manera, luego de que se aisló la α -dicetona **90b** desde el crudo de reacción, se encontró que su rendimiento fue muy bueno (89,0 %), siendo este ligeramente superior al alcanzado en la metodología convencional.

Con la placa cromatográfica de la Figura 18, se demuestra que, evidentemente, se obtuvo la misma α -dicetona **90b**, tanto en calentamiento convencional como en microondas, debido a que ambas muestras presentaron el mismo valor de R_f (0,37). Al mismo tiempo, se observó que dicho valor de R_f fue mayor al de la 2-hidroxi-1,2-bis(4-metoxifenil)etanona **89b** (material de partida), comportamiento que fue asociado a la oxidación del grupo hidroxilo presente en **89b**, así, el nuevo grupo carbonilo presente en **90b** se retendrá menos en la fase estacionaria.

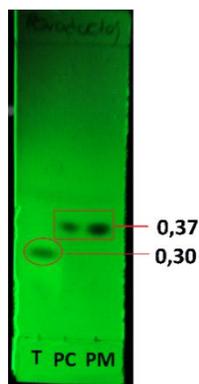


Figura 18. CCF (EP:acetona, 4:1) de la α -dicetona **90b** obtenida en calentamiento convencional (PC) y por microondas (PM), versus la α -hidroxicetona **89b** (T).

En la Tabla 11 se consignan los resultados más relevantes logrados hasta el momento. Entre estos se destaca, principalmente, el tiempo de reacción, ya que fueron significativamente inferiores a los gastados en la metodología de calentamiento convencional consignados en la Tabla 10. Todo esto parece confirmar que con el calentamiento inducido por la radiación microondas, se logró acelerar la reacción de oxidación de las α -hidroxicetonas **89a** y **89b**. Lo anterior, teniendo en cuenta que en el medio de reacción se contó con los iones $\text{Cu}^{2+}/\text{Cu}^{1+}$, NH_4^+ , NO_3^- y $[\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2]^-$, los cuales, posiblemente, permitieron un mecanismo de calentamiento por conducción iónica, que según la literatura, es el más efectivo para transformar la energía electromagnética en calor, además de ofrecer temperaturas más altas en tiempos muy cortos.^{1,39,42}

Tabla 11. Rendimiento de los productos de la etapa 2 mediante calentamiento por microondas.

Compuesto	Tiempo (min)	Potencia (W)	Rto (%)
90a	70	210	99,3
90b	100	210	89,0

Diferentes autores también han logrado sintetizar las α -dicetonas **90a** y **90b**, solo que éstos, lo han realizado bajo condiciones diferentes a las aquí estudiadas. Por

consiguiente, en la Tabla 12 se comparan los resultados obtenidos con varios de los reportes encontrados. En primera instancia, se tiene que los tiempos de reacción para la síntesis de ambos compuestos son completamente inferiores en la metodología asistida por microonda aquí expuesta (entrada 5^a vs 1-3), demostrándose experimentalmente que, con el uso de ese tipo de radiación, efectivamente, la reacción de oxidación de las α -hidroxicetonas **89a** y **89b**, fue acelerada; además, con rendimientos excelentes.

Así mismo, en la Tabla 12 se puede observar que hay otras dos propuestas para la obtención de las α -dicetonas **90a** y **90b**, que también utilizaron especies de cobre (II) como catalizador, estas son la de Tymonko *et al.* y la de He *et al.*, cuyas cantidades de catalizador fueron de 4 y 13 % mol, respectivamente (entrada 3 y 4); no obstante, en la metodología propuesta se utilizó 1 % mol de catalizador, debido a la constante regeneración *in situ* del Cu²⁺, por esta razón, la metodología propuesta se destaca frente a las otras en cuestión.

Tabla 12. Comparación de los resultados de la etapa 2.

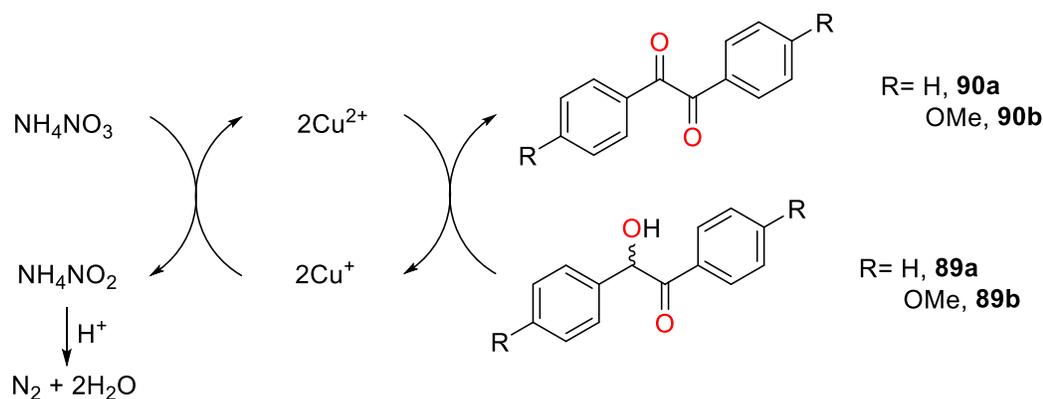
Entrada	Autor	Condiciones	t (min)	Rto (%) 90a	Rto (%) 90b
1	Shimakawa <i>et al.</i> ¹³⁶	DBU/aire	360	85	--
2	Ciyabi <i>et al.</i> ¹⁵⁹	Metaloporfirinas /O ₂ /Luz del sol	1440	91	--
3	Tymonko <i>et al.</i> ¹⁶¹	Bi(NO) ₃ /Cu(AcO) ₂	180	99	
			180		99
4	He <i>et al.</i> ¹³⁵	CuSO ₄ /NH ₄ NO ₃	90		75
5	Delgado O.	Cu(AcO) ₂ /NH ₄ NO ₃	180 (70) ^a	99,9 (99,3) ^a	--
			210 (100) ^a	--	84,0 (89,0) ^a

^a Realizado por microondas (210W)

En cuanto al mecanismo de reacción, Chaplin *et al.* afirman que resulta complejo, puesto que, a pesar de que se trata de una simple conversión de un alcohol secundario a una cetona, esta reacción ha sido estudiada bajo diferentes sistemas catalíticos, por ende, existen diferentes mecanismos propuestos.¹⁵⁸ Aunque no existe un mecanismo totalmente detallado con el sistema de reacción estudiado, la propuesta de Weiss y Appel es la que mejor describe el proceso, por consiguiente, es probable que la reacción haya ocurrido de acuerdo a la secuencia mostrada en el Esquema 22.¹⁶²

Una característica importante que se puede observar en dicho mecanismo es la constante regeneración del Cu^{2+} , debido a la reducción del nitrato de amonio con la concomitante producción del nitrito de amonio, el cual presenta un nivel considerable de toxicidad; no obstante, por la acción del ácido acético del medio de reacción, el nitrito de amonio se descompone en nitrógeno y agua. Como es de notarse, estos compuestos son inocuos, esto, sumando a la disminución del tiempo de reacción por el uso de la radiación microondas, lo cual se traduce en menos gasto energético; hace de la metodología propuesta una ruta de síntesis sostenible.¹²

Además, Chaplin *et al.* en su estudio sobre la oxidación de la α -hidroxicetona **89a**, catalizada por especies de Ni(II) y Co(II), prevén el proceso ocurrió vía generación de un complejo entre el sustrato y el catión metálico.¹⁵⁸ Teniendo en cuenta lo anterior, como también otros estudios similares,^{160,163} se considera que la pérdida del protón metínico en **89b**, posiblemente, fue afectada por la presencia del sustituyente p-metoxilo, ya que por su carácter dador de electrones, imposibilitó la estabilización de la carga negativa generada con la pérdida de dicho protón; por consiguiente, la reacción de oxidación de la α -hidroxicetona **89b**, requirió más tiempo y arrojó un menor rendimiento que su análoga sin sustitución. La anterior aseveración fue basada en el trabajo de Hodali y El-Zaru, quienes estudiaron el efecto de varios sustituyentes en la oxidación de la benzoína **89a**.¹⁶⁴



Esquema 22. Mecanismo de reacción simplificado para la oxidación de **89a,b**. Adaptado de Weiss y Appel.¹⁶²

5.2.3 Caracterización de 90a y 90b.

5.2.3.1 Solubilidad cualitativa. Los datos de solubilidad de la Tabla 13 muestran que ambos compuestos presentaron un comportamiento similar, siendo totalmente solubles en diclorometano y acetato de etilo, cuyo índice de polaridad (IP) es de 3,4 y 4,3, respectivamente; por ende, esto sugiere que ambos compuestos son de polaridad intermedia.

Tabla 13. Solubilidad cualitativa a temperatura ambiente de los productos de la etapa 2.

Solvente (IP) ²⁷	Compuesto	
	90a	90b
<i>i</i> -Octano (-0,4)	I	I
CH ₂ Cl ₂ (3,4)	S	S
AcOEt (4,3)	S	S
EtOH (5,2)	PS	PS
H ₂ O (9,0)	I	I

IP: índice de polaridad, I: insoluble, PS: parcialmente soluble, S: soluble

5.2.3.2 Caracterización espectroscópica.

5.2.3.2.1 Espectro IR-ATR. En la Figura 20 se muestran los espectros IR de las α -dicetonas **90a** y **90b**. En estos, no se observa ninguna banda de absorción en la región entre 3200 y 3650 cm^{-1} , asociada al estiramiento del grupo hidroxilo presente en las α -hidroxicetonas de partida; por consiguiente, este demostró en su momento que la reacción de oxidación procedió exitosamente. Las asignaciones de las principales bandas de absorción en cada espectro se presentan en la Tabla 14. Cabe señalar que los espectros coincidieron con los reportados en la literatura.^{134,136,137}

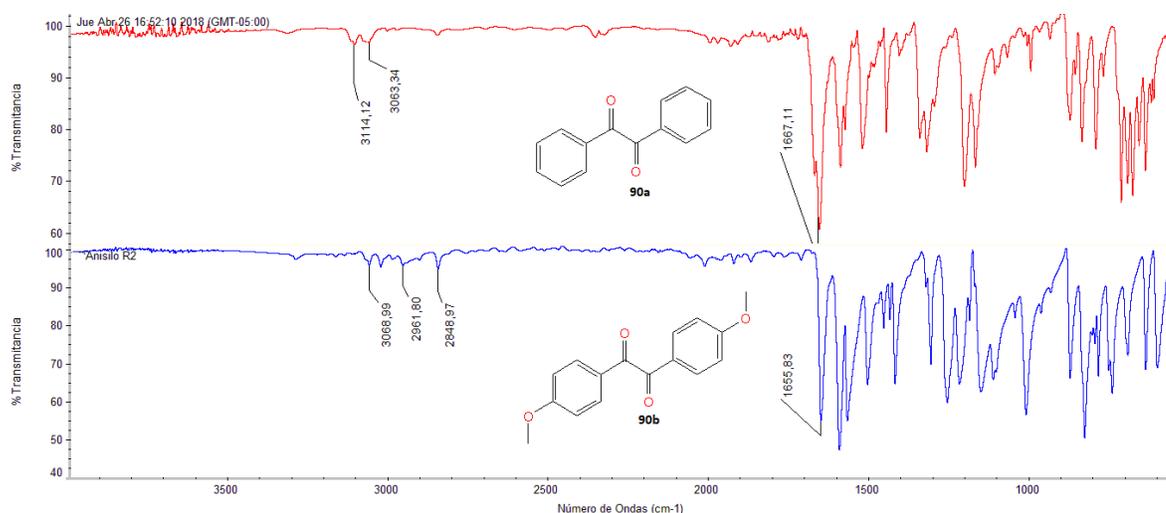


Figura 19. Espectros IR (ATR) de los productos de la etapa 2.

Tabla 14. Asignación de las principales bandas en el IR de los productos de la etapa 2.

90a		90b	
V (cm ⁻¹)	Asignación	V (cm ⁻¹)	Asignación
3114, 3063	St _(C-H) arilo	3069,3030	St _(C-H) arilo
1963 – 1783	Sobretonos arilo monosustituido. Junto a 722 y 679 cm ⁻¹	2962,2847	St _(C-H) alquilo as y si
1667	St _(C=O)	2063-1700	Sobretonos arilo 1,4-disustituido. Junto a 837 cm ⁻¹
1589,1449	St _(C-C) arilo	1665	St _(C=O)
		1599,1430	St _(C-C) arilo
		1159,1018	St _(C-O) as y si

St: estiramiento as: asimétrico si: simétrico

5.2.3.2.2 Espectro UV-Vis. En la Figura 21 se muestran los espectros de absorción de las α -dicetonas **90a** y **90b**, las cuales, presentaron una única banda de absorción, que fue asociada a la transición $\pi \rightarrow \pi^*$ del grupo arilcetona (Ar-C=O), siendo esta desplazada a mayores longitudes de onda por causa del sustituyente *p*-metoxilo en el compuesto **90b**.¹⁶⁵ En cuanto a la transición $n \rightarrow \pi^*$ del grupo carbonilo, se cree que, posiblemente, se encuentra solapada o su intensidad es muy mínima.

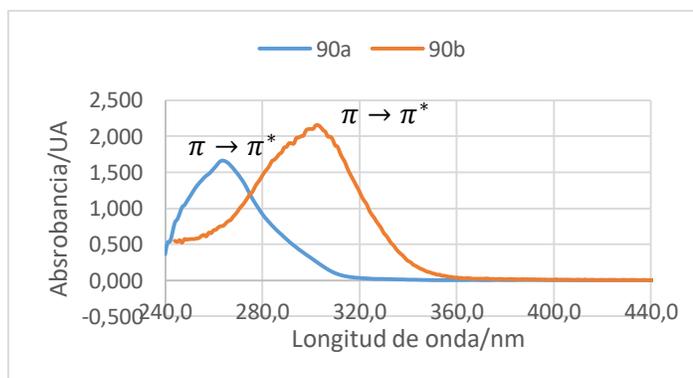


Figura 20. Espectros de absorción UV-Vis de los productos de la etapa 2 (Cloroformo).

5.3 ETAPA 3: REACCIÓN DE OXIMACIÓN

Esta etapa es fundamental en las aspiraciones de obtener las diaminas finales, puesto que, mediante la oximación de las α -dicetonas obtenidas en la etapa anterior, se pretende introducir los dos átomos de nitrógeno en la ruta sintética.

5.3.1 Etapa 3 empleando calentamiento convencional. Según la metodología de Hashem Essa *et al.*, se debía utilizar agua como solvente; sin embargo, se determinó experimentalmente que las α -dicetonas **90a** y **90b**, son insolubles en ella.¹⁴⁰ Por consiguiente, fue necesario buscar el solvente adecuado, encontrándose que la mezcla agua:EtOH (1:3) garantizaba la homogeneidad del sistema. De esta manera, se realizaron los tres primeros ensayos empleando como sustrato la α -dicetona **90a**, en los cuales, se varió la relación **90a**:NH₂OH·HCl:AcONa (1:2:2, 1:3:3 y 1:3:6), debido a que Ghosh y Subba reportaron en su estudio con varias α -dicetonas que, dependiendo de dicha relación, se obtenía la mono o dioxima correspondiente.¹⁶⁶

De acuerdo con el seguimiento del avance de reacción mediante CCF, desde los primeros minutos se daba la formación de dos compuestos (**P1** y **P2**), de los cuales, uno estaba en mayor proporción que el otro (**P1**). Además, en las placas de la Figura 22, se observa que la relación de proporciones entre **P1/P2** se mantuvo sin cambios significativos hasta los 90 minutos en cada ensayo.

La principal diferencia en los tres ensayos fue el tiempo en el que reaccionó por completo el material de partida **90a**. De esta manera, cuando se trabajó con una relación 1:2:2, el reactivo se consumió a los 60 minutos; mientras que con una relación 1:3:3, dicho suceso ocurrió a los 30 minutos. En cambio, con la relación 1:3:6, se observó una ligera presencia del material de partida hasta los 90 minutos. De lo anterior, se infiere que un ligero exceso de NH₂OH·HCl favorece el proceso, pues permite que el sustrato se consuma en el menor tiempo; así mismo, que la

base debe guardar una relación equimolar con el $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, para que así se garantice el ataque nucleofílico de la hidroxilamina libre.

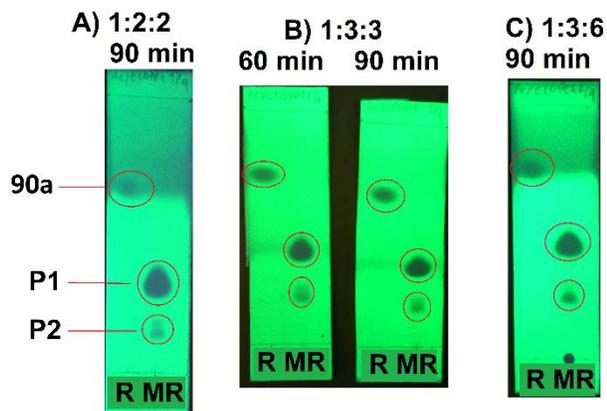


Figura 21. CCF (EP:acetona, 4:1) de la reacción de oximación de **90a**, variando la relación **90a**: $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$:AcONa en calentamiento convencional. R: reactivo MR: mezcla de reacción.

Dado que en los tres ensayos anteriores se obtuvieron los mismo productos, los sólidos obtenidos fueron mezclados para formar una única muestra, y así mediante cromatografía en columna con una elución isocrática (n-heptano:acetona (9:1) (Figura 23A), fueron aislados los componentes individuales de dicha mezcla (Figura 23B y C). Posteriormente, se registró el punto de fusión de cada compuesto, los cuales se encuentran consignados en la Tabla 15.

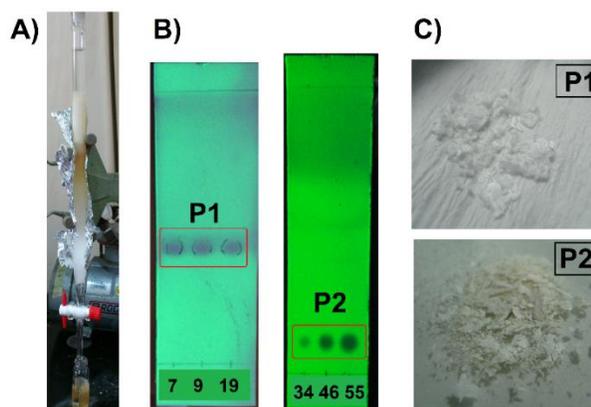


Figura 22. **A)** Montaje cromatografía rápida **B)** CCF (EP:acetona, 4:1) de los eluatos **C)** Sólidos correspondiente a P1 y P2.

Tabla 15. Punto de fusión de los productos de oximación de **90a** con $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}:\text{AcONa}$.

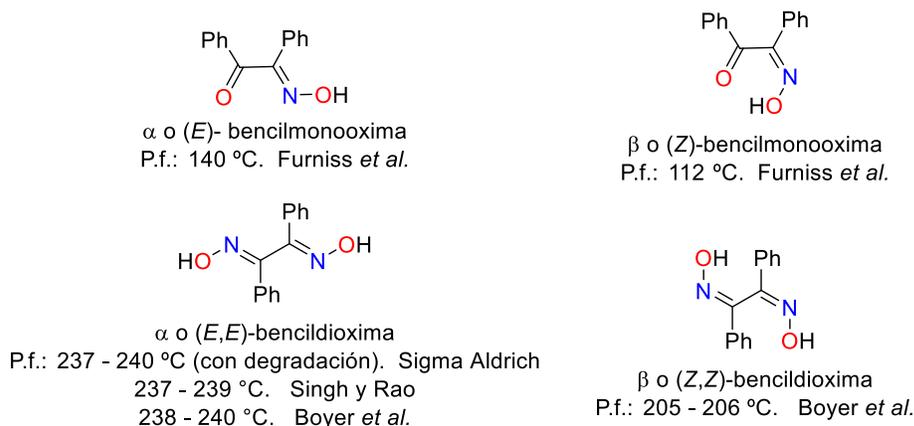
Compuesto	Punto de fusión (°C)
P1	106,8 – 107,6
P2	202,8 – 204,7

Dado que las oximas tienen la posibilidad de formar isómeros *E/Z* alrededor del enlace $\text{C}=\text{N}$, esta isomería se vuelve relativamente compleja cuando se tienen dos grupos oximas vecinales. Además, según el texto de Vogel's, la preparación de la β o *Z*-bencilmonooxima, es posible solo a partir de la α o *E*-bencilmonooxima, luego de un proceso de isomerización térmica.¹⁶⁷ En consecuencia, esto proporcionó indicios acerca de la estabilidad termodinámica de dichos isómeros.

En el Esquema 23 se muestran los puntos de fusión reportados en la literatura de los isómeros de la bencilmonooxima y bencildioxima, los cuales, presentan una diferencia de casi 100 °C entre sí; comparando esto con los datos de la Tabla 15, se dedujo que los compuestos **P1** y **P2**, posiblemente, correspondan a la mono y dioxima respectivamente. Para complementar la inferencia anterior, se registraron los espectros IR de ambos compuestos, en los cuales **P1** presentó una banda ensanchada entre 3400 y 3100 cm^{-1} (Figura 33, Anexo 3.1), junto con una banda intensa sobre los 1670 cm^{-1} , señales que fueron asociadas al estiramiento del grupo hidroxilo y carbonilo, respectivamente. En cambio, en el espectro de **P2** no se observó ninguna banda en la región entre 1650 y 1775 cm^{-1} , típica del estiramiento del grupo $\text{C}=\text{O}$. Bajo un análisis similar de los espectros IR, Kilic *et al.* discriminaron entre una mono y dioxima.^{156,168}

Adicionalmente, cuando se hizo una comparación más detallada de los puntos de fusión, se dedujo que los compuestos etiquetados como **P1** y **P2**, quizás, correspondan a la (*Z*)-bencilmonooxima y (*Z,Z*)-bencildioxima, respectivamente. Además, el hecho de que se hubiesen formado los isómeros *Z* en cada caso, fue relacionado con una posible isomerización térmica en el crudo de reacción, debido a que el sistema se mantuvo en reflujo durante un periodo de 90 minutos.

Todo lo anterior guarda relación con los desplazamientos observados en CCF, debido a que la (*Z,Z*)-bencildioxima (Rf: 0,16), con sus dos grupos hidroxilo, interaccionó más con la fase estacionaria que la (*Z*)-bencilmonooxima (Rf:0,33).



Esquema 23. Isómeros de la bencilmonooxima y bencildioxima.^{139,167,169,170}

La formación de una oxima implica la salida de una molécula de agua por cada grupo constituido, de esta manera, la formación de una dioxima involucra la expulsión de dos moléculas de agua. Considerando lo anterior, puede que haya ocurrido un equilibrio ácido-base entre el agua del medio de reacción (agua generada + agua como solvente) y la hidroxilamina, por ende, ésta al estar protonada no pudo atacar al segundo grupo carbonilo en la α -dicetona; por consiguiente, se obtuvo mayor proporción de la (*Z*)-bencilmonooxima. Con todo lo anterior, se concluyó que la metodología de Hashem Essa *et al.* es ineficaz para la preparación de la dioxima de interés debido al agua utilizada como solvente. El comportamiento anterior también fue observado en el trabajo de Bonner y Thornton, quienes trabajaron las mismas condiciones de reacción pero con la (-)-camforquinona, logrando formar solamente la monooxima de dicha dicetona.¹⁷¹

En busca de preparar la dioxima de interés se optó por buscar otras condiciones, encontrándose buenos resultados con el sistema $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$:Piridina (Py):EtOH.¹⁷² La ventaja de ésta metodología es que no requiere agua para solubilizar los

reactantes y, además, recomienda secar la piridina (Anexo A2.2).¹⁶⁷ Con estas condiciones de reacción, Tron *et al.* reportaron la obtención de una serie de dioximas con muy buenos rendimientos, empleando una relación α -dicetona:NH₂OH·HCl (1:10) y con tiempos de reacción entre 48 y 72 h.¹³⁸ En vista de los buenos resultados, se decidió explorar dicha metodología.

Una diferencia visible frente a la metodología anterior, fue la rápida atenuación de la coloración amarilla de la solución etanólica de **90a**, lo cual se asoció con su efectiva transformación. Así mismo, mediante CCF se verificó que la bencilmonooxima disminuía notoriamente con la concomitante formación de la dioxima **91a** (Figura 22), hecho que no se observó en la anterior metodología. El monitoreo de la reacción fue continuo, y a las 40 h se dio por terminado el proceso, puesto que la presencia de bencilmonooxima era muy ligera. Una vez se aisló el producto desde el crudo de reacción éste fue recristalizado, encontrándose un excelente rendimiento de la dioxima **91a** (90,0 %).

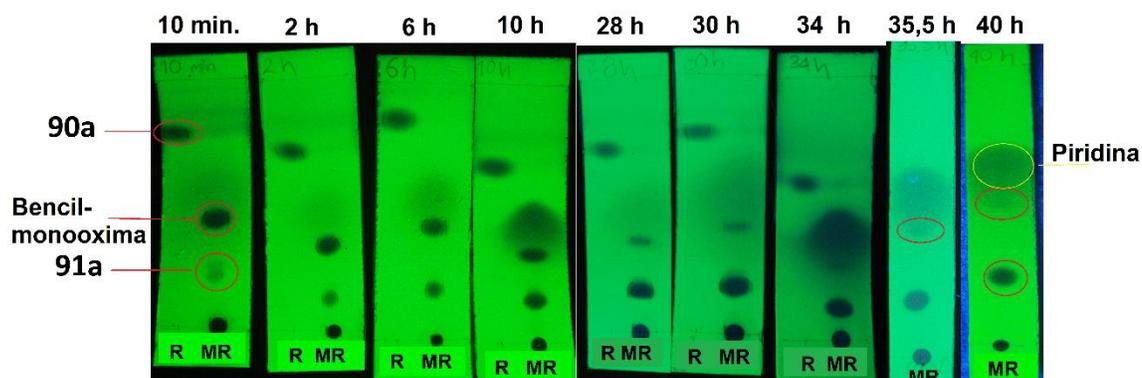


Figura 23. CCF (EP:acetona 4:1) de la reacción de formación de **91a** con NH₂OH·HCl:Py, mediante calentamiento convencional.

En cuanto a la formación de la dioxima de **91b**, el comportamiento en CCF fue similar (ver figura 25), es decir, primeramente, se formó la correspondiente monooxima, y a medida que transcurrió el tiempo, ésta fue disminuyendo con la simultánea formación de la dioxima de interés. El rendimiento de esta, una vez

recristalizada, es del 86 %. En éste caso, una vez más, se observó que el carácter electrodonante del sustituyente *p*-metoxilo afectó el proceso, posiblemente, imposibilitando el ataque nucleofílico consecutivo de la hidroxilamina sobre el grupo carbonilo. Lo anterior se corroboró con los reportes de Tron *et al.*, los cuales reportaron tiempos de reacción hasta de 3 días (72 h) para compuestos que contienen hasta 3 sustituyentes metoxilos sobre uno de los anillos aromáticos (en posición 3,4 y 5).¹³⁸ Los resultados más importantes en esta etapa de síntesis se presentan en Tabla 16.

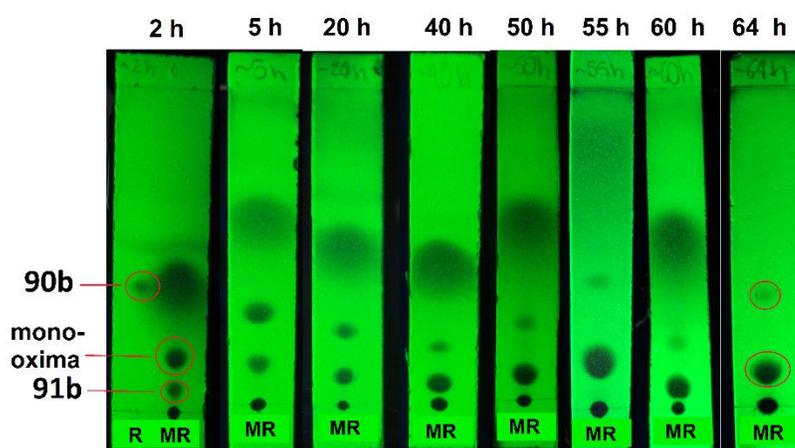


Figura 24. CCF (EP:acetona 4:1) de la reacción de formación de **95b** con $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}:\text{Py}$, mediante calentamiento convencional.

Tabla 16. Rendimiento de los productos de la etapa 3 mediante calentamiento convencional.

Compuesto	Tiempo (h)	Rto (%) ^a
91a	40	90,0
91b	64	86,0

^a Una vez recristalizado.

5.3.2 Etapa 3 empleando calentamiento por microondas. En la primera metodología estudiada por calentamiento convencional, se estableció que la mejor relación de **91a**: $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}:\text{AcONa}$ es 1:3:3; por consiguiente, con esas condiciones se hizo el primer ensayo en el equipo de microondas. El resultado más

importante fue que el material de partida se consumió por completo a los 13 minutos; no obstante, la CCF reveló que en su mayoría había bencilmonooxima en el crudo de reacción. A pesar de no haber obtenido resultados satisfactorios frente los intereses de la investigación, la anterior observación es importante, ya que se preparó la bencilmonooxima en cortos tiempos de reacción, lo cual puede ser interesante de cara a la preparación otras monooximas.

En cuanto al estudio del sistema $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}:\text{Py}$, se realizó el respectivo ensayo irradiando a 210 W. En estas condiciones, mediante CCF se determinó que a los 480 minutos de reacción (8 h), la presencia de la bencilmonooxima en el crudo de reacción era mínima, predominando la dioxima **91a** (Figura 25). Dicha observación, nuevamente demuestra la pertinencia del calentamiento inducido por la radiación microondas, ya que las altas temperaturas que se pueden alcanzar bajo esta metodología, quizás permita acelerar dicha reacción de oximación. Un comportamiento similar fue observado por Wright y Welker, quienes lograron acelerar una reacción similar al calentar rápidamente la mezcla de reacción con una pistola de calor (“heat gun”), disminuyendo el tiempo de reacción de 30 h a 5 minutos.¹⁷³

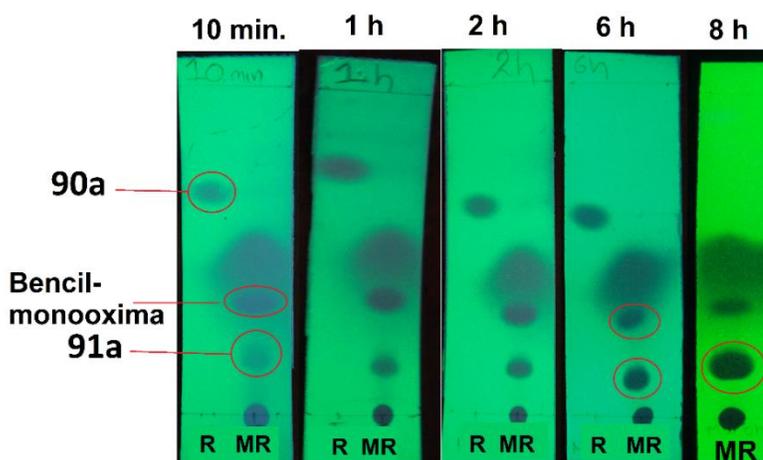


Figura 25. CCF (EP:acetona 4:1) de la reacción de formación de **91a** con $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}:\text{Py}$ mediante calentamiento por microondas (210 W).

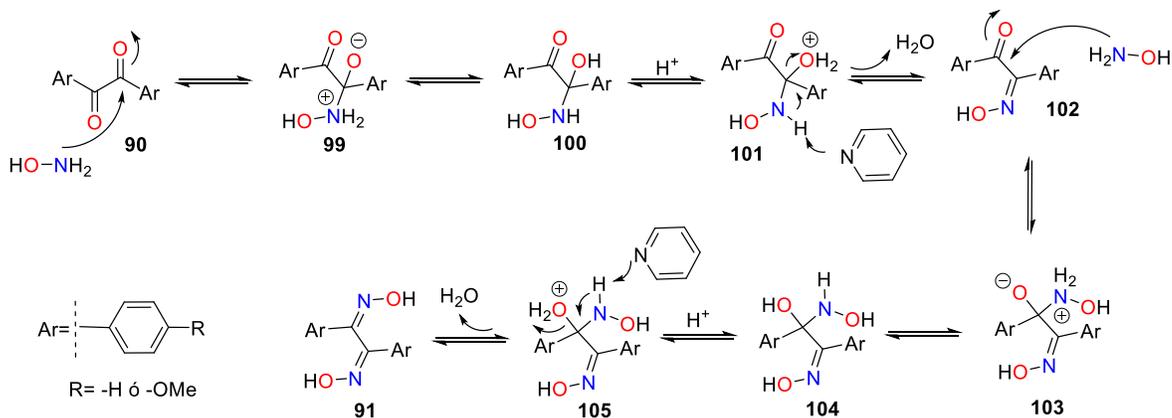
En vista de la imposibilidad de obtener las dioximas de interés en el equipo de microondas utilizado, se decidió avanzar con la ruta de síntesis. Sin embargo, se recomienda explorar otro tipo de condiciones que permitan trabajar con potencias mayores de 210 W, por ejemplo, utilizar un solvente de mayor punto de ebullición o en ausencia del mismo, como también se podría llevar a cabo una mejora en el equipo modificado o en su defecto realizar la reacción en un equipo de microondas destinado para síntesis orgánica.

La reacción de formación de una oxima, según Carey y Sundberg, es un proceso en el que primero se da la adición nucleofílica de la hidroxilamina sobre el grupo carbonilo y, posteriormente, ocurre una deshidratación del intermediario tetraédrico.¹⁷⁴ Teniendo en cuenta lo anterior, se propuso el mecanismo mostrado en el Esquema 24, considerando que, en un inicio, el $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ debió ser neutralizado por parte de la piridina, a fin de se generara la hidroxilamina libre y ésta pudiera actuar como nucleófilo.

De esta manera, la secuencia de pasos del Esquema 24 muestra que la hidroxilamina libre se adiciona nucleofílicamente sobre uno de los grupos carbonilo de la α -dicetona **90**, dando origen al intermediario **99**; el cual, mediante la transferencia interna de un protón, genera el carbinol N-hidroxilamina **100**. En el siguiente paso, se considera que **100** es protonado por el ácido conjugado de la piridina (generado en la neutralización del $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$); enseguida, la piridina sustrae un protón de **101**, promoviendo la eliminación de una molécula de agua, generándose la monooxima **102**. Los pasos descritos anteriormente se repiten sobre el segundo grupo carbonilo de **102**, hasta la formación de la dioxima **91**.

Como se mencionó anteriormente, según el texto de Vogel's, las oximas más estables son aquellas con geometría *Z* alrededor del enlace $\text{C}=\text{N}$ y se forman luego de una isomerización térmica del isómero *E*.¹⁶⁷ Sin embargo, en el mecanismo

propuesto se consideró que la reacción procedió a través del intermediario tipo **101**, el cual, posiblemente, favoreció la formación del isómero *Z* más estable.



Esquema 24. Mecanismo de reacción propuesto para la reacción de oximación. Adaptado de Carey y Sundberg.¹⁷⁴

En general, cuando la reacción es promovida por una base, se dice que el ataque nucleofílico de la hidroxilamina libre sobre el grupo carbonilo es rápido; en cambio, la deshidratación es lenta, por tanto, es quien determina la velocidad del proceso.¹⁷⁴ Respecto a lo anterior, cabe mencionar que en el caso de la formación de la dioxima **91b**, la etapa de la adición nucleofílica pudo haber sido afectada por el sustituyente *p*-metoxilo, el cual, por su carácter electrodonador, redujo la electrofilicidad del carbono del grupo carbonilo en la α -dicetona **90b**, por ende, su reacción tardó más tiempo y generó un porcentaje ligeramente menor que su similar sin sustitución.

5.3.3 Caracterización de 91a y 91b.

5.3.3.1 Solubilidad cualitativa. Los datos de la Tabla 17 revelan que ambos compuestos son polares, pues fueron totalmente solubles en AcOEt y EtOH, cuyo índice de polaridad es 4,3 y 5,2; respectivamente. El carácter polar de cada molécula es debido a los grupos oxima, cuyos átomos de oxígeno inducen una

separación de cargas. Además, en el caso del EtOH, se considera la posible formación de enlaces de hidrógeno.

Tabla 17. Solubilidad cualitativa a temperatura ambiente de los productos de la etapa 3.

Solvente (IP) ²⁷	Compuesto	
	91a	91b
<i>i</i> -Octano (-0,4)	I	I
CH ₂ Cl ₂ (3,4)	PS	PS
AcOEt (4,3)	S	S
EtOH (5,2)	S	S
H ₂ O (9,0)	I	I

IP: índice de polaridad, I: insoluble, PS: parcialmente soluble, S: soluble

5.3.3.2 Caracterización espectroscópica.

5.3.3.2.1 Espectro IR-ATR. Los espectros IR de los compuestos **91a** y **91b**, mostrados en la Figura 17, efectivamente presentaron las señales características del grupo funcional oxima; es decir, los estiramientos de los grupos O-H y C=N, en la región entre los 3600-3100 y 1645-1615 cm⁻¹, respectivamente. Particularmente, en el espectro de la dioxima **91a**, probablemente, ocurrió el efecto de resonancia de Fermi, ya que mostró una banda de absorción en 2843 cm⁻¹, que no está asociada a los grupos funcionales presentes en la molécula. Además, se dedujo que el grupo hidroxilo de **91a**, posiblemente se encuentre en forma libre, ya que su señal se observó a una frecuencia más alta. Una diferencia entre los dos espectros fueron varias señales sobre los 1200 y 1000 cm⁻¹ en la dioxima **91b**, quizás sea consecuencia del estiramiento C-O-C debido al grupo *p*-metoxilo; no obstante, cabe señalar que en esta región coinciden los estiramientos del C-C alifático y N-O.

En la Tabla 19 se correlacionan las señales más representativas de cada compuesto, la cuales coincidieron con las reportadas en la literatura.¹⁷⁵

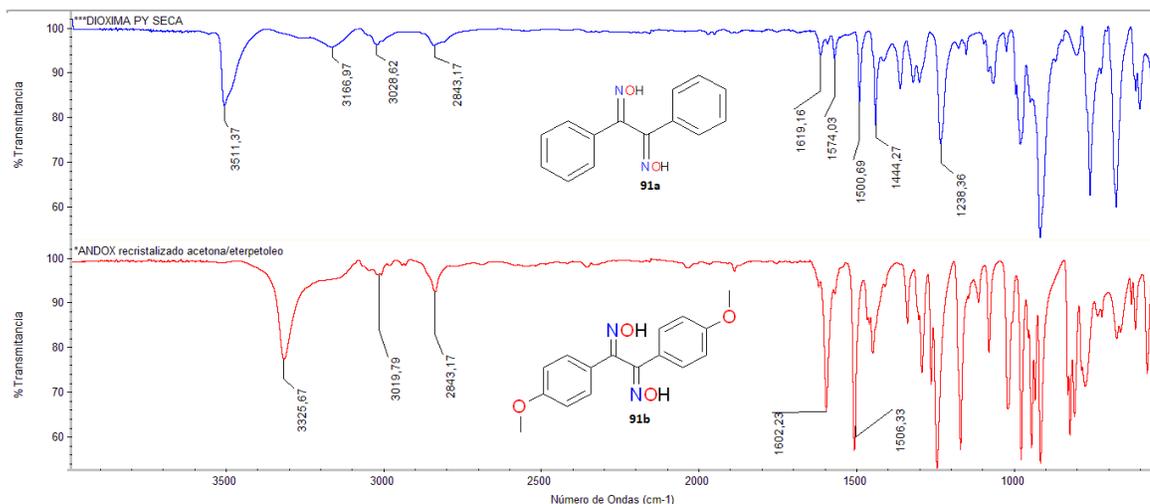


Figura 26. Espectros IR (ATR) de los productos de la etapa 3.

Tabla 18. Asignación de la principales bandas en el IR de los productos de la etapa 3.

Compuesto			
91a		91b	
V (cm ⁻¹)	Asignación	V (cm ⁻¹)	Asignación
3511	St _(O-H) libre	3320	St _(O-H) posiblemente asociado
3166,3028	St _(C-H) arilo	3148, 3019	St _(C-H) arilo
1600-2000	Sobretono arilo monosustituido. Junto a 763 y 685 cm ⁻¹	2944,2843	St _(C-H) alquilo
1624,1579	St _(C=N)	1600-2000	Sobretonos arilo 1,4-disustituido. Junto a 815 cm ⁻¹
		1602	St _(C=N) solapado con St _(C-C) arilo

St: estiramiento.

5.3.3.2.2 *Espectro UV-Vis.* En los espectros de la Figura 28 se observa que cada dioxima presentó dos máximos de absorción sobre los 220 y 250 nm, asociados a las transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ del grupo oxima y del anillo aromático, respectivamente. Además, la banda de absorción del anillo aromático se encuentra a mayores

longitudes de onda en la dioxima **91b**, debido al efecto batocrómico causado por el grupo *p*-metoxilo. Cabe señalar que la transición $\pi \rightarrow \pi^*$ del grupo oxima generalmente no se observa en el ultravioleta cercano;¹⁵¹ sin embargo, dada su proximidad al anillo aromático, se considera que la señal observada sobre los 220 nm corresponde a dicha transición.

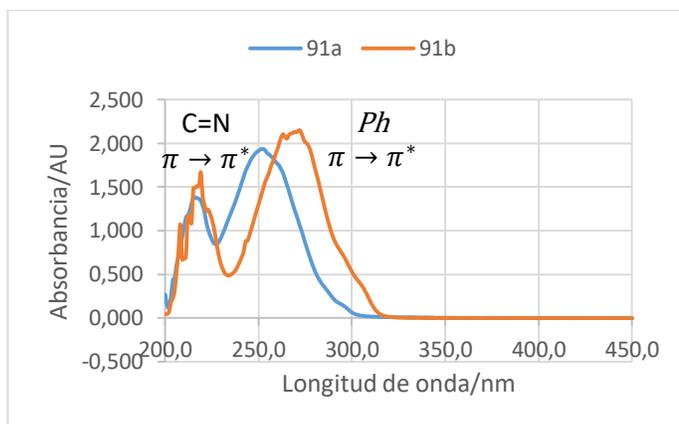


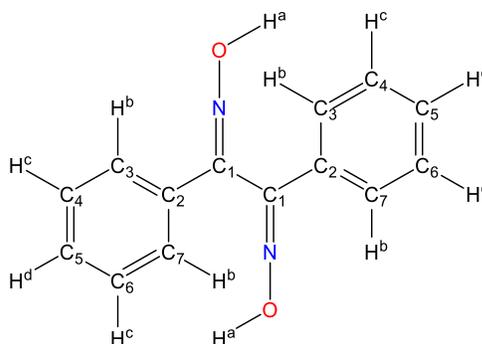
Figura 27. Espectros de absorción UV-Vis de los productos de la etapa 3 (EtOH)

5.3.3.2.3 Espectro 1H y ^{13}C -RMN. Todos los espectros correspondientes a esta sección se muestran en el Anexo 3.2. Los desplazamientos químicos del protón de las oximas generalmente se encuentra entre 7-10 ppm;¹⁵⁶ al verificar esto en los espectros de las dioximas, se encontró un único singulete sobre los 11 ppm, señal que fue asociada inmediatamente a dicho protón, debido a que en la estructura de ambos compuestos no hay otro protón que pueda estar siendo desplazado a campo bajo. Además, las otras señales se encontraron en la región típica del aromático ($\sim 7,34$ ppm) y en el caso de la dioxima **91b**, el singulete típico del grupo metoxilo fue evidente en 3,70 ppm.

En cuanto a los espectros de ^{13}C -RMN, estos presentaron el número de señales esperadas para cada dioxima, es decir, cinco y seis para **91a** y **91b**, respectivamente. En el caso de la dioxima **91a**, se presentaron cuatro señales en la región aromática y una más desplazada a campo bajo, la cual se asoció

inmediatamente al carbono que soporta al grupo oxima. En cambio, en la dioxima **91b**, dos de las seis presentaron desplazamientos superiores a 150 ppm; no obstante, con ayuda de los espectros bidimensionales, fue posible asignar correctamente la señal sobre los 160,33 ppm al carbono que soporta el grupo oxima y la señal en 150,91 ppm al carbono *ipso* del anillo aromático. La tercera señal de carbono se encontró a campo bajo, la cual fue asociada inmediatamente al carbono del grupo *p*-metoxilo. Y las otras tres señales restantes se encontraban en la región aromática (~128,5 ppm), las cuales fueron asignadas con ayuda de los espectros bidimensionales. En las Tablas 20 y 21, se presentan todas las señales observadas en los espectros registrados de los dos compuestos.¹⁷⁵

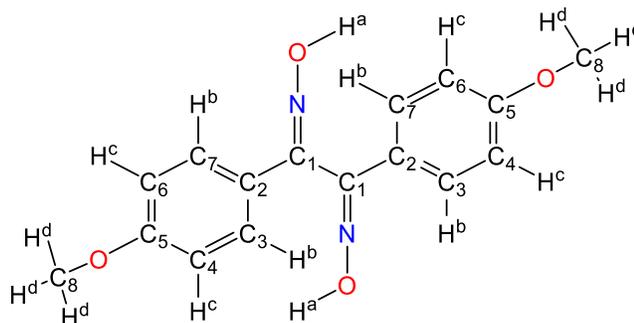
Tabla 19. Asignación de las señales en ¹H y ¹³C-RMN de **91a**.



Desplazamiento (δ , ppm)	Integración	Asignación	COSY	HMQC	HMBC
~7,32 (dd)	1	H ^c	H ^b	C	
~7,35 (t)	2	H ^d	H ^b	C	
~7,46 (dd)	2	H ^b	H ^c	C ₃ , C ₇	
11,44 (s)	1	H ^a			C ₁
125,96		C ₃ , C ₇		H ^b	H ^d
129,17		C ₄ , C ₆		H ^c	H ^c
129,68		C ₅		H ^d	H ^b , H ^c
133,26		C ₂			H ^b , H ^c
151,17		C ₁			H ^b

s: singulete, dd: doblete de doblete, t: triplete

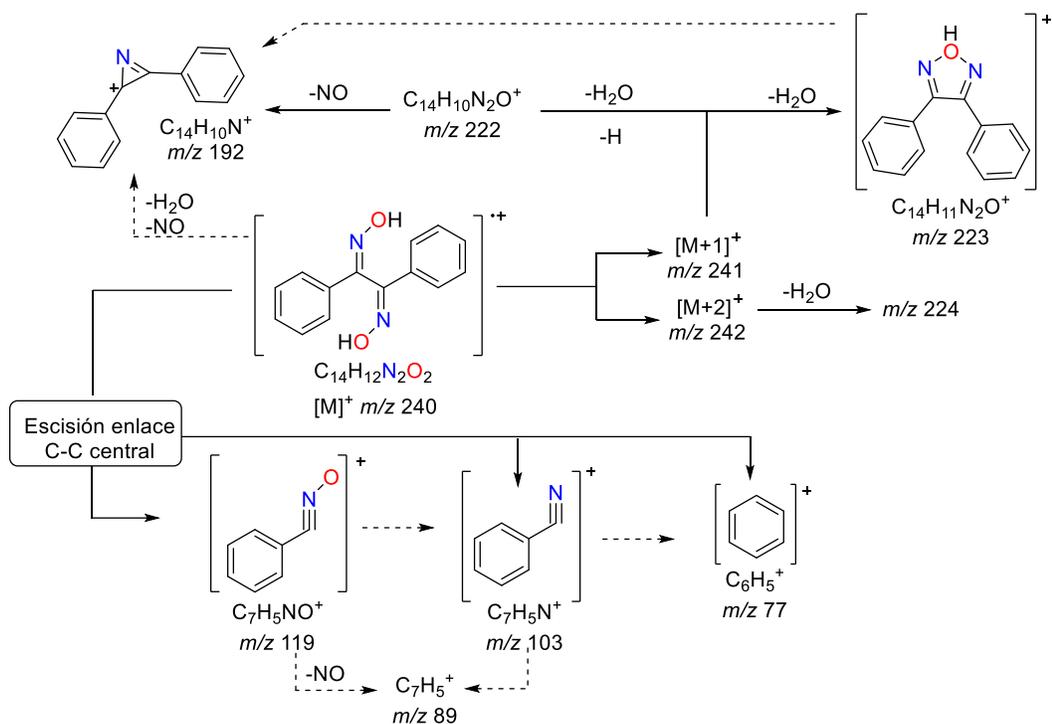
Tabla 20. Asignación de las señales en ^1H y ^{13}C -RMN de **91b**.



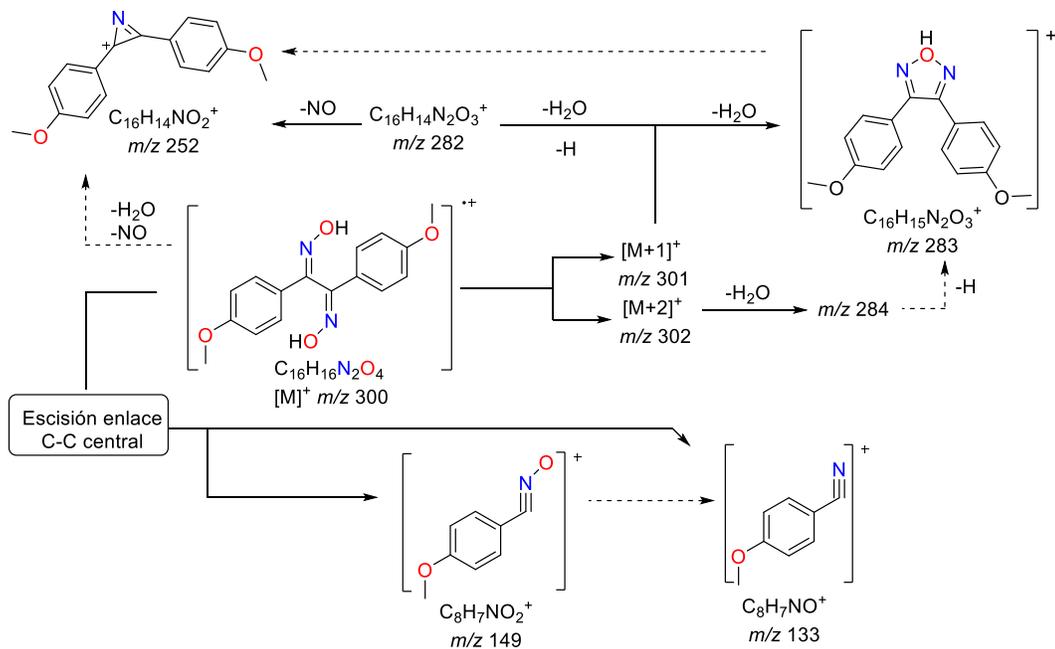
Desplazamiento (δ , ppm)	Integración	Asignación	COSY	HMQC	HMBC
3,70 (s)	3	H ^d		C ₈	C ₅
6,91 (d)	2	H ^c	H ^b	C ₄ , C ₆	C ₂ , C ₅
7,34 (d)	2	H ^b	H ^c	C ₃ , C ₇	C ₁ , C ₅
11,09 (s)	1	H ^a			C ₁
55,61		C ₈		H ^d	
114,57		C ₄ , C ₆		H ^c	
125,52		C ₂			H ^c
127,42		C ₃ , C ₇		H ^b	
150,91		C ₁			H ^b , H ^a
160,33		C ₅			H ^d , H ^c , H ^b

s: singulete, d: doblete

5.3.3.2.3 Espectro de Masas. Los espectros de masas de esta sección se muestran en el Anexo 3.3. Las dioximas **91a** y **91b**, presentaron el pico correspondiente al ion molecular en 240,08 m/z (100 %) y 300,11 m/z (60%) m/z, respectivamente. Dichos valores evidentemente correspondieron a las masas calculadas para las dioximas en cuestión. Otra particularidad fueron los picos correspondientes a $[\text{M}+1]^+$ y $[\text{M}+2]^+$, como consecuencia de la protonación de los grupos oxima, los cuales, a su vez, fueron los responsables de la pérdida de 18 unidades de masa (H_2O). La propuesta de fragmentación de cada compuesto se muestra en los Esquemas 26 y 27; en donde se tuvo en cuenta, principalmente, la escisión del enlace C-C central en cada caso.



Esquema 25. Propuesta de fragmentación de 91a.



Esquema 26. Propuesta de fragmentación de 91b.

El espectro de masas de la (*E,E*)-bencildioxima fue reportado en el trabajo de Charalambous *et al.* y también se encontró en la base de datos del Instituto Nacional de Normas y Tecnología de Estados Unidos (*National Institute of Standards and Technology* – NIST).^{176,177} Al comparar este con el espectro de masas experimental de la dioxima **91a**, se encontraron muchos picos que coincidieron; no obstante, hubo una notable diferencia en la abundancia de los mismos. Un hecho particular se evidenció al comparar el pico base, pues en los reportes aparece en 103 *m/z*, en cambio, en la dioxima **91a**, se observó en 192 *m/z*. La discrepancia anterior, al parecer, ratifica la inferencia que apuntaba que la dioxima **91a**, se obtuvo en forma *Z,Z*; puesto que, con los grupos hidroxilo en esta disposición, posiblemente, se facilite la formación de un anillo del tipo 1,2,5-oxadiazol, y este su vez, podría dar origen a un derivado del tipo 2*H*-azirina, con el cual, se explica el pico base en 192 *m/z*. Esquema 26.

Partiendo de la idea anterior se hizo la propuesta de fragmentación de la dioxima **91b**, que se muestra en el Esquema 27. Cabe señalar que no fue posible encontrar el espectro de masas de dicho compuesto en la literatura, por ende, no se pudo realizar la comparación respectiva, ni la discusión acerca de su posible forma isomérica.

5.4 ETAPA 4: REACCIÓN DE REDUCCIÓN

En la Figura 28 se muestran las placas cromatográficas que se realizaron en la primera metodología estudiada, las cuales, se hicieron una vez reaccionara todo el sodio metálico adicionado. Tales placas revelaron que la dioxima **91a**, no reaccionó en ningún momento, incluso, después de la segunda adición de sodio (placa B). En vista de ello, se plantea que parte del vapor del agua que se generó junto al amoniaco (Ecuación 1), posiblemente, fue arrastrada hacia el crudo de reacción; y talvez, con esta humedad hizo que se consumiera el sodio.

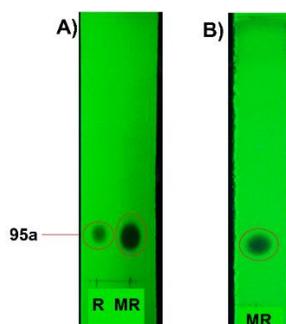


Figura 28. CCF (EP:acetona 4:1) del ensayo de reducción de **91a** con metodología A . A) 1h B) 3 h de reacción. R: reactivo MR: mezcla de reacción.

Cabe señalar que el montaje realizado (Figura 29), no garantiza un total aislamiento del sistema reacción, sin embargo, fueron los elementos con los que se contaron en el momento del estudio. A pesar de lo anterior, se considera que con una posible instalación de un agente secante (por ejemplo, sílica) en la manguera de conducción del amoníaco hacia el sistema de reacción, posiblemente, hubiese evitado que la humedad afectara la reacción.

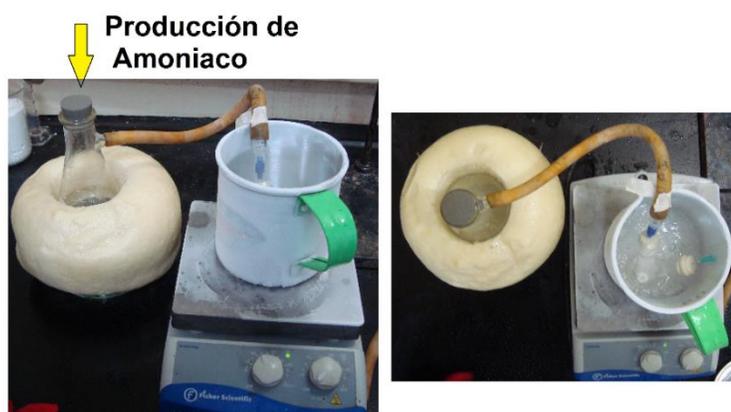


Figura 29. Montaje para la reducción de **91a** a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$.

La otra metodología explorada fue la de Balgobin *et al.*,¹⁴¹ en la que se reporta el uso de Na/EtOH para la reducción de una monooxima con un rendimiento bueno de

la diamina correspondiente. Cabe aclarar que en esta metodología se adiciona el sodio directamente sobre la mezcla de reacción en ebullición; sin embargo, por seguridad se decidió hacer la adición a temperatura ambiente.

Las placas cromatográficas de la Figura 30A evidencian que al parecer si hubo reacción, puesto que luego de varias adiciones de sodio, no se observó más la dioxima **91a** en la muestra correspondiente a la mezcla de reacción. De esta manera se procedió a realizar el experimento con la dioxima **91b**, obteniéndose en cada caso, un sólido como el que se muestra en la Figura 30B, cuyos rendimientos se muestran en la Tabla 22.

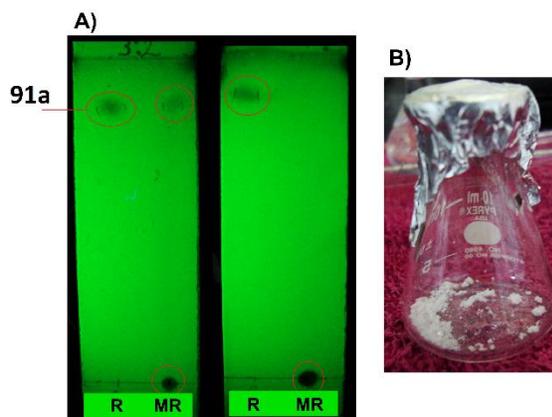


Figura 30. A) CCF (EP:acetona 3:2) reducción de **91a** con Na/EtOH B. B) Sal obtenida.

Tabla 21. Rendimiento de los productos de la etapa 4.

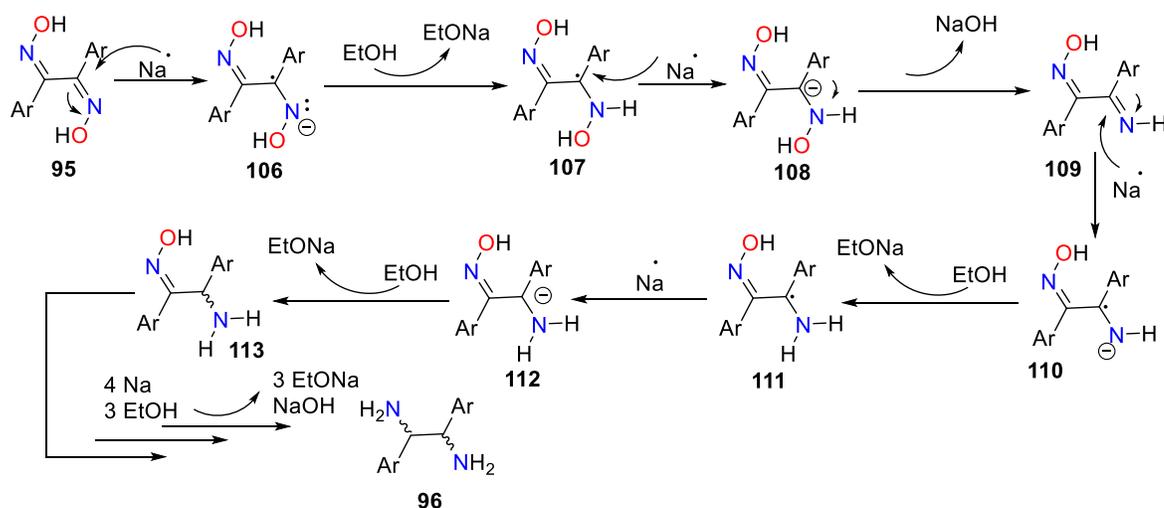
Compuesto	% Rto
92a	38,0
92b	30,0

Al intentar la reacción con una cantidad de sustrato mayor a 200 mg (> ~0,5 mmol), en la mezcla de reacción apareció un precipitado blanco, y se pensó que correspondiera al etóxido de sodio, puesto que el pH de la mezcla es de 13 (medido con papel indicador). Por consiguiente, fue imposible realizar el estudio utilizando escalas mayores a 1 mmol.

A pesar de lo anterior, las cantidades obtenidas fueron suficientes para iniciar su respectiva caracterización. Los resultados obtenidos coincidieron con los datos de IR, EM y UV-Vis que se tienen en el grupo de investigación para sal (*R,R*)-DFEDA-Br₂, la cual, fue sintetizada y debidamente caracterizada por integrantes del grupo en estudios anteriores.^{27,34} En este caso, también se deben tener en cuenta las limitaciones en los montajes en los pobres rendimientos, ya que a pesar de que se evita la influencia de la humedad, esta no se puede evitar en su totalidad.

En vista de los resultados, se buscaron otras alternativas que podrían llevar a cabo la preparación de las diaminas de interés. Entre estos, se encontraron buenos resultados con los sistemas NaBH₄-LiCl-Amberlita 15 (H⁺), NaBH₄-ZrCl₄, NaBH₃CN-TiCl₃, LiAlH₄ e incluso boranos quirales.¹⁷⁸⁻¹⁸⁴ Sin embargo no se pudo lograr el estudio de ninguna de las condiciones anteriores puesto que en el momento de la ejecución del presente trabajo, no se contaba con tales reactivos. Por consiguiente, se recomienda buscar las condiciones adecuadas para llevar a cabo dicha reacción de reducción.

Apoyado en los trabajos de Bruckner R. y Breitenmoser *et al.*, se plantea que la reducción de las dioximas con Na/EtOH ocurrió a través de la secuencia que se muestra en el Esquema 28.^{185,186} En este mecanismo, el sodio actúa varias veces para transferir su único electrón, y con cada aparición, se genera una especie aniónica radicalaria que, enseguida, es protonada por parte del EtOH.



Esquema 27. Mecanismo propuesto para la reducción de las dioximas **91a,b**. Adaptado de Breitenmoser.¹⁸⁶

5.4.1 Caracterización de **92a** y **92b**.

5.4.1.1 Solubilidad cualitativa. Debido a la naturaleza de los compuestos, es claro que dichas sales sean totalmente miscibles en solventes polares.

Tabla 22. Solubilidad cualitativa a temperatura ambiente de los productos de la etapa 4.

Solvente (IP) ²⁷	Compuesto	
	92a	92b
<i>i</i> -Octano (-0,4)	I	I
MeOH (6,6)	S	S
H ₂ O (9,0)	S	S

IP: índice de polaridad, I: insoluble, PS: parcialmente soluble, S: soluble

5.4.1.2 Caracterización espectroscópica.

5.4.1.2.1 Espectro de IR-ATR. Los espectros de la Figura 31 presentaron las señales típicas de una sal de amina primaria, es decir, una absorción amplia e intensa en la región entre 2800 y 3000cm⁻¹ asociada al estiramiento asimétrico y

simétrico del grupo NH_3^+ . Así mismo, las vibraciones de flexión asimétrica y simétrica del enlace N-H absorbe cerca de $1550\text{-}1504\text{ cm}^{-1}$.¹⁵¹

Al comparar el espectro IR experimental de la sal **92a**, con el reportado para la (*R,R*)-DFEDA- Br_2 , se encontró una gran similitud, lo cual indicó que, posiblemente, se obtuvo la diamina de interés. No obstante, se debe señalar que los espectros IR de compuestos en forma de sal, son poco reportados, quizás porque se observan muchas bandas de combinación que dificultan su interpretación.^{27,34} A pesar de lo anterior, en la Tabla 24 se correlacionan las principales bandas de absorción observadas en lo espectros.

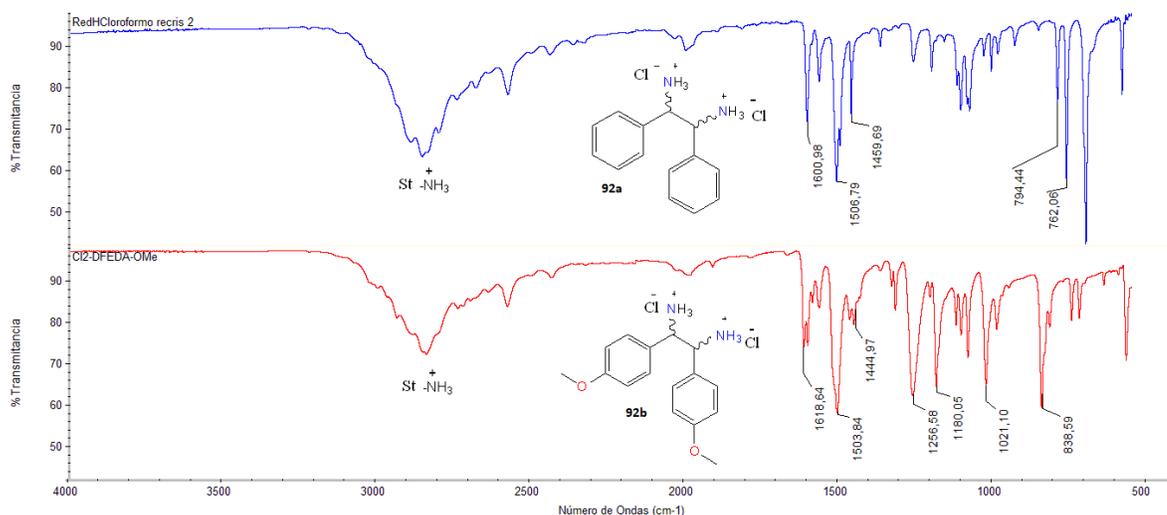


Figura 31. Espectro IR (ATR) de los productos de la etapa 4.

Tabla 23. Asignación de las principales bandas en IR de **92a,b**.

92a		92b	
V (cm ⁻¹)	Asignación	V (cm ⁻¹)	Asignación
3099-2389	St _(N-H) de -NH ₃ ⁺	3099-2380	St _(N-H) -NH ₃ ⁺
1600,1565	Fx _(N-H) as y si	1618,1570	Fx _(N-H) as y si. Solapada con Fx _(C-H) de -OCH ₃
1506,1459	St _(C-C) arilo	1503-1444	St _(C-C) arilo.
794,762	Fx _(C-H) arilo fp. Característico de anillo monosustituido	1256,1021	St _(C-O) as y si
		838	Fx _(C-H) arilo fp. Característico de anillo 1,4-disustituido

St: estiramiento, Fx:flexión, si:simétrico, as:asimétrico, fp:fuera del plano

5.4.1.2.2 Espectro UV-Vis. En los espectros de la Figura 32 se puede observar que ambos compuestos presentaron dos máximos de absorción, estos debido a las transiciones electrónicas $\pi \rightarrow \pi^*$ en los anillos aromáticos. Además, en el compuesto **92b**, estas transiciones se encuentran ligeramente desplazadas a mayores longitudes de onda debido a la presencia del sustituyente *p*-metoxilo.

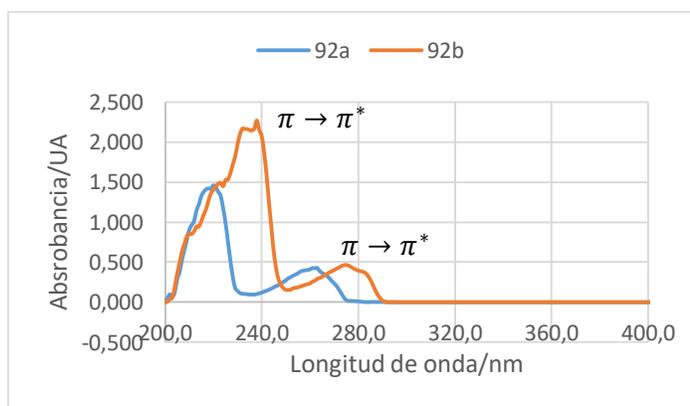
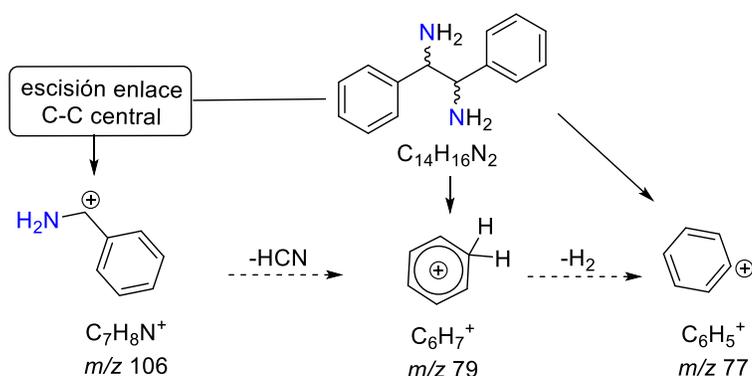
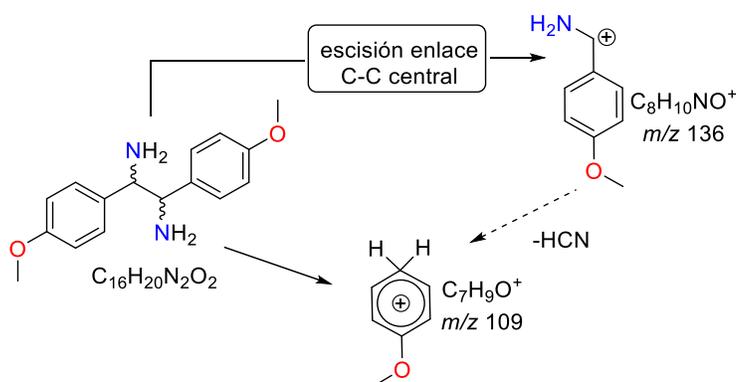


Figura 32. Espectros de absorción UV-Vis de los productos de la etapa 4. (MeOH)

5.4.1.2.3 *Espectro de Masas.* Los espectros de masas correspondientes a esta sección se muestran en el Anexo 3.4. Se encontró que el espectro de masas de la sal **92a**, presentó los mismo picos que (*R,R*)-DFEDA-Br₂, la cual fue tomada como referencia. Además, se debe tener en cuenta que estos dos compuestos son sales de la DFEDA, solo que difieren en el contra ion; por consiguiente, esto indica que sí se logró reducir la dioxima con las condiciones de reacción estudiadas, a pesar del bajo rendimiento. Teniendo en cuenta lo anterior, se propuso la fragmentación de **92a** y **92b**, en los Esquemas 29 y 30, respectivamente; cuyas estructuras metaestables, que además son el pico base, surgen luego de una escisión del enlace C-C central. Otro indicativo de la presencia del átomo de nitrógeno en los compuestos es la pérdida de 27 unidades, precisamente en forma de HCN.¹⁵⁶



Esquema 28. Propuesta de fragmentación de **92a**.



Esquema 29. Propuesta de fragmentación de **92b**.

6. CONCLUSIONES

Mediante el calentamiento asistido por las microondas se lograron disminuir significativamente los tiempos de reacción en el segundo paso de síntesis (reacción de oxidación), lográndose preparar con excelentes rendimientos las α -dicetonas **90a** y **90b**, en menos de la mitad del tiempo requerido en la metodología convencional, es decir, en 70 y 100 minutos, respectivamente.

En el tercer paso de síntesis (reacción de oximación) se lograron preparar las dioximas **91a** y **91b** con excelentes rendimientos solo por la metodología de calentamiento convencional. Además, luego de analizar los espectros de masas y de comparar los puntos de fusión, se determinó que tales dioximas presentan una geometría *Z,Z* alrededor del enlace C=N. Esta etapa fue fundamental en el trabajo de investigación, ya que por medio de la preparación de las dioximas **91a** y **91b**, se logró introducir los átomos de nitrógeno en la ruta de síntesis.

Mediante el uso de técnicas instrumentales como IR, UV-Vis, ^1H y ^{13}C -RMN y espectrometría de masas, se identificaron todos los productos aislados en cada etapa de síntesis. Teniendo en cuenta lo anterior, también se demostró que la reactividad de los sustratos fue la misma tanto en calentamiento convencional como en el asistido por las microondas.

Se logró establecer una secuencia sintética de cuatro etapas que tiene como precursores a dos aldehídos aromáticos sencillos (benzaldehído y 4-metoxibenzaldehído), para la preparación de la 1,2-difeniletan-1,2-diamina y 1,2-*bis*(4-metoxifenil)etan-1,2-diamina, respectivamente.

7. RECOMENDACIONES

Se recomienda validar las etapas de síntesis 1 y 3 (reacción de adición benzoínica y oximación) en un equipo de microondas destinado para síntesis orgánica. Además, se recomienda estudiar la reacción de oximación con potencias mayores a 210 W.

También se recomienda buscar las mejores condiciones para llevar a cabo la reducción de las dioximas del tipo **91a** y **91b**, intentando que se dé la formación de las correspondientes diaminas vecinales ópticamente activas. En el caso de utilizar agentes reductores muy sensibles al agua como el sodio metálico, se recomienda que el solvente a utilizar sea desgasificado previo a su uso.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Lucet, D.; Le Gall, T.; Mioskowski, C. The Chemistry of Vicinal Diamines. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37* (19), 2580–2627. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-3773\(19981016\)37:19<2580::AID-ANIE2580>3.0.CO;2-L](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-3773(19981016)37:19<2580::AID-ANIE2580>3.0.CO;2-L).
- (2) Michalson, E. T.; Szmuszkovicz, J. Medicinal Agents Incorporating the 1,2-Diamine Functionality. In *Progress in Drug Research*; Jucker, E., Ed.; Progress in Drug Research; Birkhäuser Basel: Basel, 1989; pp 135–149. https://doi.org/10.1007/978-3-0348-9146-2_6.
- (3) Bisai, A.; Prasad, B. A. B.; Singh, V. K. Synthesis of Chiral Vicinal C2 Symmetric and Unsymmetric Bis(Sulfonamide) Ligands Based on Trans-1,2-Cyclohexanediamine by Aminolysis of N-Tosylaziridines. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46* (46), 7935–7939. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2005.09.089>.
- (4) Jacquemard, U.; Harpainter, P.; Roland, S. Introduction of Bulky Tert-Butyl Substituents on the Core of N,N'-Diaryl N-Heterocyclic Carbenes through the Corresponding Vicinal Diamines. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54* (35), 4793–4795. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2013.06.132>.
- (5) 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. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2015.04.067>.
- (6) Liu, W.; Cui, X.; Cun, L.; Zhu, J.; Deng, J. Tunable Dendritic Ligands of Chiral 1,2-Diamine and Their Application in Asymmetric Transfer Hydrogenation. *Tetrahedron Asymmetry* **2005**, *16* (15), 2525–2530. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2005.07.008>.
- (7) 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. <https://doi.org/10.1016/j.catcom.2015.08.020>.
- (8) Khlebnikova, T. B.; Konev, V. N.; Pai, Z. P. Levopimaric Acid Derived 1,2-Diamines and Their Application in the Copper-Catalyzed Asymmetric Henry Reaction. *Tetrahedron* **2018**, *74* (2), 260–267. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2017.11.059>.
- (9) Olson, D. E.; Su, J. Y.; Roberts, D. A.; Du Bois, J. Vicinal Diamination of Alkenes under Rh-Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136* (39), 13506–13509. <https://doi.org/10.1021/ja506532h>.
- (10) Kappe, C. O.; Stadler, A. Introduction: Microwave Synthesis in Perspective. In *Microwaves in Organic and Medicinal Chemistry*; Wiley-Blackwell, 2012; pp 1–7. <https://doi.org/10.1002/9783527647828.ch1>.
- (11) Stadler, A.; Kappe, C. O. Automated Library Generation Using Sequential Microwave-Assisted Chemistry. Application toward the Biginelli Multicomponent

- Condensation. *J. Comb. Chem.* **2001**, *3* (6), 624–630. <https://doi.org/10.1021/cc010044j>.
- (12) Dallinger, D.; Kappe, C. O. Microwave-Assisted Synthesis in Water as Solvent. *Chem. Rev.* **2007**, *107* (6), 2563–2591. <https://doi.org/10.1021/cr0509410>.
- (13) Soni, R.; Hall, T. H.; Mitchell, B. P.; Owen, M. R.; Wills, M. Asymmetric Reduction of Electron-Rich Ketones with Tethered Ru(II)/TsDPEN Catalysts Using Formic Acid/Triethylamine or Aqueous Sodium Formate. *J. Org. Chem.* **2015**, *80* (13), 6784–6793. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.5b00990>.
- (14) Liu, J.; Wu, Y.; Li, X.; Chan, A. S. C. Structure Effect of TsDPEN Derivatives on Enantioselectivity of Asymmetric Transfer Hydrogenation. *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693* (12), 2177–2180. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2008.03.018>.
- (15) Hayes, B. L. *Microwave Synthesis: Chemistry at the Speed of Light*; CEM Pub., 2002.
- (16) Karlsson, S.; Lindberg, J.; Sörensen, H. Evaluation and Development of Practical Routes to an Enantiomerically Pure C₂-Symmetric Diamine Building Block. **2013**, *17* (2), 1552–1560. <https://doi.org/10.1021/op400292m>.
- (17) Kim, H.; Nguyen, Y.; Yen, C. P.-H.; Chagal, L.; Lough, A. J.; Kim, B. M.; Chin, J. 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. <https://doi.org/10.1021/ja803951u>.
- (18) Pini, D.; Iuliano, A.; Rosini, C.; Salvadori, P. An Efficient and Practical Route to Enantiomerically Pure (+)-(1R,2R)- and (-)-(1S,2S)-1,2-Diphenylethane-1,2-Diamines. *Synthesis* **1990**, *1990* (11), 1023–1024. <https://doi.org/10.1055/s-1990-27082>.
- (19) Corey, E. J.; 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. [https://doi.org/10.1016/0957-4166\(94\)00336-A](https://doi.org/10.1016/0957-4166(94)00336-A).
- (20) 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. [https://doi.org/10.1016/0040-4039\(95\)01825-3](https://doi.org/10.1016/0040-4039(95)01825-3).
- (21) Shimizu, M.; Iida, T.; Fujisawa, T. Highly Enantioselective Imino Pinacol Coupling Leading to the Synthesis of 1,2-Diphenylethylenediamine Derivatives. *Chem. Lett.* **1995**, *24* (7), 609–610. <https://doi.org/10.1246/cl.1995.609>.
- (22) Pansare, S. V.; Malusare, M. G. Intramolecular Imine Cross-Coupling in Dibenzylidene Sulfamides: Synthesis of Unsymmetrical 1,2-Diaryl Ethanediamines. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37* (16), 2859–2862. [https://doi.org/10.1016/0040-4039\(96\)00406-6](https://doi.org/10.1016/0040-4039(96)00406-6).
- (23) Annunziata, R.; Benaglia, M.; Cinquini, M.; Cozzi, F.; Raimondi, L. Diastereoselective Synthesis of 1,2-Diphenyl-1,2-Diaminoethanes by Yb(OTf)₃ Accelerated Reductive Coupling of Imines. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39* (20), 3333–3336. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(98\)00484-5](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(98)00484-5).

- (24) Alexakis, A.; Aujard, I.; Mangeney, P. Practical and Efficient Synthesis of C2 Symmetrical Diamines with Zn/Me₃SiCl. *Synlett* **1998**, 1998 (8), 873–874. <https://doi.org/10.1055/s-1998-1790>.
- (25) Zhong, Y.-W.; Izumi, K.; Xu, M.-H.; Lin, G.-Q. Highly Diastereoselective and Enantioselective Synthesis of Enantiopure C2-Symmetrical Vicinal Diamines by Reductive Homocoupling of Chiral N-Tert-Butanesulfinyl Imines. *Org. Lett.* **2004**, 6 (25), 4747–4750. <https://doi.org/10.1021/ol0479803>.
- (26) Kim, M.; Kim, H.; Kim, H.; Chin, J. Synthesis of Enantiopure Mixed Alkyl-Aryl Vicinal Diamines by the Diaza-Cope Rearrangement: A Synthesis of (+)-CP-99,994. *J. Org. Chem.* **2017**, 82 (23), 12050–12058. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.7b01751>.
- (27) Cortés, M., J., A. Síntesis y caracterización de (+)-(1R,2R)- y (-)-(1S,2S)-difenil-1,2-etilendiamina (diamina quiral con simetría-C₂) vía acoplamiento reductivo de iminas. Obtención de enantiómeros puros por resolución óptica fraccional. Investigación, Universidad del Cauca: Popayán Cauca, 2015.
- (28) Chen, S.; Houk, K. N. Origins of Stereoselectivity in Mannich Reactions Catalyzed by Chiral Vicinal Diamines. *J. Org. Chem.* **2018**, 83 (6), 3171–3176. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.8b00037>.
- (29) Li, J.; Ren, Y.; Qi, C.; Jiang, H. The First Porphyrin–Salen Based Chiral Metal–Organic Framework for Asymmetric Cyanosilylation of Aldehydes. *Chem. Commun.* **2017**, 53 (58), 8223–8226. <https://doi.org/10.1039/C7CC03499G>.
- (30) Hu, X.; Zhang, K.; Chang, F.; Liu, R.; Liu, G.; Cheng, T. A Substitution/Dynamic Kinetic Resolution – Asymmetric Transfer Hydrogenation Tandem Process for Preparation of Stereocenters β -Hydroxy Sulfones. *Mol. Catal.* **2018**, 452, 271–276. <https://doi.org/10.1016/j.mcat.2018.04.019>.
- (31) Uray, G.; Maier, N. M.; Niederreiter, K. S.; Spitaler, M. M. Diphenylethanediamine Derivatives as Chiral Selectors: VIII. Influence of the Second Amido Function on the High-Performance Liquid Chromatographic Enantioseparation Characteristics of (N-3,5-Dinitrobenzoyl)-Diphenylethanediamine Based Chiral Stationary Phases. *J. Chromatogr. A* **1998**, 799 (1), 67–81. [https://doi.org/10.1016/S0021-9673\(97\)01057-1](https://doi.org/10.1016/S0021-9673(97)01057-1).
- (32) Maier, N. M.; Uray, G. Diphenylethanediamine Derivatives as Chiral Selectors V1. Efficient Normal-Phase High-Performance Liquid Chromatographic Enantioseparation of Underivatized Chiral Arylalcohols on Four Differently Linked 3,5-Dinitrobenzoyldiphenylethanediamine-Derived Chiral Stationary Phases. *J. Chromatogr. A* **1996**, 732 (2), 215–230. [https://doi.org/10.1016/0021-9673\(95\)01189-7](https://doi.org/10.1016/0021-9673(95)01189-7).
- (33) Li, Z.; Chen, W.; Lu, H.; Wang, Q.; Lai, G. Chiral Diamine Catalyzed Induction of Helical Chirality in Polysilanes. *J. Organomet. Chem.* **2014**, 772–773, 143–146. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2014.09.008>.
- (34) Palechor, A. Síntesis enantiomérica de dibromuro de difenilrtilendiamonio (DFEDA-Br₂) mediante activación por microondas. Trabajo de investigación, Universidad del Cauca: Popayán Cauca, 2018.
- (35) Wet-osot, S.; Duangkamol, C.; Phakhodee, W.; Pattarawarapan, M. Ultrasound-Assisted Solvent-Free Parallel Synthesis of 3-Arylcoumarins Using

- N-Acylbenzotriazoles. *ACS Comb. Sci.* **2016**, *18* (6), 279–282. <https://doi.org/10.1021/acscombsci.6b00055>.
- (36) Zimmerman, H. E.; Pushechnikov, A. Synthesis of a Highly Reactive Heterocyclic Reactant and Its Unusual Photochemistry; Mechanistic and Exploratory Organic Photochemistry1,2. *Org. Lett.* **2004**, *6* (21), 3779–3780. <https://doi.org/10.1021/ol048438h>.
- (37) Paseta, L.; Potier, G.; Sorribas, S.; Coronas, J. Solventless Synthesis of MOFs at High Pressure. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2016**, *4* (7), 3780–3785. <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.6b00473>.
- (38) Perreux, L.; Loupy, A.; Petit, A. Nonthermal Effects of Microwaves in Organic Synthesis. In *Microwaves in Organic Synthesis*; de la Hoz, A., Loupy, A., Eds.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, 2013; pp 127–207. <https://doi.org/10.1002/9783527651313.ch4>.
- (39) Kappe, C. O. Controlled Microwave Heating in Modern Organic Synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43* (46), 6250–6284. <https://doi.org/10.1002/anie.200400655>.
- (40) Leadbeater, N. E. 9.10 Organic Synthesis Using Microwave Heating. In *Comprehensive Organic Synthesis II*; Elsevier, 2014; pp 234–286. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-097742-3.00920-4>.
- (41) Galema, S. A. Microwave Chemistry. *Chem. Soc. Rev.* **1997**, *26* (3), 233–238. <https://doi.org/10.1039/CS9972600233>.
- (42) Kappe, C. O.; Dallinger, D.; Murphree, S. S. Microwave Theory. In *Practical Microwave Synthesis for Organic Chemists*; Wiley-Blackwell, 2009; pp 11–44. <https://doi.org/10.1002/9783527623907.ch2>.
- (43) Kappe, C. O.; Dallinger, D.; Murphree, S. S. Microwave Theory. In *Practical Microwave Synthesis for Organic Chemists*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, 2008; pp 11–44. <https://doi.org/10.1002/9783527623907>.
- (44) Perreux, L.; Loupy, A. A Tentative Rationalization of Microwave Effects in Organic Synthesis According to the Reaction Medium, and Mechanistic Considerations. *Tetrahedron* **2001**, *57* (45), 9199–9223. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)00905-X](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)00905-X).
- (45) Kappe, C. O.; Dallinger, D. Controlled Microwave Heating in Modern Organic Synthesis: Highlights from the 2004–2008 Literature. *Mol. Divers.* **2009**, *13* (2), 71–193. <https://doi.org/10.1007/s11030-009-9138-8>.
- (46) de la Hoz, A.; Díaz-Ortiz, Á.; Gómez, M. V.; Prieto, P.; Migallón, A. S. Elucidation of Microwave Effects: Methods, Theories, and Predictive Models. In *Microwaves in Organic Synthesis*; de la Hoz, A., Loupy, A., Eds.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, 2013; pp 245–295. <https://doi.org/10.1002/9783527651313.ch6>.
- (47) Saillard, R.; Poux, M.; Berlan, J.; Audhuy-Peaudecerf, M. Microwave Heating of Organic Solvents: Thermal Effects and Field Modelling. *Tetrahedron* **1995**, *51* (14), 4033–4042. [https://doi.org/10.1016/0040-4020\(95\)00144-W](https://doi.org/10.1016/0040-4020(95)00144-W).

- (48) 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. <https://doi.org/10.1039/B411438H>.
- (49) Polshettiwar, V.; Varma, R. S. Microwave-Assisted Organic Synthesis and Transformations Using Benign Reaction Media. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41* (5), 629–639. <https://doi.org/10.1021/ar700238s>.
- (50) Enderlin, G.; Taillefumier, C.; Didierjean, C.; Chapleur, Y. Cycloaddition Reactions on Activated Exo-Glycals. *Tetrahedron Asymmetry* **2005**, *16* (14), 2459–2474. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2005.06.027>.
- (51) Kim, Y. J.; Varma, R. S. Microwave-Assisted Preparation of Cyclic Ureas from Diamines in the Presence of ZnO. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45* (39), 7205–7208. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2004.08.042>.
- (52) Merriman, G. H.; Ma, L.; Shum, P.; McGarry, D.; Volz, F.; Sabol, J. S.; Gross, A.; Zhao, Z.; Rampe, D.; Wang, L.; et al. Synthesis and SAR of Novel 4,5-Diarylimidazolines as Potent P2X7 Receptor Antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15* (2), 435–438. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2004.10.052>.
- (53) Frère, S.; Thiéry, V.; Besson, T. Microwave Acceleration of the Pechmann Reaction on Graphite/Montmorillonite K10: Application to the Preparation of 4-Substituted 7-Aminocoumarins. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42* (15), 2791–2794. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)00295-7](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)00295-7).
- (54) Li, A.; Yang, Z.; Yang, T.; Luo, C.-W.; Chao, Z.-S.; Zhou, C.-S. High Efficiency Microwave-Assisted Synthesis of Quinoline from Acrolein Diethyl Acetal and Aniline Utilizing Ni/Beta Catalyst. *Catal. Commun.* **2018**, *115*, 21–25. <https://doi.org/10.1016/j.catcom.2018.06.024>.
- (55) Wade, L. G. *Química orgánica*, Séptima.; Pearson Education: México, 2011; Vol. 1.
- (56) U.S. Food and Drug Administration. Guidances (Drugs) - Development of New Stereoisomeric Drugs <https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm122883.htm> (accessed Aug 29, 2018).
- (57) Ichikawa, Y.; Yamaoka, T.; Nakano, K.; Kotsuki, H. Synthesis of (-)-Agelastatin A by [3.3] Sigmatropic Rearrangement of Allyl Cyanate. *Org. Lett.* **2007**, *9* (16), 2989–2992. <https://doi.org/10.1021/ol0709735>.
- (58) Karpf, M.; Trussardi, R. New, Azide-Free Transformation of Epoxides into 1,2-Diamino Compounds: Synthesis of the Anti-Influenza Neuraminidase Inhibitor Oseltamivir Phosphate (Tamiflu). *J. Org. Chem.* **2001**, *66* (6), 2044–2051. <https://doi.org/10.1021/jo005702l>.
- (59) Siu, T.; Li, W.; Yudin, A. K. Parallel Electrosynthesis of 1,2-Diamines. *J. Comb. Chem.* **2001**, *3* (6), 554–558. <https://doi.org/10.1021/cc0100159>.
- (60) Wu, C.; Jing, L.; Qin, D.; Yin, M.; He, Q. Organocatalytic Asymmetric Synthesis of Trans-Configured Trispirooxindoles through a Cascade Michael-Cyclization Reaction. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57* (26), 2857–2860. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.05.056>.
- (61) Ma, Y.; Liu, H.; Chen, L.; Cui, X.; Zhu, J.; Deng, J. Asymmetric Transfer Hydrogenation of Prochiral Ketones in Aqueous Media with New Water-Soluble

- Chiral Vicinal Diamine as Ligand. *Org. Lett.* **2003**, *5* (12), 2103–2106. <https://doi.org/10.1021/ol0345125>.
- (62) Combs, G. F.; McClung, J. P. Chapter 15 - Biotin. In *The Vitamins (Fifth Edition)*; Combs, G. F., McClung, J. P., Eds.; Academic Press, 2017; pp 371–385. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802965-7.00015-0>.
- (63) Peng, J.-H.; Lin, J.-Z.; Rong, Y.-M.; Zhu, Y.; Deng, Y.-X.; Zhao, Y.-J.; Lu, Z.-H.; Wu, X.-J.; Pan, Z.-Z. Oxaliplatin-Containing Adjuvant Chemotherapy Improves the Survival of Locally Advanced Rectal Cancer Patients with Pathological Complete Response after Pre-Operative Chemoradiotherapy. *Gastroenterol. Rep.* **2018**, *6* (3), 195–201. <https://doi.org/10.1093/gastro/goy009>.
- (64) Abramkin, S. A.; Jungwirth, U.; Valiahdi, S. M.; Dworak, C.; Habala, L.; Meelich, K.; Berger, W.; Jakupec, M. A.; Hartinger, C. G.; Nazarov, A. A.; et al. {(1R,2R,4R)-4-Methyl-1,2-Cyclohexanediamine}oxalatoplatinum(II): A Novel Enantiomerically Pure Oxaliplatin Derivative Showing Improved Anticancer Activity in Vivo. *J. Med. Chem.* **2010**, *53* (20), 7356–7364. <https://doi.org/10.1021/jm100953c>.
- (65) Müller, R.; Gust, R.; Schönenberger, H.; Klement, U. Stereoisomeric Dichloro[1-(Hydroxyphenyl)-2-Phenyl-1,2-Ethanediamine]Platinum(II) Complexes, Part I: Synthesis. *Chem. Ber.* **1991**, *124* (11), 2381–2389. <https://doi.org/10.1002/cber.19911241102>.
- (66) Mondal, D. Oseltamivir☆. In *Reference Module in Biomedical Sciences*; Elsevier, 2016. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.99409-1>.
- (67) Tanaka, T.; Tan, Q.; Kawakubo, H.; Hayashi, M. Formal Total Synthesis of (-)-Oseltamivir Phosphate. *J. Org. Chem.* **2011**, *76* (13), 5477–5479. <https://doi.org/10.1021/jo200698g>.
- (68) Saravanan, P.; Bisai, A.; Baktharaman, S.; Chandrasekhar, M.; Singh, V. K. Synthesis of Chiral Non-Racemic 1,2-Diamines from O-Acetyl Mandelic Acid: Application in Enantioselective Deprotonation of Epoxides and Diethylzinc Addition to Aldehydes. *Tetrahedron* **2002**, *58* (23), 4693–4706. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(02\)00376-9](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(02)00376-9).
- (69) Ooi, T.; Sakai, D.; Takeuchi, M.; Tayama, E.; Maruoka, K. Practical Asymmetric Synthesis of Vicinal Diamines through the Catalytic Highly Enantioselective Alkylation of Glycine Amide Derivatives. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42* (47), 5868–5870. <https://doi.org/10.1002/anie.200352658>.
- (70) Roszkowski, P.; Maurin, J. K.; Czarnocki, Z. (-)-Menthol as a Source of New N,N-Diamine Ligands for Asymmetric Transfer Hydrogenation. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59* (22), 2184–2188. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2018.04.068>.
- (71) Sharpless, B.; Singer, S. 1,2-Diamination of 1,2-Dienes by Imido Selenium Compounds. *J. Org. Chem.* **1976**, *41* (14), 2504–2506. <https://doi.org/10.1021/jo00876a040>.
- (72) Li, G.; Wei, H.-X.; Kim, S. H.; Carducci, M. D. A Novel Electrophilic Diamination Reaction of Alkenes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40* (22), 4277–4280. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20011119\)40:22<4277::AID-ANIE4277>3.0.CO;2-I](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20011119)40:22<4277::AID-ANIE4277>3.0.CO;2-I).

- (73) Bar, G. L. J.; Lloyd-Jones, G. C.; Booker-Milburn, K. I. Pd(II)-Catalyzed Intermolecular 1,2-Diamination of Conjugated Dienes. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (20), 7308–7309. <https://doi.org/10.1021/ja051181d>.
- (74) Merino, P.; Lanaspá, A.; Merchan, F. L.; Tejero, T. Stereoselective Grignard Reactions to α -Amino Nitrones. Synthesis of Optically Active α -Aminohydroxylamines and 1,2-Diamines. *Tetrahedron Asymmetry* **1997**, *8* (14), 2381–2401. [https://doi.org/10.1016/S0957-4166\(97\)00250-4](https://doi.org/10.1016/S0957-4166(97)00250-4).
- (75) Enders, D.; Meiers, M. Diastereo- and Enantioselective Syntheses of C2-Symmetric 1,n-Diamines by Nucleophilic Addition to Dialdehyde-SAMP-Hydrazones. *Synthesis* **2002**, *2002* (17), 2542–2560. <https://doi.org/10.1055/s-2002-35628>.
- (76) Hazelard, D.; Nocquet, P.-A.; Compain, P. Catalytic C–H Amination at Its Limits: Challenges and Solutions. *Org. Chem. Front.* **2017**, *4* (12), 2500–2521. <https://doi.org/10.1039/C7QO00547D>.
- (77) Olson, D. E.; Roberts, D. A.; Du Bois, J. Synthesis of Differentially Substituted 1,2-Diamines through Advances in C–H Amination Technology. *Org. Lett.* **2012**, *14* (24), 6174–6177. <https://doi.org/10.1021/ol302895f>.
- (78) Kano, T.; Sakamoto, R.; Akakura, M.; Maruoka, K. Stereocontrolled Synthesis of Vicinal Diamines by Organocatalytic Asymmetric Mannich Reaction of N-Protected Aminoacetaldehydes: Formal Synthesis of (–)-Agelastatin A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (17), 7516–7520. <https://doi.org/10.1021/ja301120z>.
- (79) Chowdari, N. S.; Ahmad, M.; Albertshofer, K.; Tanaka, F.; Barbas, C. F. Expedient Synthesis of Chiral 1,2- and 1,4-Diamines: Protecting Group Dependent Regioselectivity in Direct Organocatalytic Asymmetric Mannich Reactions. *Org. Lett.* **2006**, *8* (13), 2839–2842. <https://doi.org/10.1021/ol060980d>.
- (80) Yoshimura, A.; Saeki, T.; Nomoto, A.; Ogawa, A. Pinacol Couplings of a Series of Aldehydes and Ketones with SmI₂/Sm/Me₃SiCl in DME. *Tetrahedron* **2015**, *71* (33), 5347–5355. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2015.06.007>.
- (81) Aspinall, H. C.; Greeves, N.; Hin, S. L. F. A New Yb³⁺-Catalyzed Pinacol and Imine-Coupling Reaction. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51* (12), 1558–1561. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2010.01.057>.
- (82) Alexakis, A.; Aujard, I.; Mangeney, P. Isomerization of Meso Diamines into Their C2 Symmetrical d,l Isomers. *Synlett* **1998**, *1998* (8), 875–876. <https://doi.org/10.1055/s-1998-1791>.
- (83) Ellman, J. A.; Owens, T. D.; Tang, T. P. N-Tert-Butanesulfinyl Imines: Versatile Intermediates for the Asymmetric Synthesis of Amines. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35* (11), 984–995. <https://doi.org/10.1021/ar020066u>.
- (84) Zhong, Y.-W.; Xu, M.-H.; Lin, G.-Q. Samarium Diodide-Induced Asymmetric Synthesis of Optically Pure Unsymmetrical Vicinal Diamines by Reductive Cross-Coupling of Nitrones with N-Tert-Butanesulfinyl Imines. *Org. Lett.* **2004**, *6* (22), 3953–3956. <https://doi.org/10.1021/ol048444d>.
- (85) Babar, D. G.; Olejnik, R.; Slobodian, P.; Matyas, J. High Sensitivity Sensor Development for Hexamethylphosphoramide by Polyaniline Coated Polyurethane Membrane Using Resistivity Assessment Technique.

- Measurement* **2016**, *89*, 72–77.
<https://doi.org/10.1016/j.measurement.2016.03.078>.
- (86) Arai, S.; Takita, S.; Nishida, A. A Facile Synthesis of Vicinal Diamines Promoted by Low-Valent Niobium: Preparation of Chiral Octahydrobiisoquinolines and Their Application to Catalytic Asymmetric Synthesis. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *2005* (24), 5262–5267. <https://doi.org/10.1002/ejoc.200500301>.
- (87) Soueidan, M.; Hélicon, F.; Namy, J.-L.; Szymoniak, J. Homocoupling of Aldimines Mediated by Zirconocene: Synthesis of Vicinal Diamines and Imidazolidines. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52* (12), 1348–1350. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2011.01.075>.
- (88) Miyoshi, N.; Kohno, T.; Wada, M.; Matsunaga, S.; Mizota, I.; Shimizu, M. Reductive Self-Coupling Reaction of Imines and Aldehydes Induced by Strontium Metal. *Chem. Lett.* **2009**, *38* (10), 984–985. <https://doi.org/10.1246/cl.2009.984>.
- (89) Zhu, X.; Du, H. A Highly Stereoselective Metal-Free Hydrogenation of Diimines for the Synthesis of Cis-Vicinal Diamines. *Org. Lett.* **2015**, *17* (12), 3106–3109. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5b01380>.
- (90) Vemula, R.; Wilde, N. C.; Goreti, R.; Corey, E. J. A New, Short, and Stereocontrolled Synthesis of C2-Symmetric 1,2-Diamines. *Org. Lett.* **2017**, *19* (14), 3883–3886. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.7b01768>.
- (91) Nadir, U. K.; Krishna, R. V.; Singh, A. A New and Facile Route for the Synthesis of Chiral 1,2-Diamines and 2,3-Diamino Acids. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46* (3), 479–482. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2004.11.088>.
- (92) Crestey, F.; Witt, M.; Frydenvang, K.; Stærk, D.; Jaroszewski, J. W.; Franzyk, H. Microwave-Assisted Ring-Opening of Activated Aziridines with Resin-Bound Amines. *J. Org. Chem.* **2008**, *73* (9), 3566–3569. <https://doi.org/10.1021/jo702612u>.
- (93) Vasanthakumar, G. R.; Bhor, V. M.; Surolia, A. Hydrolysis of Cyclic Ureas under Microwave Irradiation: Synthesis and Characterization of 7,8-Diaminopelargonic Acid. *Synth. Commun.* **2007**, *37* (16), 2633–2639. <https://doi.org/10.1080/00397910701464951>.
- (94) Erturk, A. G.; Bekdemir, Y. Microwave-Assisted Synthesis of Some Substituted Sulfamides. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2014**, *189* (2), 285–292. <https://doi.org/10.1080/10426507.2013.819868>.
- (95) Wright, J. B. The Reaction of Sulfamide with α - and β -Diketones. The Preparation of 1,2,5-Thiadiazole 1,1-Dioxides and 1,2,6-Thiadiazine 1,1-Dioxides. *J. Org. Chem.* **1964**, *29* (7), 1905–1909. <https://doi.org/10.1021/jo01030a059>.
- (96) Djuric, S. W.; Akritopoulou-Zanze, I.; Cox, P. B.; Galasinski, S. Chapter 25 - Compound Collection Enhancement and Paradigms for High-Throughput Screening — an Update. In *Annual Reports in Medicinal Chemistry*; Macor, J. E., Ed.; Academic Press, 2010; Vol. 45, pp 409–428. [https://doi.org/10.1016/S0065-7743\(10\)45025-3](https://doi.org/10.1016/S0065-7743(10)45025-3).
- (97) Noji, M.; Gohchi, Y.; Kidani, Y. Preparation of Antitumor Platinum(II) Complexes of 1,2-Diphenylethylenediamine Isomers and Their Interactions with DNA and

- Its Purine Moieties. *Chem. Biol. Interact.* **1984**, *51* (1), 37–48. [https://doi.org/10.1016/0009-2797\(84\)90018-8](https://doi.org/10.1016/0009-2797(84)90018-8).
- (98) Sergejew, T. F.; Hartmann, R. W. Effect of a Diphenylethylenediamine Platinum Complex on Steroidogenesis in Rats. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **1996**, *58* (2), 243–248. [https://doi.org/10.1016/0960-0760\(96\)00035-0](https://doi.org/10.1016/0960-0760(96)00035-0).
- (99) Bernhardt, G.; Gust, R.; Reile, H.; vom Orde, H.-D.; Müller, R.; Keller, C.; Spruß, T.; Schönenberger, H.; Burgemeister, T.; Mannschreck, A.; et al. [1,2-Bis(2-Hydroxyphenyl)Ethylenediamine]Dichloroplatinum(II), a New Compound for the Therapy of Ovarian Cancer. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **1992**, *118* (3), 201–208. <https://doi.org/10.1007/BF01410135>.
- (100) Reithofer, M. R.; Schwarzingler, A.; Valiahdi, S. M.; Galanski, M.; Jakupec, M. A.; Keppler, B. K. Novel Bis(Carboxylato)Dichlorido(Ethane-1,2-Diamine)Platinum(IV) Complexes with Exceptionally High Cytotoxicity. *J. Inorg. Biochem.* **2008**, *102* (12), 2072–2077. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2008.07.006>.
- (101) Makedonskaya, M. I.; Veselova, I. A.; Kalmykov, S. N.; Shekhovtsova, T. N. Novel Biosensing System for the Simultaneous Multiplex Fluorescent Determination of Catecholamines and Their Metabolites in Biological Liquids. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2018**, *156*, 133–141. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2018.04.026>.
- (102) Kazushi, M.; Tomoyuki, A.; Kazuhide, T. Asymmetric Transfer Hydrogenation of Ketonic Substrates Catalyzed by (H⁵-C⁵Me⁵)MCl Complexes (M = Rh and Ir) of (1S,2S)-N-(p-Toluenesulfonyl)-1,2-Diphenylethylenediamine. *Chem. Lett.* **1998**, *27* (12), 1199–1200. <https://doi.org/https://doi.org/10.1246/cl.1998.1199>.
- (103) Kagan, H. B. 53 - Asymmetric Synthesis Using Organometallic Catalysts. In *Comprehensive Organometallic Chemistry*; Wilkinson, G., Stone, F. G. A., Abel, E. W., Eds.; Pergamon: Oxford, 1982; pp 463–498. <https://doi.org/10.1016/B978-008046518-0.00112-4>.
- (104) Ikariya, T.; Blacker, A. J. Asymmetric Transfer Hydrogenation of Ketones with Bifunctional Transition Metal-Based Molecular Catalysts. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40* (12), 1300–1308. <https://doi.org/10.1021/ar700134q>.
- (105) Noyori, R. Asymmetric Catalysis: Science and Opportunities (Nobel Lecture 2001). *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345* (1–2), 15–32. <https://doi.org/10.1002/adsc.200390002>.
- (106) Ohkuma, T.; Ooka, H.; Yamakawa, M.; Ikariya, T.; Noyori, R. Stereoselective Hydrogenation of Simple Ketones Catalyzed by Ruthenium(II) Complexes. *J. Org. Chem.* **1996**, *61* (15), 4872–4873. <https://doi.org/10.1021/jo960997h>.
- (107) Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Takehara, J.; Ikariya, T.; Noyori, R. Asymmetric Transfer Hydrogenation of Aromatic Ketones Catalyzed by Chiral Ruthenium(II) Complexes. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117* (28), 7562–7563. <https://doi.org/10.1021/ja00133a037>.
- (108) Matsumura, K.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. Asymmetric Transfer Hydrogenation of α , β -Acetylenic Ketones. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119* (37), 8738–8739. <https://doi.org/10.1021/ja971570a>.

- (109) Murata, K.; Ikariya, T.; Noyori, R. New Chiral Rhodium and Iridium Complexes with Chiral Diamine Ligands for Asymmetric Transfer Hydrogenation of Aromatic Ketones. *J. Org. Chem.* **1999**, *64* (7), 2186–2187. <https://doi.org/10.1021/jo990213a>.
- (110) Li, X.; Wu, X.; Chen, W.; Hancock, F. E.; King, F.; Xiao, J. Asymmetric Transfer Hydrogenation in Water with a Supported Noyori–Ikariya Catalyst. *Org. Lett.* **2004**, *6* (19), 3321–3324. <https://doi.org/10.1021/ol0487175>.
- (111) Corey, E. J.; Imwinkelried, R.; Pikul, S.; Xiang, Y. B. Practical Enantioselective Diels–Alder and Aldol Reactions Using a New Chiral Controller System. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111* (14), 5493–5495. <https://doi.org/10.1021/ja00196a081>.
- (112) Williams, D. R.; Meyer, K. G.; Shamim, K.; Patnaik, S. Diastereoselectivity in Asymmetric Allylations: The Role of Vicinal Chirality in the Allyl Nucleophile for SE₂' Reactions with Aldehydes. *Can. J. Chem.* **2004**, *82* (2), 120–130. <https://doi.org/10.1139/v03-168>.
- (113) Trost, B. M.; Crawley, M. L. Asymmetric Transition-Metal-Catalyzed Allylic Alkylations: Applications in Total Synthesis. *Chem. Rev.* **2003**, *103* (8), 2921–2944. <https://doi.org/10.1021/cr020027w>.
- (114) Corey, E. J.; Decicco, C. P.; Newbold, R. C. Highly Enantioselective and Diastereoselective Synthesis of β -Amino Acid Esters and β -Lactams from Achiral Esters and Imines. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32* (39), 5287–5290. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)92366-9](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)92366-9).
- (115) Zhang, W.; Loebach, J. L.; Wilson, S. R.; Jacobsen, E. N. Enantioselective Epoxidation of Unfunctionalized Olefins Catalyzed by Salen Manganese Complexes. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112* (7), 2801–2803. <https://doi.org/10.1021/ja00163a052>.
- (116) Funk, T. W.; Berlin, J. M.; Grubbs, R. H. Highly Active Chiral Ruthenium Catalysts for Asymmetric Ring-Closing Olefin Metathesis. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (6), 1840–1846. <https://doi.org/10.1021/ja055994d>.
- (117) Corey, E. J.; Kim, S. S. Versatile Chiral Reagent for the Highly Enantioselective Synthesis of Either Anti or Syn Ester Aldols. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112* (12), 4976–4977. <https://doi.org/10.1021/ja00168a062>.
- (118) Ma, J.; Cui, X.; Zhang, B.; Song, M.; Wu, Y. Ferrocenylimidazoline Palladacycles: Efficient Phosphine-Free Catalysts for Suzuki–Miyaura Cross-Coupling Reaction. *Tetrahedron* **2007**, *63* (25), 5529–5538. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2007.04.022>.
- (119) Liu, S.; Xiao, J. Toward Green Catalytic Synthesis—Transition Metal-Catalyzed Reactions in Non-Conventional Media. *J. Mol. Catal. Chem.* **2007**, *270* (1), 1–43. <https://doi.org/10.1016/j.molcata.2007.01.003>.
- (120) Kim, K. H.; Lee, S.; Lee, D.-W.; Ko, D.-H.; Ha, D.-C. Organocatalysis Using Protonated 1,2-Diamino-1,2-Diphenylethane for Asymmetric Diels–Alder Reaction. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46* (36), 5991–5994. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2005.07.025>.
- (121) Zhan, G.; He, Q.; Yuan, X.; Chen, Y.-C. Asymmetric Direct Vinylogous Michael Additions of Allyl Alkyl Ketones to Maleimides through Dienamine

- Catalysis. *Org. Lett.* **2014**, *16* (22), 6000–6003. <https://doi.org/10.1021/ol503017h>.
- (122) Bezlada, A.; Szewczyk, M.; Mlynarski, J. Enantioselective Hydrosilylation of Imines Catalyzed by Chiral Zinc Acetate Complexes. *J. Org. Chem.* **2016**, *81* (1), 336–342. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.5b02613>.
- (123) Nemoto, T.; Muramoto, R.; Ruengsatra, T.; Hamada, Y. Formal Enantioselective Synthesis of (-)-Allosamizoline Using Chiral Diamine-Catalyzed Asymmetric Aziridination of Cyclic Enones. *Tetrahedron* **2016**, *72* (16), 1991–1997. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2016.02.067>.
- (124) Wen, Y.; Xiong, Y.; Chang, L.; Huang, J.; Liu, X.; Feng, X. Chiral Bisformamides as Effective Organocatalysts for the Asymmetric One-Pot, Three-Component Strecker Reaction. *J. Org. Chem.* **2007**, *72* (20), 7715–7719. <https://doi.org/10.1021/jo701307f>.
- (125) 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. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2010.10.032>.
- (126) 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. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2011.09.129>.
- (127) Meninno, S.; Overgaard, J.; Lattanzi, A. Amine Thiourea Catalysed Double Michael Reaction: An Approach for the Asymmetric Synthesis of Spiro[Pyrazolone-4,3'-Tetrahydrothiophenes]. *Synthesis* **2017**, *49* (07), 1509–1518. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1588725>.
- (128) Kim, S.; Choi, K. A Practical Solvating Agent for the Chiral NMR Discrimination of Carboxylic Acids. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011* (25), 4747–4750. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201100692>.
- (129) Liu, L.; Ye, M.; Hu, X.; Yu, X.; Zhang, L.; Lei, X. Chiral Solvating Agents for Carboxylic Acids Based on the Salen Moiety. *Tetrahedron Asymmetry* **2011**, *22* (16), 1667–1671. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2011.09.022>.
- (130) Gospodarowicz, K.; Hołyńska, M.; Paluch, M.; Lisowski, J. Novel Chiral Hexaazamacrocycles for the Enantiodiscrimination of Carboxylic Acids. *Tetrahedron* **2012**, *68* (48), 9930–9935. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2012.09.093>.
- (131) Forster, A.; Kovac, T.; Mosimann, H.; Renaud, P.; Vogel, P. Resolution of 7-Oxabicyclo[2.2.1]Hept-5-En-2-One via Cyclic Aminals. *Tetrahedron Asymmetry* **1999**, *10* (3), 567–571. [https://doi.org/10.1016/S0957-4166\(99\)00029-4](https://doi.org/10.1016/S0957-4166(99)00029-4).
- (132) Moreno-Vargas, A. J.; Vogel, P. Efficient Resolution of N-Boc-7-Azabicyclo[2.2.1]Hept-5-En-2-One: Formal Syntheses of Natural Epibatidine and Its Enantiomer. *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, *14* (20), 3173–3176. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2003.08.021>.
- (133) Mendes, G.; Aspesi, G. H.; Arruda, A. L. A.; Romanos, M. T. V.; Andrade, C. K. Z. In Vitro Anti-HMPV Activity of New Synthetic Phenytoin Derivatives. *J. Braz. Chem. Soc.* **2016**, *27*, 2–9.

- (134) 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. <https://doi.org/10.1016/j.jscs.2012.05.005>.
- (135) 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. <https://doi.org/10.1039/C6RA19537G>.
- (136) 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. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2010.01.103>.
- (137) Zarnegar, Z.; Safari, J. Green Chemistry-Mediated Synthesis of Benzil by Using Nano-MgO. *J. Exp. Nanosci.* **2015**, *10* (9), 651–661. <https://doi.org/10.1080/17458080.2013.869842>.
- (138) Tron, G. C.; Pagliai, F.; Del Grosso, E.; Genazzani, A. A.; Sorba, G. Synthesis and Cytotoxic Evaluation of Combretafurazans. *J. Med. Chem.* **2005**, *48* (9), 3260–3268. <https://doi.org/10.1021/jm049096o>.
- (139) Boyer, J. H.; Reinisch, R. F.; Danzig, M. J.; Stoner, G. A.; Sahhar, F. The Transformation of ψ -o-Dinitroso Aromatic Compounds into o-Nitroaryl Amines1. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77* (21), 5688–5690. <https://doi.org/10.1021/ja01626a066>.
- (140) Hashem Essa, A.; A. Nasir Al-Shamkhani, Z.; F. Jalbout, A.; Jameel Hameed, A. Synthesis and Characterization of 2,3,5,6-Tetraphenylpyrazine-N, N-Dioxide: New Nitron Dimer Species. *HETEROCYCLES* **2008**, *75* (9), 2235. <https://doi.org/10.3987/COM-08-11382>.
- (141) Balgobin, S. M. C.; Brookes, D. J.; Jiang, J.; Pritchard, R. G.; Wallace, T. W. Axial Stereocontrol in Tropos Dibenz[c,e]Azepines: The Individual and Cooperative Effects of Alkyl Substituents. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15* (48), 10184–10199. <https://doi.org/10.1039/C7OB02385E>.
- (142) Liu, G.; Kozmina, N. S.; Winn, M.; von Geldern, T. W.; Chiou, W. J.; Dixon, D. B.; Nguyen, B.; Marsh, K. C.; Opgenorth, T. J. Design, Synthesis, and Activity of a Series of Pyrrolidine-3-Carboxylic Acid-Based, Highly Specific, Orally Active ET(B) Antagonists Containing a Diphenylmethylamine Acetamide Side Chain. *J. Med. Chem.* **1999**, *42* (18), 3679–3689. <https://doi.org/10.1021/jm990171i>.
- (143) 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. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2006.07.153>.
- (144) Chan, A.; Balasubramanian, M.; Blackledge, W.; Mohammad, O. M.; Alvarez, L.; Boss, G. R.; Bigby, T. D. Cobinamide Is Superior to Other Treatments in a Mouse Model of Cyanide Poisoning. *Clin. Toxicol. Phila. Pa* **2010**, *48* (7), 709–717. <https://doi.org/10.3109/15563650.2010.505197>.

- (145) Morton, A. A.; Stevens, J. R. A Study of the Benzoin Condensation. *J. Am. Chem. Soc.* **1930**, *52* (5), 2031–2037. <https://doi.org/10.1021/ja01368a047>.
- (146) Akabori, S.; Ohtomi, M.; Arai, K. The Catalytic Effect of Crown Ethers on Benzoin Condensation. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, *49* (3), 746–747. <https://doi.org/10.1246/bcsj.49.746>.
- (147) Abdelazeem, A. H.; El-Saadi, M. T.; Safi El-Din, A. G.; Omar, H. A.; El-Moghazy, S. M. 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. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2016.11.037>.
- (148) 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. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5b00401>.
- (149) Bugaut, X. 1.13 Benzoin and Aza-Benzoin. In *Comprehensive Organic Synthesis II (Second Edition)*; Knochel, P., Ed.; Elsevier: Amsterdam, 2014; pp 424–470. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-097742-3.00118-X>.
- (150) Schowen, R. L.; Kuebrich, J. P.; Wang, M.-S.; Lupes, M. E. Mechanism of the Benzoin Condensation. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93* (5), 1214–1220. <https://doi.org/10.1021/ja00734a031>.
- (151) Silverstein, R. M.; Webster, F. X.; Kiemle, D. J. *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, Séptima.; John Wiley & Sons, Inc.: New York, 2005.
- (152) Tamaddon, F.; Alizadeh, M. Cocamidopropyl Betaine Catalyzed Benzoin Condensation and Pseudo-Four-Component Reaction of the in Situ Formed Benzoin in Water. *Synlett* **2015**, *26* (04), 525–530. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1379881>.
- (153) Arivazhagan, T.; Rajesh, N. P. Investigation on the Growth and Characterization of Nonlinear Optical Single Crystal 4,4'-Dimethoxybenzoin by Vertical Bridgman Technique. *Opt. Laser Technol.* **2014**, *64*, 156–161. <https://doi.org/10.1016/j.optlastec.2014.05.014>.
- (154) Yahyaoui, M.; Bouchama, A.; Anak, B.; Chiter, C.; Djedouani, A.; Rabilloud, F. Synthesis, Molecular Structure Analyses and DFT Studies on New Asymmetrical Azines Based Schiff Bases. *J. Mol. Struct.* **2019**, *1177*, 69–77. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2018.09.039>.
- (155) Dwivedi, Y.; Kant, S.; Rai, S. B.; Rai, R. N. Synthesis, Physicochemical and Optical Characterization of Novel Fluorescing Complex: O-Phenylenediamine—Benzoin. *J. Fluoresc.* **2011**, *21* (3), 1255–1263. <https://doi.org/10.1007/s10895-010-0808-9>.
- (156) Pretsch, E.; Bühlmann, P.; Badertscher, M. *Structure Determination of Organic Compounds: Tables of Spectral Data*, 4th ed.; Springer-Verlag: Berlin Heidelberg, 2009.
- (157) Kopylovich, M. N.; Ribeiro, A. P. C.; Alegria, E. C. B. A.; Martins, N. M. R.; Martins, L. M. D. R. S.; Pombeiro, A. J. L. Chapter Three - Catalytic Oxidation of Alcohols: Recent Advances. In *Advances in Organometallic Chemistry*;

- Pérez, P. J., Ed.; Academic Press, 2015; Vol. 63, pp 91–174. <https://doi.org/10.1016/bs.adomc.2015.02.004>.
- (158) Chaplin, R. P.; Walpole, A. S.; Zadro, S.; Vorlow, S.; Wainwright, M. S. Nickel and Cobalt Ion Oxidation of Benzoin in Ethanol and Methanol Solvents. *J. Mol. Catal.* **1984**, 22 (3), 269–281. [https://doi.org/10.1016/0304-5102\(84\)80065-6](https://doi.org/10.1016/0304-5102(84)80065-6).
- (159) 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. <https://doi.org/10.1007/s11164-013-1130-3>.
- (160) Depreux, P.; Bethegnies, G.; Marcincal-Lefebvre, A. Synthesis of Benzil from Benzoin with Copper(II) Acetate. *J. Chem. Educ.* **1988**, 65 (6), 553. <https://doi.org/10.1021/ed065p553>.
- (161) Tymonko, S. A.; Nattier, B. A.; Mohan, R. S. Oxidation of Benzoin to Benzil Using Bismuth(III) Nitrate-Copper(II) Acetate. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40 (43), 7657–7659. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(99\)01583-X](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(99)01583-X).
- (162) Weiss, M.; Appel, M. The Catalytic Oxidation of Benzoin to Benzil. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70 (11), 3666–3667. <https://doi.org/10.1021/ja01191a036>.
- (163) Marshall, B. A.; Waters, W. A. 309. Oxidations of Organic Compounds by Cupric Salts. Part II. The Oxidation of Benzoin. *J. Chem. Soc. Resumed* **1961**, 0 (0), 1579–1582. <https://doi.org/10.1039/JR9610001579>.
- (164) Hodali, H. A.; El-Zaru, R. A. Substituent Effects on the Oxidation of Benzoin by the Octacyanomolybdate(V) Ion. *Polyhedron* **1990**, 9 (18), 2299–2304. [https://doi.org/10.1016/S0277-5387\(00\)86957-0](https://doi.org/10.1016/S0277-5387(00)86957-0).
- (165) Alsalim, T. A.; Hadi, J. S.; Ali, O. N.; Abbo, H. S.; Titinchi, S. J. Oxidation of Benzoin Catalyzed by Oxovanadium(IV) Schiff Base Complexes. *Chem. Cent. J.* **2013**, 7, 3. <https://doi.org/10.1186/1752-153X-7-3>.
- (166) Ghosh, P.; Subba, R. ChemInform Abstract: Green and Highly Selective Protocol for the Synthesis of Oximes. *ChemInform* **2013**, 44 (46), 429–532. <https://doi.org/10.1002/chin.201346028>.
- (167) Furniss, B. S.; Hannaford, A. J.; Smith, P. W. G.; Tatchell, A. R. *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, 5 Ed.; Longman Scientific & Technical: England, 1989.
- (168) Kilic, A.; Akdag, S.; Aytar, E.; Durgun, M.; Ulusoy, M. Design, Synthesis and Characterization of Novel Dioxime Ligand-Based Cobaloxime Compounds for Application in the Coupling of CO₂ with Epoxides. *New J. Chem.* **2016**, 40 (9), 7901–7910. <https://doi.org/10.1039/C6NJ01223J>.
- (169) alpha-Diphenylglyoxime 289973
<https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/289973> (accessed Oct 31, 2018).
- (170) Singh, M. S.; Rao, K. P. Synthesis and Characterisation of Benziloximate Complexes of Antimony(III). *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.* **1997**, 27 (10), 1509–1515. <https://doi.org/10.1080/00945719708003155>.
- (171) Bonner, M. P.; Thornton, E. R. Asymmetric Aldol Reactions. A New Camphor-Derived Chiral Auxiliary Giving Highly Stereoselective Aldol Reactions of Both

- Lithium and Titanium(IV) Enolates. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113* (4), 1299–1308. <https://doi.org/10.1021/ja00004a034>.
- (172) Motaleb, M. A.; Selim, A. A. Dioximes: Synthesis and Biomedical Applications. *Bioorganic Chem.* **2019**, *82*, 145–155. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.10.011>.
- (173) Wright, M. W.; Welker, M. E. Transition Metal Mediated Exo Selective Diels–Alder Reactions: Preparation of 2-Cobalt-Substituted 1,3-Dienes Containing C2 Symmetric 2,3-Dibenzobicyclo[2.2.2]Octanedione Dioxime Equatorial Ligands and Their Use in Thermal and Lewis Acid Catalyzed 4 + 2 Cycloadditions. *J. Org. Chem.* **1996**, *61* (1), 133–141. <https://doi.org/10.1021/jo951505o>.
- (174) Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry. Part A: Structure and Mechanism*, Cuarta.; Kluwer Academic Publishers: United States of America, 2002; Vol. 1.
- (175) Bakkiyaraj, D.; Periandy, S.; Xavier, S. Spectroscopic (FT-IR, FT-Raman, FT-NMR and UV–Vis) Investigation on Benzil Dioxime Using Quantum Computational Methods. *J. Mol. Struct.* **2016**, *1108*, 33–45. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2015.11.044>.
- (176) NIST | National Institute of Standards and Technology <https://www.nist.gov/national-institute-standards-and-technology> (accessed Nov 13, 2018).
- (177) Charalambous, J.; Soobramanien, G.; Stylianou, A. D.; Manini, G.; Operti, L.; Vaglio, G. A. Positive and Negative Ion Mass Spectrometric Studies of Dioximes of α -Diketones and Their Nickel Complexes. *Org. Mass Spectrom.* **1983**, *18* (9), 406–409. <https://doi.org/10.1002/oms.1210180908>.
- (178) 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), 137–151. [https://doi.org/10.1016/S0022-328X\(00\)00210-2](https://doi.org/10.1016/S0022-328X(00)00210-2).
- (179) 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. <https://doi.org/10.1080/00397911.2011.562063>.
- (180) Leeds, J. P.; Kirst, H. A. A Mild Single-Step Reduction of Oximes to Amines. *Synth. Commun.* **1988**, *18* (8), 777–782. <https://doi.org/10.1080/00397918808057845>.
- (181) Smith, D. .; Maienthal, M.; Tipton, J. Reduction of Oximes with Lithium Aluminium Hydride. *J. Org. Chem.* **1952**, *17* (2), 294–297. <https://doi.org/10.1021/jo01136a018>.
- (182) Walter, C. R. 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. <https://doi.org/10.1021/ja01140a060>.
- (183) 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. <https://doi.org/10.1021/jo060123n>.

- (184) Huang, X.; Ortiz-Marciales, M.; Huang, K.; Stepanenko, V.; Merced, F. G.; Ayala, A. M.; Correa, W.; De Jesús, M. Asymmetric Synthesis of Primary Amines via the Spiroborate-Catalyzed Borane Reduction of Oxime Ethers. *Org. Lett.* **2007**, 9 (9), 1793–1795. <https://doi.org/10.1021/ol0704791>.
- (185) Bruckner, R. 14 - Oxidations and Reductions. In *Advanced Organic Chemistry*; Bruckner, R., Ed.; Academic Press: San Diego, 2002; pp 545–612. <https://doi.org/10.1016/B978-012138110-3/50017-9>.
- (186) Breitenmoser, R. A.; 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. <https://doi.org/10.1021/op300101d>.

ANEXOS

A1. RESULTADOS DEL DISEÑO EXPERIMENTAL PARA LA SÍNTESIS DE 89a.

Tabla 24. Detalles del diseño experimental de la etapa 1.

Tipo de diseño	Superficie de respuesta – diseño compuesto central 2^2 + estrellas + punto central rotable y ortogonal		
Factor	Mínimo	Máximo	Unidades
Cantidad NaCN	0,10	0,16	Gramos
Tiempo reacción	40	90	Minutos

Tabla 25. Resultados de cada experimento del diseño.

NaCN (g)	t (min)	Rendimiento (%)
0,132	30	83,1
0,103	40	83,6
0,090	65	77,0
0,162	40	83,8
0,161	90	82,3
0,101	90	75,6
0,174	65	82,3
0,132	100	81,2
0,131 ^a	65	81,6; 82,2; 78,5; 81,7; 81,1; 81,5; 80,8; 81,0

^aCorresponde a los puntos centrales (8 experimentos)

ANEXO 2. PURIFICACIÓN DE REACTIVOS.

A2.1 Destilación de aldehídos. Las impurezas comunes en los aldehídos son los alcoholes, compuestos aldólicos y agua, correspondientes de la autocondensación; así mismo los ácidos correspondientes formados por autooxidación. De los dos aldehídos utilizados, el 4-metoxibenzaldehído es el más lábil, por tanto, el proceso se hace evitando al máximo la luz solar, como también

su exposición al aire del medio. El proceso de purificación más común para este tipo de compuestos, y realizado en el presente trabajo, es mediante su lavado con solución de bicarbonato de sodio al 10% para eliminar el ácido correspondiente. Luego la fase orgánica es lavada con agua y secada con sulfato de sodio anhidro; por último, mediante destilación fraccionada a presión reducida se obtiene nuevamente el aldehído correspondiente.¹⁶⁷ La ausencia del correspondiente ácido se verifica revelando la placa cromatográfica con 2,4-dinitrofenilhidrazina.

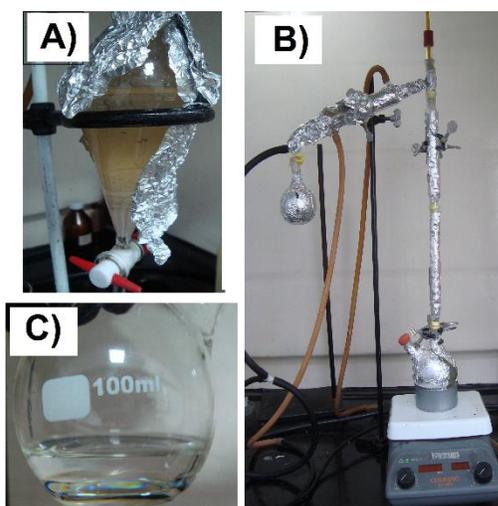


Figura 33. Purificación de los aldehídos utilizados. A) Lavados con NaHCO_3 10%. B) Destilación a presión reducida. C) Destilado.

A2.2 Secado de piridina. Entre las impurezas comunes se encuentra el agua y los derivados metilados como las picolinas y lutidinas, ésta últimas de mayor punto de ebullición que la piridina. El proceso inicia con la adición de KOH sólido sobre la piridina (5 % aproximadamente) y se deja por 12 h en un recipiente sellado. La mezcla anterior se somete a reflujo por 3 h, y finalmente, en un montaje de destilación fraccionada se destila a presión reducida (ver figura 32, anexo A2.1). El destilado se almacena en un recipiente seco y sellado para su pronto uso.¹⁶⁷

ANEXO 3. ESPECTROS DE LOS COMPUESTOS SINTETIZADOS.

A3.1 Espectro IR de la β -bencildioxima.

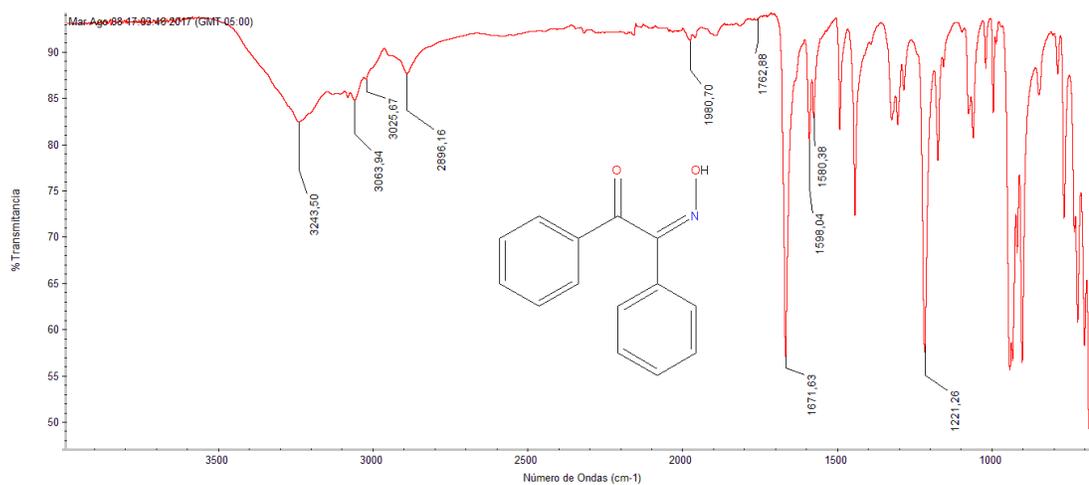


Figura 34. Espectro IR de la β -bencilmonooxima.

Tabla 26. Asignación de las principales bandas en IR de la β -bencilmonooxima.

V (cm ⁻¹)	Asignación	V (cm ⁻¹)	Asignación
3242	St _(O-H) posible enlazamiento de hidrógeno	1670	St _(C=O)
3063,3015,2896	St _(C-H) arilo (Fermi)	1598	St _(C=N)
1700-200	Sobretono arilo monosustituido. Junto con 947, 730 y 688 cm ⁻¹	1590,1446	St _(C-H) arilo
		1230	St _(N-O)

St: estiramiento

A3.2 Espectros ^1H - y ^{13}C -RMN de las dioximas 91a y 91b.

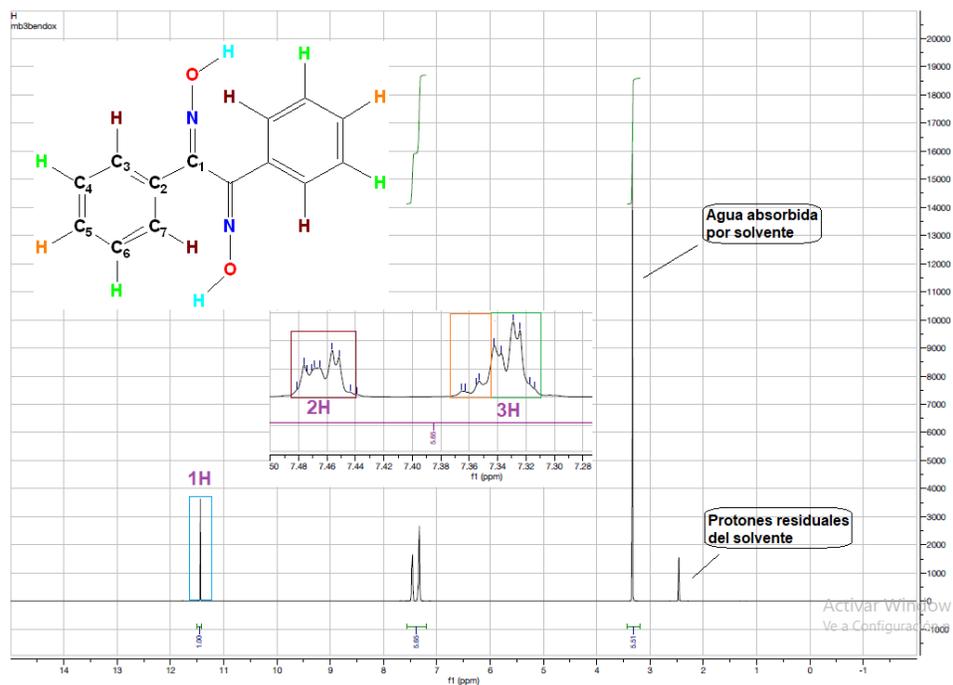


Figura 35. Espectro ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) de 91a.

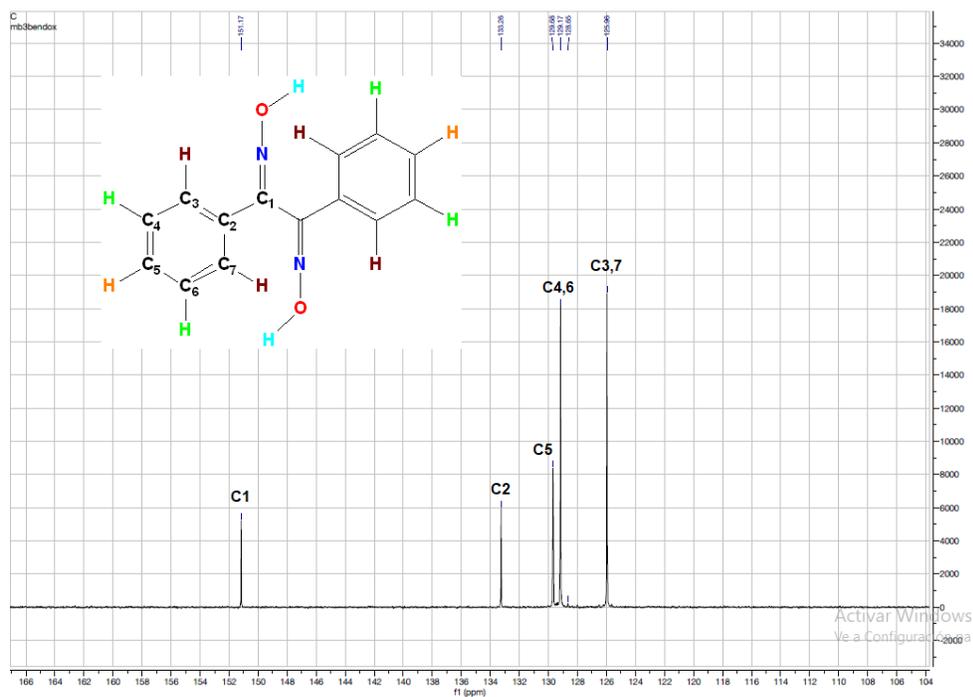


Figura 36. Espectro ^{13}C -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) de 91a.

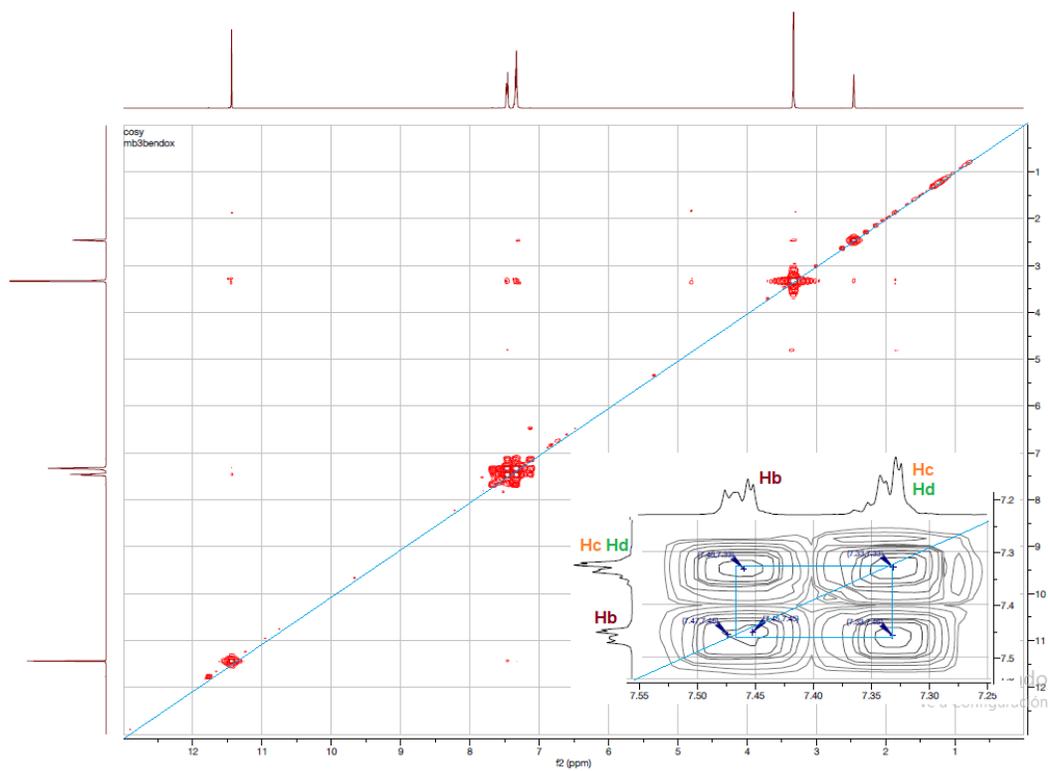


Figura 37. Espectro COSY (DMSO- d_6) de 91a.

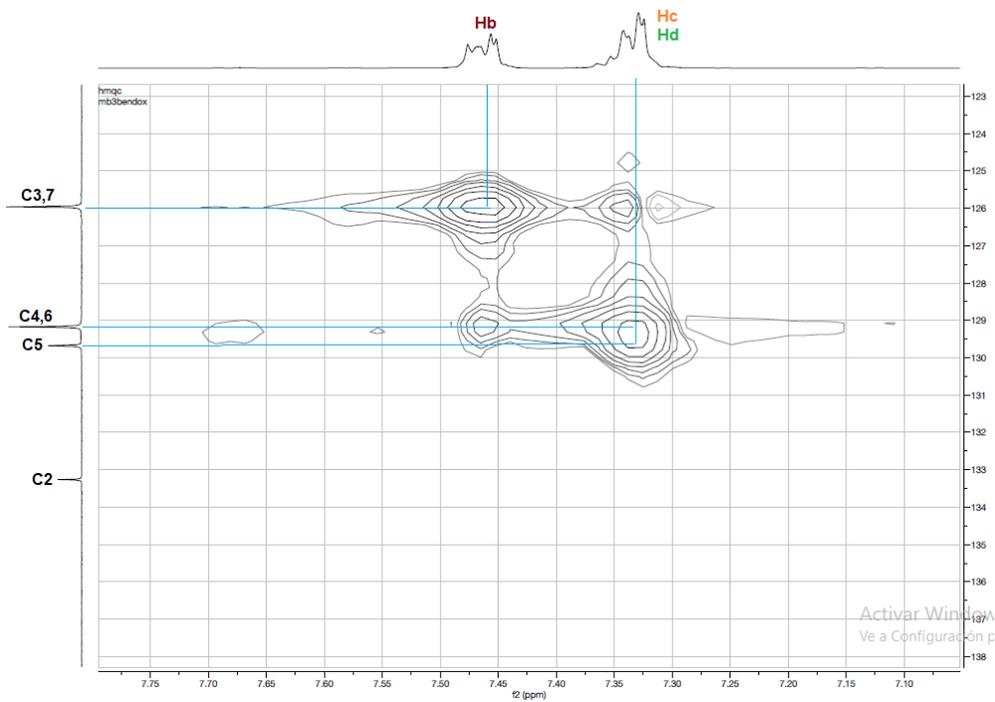


Figura 38. Espectro HMBC (DMSO- d_6) de 91a.

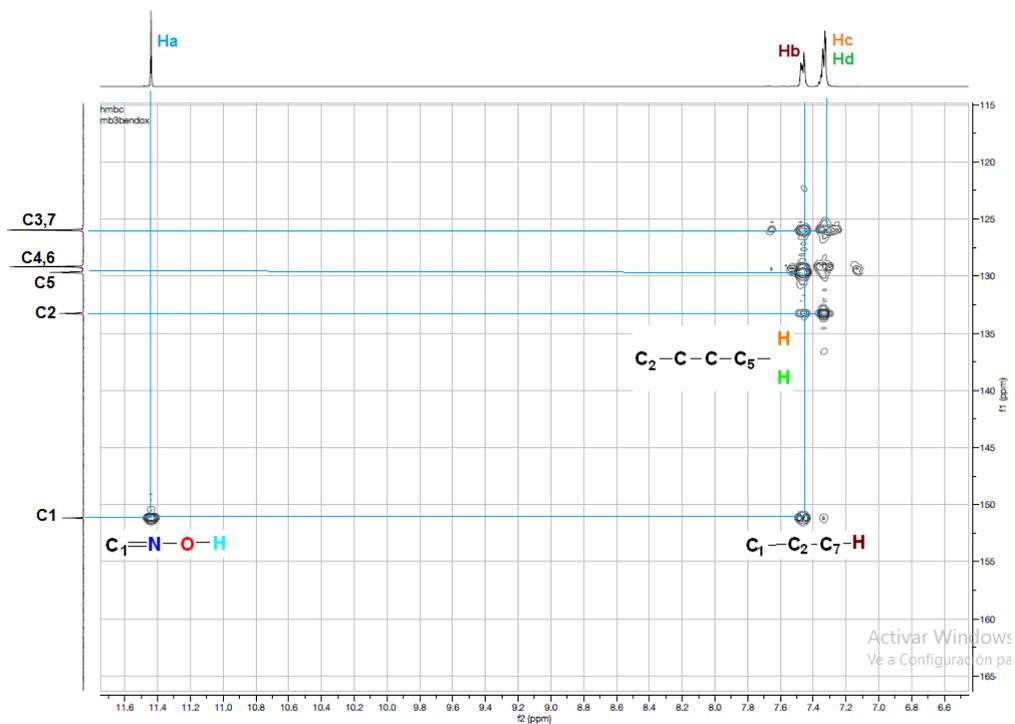


Figura 39. Espectro HMBC (DMSO-*d*₆) de 91a.

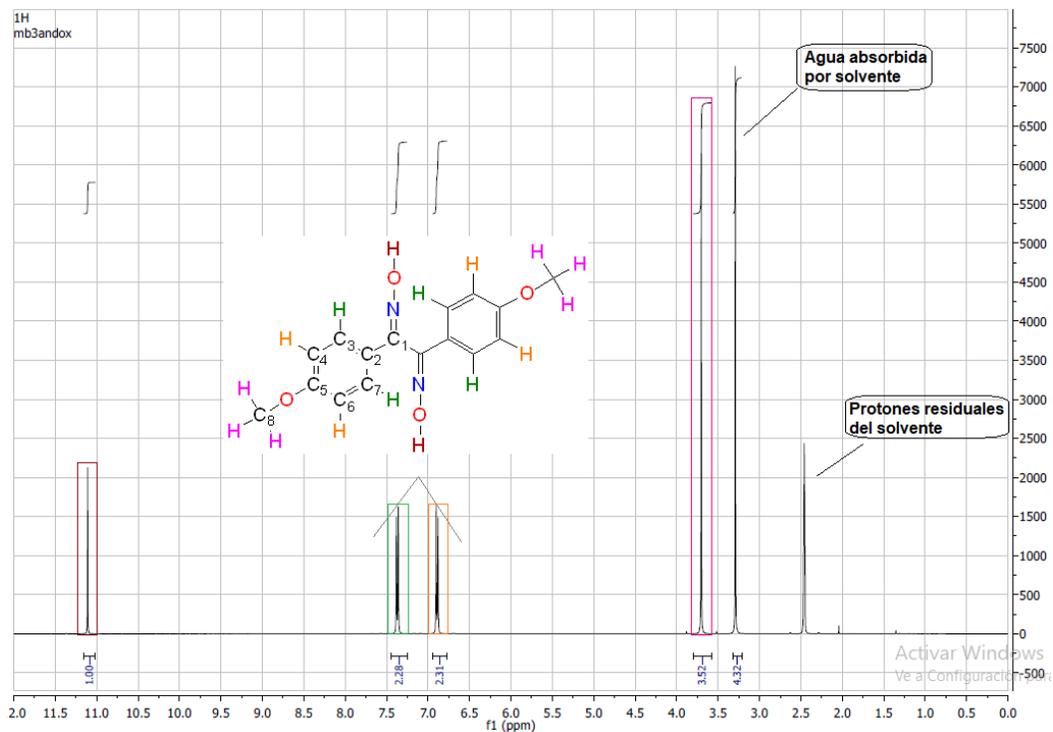


Figura 40. Espectro ¹H-RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) de 91b.

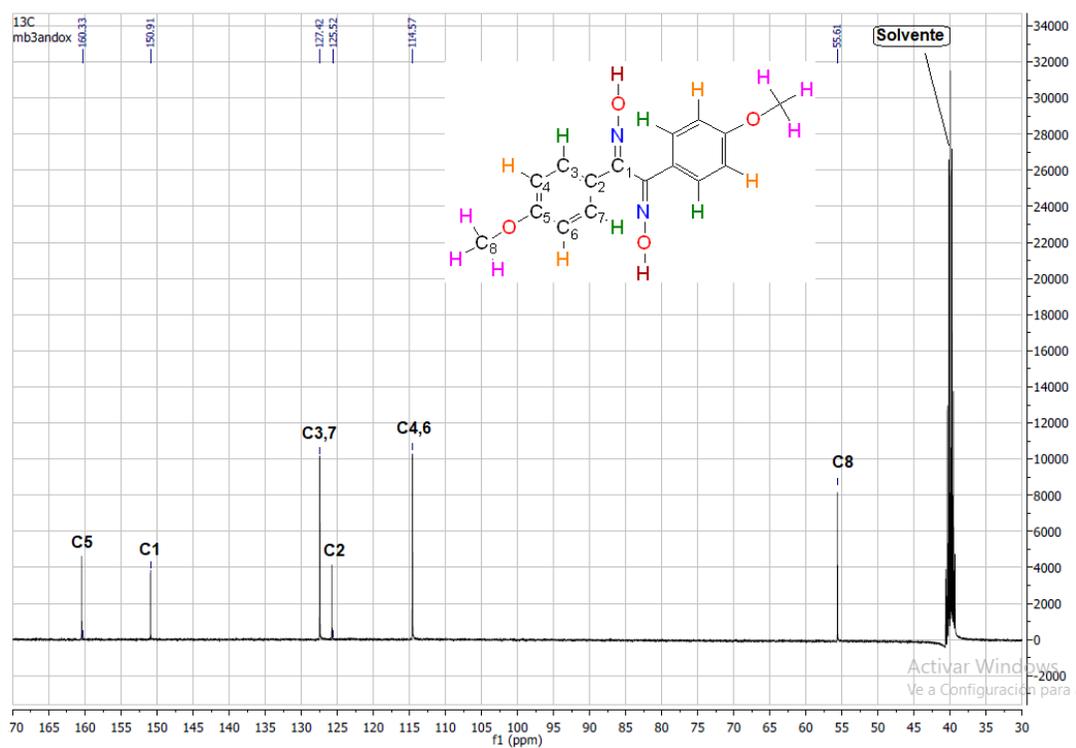


Figura 41. Espectro ^{13}C -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) de 91b.

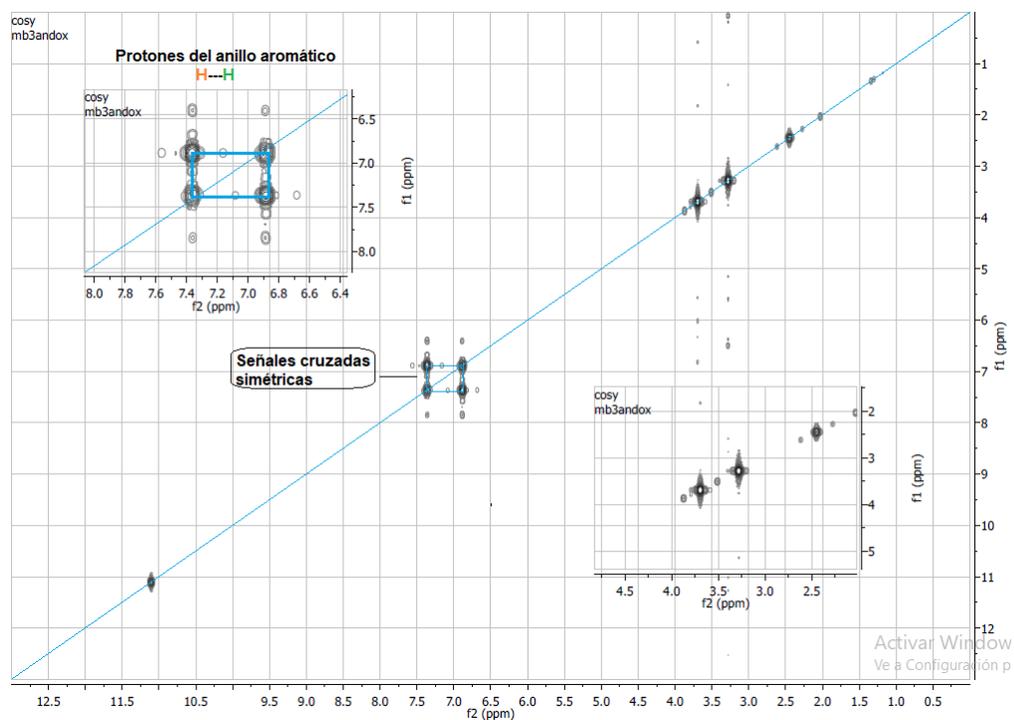


Figura 42. Espectro COSY (DMSO- d_6) de 91b.

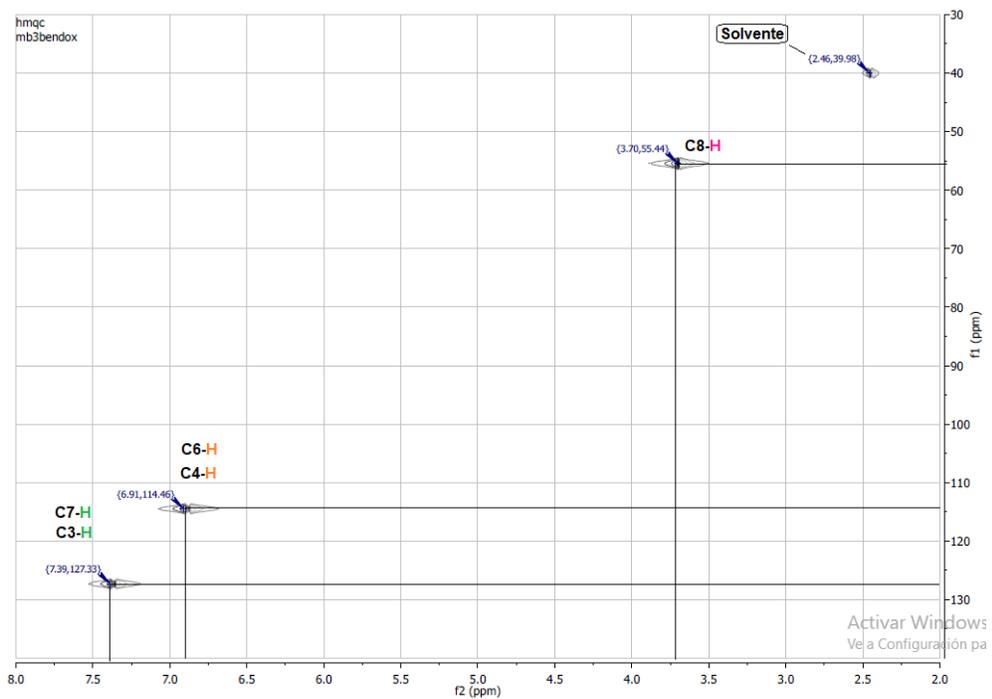


Figura 43. Espectro HMQC (DMSO- d_6) de 91b.

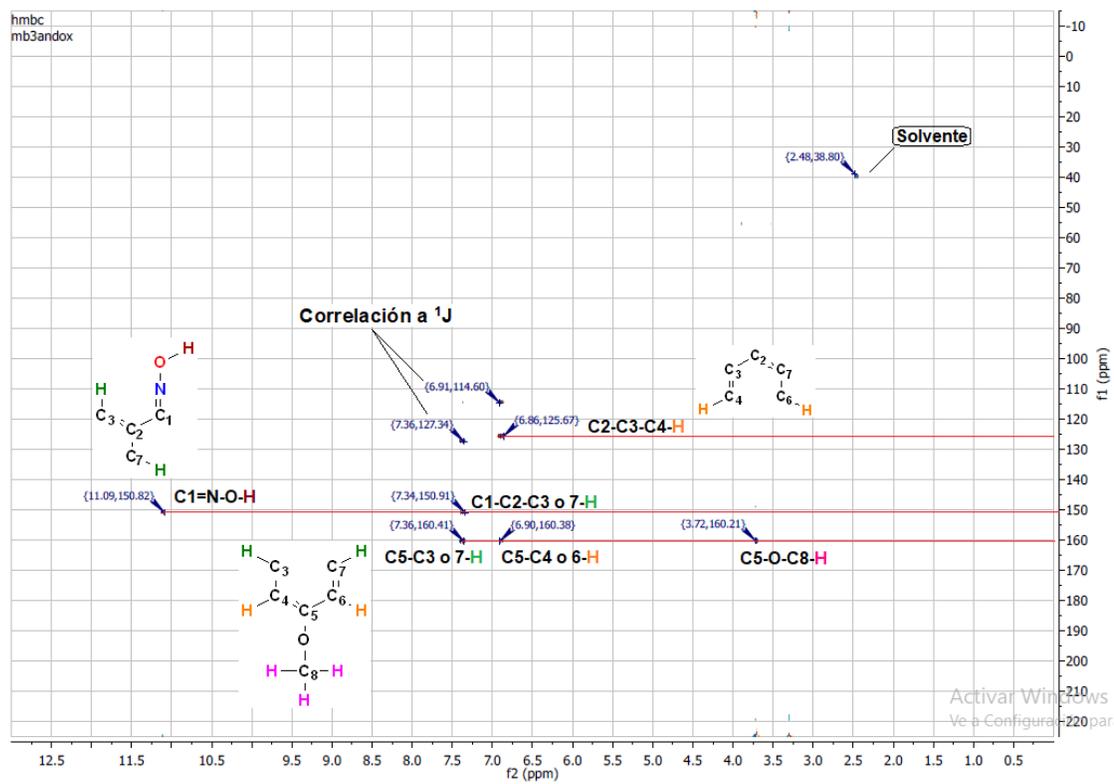


Figura 44. Espectro HMBC (DMSO- d_6) de 91b.

A3.3 Espectros de masas de las dioximas 91a y 91b.

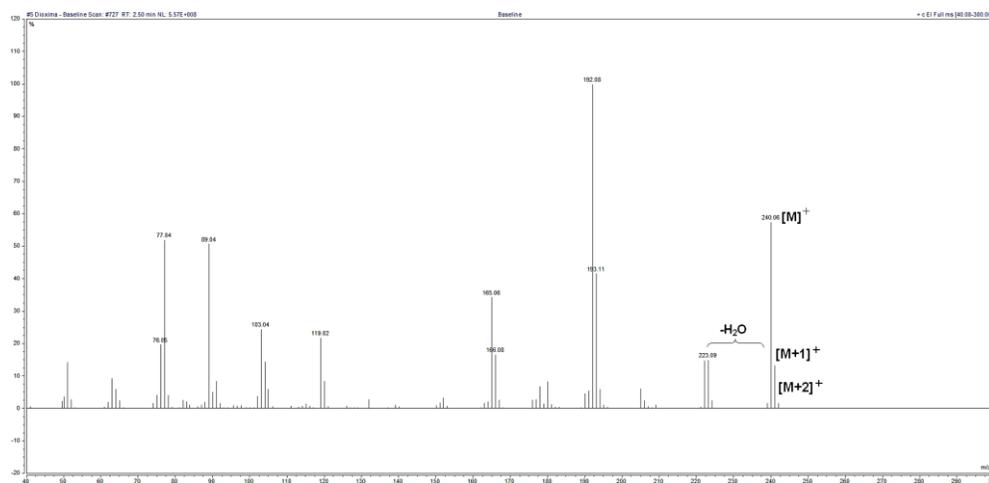


Figura 45. Espectro de Masas (IE, 70 eV) de 91a.

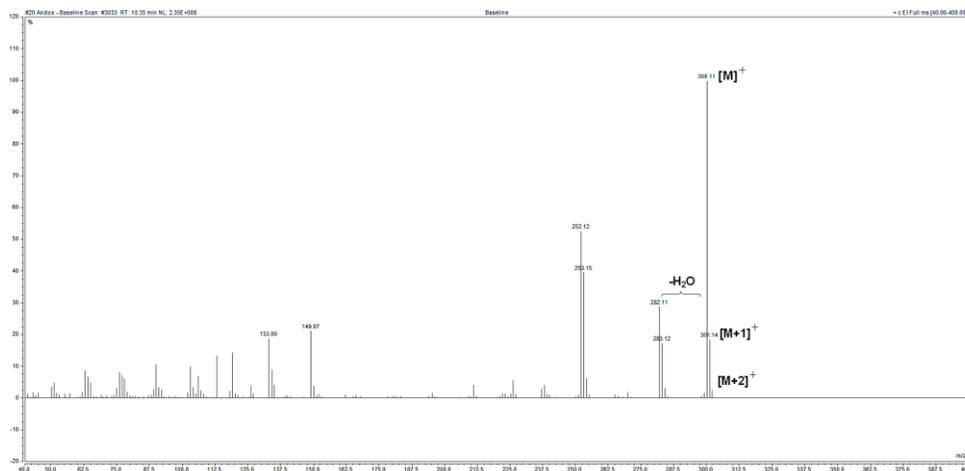


Figura 46. Espectro de Masas (IE, 70 eV) de 91b.

A3.4 Espectro de masas de las sales (*R,R*)-Br₂-DFEDA, 92a y 92b.

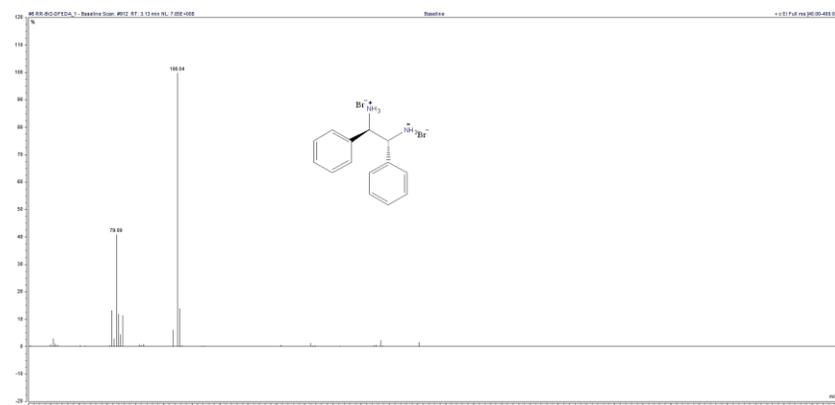


Figura 47. Espectro de Masas (IE, 70 eV) de (*R,R*)-DFEDA Br₂.

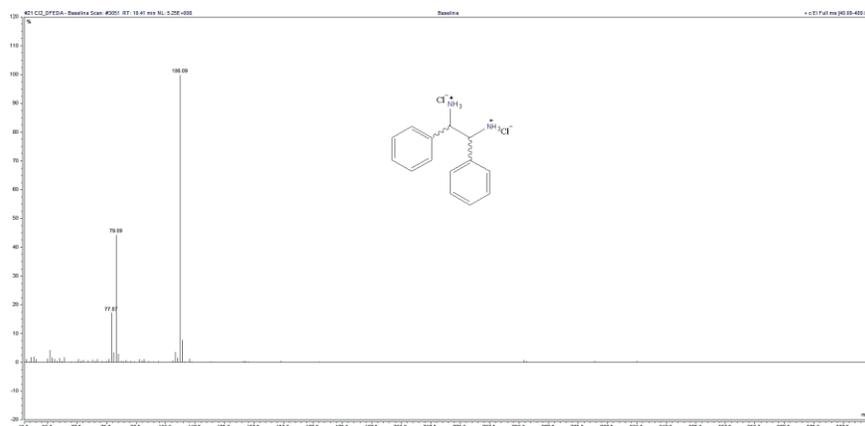


Figura 48. Espectro de Masas (IE, 70 eV) de 92a.

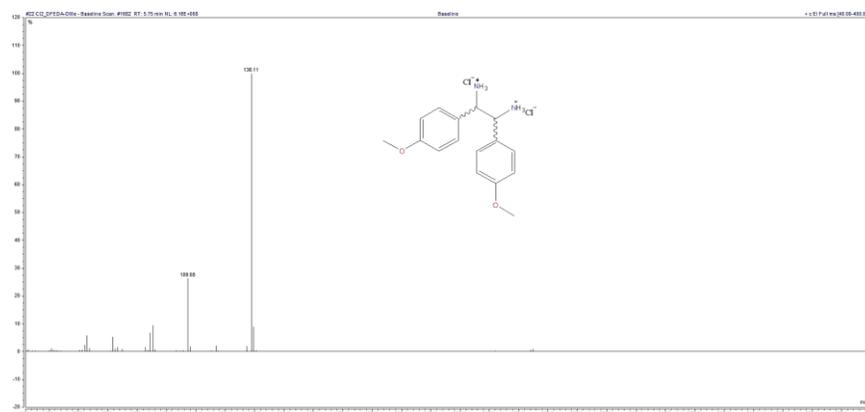


Figura 49. Espectro de Masas (IE, 70 eV) de 92b.