

**Organocatálisis Asimétrica en Agua. Síntesis
Orientada a la Diversidad Estereoquímica de N-
Hidroxiamidinas Cíclicas. Estudio de su
Reactividad**

Mary Cruz Prieto Ramírez

La Laguna 2017

Director: Fernando García Tellado

Codirector: Pedro de Armas González

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57

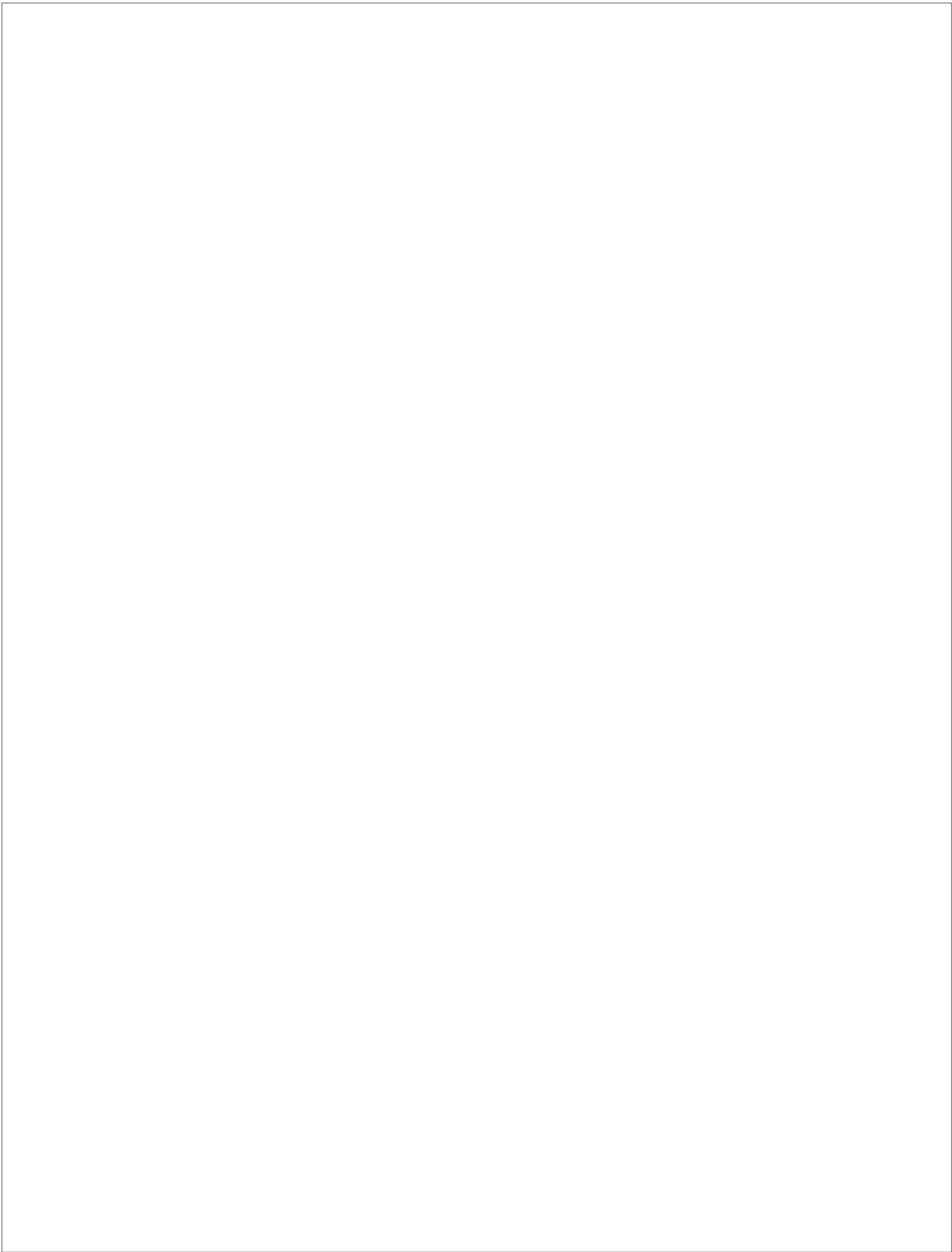


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57

Organocatálisis Asimétrica en Agua. Síntesis Orientada a la Diversidad Estereoquímica de N- Hidroxiamidinas Cíclicas. Estudio de su Reactividad

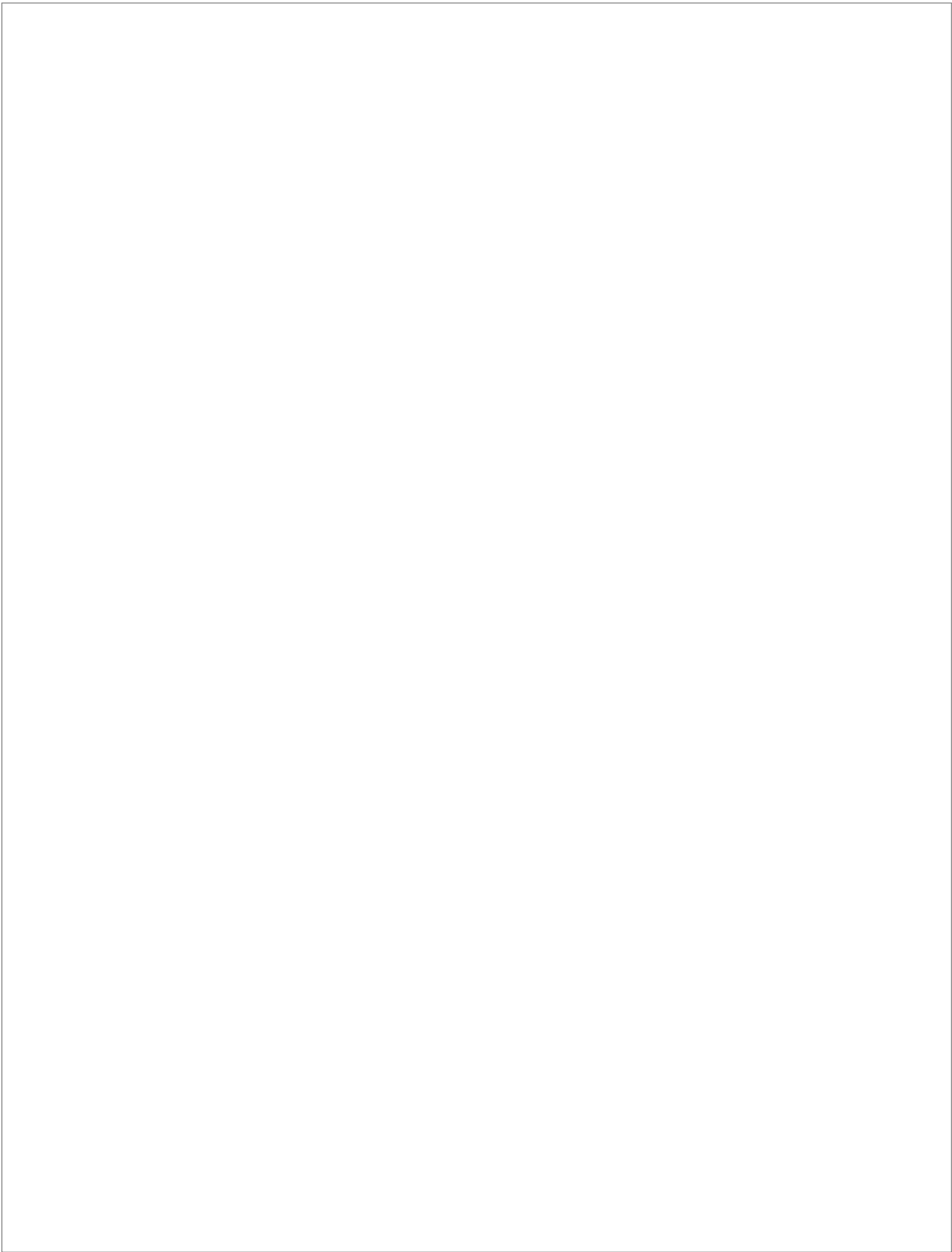
Memoria presentanda por:

Mary Cruz Prieto Ramírez

Para optar al grado de Doctor en Química

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862		Código de verificación: fPi9y2Kr	
Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		Fecha: 29/06/2017 19:47:37	
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		29/06/2017 21:25:25	
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		29/06/2017 21:27:02	
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		07/07/2017 18:09:57	



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57

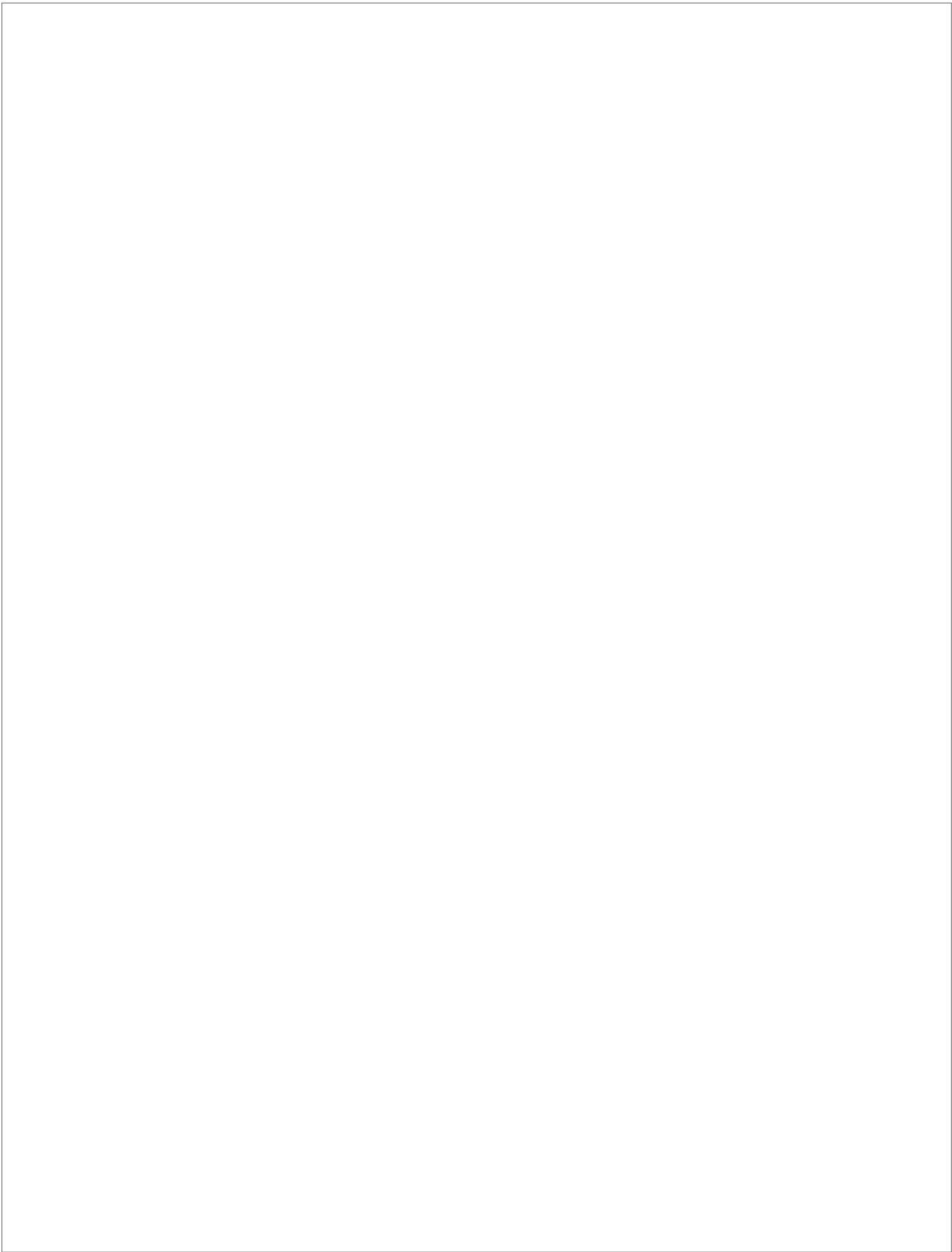
Por estar siempre a mi lado iluminando mis pasos.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57

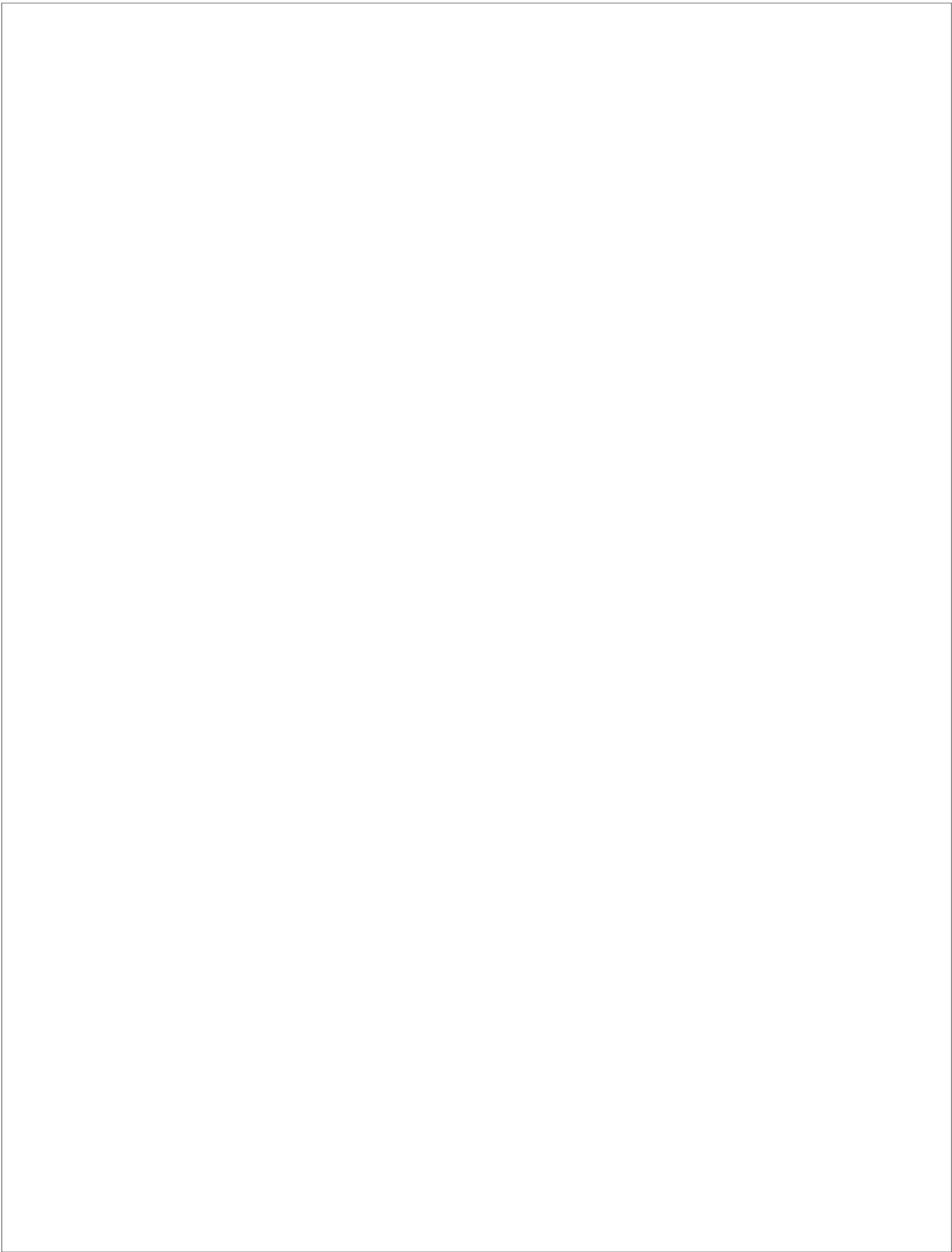
A mis padres, porque sin ustedes no sería lo que soy.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57

ÍNDICE

Página

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. El agua como disolvente.....	1
1.1.1 ¿Por qué considerar el agua como disolvente?.....	2
1.1.2 Reactividad química en medio acuoso. Efecto hidrofóbico.	3
1.1.3 Modelos mecanísticos de la catálisis de las reacciones “sobre agua”.	11
1.1.4 Reacciones químicas en agua.	17
1.2 Organocatálisis.	18
1.2.1 Catálisis.	18
1.2.2 La Organocatálisis en catálisis asimétrica.	18
1.2.3 Organocatálisis en agua.	21
1.2.3.1 Organocatálisis covalente.	22
1.2.3.1.1 Organocatálisis por bases de Lewis.	22
1.2.3.2 Organocatálisis no covalente.	25
1.2.3.2.1 Organocatálisis por ácidos de Brønsted.....	25
1.2.3.2.2 Organocatálisis por interacciones de enlaces de hidrógeno.	26
1.3 Reacciones multicomponente en agua.....	32
2. OBJETIVOS.....	37
2.1. Objetivos Generales.....	37
2.2. Objetivos Específicos.	37
3. REACCIÓN DE STRECKER.....	41
3.1. Introducción.....	41
3.1.1. Propiedades generales.....	41
3.1.2. Síntesis de α -aminonitrilos: Reacción de Strecker.	42
3.1.3. Reacción de Strecker Asimétrica.....	43
3.1.4. Fuente de Cianuro en la Reacción de Strecker.	45
3.1.5. Reacción de Strecker en Agua.	46
3.2. Resultados y Discusión.....	49
3.2.1. Aspectos Generales del Modelo Organocatalítico S-3CR en condiciones. ¹¹³	49
3.2.2. Aproximación de la Versión Asimétrica Catalítica General de la Reacción de Strecker en Agua (AS-3CR).	53
4. AMIDINAS CÍCLICAS: SÍNTESIS Y REACTIVIDAD	67

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 29/06/2017 19:47:37

PEDRO DE ARMAS GONZALEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:25:25

FERNANDO GARCIA TELLADO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:27:02

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

07/07/2017 18:09:57

4.1. Introducción.....	67
4.1.1. Propiedades generales.....	67
4.1.2. Determinación estructural.	67
4.1.3. Perfil de actividades biológicas.	71
4.1.4. Síntesis de amidinas cíclicas.....	74
4.1.5. Síntesis multicomponente orientada a la diversidad estereoquímica y funcional de amidinas cíclicas de 5 miembros.....	75
4.2. Resultados y Discusión.....	79
4.2.1. Diseño del modelo multicomponente de unidades de γ -nitroalcanoato de alquilo en presencia de agua.	79
4.2.2. Síntesis multicomponente de unidades de γ -nitroalcanoato de alquilo en presencia de agua. Desarrollo experimental del modelo y optimización de la reacción.	81
4.2.3. Síntesis multicomponente de unidades de γ -nitroalcanoato de alquilo en presencia de agua. Escalado y estudio de la generalidad de la reacción.	85
4.2.4. Síntesis de amidinas cíclicas de 5 miembros partir de unidades de 4-nitrobutanonitrilo. Desarrollo experimental.....	88
4.2.5. N-hidroxiamidinas como precursoras de radicales nitroxilo. Equilibrio tautomérico. Enamina N-hidroxiamina 137 _{en} versus imina N-hidroxiamina 137 _{in}	92
4.2.6. Radicales nitroxilo. Introducción y resumen de sus propiedades.....	94
4.2.7. N-hidroxiamidinas como precursoras de radicales nitroxilo: reacción espontánea de hidroxilación oxidativa aeróbica.....	97
4.2.8. N-hidroxiamidinas como precursoras de radicales nitroxilo: transformación de la reacción espontánea de hidroxilación oxidativa aeróbica en método sintético.	99
4.2.9. Hidroxilación oxidativa en condiciones anaeróbicas: reactividad basal de las N-hidroxilamidinas 137.	108
4.2.10. Reacciones de C-alkilación de N-hidroxiamidinas 137. Importancia del equilibrio tautomérico enamina-N-hidroxiamina / imina-N-hidroxiamina. Generación diastereoselectiva de centros carbogénicos cuaternarios.....	109
4.2.11. Reacción de formación de enlace C-C en la serie de las N-hidroxilamidinas 137-cis,trans: N-alkilación versus C-alkilación. Generación de N-hidroxilamidinas bicíclicas.	112
4.2.12. C-alkilación de N-hidroxiamidinas 137-cis,cis: estudio de la generalidad de la reacción.....	113
4.2.13. C/N-alkilación versus hidroxilación oxidativa. La estereoquímica relativa de los sustituyentes en el anillo marca la diferencia.	114
4.2.14. Transformación de los productos de hidroxilación oxidativa y alkilación de las N-hidroxiamidinas 137 en las correspondientes amidinas.	116

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57

5. TÉCNICAS INSTRUMENTALES. MATERIALES Y MÉTODOS.	121
5.1. TÉCNICAS INSTRUMENTALES.	121
5.1.1. Resonancia Magnética Nuclear.	121
5.1.2. Espectroscopía de Infrarrojos.	122
5.1.3. Espectrometría de Masas.	122
5.1.4. Análisis Elemental.	122
5.1.5. Puntos de Fusión.	122
5.1.6. Irradiaciones.	123
5.2. MATERIALES Y MÉTODOS.	123
5.2.1. Técnicas Cromatográficas: Cromatografía en Capa Fina (CCF).	123
5.2.2. Técnicas Cromatográficas:	123
5.2.2.1. Cromatografía en Capa Fina Preparativa (CCFP).	123
5.2.2.2. Cromatografía en Columna (CC).	124
5.2.2.3. Cromatografía de exclusión molecular (SPH).	124
5.2.3. Disolventes y Reactivos.	124
5.2.4. Materiales.	125
5.2.5 Nomenclatura.	125
6. PARTE EXPERIMENTAL.	129
6.1. REACCIÓN DE STRECKER.	129
6.1.1. Procedimiento General para la Reacción de Strecker Multicomponente (S-3CR) en Agua.	129
6.1.2. Procedimiento General para el Cribado de Catalizadores en la Reacción de Strecker.	129
6.1.3. Datos Físicos y Espectroscópicos.	130
6.1.4. Apéndice de espectros.	139
6.2. SÍNTESIS DE LOS γ -NITROALCANOATOS DE ALQUILO.	151
6.2.1. Optimización de las condiciones reacción.	151
6.2.2. Procedimiento general para la síntesis de unidades de γ -nitroalcanoato de alquilo (134).	151
6.2.3. Reacción a Escala (20 mmol) (134a).	152
6.2.4. Procedimiento general para la reducción y protección del grupo éster de las unidades de γ -nitroalcanoato de alquilo (134a).	152
6.2.5. Datos Físicos y Espectroscópicos.	153
6.3. N-HIDRÓXIAMIDINAS CÍCLICAS SÍNTESIS Y REACTIVIDAD.	170

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57

ÍNDICE

6.3.1. Procedimiento general para la síntesis de las N-hidroxiamidinas cíclicas (137).	170
6.3.2. Hidroxilación oxidativa de las N-hidroxiamidinas cíclicas.....	170
6.3.2.1. Procedimiento general A: hidroxilación oxidativa aeróbica asistida por LED.	170
6.3.2.2. Procedimiento general B: hidroxilación oxidativa en presencia de un agente oxidante orgánico.	171
6.3.3. Procedimiento general para la C-alkilación de las N-hidroxiamidinas cíclicas.	171
6.3.4. Procedimiento general para la reducción del enlace N-O de las N-hidroxiamidinas Cíclicas. Obtención de amidinas cíclicas (serie 142 y 143)	172
6.3.5. Datos Físicos y Espectroscópicos de las N-hidroxiamidinas Cíclicas y sus Derivados.....	172
6.2.6. Apéndice de Espectros.....	210
7. CONCLUSIONES.....	277

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57

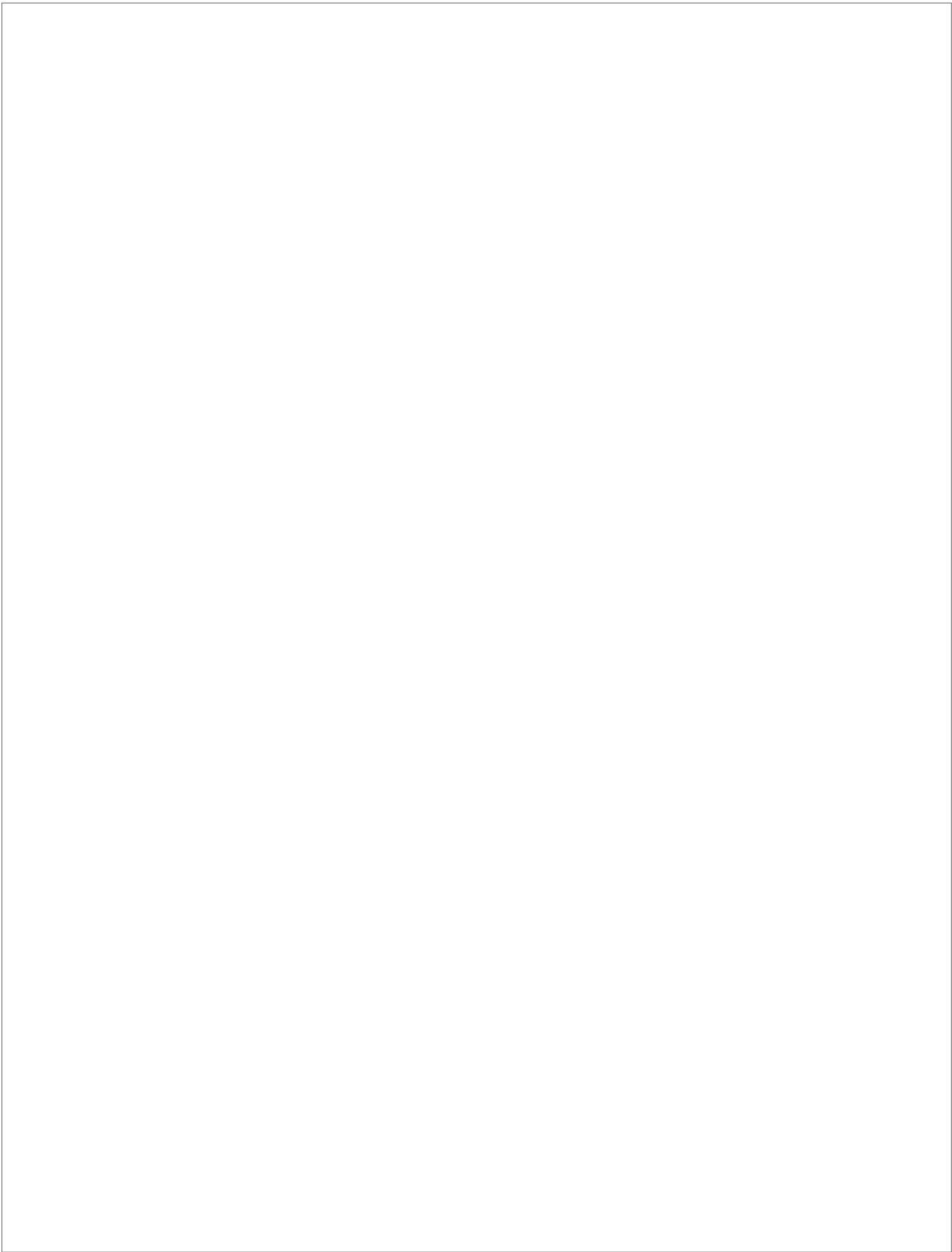
INTRODUCCIÓN

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

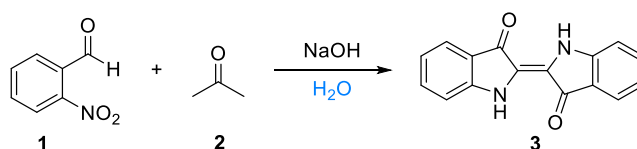
Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57

1. INTRODUCCIÓN

1.1. El agua como disolvente.

El agua es la molécula más abundante en la tierra y el disolvente universal en el que tienen lugar los procesos químicos de la vida. Está involucrada en un gran número de interacciones biomoleculares y sus propiedades son esenciales para la formación de estructuras supramoleculares y para el desarrollo de las reacciones químicas.¹ Sin embargo, los químicos orgánicos sintéticos raramente usan o consideran el agua como un medio para realizar reacciones; por el contrario, ha sido considerada tradicionalmente como un contaminante; de hecho, la mayoría de las reacciones orgánicas que actualmente se llevan a cabo tanto en los laboratorios como en la industria no serían viables en presencia de agua. No obstante, el agua no siempre ha sido considerada incompatible con la síntesis orgánica y, de hecho, en el pasado se llegó a usar con frecuencia. El primer uso referenciado de agua como disolvente en química orgánica se remonta a la síntesis de la urea de Wöhler en 1828,² aunque se considera que la primera síntesis orgánica realizada en agua es la síntesis del índigo (**3**) de Baeyer y Drewsen en 1882.³ (Esquema 1).



Esquema 1. Primera síntesis orgánica en agua. Síntesis del Índigo (Baeyer y Drewsen 1882).

Las razones por las cuales el uso de agua ha estado restringido como disolvente en síntesis orgánica se pueden entender si tenemos en cuenta que un buen disolvente es aquel que disuelve rápidamente los reactivos que participan en la reacción, sin interaccionar con ellos. Desde esta perspectiva, no es de sorprender que el agua haya tenido un uso limitado como disolvente en síntesis orgánica, ya que el oxígeno de una molécula de agua es relativamente reactivo y por consiguiente, puede experimentar reacciones indeseadas con algunos reactivos. Además, la mayoría de los compuestos orgánicos son poco polares, y por ello, la mayor parte son parcialmente solubles o prácticamente insolubles en agua.⁴ Por tanto, la exclusión del agua como disolvente en

¹ Para propiedades del agua, ver: P. Ball, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 74-108.

² F. Wöhler, *Ann. Chim. Phys.* **1828**, *37*, 330-334.

³ A. Baeyer, V. Drewsen, *Ber. Deut. Chem. Ges.* **1882**, *15*, 2856-2864.

⁴ J. A. Riddick, W. B. Bunger, T. K. Sakano, *Organic solvents: Physical Properties and Methods of Purification*; Wiley: New York, **1986**.

reacciones orgánicas se debe principalmente a consideraciones relacionadas tanto con su reactividad como con su poder disolvente (solubilidad).

1.1.1 ¿Por qué considerar el agua como disolvente?

El uso de agua como disolvente ofrece, en potencia, muchas ventajas⁵ como son:

1. *Precio y abundancia.* El agua es el disolvente más barato disponible en la tierra; el uso de agua como disolvente puede hacer muchos procesos químicos más económicos.
2. *La seguridad.* La mayoría de los disolventes orgánicos llevan consigo riesgos asociados y son: inflamables, potencialmente explosivos, mutagénicos y/o cancerígenos, etc. El agua, por el contrario, no posee ninguna de éstas.
3. *Eficiencia sintética.* Los sustratos solubles en agua se pueden utilizar directamente, evitando así las etapas de protección y desprotección de grupos funcionales y ahorrando muchos pasos sintéticos (economía de etapas).
4. *Operación simple.* En los grandes procesos industriales, el aislamiento de los productos orgánicos puede realizarse por simple separación de fases. También es más fácil controlar la temperatura de reacción, ya que el agua tiene la mayor capacidad térmica de todas las sustancias (sumidero de calor).
5. *Beneficios ambientales.* Puede mitigar el problema de la contaminación por disolventes orgánicos ya que el agua puede reciclarse fácilmente y es benigna cuando se libera al medio ambiente (cuando no hay residuo dañino). Recordemos que en la década de los 90, de los diez productos químicos más contaminantes, cinco eran disolventes orgánicos (metanol, tolueno, xileno, 2-butanona y diclorometano).
6. *Potencial para el desarrollo de nuevas metodologías sintéticas.* En comparación con las reacciones en disolventes orgánicos, el uso de agua como disolvente ha sido explorado mucho menos en química orgánica, por lo que hay muchas más oportunidades para desarrollar nuevas metodologías sintéticas.

⁵Para ventajas del agua como disolvente, ver: a) A. Chanda, V. V. Fokin, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 725-748; b) C.-J. Li, T.-H. Chan, *Comprehensive Organic Reactions in Aqueous Media*; John Wiley & Sons: Hoboken, New Jersey, **2007**; c) C. J. Li, L. Chen, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 68-82; d) U. M. Lindström, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2751-2772.

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57

7. *Reacciones más rápidas y selectivas.* En muchos casos se observan aumentos impresionantes en las velocidades de reacción, mejores selectividades (químico-, regio- y enantioselectividad), nuevos perfiles de reactividad e incrementos notables en la eficiencia química, a menudo asociados con una excelente economía de átomos.^{5b,6}

Además de todas estas ventajas, el agua posee un perfil de propiedades físico-químicas, que según algunos investigadores, dan lugar a los sorprendentes efectos observados en reacciones llevadas a cabo en medio acuoso; esto es: (1) *un amplio rango de temperatura en el que permanece líquida*, (2) *una red extendida de enlaces de hidrógeno*, (3) *una gran capacidad calorífica*, (4) *una alta constante dieléctrica*, (5) *un tamaño molecular pequeño*, (6) *una alta presión cohesiva (550 cal/mL)*, (7) *una gran tensión superficial (72 dinas/cm)*, (8) *una baja compresibilidad*, (9) *su viscosidad decrece con la presión* y (10) *presenta una fuerte y anómala dependencia del coeficiente de expansión térmico, que conduce a que su estabilidad sea máxima a los 4°C*. Estas propiedades que determinan que el agua tenga una estructura única.⁷ La estructura del agua como un medio organizado y las propiedades que surgen de la misma siguen siendo un tema en permanente discusión, sólo abarcable desde una perspectiva multidisciplinar capaz de generar nuevos modelos teóricos para la comprensión de su comportamiento y la predicción de sus propiedades.⁸

1.1.2 Reactividad química en medio acuoso. Efecto hidrofóbico.

El uso de agua como disolvente en reacciones orgánicas no es nuevo. Diels y Alder en 1931⁹ ya habían usado agua como medio de reacción en la cicloadición de furano con anhídrido maléico. Posteriormente, Cartson en 1975¹⁰ y Woodward en 1984¹¹ utilizaron agua como disolvente en transformaciones químicas similares, empleando ácido maléico acuoso como dienófilo.

⁶ O. Sijbren, J. B. F. N. Engberts, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 2809-2820.

⁷ T. Head-Gordon, G. Hura, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2651-2670.

⁸ a) C. J. Li, T. H. Chan, *Organic reactions in aqueous media*; Wiley: New York, **1997**. b) P. A. Grieco, *Organic Synthesis in Water*, Ed. Blackie: London, **1998**.

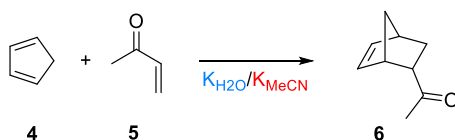
⁹ O. Diels, K. Alder, *Liebigs Ann. Chem.* **1931**, *490*, 243-257.

¹⁰ B. A. Cartson, W. A. Sheppard, O. W. Webster, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5291-5293.

¹¹ R. B. Woodward, H. Baer, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 1161-1166.

Firmado por:	Fecha:
MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57

Sin embargo, fue Breslow en el año 1980¹² el primero en advertir aumentos sorprendentes de la velocidad de reacción en las reacciones de Diels-Alder realizadas en medio acuoso en comparación con aquellas llevadas a cabo en disolventes orgánicos (Esquema 2).



Esquema 2. Aceleración relativa de la reacción de Diels-Alder en agua (Breslow y col.1980).

Poco después, Breslow y colaboradores demostraron cuantitativamente los aumentos en la diastereoselectividad que sufrían algunas reacciones de Diels-Alder cuando se realizaban en medio acuoso. La relación endo/exo era excelente cuando usaban reactivos orgánicos muy poco solubles en agua (ej.: dimetilmalonato), de forma que las reacciones se realizaban en forma de suspensiones acuosas.¹³ Estos resultados, junto con los obtenidos por el grupo de Grieco,¹⁴ sirvieron como punto de partida para la investigación del origen de las aceleraciones observadas en las reacciones llevadas a cabo en medio acuoso.

Lubineau en 1986 fue el primer en intentar dar una explicación a estos fenómenos de aceleración, afirmando que: “Una reacción bajo control cinético entre dos moléculas no polares con ΔV^\ddagger negativo debe ser acelerada en agua, de igual manera que lo es bajo presión y de los posibles estados de transición, el más compacto será el favorecido”.¹⁵ Según la hipótesis de Lubineau, tanto las aceleraciones como los aumentos de selectividad, se pueden explicar razonando de la siguiente manera: es bien sabido que los solutos apolares tienen tendencia a agregarse debido a las interacciones hidrofóbicas. Y que la hidratación hidrofóbica es un proceso desfavorable y proporcional al área de la superficie y actúa, por tanto, como la fuerza impulsora que induce a la reducción de la superficie hidrofóbica; en consecuencia, cuando dos moléculas apolares se encuentran hidratadas, tratarán de colocarse de forma que ocupen el menor volumen posible. Esto

¹² D. C. Rideout, R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7816-7817.

¹³ R. Breslow, U. Maitra, D. Rideout, *Tetrahedron Letters* **1983**, *24*, 1901-1904.

¹⁴ a) P. A. Grieco, K. Yoshida, P. Garner, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3139-3140; b) P. A. Grieco, P. Garner, H. Zhen-min, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1897-1900; c) S. D. Larsen, P. A. Grieco, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1768-1769; d) P. A. Grieco, P. Galatsis, R. F. Spohn, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *42*, 2847-2853.

¹⁵ A. Lubineau, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2142-2145.

mismo ocurre con el volumen de activación de una reacción. Por tanto, estos fenómenos están íntimamente ligados al efecto hidrofóbico, que a su vez lo está con la red de enlaces de hidrógeno del agua y sus propiedades singulares, siendo la densidad de energía cohesiva (*d.e.c.*) el parámetro más importante a tener en cuenta para explicar las aceleraciones observadas.¹⁶

La *d.e.c.* es la fuerza que da cohesión a los líquidos y se define como la energía requerida para eliminar una molécula de sus vecinos más inmediatos del seno del disolvente dividida por el volumen de la molécula (Ecuación 1).

$$d.e.c. = (\Delta H_{\text{vap}} - RT)/V \quad (1)$$

Hemos de puntualizar que el agua tiene el valor más alto de *d.e.c.* (550 cal/cm³) seguida por la formamida (376 cal/cm³). La *d.e.c.* tiene unidades de presión, por eso es mucho más intuitivo pensar en las unidades de presión que usamos con más frecuencia; para ello, basta con usar el factor de corrección 23.8 cal/cm³ = 1 kbar = 986.92 atm. Por tanto, la energía cohesiva del agua corresponde a una presión de aproximadamente 23 Kbar = 22814 atm.

Los estudios desarrollados por Engberts y colaboradores en los años 90 sugieren que las interacciones hidrofóbicas entre dieno y dienófilo son las principales responsables de las aceleraciones observadas en las reacciones de Diels -Alder llevadas a cabo en agua.¹⁷ El mecanismo preciso de las interacciones hidrofóbicas y la termodinámica de las interacciones entre el agua y los solutos apolares han sido debatidos ampliamente en las últimas décadas y todavía no se comprenden completamente.¹⁸ La hidratación hidrofóbica de solutos apolares pequeños (≤ 1 nm) en disoluciones acuosas es un proceso no espontáneo ($\Delta G > 0$) a temperatura ambiente. Las moléculas de agua que rodean al soluto se colocan con sus enlaces OH tangenciales a la superficie del mismo y este reordenamiento del agua hace que el proceso sea desfavorable entrópicamente ($\Delta S < 0$). Sin embargo, el proceso presenta una contribución entálpica favorable ($\Delta H < 0$). Esto se debe al hecho de que el agua se reordena para alojar al soluto apolar manteniendo su red

¹⁶ a) A. Lubineau, J. Augé, *Top. Curr. Chem.* **1999**, 206, 1-39; b) A. Lubineau, J. Augé, Y. Queneau, *Synthesis* **1994**, 1994, 741-760.

¹⁷ a) W. Blokzijl, M. J. Blandamer, J. B. F. Engberts, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 4241-4246; b) W. Blokzijl, J. B. F. N. Engberts, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 5440-5442.

¹⁸ a) H. S. Abraham, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 2085-2094; b) G. Graziano, *J. Chem. Soc., Faraday Trans.* **1998**, 94, 3345-3352.

Firmado por:	Fecha:
MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57

de enlaces de hidrógeno intacta; por lo tanto, estas interacciones por enlaces de hidrógeno son ahora mucho más eficientes que las desarrolladas en el seno del agua (Figura 1).

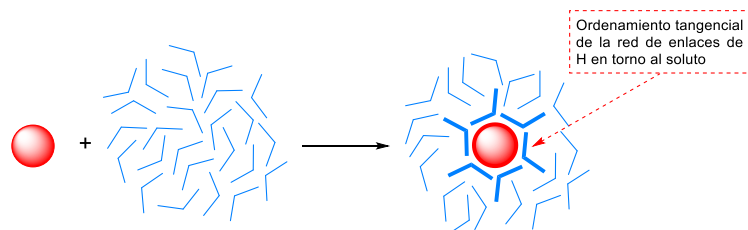


Figura 1. Hidratación hidrofóbica de un soluto pequeño ($\leq 1\text{nm}$).

Si esto es así, cuando dos moléculas apolares solvatadas por moléculas de agua se unen y reaccionan para dar una nueva molécula, la superficie expuesta al agua durante la formación del complejo activado se reduce. Esta reducción de la superficie expuesta al agua libera moléculas de agua de la superficie de hidratación (ordenadas) al seno del agua (ordenadas); este aumento entrópico genera la fuerza impulsora adicional que acelera la reacción (Figura 2).

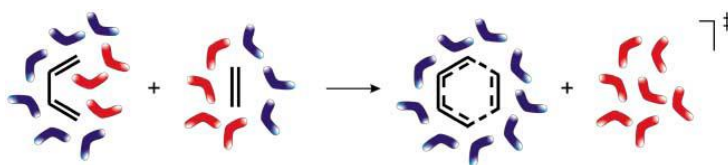
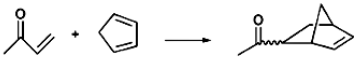
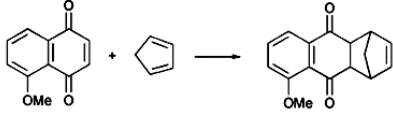
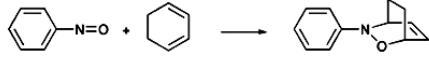


Figura 2. Efecto hidrofóbico en una reacción de Diels-Alder.

Inicialmente Engberts y colaboradores¹⁷ atribuyeron estos efectos exclusivamente a las interacciones hidrofóbicas. Sin embargo, en trabajos posteriores observaron que los enlaces de hidrógeno contribuían a las aceleraciones, aunque en menor medida debido a su naturaleza sustrato-dependiente. Es decir, si uno de los reactivos era un donante o aceptor de enlaces de hidrogeno, podría ocurrir que el desarrollo de carga en el estado de transición condujera a una estabilización extra del complejo activado respecto de los reactivos de partida, pero esto solo explicaba los resultados en parte, ya que en agua, las reacciones se aceleraban aún más que en disolventes fuertemente dadores de enlaces de hidrógeno, como por ejemplo el 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (Esquema 3). Además, demostraron que las aceleraciones se debían a una desestabilización de los reactivos de partida, como una consecuencia de la naturaleza no polar de los mismos. Sin embargo, no se observa una desestabilización similar en el complejo activado, que parece

como si hubiera perdido completamente su carácter hidrofóbico. Otro hecho destacable que pusieron de manifiesto fue la aceleración por la presencia de grupos hidrofóbicos próximos al centro de reacción. La explicación de este fenómeno se basa en el solapamiento del dieno y del dienófilo, que acentúan las interacciones hidrofóbicas y reducen aún más la esfera de solvatación del estado de transición. También logran explicar la selectividad, observada, favorable al producto endo frente al exo en medio acuoso. Según los autores, el complejo activado del producto endo debe ser mucho más compacto que el correspondiente al exo y por ello, su volumen molar debe ser menor y su contribución entrópica mayor. A pesar de todas las razones expuestas, los autores señalan que no son capaces de justificar con este modelo por qué las reacciones de Diels-Alder intermoleculares e intramoleculares son aceleradas en magnitudes similares.¹⁹

	Constantes de velocidad relativa		
	Aprótico (CH ₃ CN)	Hexafluoropropanol	Agua
	1	100	290
	1	4320	12800
	1	5.49	44.3

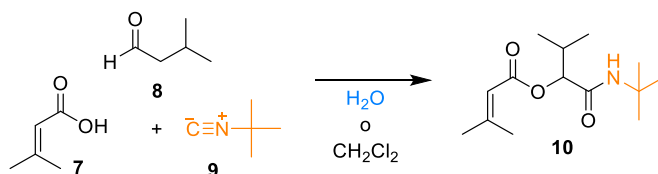
Esquema 3. Efecto de los enlaces de hidrogeno en las aceleraciones de las reacciones de Diels-Alder en agua.

En el año 2004, Pirrung y Sarma²⁰ publicaron un estudio de la reacción de Passerini en agua, que respaldaba la hipótesis de Lubineau. Los autores se apoyaron en que las reacciones de reactivos no polares, con volúmenes de activación negativos, son aceleradas tanto a altas presiones como cuando se llevan a cabo en fase acuosa. Además, es bien sabido que las reacciones multicomponente tienen volúmenes de activación negativos; dos ejemplos de reacciones multicomponente que se han acelerado bajo altas presiones son las reacciones de Ugi y Passerini. Por tanto, Pirrung y Sarma postularon que estas reacciones se acelerarían si fueran realizadas en agua. En este trabajo se muestra

¹⁹ a) D. Mersbergen, J. W. Wijnen, J. B. F. N. Engberts, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8801-8805; b) A. Meijer, O. Sijbren, J. B. F. N. Engberts, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8989-8994; c) O. Sijbren, J. B. F. N. Engberts, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 2809-2820.

²⁰ M. C. Pirrung, K. D. Sarma, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 444-445.

un estudio de la reacción de Passerini (Esquema 4) sometida a diferentes condiciones de reacción (Tabla 1).



Esquema 4. Reacción de Passerini (Pirrung y Sarma 2004).

Tabla 1. Reacción de Passerini (Esquema 4) en diferentes medios de reacción.

Entrada	Disolvente	Tiempo (h)	Temperatura (°C)	Conversión (%)	Rendimiento (%)	Velocidad (m ² /s)
1	CH ₂ Cl ₂	18	25	50	45	0.01
2	H ₂ O	3.5	25	100	95	0.18
3	2.5M LiCl ac	0.3	25	100	95	ND
4	1.0M LiCl ac	0.8	25	100	95	2.86
5	1.0M glucosa ac	0.8	25	100	95	ND
6	0.5M glucosa ac	2	25	100	94	1.29
7	H ₂ O	2	4	100	93	0.20
8	H ₂ O	5	50	100	91	0.10

Pirrung y Sarma observaron los siguientes hechos experimentales:

- La reacción multicomponente era mucho más rápida y eficiente en agua que en diclorometano (entradas 1 y 2).
- En metanol no se observó reacción.
- En formamida apenas obtuvieron un 15% de conversión después de 24h.
- La reacción se aceleraba en soluciones acuosas iónicas (LiCl) y no iónicas (glucosa); es decir, se observa un efecto “salting out”.²¹ Además un incremento en la concentración del cosoluto (LiCl o glucosa) se traducía en un aumento en la aceleración de la reacción (entradas 3-6).

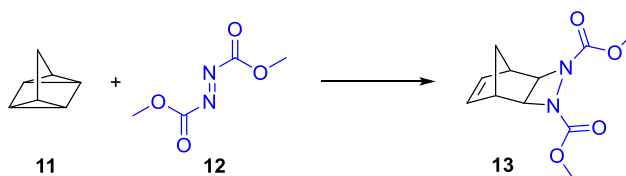
²¹ La adición de especies iónicas o no-iónicas puede producir un aumento en la “organización” de la estructura del agua y, en consecuencia, las moléculas orgánicas reducen su solubilidad incrementándose aún más el efecto hidrofóbico; en ocasiones, esto conduce a importantes aumentos en la velocidad de reacción. Este efecto es conocido como “salting out”. Hay que señalar que el efecto opuesto, “salting in”, también es conocido; por ejemplo, las disoluciones de tiocianato de guanidinium aumentan la solubilidad de moléculas polares en agua.

- La reacción en agua a 4°C aumentó su velocidad un 11% respecto a la misma a 25°C (comparar entradas 7 y 2).

- La reacción en agua a 50°C disminuyó su velocidad un 50% respecto a la misma reacción a 25°C (comparar entradas 8 y 2).

Tras analizar los datos obtenidos, los autores sugirieron que las interacciones por enlaces de hidrógeno no tienen un papel crucial en la reacción (no hay reacción en metanol). La formamida tampoco fue un buen medio de reacción, a pesar de tener una constante dieléctrica mayor que el agua y una *d.e.c.* inferior (agua 550.2 cal/ml, formamida 376.4 cal/ml). La reacción era sensible a los efectos hidrofóbicos que están relacionados con la superficie del complejo activado. Se observó una dependencia de la velocidad de reacción con la *d.e.c.*, la cual está relacionada con el volumen del estado de transición (la reacción se aceleraba cuando el agua presentaba su máxima *d.e.c.* a 4°C y se desaceleraba cuando decrecía su *d.e.c.* a 50°C).

Sharpless y colaboradores²² demostraron que la cicloadición ($2\sigma+2\sigma+2\pi$) de cuadraciclanano (**11**) con azodicarboxilato de dimetilo (**12**) en forma de suspensión acuosa, experimenta una reducción asombrosa del tiempo de reacción respecto a la misma reacción cuando se lleva a cabo tanto en neto, como en disolventes orgánicos o en fase acuosa homogénea (Esquema 5, Tabla 2). Los autores introdujeron el término gráfico de “*on water*” para describir estas nuevas condiciones de reacción, en las que los reactivos reaccionan suspendidos en medio acuoso (flotando sobre el agua).



Esquema 5. Reacción hetero Diels-Alder (Sharpless y col. 2005)

²² S. Narayan, J. Muldoon, M. G. Finn, V. V. Fokin, H. C. Kolb, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3275-3279.

Tabla 2. Reacción de cuadraciclano (**11**) con azodicarboxilato de dimetilo (**12**) en varios disolventes.

Entrada	Disolvente	Concentración [M]	Tiempo
1	Tolueno	2	120h
2	EtOAc	2	120h
3	CH ₃ CN	2	84h
4	CH ₂ Cl ₂	2	72h
5	DMSO	2	36h
6	MeOH	2	18h
7	Neto	4.53	48h
8	Sobre D ₂ O	4.53	45min
9	Sobre C ₆ F ₁₄	4.53	36h
10	Sobre H₂O	4.53	10min
11	MeOH/H ₂ O (3:1, homogéneo)	2	4h
12	MeOH/H ₂ O (1:1, heterogéneo)	4.53	10min
8	MeOH/H ₂ O (1:3, heterogéneo)	4.53	10min

Sharpless y colaboradores sugirieron que:

- La aceleración de la reacción no se debía únicamente a la concentración de los reactivos, dado que cuando la reacción se hacía en neto, el tiempo de reacción aumentaba de 10 min a 48 h (entradas 7 y 10).

- En condiciones homogéneas el orden de aceleración de la reacción fue el siguiente: MeOH/H₂O (3:1) > MeOH > DMSO > CH₃CN > CH₂Cl₂ > EtOAc o tolueno. Esta tendencia sugiere que los enlaces de hidrógeno, la estabilización de la carga y los efectos dipolares podrían estar jugando un papel importante (entradas 1-6 y 11).

- Aunque la heterogeneidad fué un factor crucial, no es la responsable de estos efectos. Cuando se usó una cantidad suficiente de metanol para homogeneizar el medio de reacción, el tiempo de reacción se incrementó sustancialmente. Por otro lado, la heterogeneidad no fué en sí misma la responsable de la aceleración, ya que cuando se realizó la reacción en perfluorohexano (C₆F₁₄), la velocidad resultó ser del mismo orden de magnitud que en neto (entradas 9-13).

- Se observó un significativo efecto isotópico. La reacción fue considerablemente más lenta cuando se hizo “sobre agua” deuterada, pasando de 10 a 45 min (entrada 8).

- Algunas de las reacciones descritas “sobre agua” son simplemente demasiado rápidas como para que dicha aceleración se deba a un único motivo. Por tanto, son las propiedades

pág. 10

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 29/06/2017 19:47:37

PEDRO DE ARMAS GONZALEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:25:25

FERNANDO GARCIA TELLADO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:27:02

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

07/07/2017 18:09:57

únicas de la interfase orgánico-agua las responsables de estos fenómenos de aceleración y las que probablemente estén jugando un papel decisivo en el proceso.

Llegado este punto, es conveniente señalar que a medida que se ha ido desarrollando la química orgánica en agua, y como consecuencia tanto de la diferencia de solubilidad de los reactivos como de las diferentes cantidades de agua empleadas en estas reacciones, han ido apareciendo diferentes términos en la literatura para describir las reacciones que transcurren en medio acuoso. Éste es el caso de los anglicismos *in water*, *in the presence of water* y *on water* que describen diferentes condiciones experimentales de reacción,²³ y sobre todo, el papel diferente que ejerce el agua en la reacción. Aunque se trata fundamentalmente de diferenciar entre reacciones que transcurren en fase homogénea, llamadas comúnmente *in water* y aquellas que transcurren en fase heterogénea, conocidas como *in the presence of water* y *on water*, en función de las cantidades de agua empleadas. Por otro lado, están apareciendo un número creciente de reacciones en las que se emplean surfactantes;²⁴ sin embargo, la catálisis micelar es una disciplina aparte dentro de la catálisis heterogénea de la que aquí no nos ocuparemos.

1.1.3 Modelos mecanísticos de la catálisis de las reacciones “sobre agua”.

Profundizar en el entendimiento del comportamiento del agua es de vital importancia para descifrar los fenómenos fisicoquímicos involucrados en estas reacciones. Sin embargo, los estudios físico-orgánicos que se han hecho para tratar de conocer la estructura dinámica del agua y la termodinámica que gobierna las interacciones entre el agua y los solutos no polares, continúan en permanente revisión. No obstante, parece obvio que las propiedades físicas y químicas del agua, su habilidad para formar enlaces de hidrógeno, su carácter ambifílico y especialmente, las interacciones hidrofóbicas, están directamente relacionadas con las sorprendentes aceleraciones observadas en las reacciones “sobre agua”.

²³ a) A. P. Brogan, T. J. Dickerson, K. D. Janda, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *118*, 8278-8280; b) Y. Hayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 8103-8104.

²⁴ a) B. H. Lipshutz, G. T. Aguinaldo, S. Ghorai, K. Voigtritter, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1325-1328; b) B. H. Lipshutz, D. W. Chung, B. Rich, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3793-3796; c) B. H. Lipshutz, S. Ghorai, G. T. Aguinaldo, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 953-956; d) B. H. Lipshutz, B. R. Taft, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1329-1332; e) B. H. Lipshutz, A. R. Abela, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5329-5332.

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57

Los estudios teóricos más recientes acerca de la estructura del agua que se encuentra adyacente a una superficie hidrofóbica, indican que ésta varía en función del tamaño del soluto apolar. Así, las especies hidrofóbicas pequeñas (≤ 1 nm) pueden ser acomodadas en el seno del agua, produciendo una perturbación mínima en su red de enlaces de hidrógeno. Por ejemplo, Rezus y Bakker han encontrado que por cada grupo metilo solvatado hay 4 grupos OH inmovilizados.²⁵ Si tenemos en cuenta que diez moléculas de agua (20 grupos OH) pueden solvatar a un grupo metilo,²⁶ entonces solo el 20% de los grupos OH están inmovilizados mientras, que el 80% restante mantienen la misma movilidad que las moléculas del seno del agua. Por otro lado, la estructura del agua que rodea a solutos hidrofóbicos grandes (≥ 10 nm) o superficies hidrofóbicas (como aquellas que se generan en las emulsiones), difiere mucho de la de los solutos pequeños. El gran tamaño de estas estructuras hace que para el agua sea geoméricamente imposible rodearlas manteniendo su red de enlaces de hidrógeno íntegra. Los cálculos que estudian el comportamiento promedio de las moléculas de agua alrededor de solutos hidrofóbicos parecen estar en consonancia con todo esto.²⁷ Por ejemplo, en la Figura 3 se muestra la variación de la densidad del agua a una distancia r (nm) de la superficie del soluto para una serie de solutos hidrofóbicos de diferentes tamaños (0.4, 1, 10 y 100 nm). Para los solutos con radio de 0.4 nm, la densidad del agua adyacente a la superficie del soluto aumenta en un factor de 2. En contraste, para los solutos de radio 1 nm, la densidad de las moléculas de agua más próximas al soluto desciende ligeramente y cuando se trata de solutos de radio 10 nm o 100 nm, la densidad desciende casi a cero. Esto indica que el agua de la interfase “está en forma de vapor” y por tanto, la red de enlaces de hidrogeno entorno a los solutos apolares grandes está rota o muy disminuida.

El origen fisicoquímico de la catálisis que ocurre en las reacciones orgánicas llevadas a cabo en forma de emulsión acuosa, no está claro. Aunque no hay consenso acerca de las bases moleculares exactas que gobiernan estos procesos, parece haber acuerdo en que la interfase orgánico-agua juega un papel decisivo en estas reacciones. En este sentido, el grupo de Huck ha publicado recientemente un trabajo en el que cuantifican el efecto “*on water*” por unidad de superficie y que por tanto, respalda fuertemente la hipótesis de que las reacciones en condiciones “*sobre agua*” ocurren en la interfase.²⁸ Por

²⁵ Y. L. A. Rezus, H. J. Bakker, *Phys. Rev. Lett.* **2007**, *99*, 148301.

²⁶ K. R. Gallagher, K. A. Sharp, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9853-9860.

²⁷ D. Chandler, *Nature* **2005**, *437*, 640-647.

²⁸ S. Mellousi, L. Bousekkine, A. B. Theberge, W. T. S. Huck, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7981-7984.

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57

otro lado, conviene resaltar que aunque diferentes autores han estudiado el origen físico-químico de esta catálisis desde diversos puntos de vista, los modelos propuestos son, en parte, complementarios entre sí.

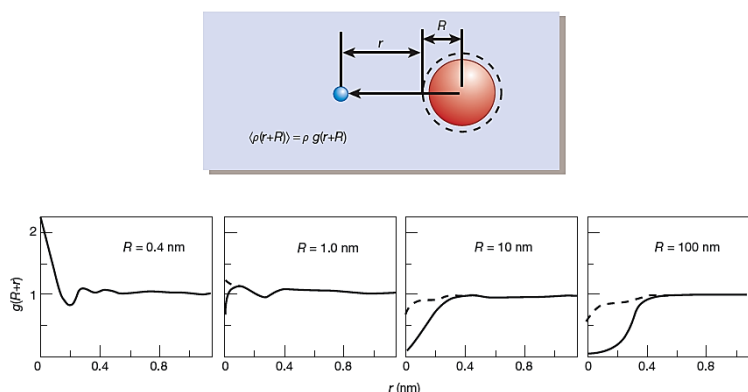


Figura 3. Densidad del agua a una distancia r (nm) de la superficie de un soluto hidrofóbico.

En 2007 Marcus y colaboradores postularon un modelo teórico para explicar el origen molecular de la catálisis observada en condiciones “*on water*”.²⁹ Este trabajo toma como punto de partida el trabajo del grupo de Sharpless, donde se usa como reacción de referencia la cicloadición ($2\sigma+2\sigma+2\pi$) de cuadraciclano con azodicarboxilato de dimetilo en forma de suspensión acuosa.²² Marcus y Jung sugirieron que las aceleraciones se debían a la especial naturaleza de la interfase orgánico-agua apoyándose en dos evidencias experimentales mostradas por el grupo de Sharpless:

- 1- El efecto hidrofóbico no es el factor más importante en estas reacciones ya que tanto en condiciones homogéneas como heterogéneas, la reacción se acelera en relación con la misma llevada a cabo en condiciones netas.
- 2- La heterogeneidad en sí misma no es la responsable de la aceleración observada, pero es crucial para que se produzcan dichas aceleraciones.

En su modelo, estos autores postularon que los grupos OH libres de las moléculas de agua en la interface orgánico-agua forman enlaces de hidrógeno con el estado de transición de la reacción, bajando así la barrera de energía de activación, y por tanto, generando un aumento neto en la velocidad de la reacción (Figura 4). Este efecto catalítico está gobernado por el número y naturaleza de los enlaces de hidrógeno generados entre

²⁹ Y. Jung, R. A. Marcus, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5492-5502.

los OH libres disponibles en la interfase orgánico-agua y los grupos aceptores de enlaces de hidrógeno presentes tanto en el estado de transición del proceso como en los reactivos. Bajo esta hipótesis se observará catálisis si los primeros son más numerosos y fuertes que los segundos. En caso contrario, el efecto de esta agua se traduciría en una desaceleración de la reacción (aumento en la energía de activación de la reacción).

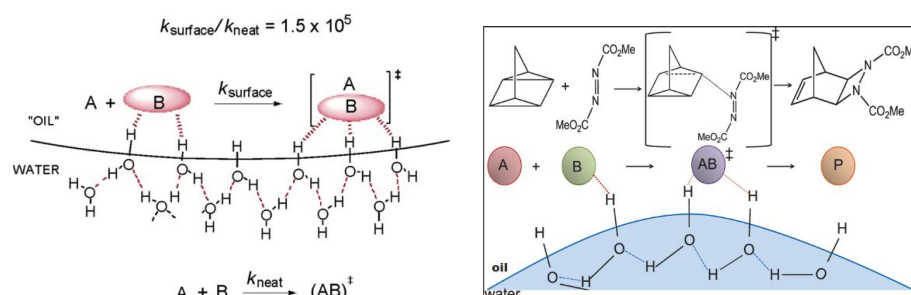


Figura 4. Modelo de Marcus para explicar la catálisis en las reacciones “sobre agua” (2007).

Algunos de los trabajos más recientes que explican la estructura del agua en la interfase orgánico-agua³⁰ apoyan esta hipótesis. Estos modelos muestran que aproximadamente el 25 % de las moléculas de agua tienen un enlace O-H libre dirigido hacia el interior de la fase orgánica, mientras que el otro enlace O-H de la misma molécula permanece unido mediante enlaces de hidrógeno al resto de las moléculas de agua. Es esta agua tricoordinada la que participa en la catálisis.

Si todo esto es así, la pregunta obvia que surge a continuación es: ¿por qué también se observa aceleración en condiciones homogéneas? En respuesta a esta pregunta Marcus y colaboradores aducen que la diferencia esencial entre la reacción que transcurre en condiciones homogéneas y la que lo hace en condiciones heterogéneas, es que en esta última hay grupos OH libres dirigidos preferentemente hacia la fase orgánica y por tanto, disponibles para catalizar la reacción a través de enlaces de hidrógeno, mientras que en las reacciones en fase homogénea es necesaria la rotura de un enlace de hidrógeno agua-agua, para que pueda ocurrir la catálisis (Figura 5). Esto supone una etapa más y además, requiere energía. Se estima que la energía requerida para romper un enlace de hidrógeno en un dominio de enlaces de hidrógeno fuertes como el del agua líquida o el hielo es de

³⁰ a) Y. R. Shen, V. Ostroverkhov, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 1140-1154; b) G. L. Richmond, F. G. Moore, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 739-748.

aproximadamente 1.5 ± 0.5 Kcal/mol.³¹ Esta es la razón por la que la reacción homogénea se acelera menos que la realizada en fase heterogénea.

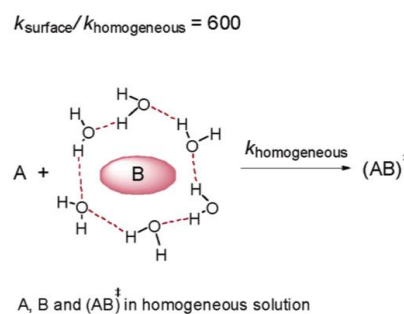


Figura 5. Ilustración de una reacción en agua en condiciones homogéneas.

Recientemente, Beattie y colaboradores han postulado un modelo alternativo con el objetivo de explicar el mecanismo de la catálisis observada en las reacciones “*on water*”.³² Este mecanismo se sustenta en su capacidad para explicar algunas de las observaciones experimentales mostradas por el grupo de Sharpless:

- 1- La reacción debe ocurrir en fase heterogénea ya que se ralentiza considerablemente cuando se añade suficiente metanol como para convertirla en homogénea.
- 2- La reacción debe transcurrir en la interfase orgánico-agua ya que la heterogeneidad se mostró como un factor crucial para acelerar la reacción. Sin embargo, no es en sí misma la causa de la aceleración, ya que la reacción no se acelera significativamente en perfluorohexano.
- 3- Hay un significativo efecto isotópico cuando la reacción se lleva a cabo en D₂O. En estas condiciones la reacción es notablemente más lenta.

Además, hay dos consideraciones clave que sirven como punto de apoyo a esta teoría:

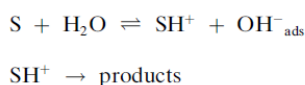
- 1- Todas las reacciones en las que se manifiesta el efecto “*on water*” (excepto las de complejos metálicos) son catalizadas por ácidos.

³¹ J. D. Smith, C. D. Cappa, K. R. Wilson, B. M. Messer, R. C. Cohen, R. J. Saykally, *Science* **2004**, *306*, 851-853.

³² J. K. Beattie, C. S. P. McErlean, C. B. W. Phippen, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 8972-8974.

2- Todas las superficies de las interfases acuosas ya sean sólidas, líquidas o gaseosas, están cargadas negativamente debido a una fuerte adsorción de iones hidroxilo.³³

Numerosas evidencias muestran que la interfase orgánico-agua está cargada negativamente, especialmente las medidas de potencial zeta y las valoraciones de las gotas orgánicas de las emulsiones acuosas.³⁴ Por tanto, Beattie y colaboradores sostienen que si un sustrato *S* reactivo puede ser activado por protonación, dicho sustrato es susceptible de ser activado mediante una reacción ácido-base con el agua de la interfase, que debido a la fuerte adsorción de iones hidroxilo que presenta la misma, hace que la propia autoionización del agua esté muy favorecida ($K_a < 10^{-14}$), activando al sustrato por catálisis ácida (Esquema 6).



Esquema 6. Modelo de Beattie para explicar la catálisis las reacciones “sobre agua” (2010).

La constante de equilibrio de adsorción puede ser calculada a través de la dependencia del pH del potencial zeta de las gotas orgánicas suspendidas sobre agua; su valor estimado es de al menos $10^{8.35}$. Los iones hidroxilo adsorbidos por la interfase superan claramente la concentración de 10^{-7} M del agua neutra; según las medidas de densidad de carga-superficie de la interfase, hay aproximadamente un ión hidroxilo por cada 3 nm^2 de superficie.³³ Estos grupos hidroxilos están adsorbidos en un profundo pozo termodinámico y por ello son incapaces de dar lugar al efecto “*on water*” vía catálisis básica.

No obstante, conviene hacer hincapié en que no hay pleno acuerdo acerca de si la superficie del agua en la interfase tiene una carga neta negativa o positiva. Este debate continúa en la actualidad ya que desvelar los entresijos de la interfase sigue siendo un tema de investigación abierto y en constante revisión. De hecho, el grupo de Victoria Buch sugiere que la superficie neta del agua es ácida, con un $\text{pH} < 4.8$. Para llegar a esta conclusión se basaron en cálculos teóricos (*ab initio* y simulación molecular dinámica clásica), estudios de densidad funcional de agregados $(H_2O)_{48}H^+$ y experimentos

³³ J. K. Beattie, A. M. Djerdjev, G.G. Warr *Faraday. Discuss.* **2009**, *141*, 31-39.

³⁴ J. K. Beattie, A. M. Djerdjev, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3568-3571.

³⁵ P. Creux, J. Lachaise, A. Graciaa, J. K. Beattie, A. Djerdjev, *J. Phys. Chem. B.* **2009**, *113*, 14146-14150.

Firmado por:	Fecha:
MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57

espectroscópicos.³⁶ Por otro lado, Roger y Cabane coinciden con Beattie y colaboradores en que las gotas hidrofóbicas de las emulsiones acuosas portan carga negativa; sin embargo, apoyándose en medidas de movilidad electroforéticas, sugieren que dichas cargas se deben a una reacción ácido base entre los grupos hidroxilo de la interfase y trazas de especies ácidas (impurezas) que se encuentran confinadas en la interfase y que proceden de la fase orgánica. Quizás la aparente controversia entre las simulaciones moleculares y los experimentos espectroscópicos por un lado y las medidas macroscópicas por el otro, no pueda ser completamente aclarada hoy en día, pero probablemente converjan cuando puedan ser resueltas.³⁷

1.1.4 Reacciones químicas en agua.

Las transformaciones en química orgánica en medios acuosos no son nuevas, pero el desarrollo de esta área de la química no empezó hasta los años 80. En las últimas décadas el agua ha emergido como un medio de reacción interesante y versátil para los químicos orgánicos. Este creciente interés se debe fundamentalmente a que supone una primera aproximación hacia nuestro intento de mimetizar la naturaleza, además de que ofrece ventajas sintéticas, medioambientales y económicas. No obstante, es preciso señalar que hacer reacciones en un disolvente ecológico, solo supone un paso más en el camino que nos conduce a aproximarnos hacia las condiciones ideales de reacción.³⁸

Fruto de la intensa investigación en esta rama de la química orgánica, hoy en día hay una amplia variedad de reacciones orgánicas que se pueden realizar en medio acuoso y la lista de reacciones continúa creciendo impulsada tanto por nuestro deseo de descubrir y mejorar las transformaciones orgánicas, como por ampliar nuestros conocimientos del agua. De hecho, la mayoría de las reacciones de interés sintético (ej.: reacciones pericíclicas, adiciones a carbonilos, adiciones de Michael, reacciones radicalarias, oxidaciones y reducciones), presentan una versión en agua.^{5a,5b,5c,39}

³⁶ a) V. Buch, A. Milet, R. Vácha, P. Jungwirth, P. Devlin, *PNAS*, **2007**, *104*, 7342-7347; b) R. Vácha, D. Horinek, R. Buchner, B. Winter, P. Jungwirth, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2010**, *12*, 14362-14363.

³⁷ R. N. Butler, A. G. Coyne, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 1809-1817.

³⁸ a) E. J. Klijn, J. B. F. N. Engberts, *Nature* **2005**, *435*, 746-747; b) R. N. Butler, A. G. Coyne, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 6302-6337.

³⁹ C. J. Li, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3095-3166.

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57

Desde el punto de vista académico, el agua como medio de reacción, y más concretamente la catálisis en agua, se ha convertido en una verdadera alternativa para resolver problemas sintéticos que no se pueden resolver usando la química orgánica tradicional.^{5c,40} Quizás, algún día, el agua sea el disolvente más empleado en síntesis orgánica y los disolventes orgánicos que empleamos en la actualidad pasen a ser simples reactivos en la estantería del laboratorio.^{5a}

1.2 Organocatálisis.

1.2.1 Catálisis.

El uso de catalizadores en reacciones químicas es una estrategia ampliamente utilizada ya que aporta muchas ventajas, tanto desde el punto de vista académico como industrial. Entre estas ventajas destacan: la reducción del gasto de reactivos, la reducción del tiempo de reacción, la alta eficiencia química y la disminución de la cantidad de residuos generados.⁴¹ La importancia de la catálisis en química ha sido reconocida desde hace más de un siglo, cuando Wilhelm Ostwald recibió el premio nobel en 1909 por sus trabajos en catálisis y equilibrios químicos.⁴²

1.2.2 La Organocatálisis en catálisis asimétrica.

La organocatálisis se define como la aceleración de reacciones químicas por cantidades subestequiométricas de una molécula orgánica de bajo peso molecular, la cual no contiene ningún átomo metálico, o para ser exactos, no interviene ningún átomo metálico en el proceso de activación.⁴³

Hasta la década de los 90, los pilares centrales sobre los que se asentaba la catálisis asimétrica eran las enzimas (biocatálisis) y los complejos metálicos sintéticos (organometálica). Sin embargo, la organocatálisis ha emergido en los últimos años con fuerza, consolidándose como un tercer pilar fundamental de la catálisis asimétrica (Figura 7). Ello se debe a que los organocatalizadores son moléculas más estables, menos

⁴⁰ I. Vilotijevic, T. F. Jamison, *Science* **2007**, *317*, 1189-1192.

⁴¹ P. T. Anatas, L. G. Heine, T. C. Williamson, *Green Chemical Synthesis and Processes*, American Chemical Society: Washington D. C., 2000.

⁴² W. Ostwald, *Ann. Naturphil.* **1910**, *9*, 1-25.

⁴³ G. C. Fu, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 542-547.

Firmado por:	Fecha:
MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57

costosas, no tóxicas, más fácilmente accesibles y respetuosas con el medio ambiente que los complejos metálicos. Por otro lado, presentan una mayor tolerancia hacia el sustrato que las enzimas, se pueden anclar a soportes sólidos y son fácilmente recuperables.

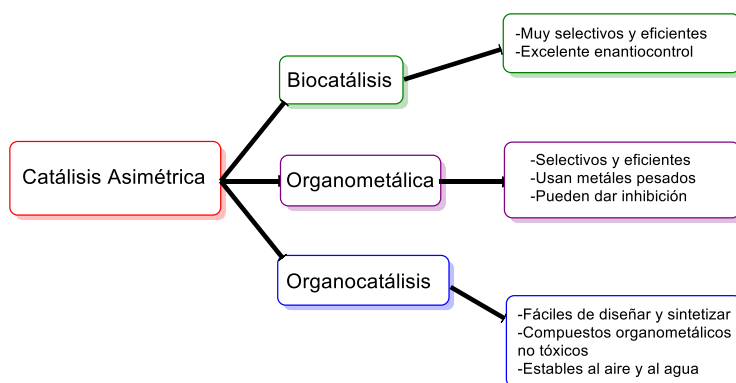
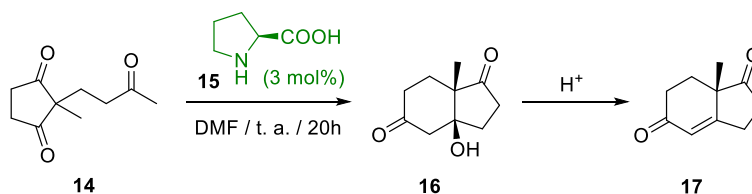


Figura 7. Pilares de la catálisis asimétrica.

Aunque la primera reacción organocatalítica fue descrita hace un siglo por Bredig y Fiske,⁴⁴ los inicios de la organocatálisis se sitúan comúnmente en 1971, cuando dos grupos independientes y pertenecientes a la industria farmacéutica (Hoffman-La Roche y Schering), descubrieron la reacción que hoy conocemos como reacción de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert⁴⁵ (Esquema 7); concretamente, se trata de una reacción aldólica intramolecular catalizada por L-prolina (**15**).



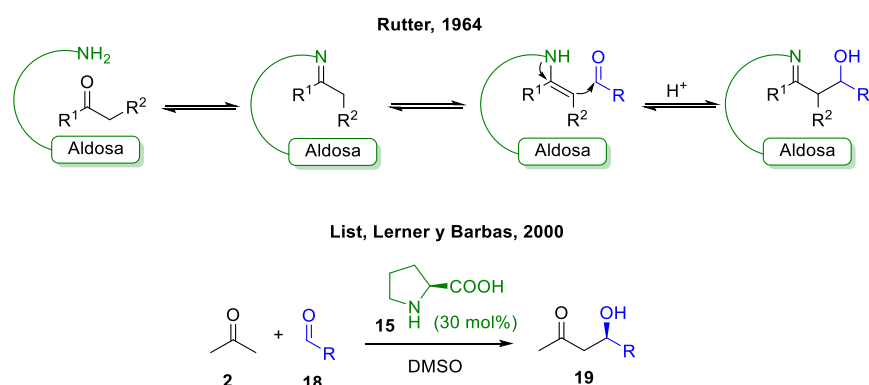
Esquema 7. Reacción de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert (1971).

Si bien esta reacción atrajo alguna atención, no condujo a la conceptualización de la organocatálisis. El renacimiento de la organocatálisis, inspirado en las enzimas aldolasas, no se produjo hasta tres décadas después.

⁴⁴ G. Bredig, W. S. Fiske, *Biochem. Z.* **1913**, *46*, 7-23.

⁴⁵ a) Z. G. Hajos, D. R. Parrish, German Patent DE 2102623, **1971**; b) U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, German Patent DE 2014757, **1971**; c) U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, *10*, 496-497; d) Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615-1621.

En el año 2000, List, Lerner y Barbas descubrieron que la L-prolina (**15**) era capaz de mimetizar las enzimas aldolasas dando lugar a una reacción aldólica asimétrica intramolecular⁴⁶ (Esquema 8).



Esquema 8. Representación esquemática del mecanismo de la aldolasa tipo I. Reacción aldólica de List, Lerner y Barbas (2000).

El desarrollo de la organocatálisis ha tenido un crecimiento exponencial⁴⁷ llegándose a publicar en la última década más de 13000 trabajos cuyo concepto es la organocatálisis. Quizás la clasificación más interesante para catalogar los diferentes tipos de organocatalizadores sea dividirlos según el tipo de enlace involucrado en el estado de transición entre el organocatalizador y el sustrato. Teniendo en cuenta este criterio, la organocatálisis podemos dividirla en dos grandes grupos:

1. *Organocatálisis covalente*: son aquellas reacciones en las que el catalizador está unido covalentemente al sustrato en el complejo activado. El máximo exponente de este tipo de catálisis lo constituyen las bases de Lewis (Esquema 9a).⁴⁸

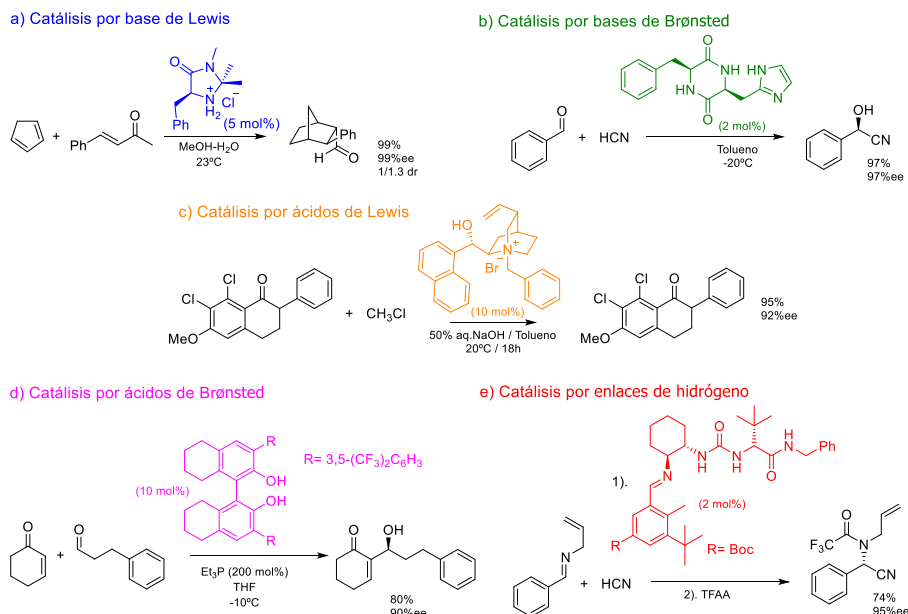
2. *Organocatálisis no covalente*: en este tipo de catálisis las interacciones catalizador sustrato se realizan por interacciones secundarias (enlaces de hidrogeno, fuerzas de Van der Waals, interacciones dipolo-dipolo, interacciones π - π , interacciones CH - π , interacciones hidrofóbicas) o asociaciones ácido-base. Dentro de este tipo de catálisis, a

⁴⁶ a) B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395-2396; b) B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9336-9337.

⁴⁷ B. List, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5413-5415.

⁴⁸ J. Seayad, B. List, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 719-724.

su vez podemos diferenciar entre: las catálisis por ácidos de Lewis, por bases de Brønsted, por ácidos de Brønsted y por enlaces de hidrógeno (Esquema 9b, 9c, 9d y 9e).



Esquema 9. Modos de activación en organocatálisis.

Parte del trabajo que se presenta en esta tesis doctoral se circunscribe a la organocatálisis asimétrica en agua. Por ello, aquí nos limitamos a comentar los trabajos que han sido llevados a cabo en condiciones acuosas, haciendo énfasis en el modo de activación y las estrategias usadas para inducir quiralidad en medio acuoso.

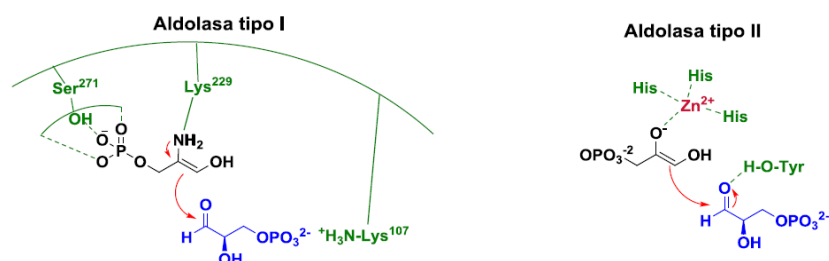
1.2.3 Organocatálisis en agua.

Si bien la organocatálisis ha alcanzado cierta madurez, el uso de agua como medio de reacción en organocatálisis es poco frecuente. Aunque las nuevas metodologías organocatalíticas en agua son todavía escasas, éstas se han visto impulsadas por las potenciales expectativas que ofrecen desde la perspectiva de la química verde.⁴⁹

La naturaleza siempre ha sido una fuente de inspiración para los químicos orgánicos. De hecho, el primer ejemplo de organocatálisis en agua lo constituyen las enzimas aldolasas. Las aldolasas son un grupo específico de liasas capaces de catalizar

⁴⁹ M. Raj, V. K. Singh *Chem. Commun.* **2009**, 6687-6703.

condensaciones aldólicas en agua con control absoluto de la enantioselectividad a través de dos mecanismos distintos. Las aldolasas tipo I catalizan la reacción por medio de un mecanismo enamínico usando la Lys 229, mientras que las aldolasas tipo II contienen Zn^{2+} como cofactor en el sitio activo unido a tres residuos de histidina, que estabiliza al enolato (Esquema 10).⁵⁰

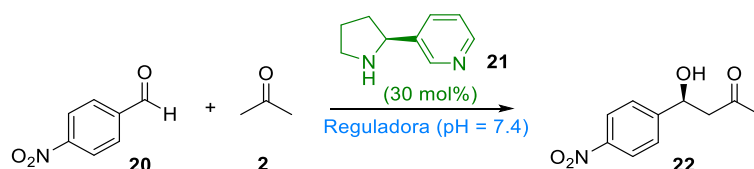


Esquema 10. Mecanismo de las Aldolasas tipo I y tipo II.

1.2.3.1 Organocatálisis covalente.

1.2.3.1.1 Organocatálisis por bases de Lewis.

En 2002 el grupo de Janda publicó el primer ejemplo de una pequeña molécula orgánica capaz de catalizar una reacción exclusivamente en agua.⁵¹ El trabajo de Janda describe una condensación aldólica catalizada por nornicotina (**21**) entre acetona (**2**) y *p*-nitrobenzaldehído (**20**) en una reguladora de fosfato (pH = 7.4). Los autores mostraron que la reacción transcurría por un mecanismo enamínico y que el pH = 7.4 fue determinante tanto para la existencia de la enamina como para eliminar la catálisis general básica (Esquema 11).

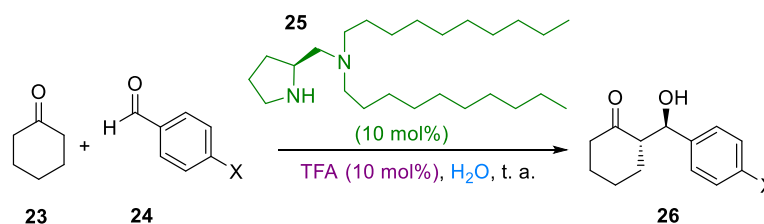


Esquema 11. Primera reacción organocatalítica en agua (Janda y col. 2002).

⁵⁰ a) T. D. Machajewski, C.-H. Wong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1352-1359; b) A. Heine, G. DeSantis, J. G. Luz, M. Mitchell, C.-H. Wong, I. A. Wilson, *Science* **2001**, *294*, 369-374.

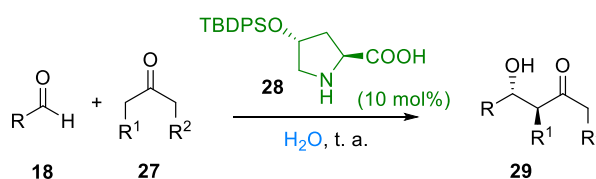
⁵¹ a) T. J. Dickerson, K. D. Janda, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3220-3221; b) T. J. Dickerson, T. Lovell, M. M. Meijler, L. Noodleman, K. D. Janda, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6603-6609.

Posteriormente, Barbas y colaboradores consiguieron llevar a cabo la primera reacción aldólica directa, enantioselectiva y en agua catalizada por la diamina lipofílica **25**.⁵² La reacción dio excelentes excesos enantioméricos cuando se usaron cetonas cíclicas **23**; sin embargo, las cetonas acíclicas dieron excesos enantioméricos moderados. Los autores postularon que el catalizador, con los grupos hidrofóbicos apropiados, se unía a los reactivos en el agua y secuestraba al estado de transición de la reacción del agua trasladándolo a la fase orgánica (Esquema 12).



Esquema 12. Reacción aldólica enantioselectiva de Barbas y colaboradores (2006).

En un trabajo seminal, el grupo de Hayashi describió como la sililoxi prolina (**28**) era capaz de catalizar condensaciones aldólicas directas en agua con excelente enantio- y diastereoselectividad (Esquema 13).⁵³ Hayashi y colaboradores propusieron que el catalizador operaba en un sistema bifásico, argumentando que esto se debía a su solubilidad parcial en agua, en contraste con la prolina y la hidroxiprolina que se disuelven en agua y no catalizan la reacción.



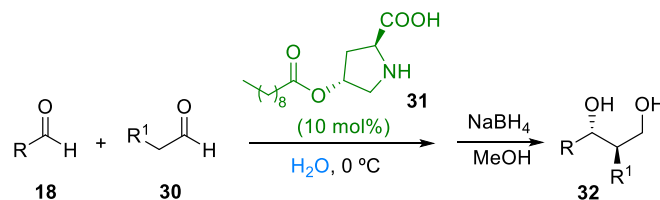
Esquema 13. Reacción aldólica enantioselectiva entre aldehídos y cetonas (Hayashi y col 2006).

Sin embargo, no detectaron reacción cuando uno de los reactivos era miscible con el agua. Por ejemplo, no se obtuvo producto alguno cuando se usó propanal o 2-clorobenzaldehído. Esta limitación estimuló a los autores a resolver el problema introduciendo el surfactante derivado de la prolina **31**. Este nuevo organocatalizador

⁵² N. Mase, Y. Nakai, N. Ohara, H. Yoda, K. Takabe, F. Tamaka, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 734-735.

⁵³ Y. Hayashi, T. Sumiya, J. Takahashi, H. Gotoh, T. Urushima, M. Shoji, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 958-961.

condujo al desarrollo de una reacción aldólica cruzada en agua, entre dos aldehídos con excelente estereoselectividad (Esquema 14).⁵⁴



Esquema 14. Reacción aldólica cruzada entre aldehídos enantioselectiva (Hayashi y col. 2006)

Después de estos hallazgos, en la literatura han aparecido multitud de metodologías en agua, en las cuales se usan fundamentalmente derivados pirrolidínicos como catalizadores. Las formas de activación más comunes son: activación vía HOMO (catálisis vía enaminas) o vía LUMO (catálisis de ión iminio). Además de reacciones aldólicas,⁵⁵ se han desarrollado metodologías en agua de reacciones de Michael,⁵⁶ cicloadiciones,⁵⁷ y reacciones de Mannich⁵⁸ asimétricas catalizadas por aminas primarias y derivados de prolina.

⁵⁴ Y. Hayashi, S. Aratake, T. Okano, J. Takahashi, T. Sumiya, M. Shoji, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5527-5529.

⁵⁵ a) J. Mlynarski, S. Bas, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 577-587; b) K. Armacost O. Acevedo, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 147-156; c) J. Ribas-Arino, M. A. Carvajal, A. Chaumont, M. Masia, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 15868-15874; d) M. R. Vishnumaya V. K. Singh, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4289-4297.

⁵⁶ a) J. Duschnalé, S. Kohrt, Helma Wennemers, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 8109-8112; b) Z. Zheng, B. L. Perkins, B. Ni, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 50-51; c) S. Zhu, S. Yu, D. Ma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 545-548; e) E. Alza, X. C. Cambeiro, C. Jimeno, M. A. Pericàs, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3717-3720. f) C. Palomo, A. Landa, A. Mielgo, M. Oiarvide, Á Puente, S. Vera, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8431-8435; g) A. Carlone, M. Marigo, C. North, A. Landa, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2006**, 4928-4930.

⁵⁷ a) Y. Hayashi, S. Samanta, H. Gotoh, H. Ishikawa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6634-6637; b) M. Lemay, L. Aumand, W. W. Ogilvie, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 441-447; c) D. González-Cruz, D. Tejedor, P. de Armas, F. García-Tellado, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 4823-4832; d) D. González-Cruz, D. Tejedor, P. de Armas, E. Q. Morales, F. García-Tellado, *Chem. Commun.* **2006**, 2798-2800; e) Lemay, M.; Ogilvie, W. W. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4141-4144; f) A. B. Northrup, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2458-2460.

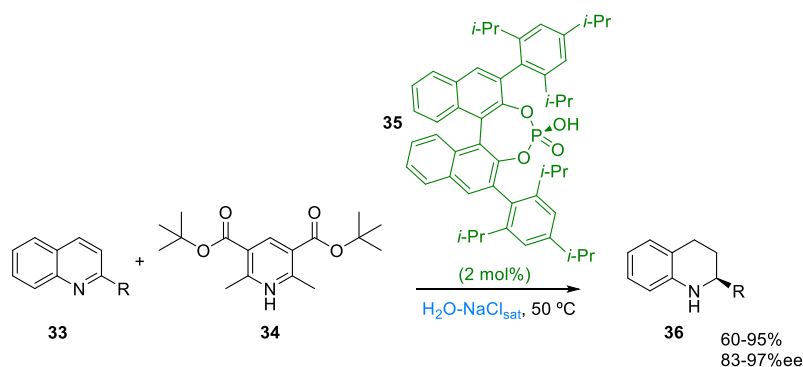
⁵⁸ a) Y.-J. An, C.-C. Wang, Z.-P. Liua, J.-C. Tao, *Helv. Chim. Acta*, **2012**, *95*, 43-51; b) T. Hayashi, T. Urushima, S. Aratake, T. Okano, K. Obi, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 21-24; c) Y.-C. Teo, J.-J. Lau, M.-C. Wu *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 186-190; d) M. Amedjkouh, M. Brandberg, *Chem. Commun.* **2008**, 3043-3045; e) L. Cheng, X. Wu, Y. Lu, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1018-1020.

1.2.3.2 Organocatálisis no covalente.

1.2.3.2.1 Organocatálisis por ácidos de Brønsted.

El potencial de los ácidos de Brønsted orgánicos quirales ha sido estudiado con intensidad en las últimas décadas, principalmente los ácidos fosfóricos derivados de binaftoles quirales los cuales han demostrado ser catalizadores eficientes y altamente enantioselectivos.⁵⁹

En el año 2010, Rueping y colaboradores publicaron la primera hidrogenación asimétrica enantioselectiva catalizada por ácidos de Brønsted en medio acuoso.⁶⁰ La reacción utiliza quinolinas **33** como sustrato, di-tert-butil-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato (**34**) como dador de hidruro, el ácido fosfórico quiral **35** como catalizador y una disolución saturada de NaCl a 50°C como medio de reacción para dar la correspondiente tetrahidroquinolina **36** con buenos rendimientos y excelentes enantioselectividades (Esquema 15)



Esquema 15. Primera reacción organocatalítica no covalente en medio acuoso (Rueping y *col.* 2010).

Esta metodología cobra especial importancia por tratarse de la primera reacción organocatalítica con inducción asimétrica mediante interacciones no covalentes usando agua como medio de reacción. En este trabajo los autores postulan que, para que la reacción transcurra de manera enantioselectiva, el par iónico quiral formado por el

⁵⁹ Para una revisión del tema, ver: a) M. R. Monaco, G. Pupo, B. List, *Synlett*, **2016**, 27, 1027-1040; b) T. Akiyama, K. Mori, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9277-9306; c) D. Parmar, E. Sugiono, S. Raja, M. Rueping, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 9047-9153; d) M. Terada, *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15*, 2227-2256; e) M. Rueping, A. Kuenkel, I. Atodiresei, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4539-4549.

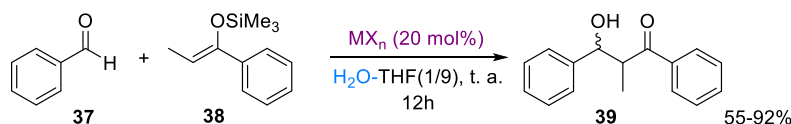
⁶⁰ M. Rueping, T. Theissmann, *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 473-476.

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57

catalizador y el sustrato **33** protonado debe estar unido por fuerzas coulombicas capaces de vencer las interacciones competitivas del agua.

1.2.3.2.2 Organocatálisis por interacciones de enlaces de hidrógeno.

La catálisis metálica ha sido uno de los tópicos de investigación más importantes de las últimas décadas, sobre todo debido a la amplia variedad de transformaciones químicas asimétricas que se han logrado con ella. Sin embargo, uno de los inconvenientes de la catálisis por ácidos de Lewis metálicos es que presentan un número de ciclos catalíticos corto, ya que se unen fuertemente a los centros básicos del producto dando inhibición del ciclo catalítico.⁶¹ Es preciso mencionar que en los últimos años se ha progresado mucho en esta dirección con el uso de ácidos de Lewis débiles.⁶² Un ejemplo de ello son los lantánidos, capaces de catalizar reacciones incluso en agua (Esquema 16).⁶³



$\text{MX}_n = \text{Sc}(\text{ClO}_4)_3, \text{Fe}(\text{ClO}_4)_3, \text{Cu}(\text{ClO}_4)_3, \text{Zn}(\text{ClO}_4)_3, \text{Y}(\text{ClO}_4)_3, \text{Cd}(\text{ClO}_4)_3, \text{Pb}(\text{ClO}_4)_3, \text{La}(\text{ClO}_4)_3, \text{Ce}(\text{OTf})_3, \text{Pr}(\text{OTf})_3, \text{Nd}(\text{OTf})_3, \text{Sm}(\text{OTf})_3, \text{Eu}(\text{OTf})_3, \text{Gd}(\text{OTf})_3, \text{Tb}(\text{OTf})_3, \text{Dy}(\text{OTf})_3, \text{Ho}(\text{OTf})_3, \text{Er}(\text{OTf})_3, \text{Tm}(\text{OTf})_3, \text{Yb}(\text{OTf})_3, \text{Yb}(\text{ClO}_4)_3, \text{YbCl}_3, \text{Lu}(\text{OTf})_3$

Esquema 16. Ejemplo de catálisis por ácidos de Lewis metálicos en medio acuoso.

La naturaleza no emplea ácidos de Lewis fuertes ya que aparentemente no necesita grandes entalpías de enlace para catalizar sus reacciones. De hecho, los sistemas catalíticos de la naturaleza son sofisticados (enzimas, ribonucleasas, anticuerpos...) y normalmente emplean metales blandos (zinc o cobre).⁵⁹

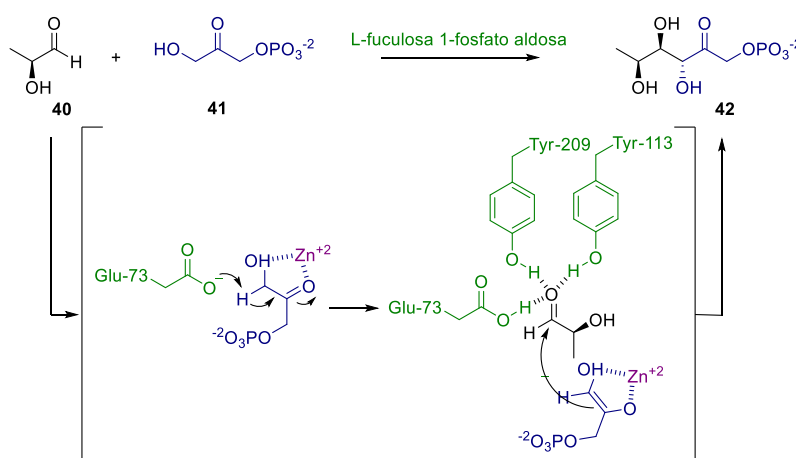
Por otro lado, los enlaces de hidrógeno son los responsables de muchas de las estructuras que nos rodean, de las propiedades anómalas del agua, del plegamiento de las proteínas, de la unión de los pares de bases del ADN o de las interacciones ligando-receptor biológico.

⁶¹ P. R. Schreiner, *Chem. Soc. Rev.* **2003**, 32, 289-296.

⁶² S. Otto, F. Bertocin, J. B. F. N. Engberts, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 7702-7707.

⁶³ a) S. Kobayashi, C. Owaga, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 5954-5960; b) S. Kobayashi, K. Manabe, *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 209-217; c) S. Kobayashi, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 15-27; d) S. Kobayashi, S. Nagayama, T. Busujima, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 8287-8288.

La naturaleza siempre nos ha provisto de modelos a imitar. Por ejemplo, algunas enzimas, entre las que se encuentran las aldolasas tipo II, catalizan reacciones de manera altamente enantioselectivas empleando enlaces de hidrógeno para producir la activación electrofílica del sustrato. La L-fuculosa-1-fosfato-aldolasa (aldolasa tipo II) cataliza de manera estereoselectiva la reacción aldólica entre la dihidroxiacetona fosfato (DHAP) (**41**) y el L-lactaldehído (**40**) (Esquema 17). Esta enzima genera un enolato en condiciones suaves usando un cofactor de zinc para coordinar la hidroxiacetona fosfato (**41**), activarla y facilitar su deprotonación por el grupo carboxilato del residuo Glu-73. Posteriormente, la Tyr-113, Tyr-209 y el Glu-73 orientan y activan al L-lactaldehído (**40**) por medio de enlaces de hidrógeno.⁶⁴ De esta manera se consigue un estado de transición altamente ordenado que explica la altísima estereoselectividad en la adición del enolato.



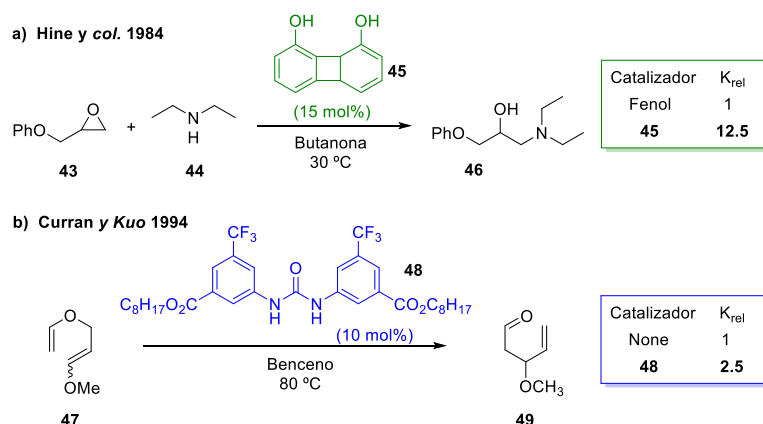
Esquema 17. Mecanismo de reacción de la L-fuculosa-1-fosfato-aldolasa (Jacobsen y col. 2006).

Recientemente los químicos orgánicos se han percatado del inmenso potencial que tienen las moléculas orgánicas pequeñas con grupos donantes de enlaces de hidrógeno en síntesis enantioselectiva. Los pioneros en activación electrofílica usando moléculas orgánicas pequeñas con grupos donantes de enlaces de hidrógeno fueron Hine y colaboradores en 1984.⁶⁵ Estos autores demostraron que tanto el fenol como el 1,8-

⁶⁴ M. S. Taylor, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1520-1543.

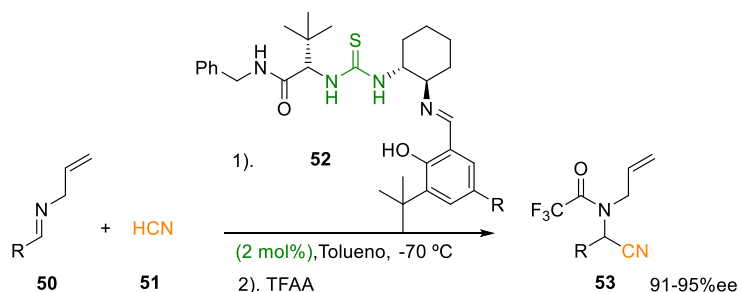
⁶⁵ a) J. Hine, S. Hahn, D. E. Miles, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 577-584; b) J. Hine, S.-M. Linden, V. M. Kanagasabapathy, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1082-1083; c) J. Hine, S. Hahn, D. E. Miles, K. Ahn, K. J. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5092-5096; d) J. Hine, S.-M. Linden, V. M. Kanagasabapathy, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5096-5099; e) J. Hine, K. Ahn, J. C. Gallucci, S.-M. Linden, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7980-7981

bifenilenediol (**45**) eran capaces de catalizar la adición de dietilamina (**44**) a 2-(fenoximetil) oxirano (**43**) (Esquema 18a).



Esquema 18. a) Primer ejemplo de organocatálisis por enlaces de hidrógeno. b) Primer ejemplo de catálisis usando una urea como motivo funcional.

En 1994, Curran y Kuo⁶⁶ publicaron el primer trabajo que ponía de manifiesto que las ureas **48** eran catalizadores eficientes y capaces de acelerar el reagrupamiento de Claisen de los éteres alílicos vinílicos **47** (Esquema 18b). Probablemente inspirados por los estudios de Curran, en 1998 Sigman y Jacobsen descubrieron que la tiourea **52** catalizaba la hidrocianación de iminas **50** con buena enantioselectividad (Esquema 19)⁶⁷



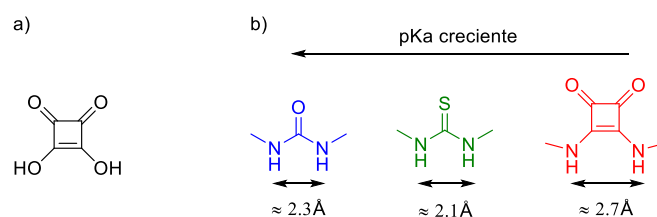
Esquema 19. Hidrocianación asimétrica de iminas asistida por organocatálisis por enlaces de hidrógeno (Sigman y Jacobsen 1998).

⁶⁶ a) Curran, D. P.; Kuo, L. H. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3259. (b) Curran, D. P.; Kuo, L. H. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6647. Schreiner y Wittkopp mostraron una tiourea relacionada que catalizaba la cicloadición de Diels- Alder: (c) Schreiner, P.R.; Wittkopp, A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 217. (d) Wittkopp, A.; Schreiner, P. R. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 407.

⁶⁷ M. S. Sigman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901-4902.

En la última década se han desarrollado la inmensa mayoría de los catalizadores que catalizan a través de la formación de enlaces de hidrógeno. Hoy en día disponemos de varias funcionalidades que se han revelado como estructuras privilegiadas en catálisis por enlaces de hidrógeno, como son las ureas, tioureas, iones guanidinio, iones amidinio y escuaramidas. Sin duda, las funcionalidades más usadas en síntesis asimétrica son las ureas/tioureas⁶⁸ y las escuaramidas.⁶⁹ Ello se debe tanto a su capacidad para reconocer/activar grupos polares y aniones con diferentes topologías, como a su excelente estabilidad y rigidez conformacional. Además, son fácilmente modificables (disponemos de una gran batería de aminas quirales naturales y sintéticas), transfieren eficientemente la información estereoquímica y son compatibles con bases de Lewis, lo que permite desarrollar catalizadores bifuncionales de mayor complejidad.

Las escuaramidas son derivados del ácido escuárico (Esquema 20a), el cuál fue sintetizado por primera vez por Cohen y colaboradores en 1966.⁷⁰ Sin embargo, el primer uso de escuaramidas en síntesis asimétrica fue descrito por Xie y colaboradores en 2005.⁷¹ El descubrimiento de las escuaramidas como un nuevo motivo de reconocimiento molecular ha enriquecido la organocatálisis asimétrica. Las diferencias fundamentales entre ureas/tioureas y escuaramidas son: 1) su capacidad para reconocer aniones y cationes; 2) la rigidez; 3) la distancia entre los enlaces de hidrógeno (Esquema 20b); 4) el ángulo de los enlaces de hidrógeno y 5) el pKa.^{68b}



Esquema 20. a) Ácido escuárico. b) Distancia entre los átomos de hidrógeno.

La catálisis asimétrica en agua se ha convertido en una de las áreas más interesantes y novedosas de la catálisis orgánica. Particularmente prometedor es el uso de

⁶⁸ a) Z. Zhang, P. R. Schreiner, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 1187-1198; b) S. J. Connon, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 5418-5427.

⁶⁹ a) R. I. Storer, C. Aciro, L. H. Jones, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 2330-2346; b) J. Alemán, A. Parra, H. Jiang, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 6890-6899.

⁷⁰ S. Cohen, S. G. Cohen, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 1533-1536.

⁷¹ H. H. Zou, J. Hu, J. Zhang, J. S. You, D. Ma, D. Lü, H. Xie, *J. Mol. Catal. A.* **2005**, 242, 57-61.

aminoácidos y sus derivados en la catálisis asimétrica en medios acuosos.^{54a,72} Sin embargo, a pesar de que la organocatálisis asimétrica asistida por moléculas dadoras de enlaces de hidrógeno ha alcanzado cierto nivel de sofisticación, hay muy pocas reacciones enantioselectivas catalizadas por moléculas donantes de enlaces de hidrógeno en medio acuoso.⁷³

Los pioneros en organocatálisis mediada por interacciones de enlaces de hidrógeno en agua fueron Schreiner y colaboradores, quienes en 2006 publicaron la apertura de los epóxidos **54** y **55** con varios nucleófilos, catalizada por la tiourea simétrica **56** (Esquema 21).⁷⁴ Como ya hemos visto, los solutos orgánicos evitan mezclarse con el agua, ya que esto conduce a un aumento del orden de la estructura de las moléculas de agua adyacentes al soluto y por tanto, a una pérdida importante de entropía. El agua evita esta situación induciendo a los solutos hidrofóbicos a unirse para minimizar la superficie expuesta al agua. Este fenómeno, conocido como hidratación hidrofóbica, es el responsable de la aceleración de muchas reacciones en agua. A la hora de hacer catálisis en agua, hay dos aspectos importantes a tener en cuenta: la aptitud del catalizador para tolerar el agua y su capacidad para permanecer activo en medio acuoso. En lo que se refiere a organocatálisis no covalente en agua y en concreto a la catálisis por enlaces de hidrógeno, se consideraba que no era posible llevar a cabo este tipo de catálisis en agua ya que la propia agua se comporta como un excelente donador/aceptor de enlaces de hidrógeno. Sin embargo, el agua no solo establece enlaces de hidrógeno más fuertes consigo misma que con otras moléculas, sino que además se coordina débilmente con algunas moléculas orgánicas, lo que explica por qué las moléculas de agua son fácilmente desplazadas por otras moléculas de agua del interior de un receptor.⁷⁵ En este trabajo los autores compararon los resultados obtenidos cuando las reacciones se llevaron a cabo en agua y en diclorometano. Las aceleraciones relativas de la reacción en agua con respecto a la reacción en diclorometano fueron superiores a 200 veces superiores (2 órdenes de magnitud).

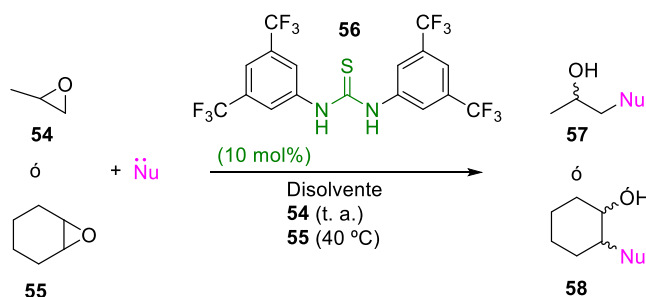
⁷² J. Paradowsca, M. Stodulski, J. Mlynarski, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4288-4297.

⁷³ a) N. Dong, Z.-P. Zhang, X.-S. Xue, X. Li, J.-P. Cheng, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 1460-1464; b) H. Y. Bae, C. E. Song, *ACS Catal.* **2015**, *5*, 3613-3619; c) F. Cruz-Acosta, P. de Armas, F. García-Tellado, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 16550-16554; d) H. Y. Bae, S. Some, J. S. Oh, Y. S. Lee, C. E. Song, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 9621-9623.

⁷⁴ C. M. Kleiner, P. R. Schreiner, *Chem. Commun.* **2006**, 4315-4317.

⁷⁵ a) A. Biela, N. N. Nasief, M. Betz, A. Heine, D. Hangauer, G. Klebe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1822-1828; b) N. H. H. Phuong, R. R. Walvoord, M. C. Kozlowski, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15621-15623; c) G. Hummer, *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 906-907.

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57



Esquema 21. Primera organocatálisis asistida por interacciones de enlaces de hidrógeno en agua (Schreiner y col. 2006).

También constataron que la reacción era mucho más eficiente en agua que en diclorometano. Mientras los rendimientos en diclorometano eran dispersos, los obtenidos en agua iban de buenos a excelentes (Tabla 3). Particularmente interesante fue el hecho de que los efectos del catalizador fueron especialmente notables con los nucleófilos más impedidos. Los experimentos en agua deuterada mostraron que en este medio los rendimientos decrecían entre un 20-40%.

Tabla 3. Eficiencia química en la apertura de epóxidos en diclorometano y en agua en presencia y ausencia de catalizador en cada caso.

Entrada	Oxirano	Nu	Rendimiento (%)			
			DCM No cat.	DCM Cat.	H ₂ O No cat.	H ₂ O Cat.
1	±50	<i>t</i> -BuNH ₂	<0.5	37	29	94
2	±50	<i>n</i> -Bu ₂ NH	17	70	73	90
3	±50	<i>n</i> -Pr ₂ NH	36	48	30	91
4	±50	<i>i</i> -Pr ₂ NH	<1	47	30	64
5	±50	(C ₃ H ₅) ₂ NH	63	85	78	87
6	±50	Morfolina	52	62	25	83
7	±50	Piperidina	45	57	83	87
8	±50	Pirrolidina	63	85	82	90
9	51	<i>t</i> -BuNH ₂	9	27	89	95
10	51	<i>n</i> -Bu ₂ NH	<0.5	14	59	68
11	51	<i>i</i> -Pr ₂ NH	<1	10	11	62
12	51	(C ₃ H ₅) ₂ NH	4	11	54	60
13	51	Morfolina	24	37	84	85
14	51	Piperidina	15	47	72	94
15	51	Pirrolidina	63	70	75	97

Además, respaldaron sus datos experimentales apoyándose en cálculos computacionales DFT, los cuales mostraron que:

1. La energía de disociación del complejo tiourea-epóxido ($D_0 = 7.0$ Kcal/mol) es superior a la del complejo tiourea-agua ($D_0 = 6.0$ Kcal/mol) (Figura 8a).

2. El estado de transición en diclorometano ($\Delta G^\ddagger = 17.0$ Kcal/mol) presenta mayor energía que el estado de transición en agua ($\Delta G^\ddagger = 16.2$ Kcal/mol) (Figura 8b).

Schreiner y colaboradores concluyeron que los efectos de aceleración producidos por el agua y el organocatalizador son aditivos. Por otro lado, señalaron que este efecto de “amplificación hidrofóbica” solo había sido descrito antes en enzimas, tales como las epóxido hidrolasas.

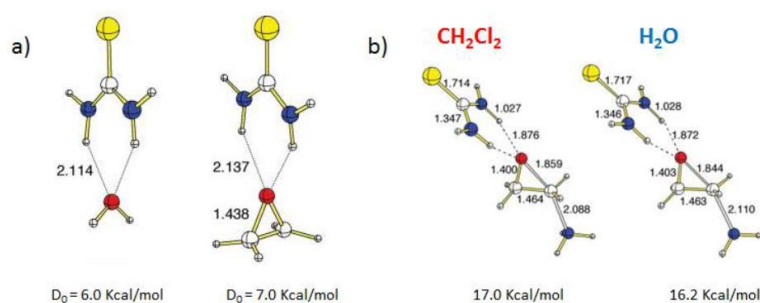


Figura 8. a) Energías de disociación del complejo tiourea-agua y tiourea-epóxido. b) Energía de transición del complejo tiourea-agua en diclorometano y agua.

1.3 Reacciones multicomponente en agua.

Las reacciones multicomponente son procesos en los que participan tres o más componentes que interactúan de tal manera, que cada nueva funcionalización que se crea es obtenida a partir de la funcionalización generada en la reacción anterior. La reacción generados más de dos nuevos enlaces, sin aislar ningún intermedio, ni cambiar las condiciones de reacción.⁷⁶

En general, lo que hace que las reacciones multicomponente sean procesos químicos muy apreciados es la alta eficiencia química que llevan asociada.⁷⁷ Algunas características importantes de este tipo de reacciones son:

- La selectividad (quimio-, regio-, diastereo-, enantio-).

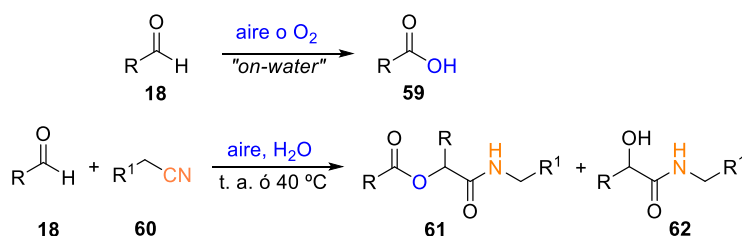
⁷⁶ A. Dömling, W. Wang, K. Wang, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3083-3135.

⁷⁷ A. J. Von Wangelin, H. Neuman, D. Gördes, S. Klaus, D. Strübing, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4286-4294.

- Economía de átomo (número de átomos de los reactivos que se incorporan al producto final).
- El ahorro que suponen en términos de reactivos, tiempo de trabajo y energía.
- Son procesos asociados con la química sostenible ya que se minimiza la producción de residuos.
- Se trata de una química orientada a la diversidad puesto que nos permite acceder a una gran variedad de estructuras.
- Se genera complejidad estructural porque se forman varios enlaces en un único paso de reacción.

Hasta ahora, son muy pocas las reacciones multicomponente publicadas en la literatura que se han llevado a cabo en medio acuoso.⁷⁸ En el año 2004, Pirrung y col.⁷⁹ demostraron que la reacción de Passerini se acelera cuando se lleva a cabo en medio acuoso, mientras que cuando se hacen en disolventes orgánicos requieren presión, son más lentas y con rendimientos menores; en algunos casos, incluso no ocurre la reacción.

Más recientemente, Vigalok y Shapiro⁸⁰ han descrito un procedimiento general para oxidar aldehídos **18** a ácidos carboxílicos **59** “sobre agua”, que puede ser acoplado a una reacción multicomponente tipo Passerini, y que transcurre tanto en solución acuosa homogénea (condiciones en agua) como en forma de suspensión acuosa (condiciones “sobre agua”). Las condiciones de reacción de este proceso multicomponente tipo Passerini se indican en el Esquema 22.



Esquema 22. Reacción tipo Passerini con generación *in situ* del ácido carboxílico (Vigalok y Shapiro 2008).

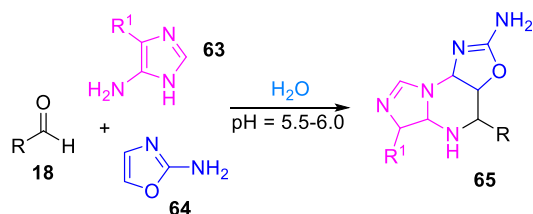
⁷⁸ R. N. Butler, A. G. Coyne, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 6302-6337.

⁷⁹ Pirrung, M. C.; Sarma, K. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 444-445.

⁸⁰ Shapiro, N.; Vigalok, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2849-2894.

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57

En 2010, Powner y colaboradores⁸¹ describieron una reacción multicomponente quimioselectiva que opera en agua y que nos permite acceder a precursores de purina **65**. Se trata de una reacción dependiente del pH y que usa como reactivos de partida 2-aminoxazol (**64**), un 5-aminoimidazol sustituido **63** y un aldehído **18** (Esquema 23).



Esquema 23. Multicomponente quimioselectiva de Powner y colaboradores (2010).

⁸¹ Powner, M. W.; Sutherland, J. D.; Szostak, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 16677-16688.

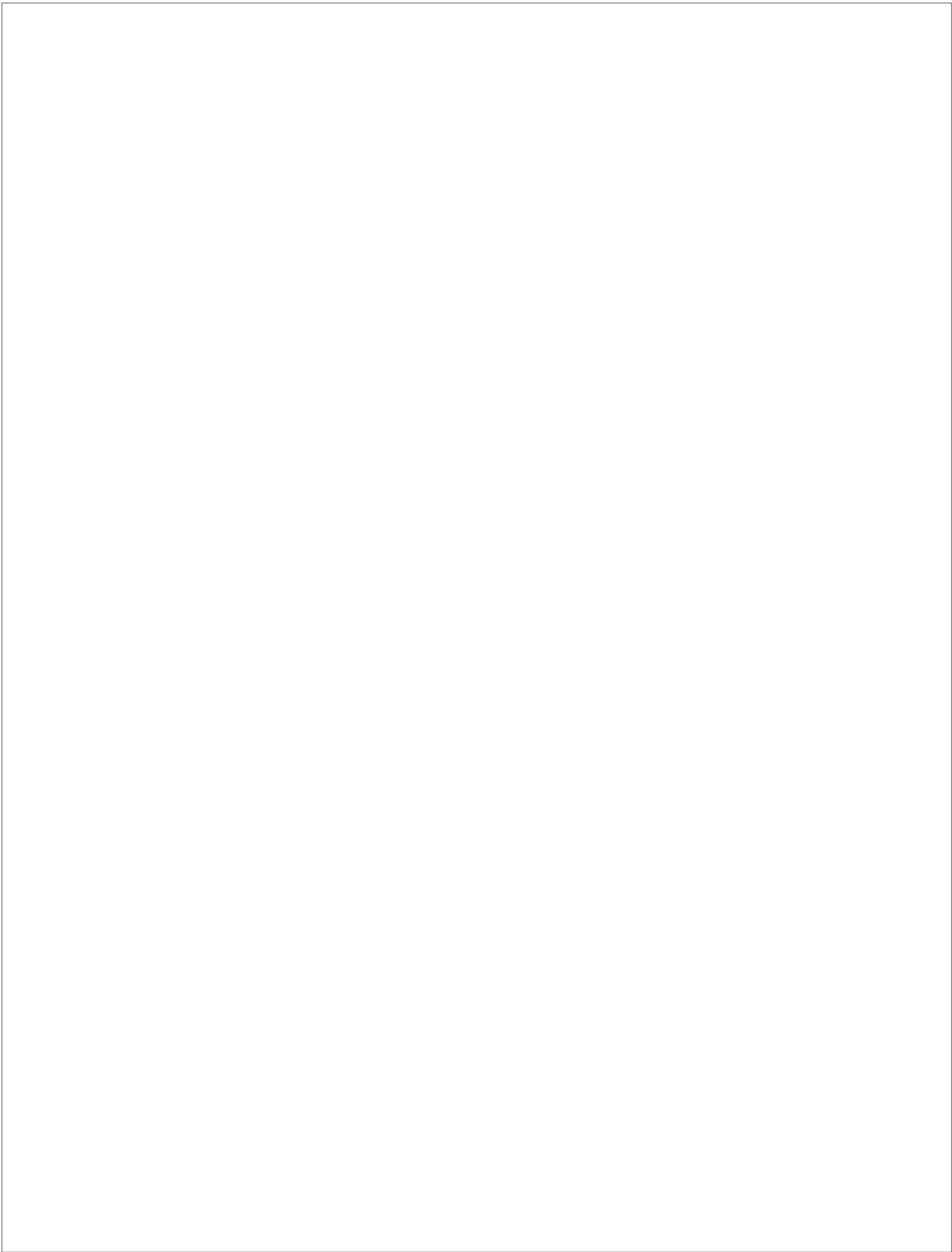
OBJETIVOS

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivos Generales.

El objetivo general de esta tesis doctoral es el desarrollo de nuevas metodologías sintéticas organocatalíticas y compatibles con la presencia de agua (sostenibilidad, química verde), que sean competitivas (eficientes), instrumentalmente simples (económicas) y productivas (escalables) para la construcción eficiente de quimiotipos de interés químico-farmacológico y de nuevas entidades químicas (NEQs).

2.2. Objetivos Específicos.

1) Como primer objetivo específico intentaremos llevar a cabo el diseño, desarrollo e implementación de la versión asimétrica de nuestro modelo multicomponente de la reacción de Strecker en condiciones “on water”.

2) Como segundo objetivo específico pretendemos el diseño y desarrollo de un nuevo modelo multicomponente, organocatalítico y compatible con la presencia de agua, para la construcción de unidades altamente funcionalizadas de γ -nitroalcanoato de alquilo que nos sirvan de precursores sintéticos de estructuras más complejas.

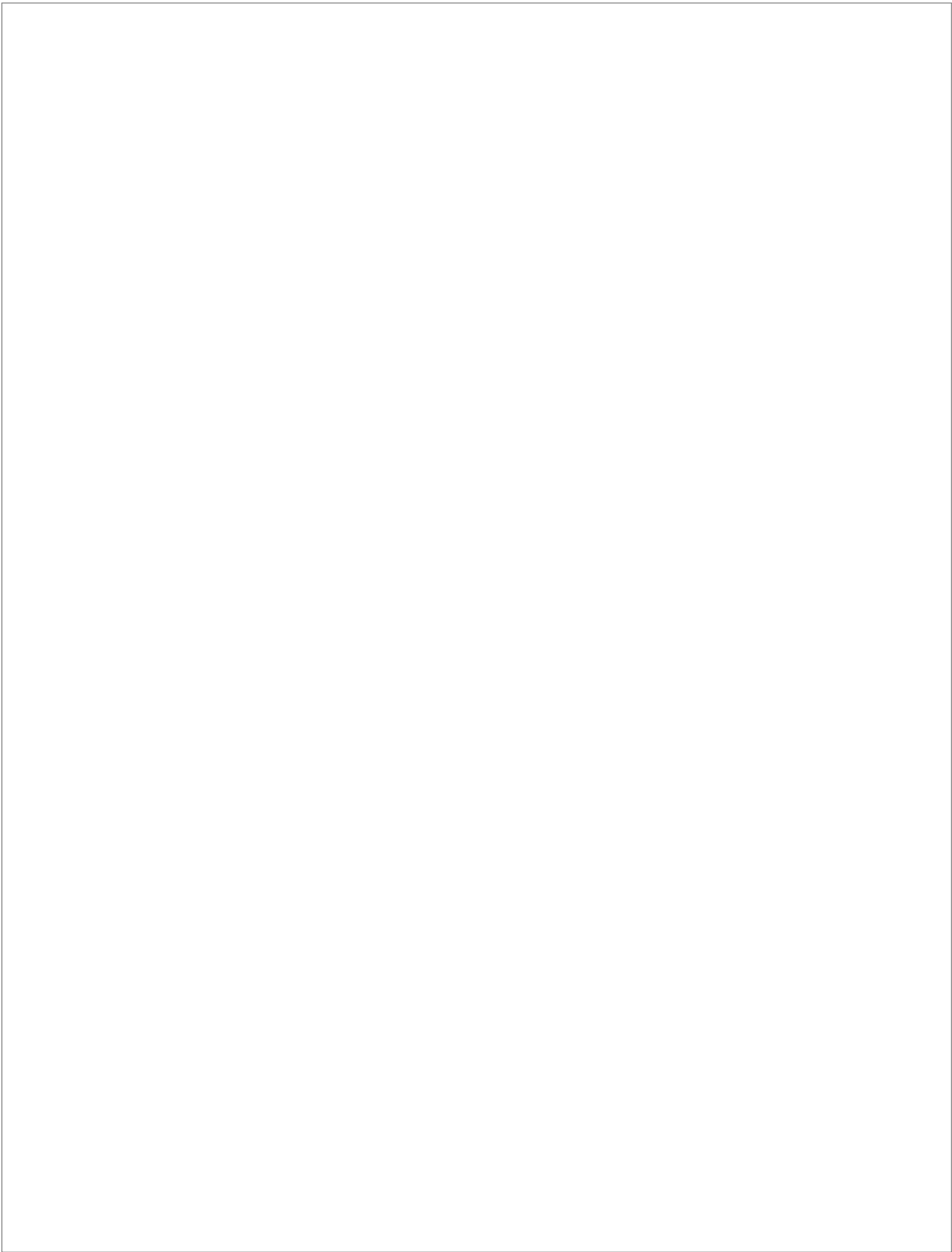
3) En el tercero de los objetivos específicos nos planteamos la síntesis de nuevas amidinas cíclicas de diversidad estructural, susceptibles de ser derivatizadas.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por:	Fecha:
MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57

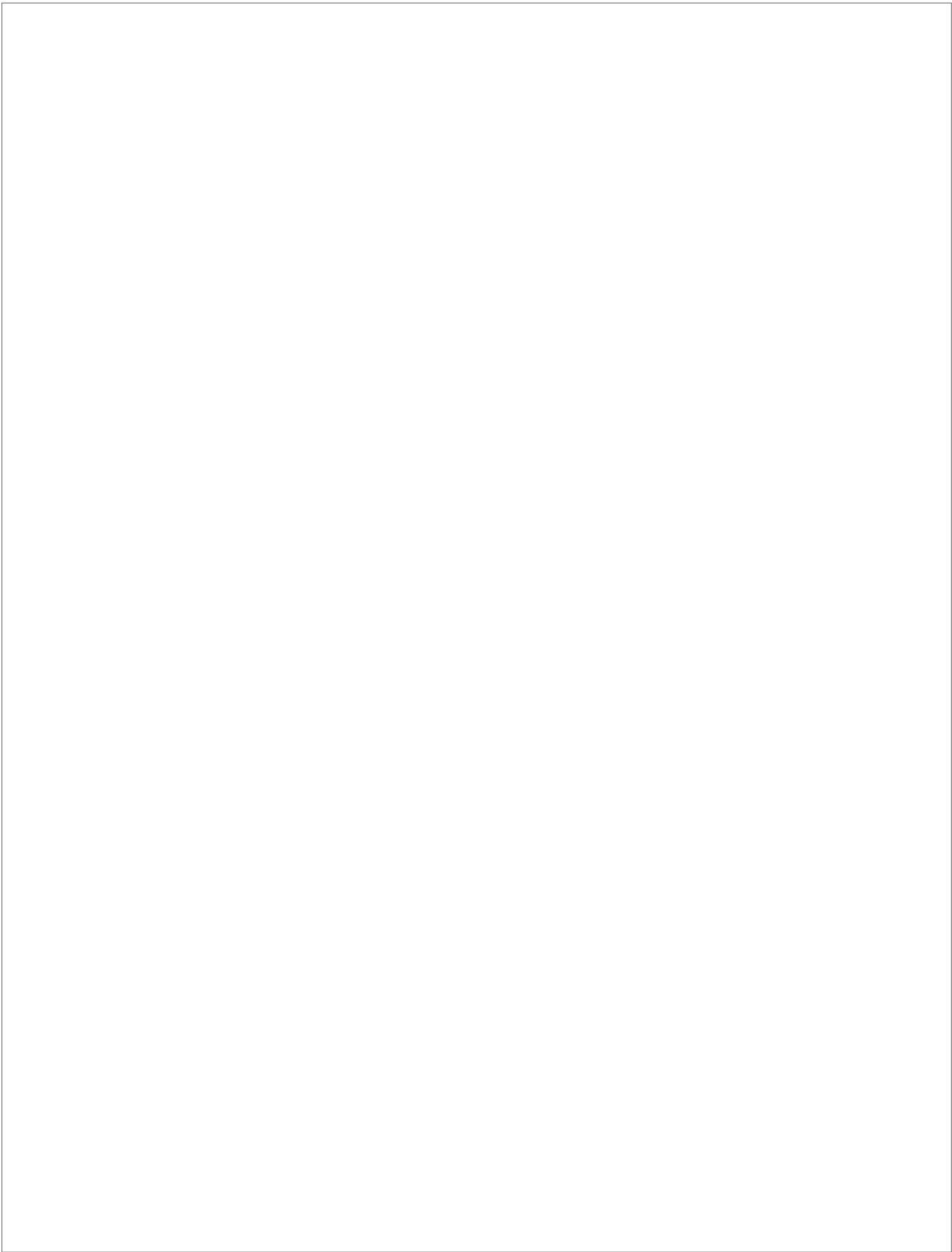
REACCIÓN DE STRECKER

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57

3. REACCIÓN DE STRECKER

3.1. Introducción.

3.1.1. Propiedades generales.

Los derivados α -aminonitrilos juegan un papel importante en química orgánica. Debido a su naturaleza bifuncional, son intermedios versátiles para la síntesis de productos naturales y productos bioactivos,⁸² además de que pueden emplearse como precursores de α -aminoácidos naturales, no naturales y derivados.⁸³

Los aminoácidos (AAs) se encuentran entre las moléculas más importantes de la naturaleza, por lo que son de gran interés en diversas áreas de la ciencia, entre las que cabe destacar la química, la biología y la medicina. Se encuentran en productos naturales tales como los antibióticos bacitracina y vancomicina y en péptidos como la insulina; son piezas esenciales en la química médica moderna y su uso cada vez más prominente en el diseño de nuevos fármacos, se debe a tres aspectos fundamentales: la búsqueda de la tridimensionalidad, la creciente aceptación de péptidos y péptidos modificados como fármacos y la mayor disponibilidad y facilidad de síntesis de una amplia gama de AAs con diversidad estructural.⁸⁴ Desde el punto de vista bioquímico, los AAs no solo son los componentes principales de las proteínas, sino que actúan como mediadores en el metabolismo del nitrógeno y, además, son las materias primas usadas por los seres vivos para construir metabolitos primarios y secundarios de vital importancia biológica.⁸⁵

Los α -aminoácidos juegan un papel significativo en el área de la investigación de péptidos, resultando especialmente interesante la obtención de α -aminoácidos no naturales, ya que constituyen los bloques de construcción para la síntesis de proteínas y péptidos no naturales, utilizados en biomedicina (química médica) para limitar la flexibilidad conformacional, mejorar la estabilidad enzimática, la farmacodinámica y la biodisponibilidad.⁸⁶ Por otra parte, además de ser ampliamente utilizados en la

⁸² Para una revisión general de la química de los α -aminonitrilos, ver: a) T. Opatz, *Synthesis* **2009**, *12*, 1941-1959; b) D. Enders, J. Shilvock, *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 359-373.

⁸³ Para una revisión general en síntesis de α -aminoácidos, ver: a) C. Nájera, J. M. Sansano, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4584-4671; b) A. Perdih, M. S. Dolenc, *Curr. Org. Chem.* **2007**, *11*, 801-802.

⁸⁴ Para una revisión reciente de la importancia de los aminoácidos en química médica, ver: a) M. A. T. Blaskovich, *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 10807-10836; b) P. Conti, L. Tamborini, A. Pinto, A. Blondel, P. Minoprio, A. Mozzarelli, C. De Micheli, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6919-6946.

⁸⁵ Y. Izumi, I. Chibata, T. Itoh, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 176-183.

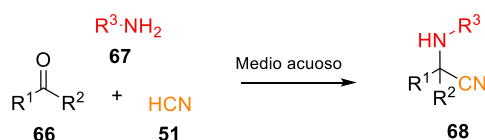
⁸⁶ a) C. T. Walsh, R. V. O'Brien, C. Khosla, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7098-712; b) W. H. Zhang, G. Otting, C. J. Jackson, *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2013**, *23*, 581-587; c) T. J. Magliery, *Med. Chem. Rev. Online* **2005**, *2*, 303-323.

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57

elaboración de péptidos y proteínas, tienen otras muchas aplicaciones, tales como, aditivos alimenticios, insecticidas, fármacos, en el diseño de ligandos y como fuente de precursores quirales en síntesis orgánica.⁸⁷

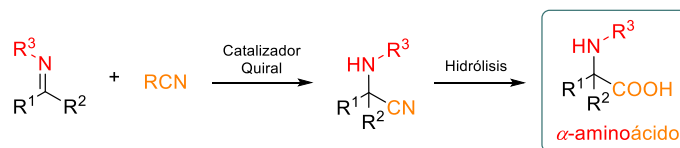
3.1.2. Síntesis de α -aminonitrilos: Reacción de Strecker.

Uno de los métodos más antiguos y útiles para acceder a derivados de α -aminonitrilos, y por consiguiente, a sus respectivos α -aminoácidos, es la reacción de Strecker, descrita por el químico alemán Adolph Strecker (1822-1871) en el año 1850.⁸⁸ Considerada como la primera reacción multicomponente reportada en la bibliografía, consiste en la reacción de tres componentes, un aldehído o cetona (**66**), una amina primaria (**67**) y una fuente de cianuro (**51**) para obtener el correspondiente α -aminonitrilo (**68**) (Esquema 24).



Esquema 24. Reacción clásica de Strecker (Adolph Strecker 1850).

La importancia de la reacción de Strecker radica en que supone uno de los métodos más generales, directos, simples y económicos para la síntesis asimétrica de α -aminoácidos naturales y no naturales mediante hidrólisis de α -aminonitrilos, tanto a escala de laboratorio como a escala industrial⁸⁹ (Esquema 25).



Esquema 25. Síntesis de α -aminoácidos vía la reacción de Strecker.

⁸⁷ Para una revisión general de aplicación de aminoácidos, ver: a) H. Brückner, N. Fujii, Eds. *D-Amino Acids in Chemistry, Life Sciences, and Biotechnology*; John Wiley & Sons, Inc., Zürich, Switzerland, **2011**; b) V. A. Soloshonok, K. Izawa, Eds. *Asymmetric Synthesis and Application of R-Amino Acids, Vol. 1009*, American Chemical Society: Washington DC, **2009**; c) A. B. Hughes, Ed. *Amino Acids, Peptides and Proteins in Organic Chemistry, Vol. 5*, Wiley-VCH, Weinheim, **2009**; d) M. S. Sadovnikova, V. M. Belikov, *Russ. Chem. Rev.* **1978**, *47*, 199-212.

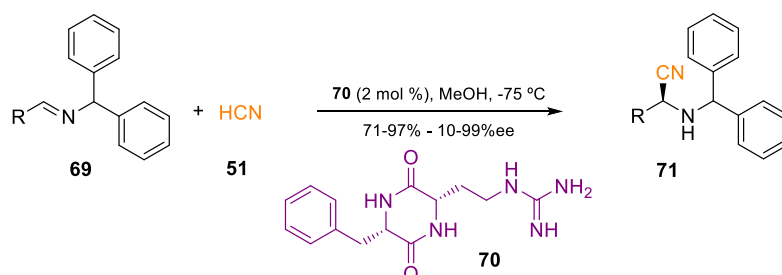
⁸⁸ A. Strecker, *Ann. Chem. Farm.* **1850**, *75*, 27-45.

⁸⁹ a) J. Martens, *ChemCatChem*, **2010**, *2*, 379-381; b) V. A. Soloshonok, A. E. Sorochinsky, *Synthesis* **2010**, *14*, 2319-2344.

3.1.3. Reacción de Strecker Asimétrica.

La reacción asimétrica de Strecker es un método simple y eficaz para la síntesis de precursores de α -aminoácidos enantioméricamente puros, ácidos nucleicos, diversos heterociclos que contienen nitrógeno y productos farmacéuticos. Y por ello, ha despertado un gran interés en el campo de la síntesis asimétrica; así pues, durante las últimas décadas la reacción de Strecker asimétrica, en particular su versión catalítica, ha experimentado una rápida evolución, consiguiendo grandes avances en la hidrocianación asimétrica de iminas, lográndose desarrollar métodos asimétricos altamente eficientes, tanto organometálicos como organocatalíticos, con excelentes enantioselectividades, baja carga de catalizador y nuevas fuentes de cianuro.⁹⁰

La primera versión asimétrica catalítica de la reacción de Strecker fue descrita por el grupo de Lipton y colaboradores⁹¹ en el año 1996. En ella, los autores emplearon el dipéptido cíclico de guanidina **70**, previamente utilizado de forma eficiente en la hidrocianación de aldehídos,⁹² para catalizar la reacción de las *N*-bencidriliminas (**69**) con ácido cianhídrico para dar lugar a los derivados *N*-bencidril- α -aminonitrilos **71**, con excelentes excesos enantioméricos para los derivados de aldehídos aromáticos, pero prácticamente nulos para los derivados de aldehídos alifáticos (Esquema 26).



Esquema 26. Primera reacción de Strecker asimétrica catalítica (Lipton y col. 1996).

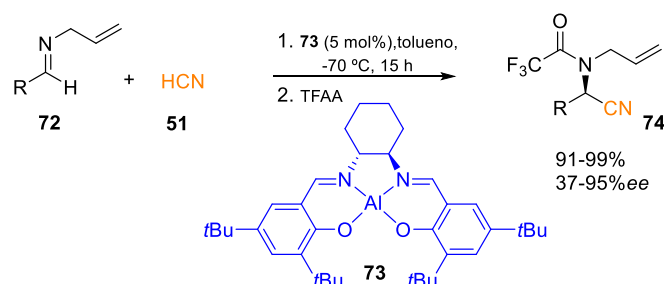
⁹⁰ a) Para una revisión reciente de la reacción de Strecker asimétrica, ver: X. H. Cai, B. Xie, *ARKIVOC*, **2014**, *1*, 205-248 y referencias citadas ahí; b) J. Wang, X. Liu, X. Feng, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6947-6983; c) P. Merino, E. Marqués-López, T. Tejero, R. P. Herrera, *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 1219-1234; d) S. J. Connon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1176-1178; e) C. Spino, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1764-1766; f) H. Gröger, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2795-2827; g) L. Yet, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 875-877.

⁹¹ M. S. Iyer, K. M. Gigstad, N. D. Namdev, M. Lipton, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4910-491

⁹² a) H. Danda, H. Nishikawa, K. Otaka, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6740-67041; b) K. Tanaka, A. Mori, S. Inoue, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 181-185; c) J. Oku, S. Inoue, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 229-230

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57

Posteriormente, aunque se conocía que los complejos metálicos quirales actuaban como catalizadores versátiles en una amplia gama de reacciones, no fue hasta 1998 que Sigman y Jacobsen publicaron el primer ejemplo de catálisis asimétrica organometálica para una reacción tipo Strecker,⁹³ para ello emplearon un complejo quiral tipo salen de aluminio (III) (**73**) (Esquema 27), como catalizador de la reacción de *N*-aliliminas **72** con ácido cianhídrico, obteniendo los productos **74** (aislados como trifluoroacetamidas) con muy buenos rendimientos y excesos enantioméricos de moderados a excelentes.



Esquema 25. Reacción de Strecker asimétrica organometálica (Sigman y Jacobsen 1998).

En la última década han aparecido en la bibliografía científica una amplia variedad de reacciones de Strecker catalíticas asimétricas, tanto en versión organometálica como organocatalítica.⁹⁰ Durante estos años se han logrado desarrollar catalizadores que permiten obtener α -aminonitrilos, y por consiguiente, α -aminoácidos, con excelentes rendimientos y excesos enantioméricos, utilizando aldehídos como sustratos de partida. Éstos abarcan un amplio espectro, que va desde el uso de catalizadores tipo complejos metálicos quirales de aluminio,⁹⁴ titanio,⁹⁵ lantánidos,⁹⁶ vanadio,⁹⁷ magnesio,⁹⁸ y

⁹³M. S. Sigman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5315-5316.

Para una revisión de ejemplos más recientes, ver:

⁹⁴ a) P. Kaur, W. Wever, S. Pindi, R. Milles, P. Gu, M. Shi, G. G. Li, *Green Chem.* **2011**, *13*, 1288-1292; b) P. Kaur, S. Pindi, W. Wever, T. Rajale, G. G. Li, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4330-4332; c) P. Kaur, S. Pindi, W. Wever, T. Rajale, G. G. Li, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5144-5150.

⁹⁵ a) B. Ramalingam, A. M. Seayad, C. Li, M. Garland, K. Yoshinag, M. Wadamoto, T. Nagata, C. L. L. Chai, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2153-2158; b) V. Banphavichit, W. Mansawat, W. Bhanthumnavin, T. Vilaivan, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 5849-5854; c) S. Wünnemann, R. Fröhlich, D. Hoppe, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 684-692; d) S. H. Gou, X. Huang, X. H. Liu, X. M. Feng, J. Wang, X. L. Hu, J. Jiang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8468-8470.

⁹⁶ a) B. Karimi, A. Maleki, D. Elhamifar, J. H. Clark, A. J. S. Hunt, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 6947-6949; b) M. Hatano, Y. Hattori, Y. Furuya, K. Ishihara, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2321-2324; c) B. Karimi, A. Maleki, *A. Chem. Commun.* **2009**, *45*, 5180-5182.

⁹⁷ a) M. A. Esteves, B. Gigante, C. Santos, A. M. Guerreiro, C. Baleizão, *Catal. Today* **2013**, *65*, 218-219; b) N. H. Khan, S. Saravanan, R. I. Kureshy, S. H. R. Abdi, A. Sadhukhan, H.C. J. Bajaj, *Organometal. Chem.* **2010**, *695*, 1133-1137.

⁹⁸ T. Sakai, T. Soeta, K. Endo, S. Fujinami, Y. Ukaji, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2422-2425.

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57

rutenio,⁹⁹ organocatalizadores incorporando guanidinas,¹⁰⁰ alcaloides,¹⁰¹ aminoácidos,¹⁰² carbohidratos,¹⁰³ ureas y tioureas,¹⁰⁴ N-óxidos,¹⁰⁵ bisformamidas,¹⁰⁶ sales de amonio,¹⁰⁷ ácidos de Brønsted,¹⁰⁸ o catalizadores de transferencias de fase.¹⁰⁹ Sin embargo, hasta la fecha y a pesar de todos los avances conseguidos, el desarrollo de una síntesis asimétrica multicomponente, de α -aminonitrilos a partir de cetonas sigue siendo un desafío sintético importante. La escasez de metodologías generales y eficientes, probablemente se deba a que las cetoiminas, especies intermedias de la reacción, son bastante menos electrofílicas que las cetonas de partida.^{90d,e}

3.1.4. Fuente de Cianuro en la Reacción de Strecker.

Otro de los aspectos a considerar en la reacción de Strecker es la fuente de cianuro. Desde su descubrimiento en 1850,⁸⁸ se han descrito una gran variedad de condiciones de reacción utilizando diferentes dadores de cianuro,¹¹⁰ y en la mayoría de los casos, empleando cantidades estequiométricas (o exceso de equivalentes) de ellos

⁹⁹ a) T. Ohkuma, K. Nobuhito, *Synlett* **2012**, 23, 1865-1881; b) M. Uemura, N. Kurono, T. Ohkuma, *Org. Lett.* **2012**, 14, 882-885.

¹⁰⁰ a) A. Heydari, A. Arefi, S. Khaksar, R. K. Shiroodi, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, 271, 142-144.

¹⁰¹ a) A. Sadhukhan, S. Saravanan, N. H. Khan, R. I. Kureshy, S. H. R. Abdi, H. C. J. Bajaj, *Org. Chem.* **2012**, 77, 7076-7080; b) R. Reingruber, T. Baumann, S. Dahmen S. Bräse, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 1019-1024.

¹⁰² P. Kaur, S. Pindi, W. Wever, T. Rajale, G. Li, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 5144-5150.

¹⁰³ a) M. Negru, D. Schollmeyer, H. Kunz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 9339-9341; b) C. Becker, C. Hoben, H. Kunz, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 417-424; c) D. Wang, P. F. Zhang, B. Yu, *Helv. Chim. Acta* **2007**, 90, 938-943.

¹⁰⁴ a) N.-K. Li, Z.-M. Liu, X.-F. Huang, J.-X. Zhang, X. Chen, Y. Wang, X.-W. Wang, *RSC Adv.* **2013**, 3, 9154-9157; b) D. Wang, J. Y. Liang, J. C. Feng, K. R. Wang, Q. T. Sun, L. Zhao, D. Li, W. J. Yan, R. Wang, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 548-558; c) Y.-L. Liu, J. Zhou, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 4421-4423; d) Y.-D. Shao, S.-K. Tian, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 4899-4901; e) F.-G. Zhang, X.-Y. Zhu, S. Li, J. Nie, J.-A. Ma, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 11552-11554; f) S. J. Zuend, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 15358-15374; e) S. J. Zuend, M. P. Coughlin, M. P. Lalonde, E. N. Jacobsen, *Nature* **2009**, 461, 968-970.

¹⁰⁵ a) Y. Wen, B. Gao, Y. Fu, S. Dong, X. Liu, X. M. Feng, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 6789-6795; b) Z. Hou, J. Wang, X. Liu, X. M. Feng, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 4484-4486; c) J. L. Huang, X. H. Liu, Y. H. Wen, B. Qin, X. M. Feng, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 204-208.

¹⁰⁶ a) S. Saravanan, A. Sadhukhan, N. H. Khan, R. I. Kureshy, S. H. R. Abdi, H. C. Bajaj, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 4375-4384; b) Y. H. Wen, B. Gao, Y. Z. Fu, S. X. Dong, X. H. Liu, X. M. Feng, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 6789-6795; c) Y. H. Wen, Y. Xiong, L. Chang, J. L. Huang, X. H. Liu, X. M. Feng, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 7715-7719.

¹⁰⁷ a) E. Takahashi, H. Fujisawa, T. Yanai, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **2005**, 34, 604-605; b) J. Huang, E. Corey, *J. Org. Lett.* **2004**, 6, 5027-5029.

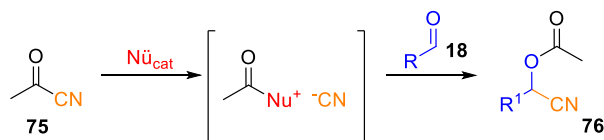
¹⁰⁸ a) G.-W. Zhang, D.-H. Zheng, J. Nie, T. Wang, J.-A. Ma, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 1399-1405; b) M. Rueping, E. Sugiono, C. Azap, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 2617-2619.

¹⁰⁹ a) H. Wang, K. Wang, Y. Ren, N. Li, B. Tang, G. Zhao, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, DOI: 10.1002/adsc.201700029; b) H. L. Yan, J. S. Oh, J.-W. Lee, C. E. Song, *Nat. Commun.* **2012**, 3, 1212-1218; c) T. Ooi, Y. Uematsu, J. Fujimoto, K. Fukumoto, K. Maruoka, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 1337-1340.

¹¹⁰ M. Shibasaki, M. Kanai, T. Mita, *The Catalytic Asymmetric Strecker Reaction, in Organic Reactions, Vol. 70*, (ed. L. Overman), Hoboken, NJ, **2008**, pp. 1-119.

Firmado por:	Fecha:
MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57

(trimetilsililcianuro, ácido cianhídrico o cianuro potásico). Estos reactivos son bastante tóxicos y requieren una manipulación cuidadosa. Una alternativa menos tóxica y más eficiente al trimetilsililcianuro son los cianuros de acilo,¹¹¹ que han encontrado una aplicación importante en la síntesis de cianhidrinas *O*-acetiladas y compuestos relacionados tal y como se muestra en el Esquema 28.¹¹²

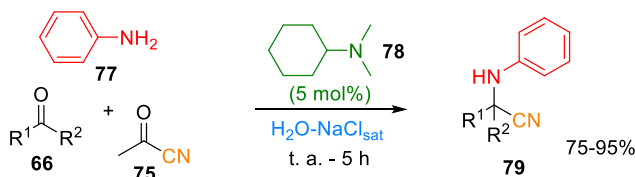


Esquema 28. Generación de cianuro vía catálisis nucleofílica usando cianuro de acetilo.

Así pues, en nuestro grupo de investigación se planteó el desarrollo de la reacción de Strecker en versión multicomponente, organocatalítica, general para aldehídos y cetonas, utilizando el cianuro de acetilo como generador de ion cianuro en condiciones compatibles con la presencia de agua y en formato escalable.

3.1.5. Reacción de Strecker en Agua.

En el año 2009 nuestro grupo de investigación logró diseñar y desarrollar el primer modelo organocatalítico robusto y general para la reacción de Strecker en agua (en adelante, S-3CR). El modelo emplea aldehídos y cetonas (**66**) como fuentes del compuesto carbonilo, anilina (**77**) como la amina primaria, cianuro de acetilo (**75**) como la fuente de cianuro y *N,N*-dimetilciclohexilamina (**78**) como el catalizador, para generar el correspondiente α -aminonitrilo (**79**) (Esquema 29).¹¹³



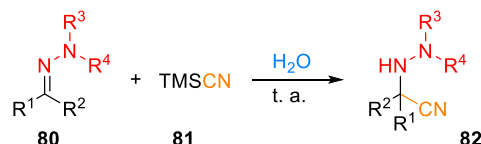
Esquema 29. Primera reacción tricompone de Strecker organocatalítica en agua (2009).

¹¹¹ S. Lundgren, E. Wingstrand, C. Moberg, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 364-372; (b) S. Hünig, R. Schaller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1982**, 21, 36-49.

¹¹² Para una revisión reciente, ver a) N. Kurono, T. Ohkuma, *ACS Catal.* **2016**, 6, 989-1023; b) C. S. Pan, B. List, *Chem. Asian J.* **2008**, 3, 430-437; c) W. Zhang, M. Shi, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 1671-1674; d) S. Lundgren, E. Wingstrand, M. Penhoat, C. Moberg, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 11592-11593.

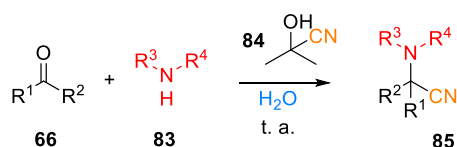
¹¹³ F. Cruz-Acosta, A. Santos-Expósito, P. de Armas, F. García-Tellado, *Chem. Commun.* **2009**, 6839-6841.

Aunque en la bibliografía científica se pueden encontrar descritas una gran cantidad de versiones de la reacción de Strecker, son muy pocos los ejemplos en medio acuoso y sólo nuestro modelo permite la formación catalítica de cianuro. Los primeros en desarrollar la reacción de Strecker en agua fueron Lassaletta y colaboradores¹¹⁴ en 2008. (Esquema 30). Se trata de una reacción de Strecker formal puesto que usan dialquilhidrazonas en lugar de iminas y es general para dialquilhidrazonas de aldehídos y cetonas (**80**). Sin embargo, esta metodología presenta algunas deficiencias: 1) no es catalítica, 2) se emplean hidrazonas preformadas lo que conlleva un paso previo de síntesis y 3) usan trimetilsililcianuro (**81**) como fuente de cianuro.



Esquema 30. Primera reacción de Strecker formal en agua (Lassaletta y *col.* 2008).

Posteriormente, el grupo de Galleti y colaboradores¹¹⁵ publica una versión multicomponente en agua de la reacción de Strecker (Esquema 31). Aunque la reacción es general para aldehídos y cetonas y admite tanto aminas primarias como secundarias, no es catalítica y emplea como fuente de cianuro la cianohidrina de la acetona (**84**). La reacción opera en agua a temperatura ambiente y resulta particularmente eficiente con aldehídos (alifáticos y aromáticos) y con cetonas cíclicas. En 2013, Galleti logra desarrollar la versión diastereoselectiva empleando aminas primarias y secundarias enantiopuras.¹¹⁶



Esquema 31. Reacción de Strecker en agua con cianohidrina de acetona (Galleti y *col.* 2011).

Tal y como se ha mencionado anteriormente, en la actualidad se dispone de una amplia gama de versiones asimétricas de la reacción de Strecker. Durante los últimos cuatro años se han reportado algunos avances interesantes que incluyen sistemas

¹¹⁴ E. Marquéz-López, R. P. Herrera, R. Fernández, J. M. Lassaletta, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3457-3460.

¹¹⁵ P. Galleti, M. Pori, G. Giacomini, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3896-3903.

¹¹⁶ M. Pori, P. Galleti, R. Soldati, G. Giacomini *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 1683-1695.

multicomponentes catalizados por nanocatalizadores híbridos,¹¹⁷ la adición multicomponente catalizada sobre cetonas,¹¹⁸ reacciones enantioselectivas sobre iminas, cetoiminas e hidrazonas catalizadas por organocatalizadores tipo tioureas y escuaramidas¹¹⁹ y por catalizadores de transferencia de fase.¹²⁰ Sin embargo, éstas presentan una limitada utilidad debido a los siguientes aspectos:

1. No son sistemas catalíticos generales y prácticos.
2. Por lo general se emplean fuentes de cianuro tóxicas (HCN, TMSCN, o la cianohidrina de acetona).
3. Los catalizadores son relativamente caros y complejos.
4. En muchos casos se observa la racemización de los α -aminoácidos quirales debido a que las metodologías descritas no emplean condiciones suaves que la eviten.
5. La inestabilidad y la dificultad de preparar y almacenar iminas, particularmente de la serie alifática, hacen que las versiones multicomponente de esta reacción cobren especial importancia.
6. Muchos de los métodos descritos no son generales para cetonas.
7. La gran mayoría de las metodologías descritas son difícilmente escalables.

Así pues, llegados a este punto e implementada nuestra versión catalítica y general S-3CR en agua, hemos visto que sigue habiendo un espacio disponible para abordar la versión asimétrica de nuestro modelo.

¹¹⁷ a) A. Maleki, R. F. Haji, M. Ghassrmi, H. Ghafari, *J. Chem. Sci.* **2017**, *129*, 457-462; b) S. Bagheri, M. A. Zolfigol, R. Schirhagl, M. Hasani, M. C. A. Stuart, A. Nagl, *Appl Organometal Chem.* **2017**, DOI: 10.1002/aoc.3883.

¹¹⁸ D. Reinares-Fisac, L. M. Aguirre-Díaz, M. Iglesias, N. Snejko, E. Gutiérrez-Puebla, M. A. Monge, F. Gándara, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 9089-9092.

¹¹⁹ a) S. Mahajan, P. Chauhan, U. Kaya, K. Deckers, K. Rissanen, D. Enders, *Chem. Comm.* DOI: 10.1039/c7cc02874a; b) H. Y. Wang, C. W. Zheng, Z. Chai, J. X. Zhang, G. Zhao, *Nat. Commun.* **2016**, *7*, 12720-12728; c) H.-X. He, D.-M. Du, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 6190-6199; d) A. Martínez-Muñoz, D. Monge, E. Martín-Zamora, E. Marqués-López, E. Álvarez, R. Fernández, J. M. Lassaletta, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 8247-8255; e) Y.-L. Liu, J. Zhou, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 4421-4423; f) H. Yan, J. S. Oh, J.-W. Lee, C. E. Song, *Nat. Commun.* **2012**, *3*, 1212-1218.

¹²⁰ H. Wang, K. Wang, Y. Ren, N. Li, Bo Tang, G. Zhao, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, DOI: 10.1002/adsc.201700029.

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57

3.2. Resultados y Discusión.

3.2.1. Aspectos Generales del Modelo Organocatalítico S-3CR en condiciones.¹¹³

El diseño de nuestro modelo organocatalítico S-3CR en condiciones “*on water*”, se fundamentó en las siguientes consideraciones:

- 1) Las moléculas de agua en la interfase orgánico-agua ofrecen una de enlaces de hidrógeno para su uso como activadores químicos y/o una fuente de H⁺ para catálisis ácida.
- 2) Las iminas y cetoimas (intermedios) deberían formar enlaces de hidrógeno más fuertes que los aldehídos y cetonas de partida con la red de enlaces de hidrógeno de la interfase; es decir, debería producirse una activación selectiva de las iminas y cetoimas.
- 3) La formación de iminas y cetoimas se cataliza mediante la formación de enlaces de hidrógeno (activación del grupo carbonilo).
- 3) La generación catalítica del ion cianuro, a partir del cianuro de acetilo y la base (catalizador), debería estar favorecida por la formación de enlaces de hidrógeno (activación del grupo carbonilo).

Así pues, establecida nuestra hipótesis se prosiguió con el desarrollo del modelo organocatalítico S-3CR en agua. Éste se llevó a cabo utilizando aldehídos y cetonas (**66**) como los compuestos carbonílicos, anilina (**77**) como la amina primaria, cianuro de acetilo (**75**) como la fuente de cianuro y como catalizador la *N,N*-dimetilciclohexilamina (**78**) (un componente estructural común en muchos organocatalizadores tipo bases de Lewis) para generar el correspondiente α -aminonitrilo (**79**) tal y como se muestra en el Esquema 29.

Uno de los aspectos cruciales para el desarrollo de nuestra metodología consistió en la correcta elección de la amina primaria. Es sabido que la activación de un grupo carbonilo por catálisis general ácida requiere de ácidos muy fuertes, ya que el pKa de un carbonilo protonado es bastante bajo con valores que oscilan entre -4 a -10. Sin embargo, las iminas procedentes de la anilina y sus derivados, son más fáciles de activar ya que tienen un pKa sólo dos unidades por debajo al pKa de la anilina de partida.¹²¹ Asimismo,

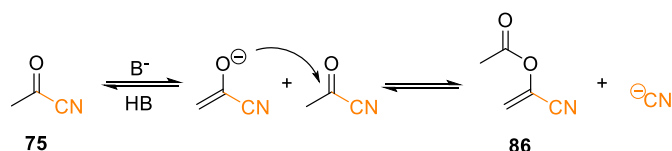
¹²¹ a) A. Dirksen, T. M. Hackeng, P. E. Dawson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7581-7584; b) A. Dirksen, S. Dirksen, T. M. Hackeng, P. E. Dawson, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15602-15603.

Firmado por:	Fecha:
MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57

el hecho de que la anilina tenga un $pK_a = 4.6$, da lugar a que la velocidad de formación de sus iminas derivadas sea máxima a $pH = 4.0$, y por consiguiente la concentración máxima de imina también estará en torno a este valor de pH .¹²² Además, su baja nucleofilia (comparada con las aminas alifáticas y debida a la deslocalización del par de electrones libres del nitrógeno en el anillo aromático)¹²³ es muy importante ya que evita que se tengan lugar reacciones laterales competitivas de adición nucleofílica con otros reactivos, como podría ser en nuestro caso particular, la formación de la amida por reacción con el cianuro de acetilo. Así pues, se decidió que la anilina era la elección más acertada para ser utilizada como amina primaria.

Por otra parte, se dispuso utilizar directamente una disolución saturada de cloruro sódico en lugar de agua como medio de reacción, ya que se conoce que los efectos hidrofóbicos juegan un papel importante en las reacciones llevadas a cabo en la interfase orgánico-agua.

Otra cuestión a considerar durante el proceso de optimización fue la capacidad de dimerizar del cianuro de acetilo. Es sabido que el cianuro de acetilo dimeriza mediante una reacción de homo-*O*-acilación catalizada por bases de Lewis, generando una unidad de anión cianuro (Esquema 32).¹²⁴ Por esta razón, se decidió aumentar la cantidad de este reactivo a dos equivalentes, lo cual dio lugar a un acentuado incremento de los rendimientos, siendo en muchos casos prácticamente cuantitativos. Cabe destacar que la reacción no produce α -aminonitrilos *N*-acetilados, productos que se obtienen casi mayoritariamente cuando se emplea esta misma fuente de cianuro en medio orgánico.¹²⁵



Esquema 32. Dimerización del cianuro de acetilo.

A continuación se probó el efecto que se producía en la reacción cuando eran usadas otras aminas terciarias con diferentes valores de pK_a y lipofilidades como

¹²² E. H. Cordes, W. P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 832-837.

¹²³ a) T. Kanzian, T. A. Nigst, A. Maier, S. Pichl, H. Mayr, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 6379-6385; b) F. Brotzel, Y. C. Chu, H. Mayr, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3679-3688.

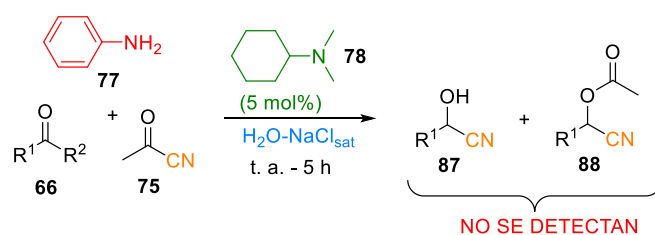
¹²⁴ S. Hüning, R. Schaller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1982**, *21*, 36-49.

¹²⁵ S. C. Pan, B. List, *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 430-437.

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57

catalizadores (*N,N*-diisopropil etil amina, DABCO, piridina y quinina); la *N,N*-dimetilciclohexilamina resulto ser la más eficiente y ausencia de catalizador la eficiencia de la reacción es muy baja obteniéndose rendimientos inferiores al 10%. Este hecho puso de manifiesto el efecto catalítico de la *N,N*-dimetilciclohexilamina y su papel imprescindible para que la reacción transcurra con eficiencia.

Por otra parte, se observó que el orden de adición de los reactivos y del catalizador influye de forma decisiva en el rendimiento de la reacción. Los mejores rendimientos se produjeron cuando se adicionaron secuencialmente, a una disolución saturada de cloruro sódico, el cianuro de acetilo (**75**) (2.0 equiv), la *N,N*-dimetilciclohexilamina (**78**) (5 mol%), el aldehído o cetona **66** (1.0 equiv) y la anilina **77** (1.0 equiv).¹²⁶ La reacción resultó general para aldehídos y cetonas (aromáticos como alifáticos, cíclicos o acíclicos) con rendimientos entre 70-95%, a la vez que fácilmente escalable (25.0 mmol) sin erosión significativa del rendimiento. Sorprendentemente, en ninguno de los casos se detectó la formación de cianhidrinas (**87**) o acetilcianhidrinas (**88**), procedentes de una adición competitiva de cianuro sobre los aldehídos de partida (Esquema 33).



Esquema 33. Adición competitiva de cianuro sobre los aldehídos.

La quimioselectividad observada refuerza nuestra hipótesis previa de que las iminas deberían estar formando enlaces de hidrógeno mejores y más fuertes que los aldehídos o cetonas de partida; es decir, la iminas deberían estar siendo activadas en la interfase orgánico-agua con mayor eficiencia que los aldehídos y cetonas precursores, vía formación del ión iminio correspondiente (catálisis ácida), o bien, mediante interacciones de enlaces de hidrógeno con los átomos de hidrogeno de moléculas de agua de la interfase. De modo que las iminas resultan más reactivas que sus compuestos carbonílicos de partida (activación selectiva de iminas).

¹²⁶ Ver procedimiento general para la reacción de Strecker multicomponente (S-3CR) en Agua.

Los hechos experimentales determinan que la reacción debería transcurrir por una catálisis básica. Como ya se ha mencionado anteriormente, el cianuro de acetilo reacciona con bases de Lewis para generar ion cianuro y el correspondiente producto de acetilación de la base (Esquema 32).¹²⁴ Si este fuera el caso, la incorporación de una unidad de acetilo al producto final **76** estaría muy favorecida, debido al excepcional carácter acilante del intermedio AcN^+i^- (Esquema 28);¹²⁷ sin embargo, este producto no se observa. Por otro lado, se requieren dos equivalentes de cianuro de acetilo para generar un anión cianuro, lo que indica que la base de Lewis cataliza la formación del ion cianuro mediante un proceso de dimerización. Por tanto, un equivalente de cianuro de acilo (**75**) debe estar participando en la formación de un enolato, mientras que un segundo equivalente debe liberar el requerido anión cianuro para disparar el proceso multicomponente.

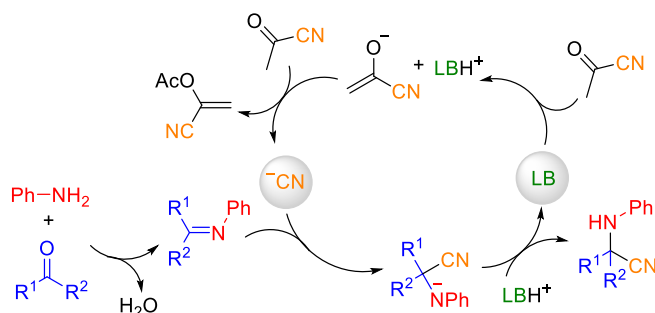
La *N,N*-diisopropiletilamina, amina no nucleófila y altamente básica, es capaz de catalizar la reacción generando el α -aminonitrilo en muy buen rendimiento. Además, la sustitución de cianuro de acetilo por cianuro de butirilo, cuyos hidrógenos metilénicos son menos ácidos, redujo drásticamente la eficiencia de la reacción cuando se usó piridina como catalizador; sin embargo, en estas mismas condiciones, la *N,N*-dimetilciclohexilamina, sigue siendo capaz de catalizar la reacción, aunque lo hace con una eficiencia moderada. Puntualizar que, en ausencia de catalizador, la reacción genera una cantidad basal de en torno a un 10% de α -aminonitrilo, rendimiento muy similar al que se obtiene con piridina y cianuro de butirilo, de modo que, este valor representa el rendimiento basal del proceso no catalizado. Finalmente, el cambio de cianuro de acetilo por cianuro de benzoilo, carente de protones enolizables, reduce la eficiencia de la reacción a su nivel basal.

En consecuencia, una propuesta mecanística coherente con los resultados experimentales obtenidos se representa en el Esquema 34. La cetona (aldehído) reacciona con la amina primaria para dar la correspondiente cetoimina (aldoimina). Para hacer esta reacción químicamente más eficiente, es necesario un agente deshidratante que desplace el equilibrio hacia la imina. Sin embargo, aquí la propia reacción realiza esta tarea eliminando el agua generada en la interfase, desde la fase orgánica (gota) a la fase acuosa,

¹²⁷ a) C. Moberg, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 2736-2745; b) S. Matsukawa, J. Mikura, M. Yoshioka, *Molecules*, **2016**, *21*, 1030-1045; c) S. Lundgren, E. Wingstrand, C. Moberg, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 364-372; d) W. Zhang, M. Shi, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 1671-1674; e) S. Lundgren, E. Wingstrand, M. Penhoat, C. Moberg, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11592-11593.

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57

desplazando así el equilibrio cetona-imina hacia el lado de la imina. Este comportamiento físico-químico contraintuitivo es digno de destacar y ofrece una poderosa manera de llevar a cabo la química orgánica “seca” en medio acuoso. Seguidamente, la imina activada reacciona con el anión cianuro generado por dimerización del cianuro de acetilo para dar el correspondiente intermedio amiduro, que a su vez, es neutralizado por el ácido conjugado de la base de Lewis para generar el derivado α -aminonitrilo correspondiente, regenerando la base de Lewis para reiniciar el ciclo.



Esquema 34. Propuesta mecanística para la S-3CR.

3.2.2. Aproximación de la Versión Asimétrica Catalítica General de la Reacción de Strecker en Agua (AS-3CR).

Una vez establecido nuestro modelo S-3CR en agua, en su versión racémica, se ha decidido abordar el diseño y desarrollo la versión asimétrica del mismo. Así pues, inspirado en los ensayos de Schreiner¹²⁸ y Rueping,¹²⁹ se decidió implementar la reacción usando organocatalizadores capaces de donar enlaces de hidrógeno.

En los últimos años la organocatálisis asimétrica ha despertado un gran interés en síntesis orgánica, publicándose libros, números especiales en revistas y numerosas revisiones bibliográficas sobre el tema. El campo de la organocatálisis ha crecido a un ritmo tan extraordinario que ahora es ampliamente aceptado como una de las ramas principales de la síntesis enantioselectiva. Sin embargo, la organocatálisis asimétrica en agua como medio de reacción, sigue suponiendo un universo por explorar. La catálisis en agua depende básicamente de la capacidad del catalizador en tolerar el agua y permanecer

¹²⁸ C. M. Kleiner, P. R. Schreiner, *Chem. Commun.* **2006**, 4315-4317.

¹²⁹ M. Rueping, T. Theissmann, *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 473-476.

activo en ella; y dado que el agua es un excelente donador/aceptor de enlaces de hidrógeno, a priori no cabría esperar que la organocatálisis no covalente,¹³⁰ basada en gran medida en interacciones por enlace de hidrógeno¹³¹ (complejos orgánicos con heteroátomos, ureas, tioureas y dioles), fuese compatible con un medio acuoso. No obstante, Schreiner y colaboradores¹²⁸ en 2006 demostraron que es posible la activación a través de la formación de enlaces de hidrógeno en presencia de agua, con sus experimentos de apertura de epóxidos organocatalizada en agua. A partir de los resultados obtenidos, los autores postulan que las aceleraciones producidas por el agua y el organocatalizador son aditivas; a este efecto lo denominaron “amplificación hidrofóbica” y es consecuencia directa de los efectos de hidratación hidrofóbica. Posteriormente, Rueping y colaboradores¹²⁹ haciendo uso del principio de hidratación hidrofóbica, lograron desarrollar la primera reacción enantioselectiva en agua catalizada por ácidos de Brønsted.

En 2009 el grupo de Jacobsen y colaboradores¹³² publicó una reacción de Strecker asimétrica catalítica de importancia seminal (Esquema 35), que reforzó nuestra idea de desarrollar una reacción de Strecker asimétrica en agua usando catálisis por enlaces de hidrógeno. En dicho trabajo los autores sugieren una propuesta mecanística apoyándose en cálculos computacionales, así como en los hechos experimentales. Establecen que el HCN (**51**) protona a la imina (**89**) dando lugar a un par iónico (iminio/cianuro). En el estado de transición el catalizador, el cianuro y el ión iminio interactúan de tal manera que mientras el iminio lo hace con el grupo carbonilo del catalizador, el ión cianuro es reconocido por la tiourea mediante la formación de enlaces de hidrógeno; en este complejo trimolecular, ambos iones colapsan formando un enlace C-C para dar el correspondiente α -aminonitrilo (**90**) con excelente control enantiomérico. En este trabajo los autores desarrollaron una serie de tioureas de nueva generación (**91**, **92**, **93**, **94**, **95**, **96**), que son más sencillas, más robustas y más accesibles desde el punto de vista sintético que las que previamente habían sido utilizadas en el grupo. Estos nuevos catalizadores resultaron ser altamente eficientes en la hidrocianación de las iminas procedentes de aldehídos y dibenzilamina, dando excesos enantioméricos de moderados a excelentes. Por ello, cuando nos propusimos desarrollar la versión asimétrica de nuestra S-3CR,

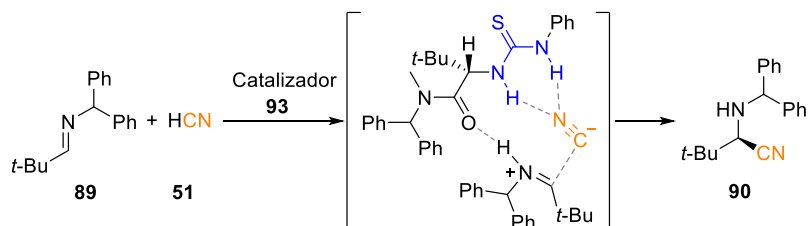
¹³⁰ P. R. Schreiner, *Chem. Soc. Rev.* **2003**, 32, 289-296.

¹³¹ M. Etter, *Acc. Chem. Res.* **1990**, 23, 120-126.

¹³² S. J. Zuend, M. P. Coughlin, M. P. Lalonde, E. N. Jacobsen, *Nature* **2009**, 461, 968-971.

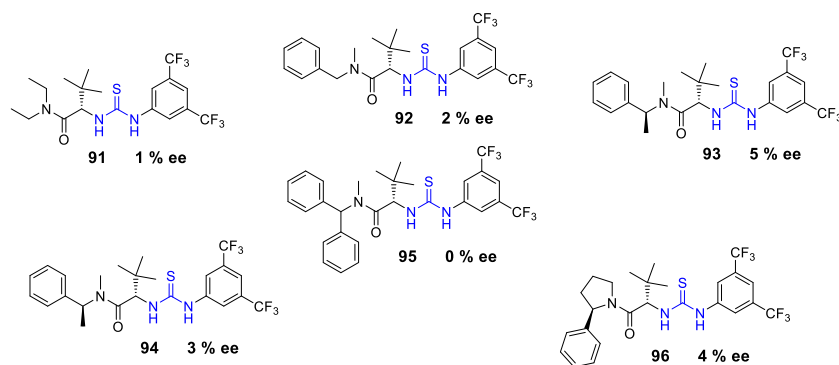
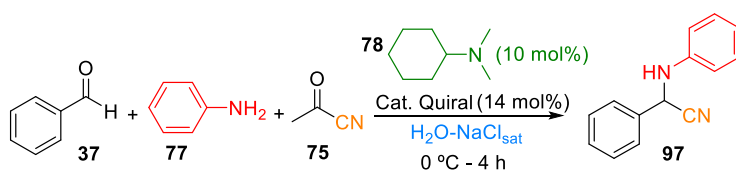
Firmado por:	Fecha:
MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57

comenzamos sintetizando esta serie de tioureas para así probarlas en nuestras condiciones de reacción.



Esquema 35. Estado de transición de la reacción de Strecker asimétrica de Jacobsen (2009).

Con estos precedentes, se inició el estudio añadiendo secuencialmente a una disolución saturada de cloruro sódico (10.0 ml) y termostatazada a 0°C, cianuro de acetilo (**75**) (2.0 equiv), *N,N*-dimetilciclohexilamina (**78**) (10 mol%), catalizador quiral (14 mol%), benzaldehído (**37**) (1.0 equiv) y anilina (**77**) (1.0 equiv), agitando a 1200 rpm durante 4 horas. Cabe destacar que la elección del benzaldehído como compuesto carbonílico de referencia, a la hora de realizar el estudio de catalizadores, fue hecha con el fin de asemejar lo máximo posible nuestro sustrato al sustrato utilizado por el grupo de Jacobsen en su cribado de catalizadores, para así poder comparar los resultados obtenidos estableciendo diferencias y similitudes. Así pues, se realizó el primer cribado de catalizadores, utilizando las tioureas que se indican en el Esquema 36.



Esquema 36. Estudio de las tioureas de Jacobsen en el modelo AS-3CR en agua.

Pese a que estos catalizadores mostraron excelentes resultados en la versión asimétrica de la reacción de Strecker de Jacobsen (medio orgánico), en nuestras condiciones de reacción, las enantioselectividades obtenidas fueron prácticamente nulas en todos los casos (Esquema 36). Con estos resultados, se decidió examinar la influencia de la temperatura sobre la enantioselectividad; así, empleándose el catalizador del (**93**) la reacción fue llevada a cabo, a temperatura ambiente y a -18°C , obteniéndose para todos los casos el mismo nulo exceso enantiomérico, por lo que a priori la temperatura pareció no influir en los resultados. Por otra parte, teniendo en cuenta que los α -aminonitrilos presentan problemas de racemización en medio básico, se decidió emplear piridina como base ($\text{pK}_a = 5.2$). Los resultados mostraron que los bajos excesos enantioméricos no se debían a una racemización del producto final, producida por la presencia de una base de elevado pK_a tal como la *N,N*-dimetilciclohexilamina (**77**) ($\text{pK}_a = 10.7$).

A continuación, se probaron una serie de catalizadores bifuncionales cuyas estructuras contenían un grupo dador de enlaces de hidrógeno y una base de Lewis. De esta manera, ya se tiene incorporada la base de Lewis dentro de la estructura quiral del organocatalizador evitando así añadir la *N,N*-dimetilciclohexilamina. El estudio fue iniciado con la tiourea de Takemoto¹³³ (**98**) ya que dicho catalizador contiene en su estructura la base de Lewis empleada en nuestro modelo. Apoyándonos en el mismo concepto catalítico, decidimos probar con otros catalizadores, tales como la variante de Wang¹³⁴ (**99**), los derivados de la quinina y la quinidina de Connon, Dixon y Soós¹³⁵ (**100** y **101**), la tiourea de Hiemstra¹³⁶ (**102**) y las escuaramidas de Du¹³⁷ (**103** y **104**). Sin embargo, a pesar de las expectativas depositadas en estos catalizadores, todos ellos dieron excesos enantioméricos prácticamente nulos cuando los sometimos a nuestras condiciones de reacción (AS-3CR) (Esquema 37).

¹³³ T. Okino, Y. Hoashi, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672-12673.

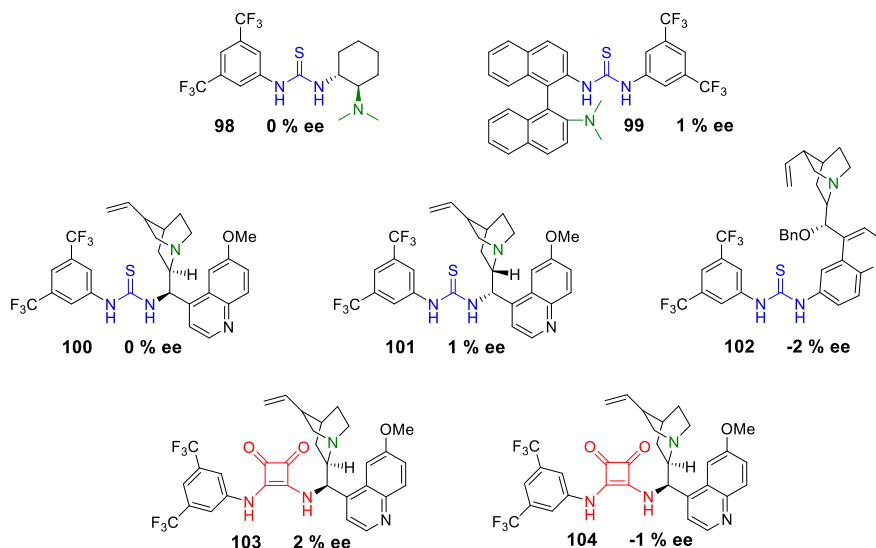
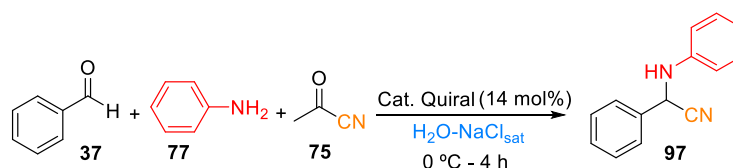
¹³⁴ J. Wang, H. Li, X. Yu, L. Zu, W. Wang, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4293-4296.

¹³⁵ B. Vakulya, S. Varga, A. Csámpai, T. Soós, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1967-1969.

¹³⁶ T. Marcelli, R. N. S. van der Haas, J. H. van Maarseveen, H. Hiemstra, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 929-931.

¹³⁷ W. Yang, D. M. Du, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5450-5453.

Identificador del documento: 971862		Código de verificación: fPi9y2Kr
Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		Fecha: 29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		07/07/2017 18:09:57



Esquema 37. Estudio de catalizadores bifuncionales en el modelo AS-3CR en agua.

Continuando en la búsqueda de un organocatalizador eficiente para nuestro modelo, decidimos sintetizar otros catalizadores que han resultado ser muy útiles en la catálisis por interacciones de enlaces de hidrógeno. Considerando especialmente interesantes el catalizador de Nagasawa¹³⁸ (**105**), el binaftilo de Wulff¹³⁹ (**106**), la bistiourea de Chen¹⁴⁰ (**107**) y la tiourea de Ricci¹⁴¹ (**108**). Además, se llevó a cabo la síntesis una escuaramida de nueva generación¹⁴² (**109**) (Esquema 38).

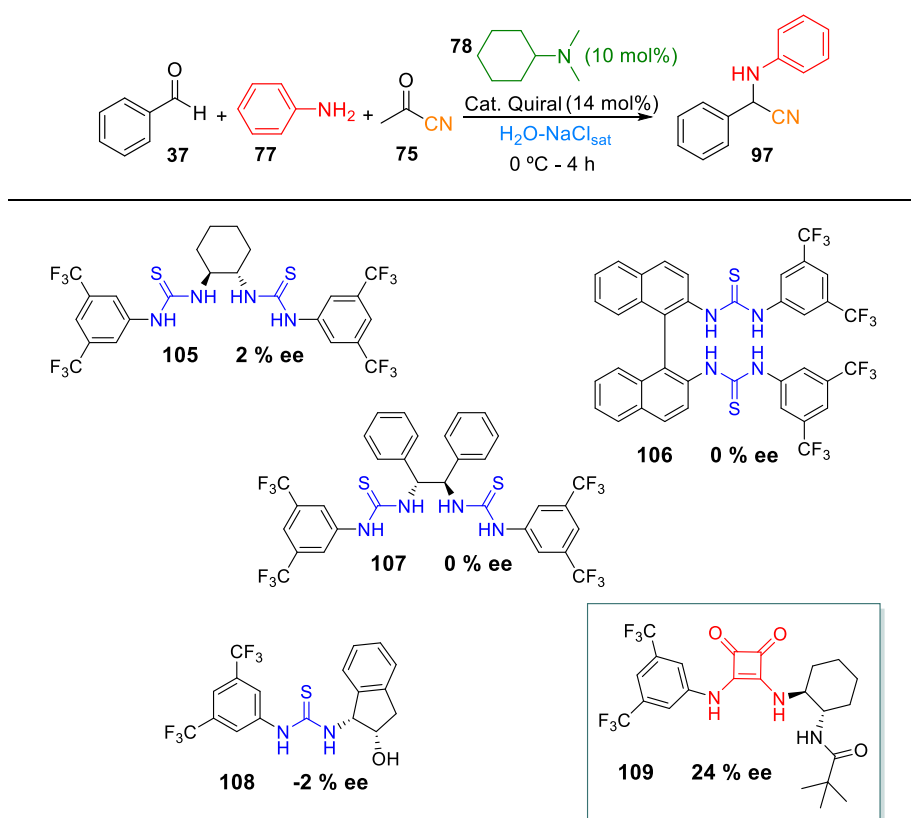
¹³⁸ Y. Sohtome, A. Tanatani, Y. Hashimoto, K. Nagasawa, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5589-5592.

¹³⁹ C. Rampalacos, W. D. Wulff, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1785-1790.

¹⁴⁰ Y. Zhang, Y. K. Liu, T. R. Dang, Z. K. Hu, Y. C. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2456-2457.

¹⁴¹ R. P. Herrera, V. Sgarzani, L. Bernardi, A. Ricci, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 6576-6579.

¹⁴² F. Cruz-Acosta, P. de Armas, F. García-Tellado, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 16550-16554.



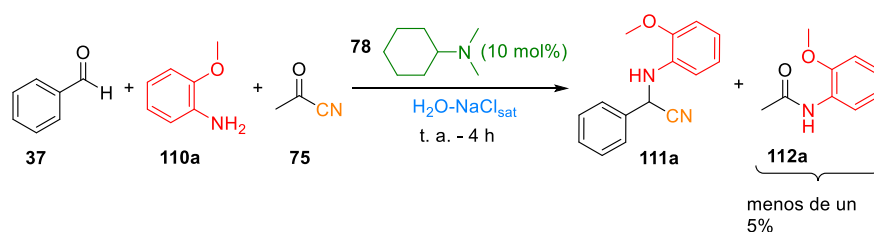
Esquema 38. Estudio de otros catalizadores de interés en el modelo AS-3CR en agua.

Una vez más, los excesos enantioméricos obtenidos con las tioureas empleadas fueron prácticamente nulos; no obstante, la escuaramida **109** produjo una modesta inducción del 24% ee. Y aunque se trata de un bajo exceso enantiomérico, este resultado ha sido conceptualmente importante ya que confirmaba nuestra hipótesis de que es posible reconocer un anión (cianuro) con topología lineal en nuestras condiciones de reacción. Este resultado nos hizo considerar esta escuaramida (**109**) como catalizador de partida en ruta hacia nuestra versión AS-3CR

En vista de los resultados obtenidos hasta el momento y alentados con la pequeña inducción de asimetría conseguida con la escuaramida **109** decidimos hacer un cambio

de estrategia basado en parámetros estéricos,¹⁴³ así, con el fin de potenciar, fundamentalmente, las interacciones no covalentes de tipo estérico entre sustrato y catalizador, elegimos la *o*-metoxianilina (**110a**) como amina primaria en la reacción AS-3CR (Esquema 39). El procedimiento a seguir fue el mismo que el establecido para la anilina, es decir, en primer lugar, fue sintetizado el compuesto racémico para seguidamente continuar con el estudio de los organocatalizadores quirales (en nuestras condiciones estándar de reacción).

Cabe destacar, que aunque la anilina y la *o*-metoxianilina tienen prácticamente el mismo carácter básico, ambas con un pKa = 4.5, cuando se empleó la *o*-metoxianilina, en nuestro modelo de reacción de S-3CR, fue detectado en muy pequeña cantidad (< 5 %) como subproducto de reacción la acetamida de dicha anilina (**112a**) (Esquema 39), lo cual podría explicarse por el mayor carácter nucleofílico de la *o*-metoxianilina respecto a la anilina.¹⁴⁴



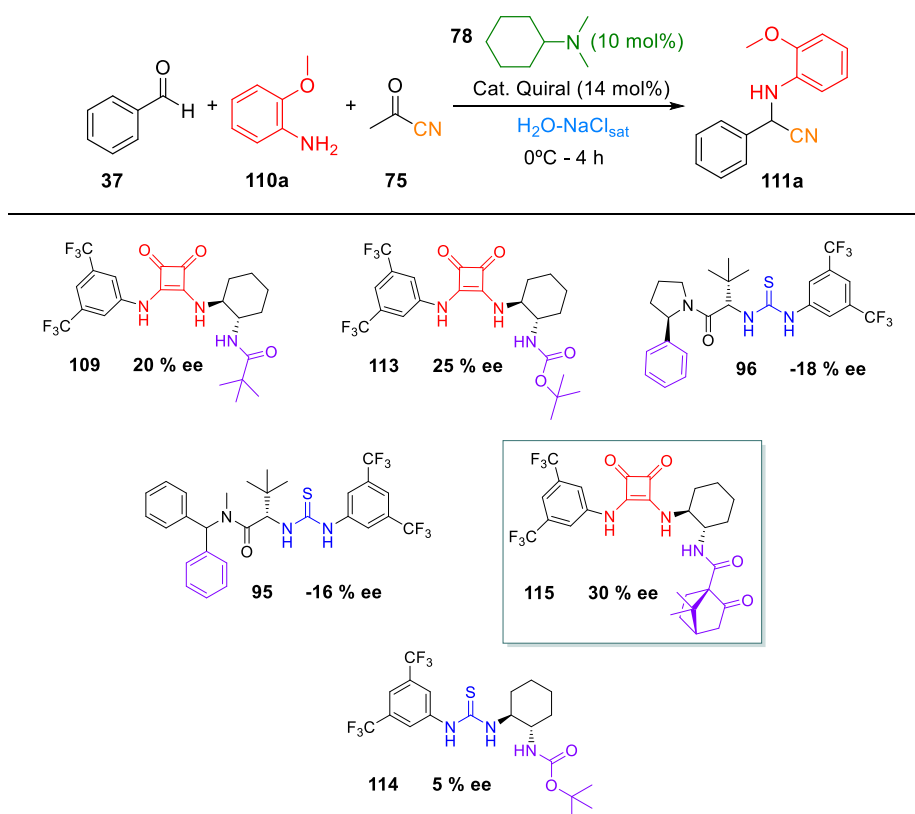
Esquema 39. Reacción S-3CR empleando *o*-metoxianilina.

Así pues, se continuó con el estudio de la reacción AS-3CR en agua, realizando un nuevo cribado con los catalizadores previamente utilizados con la anilina **110a** y otros nuevos que fueron sintetizados bajo el mismo criterio de activación por enlace de hidrógeno. Aunque los resultados siguieron siendo bastante modestos (Esquema 40), se ha de puntualizar que la presencia del sustituyente metoxilo en la posición orto de la amina primaria, induce a una ligera mejora de los excesos enantioméricos, como se puede observar en el caso de las tioureas **95** y **96** donde se logró pasar de 0% a -16% de ee y de 0% a -18% de ee respectivamente. Por otra parte, los experimentos pusieron de manifiesto que las escuaramidas parecen ser catalizadores más eficientes que las tioureas en nuestras condiciones de reacción, aunque sólo se ha podido alcanzar un 30% de ee.

¹⁴³ a) K. C. Harper, E. N. Bess, M. S. Sigman, *Nature Chem.* **2012**, *4*, 366-374; b) K. C. Harper, M. S. Sigman, *Proc. Nat. Acad. Sci.* **2011**, *108*, 2179-2183.

¹⁴⁴ F. Brotzel, Y. C. Chu, H. Mayr, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3679-3688.

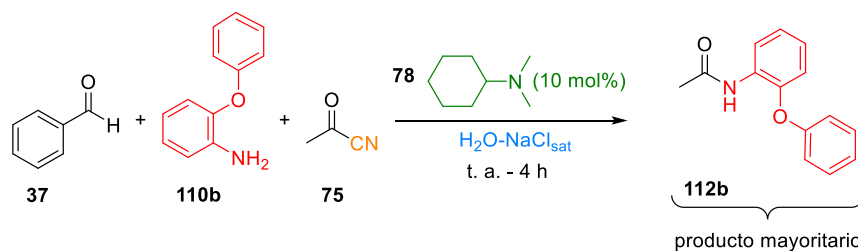
Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57



Esquema 40. Estudio de catalizadores empleando *o*-metoxianilina.

En este punto se pensó, que una manera de aumentar la enantioselectividad de la reacción podría ser potenciar posibles interacciones de apilamiento aromático, por lo que se decidió utilizar la *o*-fenoxianilina (**110b**) (Figura 9), en lugar de la *o*-metoxianilina como amina primaria. Continuando con el mismo protocolo y siguiendo el procedimiento general para la síntesis de los α -aminonitrilos, se sintetizó en primer lugar el compuesto racémico; sin embargo, nos encontramos que en dichas condiciones, se obtenía casi mayoritariamente la acetamida de la *o*-fenoxianilina (**112b**) (Esquema 41). Esto es debido a que la *o*-fenoxianilina tiene un pKa de aproximadamente una unidad por debajo (pKa = 3.8) al de la anilina (pKa = 4.5), lo que por ende dificulta, que al pH de la disolución

saturada de cloruro sódico (pH \approx 5.5),¹⁴⁵ se produzca la protonación de la imina necesaria para tenga lugar la reacción.



Esquema 41. Reacción S-3CR empleando *o*-fenoxianilina en H₂O-NaCl_{sat}.

De modo que antes de empezar a probar los distintos catalizadores se realizó un rápido barrido de pH, con el fin de mejorar el rendimiento de la reacción. Así pues, la reacción fue llevada a cabo en disoluciones reguladoras a pH: 5.5, 5.0, 4.5, 4.0 y 3.5; encontrándose el mejor resultado cuando la reacción se realizó en la disolución reguladora a pH = 4.0. Optimizadas las condiciones de reacción con respecto al pH, se procedió a probar su efecto sobre la enantioselectividad (Esquema 42). Como puede observarse la presencia del grupo fenoxi en la posición orto de la anilina, da lugar a que se produzca una mejora significativa en la enantioselección, obteniéndose excesos enantioméricos en torno al 40-50% cuando se utilizan los catalizadores **95**, **109** y **113** y cerca del 60% con la tiourea de Jacobsen **96**. Estos resultados permiten vislumbrar posibles interacciones, además de las estéricas, de apilamiento aromático entre el grupo fenoxi y el catalizador. Ya que no existe una gran diferencia de voluminosidad entre los grupos metoxi y fenoxi, no parece probable que la mejora observada en la enantioselectividad sea debida a únicamente efectos estéricos.

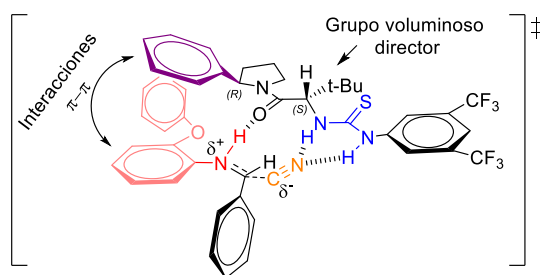
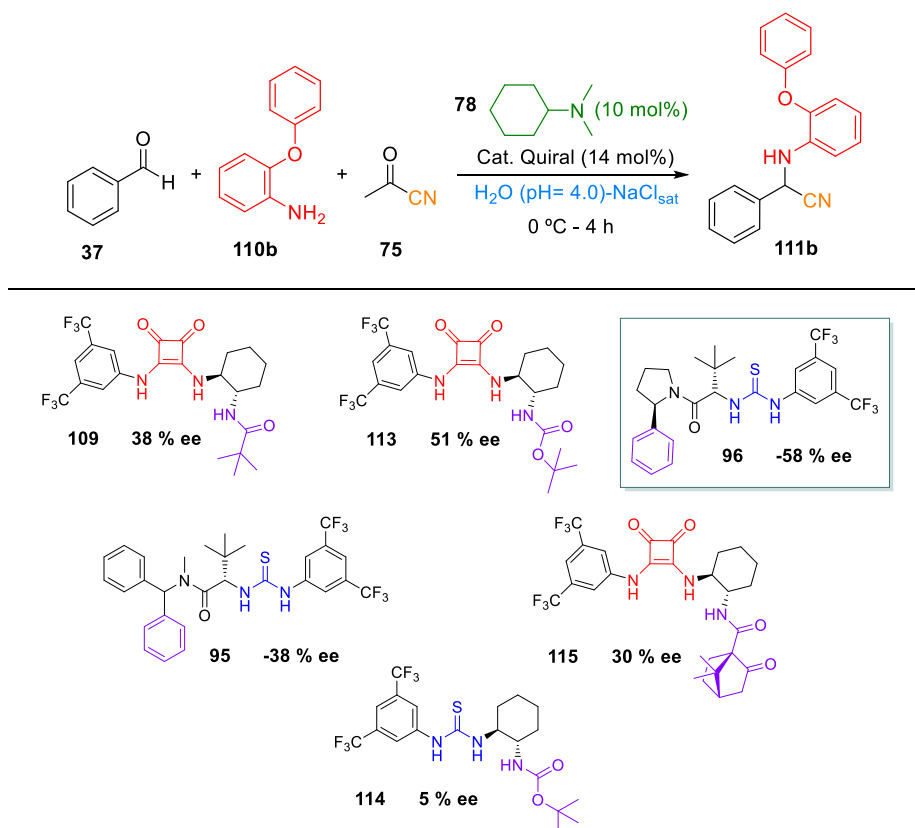


Figura 9. Modelo propuesto para el estado de transición de la versión AS-3CR.

¹⁴⁵ pH del agua destilada saturada en cloruro sódico.



Esquema 42. Estudio de catalizadores empleando *o*-fenoxianilina a pH = 4.0.

Siguiendo con la misma idea de colocar sustituyentes voluminosos en la anilina con el fin de mejorar los excesos enantioméricos, se decidió utilizar las anilinas **110c**, **110d** y **110e** que se indican en el Esquema 43. Sin embargo, después de realizar el correspondiente cribado de catalizadores para los diferentes sustratos, no se logró mejorar los resultados previos, obteniendo en la mayoría de los casos excesos enantioméricos pobres. Para el caso particular de la *o*-isopropoxianilina (**110d**), los excesos fueron muy parecidos al de la *o*-fenoxianilina y al tratarse de un reactivo relativamente costoso, se decidió descartarla. Por otra parte, la idea de utilizar *o*-aminofenol (**110c**), surgió básicamente por dos motivos: 1) intentar reforzar las interacciones por enlace de hidrógeno con el catalizador y en caso de que no funcionase la hipótesis, 2) hacer transformaciones sobre el grupo hidroxilo. En ese respecto, se probó proteger el OH en

pág. 62

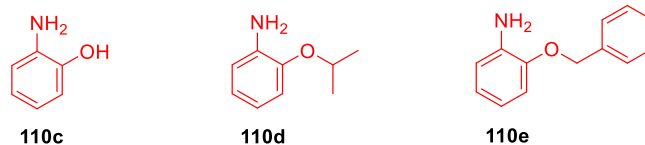
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57

forma de triisopropilsiléter, sin embargo, cuando se probó esta nueva anilina la reacción S-3CR no funcionó.



Esquema 43. Anilinas utilizadas en la reacción AS-3CR.

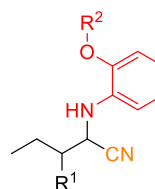
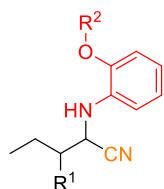
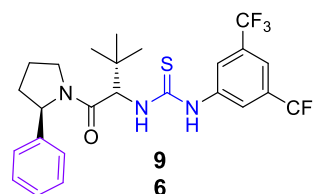
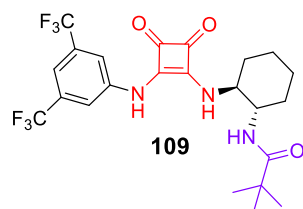
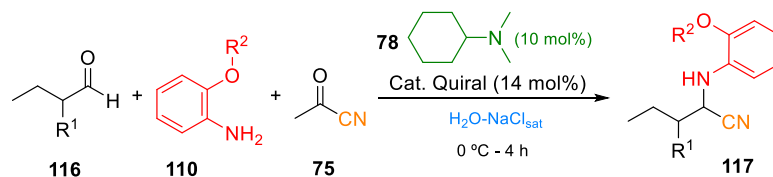
El siguiente paso fue probar con los aldehídos alifáticos butanal (**116a**) y 2-etilbutanal (**116b**), los catalizadores que mejores excesos enantioméricos habían proporcionado con el benzaldehído, y así observar que ocurre con la enantioselectividad, si mejora, se mantiene o se pierde.

El estudio se inició añadiendo secuencialmente a una disolución saturada de cloruro sódico (10.0 ml) enfriada a 0°C, cianuro de acetilo (**75**) (2.0 equiv), *N,N*-dimetilciclohexilamina (**78**) (10 mol%), catalizador quirral (14 mol%), el aldehído alifático (**116**) (1.0 equiv) y anilina (**110**) (1.0 equiv) y agitando a 1200 rpm durante 4 horas. Como en los casos anteriores y a fin de poder evaluar el posible ee por HPLC-quiral, previamente fue sintetizado el compuesto racémico para cada sustrato. Al igual que ocurría con el benzaldehído, la reacción de la *o*-fenoxianilina con los aldehídos alifáticos requiere que el agua este tamponada a pH = 4.0. De modo que optimizadas las condiciones de reacción, se prosiguió a probar la escuaramida **109** y la tiourea **96** (Esquema 44), los cuales han sido dos catalizadores que mejores resultados han proporcionado con el benzaldehído. Tal y como podemos observar este primer contacto con los aldehídos alifáticos condujo a enantioselectividades nulas salvo la pequeña inducción en el compuesto **117d** con la escuaramida **109**.

Sin bien, en general, los excesos enantioméricos obtenidos son moderados, tal y como ya se ha mencionado anteriormente, se tratan de resultados conceptualmente importantes ya que confirman nuestra hipótesis de que es posible reconocer un anión (cianuro) con topología lineal en nuestras condiciones de reacción. Por otra parte, estos resultados nos alientan a continuar con el desarrollo de esta nueva versión de asimétrica catalítica y multicomponente de la reacción de Strecker empleando agua como medio de reacción. Actualmente en nuestro grupo de investigación se continúa investigando en

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57

busca de nuevos catalizadores capaces de transferir la información quiral con mayor eficacia en nuestras condiciones de reacción.



117a R¹ = H; R² = OMe 5% ee

117b R¹ = Et; R² = OMe 8% ee

117c R¹ = H; R² = OPh 10% ee

117d R¹ = Et; R² = OPh 18% ee

117a R¹ = H; R² = OMe -4% ee

117b R¹ = Et; R² = OMe 0% ee

117c R¹ = H; R² = OPh -14% ee

117d R¹ = Et; R² = OPh -6% ee

Esquema 44. Estudio de catalizadores emplean aldehídos alifáticos.

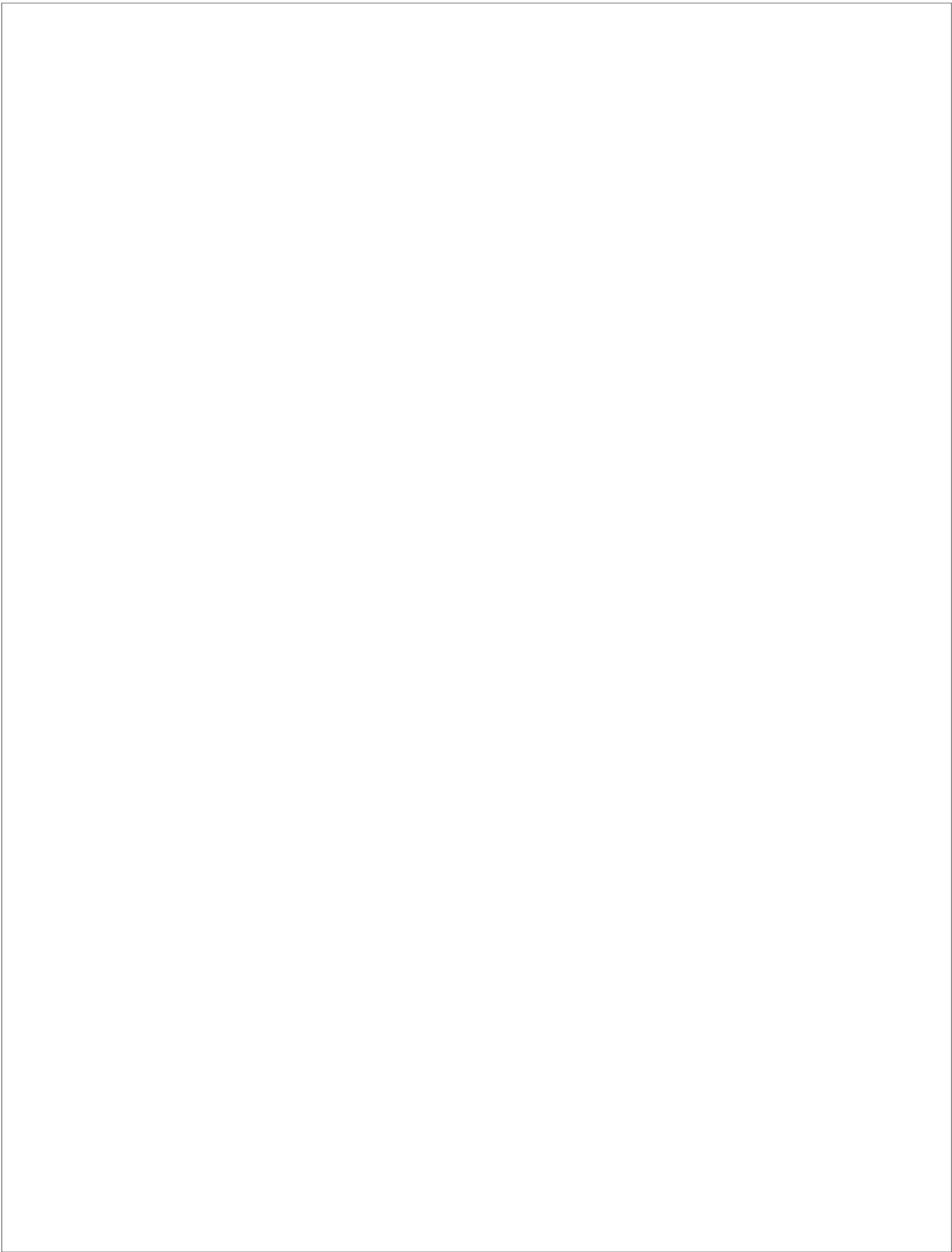
***AMIDINAS CÍCLICAS:
SÍNTESIS Y REACTIVIDAD***

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57

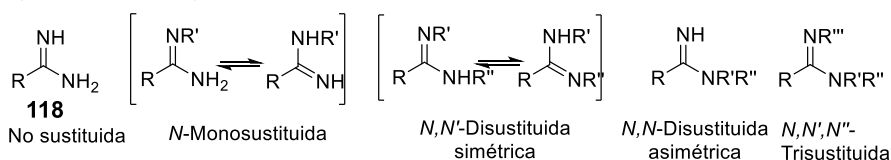
4. AMIDINAS CÍCLICAS: SÍNTESIS Y REACTIVIDAD

4.1. Introducción.

4.1.1. Propiedades generales.

Las amidinas (**118**) son los análogos nitrogenados de los ácidos carboxílicos, con dos átomos de nitrógeno unidos al mismo átomo de carbono, uno en forma de imina y el otro de amina (Figura 10). Desde un punto de vista estructural, las amidinas combinan las propiedades de un doble enlace imínico (C=N) con las de un enlace amínico (C-N), lo que le confiere a este último un cierto carácter de doble enlace.¹⁴⁶ En general, las amidinas se clasifican en 5 grandes grupos según su patrón de sustitución en los átomos de nitrógeno (Figura 10a).¹⁴⁷ De modo también general, su carácter básico (pKa = 5-12) hace que en medio ácido se protonen para generar el ión amidinio **119**, el cual se estabiliza por resonancia tal y como se indica en la Figura 10b.

a) Los cinco tipos generales de amidinas



b) Estabilización por resonancia del ion amidinio

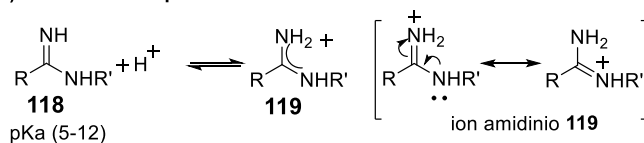


Figura 10. Propiedades generales de las amidinas.

4.1.2. Determinación estructural.

La determinación estructural de las amidinas se realiza mediante aplicación rutinaria de RMN de ^1H y ^{13}C . Especialmente útil resulta la resonancia del carbón imínico, el cual resuena en el rango de los 140-150 ppm, y constituye una huella distinguible de esta funcionalidad.¹⁴⁸ Igual también lo son las bandas de absorción de N-H (3100-3300

¹⁴⁶ G. Haflinger, F. K. H. Kuske, *The Chemistry of Amidines and Imidates*, John Wiley & Sons, Chichester, **1991**

¹⁴⁷ R. L. Shriner and F. W. Neumann, *Chem. Rev.* **1944**, 35, 351-425.

¹⁴⁸ J. Suwinski, W. Szczepankiewicz, E. A. Basso, CF. Tormena, M. P. Freitas, R. Rittner. *Spectrochim. Acta A* **2003**, 59, 3139-3145.

cm⁻¹) como de C=N (1580-1685 cm⁻¹) en su espectro de IR.^{149,150} Su comportamiento en disolución se complica por el hecho de que éste no sólo depende del disolvente, temperatura y pH de la disolución, sino que además, muestra una fuerte dependencia de su concentración (interacciones moleculares secundarias). Esto es así debido tanto a su carácter ácido-base (pueden producirse diferentes equilibrios de protonación-deprotonación dependiendo del patrón de sustitución en la amidina) como a la existencia de isomería configuracional (*E/Z*, enlace C=N) y rotacional (*sin/anti*, enlace C-N).

En la Figura 11a se muestran los isómeros posibles para una amidina *N,N'*-disustituida así como sus rutas de isomerización;^{151,152} éstas incluyen: isomerización del doble enlace C=N (rutas (a)), rotación del enlace sencillo C-N (rutas (b)) y tautomerización (ruta (c); de éstas solo se muestra la del par *E-sin/Z-anti*). En el caso de las amidinas disustituidas de este tipo, la tendencia general es que el isómero de configuración *E* sea más estable que el *Z*; no obstante, hay que tener precaución con esta tendencia ya que los efectos estereo-electrónicos ejercidos por los sustituyentes la pueden modificar.¹⁵³ Así por ejemplo, a medida que el volumen estérico del sustituyente R aumenta, también lo hace la proporción del isómero *Z*;¹⁵⁴ así mismo, y en relación con la presencia de isómeros rotacionales en disolución, ésta también depende de los sustituyentes, aunque en este caso, la naturaleza del disolvente también juega un papel muy importante.¹⁵⁵ En cuanto a los equilibrios de isomerización (a), la energía de activación para la rotación alrededor del doble enlace C=N es demasiado alta como para que ésta pueda ocurrir a temperatura ambiente, por lo que en ausencia de agentes externos, estas isomerizaciones no son operativas a esta temperatura.¹⁵⁶ Estas interconversiones (*E-anti/Z-anti* y *E-sin/Z-sin*) han de seguir otro mecanismo permitido por la energía (Figura

¹⁴⁹ a) E. Raczynska, C. Laurence, M. Berthelot, *Analyst* **1994**, *119*, 683-687; b) E. D. Raczynska, C. Laurence, *Analyst* **1992**, *117*, 375-378.

¹⁵⁰ W. H. Prichard, *The Chemistry of Amidines and Imidates*, Vol. 1, (Ed.: S. Patai), Wiley: New York, **1975**.

¹⁵¹ Cuando utilizamos la nomenclatura *E/Z* y *sin/anti* para referirnos a la configuración de la amidina de una manera general como hacemos en la Figura 2, presuponemos que el sustituyente R sobre el carbono amidínico tiene menor prioridad según las reglas de Cahn-Ingold-Prelog que el sustituyente sobre cualquiera de los nitrógenos, lo cual no siempre será el caso.

¹⁵² C. L. Perrin, *The Chemistry of Amidines and Imidates*, Vol. 2. (Eds.: S. Patai, Z. Rappoport), Wiley: Chichester, **1991**.

¹⁵³ a) R. T. Boer, V. Klassen, G. Wolmershäuser, *Dalton Trans.* **1998**, 4147-4154; b) A. Hegarty, A. Chandler, *Chem. Commun.* **1980**, 130-131; c) A. Hegarty, A. Chandler, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 885-888.

¹⁵⁴ a) J. A. R. Schmidt, J. Arnold, *Dalton Trans.* **2002**, 2890-2899; b) R. J. Baker, C. Jones, *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 65-71.

¹⁵⁵ I. Wawer, *Magn. Reson. Chem.* **1989**, *27*, 1031-1038.

¹⁵⁶ G. H-Felinger, *The Chemistry of Amidines and Imidates*, (Ed.: S. Patai), Wiley: London, **1975**, pp. 1-84.

Identificador del documento: 971862		Código de verificación: fPi9y2Kr
Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		Fecha: 29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		07/07/2017 18:09:57

11b). Por otra parte, la conjugación entre el doble enlace C=N y el par electrónico del nitrógeno amínico hace que los dos nitrógenos posean una configuración tipo sp^2 , con los cuatro sustituyentes del grupo amidínico situados en el mismo plano de la amidina. Como consecuencia de esta conjugación, la rotación alrededor del “enlace sencillo” C-N está impedida dando lugar a dos conformaciones bien definidas (*sin/anti*).¹⁴⁶ No obstante, a temperatura ambiente y en ausencia de agentes externos, el principal proceso de isomerización de las amidinas *N,N'*-disustituidas es la rotación alrededor de este enlace C-N.¹⁴⁹ Por último y dentro de este apartado referido a la estructura, comentar que para las amidinas *N,N',N''*-trisustituidas la forma más estable es la *E*, y que esta es la configuración que presentan de forma general.¹⁵²

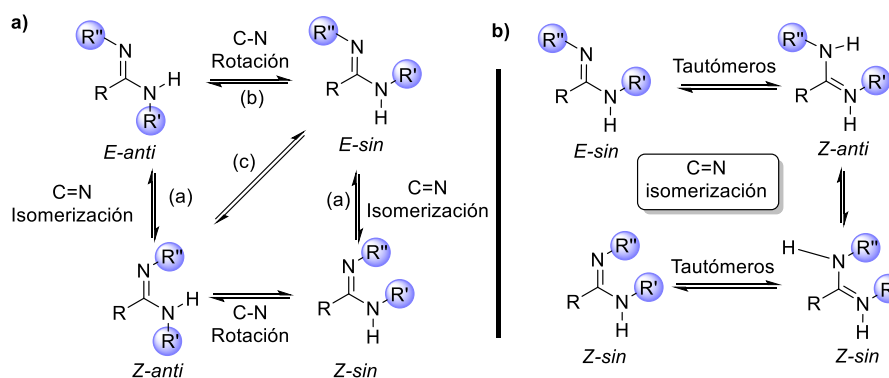


Figura 11. Posibles rutas de isomerización para una amidina *N,N'*-disustituida.

En cuanto a los equilibrios tautoméricos,¹⁵⁷ obsérvese que la interconversión de los isómeros *E-sin* y *Z-sin* que se muestra en la Figura 11a requiere la formación de sus correspondientes tautómeros para invertir la configuración del doble enlace C=N (Figura 11b) (ya hemos comentado que la rotación directa del C=N es energéticamente improbable). El mismo mecanismo debería ocurrir para la interconversión *E-anti*/*Z-anti*. Hay que tener en cuenta que los procesos de tautomerismo prototrópico (tautomerismo por transferencia de protón) suelen ser procesos muy rápidos y facilitados por formación de enlaces de hidrógeno intermoleculares entre las dos especies que participan en la transferencia protónica. Es muy probable que procesos de este tipo sean los que estén involucrados en los equilibrios señalados en la Figura 11b, los cuales, además, deberían

¹⁵⁷ J. Oszczapowicz, *The Chemistry of Amidines and Imidates*, Vol. 2 (Eds: S. Patai, Z. Rappoport), Wiley: Chichester, **1991**, pp. 623-688.

estar facilitados en disolución por la formación de especies diméricas de estas amidinas.¹⁵⁷

La existencia de estas formas isoméricas son importantes a la hora de describir la reactividad química de esta funcionalidad y sus posibles patrones de interacción con ellas mismas (dimerización, oligomerización) u otras moléculas (complejos con proteínas, metales, etc.).¹⁵⁸ La asociación intermolecular entre unidades de amidina mediante la formación de enlaces de hidrógeno para formar dímeros¹⁵⁹ y/o agregados de índice mayor (oligómeros)¹⁶⁰ es un fenómeno frecuente en la química de estas moléculas.^{146,149} La presencia de al menos un átomo de hidrógeno unido a uno de los dos nitrógenos es condición necesaria para que se puedan establecer estas interacciones. Tanto los factores intrínsecos de la amidina (su patrón de sustitución y naturaleza de los sustituyentes) como los factores extrínsecos asociados con la temperatura, concentración y disolvente gobiernan la extensión a la cual estas interacciones ocurren.^{146,155,156} En el estado sólido, aunque se han observado interacciones de este tipo en estudios de cristalografía de rayos X, éste no parece ser un fenómeno de ocurrencia generalizada.^{146,153a,161}

Con todo lo expuesto acerca del comportamiento en disolución de estas especies, queda claro que la determinación (predicción) de su estructura en disolución es un problema bastante complejo. Aún en el caso de estructuras validadas por análisis de difracción de rayos X, su patrón de interacciones puede cambiar al pasar del estado sólido a la disolución, y con él su estructura molecular, lo que exige precaución a la hora de extrapolar estructuras. Aunque este problema se ha podido resolver en algunos casos haciendo uso de la espectroscopia de IR, la cual ha demostrado ser una herramienta poderosa para investigar asociaciones moleculares y fenómenos de tautomería (este fue el método más usado antes del advenimiento de la RMN), ha sido el análisis extensivo de los datos recogidos en los estudios de RMN de protón y carbono de amidinas en

¹⁵⁸ M. P. Coles, *Dalton Trans.* **2006**, 985-1001.

¹⁵⁹ a) K. F. Kalz, A. Hausmann, S. Dechert, S. Meyer, M. John, F. Meyer, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 18190-18196 y referencias citas ahí; b) R. Anulewicz, I. Wawer, T. M. Krygowski, F. Männle, H. H. Limbach, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12223-12230.

¹⁶⁰ P. R. Phillips, J. Barker, W. Errington, M. G. H. Wallbridge, *Acta Crystallogr. Sect. C* **1997**, *53*, 1968-1971.

¹⁶¹ a) R. Anulewicz, T. M. Krygowski, B. Pniewska, *J. Cryst. Spectrosc. Res.* **1987**, *17*, 661-670; b) T. Ren, S. Radak, Y. Ni, G. Xu, C. Lin, K. L. Shaffer, V. DeSilva, *J. Chem. Crystallogr.* **2002**, *32*, 197-203; c) E. Ciszak, M. Gdaniec, M. Jaskjlski, Z. Kosturkiewicz, *Acta Crystallogr. Sect. C* **1988**, *44*, 2144-2146; d) N. W. Alcock, N. C. Blacker, W. Errington, M. G. H. Wallbridge, J. Barker, *Acta Crystallogr. Sect. C* **1994**, *50*, 456-458; e) P. R. Phillips, J. Barker, W. Errington, M. G. H. Wallbridge, *Acta Crystallogr. Sect. C* **1997**, *53*, 1968-1971.

Firmado por:	Fecha:
MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57

disolución (derivación de parámetros y cálculo de desplazamientos químicos) el que ha permitido abarcar estos estudios estructurales. El estado actual de los métodos de RMN bidimensional ha permitido, en algunos casos, identificar y asignar los isómeros presentes en disolución.^{154a,159a,162}

4.1.3. Perfil de actividades biológicas.

La importancia farmacológica de las amidinas reside en su arquitectura funcional, que es alternativa a la de la guanidina y utilizada como mimética funcional de la L-arginina (Figura 12). La relevancia biológica de su patrón de interacción con ácidos carboxílicos (carboxilatos) mediante enlaces de hidrógeno bidentados (patrón mimético al de la L-arginina) han hecho de estas unidades farmacóforos privilegiados.¹⁶³ En particular, un buen número de amidinas han mostrado inhibidora frente a familias importantes de enzimas tales como la óxido nítrico sintetasa (NOS), dimetilarginina dimetilhidrolasas (DDAH) y peptidil arginina deiminasa (PAD).¹⁶⁴

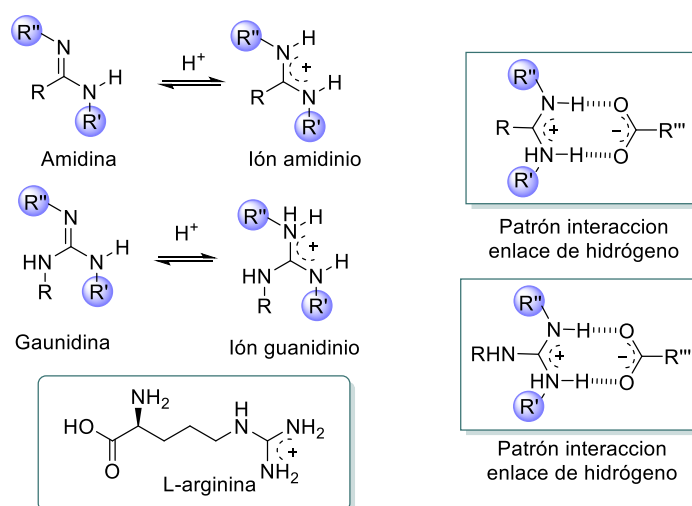


Figura 12. Arquitectura funcional de las amidinas.

¹⁶² a) L. Xing, C. Wiegert, A. Petitjean, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9513-9516; b) S. Hartmann, V. Brecht, A. W. Frahm, *Magn. Reson. Chem.* **1999**, *37*, 69-72.

¹⁶³ J. V. Greenhill, P. Lue. *Prog. Med. Chem.* **1993**, *30*, 203-326.

¹⁶⁴ Para una revisión reciente, ver: C. Maccallini, M. Tantacuzzi, R. Amoroso, *Mini rev. Med. Chem.* **2013**, *13*, 1305-1310.

Dentro de esta familia de farmacóforos, las amidinas cíclicas ocupan un lugar especial por su actividad como inhibidores de la enzima β -secretasa 1 (BACE1),¹⁶⁵ una diana terapéutica importante en los procesos de Alzheimer (Figura 13). La BACE1 es una de las dos aspartil proteasas que se requieren para la producción de agregados β -amiloide ($A\beta$) en el cerebro, agentes patógenos claves involucrados, de acuerdo a la hipótesis amiloide,¹⁶⁶ en los procesos de neurodegeneración característicos de esta enfermedad. Estudios sobre inhibidores de esta actividad han permitido generar un patrón de farmacóforo basado en una molécula de amidina cíclica, tridimensional (no plana) capaz de establecer una red de enlaces de hidrógeno (interacciones tipo donador-aceptor) con las unidades de ácido aspártico en el sitio catalítico de estas enzimas; a su vez, la estructura del farmacóforo incorpora un anillo bencénico para establecer interacciones con la región hidrofóbica del sitio activo (espacio delimitado por unidades de fenilalanina, triptófano e isoleucina).¹⁶⁷

Aparte de su interés farmacológico, las amidinas cíclicas poseen un enorme interés químico debido a sus propiedades como bases nucleofílicas; como ejemplo baste citar a las amidinas bicíclicas 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), dos bases orgánicas fuertes de uso frecuente en síntesis orgánica. Paralelamente a su uso como bases, el carácter nucleofílico de estas amidinas bicíclicas ha permitido su uso como catalizadores nucleofílicos en procesos organocatalíticos. Debido a este uso dual base-nucleófilo,¹⁶⁸ se han desarrollado algunas versiones asimétricas para la síntesis de amidinas bicíclicas quirales¹⁶⁹ para su uso como organocatalizadores en procesos de catálisis asimétrica.¹⁷⁰ Además de este uso como bases y organocatalizadores, las amidinas ocupan un lugar preferente en la química de la coordinación como ligandos bitópicos,^{158,171} en química supramolecular como unidades

¹⁶⁵ a) P. D. Edwardsy col., *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 5912-5925; b) J. Yuan, S. Venkatraman, Y. Zheng, B. M. McKeever, L. W. Dillard, S. B. Singh, *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 4156-4180; c) D. Oehlich, H. Prokopcova, H. J. M. Gijssen, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 2033-2045.

¹⁶⁶ J. A. Hardy, G. A. Higgins, *Science* **1992**, *256*, 184-185.

¹⁶⁷ Para dos revisiones recientes, ver: a) D. Oehlich, H. Prokopcova, H. J. M. Gijssen, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 2033-2045; b) A. Stamford, C. Strickland, *Curr. Op. Chem. Biol.* **2013**, *17*, 320-328; c) Para un ejemplo reciente de farmacóforo fluorado, ver: O. Delgado y col., *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 11719-11726.

¹⁶⁸ J. E. Taylor, S. D. Bull, J. M. J. Williams, *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, *41*, 2109-2121.

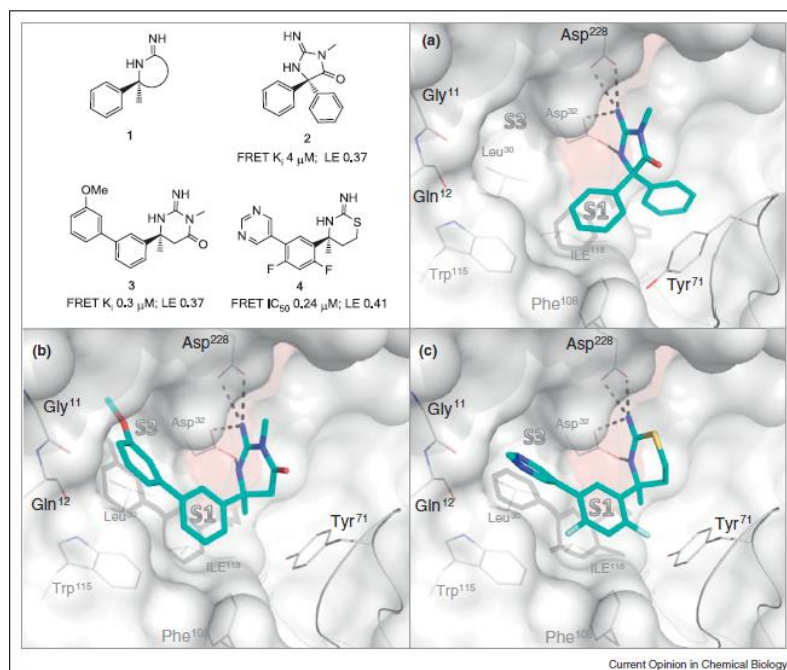
¹⁶⁹ a) R. T. Yu, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3262-3263; b) N. Kumagai, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 478-482; c) M. Ostendorf, J. Dijkink, F. P. J. T Rutjes, H. Hiemstra, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 115-124.

¹⁷⁰ Para un ejemplo, ver: X. Yang, V. D. Bumbu, P. Liu, X. Li, H. Jiang, E. W. Uffman, L. Guo, W. Zhang, X. Jiang, K. N. Houk, V. B. Birman, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17605-17612.

¹⁷¹ a) F. T. Edelmann, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2253-2268; b) J. Barker and M. Kilner, *Coord. Chem. Rev.* **1994**, *133*, 219-300.

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57

de construcción¹⁷² y en síntesis orgánica como intermedios importantes para la síntesis de heterociclos y relacionados.¹⁷³



Inhibidores de la BACE1. Farmacóforo **1** descubierto mediante from FBD (fragment-based discovery). (a) Estructura cristalina de **2** unido a BACE1 (4DJU). (b) Estructura cristalina de **3** unido a BACE1 (4FS4). (c) Modelo de **4** unido a BACE1 basado en datos publicados de rayos X (no depositados en la PDB). La amidina forma una red de enlaces de hidrógeno con Asp³² and Asp²²⁸ mientras que el grupo fenilo ocupa el hueco hidrofóbico S1, delimitado Phe¹⁰⁸, Trp¹¹⁵ and Ile¹¹⁸. Figura tomada de la ref 164b.

Figura 13. Amidinas cíclicas como inhibidores de la BACE1.

¹⁷² Para ejemplos recientes, ver: a) L. Pop, N. D. Hadade, A. van der Lee, M. Barboiu, I. Grosu, Y.-M. Legrand, *Cryst. Growth Des.* **2016**, *16*, 3271-3278; b) M. Horie, N. Ousaka, D. Taura, E. Yashima, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 714-723; c) S. Lie, T. Maris, C. Malveau, D. Beaudoin, Fatima Helzy, J. D. Wuest, *Cryst. Growth Des.* **2013**, *13*, 1872-1877; d) M. Garcia-Iglesias, K. Peuntinger, A. Kahnt, J. Krausmann, P. Vazquez, D. Gonzalez-Rodriguez, D. M. Guldi, T. Torres, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 19311-19318; e) I. M. Dixon, G. Rapenne, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 8792-8794.

¹⁷³ a) P. J. Dunn, *Comprehensive Organic Functional Group Transformations II, Vol 5* (Eds.: A. R. Katritzky, R. J. Taylor), Elsevier: Oxford, **2005**; pp 655-698; para ejemplos recientes, ver: b) J. Li, M. Tang, L. Zang, X. Zhang, Z. Zhang, L. Ackermann, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2742-2745; c) J. Sheng, B. Chao, H. Chen, Y. H. Hu, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4508-4511; d) S. Li, Z. Li, Y. Yuan, Y. Li, L. Zhang, Y. Wu, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 1496-1501; e) S. K. Alla, R. K. Kumar, P. Sadhu, T. Punniyamurthy, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1334-1337. f) M. A. McGowan, C. Z. McAvoy, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3800-3803; g) Y.-F. Wang, H. Chen, X. Zhu, S. Chiba, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11980-11983; h) Y.-F. Wang, X. Zhu, X.; S. Chiba, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 3679-3682.

4.1.4. Síntesis de amidinas cíclicas.

La metodología existente para el acceso a amidinas cíclicas es bastante limitada¹⁷⁴ y sólo en casos muy específicos permite incorporar estereogenicidad en las moléculas.¹⁷⁵ De los métodos descritos, únicamente aquellos basados en reacciones cascada catalizadas por ión bromonio^{175a} o en el uso de una molécula de carbohidrato como plantilla quiral^{175b,c} permiten acceder a amidinas cíclicas quirales. Más escaso es aún el número de estrategias multicomponente;¹⁷⁶ mientras existen un buen número de estrategias de este tipo para acceder a amidinas acíclicas simples,¹⁷⁷ su extensión a la serie cíclica para la obtención de estas moléculas con un cierto grado de sustitución en el anillo y con los dos nitrógenos libres no ha sido descrita. De las dos aproximaciones multicomponente descritas hasta la fecha,¹⁷⁶ una utiliza la reacción de Ugi¹⁷⁸ para generar amidinas del tipo **121** (el nitrógeno imínico está protegido en forma de *N*-arilo)^{176a} y la otra utiliza la reacción de sulfonilimidatos **122**, silil glioxilatos **123** y *N*-*tert*-butanosulfinil aldiminas **124** para generar las *N*-sulfonilamidinas cíclicas **125** con el NH endocíclico libre y el patrón de sustitución que se muestra en el Esquema 45 (el nitrógeno imínico está protegido en forma de *N*-tosilo).^{176b} Mientras la primera sólo permite acceder a un clase muy reducida de amidinas, la segunda, aunque genera amidinas con una cierta amplitud estructural, tiene el inconveniente de mantener el nitrógeno imínico protegido, está limitada a aldiminas aromáticas y deja una posición en el anillo sin sustituir. Esta son limitaciones bastante importantes a la hora de su aplicación en programas de química

^{174a}) H.-D. Xu, Z.-H. Jia, K. Xu, M. Han, S.-N. Jiang, J. Cao, J.-C. Wang, M.-H. Shen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9284-9288; b) H.-M. Miao, G.-L. Zhao, L.-S. Zhang, H. Shao, J.-W. Wang, *Helv. Chim. Acta* **2011**, *94*, 1981-1993; c) S. C. Pan, B. List, *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 430-437; d) L. Benati, G. Bencivenni, R. Leardini, D. Nanni, M. Minozzi, P. Spagnolo, R. Scialpi, G. Zanardi, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2499-2502; e) S. Chang, M. Lee, D. Y. Jung, E. J. Yoo, S. H. Cho, S. K. Han, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12366-12367; f) H. Malik, B. Frederic, M. Alexandre, B. Jean-Jacques, *Org. Biomed. Chem.* **2006**, *K*, 3142-3146; g) C. G. Saluste, S. Crumpler, M. Furber, R. J. Whitby, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6995-6996.

¹⁷⁵ a) V. Ganesh, D. Sureshkumar, D. Chanda, S. Chandrasekaran, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 12498-12511; b) M. Yao, C.-D. Lu, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2782-2785; d) M.-P. Heck, S. P. Vincent, B. W. Murray, F. Bellamy, C.-H. Wong, C. Mioskowski, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1971-1979; c) G. Papandreou, M. K. Tong, B. Ganem, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11682-11690. Para el caso de amidinas bicíclicas quirales, ver referencia 24.

^{176a}) K. Dev, E. Ramakrishna, S. Wales, I. R. Siddiqui, R. Kant, R. Maurya, *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 1202-1206; b) M. Yao, C.-D. Lu, *Organic Letters* **2011**, *13*, 2782-2785.

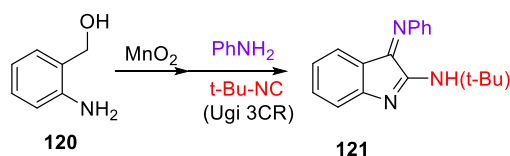
¹⁷⁷ Para una significativa selección de ejemplos, ver: a) Z. Zhang, B. Huang, G. Qiao, L. Zhu, F. Xiao, F. Chen, B. Fu, Z. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 4320-4323; b) M. Jagdalea, P. Bhangae, R. Salunkhea, D. Bhangae, M. Rajmaneb, G. Rashinkara, *App. Catal. A gen.* **2016**, *511*, 95-105; c) Q. Dai, Y. Jiang, J.-T. Yu, J. Cheng, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 166451-6647; d) Y. Shang, X. He, J. Hu, J. Wu, M. Zhang, S. Yu, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2709-2713; e) X. Xu, J. Gao, D. Cheng, J. Li, G. Qiang, H. Guo, Q. Zhanga, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 61-64; f) I. Bae, H. Han, S. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2038-2039; g) C. G. Saluste, R. J. Whitby, M. Furber, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 4156-4158.

¹⁷⁸ A. Dömling, I. Ugi, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 3168-3210.

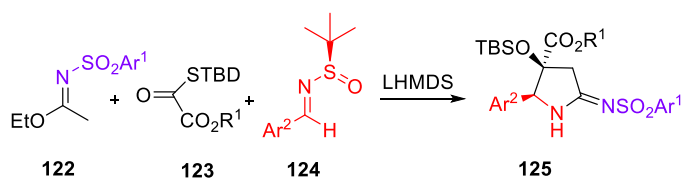
Identificador del documento: 971862		Código de verificación: fPi9y2Kr
Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 29/06/2017 19:47:37	
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25	
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02	
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57	

médica y descubrimiento de fármacos y/o sondas moleculares, los cuales exigen metodologías sintéticas compatibles con los programas de construcción de librerías moleculares (quimiotecas) focalizadas a una estructura concreta (amidina en este caso), incorporando la máxima diversidad estereoquímica y funcional adornando la estructura.¹⁷⁹

Maurya y col. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 1202-1206



Lu y col. *Organic Letters* **2011**, *13*, 2782-2785



Esquema 45. Síntesis de amidinas cíclicas.

4.1.5. Síntesis multicomponente orientada a la diversidad estereoquímica y funcional de amidinas cíclicas de 5 miembros.

Debido al interés que las amidinas cíclicas de 5 miembros han despertado como agentes activos contra el Alzheimer (ver el modelo farmacofórico tridimensional descrito en la sección anterior para estas moléculas, Figura 13), decidimos estudiar el establecimiento de una metodología general para el acceso a estas estructuras. La metodología tenía que ser: **multicomponente** (modular), **general** (tolerante con un abanico amplio de funcionalidades), **sostenible** (escalable, económica en términos de

¹⁷⁹ a) Para un artículo seminal sobre la construcción de quimiotecas bajo el concepto de diversidad estereoquímica, ver: a) T. E. Nielsen, S. L. Schreiber, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 48-56; b) para un ensayo sobre el uso de fragmentos moleculares para interrogar a la biología, ver: C. W. Murray, D. C. Rees, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 488-492; c) para una revisión sobre la exploración del espacio químico utilizando quimiotecas focalizadas con diversidad estereoquímica, ver: P. Arya, R. Joseph, Z. Gan, B. Rakic, *Chem. Biol.* **2005**, *12*, 163-180; para una aproximación diferente a la construcción de quimiotecas focalizadas a una estructura (basada en ligandos naturales) con máxima diversidad funcional (sustituyentes) y estereoquímica (diastereoisómeros) (biology-oriented synthesis, BIOS), ver: R. S. Bon, H. Waldmann, *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 1103-1114; para una selección de ejemplos, ver: *Proc. Natl. Acad. Sci. Usa* **2011**, *108*, número dedicado a "Organic synthesis toward small-molecule probes and drugs", (Ed.: S. Schreiber).

recursos, átomos, etapas sintéticas y ajustes redox, compatible con atmósferas abiertas y respetuosa con el medio ambiente), *compatible* con las metodologías utilizadas en los programas de síntesis orientada a la diversidad (p.ej., estrategias B/C/P¹⁸⁰ o de ramificación en cascada¹⁸¹) y *eficiente* para la construcción de librerías moleculares con diversidad estereoquímica para el estudio de posibles anotaciones farmacológicas (la librería requiere *tridimensionalidad*, *estereogenicidad* y *diversidad funcional*). Con esta idea diseñamos la ruta sintética que se indica en el Esquema 46. Como método de formación de las amidinas elegimos la reacción de adición de aminas sobre grupos nitrilo activados (reacción conocida como reacción de Pinner),¹⁸² la cual, en el caso de las unidades de 4-amino-butanonitrilo, debería generar la correspondiente amidina cíclica de 5 miembros tal y como se indica en el Esquema 46. Estas unidades de 4-amino-butanonitrilo se pueden obtener a partir de las correspondientes unidades de 4-nitro-butanonitrilo mediante una simple hidrogenación (reducción) del grupo nitro. A su vez, estos precursores se podrían construir en formato modular mediante la reacción tricomponente de un aldehído, una unidad de alcanonitrilo llevando un grupo aceptor de electrones (GAE) en posición alfa (p. ej., 2-cianoacetato de alquilo) y un nitroalcano. Con este diseño sintético podríamos acceder, mediante un proceso modular en dos etapas, a amidinas tipo **128**, con una buena diversidad estereoquímica (en general, son posibles cuatro diastereoisómeros para esta estructura) y decoradas con un patrón amplio de diversidad funcional (en principio, el GAE podría ser cualquier grupo aceptor de electrones compatible con el proceso mientras que los sustituyentes R¹ y R² podrían ser grupos alquilo, arilo, heterociclos, etc.). Además, la modularidad del proceso permitiría introducir diversidad funcional en la estructura final **128** mediante la correcta elección de los propios materiales de partida (los sustituyentes de estos materiales deberían tener una reactividad ortogonal a las reacciones del proceso). En cuanto a la diversidad

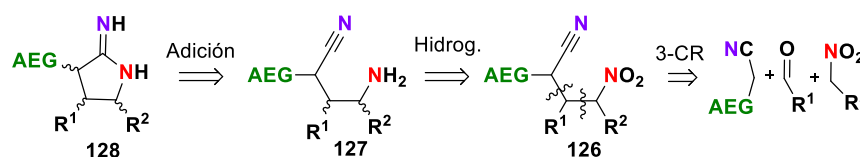
¹⁸⁰ La estrategia B/C/P, (del inglés Buiding/Coupling/Pairing), constituye un algoritmo que explota la combinación de bloques sencillos de construcción molecular para generar colecciones moleculares de pequeñas entidades químicas con diversidad estructural.^{179a}

¹⁸¹ La estrategia consiste en un proceso de síntesis orientada a la diversidad ramificado que utiliza una secuencia de reacciones cascada (dominó) para transformar un mismo sustrato multifuncional en un conjunto de esqueletos distintos y diversos. W. Liu, V. Khedkar, B. Baskar, M. Schurmann, K. Kumar, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6900-6905.

¹⁸² Aunque se reconoce así, la reacción de Pinner es en realidad un proceso en dos etapas en el que primero se forma un imino-éster por adición catalizada por ácido de un alcohol sobre el nitrilo; posterior tratamiento de este intermedio con una amina produce la amidina correspondiente. Para su uso como método general de obtención de amidinas, ver: P. J. Dunn, Amidines and N-Substituted Amidines. In *Comprehensive Organic Functional Group Transformations II, Vol 5* (Eds.: A. R. Katritzky, R. J. K. Taylor), Elsevier: New York, **2005**, pp 655-699.

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57

estereoquímica, tendríamos que realizar el proceso de forma tal que pudiéramos disponer de los 4 posibles diastereoisómeros en cantidades suficientes para realizar con cada uno la segunda etapa del proceso. Una forma de acercarse a este objetivo es mediante el desarrollo de procesos catalíticos estereodivergentes capaces de generar cada uno de estos 4 posibles diastereoisómeros por separado y en sus formas enantioméricas puras.¹⁸³ Esta aproximación, aunque poderosa y atractiva desde el punto de vista del diseño tanto del proceso como del catalizador, requiere un conocimiento profundo del mecanismo del proceso y por ahora queda fuera del alcance de esta tesis doctoral. Nuestra aproximación se circunscribió al estudio de la reacción multicomponente con objeto de entender su patrón de generación de estereodiversidad e intentar desarrollar un protocolo experimental económico, rápido e instrumentalmente sencillo (p.ej., cromatografía en columna rápida, cristalización selectiva o interconversión de diastereoisómeros mediante procesos de cristalización¹⁸⁴) para obtener cantidades útiles de cada uno de los diastereoisómeros generados en el proceso multicomponente. La posible extensión asimétrica de esta reacción queda también fuera del alcance de esta tesis doctoral. Con este planteamiento en mente, iniciamos el estudio de la síntesis de estas unidades de 4-nitro-butanonitrilo buscando establecer un modelo de reacción multicomponente robusto, general y sostenible.



Diversidad funcional

GAE: éster, ciano, sulfona
R¹, R² = alquilo, arilo

Diversidad estereoquímica

4 Posibles diastereoisómeros

R¹/R² *cis*, R¹/GAE *cis*

R¹/R² *cis*, R¹/GAE *trans*

R¹/R² *trans*, R¹/GAE *cis*

R¹/R² *trans*, R¹/GAE *trans*

3 centros estereogénicos consecutivos

8 estereoisómeros, 4 diastereoisómeros

Esquema 46. Modelo de construcción molecular orientada a la diversidad estereoquímica de amidinas de 5 miembros con sustitución múltiple de anillo

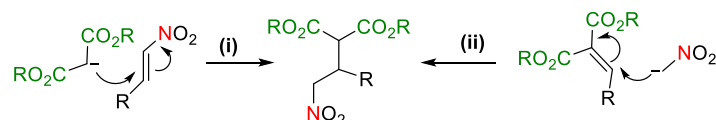
¹⁸³ S. Krautwald, E.M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 5627-5639.

¹⁸⁴ K. M. J. Brands, A. J. Davies, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2711-2733.

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57

Las aproximaciones sintéticas más estudiadas para acceder a estas unidades son la adición del compuesto de metileno activo sobre el nitroalqueno (adición de Michael)¹⁸⁵ y la adición del nitronato sobre una unidad de malonato insaturada¹⁸⁶ (Esquema 47).

(i): adición de aniones de malonato sobre nitroalquenos (Formato: organocatálisis; metalo-catálisis)
 (ii): adición de nitronatos sobre malonatos insaturados (Formato: organocatálisis; metalo-catálisis)



Esquema 47. Dos modelos de adición para la construcción de γ -nitro-ésteres.

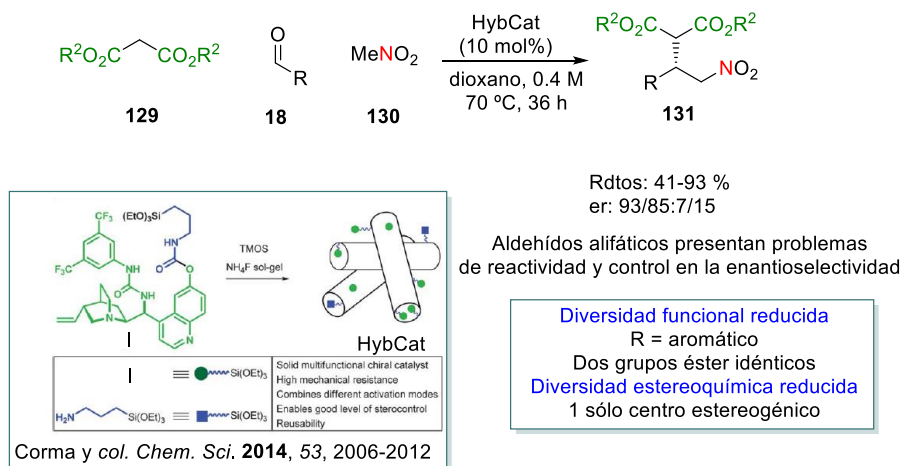
En el momento de iniciar este proyecto, sólo una aproximación multicomponente había sido descrita en la bibliografía (Esquema 48),¹⁸⁷ y consistía en la adición enantioselectiva de nitrometano sobre malonatos de dialquilo insaturados generados in situ mediante la reacción de condensación de Knoevenagel entre el correspondiente aldehído y el malonato de dialquilo; el proceso se desarrolla en condiciones catalíticas heterogéneas (catalizador quiral híbrido inorgánico-orgánico) y transcurre con excelente eficiencia (Rdto.: 70-90%) y enantioselectividades en el rango de moderadas a buenas (e.r.: 93/85-7/15) cuando se utilizan aldehídos aromáticos. La eficiencia y la enantioselectividad caen de manera significativa cuando se utilizan aldehídos alifáticos (Rdto.: 41-47%; e.r.: 72/76-28/24). Obsérvese que la reacción, a pesar de su eficiencia, sólo genera un centro estereogénico, lo que supone una severa limitación a su posible uso como herramienta sintética en programas orientados a la generación de diversidad estereoquímica.

¹⁸⁵ Para una selección de ejemplos de adición organocatalítica enantioselectiva de malonatos sobre nitroalquenos, ver: a) V. Ashokkumar, A. Siva, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 10216-10225; b) K. L. Kimmel, J. D. Weaver, J. A. Ellman, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 121-125; c) F. Xu, E. Corley, M. Zacuto, D. A. Conlon, B. Pipik, G. Humphrey, J. Murry, D. Tschaen, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1343-1353; d) L. Zhang, M.-M. Lee, S.-M. Lee, J. Lee, M. Cheng, B.-S. Jeong, H.-G. Park, S.-S. Jew, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 3063-3066; e) J. Ye, D. J. Dixon and P. S. Hynes, *Chem. Commun.* **2005**, 4481-4483; f) S. H. McCooney and S. J. Connon, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 6367-6370; g) H. Li, L. T. Wang and L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9906-9907; h) T. Okino, Y. Hoashi and Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672-12673; para dos ejemplos de adición enantioselectiva catalizada por metales, ver: i) D. A. Evans, D. Seidel, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 9958-9959; j) D. M. Barnes and col. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13097-13105.

¹⁸⁶ a) Para una revisión, ver: R. Ballini, G. Bosica, D. Fiorini, A. Palmieri, M. Petrini, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 933-972; b) para ejemplos recientes, ver: R. Manzano, J. M. Andres, R. Alvarez, M. D. Muruzabal, A. R. de Lera, R. Pedrosa, *Chem. Eur J.* **2011**, *17*, 5931-5938 y referencias citadas ahí; c) S. Piovesana, D. M. S. Schietroma, L. G. Tulli, M. R. Monaco, M. Bella, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 5160-5162 y referencias citadas ahí.

¹⁸⁷ A. Leyva-Pérez, P. García-García, A. Corma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 8687-8690.

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57



Esquema 48. Modelos multicomponente para la construcción de γ -nitro-ésteres.

4.2. Resultados y Discusión.

4.2.1. Diseño del modelo multicomponente de unidades de γ -nitroalcanoato de alquilo en presencia de agua.

Advertidos por la escasez de precedentes para estos procesos en la bibliografía, comenzamos el estudio de nuestra aproximación multicomponente ensayando la reacción de benzaldehído (**37**), nitroetano (**132**) y un derivado de acetonitrilo (**133a-c**) en presencia de cantidades catalíticas de la *N,N*-dimetilciclohexilamina (**78**) y la *N,N'*-bis((3,5-bis(trifluorometil)fenil)-tiourea (TU, conocida como la tiourea de Schreiner) (**56**), y todo ello en forma de suspensión orgánica en agua (condiciones denominadas “sobre agua”¹⁸⁸ o en presencia de agua,¹⁸⁹ según el efecto que el agua tiene sobre el curso de la reacción) (Esquema 49). En base a nuestra experiencia en el desarrollo de reacciones organocatalíticas en forma de suspensiones acuosas, sabíamos que era posible establecer interacciones por enlace de hidrógeno catalizador (TU-**56**) - reactivo (nitronato) en

¹⁸⁸ Las condiciones “sobre agua” (del anglosajón “on water”) son aquellas que resultan cuando las reacciones se llevan en acabo en forma de emulsiones o suspensiones acuosas y en ausencia de cualquier co-disolvente orgánico. Los reactivos han de ser insolubles en agua y pueden ser sólidos o líquidos; la única condición es que al menos uno debe ser líquido. Bajo estas condiciones, el efecto del agua es catalítico. S. Narayan, J. Muldoon, M. G. Finn, V. V. Fokin, H. C. Kolb, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 3275-3279.

¹⁸⁹ Las condiciones “en presencia de agua” se definen como aquellas condiciones en las cuales el agua forma una segunda fase que afecta a la fase orgánica concentrada en dónde se realiza la reacción. Bajo estas condiciones, el efecto del agua es estructural: el agua forma parte de la propia reacción orgánica. Y. Hayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 8103-8104.

presencia de agua utilizando el concepto de hidratación hidrofóbica.^{190,191} Para ello, el organocatalizador debería ser lo suficientemente lipofílico como para que su asociación con el reactivo, establecida y mantenida mediante la formación de enlaces de hidrógeno discretos, se viera favorecida sobre la posible interacción del catalizador con la red extendida de enlaces de hidrógeno del agua; ésta última, de formarse, debería destruir interacciones muy favorables de las moléculas de agua con ellas mismas y por lo tanto, debería ser menos favorable que la propia hidratación del complejo catalizador-reactivo (en el modelo de hidratación hidrofóbica, el agua mantiene su estructura mientras solvata al complejo).¹⁹² Así, cuanto más lipofílico sea el complejo catalizador-reactivo (o lo que es lo mismo, más lipofílico sea el catalizador), mayor debería ser este efecto (amplificación).¹⁹³ Con esta idea elegimos la tiourea **TU-56**, la cual había sido utilizada con éxito por Schreiner y *col.* en su trabajo seminal de apertura nucleofílica de epóxidos mediante organocatálisis no covalente en presencia de agua,^{193a} como nuestra primera opción de organocatalizador. Además de este catalizador, la reacción requeriría una base lo suficientemente fuerte como para desprotonar al nitroalcano y lo suficientemente hidrofóbica como para permanecer protonada (ión amonio) en la fase orgánica; a su vez, el nitroalcano debería interactuar con la tiourea mediante la formación de enlaces de hidrógeno, y así reducir su pKa para favorecer el proceso ácido-base y por ende, la reacción de adición sobre el alqueno conjugado. Por último, la elección del compuesto metileno activo resultaba decisiva para el devenir multicomponente del proceso ya que éste debería competir con el nitroalcano por la molécula de aldehído y generar un único producto Knoevenagel.

^{190a}) Nosotros hemos desarrollado el primer modelo tricomponente organocatalítico para la reacción de adición estereoselectiva de nitronatos sobre iminas en presencia de agua. La transferencia de información quiral se establece mediante interacciones de enlace de hidrógeno organocatalizador quiral - reactivo, las cuales son favorecidas y amplificadas mediante el efecto de hidratación hidrofóbica. F. Cruz-Acosta, P. de Armas, F. García-Tellado, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 16550-16554; Para un modelo multicomponente y general para la reacción de Strecker en condiciones "sobre agua", ver: F. Cruz-Acosta, A. Santos-Expósito, P. de Armas, F. García-Tellado, *Chem. Commun.* **2009**, 6839-6841.

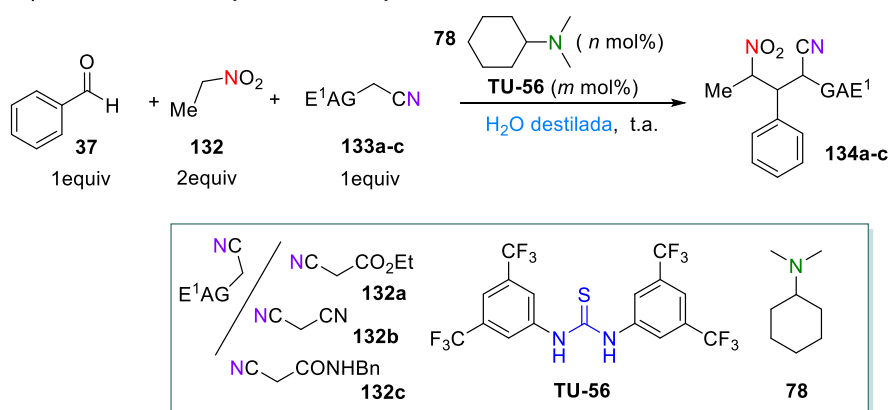
¹⁹¹ Para una explicación de este concepto, ver: P. Ball, *Chem Rev.* **2008**, *106*, 74-108.

¹⁹² D. Chandler, *Nature* **2005**, *437*, 640-647.

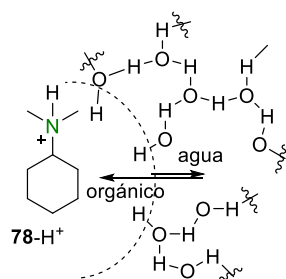
^{193a}) Para el primer ejemplo de aplicación de este concepto en organocatálisis, ver: C. M. Kleiner, P. R. Schreiner, *Chem. Commun.* **2006**, 4315-4317; para otros ejemplos, ver: a) H. Y. Bae, C. E. Song, *ACS Catal.* **2015**, *5*, 3613-3619; b) H.-X. He, W. Yang, D.-M. Du, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1137-1148; c) H. Yong Bae, S. Some, J. S. Oh, Y. S. Lee, C. E. Song, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 9621-9623; d) M. Rueping, T. Theissmann, *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 473-476.

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57

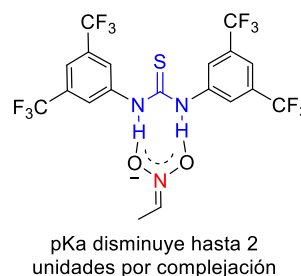
a) Reacción multicomponente en suspensión acuosa



b) Lipoficidad de la base y su ácido conjugado



c) Estabilización del nitronato por complejación con la tiourea



Esquema 49. Diseño del modelo multicomponente de unidades de γ -nitroalcanoato de alquilo, en presencia de agua.

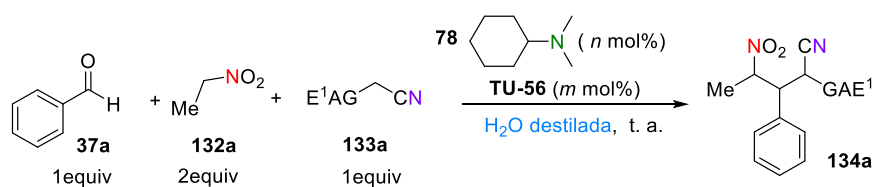
4.2.2. Síntesis multicomponente de unidades de γ -nitroalcanoato de alquilo en presencia de agua. Desarrollo experimental del modelo y optimización de la reacción.

Como primer conjunto de condiciones elegimos las condiciones experimentales que habíamos usado en nuestro modelo de reacción de aza-Henry y ensayamos la reacción frente a diferentes compuestos de metileno activo **132a-c** [2-cianoacetato de etilo (**132a**), malononitrilo (**132b**), *N*-benzil-2-cianoacetamida (**132c**)]. Bajo estas condiciones [agua destilada (15.0 mL),¹⁹⁴ base (**78**) (20 mol%), **TU-56** (14 mol%), temperatura ambiente, agitación continua y vigorosa, 5 h], sólo el 2-cianoacetato de etilo (**132a**) dio reacción en

¹⁹⁴ La cantidad de agua no es un factor determinante en estas reacciones; la cantidad de agua se ajustó a 15.0 mL porque esta cantidad nos permitía formar y agitar la emulsión de forma conveniente utilizando matraces de 25.0 mL.

un rendimiento aceptable (66%). En vista de este resultado, elegimos el 2-cianoacetato de etilo (**132a**) como nuestro componente de metileno activo y procedimos a optimizar las condiciones de la reacción en términos de la cantidad de base, catalizador, temperatura y tiempo de reacción (Tabla 4). Como se puede apreciar en la Tabla 4, manteniendo unas cargas de catalizador y base iniciales de 14 y 20 mol% respectivamente, y modificando el tiempo de reacción de 2 h a 16 h, logramos llevar la reacción hasta un nivel de producción prácticamente cuantitativo (entrada 7). Obsérvese que, en ausencia de catalizador, la eficiencia de la reacción se reduce un 40% con respecto a la misma en presencia de catalizador (entradas 1 y 2). Interesante también resultó el poco efecto que la reducción en la temperatura de la reacción mostró sobre la eficiencia de la misma; aún a temperaturas de 0 °C, la reacción fue capaz de generar el aducto multicomponente con un rendimiento del 83%, y en solo 8 h. Este resultado tiene su importancia práctica desde el punto de vista de la posible extensión asimétrica de la reacción y el control de la estereoselectividad. En cuanto a las cargas de catalizador y base, estas se pudieron reducir hasta un valor de 10 mol% sin merma del rendimiento de la reacción (entradas 9-11).

Tabla 4. Optimización de condiciones para la reacción multicomponente.^a



Entrada	TU-143 (mol%)	79 (mol%)	Tiempo (h)	Rdto (%)
1	14	20	2	40
2	-	20	2	16 ^b
3	14	20	4	64
4	14	20	6	66
5	14	20	8	86
6	14	20	8	83 ^d
7	14	20	16	Cuantitativo
8	-	20	16	53
9	12	20	16	96
10	10	20	16	97
11	10	10	16	97
12	10	10	16	50 ^e

^aCondiciones de reacción: benzaldehído (**37a**) (0.7 mmol), nitroetano (**132a**) (1.4 mmol), 2-cianoacetato de etilo (**133a**) (0.7 mmol), agua destilada (15.0 mL), agitación vigorosa, temperatura ambiente. ^b26% de aducto Knoevenagel. ^c32% de aducto Knoevenagel. ^d0 °C. ^eLa cantidad de nitroetano se redujo a la mitad (0.7 mmol).

pág. 82

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 29/06/2017 19:47:37

PEDRO DE ARMAS GONZALEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:25:25

FERNANDO GARCIA TELLADO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:27:02

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

07/07/2017 18:09:57

En cuanto la estereoselectividad de la reacción, ésta resultó ser baja; bajo las condiciones experimentales optimizadas, la reacción generó el nitro derivado **134a** como una mezcla de tres diastereoisómeros en proporción 1.4:1:1.2. Los posibles diastereoisómeros los nombramos como **134a-sin,sin**, **134a-sin,anti**, **134a-anti,sin** y **134a-anti,anti** para describir la disposición relativa de los grupos nitro/fenilo y fenilo/ciano, en ese orden y en cada diastereoisómero.¹⁹⁵ La mezcla se pudo resolver por cromatografía en columna rápida sobre gel de sílice en dos bandas. La primera banda estaba formada por una mezcla mayoritaria de dos de los tres diastereoisómeros generados (proporción 1.4:1), mientras que la segunda banda consistía en el tercer diastereoisómero puro (Figura 14). Un hecho experimental que resultó definitivo para la viabilidad del resultado estereoquímico de la reacción fue la diastereoconvergencia observada en la cristalización de la mezcla mayoritaria de los dos diastereoisómeros que componían la primera banda. La mezcla cristalizó como un único diastereoisómero,¹⁹⁶ lo que nos permitió transformar la mezcla en un único diastereoisómero puro y cristalino. El análisis por difracción de rayos X de los cristales nos permitió confirmar su estructura y determinar su configuración relativa. Esto nos permitió, junto a los estudios de RMN realizados con la mezcla original, asignar a cada diastereoisómero su configuración relativa, y determinar cuál de los dos era el isómero mayoritario en la mezcla. Así, pudimos confirmar que la mezcla consistía en los dos isómeros **134a-sin,sin** y **134a-sin,anti** provenientes de una aproximación *endo* del nitronato sobre el aducto Knoevenagel y que el primero era al componente mayoritario de la misma (ver Figura 14). El tercer diastereoisómero obtenido en la reacción también pudo ser cristalizado y su estructura resuelta mediante difracción de rayos X. Éste resultó ser el diastereoisómero **134a-anti,sin** proveniente de una aproximación *exo* del nitronato sobre el doble enlace. El cuarto diastereoisómero posible, el **134a-anti,anti** no se forma en la reacción, lo que indica que la aproximación *exo* debe estar regulada por control termodinámico y que de los dos posibles productos, éste es el menos estable. El análisis de estos resultados nos permitió constatar que los dos posibles modos de aproximación del nitronato sobre el aducto Knoevenagel, el *endo* es el cinéticamente más favorecido y es el que conduce a la

¹⁹⁵ Usamos la nomenclatura *sin/anti* para describir a la disposición relativa que mantienen los sustituyentes señalados sobre la cadena carbonada orientada en una disposición zigzag. S. Masamune, S. A. Ali, D. L. Snitman, D. S. Garvey, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 557-558.

S. Masamune, S. A. Ali, D. L. Snitman, D. S. Garvey, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 557-558.

¹⁹⁶ F. Belanger, C. E. Chase, A. Endo, F. G. Fang, J. Li, S. R. Mathieu, A. Z. Wilcoxon, H. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5108-5111.

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57

mezcla mayoritaria de productos. La razón de esta preferencia reside en el hecho de que la aproximación *endo* es la única que permite desarrollar interacciones CH- π entre el metilo del nitronato y el fenilo del alqueno, lo que contribuye a una estabilización del estado de transición de la reacción y conduce a la formación de un complejo activado de menor volumen molar, lo que favorece la cinética de la reacción.¹⁹⁷

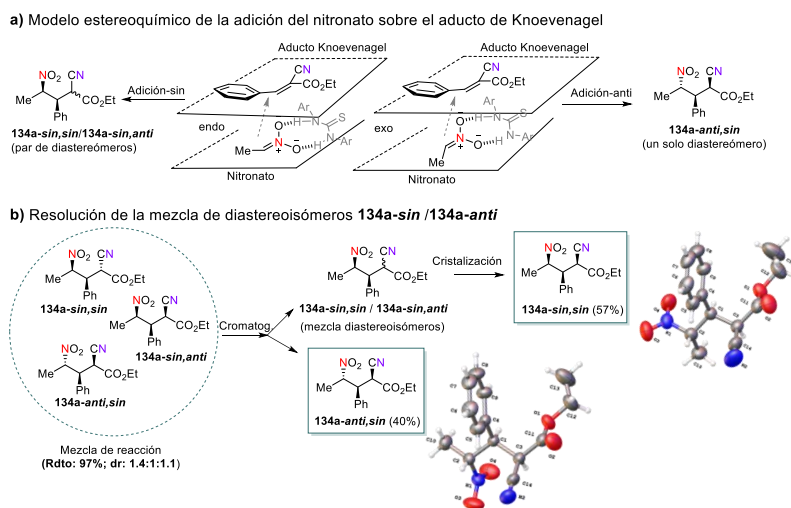


Figura 14. Modelo del curso estereoquímico de la reacción. Resolución de la mezcla diastereomérica.

Cuando en lugar de *N,N*-dimetilciclohexilamina (**78**) se utilizó bicarbonato sódico como base (pH = 8), la reacción condujo a los mismos diastereoisómeros **134a-sin,sin/134a-sin,anti** / **134a-anti,sin** en excelente rendimiento pero con una relación diastereoisomérica diferente y algo más favorable al diastereoisómero **134a-anti,sin** aunque sin llegar a invertir la tendencia (dr: 1.4:1:2) (entrada 5, Tabla 5). A otros valores de pH los rendimientos se mantuvieron en el rango de buenos-a-excelentes y la relación diastereoisomérica volvió a su tendencia general (entradas 3-5). La reacción toleró medios débilmente ácidos (pH = 5.5-6.5), aunque con una manifiesta reducción en la eficiencia en los valores más bajos de este rango de acidez (compare entradas 1 y 2 con 3).

¹⁹⁷ Para una discusión sobre este tópico, ver: a) R. Breslow, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 471-478; b) S. Otto, J. B. F. N. Engberts, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 2809-2820; 28; c) M. C. Pirrung, K. D. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11456-11472.

Tabla 5. Influencia del pH sobre la eficiencia de la reacción multicomponente.^a

Entrada	pH	Disolución acuosa	Rdto (%)	dr ^b
1	5.5	AcONa-AcOH	61	2:1.4:1
2	6.0	AcONa-AcOH	63	2:1.4:1
3	6.5	H ₂ PO ₄ ⁻ -HPO ₄ ²⁻	80	1.8:1.2:1
4	7.0	H ₂ PO ₄ ⁻ -HPO ₄ ²⁻	89	1.4:1:1
5	8.0	NaHCO ₃	96	1.4:1:2
6	9.0	Trizma	n. r.	

^aCondiciones de reacción: benzaldehído (**37a**) (0.7 mmol), nitroetano (**132a**) (1.4 mmol), 2-cianoacetato de etilo (**133a**) (0.7 mmol), **TU-56** (10 mol%), **78** (10 mol%), disolución acuosa (15.0 mL), agitación vigorosa, 16 h, temperatura ambiente.^b Los valores se obtuvieron por análisis cuantitativo de la ¹H RMN de la mezcla de reacción (referencia interna).

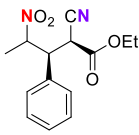
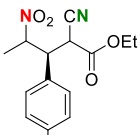
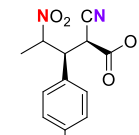
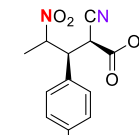
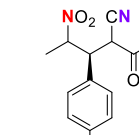
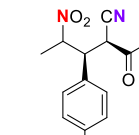
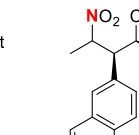
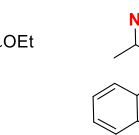
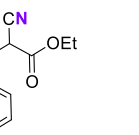
4.2.3. Síntesis multicomponente de unidades de γ -nitroalcanoato de alquilo en presencia de agua. Escalado y estudio de la generalidad de la reacción.

Una vez establecida la viabilidad de la reacción y puesto a punto un método sencillo, rápido y eficiente para la reducción de la mezcla de los tres diastereoisómeros a sólo dos, el **134a-sin,sin** y el **134a-anti,sin**, estudiamos el escalado de la reacción al nivel de multigramo (20 mmol) y rebajando la carga del catalizador a la mitad (5 mol%) para hacer la reacción mucho más económica y por ende, más sostenible (Esquema 49). En estas condiciones y después de aplicar nuestro protocolo de resolución de diastereoisómeros obtuvimos los dos productos **134a-sin,sin** (3.2 g; 58%) y **134a-anti,sin** (2.3 g; 41%) en un rendimiento global prácticamente cuantitativo. Aunque en este caso se observa una pérdida significativa en la diastereoselectividad global de la reacción (dr:1.4:1:1.1), el cual es atribuible a la disminución en la carga del catalizador (**TU-56**), este resultado nos permitió disponer, de una sola vez y en un sol “*batch*” de reacción, cantidades multigramo de los dos diastereoisómeros para su uso en la siguiente etapa de reacción. Desde el punto de vista de la utilización de esta reacción para la generación de una quimioteca de amidinas cíclicas con diversidad estereoquímica y funcional en el anillo, es importante poder acceder a ambos diastereoisómeros en cantidades prácticas para poderlos transformar en las amidinas correspondientes mediante una ramificación de la ruta general. La eficiencia, sencillez, rapidez y economía con que nuestro protocolo de purificación/resolución nos permite acceder a cada uno de los dos diastereoisómeros en cantidades multigramo hace que esta pérdida de diastereoselectividad asociada con el escalado de la reacción, que a priori podría considerarse como un aspecto negativo del

proceso, desde esta perspectiva de síntesis orientada a la diversidad constituya una ventaja experimental.

Una vez estudiada la viabilidad de su escalado, estudiamos la tolerancia de la reacción con respecto a la sustitución y naturaleza del aldehído (Tabla 6). Como se observa en la Tabla, la reacción toleró muy bien un cierto grado de sustitución en el anillo, permitiendo tanto la presencia de halógenos (**134c-d**), grupos alquilo (**134b**), grupos con fuerte carácter I⁺ (CF₃, **134f**) o I⁻ (OMe, **134e**) y diversos anillos aromáticos (**134g-i**), aunque estos últimos con diferente eficiencia. Así, mientras el naftaleno-2- carbaldehído generó el correspondiente aducto multicomponente **134g** con buen rendimiento (74%) y una proporción diastereoisomérica dentro del rango observado para estas reacciones (2.4:1), su isómero el naftaleno-1-carbaldehído resultó ser mucho peor sustrato para la reacción, generando el correspondiente aducto **134h** en bajo rendimiento (16%) y la misma diastereoselectividad (2.4:1). Posiblemente sean los efectos estéricos los que están determinando este perfil de baja reactividad. El 1-(4,4'-bifenil)-carbaldehído, aunque reaccionó para generar su aducto correspondiente (**134i**), lo hizo con baja eficiencia (20%).

Tabla 3. Tolerancia de la reacción con respecto a la sustitución en el aldehído.^{a,b}

				
134a-sin,sin: 57% 134a-anti,sin: 40%	134b-sin,sin/sin,anti^c (dr 1.7:1) 44% 134b-anti,sin: 24%	134c-sin,sin: 53% 134c-anti,sin: 44%	134d-sin,sin: 60% 134d-anti,sin: 30%	134e-sin,sin/sin,anti^c (dr 1.7:1) 35% 134e-anti,sin: 19%
				
134f-sin,sin: 58% 134f-anti,sin: 41%	134g-sin,sin: 42% 134g-anti,sin: 32%	134h-sin,sin: 11% 134h-anti,sin: 5%	134i-sin,sin: 16% 134i-anti,sin: 4%	

^aCondiciones de reacción: Aldehído (1.4 mmol), 2-cianoacetato de etilo (**133a**) (1.4 mmol), nitroetano (**132a**) (2.8 mmol), **78** (10 mol%), **TU-56** (10 mol%), agua (15.0 mL), agitación vigorosa, 16 h, temperatura ambiente. ^bRendimientos de producto aislado. ^cLa mezcla de diastereoisómeros *sin,sin/sin,anti* no pudo resolverse por cristalización diastereoconvergente.

La razón para este comportamiento no está clara y la única razón que vemos para explicar esta falta de reactividad sea su excesiva lipofilia, la cual le impide transitar sin costo energético la interfase orgánico-agua donde debería producirse la reacción. No obstante, al igual que el nafataleno-1-carbaldehído, ambos reaccionan siguiendo el mismo curso estereoquímico que los demás sustratos. Otros aldehídos aromáticos tales como 4-etoxicarbonilbenzaldehído, ácido (4-formilfenil)borónico libre o protegido en forma de dioxaborinano, o el heterocíclico 2-furenal no dieron reacción.

La tolerancia de la reacción con respecto a la naturaleza del nitroalcano fue estudiada utilizando benzaldehído como el aldehído (Tabla 7), 1-nitropropano (**132b**) y 1-nitropentano (**132c**) como ejemplos de nitroalcanos primarios (no ramificados) y el derivado 1-bromo-1-nitrometano (**132d**) como ejemplo de un nitroalcano funcionalizado. Como se observa en la tabla, el primero reaccionó siguiendo el mismo patrón que en el caso de los aldehídos aromáticos, generando sus aductos **134j-sin,sin** y **134j-anti,sin** con excelente rendimiento (93%) y la esperada diastereoselectividad (dr 2.4:1); sin embargo, cuando la cadena alifática se aumentó en dos unidades, la reacción progresó únicamente a través del estado de transición tipo *endo* para la adición del nitronato sobre el aducto Koevenagel (ver Figura 14), generando la mezcla de diastereoisómeros **134k-sin,sin/sin,anti** en buen rendimiento (76%) y moderada diastereoselectividad (1.8:1). La mezcla cristalizó y pudo resolverse como en los casos anteriores por cristalización diastereoconvergente. El 1-bromo-1-nitrometano (**132d**) reaccionó siguiendo el mismo patrón observado para su adición a aldehídos y cetonas α,β -insaturadas¹⁹⁸ en medio orgánico, generando el nitrociclopropano correspondiente.¹⁹⁹ Para su análisis, el aducto se redujo con NaBH₄ y el alcohol correspondiente se protegió en forma de su acetato para generar el ciclopropano tetrasustituido **NCP-1** como un único isómero y en un excelente rendimiento global (74%) (la estructura se confirmó mediante estudio de difracción de rayos X). El poder de generación de complejidad de esta reacción es sobresaliente si se tiene en cuenta que genera un anillo de ciclopropano multisustituido con un centro carbogénico cuaternario en su estructura y lo hace con total estereoselectividad y acompañado de un perfil de sustitución periférico variado y distinto para cada carbono

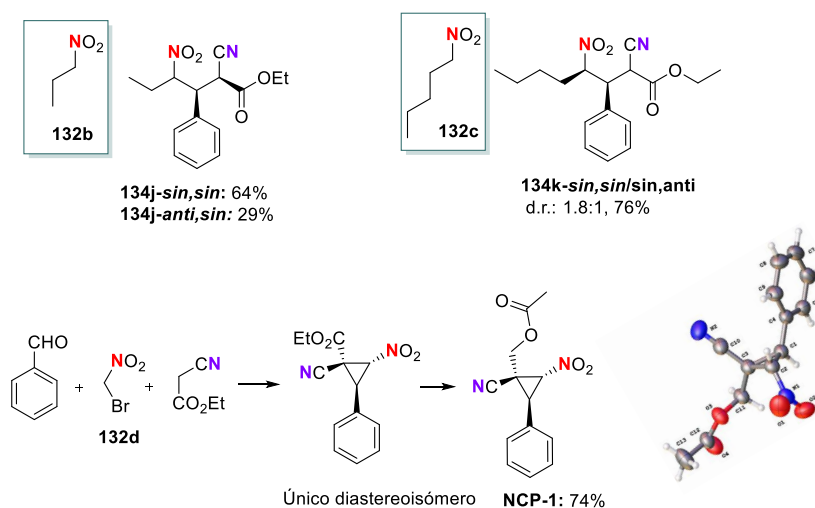
¹⁹⁸ Para aldehídos, ver: a) J. Vesely, G.-L. Zhao, A. Bartoszewicz, A. Cordova, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 4209-4212; para cetonas: b) J. Lv, J. M. Zhang, Z. Lin, Y. M. Wang, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 972-979; c) H. M. Hansen, D. A. Longbottom, S. V. Ley, *Chem. Commun.* **2006**, 4838-4840

¹⁹⁹ Para una síntesis organocatalítica asimétrica alternativa de nitrociclopropanos del tipo **NCP-1** (centro cuaternario simétrico) utilizando nitroalquenos y bromomalonato de dialquilo, ver: Y. Xuan, S. Nie, L. Dong, J. Zhang, M. Yan, *Org. Lett.* **2009**, 11, 1583-1586.

Firmado por:	Fecha:
MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57

del anillo. Estas unidades de nitrociclopropano constituyen un motivo estructural presente en muchos productos naturales y sus derivados presentan un perfil de actividades biológicas rico y variado, incluyendo propiedades tales como insecticida, antifúngica, antitumoral y antiviral.²⁰⁰ El estudio de las anotaciones biológicas de esta estructura y sus derivados es un objetivo de estudio sin duda muy atractivo pero que se escapa al marco temporal de esta tesis doctoral

Tabla 7. Tolerancia de la reacción con respecto a la naturaleza del nitroalcano.^{a,b}



^aCondiciones de reacción: Benzaldehído (**37a**) (1.4 mmol), 2-cianoacetato de etilo (**133a**) (1.4 mmol), nitroalcano (**133b-d**) (2.8 mmol), **78** (10 mol%), **TU-56** (10 mol%), agua (15.0 mL), agitación vigorosa, 16 h, temperatura ambiente. En el caso del 1-bromo-1-nitrometano, además se añadió NaAcO (2M, pH = 7) y el aducto se redujo y protegió en forma de su acetato (ver parte experimental). ^bRendimientos de producto aislado.

4.2.4. Síntesis de amidinas cíclicas de 5 miembros partir de unidades de 4-nitrobutanonitrilo. Desarrollo experimental.

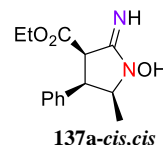
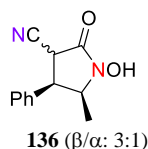
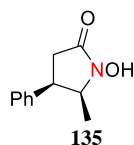
Una vez estudiamos la tolerancia de la reacción con respecto al aldehído y al nitroalcano, pasamos a estudiar la transformación de los aductos obtenidos en las correspondientes amidinas. Para ello tomamos como sustrato modelo el nitro derivado **134a-sin,sin** y exploramos su reducción a la amina correspondiente (Tabla 8). De todos

²⁰⁰ Para una discusión de la importancia de este motivo estructural y los métodos desarrollados para su síntesis, ver: M. Meazza, M. Ashe, H. Yi Shin, H. S. Yang, A. Mazzanti, J. W. Yang, R. Ríos, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 3488-3500.

los métodos reductivos ensayados, únicamente la hidrogenación bajo presión moderada (5 bar) en presencia de C/Pd (40%) condujo una reducción limpia, generando directamente la *N*-hidroxiamidina cíclica **137a-sin,sin** en buen rendimiento (entrada 16; 69%). La reducción se detiene en la *N*-hidroxiamina y ésta es la que cicla por adición sobre el grupo nitrilo para generar la *N*-hidroxilamidina (forma tautomerica de amidoxima).²⁰¹ Todos los intentos por llevar la reducción hasta la amina resultaron infructuosos.

Tabla 8. Condiciones para la reducción del grupo nitro y ciclación a la amidina correspondiente.^a

Entrada	Condiciones	Producto	Rdto (%)
1	Pd/C (10%)/H ₂ (g)/THF, 24 h	Partida	--
2	Pd/C (10%)/ H ₂ (g)/etanol, 16 h	Partida	--
3	Pd/C (20%)/ H ₂ (g)/ etanol, 24 h	Desc.	--
4	Pd(OH)2/C (10%)/ H ₂ (g)/ etanol, 24 h	Desc.	--
5	Rh/C (10%)/etanol, 24 h	Desc.	--
6	Rh/Alumina (10%)/etanol, 24 h	Desc.	--
7	Pd/C (5%)/ 1,4-ciclohexadieno/ etanol, 10 min ^b	Desc.	--
8	Pd/C (5%)/ NH ₂ NH ₂ / etanol, 40 min ^c	Desc.	--
9	PdO ₂ /H ₂ (g)/metanol, 48 h	Desc.	--
10	Zn(s) (10 equiv.)/ACOH/ etanol (1:1), 16 h ^d	145	48
11	Zn(s) (10 equiv.)/HCl 3 N/THF (1:1), 24 h ^e	Desc.	--
12	In (s) (4 equiv.)/HCl 2 N (6 equiv.) /THF/H ₂ O (1:1), 16 h	146	30
13	Ni Raney/ H ₂ (g)/ etanol, 24 h	Desc.	--
14	Pd/C (20%)/ H ₂ (5 bar)/ etanol, 16 h	147a-cis,cis	48
15	Pd/C (30%)/ H ₂ (5 bar)/ etanol, 16 h	147a-cis,cis	55
16	Pd/C (40%)/ H ₂ (5 bar)/ etanol, 16 h	147a-cis,cis	69



^aTodas las reacciones se realizaron a temperatura ambiente, excepto en los casos indicados. ^b120 °C. ^c150 °C. ^d80 °C. ^e70 °C. ^f65°C. Desc. = descompone.

Este resultado no del todo inesperado en base a los precedentes que existían en la bibliografía para reducciones similares,²⁰² nos sirvió para descubrir un perfil de reactividad en estas unidades de *N*-hidroxiamidinas cíclicas tipo **137** sin precedente en la

²⁰¹ A. Vörös, Z. Mucsi, Z. Baán, G. Timári, I. Hermecz, P. Mizsey, Z. Fintaa, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 8036-8047.

²⁰² Para unos ejemplos, ver: a) B. M. R. Bandara, O. Hinojosa, C. Bernofsky, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2652-265; b) M. Belley, E. Sauer, D. Beaudoin, P. Duspara, L. A. Trimble, P. Dube *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 159-162; c) E. Muraglia y col. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 861-874.

bibliografía.²⁰³ Su reactividad la hemos podido estudiar y explicar con ayuda de cálculos teóricos realizados por el Dr. Israel Fernández (UCM) y constituyen el contenido del siguiente apartado (ver adelante).

Una vez formalizada la transformación del aducto **134a-sin,sin** en su *N*-hidroxiamidina **137a-cis,cis**, procedimos a la transformación de los otros aductos **134b-k** en sus *N*-hidroxiamidinas correspondientes (Tabla 9). Como se observa en la tabla, la transformación fue general para todos los nitro-derivados **134a-g**.²⁰⁴ Como era de esperar, el derivado **134c**, con un sustituyente 4-bromofenilo, generó la misma *N*-hidroxiamidina que el aducto **134a**: la hidrogenación del grupo NO₂ vino acompañada de la hidrogenólisis del grupo *p*-bromofenilo (ver parte experimental para detalles). En general se observó una mayor eficiencia en la serie *anti,sin* (70-79%) que en la *sin,sin* (61-69%). Esta diferencia es máxima para la *N*-hidroxiamidina **137j**, donde el rendimiento en el diastereoisómero **137j-cis,cis** cayó a un 30%, valor muy por debajo de la media observada para los otros miembros de la serie *cis,cis* (~ 65%). Curiosamente, esta elongación de la cadena no afectó al rendimiento en el diastereoisómero **137j-cis,trans** (70%), el cual se obtuvo con un rendimiento en la línea de la media observada para la serie *cis,trans* (~75%). Lo que estos datos indican en su conjunto es que la ciclación está dirigida entrópicamente y que de las diferentes conformaciones que ambas especies exhiben en disolución, la conformación más favorable para la ciclación es de menor energía para los isómeros *anti,sin* que para los *sin,sin*, y de ahí su diferente comportamiento en la ciclación. Obsérvese que en la conformación de ataque para la ciclación (la conformación que tiene los ángulos y distancias con valores próximos a los del estado de transición de la ciclación),²⁰⁵ a medida que aumenta el volumen estérico del resto alifático, la conformación del isómero *sin,sin* se hace más energética (mayor repulsión estérica entre los grupos alquilo-fenilo) y por lo tanto, la reacción se vuelve más lenta y menos eficiente (Figura 15). Cuando la cadena alifática aumenta en 4 eslabones (cambiamos metilo por *n*-pentilo; aducto **134k-sin,sin**), la ciclación no se produce. Hubiera sido interesante haber comprobado si en el caso del isómero **134k-anti,sin** la ciclación hubiera seguido siendo

²⁰³Nuestra búsqueda de este tipo de estructuras con este perfil de sustitución en la base de datos SciFinder no arrojó ningún resultado, por lo que hasta donde llega nuestro conocimiento, consideramos que estas estructuras y su perfil de reactividad son nuevos y sin precedentes.

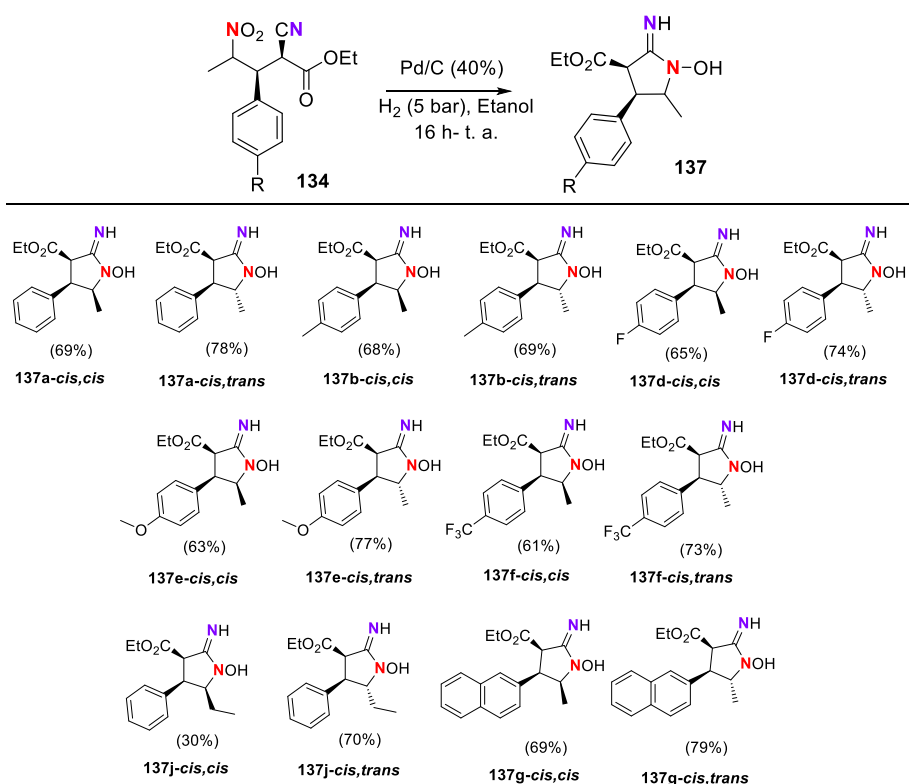
²⁰⁴ Los aductos **134h** y **134i** no fueron transformados en sus *N*-hidroxiamidinas correspondientes por obtenerse en muy bajo rendimiento.

²⁰⁵ S. Hur, T. C. Bruice, *Proc Natl Acad Sci USA* **2003**, *113*, 4853-4858.

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57

operativa y en caso afirmativo, con qué eficiencia, pero desgraciadamente, la reacción multicomponente no permitió obtener este isómero (ver Tabla 7).

Tabla 9. Síntesis de *N*-hidroxiamidinas 137.^a



^aRendimientos de producto aislado.

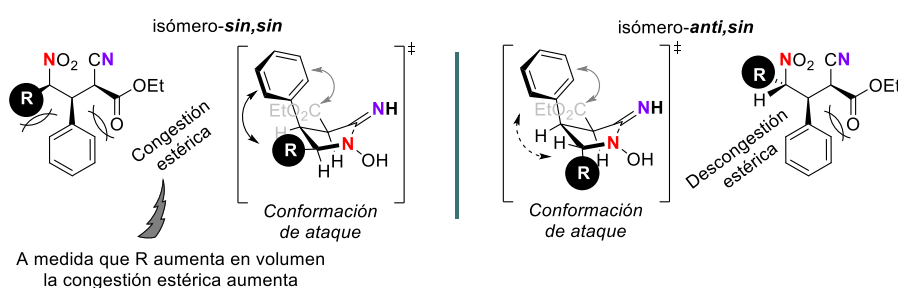


Figura 15. Conformaciones de ataque de los diastereoisómeros *cis,cis* y *trans,cis*.

4.2.5. *N*-hidroxiamidinas como precursoras de radicales nitroxilo. Equilibrio tautomérico. Enamina *N*-hidroxiamina **137_{en}** versus imina *N*-hidroxiamina **137_{im}**

En nuestros estudios de síntesis de las *N*-hidroxiamidinas **137**, en todos los casos que hemos estudiado hemos encontrado que, de los dos tautómeros posibles, **137_{im}** (imino-*N*-hidroxiamina) y **137_{en}** (enamina-*N*-hidroxiamina) (Esquema 50a), el tautómero **137_{im}** domina en disolución cuando el disolvente es aprótico ($\geq 95\%$) (p. ej. cloroformo), mientras que el tautómero **137_{en}** es el mayoritario cuando el medio es prótico ($\geq 95\%$) (p. ej. metanol).²⁰⁶ Cálculos teóricos de estas estructuras en fase gas revelan que el tautómero **137_{en}** es más estable que el **137_{im}** para ambas series *cis,cis* y *cis,trans* y que además, esta diferencia es mayor para la serie *cis,trans* (~8-9 Kcal/mol) que para la *cis,cis* (~4-5 Kcal/mol). La mayor estabilidad del tautómero **137_{en}** sobre el **137_{im}** está de acuerdo con el predominio de la forma enamina-éster en los sistemas de β -aminoacrilato de alquilo descritos en la bibliografía.²⁰⁷ La novedad de nuestras estructuras no nos permitieron comparar nuestros datos con los descritos para sistemas similares; obsérvese que nuestro agrupamiento funcional no es exactamente una enamina conjugada (hay una segunda unidad de nitrógeno unida al carbono enamínico), ni una verdadera imina: en esta forma es una *N*-hidroxiamidina.

Aunque en nuestro caso no existe la posibilidad de un equilibrio amidoxima-imina-*N*-hidroxiamina, es interesante reseñar que los estudios teóricos realizados para este tautomerismo en modelos sencillos de amidoximas cíclicas (Esquema 50b),²⁰⁸ establecen una barrera energética muy alta para la interconversión (53.4 Kcal/mol) y una velocidad máxima de interconversión muy baja a temperatura ambiente ($2.2 \times 10^{-12} \text{s}^{-1}$). Estos datos corroboran la observación experimental de que los procesos de reagrupamiento [1,3] de hidrógeno requieren temperaturas altas o catálisis para poder ocurrir. En este estudio, los autores encontraron dos propiedades importantes de estos sistemas: 1) los valores de la energía en fase gas y disolución no mostraban grandes diferencias (las frecuencias de IR calculadas para el NH, C=N y OH en fase gas comparaban muy bien con las obtenidas experimentalmente en fase líquida), y 2) la

²⁰⁶ En DMSO-*d*₆, también se observa este fenómeno.

²⁰⁷ Para ejemplos seleccionados, ver: a) G. Fang, J. Liu, J. Fu, Q. Liu, X. Bi, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1346-1349 y referencias citas ahí; b) D. L. Ruiz, A. Spaltro, M. Caputo, D. A. Iglesias, P. E. Allegretti, *Int. J. Mass. Spec.* **2015**, *379*, 87-96; c) P. I. Nagy, W. M. F. Fabian, J. *Phys. Chem. B* **2006**, *110*, 25026-25032; d) P. Gilli, V. Bertolasi, V. Ferretti, G. Gilli, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10405-10417; e) K. Lammertsma, P.V. Bharatam, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4662-4670;

²⁰⁸ H. Tavakol, S. Arshadi, *J. Mol. Model* **2009**, *15*, 807-816.

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57

formación de complejos con moléculas de agua reducía la barrera energética de interconversión de los tautómeros considerablemente (hasta 30 Kcal/mol). Así, este estudio demostró, al menos teóricamente, que este tautomerismo es posible en presencia de disolventes práticos, y aunque en un escenario químico diferente, eso es justamente lo que observamos nosotros en la inversión del equilibrio imina-enamina al pasar del cloroformo al metanol (Figura 16).

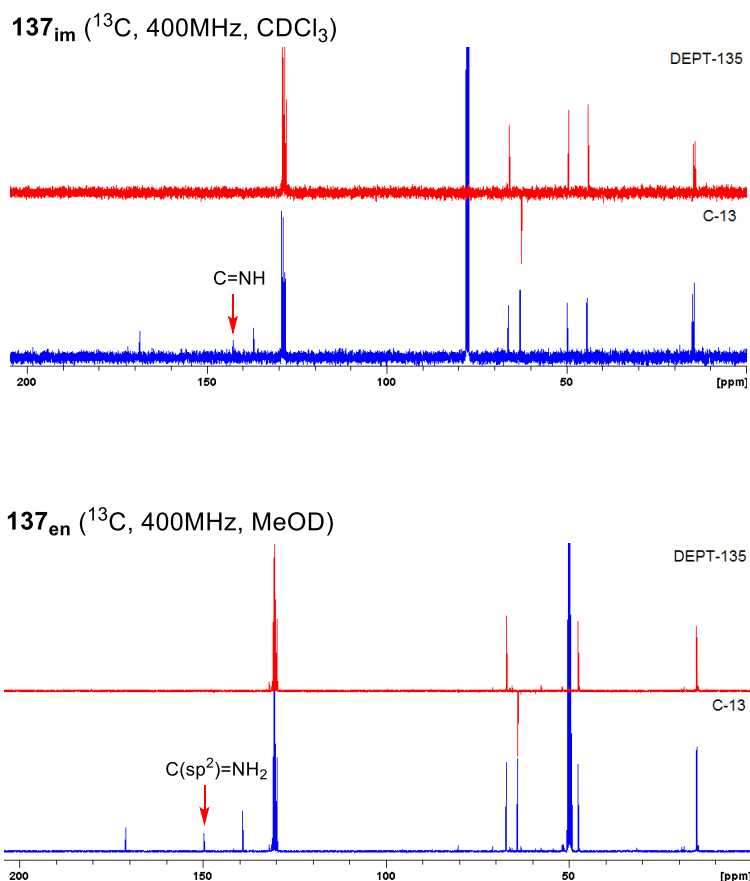
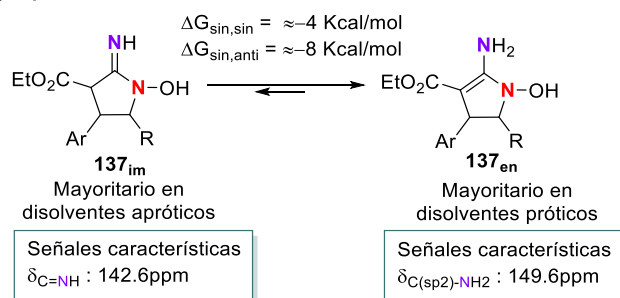
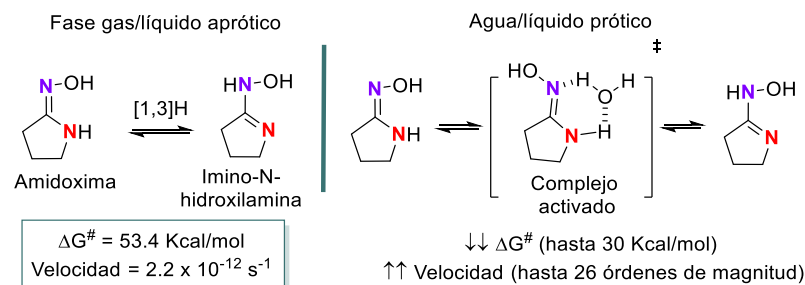


Figura. 16. Espectros de ¹³C y DEPT-135 de la imina *N*-hidroxiamina (**137_a_{im}**) y la enamina *N*-hidroxiamina (**137_a_{en}**)

a) Equilibrio tautomérico imino-enamina



b) Cálculos teóricos para la tautomería amidoxima-imino-hidroxiimina



Esquema 50. Equilibrios tautoméricos de las *N*-hidroxiamidinas y amidoximas.

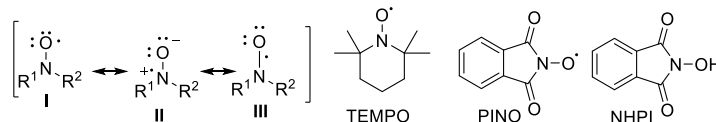
4.2.6. Radicales nitroxilo. Introducción y resumen de sus propiedades.

El agrupamiento funcional α -éster-*N*-hidroxiamidina presente en las estructuras **137** le confiere a estas moléculas un perfil de reactividad muy semejante al encontrado en los derivados conjugados de *N*-hidroxiaminas, las cuales son precursoras de radicales nitroxilo conjugados, una familia de radicales nitroxilo con propiedades químicas bien estudiadas.²⁰⁹ En general, los radicales nitroxilo son radicales del tipo NO con dos sustituyentes sobre el átomo de nitrógeno y un electrón desapareado deslocalizado y compartido entre los átomos de nitrógeno y oxígeno (Figura 17a). Los sustituyentes R^1 y R^2 pueden ser grupos alquilo (primarios, secundarios o terciarios), aromáticos, heteroátomos ($R^1/R^2 = \text{OR}, \text{SR}, \text{NR}_2, \text{PR}_2$ o SiR_3) o grupos acilo o relacionados

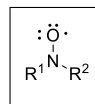
²⁰⁹ Para excelentes revisiones bibliográficas de estas especies, ver: a) Q. Cao, L. M. Dornan, L. Rogan, N. L. Hughes, M. J. Muldoon, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 4524-4543; b) L. Tebben, A. Studer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 5034-5068; c) B. P. Soule, F. Hyodo, K.-I. Matsumoto, N. L. Simone, J. A. Cook, M.C. Krishna, J. B. Mitchell, *Free Rad. Biol. Med.* **2007**, 42, 1632-1650; d) R. A. Sheldon, I. W. C. E. Arends, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1051-1071; e) R. Amorati, M. Lucarini, V. Mugnaini, G. F. Pedulli, F. Minisci, F. Recupero, P. Astolfi, L. Greci, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 1747-1754; e) G. I. Likhtenshtein, J. Yamauchi, S. Nakatsuji, A. I. Smirnov, R. Tamura, *Nitroxides Applications in Chemistry, Biomedicine, and Materials Science*, Wiley-VCH, Weinheim, **2008**.

(carbonilo) (La Figura 17b resume sus propiedades estructurales y químico-físicas más importantes).^{210,211} En particular, los radicales nitroxilo conjugados se forman por oxidación suave de la hidroxilamina correspondiente.²⁰⁹

a) Formas resonantes de los radicales nitroxilo y algunos ejemplos.



b) Resumen de propiedades estructurales y químico-físicas más relevantes



- *Enlace N-O: 1.23-1.29 Å (N-O: 1.44 Å; N=O: 1.2 Å)
- *Enlace N-O: orden de enlace: 1.5
- *Enlace N-O: tres electrones-dos centros
- *Momento dipolar: aumenta conform la forma II es más importante. Depende del disolvente. TEMPO_{THF}: 2.88 D; TEMPO_{ciclohexano}: 3.30 D
- *UV/Vis: banda a 410-460 nm (n-π); banda característica a 240 nm (intensa)
- *ESR: a_N: 0.2-0.5
- *densidad de spin sobre el átomo de oxígeno: 0.35-0.55. El resto sobre R¹/R
- *Energía de deslocalización electrón: 120 KJ/mol (~ 30 Kcal/mol)
- *Propiedades ácido-base: Bases de Brønsted débiles (pKa TEMPOH⁺: 5.8)
- *Propiedades electroquímicas: oxidación reversible a su sal oxoamónica.
- Potencial de oxidación depende de la estructura: E^o_{ox} TEMPO: 0.64 V (vs. ESC)

Figura 17. Radicales nitroxilo. Propiedades más importantes

Cuando el átomo de nitrógeno lleva dos sustituyentes alquílicos, los radicales resultantes son estables (radicales persistentes) debido a la deslocalización del electrón desapareado sobre el enlace N-O. El ejemplo arquetípico de estos radicales dialquilados es el radical persistente TEMPO (ver Figura 17a), cuya energía de deslocalización electrónica es del orden de 30 Kcal/mol.²¹² Estos radicales pueden ser almacenados por largos períodos de tiempo sin descomposición. Además, son solubles tanto en disolventes polares como apolares formando disoluciones coloreadas brillantes (por ejemplo, las disoluciones de TEMPO suelen ser de color naranja brillante). En el otro extremo se encuentran los radicales nitroxilo conjugados, cuyo ejemplo arquetípico es el radical ftalimida-*N*-oxilo (PINO; derivado de la *N*-hidroxiftalimida (NHPI)), y que presentan menor estabilidad que los correspondientes dialquilados (Figura 18). Esta diferencia de comportamiento de ambas especies puede entenderse si se analizan las energías de disociación de enlace (de su acrónimo en inglés BDE) del enlace O-H en las *N*-

²¹⁰H. G. Aurich in *Nitrones, Nitronates and Nitroxides* (Eds.: S. Patai, Z. Rappoport), Wiley, New York, 1989.

²¹¹J. Lalevéé, X. Allonas, P. Jaques, *J. Mol. Structure: THEOCHEM* **2006**, 767, 143-147.

²¹²E. G. Rozantsev, *Free Nitroxyl Radicals, Engl. transl.*, (Ed.: H. Ulrich), Plenum Press, New York, **1970**.

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57

hidroxiaminas precursoras de estos radicales^{209d,213} (Figura 18). Resulta interesante el efecto de fortalecimiento del enlace OH que la sustitución de grupos alquilo por acilo genera en estas especies (~40 KJ/mol por grupo alquilo sustituido; ver tabla insertada en la Figura 18).^{209d} Este incremento sustancial en la energía de enlace se traduce en una mayor reactividad del radical nitroxilo conjugado correspondiente y tiene su causa tanto en el efecto desestabilizante que el grupo carbonilo ejerce sobre el radical nitroxilo (la forma resonante **II** (Figura 17) pierde importancia, y por ende, el radical pierde estabilidad), como en el efecto estabilizante que ejerce sobre la *N*-hidroxiamina (establecimiento de formas resonantes y formación de interacciones por enlace de hidrógeno) (Figura 18). Para poner estos valores de BDE en correspondencia con valores de BDE importantes en química orgánica, hemos incluido en la Figura 18 algunos valores de BDE de referencia. Parece claro que mientras las reacciones de abstracción de hidrógeno (de su acrónimo en inglés HAT) con TEMPO, de suceder, serán muy endotérmicas (necesita romper enlaces C-H con energías ≥ 450 KJ/mol mediante la formación de un enlace O-H de tan solo 292 KJ/mol), las de PINO deberán ser termoneutras o ligeramente exotérmicas (BDE_{CH} en el mismo rango que BDE_{OH}), tal y como se observa de modo experimental. Así, mientras el radical TEMPO es un radical persistente de amplio uso como inhibidor de reacciones radicalarias en cadena (efecto del radical persistente),²¹⁴ la NHPI se ha revelado como un organocatalizador muy efectivo para la activación de enlaces C-H mediante abstracción de hidrógeno.²¹⁵ El potencial del TEMPO, NHPI y otros radicales nitroxilo para mediar procesos en síntesis orgánica ha dado lugar a una extensa investigación en química orgánica, reflejada por el número de contribuciones que han aparecido en los últimos años.^{209,216}

²¹³ a) N. Koshino, Y. Cai, J. H. Espenson, *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 4262-4267; b) L. R. Mahoney, G. D. Mendenhall, K. U. Ingold, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 8610-8614.

²¹⁴ a) H. Fischer, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3581-3610; b) A. Studer, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1159-1164.

²¹⁵ F. Recupero, C. Punta, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3800-3842.

²¹⁶ a) Para un artículo de revisión de su uso en procesos de oxidación, ver: S. Wertz, A. Studer, *Green Chem.*, **2013**, *15*, 3116-3134; para una selección de ejemplos de su uso en otros procesos, ver: b) X.-Q. Hu, J. Chen, J.-R. Chen, D.-M. Yan, W.-J. Xiao, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 14141-14146; c) A. K. Yadav, L. D. S. Yadav, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 10621-10624; d) K. Moriyama, M. Kuramochi, K. Fujii, T. Morita, H. Togo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 14546-14551; e) B. C. Giglio, V. A. Schmidt, E. J. Alexanian, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13320-13322; f) V. A. Schmidt, E. J. Alexanian, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 11402-11405; g) V. A. Schmidt, E. J. Alexanian, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4491-4494; h) M. Pouliot, P. Renaud, K. Schenk, A. Studer, T. Vogler, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6037-6040; i) J. Guin, S. De Sarkar, S. Grimme, A. Studer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8727-8730.

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57

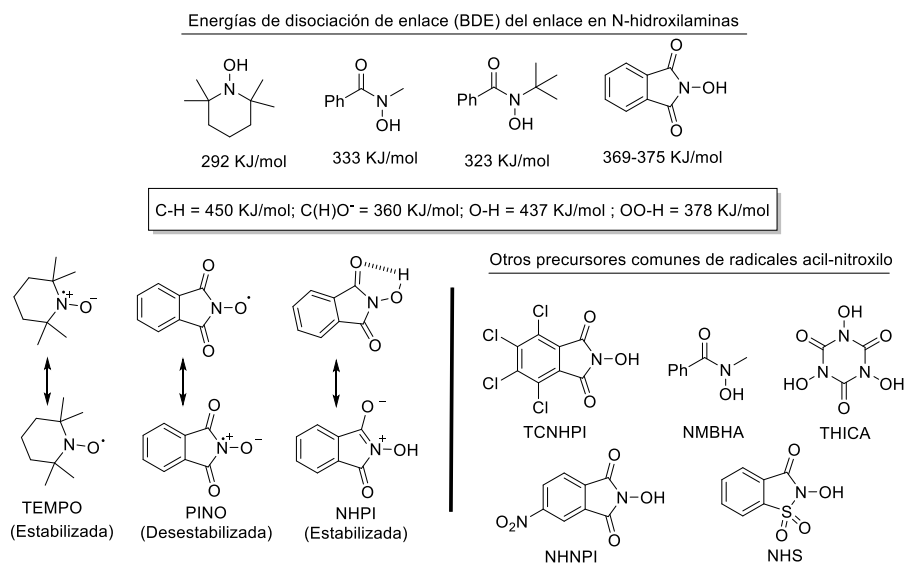


Figura 18. Radicales nitroxilo conjugados.

4.2.7. N-hidroxiamidinas como precursoras de radicales nitroxilo: reacción espontánea de hidroxilación oxidativa aeróbica.

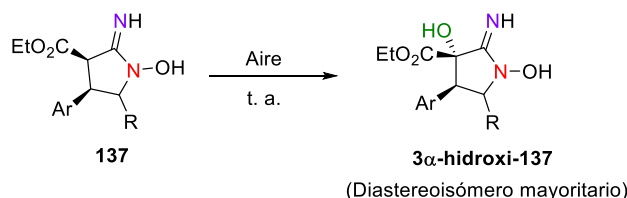
A pesar de la extensa actividad en este campo y el número de sistemas precursoras de radicales nitroxilo descritos (en la figura 18 indicamos algunos de los más comunes), no hemos encontrado descritos modelos de precursoras de radical nitroxilo que recojan la particularidad funcional de nuestras N-hidroxiamidinas **137**. La presencia de una banda de absorción intensa a ~250 nm en sus espectros de UV/Vis, típica de radicales nitroxilo dialquilados, y la coloración azul intensa observada en las disoluciones de los isómeros **137-cis,trans** (Figura 19), típica de los radicales nitroxilo conjugados, da una idea de la particularidad funcional de estas especies, la cual se refleja en su patrón de reactividad, el cual hemos estudiado experimentalmente y hemos logrado definir y explicar haciendo uso de cálculos teóricos.

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57



Figura 19. *N*-hidroxiamidina **137-cis,trans** en CHCl₃

La primera pista de que estábamos en presencia de una reactividad especial nos la dio la facilidad con que estas moléculas se autooxidaban (hidroxilación aeróbica oxidativa) en presencia de oxígeno. Cuando se almacenaban en atmósfera abierta, lentamente se transformaban en sus derivados 3-hidroxiados (Esquema 51) y lo hacían con un buen control de la diastereoselectividad: mayoritariamente obteníamos los diastereoisómeros con el oxígeno en disposición *trans* al sustituyente aromático (confirmado por estudios de difracción de rayos X del derivado **3α-OH-137a-cis,cis**).

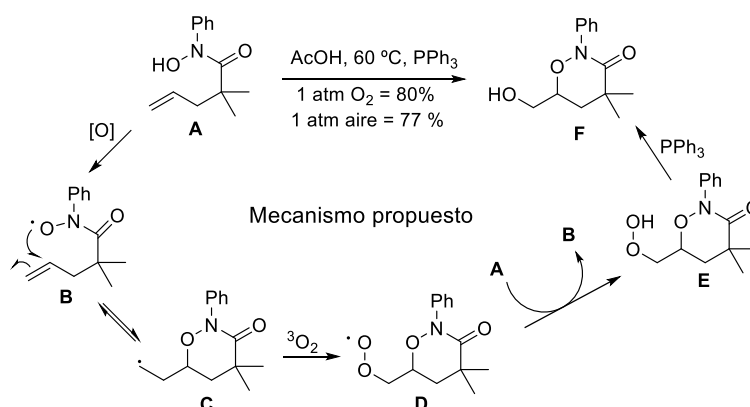


Esquema 51. Patrón de hidroxilación aeróbica oxidativa de las *N*-hidroxiamidinas **137**.

La única manera de explicar estos procesos de oxidación era asumir que estas especies generaban los correspondientes radicales nitroxilo y que éstos desencadenaban un proceso radicalario de hidroxilación oxidativa con el oxígeno atmosférico, el cual, en ausencia de especies transferentes de energía (sensitizadores), debería estar en su estado triplete y comportarse como un biradical persistente. La protección del grupo *N*-hidroxilo en forma de su éter metílico (MeI, MeCN, condiciones anaeróbicas y oscuridad; 83%),^{202b} eliminó la posibilidad de formación del radical nitroxilo y confirmó el papel fundamental de este radical en la reacción de hidroxilación oxidativa de estas moléculas.

El uso de oxígeno molecular (también referido como dióxígeno y más comúnmente como oxígeno) como un oxidante barato, abundante, no tóxico y benigno con el medio ambiente es un tema de continua investigación en química orgánica, y un

tópico principal en el desarrollo de procesos químicos sostenibles.²¹⁷ La manera tradicional para realizar las hidroxilaciones oxidativas de enlaces C-H es el uso directo de oxidantes orgánicos capaces de transferir un átomo de oxígeno (p. ej. dimetildioxirano, oxazoridinas, ácido m-cloroperbenzoico, peróxidos orgánicos, o peróxido de hidrógeno)²¹⁸ o de oxígeno en presencia de catalizadores metálicos,²¹⁹ y más modernamente, en ausencia de metales haciendo uso de precursores de radicales nitroxilo tales como la NHPI²¹⁶ o el ácido hidroxámico (Esquema 52).^{216g}



Esquema 52. Dioxigenación de alquenos usando ácido hidroxámico y oxígeno.

4.2.8. *N*-hidroxiamidinas como precursoras de radicales nitroxilo: transformación de la reacción espontánea de hidroxilación oxidativa aeróbica en método sintético.

Con esta idea, decidimos transformar estos procesos espontáneos ($\Delta G < 0$) y lentos (ΔG^\ddagger importantes) en procesos químicos más productivos. Los estudios de optimización del proceso los realizamos con el derivado **137a-cis,cis** (Tabla 10). Para los experimentos de partida utilizamos tert-butil metil éter (TBME) como disolvente, ya que habíamos observado que la *N*-hidroxiamidina **137a-cis,cis** era soluble y relativamente estable en este disolvente. Como se observa en la Tabla 10, la oxidación en estas

²¹⁷ Para consideraciones actuales sobre el tema de la química verde y la sostenibilidad, ver el número especial dedicado al tema en: *Aldrichimica Acta*. **2015**, 48, 3-29.

²¹⁸ Modern Oxidation Methods, (Ed.: J.-E. Backvall), Wiley-VCH, Weinheim, 2nd edn, **2010**.

²¹⁹ Para una selección de artículos de revisión, ver: a) E. Roduner, y col., *ChemCatChem* **2013**, 5, 82-112; b) S. E. Allen, R. R. Walvoord, R. Padilla-Salinas, M. C. Kozlowski, *Chem. Rev.* **2013**, 113, 6234-6458; c) C. Parmeggiani, F. Cardona, *Green Chem.* **2012**, 14, 547-564; d) A. E. Wendlandt, A. M. Suess, S. S. Stahl, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, 50, 11062-11087; e) T. Punniyamurthy, S. Velusamy, J. Iqbal, *Chem. Rev.*, **2005**, 105, 2329-2364; f) S. S. Stahl, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 3400-3420; h) T. Mallat, A. Baiker, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 3037-3058.

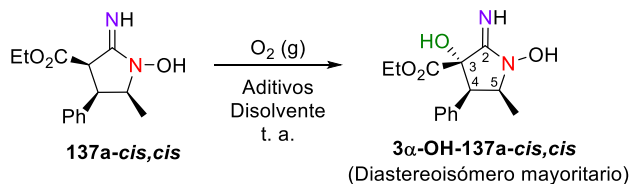
condiciones es lenta, observándose una conversión gradual y prácticamente lineal en el tiempo hasta alcanzar su máximo valor (prácticamente el 100%) al cabo de 168 horas (entradas 1-5). Aunque la forma usual de generar los radicales nitroxilo es mediante la oxidación suave de sus precursores con metales,^{209,216} hay descritos algunos ejemplos de su formación espontánea en presencia de oxígeno,²¹⁹ tal y como debe estar sucediendo en nuestro sistema. En ausencia de oxígeno, no se observa conversión, al menos durante un período de 48 horas (entrada 6) lo que indica que el oxígeno es fundamental para que la oxidación transcurra en este periodo de tiempo.

La influencia del disolvente se estudió utilizando el conjunto de disolventes polares que se indican en las entradas 7-13. Sólo acetonitrilo (MeCN) y dimetilsulfóxido (DMSO), dos disolventes reconocidos como buenos aceptores de enlaces de hidrógeno, dieron mayores conversiones que el TBME, con una conversión para el primero prácticamente cuantitativa a las 48 horas (entrada 11). Para ver si la reacción era susceptible de ser procesada en condiciones acuosas, la ensayamos en agua deuterada para poder estudiar directamente la conversión por ¹HMRN. A las 24 horas no se había producido ninguna conversión apreciable (entrada 13). Estos experimentos nos permitieron seleccionar el acetonitrilo como el disolvente más adecuado para la reacción.

Para estudiar el efecto que la irradiación con luz podría tener sobre la reacción, principalmente sobre la formación del posible radical nitroxilo involucrado en la misma,²²⁰ procedimos a estudiar la reacción bajo irradiación con una lámpara led (entradas 14-21). La irradiación con estas lámparas acortó los tiempos de reacción con independencia de la longitud de onda utilizada (azul, verde o blanca); así, se observó que, aunque la conversión era completa a las 24 horas (entradas 20-21), se podían obtener conversiones del 85% a tiempos aún más cortos de reacción (16 horas; entrada 17). La irradiación durante 1 min seguida de agitación en la oscuridad por 24 horas produjo la misma conversión que la irradiación continuada durante todo el tiempo de reacción (entrada 22). Este hecho parece confirmar la presencia de un mecanismo radicalario en cadena, con la luz actuando como agente inductor de la reacción de iniciación y el radical nitroxilo actuando como la especie propagadora de la cadena (ver mas adelante).

²²⁰Los radicales nitroxilo pueden ser generados por irradiación con luz visible. A. K. Yadav, L. D. S. Yadav, *Chem. Commun.* **2016**, 52, 10621-10624.

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57

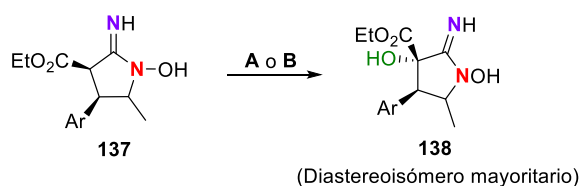
Tabla 10. Optimización de la hidroxilación aeróbica oxidativa de **137a-cis,cis**.^a

Entrada	Condiciones	t (h)	Conversión ^b
1	O ₂ (globo), TBME	16	17%
2	O ₂ (globo), TBME	24	26%
3	O ₂ (globo), TBME	48	53%
4	O ₂ (globo), TBME	76	65%
5	O ₂ (globo), TBME	168	≥ 98%
6	N ₂ (globo), TBME ^c	48	c. n. o.
7	O ₂ (globo), Acetona	24	25%
8	O ₂ (globo), AcOEt	24	38%
9	O ₂ (globo), CH ₂ Cl ₂	24	37%
10	O ₂ (globo), MeCN	24	65%
11	O ₂ (globo), MeCN	48	≥ 98%
12	O ₂ (globo), DMSO	24	64%
13	O ₂ (globo), D ₂ O	24	c. n. o.
14	Led (azul), O ₂ (globo), MeCN	1	11%
15	Led (azul), O ₂ (globo), MeCN	5	21%
16	Led (azul), O ₂ (globo), MeCN	8	31%
17	Led (azul), O ₂ (globo), MeCN	16	85%
18	Led (azul), O ₂ (globo), MeCN	20	89%
18	Led (azul), O ₂ (globo), MeCN	24	≥ 98%
20	Led (verde), O ₂ (globo), MeCN	24	≥ 98%
21	Led (blanca), O ₂ (globo), MeCN	24	≥ 98%
22	Led (azul), O ₂ (globo), MeCN ^d	24	≥ 98%

^aCondiciones experimentales: **137a-cis,cis** (0.0763 mmol), disolvente (0.8 mL), temperatura ambiente.^b Mezcla de epímeros en C-3.^cLa mezcla de reacción fue convenientemente desoxigenada y cargada con N₂ gas (globo) (tres ciclos).^dIrradiación (1 min) y luego oscuridad.

Con objeto de tener una referencia mecanística, realizamos la misma hidroxilación oxidativa utilizando ácido *m*-cloroperbenzoico como oxidante estequiométrico (iónico) (Tabla 11, método B: 1.1.equiv, CH₂Cl₂, 0 °C a temperatura ambiente, 2 h). En estas condiciones, **137a-cis,cis** generó el correspondiente derivado **3α-OH-137a-cis,cis** en excelente rendimiento (98%) y diastereoselectividad (d.r.: ≥20:1) (la estructura de este derivado se resolvió por difracción de rayos X en polvo, confirmando la disposición *trans* del grupo hidroxilo con respecto al anillo aromático).

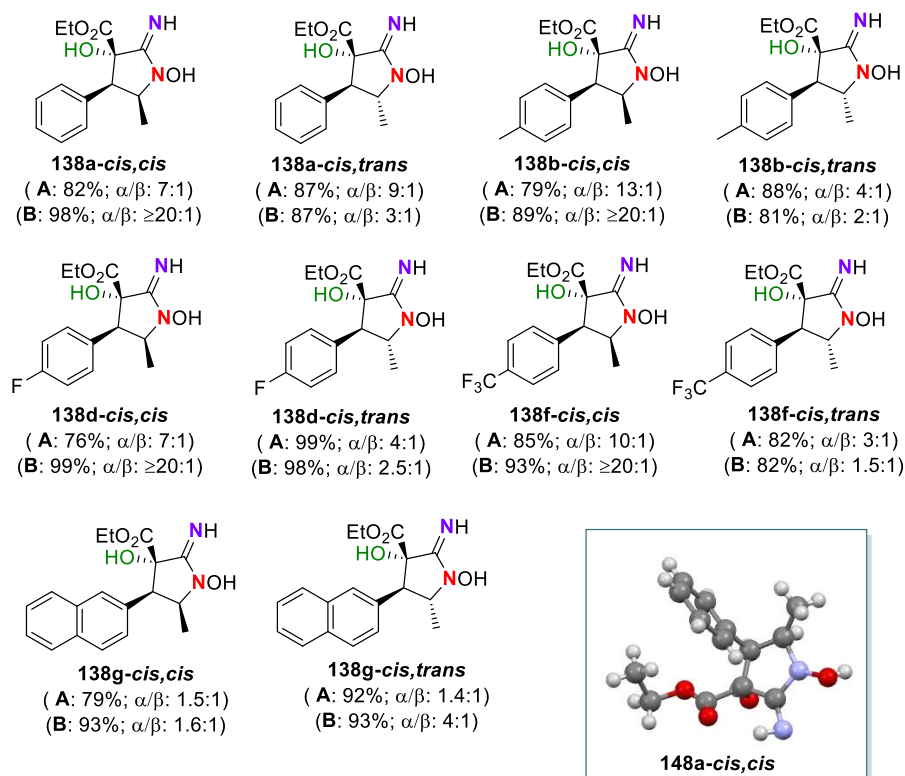
Tabla 11. Generalización de la hidroxilación oxidativa de **137** con: oxígeno (aeróbica; **A**) o ácido *m*-cloroperbenzoico (estequiométrica, **B**).^a



Condiciones:

A (aeróbicas): Irradiación con lámpara led (azul), O₂ (g), MeCN, t. a., 16 h.

B (estequiométricas): AMCPB (1.1 equiv), CH₂Cl₂, 0 °C a t. a., 2 h.



^aLos rendimientos son para el producto aislado.

Una vez optimizadas las condiciones para la hidroxilación oxidativa aeróbica, se estudió su generalidad para las series **137-cis,cis** y **137-cis,trans** (Tabla 11, método **A**). Como reacción de referencia se realizó la hidroxilación oxidativa con ácido *m*-cloroperbenzoico (método **B**). Las dos reacciones mostraron ser generales para las dos series, generando los correspondientes derivados 3α-hidroxilados en excelentes

pág. 102

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 29/06/2017 19:47:37

PEDRO DE ARMAS GONZALEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:25:25

FERNANDO GARCIA TELLADO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:27:02

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

07/07/2017 18:09:57

rendimientos y diferentes diastereoselectividades. Así, mientras en la serie **137-cis,cis**, la hidroxilación oxidativa con ácido *m*-cloroperbenzoico (método **B**) generó los correspondientes derivados 3 α -hidroxilados con mejores rendimientos y mucha mejor diastereoselectividad que en condiciones aeróbicas (método **A**), en la serie **137-cis,trans**, la tendencia fue la inversa (excepto en el caso del derivado de naftaleno **138g-cis,trans**, que se obtuvo con peor diastereoselectividad que en condiciones aeróbicas). Además, y como tendencia general, se observaron mejores rendimientos en la serie **137-cis,trans** que en la **137-cis,cis**, aunque con peor diastereoselectividad en cada caso.

Propuesta mecanística.

El conjunto de datos recogidos en este estudio nos permitió dibujar un mecanismo radicalario en cadena plausible para esta reacción (Esquema 53), con la reacción de generación del radical nitroxilo **137A** (**rad1-137-cis,cis** o **rad1-137-cis,trans**, en el esquema 54) como etapa de iniciación del proceso (eq. 1). Como ya hemos indicado en párrafos anteriores, la formación de radicales nitroxilo utilizando irradiación con luz visible (o lámparas led) en acetonitrilo ha sido observada con anterioridad a este estudio.²²⁰ El papel beneficioso que el acetonitrilo juega como disolvente en esta reacción radicalaria en cadena debe estar relacionado con su buen carácter de aceptor de enlaces de hidrógeno, que además de favorecer la activación del enlace NO-H de la *N*-hidroxiamidina para generar el correspondiente radical nitroxilo **137A** (eq. 1), permite estabilizar los intermedios **137B** (**rad2-137-cis,cis** o **rad2-137-cis,trans**, en el esquema 54), **137C** (**rad3-137-cis,cis** o **rad3-137-cis,trans**, en el esquema 54), **137D** (**peroxi-137-cis,cis** o **peroxi-137-cis,trans**, en el esquema 54) y **137E** (**rad5-137-cis,cis** o **rad5-137-cis,trans**, en el esquema 54) mediante la formación de un enlace de hidrógeno con el hidrógeno hidroxílico (NO-H \cdots N \equiv C-Me).²²¹

Una vez el radical nitroxilo **137A** se forma, éste genera el radical centrado sobre carbono **137B** (C-radical), necesario para conducir la reacción de oxidación (eq. 2). La formación del C-radical no parece posible que pueda suceder a través de un proceso

²²¹ Se ha observado las reacciones de autooxidación de hidrocarburos en presencia de NHFI se retrasan considerablemente cuando se utiliza MeCN como disolvente. Este efecto se ha explicado asumiendo formación de un complejo (1:1) (MeCN:MHFI) mediante la formación de un enlace de hidrógeno entre el MeCN y el hidroxilo de la NHFI, que dificulta la participación de este protón en los procesos de transferencia de átomo de hidrógeno que ocurren en esta reacción de hidroxilación radicalaria en cadena. Para una discusión, ver: D. V. Avila, K. U. Ingold, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2929-2930.

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57

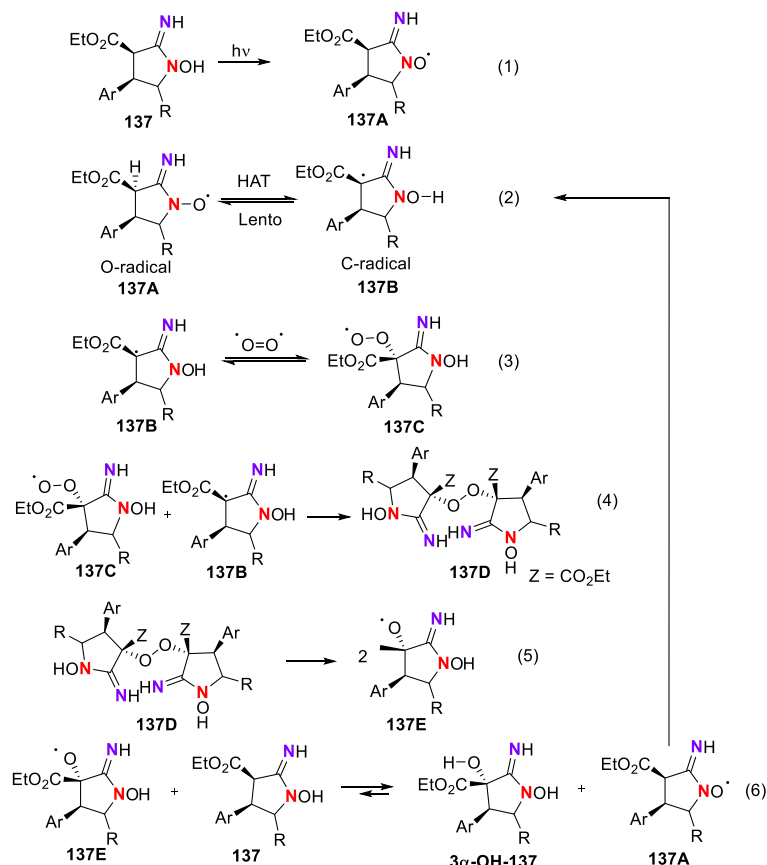
intramolecular (las energías requeridas son prohibitivas; ver Esquema 54a), pero sí mediante un proceso intermolecular de transferencia de átomo de hidrógeno (HAT) del propio radical nitroxilo **137A** con la *N*-hidroxiamidina de partida **137**. El estudio de procesos de HAT intramoleculares con radicales nitroxilo²²² han mostrado que, al igual que ocurre con los procesos de transferencia protónica (PT), sus valores de concentraciones efectivas (EM) son muy bajos, lo que indica que estos procesos no muestran preferencias cinéticas importantes sobre sus homólogos intermoleculares. Aunque las velocidades de estos procesos dependen principalmente de la fortaleza del enlace C-H que se rompe, la existencia de factores estéricos y polares en el estado de transición pueden llegar también a jugar un papel importante en el devenir de estos procesos.²²³ El estado de transición postulado para estos procesos es de naturaleza polar, con un cierto desarrollo de carga positiva sobre el carbono que cede el hidrógeno, y un cierto carácter de carga negativa sobre el átomo que acepta el hidrógeno (oxígeno en nuestro caso) ($[\text{RO}^{\delta-}\cdots\text{H}-\text{C}^{\delta+}]^{\ddagger}$).^{223,224} En nuestro caso, la presencia de un grupo éster directamente unido al C-radical desestabiliza la carga positiva que se genera sobre el carbono donante del hidrógeno en el estado de transición y por lo tanto, resta eficiencia al proceso; por esta razón, suponemos que este proceso de HAT es lento y mantiene a los dos radicales en equilibrio (obsérvese que la barrera energética calculada para el proceso es del orden de 13 Kcal/mol; Esquema 54a).

²²² C. Berti, L. Grierson, J. A.-M. Grimes, M. J. Perkins, B. Terem, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1990**, **29**, 653-655.

²²³ K. U. Ingold, *Acc. Chem. Res.* **1968**, **2**, 1-9.

²²⁴ El estado de transición postulado para estas reacciones de HAT desarrolla separación de carga: $[\text{RO}^{\delta-}\cdots\text{H}-\text{C}^{\delta+}]$. Esta es la razón por la que son influenciadas por factores polares y favorecidas en medios polares.

Firmado por:	Fecha:
MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57



Esquema 53. Mecanismo propuesto para la reacción de hidroxilación aeróbica oxidativa de las *N*-hidroxiamidinas **137**.

Una vez se forma el C-radical **137B**, su reacción con el oxígeno genera el radical peróxido **137C** (eq. 3). Aunque la velocidad de la reacción de los radicales alquilo con oxígeno es de la misma magnitud que la de la interacción de dos radicales alquilo ($10^9 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$) (estas reacciones van prácticamente a velocidad de difusión con energías de activación cercanas a cero),²²⁵ algunos radicales, principalmente los estabilizados por resonancia, pueden coexistir en equilibrio con el radical peróxido generado en la reacción.²²⁶ La estabilidad del C-radical **137B** (estabilización por resonancia con el grupo

²²⁵ H. Togo, In *Advanced Free Radical Reactions for Organic Synthesis*; Elsevier Science: Amsterdam, 2004; p 39.

²²⁶ Aunque este equilibrio nunca ha sido demostrado experimentalmente, se acepta que se establece cuando la reacción del C-radical (R[•]) con el oxígeno genera el dialquilperóxido (ROOR) en lugar del correspondiente hidroperóxido (ROH). En este caso, el equilibrio que se establece entre el radical, el oxígeno y el radical peróxido hace que la concentración del radical peróxido sea muy baja y que en

éster) y su naturaleza electrofílica (aceptor de electrones) hacen que su reacción con el oxígeno sea lenta y reversible, estableciéndose un equilibrio entre este radical, el oxígeno y el radical peróxido **137C** (eq. 4). La formación de este equilibrio hace que la concentración del radical peróxido **137C** en el medio de reacción sea muy baja y reaccione preferentemente con el C-radical **137B** para generar el peróxido **137D**. Obsérvese que la reacción de dimerización del propio radical peróxido **137C** para generar el correspondiente tetraperoxido (estructura no mostrada) es una reacción inherentemente lenta para radicales peróxido terciarios (10^3 - 10^4 M⁻¹s⁻¹),²²³ y que lo es aún mucho más en este caso habida cuenta de su baja concentración en el medio de reacción.

Una vez se forma el peróxido **137D**, su descomposición genera el correspondiente O-radical **137E** (eq. 5), el cual, mediante un proceso de HAT con **137**, genera el producto final de la reacción, regenerando el radical nitroxilo para propagar la cadena (eq. 6). Obsérvese que esta reacción de HAT está muy favorecida ya que se forma un enlace OH fuerte (BDE: 105 Kcal/mol) a expensas de un enlace NO-H mucho más débil (aunque no conocemos el valor exacto de la BDE de este enlace, éste debe ser del mismo orden de magnitud que para la NHFI y relacionadas: 80-90 Kcal/mol; ver Figura 18). Este mecanismo fue confirmado haciendo uso de cálculos teóricos (Esquemas 54).²²⁷ Los cálculos indican que la reacción es exergónica para las dos series, **137-cis,cis** y **137-cis,trans** (ΔG 39.3 y 40.0 Kcal/mol respectivamente), y que la fragmentación del peróxido **137E** es la reacción con la barrera energética más alta (ΔG^\ddagger ~30 Kcal/mol para la serie **137-cis,cis** y ~25 Kcal/mol para la **137-cis,trans**) y por lo tanto, determinante de la velocidad en ambos casos (eq. 5).

presencia del radical alquilo, su reacción con este radical para formar el diaquil peróxido sea más favorable que la formación del propio hidroperóxido.

²²⁷ Realizados por el Dr. Israel Fernández (UAM)

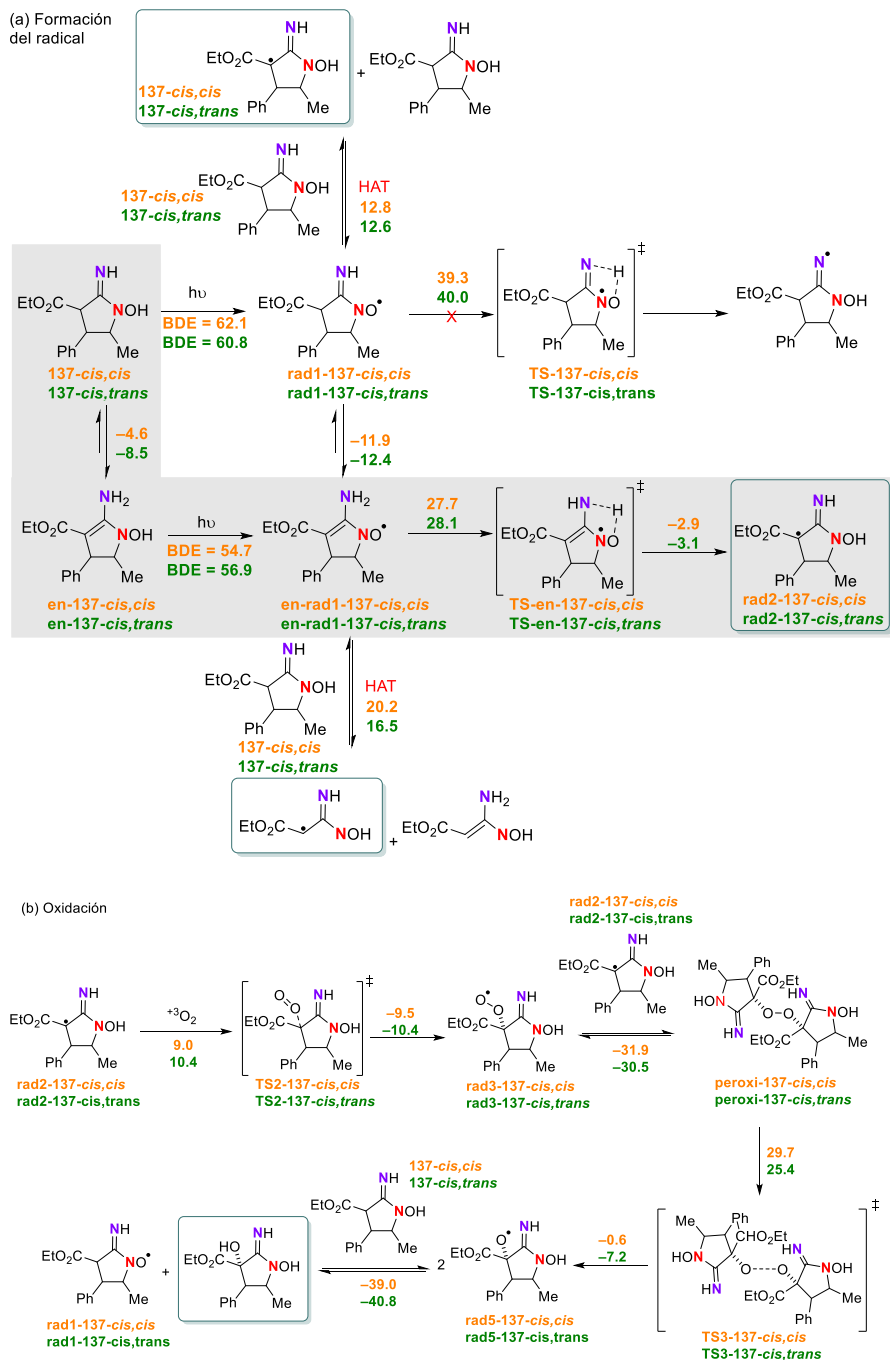
pág. 106

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57



Esquema 54. (a) Posibles rutas de generación del C-radical a partir de **137**. (b) Energías de las etapas más importantes del mecanismo de hidroxilación oxidativa de **137**.

4.2.9. Hidroxilación oxidativa en condiciones anaeróbicas: reactividad basal de las *N*-hidroxilamidinas 137.

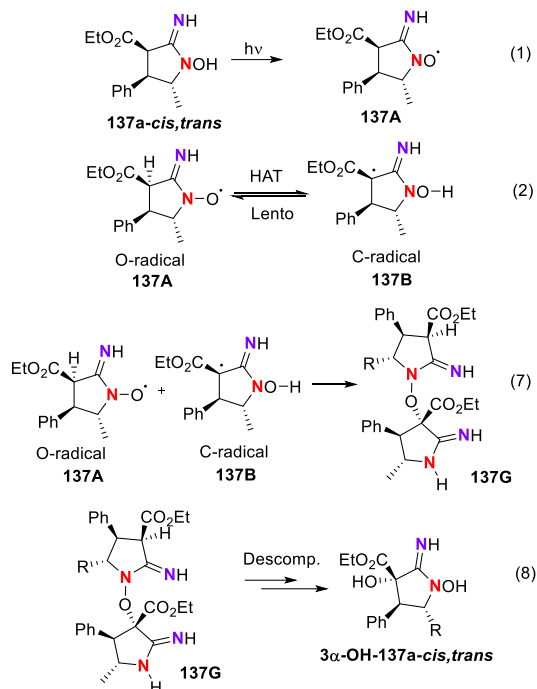
Durante el desarrollo de este trabajo experimental, encontramos que en el caso de la *N*-hidroxiamidina **137a-cis,trans**, aún cuando realizábamos esta reacción de hidroxilación oxidativa en condiciones anaeróbicas (ausencia de oxígeno), en la mezcla de reacción detectábamos la presencia del derivado 3-hidroxilado en rendimientos en torno al 40-45% junto a un número indeterminado de otras especies.²²⁸ Este resultado nos sorprendió pues habíamos observado que la *N*-hidroxiamidina **137a-cis,cis** no daba esta reacción en ausencia de oxígeno, al menos durante las primeras 48 h (Tabla 10, entrada 6). Este hecho, junto a la observación de la coloración azul intensa (Figura 19) típica de los radicales nitroxilo conjugados en las disoluciones de la *N*-hidroxiamidina **137a-cis,trans** (las disoluciones de la *N*-hidroxiamidina **137a-cis,cis** son incoloras), nos indujo a pensar que esta nueva ruta de hidroxilación oxidativa debería también transcurrir mediante la formación del correspondiente radical nitroxilo y que debería estar más activada en la serie **137-cis,trans** que en la serie **137-cis,cis**. La ausencia de oxígeno en el medio de reacción y la incorporación de un átomo de oxígeno en la molécula final solo podría ser posible si este átomo proviniera o bien de una molécula de disolvente (no es el caso: acetonitrilo no posee oxígenos que transferir), o bien de la propia molécula de *N*-hidroxiamidina de partida. La existencia de un proceso tal como el que se indica en el Esquema 55, involucrando dos moléculas de radical nitroxilo, podría explicar la incorporación de este átomo extra de oxígeno en el producto final. En ausencia de oxígeno, el radical nitroxilo **137A** coexiste en equilibrio con el C-radical **137B**. Ambos radicales tiene cinéticas muy malas de dimerización: mientras la formación del enlace débil NO-ON mediante dimerización del radical nitroxilo, de ocurrir, sería un proceso de muy baja energía, y por tanto, reversible, la dimerización de un C-radical terciario electrofílico y estable, es un proceso desfavorecido desde el punto de vista cinético. Así las cosas, los dos radicales **137A** y **137B** que están en equilibrio, reaccionan entre sí para generar el óxido **137G** (eq. 7), el cual descompone para dar el producto **3α-OH-137a-cis,trans**.²²⁹ Esta es la reactividad basal de esta especie y hay que considerarla como una reacción competitiva importante en el diseño de posibles reacciones de transformación

²²⁸ Las reacciones eran bastante sucias y las mezclas de reacción no se resolvieron. Los rendimientos se calcularon por ¹H NMR de las mezclas de reacción.

²²⁹ La ruta por la cual esta especie descompone es desconocida. La reacción es muy sucia y no hemos sido capaces de aislar y/o caracterizar algún producto distinto al **3α-OH-147a-cis,trans**.

Firmado por:	Fecha:
MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57

para esta molécula. Aunque esta reacción es extremadamente eficiente (hay que tener en cuenta que 50% es el máximo rendimiento posible en este proceso), es muy poco económica desde el punto de vista atómico (lleva asociada una pérdida del 50% de material).



Esquema 55. Autooxidación de la *N*-hidroxiamidina **137a-cis,trans** en ausencia de oxígeno.

4.2.10. Reacciones de *C*-alquilación de *N*-hidroxiamidinas 137. Importancia del equilibrio tautomérico enamina-*N*-hidroxiamina / imina-*N*-hidroxiamina. Generación diastereoselectiva de centros carbogénicos cuaternarios.

La formación del C-radical **137B** nos hizo pensar en la posibilidad de utilizar esta reactividad para desarrollar procesos de formación de enlaces C-C mediante la construcción de un proceso radicalario en cadena basado en la generación de radicales nitroxilo. Para ello, necesitábamos reemplazar el oxígeno por un buen aceptor de radicales (condiciones estrictamente anaeróbicas), irradiación con la lámpara led para iniciar el proceso en cadena y mantener las concentraciones de aceptor lo más altas posibles para facilitar la cinética del proceso y competir con la posible reacción de autooxidación anaeróbica del C-radical. Los experimentos los llevamos a cabo utilizando la *N*-

hidroxiamidina **137a-cis,cis** y utilizando como aceptores de radicales las olefinas **A-1** (etil vinil éter, olefina electrónicamente rica) y **A-2** (estireno, olefina eléctricamente anfótera) (Tabla 12, entradas 1 y 2). La formación del producto de autooxidación anaeróbica al cabo de 48 h y bajo un fuerte exceso de estireno nos indicó que el proceso de formación de enlace C-C no era posible en estas condiciones, y que la cinética de la reacción de adición del C-radical sobre la olefina no podía competir con la autooxidación del propio radical; sin embargo, cuando ensayamos la reacción con olefinas conjugadas de marcado carácter electrofílico (metil vinil cetona (**A-3**), acrilato de etilo (**A-4**) y su derivado fluorado **A-5**, acrilonitrilo (**A-6**) y fenil vinil sulfona (**A-7**)), encontramos que la reacción procedía con facilidad para dar el producto correspondiente a la C-alquilación (Tabla 12, entradas 4-8). Esto nos hizo sospechar que en realidad lo que estábamos observando era la reacción de C-alquilación de la forma enamina-*N*-hidroxiamina de **137a-cis,cis** (estructura **137_{em}** en Esquema 50), y que de ser así, ésta debería transcurrir vía iónica y no radicalaria. Esto quedó confirmado al comprobar que en la reacción con las olefinas más electrofílicas (**A-3**, **A-5** y **A-7**), un ligero exceso de olefina (2 equiv) era suficiente para conducir la reacción de C-alquilación hasta niveles de conversión en el rango de buenos a excelentes (entradas 4, 6 y 8). Las demás olefinas necesitaron de condiciones más forzadas para llevar la reacción a un buen nivel de conversión (12 equiv, 24/48 horas; entradas 5 y 7).²³⁰ La ausencia de irradiación no afectó a la eficiencia de la reacción (entradas 10 y 11), lo que demostró que la irradiación no era necesaria para culminar el proceso y confirmó su naturaleza iónica.

Por otra parte, la reacción con el derivado fluorado del acrilato de etilo (**A-5**), un aceptor de Michael extremadamente reactivo e hidrolizable (el efecto inductivo del grupo 2,2,2-trifluoroetilo activa al éster para la adición conjugada, mientras que su elevada electrofugacidad favorece la hidrólisis) dio el producto esperado de C-alquilación junto a la *N*-hidroxiamidina bicíclica **140**, la cual se formó por el desplazamiento del trifluoroetanol por el nitrógeno imínico para generar la lactama correspondiente (Esquema 57). Se observó que la mezcla, con el tiempo, se transformaba completamente en el derivado bicíclico **140**.²³¹ La estructura rígida y bien definida de este producto nos permitió definir el curso estereoquímico del proceso de C-alquilación, el cual siguió el

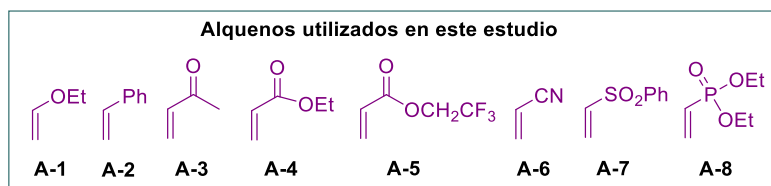
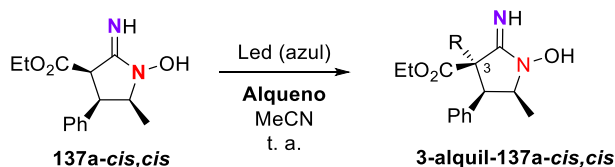
²³⁰ La tabla recoge solo las condiciones encontradas en la optimización de cada reacción.

²³¹ Las muestras guardadas de estas mezclas se transformaban, al cabo del tiempo, en la correspondiente *N*-hidroxiamidina bicíclica.

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57

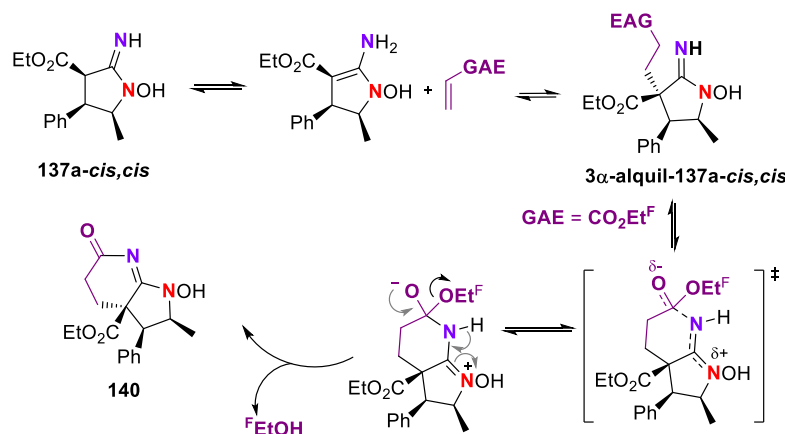
patrón observado en las oxidaciones con el ácido *m*-cloroperbenzoico: la cadena alquímica adiciona por la cara de la molécula opuesta a la cara dónde se encuentra el grupo fenilo (grupo director del curso estereoquímico de la reacción).

Tabla 12. Exploración de la reacción de formación de enlace C-C de **137a-cis,cis**.^a



Entrada	Alqueno	Equiv.	t (h)	Rdto (%) ^{b,c}
1	A-1	2	24	--
2	A-2	2	24	--
3	A-2	12	48	-- ^d
4	A-3	2	2	90
5	A-4	12	24	80
6	A-5	2	2	84 ^e
7	A-6	12	48	56
8	A-7	2	2	81
9	A-8	2	24	--
10	A-3	2	2	91 ^f
11	A-4	12	24	73 ^f

^aCondiciones experimentales: **137a-cis,cis** (0.0763 mmol), MeCN (0.8 mL), alqueno (exceso), irradiación con lámpara led azul, temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue convenientemente desoxigenada y cargada con N₂ gas (globo) (tres ciclos).^bRendimiento de producto aislado. ^cUn único diastereoisómero. ^d**3-OH-137a-cis,cis** detectado por ¹H RMN en el crudo de reacción (~50-60%). ^eMezcla del producto de adición 1-4 y de su lactama bicíclica (1:3). ^fReacción en ausencia de irradiación.



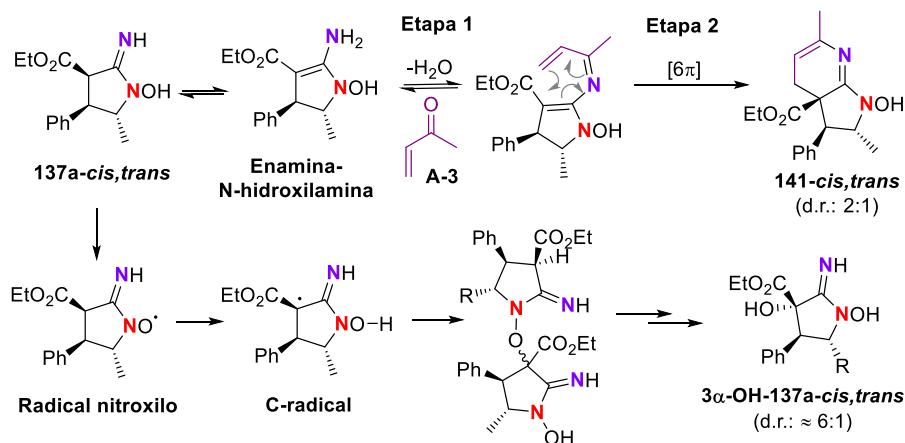
Esquema 57. C-alkilación de **137a-cis,cis** con el alqueno fluorado **A-5**.

4.2.11. Reacción de formación de enlace C-C en la serie de las *N*-hidroxilamidinas **137-cis,trans**: *N*-alquilación versus *C*-alquilación. Generación de *N*-hidroxilamidinas bicíclicas.

Estudios preliminares han advertido que la reacción de *C*-alquilación con la *N*-hidroxilamidina **137a-cis,trans** no siguió el patrón que habíamos observado en la **137a-cis,cis**. De las olefinas ensayadas, sólo la metil vinil cetona (**A-3**) (12 equiv, MeCN, temperatura ambiente, 24 horas) dio reacción de adición, generando el producto bicíclico **141-cis,trans** (48%; mezcla de diastereoisómeros; d.r.: 2:1)²³² y el producto de autooxidación anaeróbica **3-OH-137a-cis,trans** (25%, d.r.: ~6:1) (Esquema 58). Este resultado nos indicó que la reacción no estaba siguiendo el curso establecido para la serie *cis,cis* y que además, la reacción de autooxidación anaeróbica (radicalaria) competía cinéticamente con el proceso iónico, secuestrando la mitad del producto de partida; si se observan los rendimientos de ambos productos, se observa que las dos reacciones son muy eficientes, con conversiones limpias y en torno al 100%. En cuanto al mecanismo de esta nueva reacción, los resultados parecen indicar la existencia de un proceso cascada (dominó) en dos etapas, iniciado por la formación de la imina a través de una reacción de *N*-alquilación (adición asistida por el nitrógeno enamínico sobre la cetona) y culminado por el cierre electrocíclico 6π del sistema aza-triénico formado para generar el producto **141-cis,trans**. De los dos estereoisómeros posibles para esta estructura, el mayoritario

²³² La estructura de cada diastereoisómero se asignó en base a sus datos espectroscópicos de RMN 1D y 2D.

corresponde al producto proveniente de un cierre electrocíclico disrotatorio que coloca al grupo éster en posición β -axial. Obsérvese que la geometría molecular es la misma en los compuestos bíclicos **140-cis,cis** y **141-cis,trans**, aún viniendo de rutas sintéticas distintas.



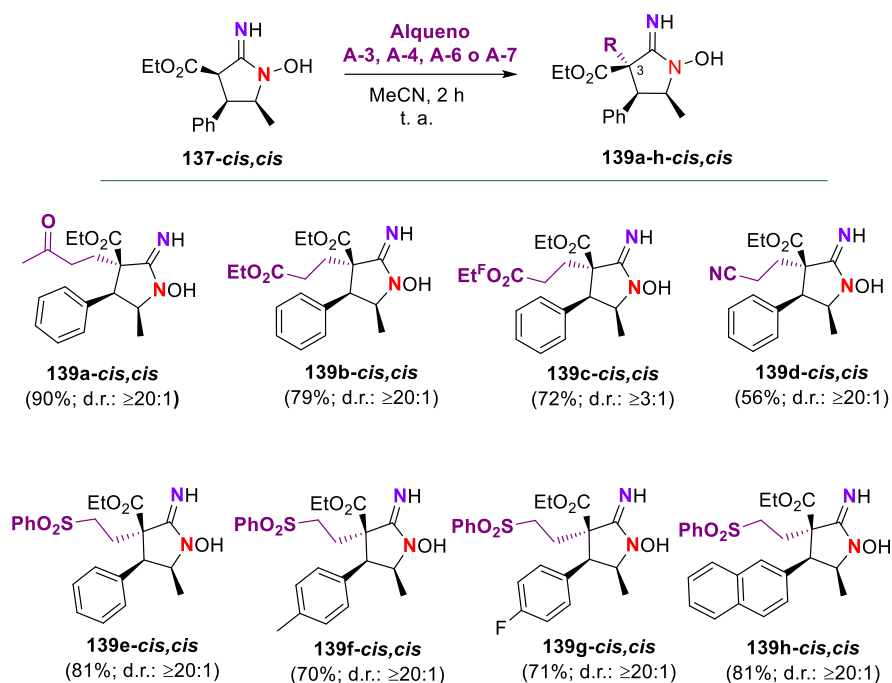
Esquema 13. Reacción de formación de enlace C-C de la N-hidroxiimidina **137a-cis,trans**.

4.2.12. C-alquilación de N-hidroxiimidinas **137-cis,cis**: estudio de la generalidad de la reacción.

Una vez definido el perfil de reactividad de las dos series de N-hidroxiimidinas **137**, realizamos un breve estudio de la reacción de C-alquilación en la serie de las N-hidroxiimidinas **137-cis,cis** (Tabla 13), utilizando como aceptores de Michael la metil vinil cetona (**A-3**), el acrilato de etilo (**A-4**) y su derivado fluorado **A-5**, el acrilonitrilo (**A-6**) y la fenil vinil sulfona (**A-7**), y diferentes N-hidroxiimidinas **137-cis,cis**. Como se observa en la tabla, la reacción generó los derivados de C-alquilación **139a-h** con rendimientos en el rango de moderados (56%, acrilonitrilo) a excelentes (90%, metil vinil cetona) en función de la naturaleza del aceptor de Michael utilizado y con una cierta independencia de la naturaleza y sustitución del anillo aromático; así por ejemplo, la reacción de la N-hidroxiimidinas **137a** (Ar = Ph) y **137g** (Ar = Naft) con la fenil vinil sulfona (**A-7**) generó los correspondientes productos de alquilación **139e** y **139h** con la misma **eficiencia** (81%) en ambos casos; la misma tendencia se observó en el caso de las N-hidroxiimidinas **137b** (Ar = Tol) y **137d** (Ar = 4-F-C₆H₄) las cuales contiene anillos bencénicos con características electrónica opuestas (el anillo aromático en el tolueno es

electrónicamente rico mientras que en el 4-fluorobenceno es pobre), y sin embargo, generaron los productos de alquilación **139f** y **139g** con eficiencias similares y en torno al 70%.

Tabla 13. Generalización de la reacción de C-alquilación de las *N*-hidroxiamidinas **147-cis,cis**.^a



^aLos rendimientos son para el producto aislado.

4.2.13. C/N-alquilación versus hidroxilación oxidativa. La estereoquímica relativa de los sustituyentes en el anillo marca la diferencia.

Llegados a este punto, resulta interesante observar que mientras la reacción de C-alquilación de las *N*-hidroxiamidinas no compete con los procesos radicalarios elicados a partir de la formación del radical nitroxilo, la reacción de *N*-alquilación si lo hace, y además lo hace aún en condiciones anaeróbicas y sin irradiación lumínica (lámpara led). También resulta interesante observar que la reacción de C-alquilación sólo se produce en la serie de las *N*-hidroxiamidinas **137a-cis,cis**; en la serie **137a-cis,trans**, los productos de alquilación (p. ej., **141**) se producen por un mecanismo distinto al de la C-alquilación e involucran una reacción de *N*-alquilación. ¿Por qué esta diferencia de comportamiento

pág. 114

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 29/06/2017 19:47:37

PEDRO DE ARMAS GONZALEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:25:25

FERNANDO GARCIA TELLADO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:27:02

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

07/07/2017 18:09:57

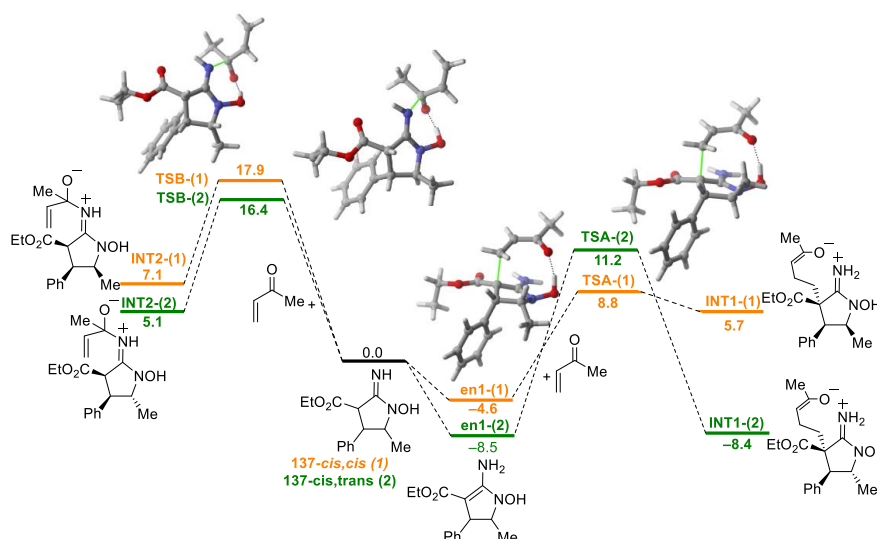
en ambas series? La respuesta no es sencilla y quizás esté relacionada con las conformaciones que adoptan ambos anillos en función del patrón estereoquímico de cada uno y de las posibles implicaciones que estas puedan tener en términos de conectividad electrónica en las triadas éster-imina-*N*-hidroxiamina / éster-enamina-*N*-hidroxiamina. Que las disoluciones de las *N*-hidroxiamidinas **137** de la serie *cis,trans* sean coloreadas (azul intenso) (Figura 19) y las de la serie *cis,cis* no, parece indicar que la facilidad de formación espontánea del radical nitroxilo en ambas series es diferente, estando más favorecida en la serie *cis,trans*. Esto explicaría por qué en la serie de las *N*-hidroxiamidinas *cis,trans* el radical nitroxilo se forma aún en la oscuridad y en condiciones anaeróbicas, y es capaz de conducir su reacción de autooxidación con la eficiencia con que lo hace; aún en presencia de un exceso de metil vinil cetona (12 equiv), la reacción de autooxidación radicalaria compite con la reacción de *N*-alquilación de la *N*-hidroxiamidina. Los cálculos teóricos que hemos realizado con el Dr. Israel Fernández confirman y dan una explicación a esta diferencia de reactividad de las dos series (Esquema 59). Para la serie *cis,trans*, la reacción de *N*-alquilación tiene una barrera de activación menor que la de *C*-alquilación ($\Delta G^\ddagger \sim 3$ Kcal/mol), pero aún lo suficientemente alta ($\Delta G^\ddagger \sim 16$ Kcal/mol) como para competir desfavorablemente con la reacción de formación del *C*-radical ($\Delta G^\ddagger \sim 13$ Kcal/mol) y su acoplamiento cruzado con el radical nitroxilo (el cual se forma por oxidación espontánea de la *N*-hidroxiamidina y su concentración en el medio de reacción debe ser alta). Por otro lado, en la serie *cis,cis*, la reacción de *C*-alquilación tiene una barrera de activación más baja que la de *N*-alquilación ($\Delta G^\ddagger \sim 4.5$ Kcal/mol) y del mismo orden que la generación del *C*-radical ($\Delta G^\ddagger \sim 13$ Kcal/mol), pero en este caso, la reacción espontánea de generación del radical nitroxilo es más lenta y en consecuencia, su concentración en el medio de reacción ha de ser muy baja, lo que ralentiza la velocidad de formación del *C*-radical (la reacción de HAT es bimolecular y su velocidad depende de la concentración del radical nitroxilo presente en el medio de reacción). En estas condiciones, la concentración de la *N*-hidroxiamidina ha de ser muchísimo mayor que la de su radical nitroxilo, y en presencia de un exceso de aceptor de Michael, ésta conduce cinéticamente el proceso hacia la *C*-alquilación vía la formación de su enamina.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

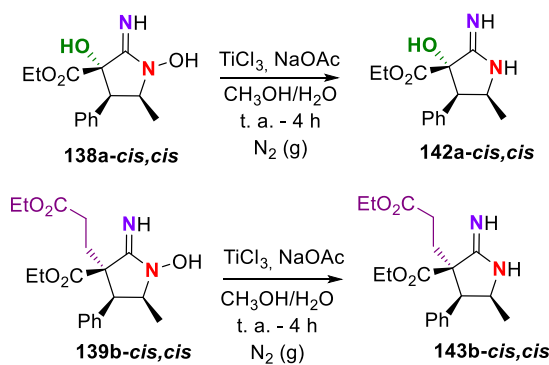
Firmado por:	Fecha:
MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57



Esquema 59. Cálculos teóricos para la reacción de formación del enlace C-C para las dos series de *N*-hidroxiimidinas **137**. C-alkilación versus *N*-alkilación.

4.2.14. Transformación de los productos de hidroxilación oxidativa y alquilación de las *N*-hidroxiimidinas **137** en las correspondientes amidinas.

Como última transformación en nuestra ruta hacia las amidinas cíclicas, solo nos restaba la transformación de los productos de hidroxilación oxidativa y alquilación de las *N*-hidroxiimidinas **137** en las amidinas correspondientes. Para ello, exploramos la reducción directa del enlace NO-H utilizando la *N*-hidroxiimidina **138a-cis,cis** como modelo para esta transformación. Siguiendo con nuestra idea de acceder a estas unidades de manera sostenible, realizamos la exploración de agentes reductores que fueran capaces de llevar a cabo esta reducción sin necesidad de activar/proteger este enlace y que no requirieran la protección adicional de las otras funcionalidades presentes en la molécula (OH terciario, imina primaria). De todos los reductores que probamos (SmI_2 (solo o en combinación con bases), Zn/H^+ , In/H^+), solo el TiCl_3/H^+ condujo una reducción limpia a la amidina **142a** (91%) (Esquema 60). Usando este reductor, realizamos la reducción de la *N*-hidroxiimidina **139b** a la amidina **143b** como modelo de las *N*-hidroxiimidinas alquiladas. En estas condiciones, pudimos obtener la amidina **153b** con un rendimiento del 85%.



Esquema 60. Reducción de las *N*-hidroxiamidinas a las amidinas correspondientes.

Así pues, la metodología desarrollada nos permite obtener una quimioteca de amidinas y *N*-hidroxiamidinas con un patrón diverso de topologías (ciclos sencillos de 5 miembros, biciclos fusionados del tipo biciclo[4,3,0]nonano), tridimensionalidad (centros carbogénicos cuaternarios, centros estereogénicos con sustitución aromática, alifática u oxigenada), sustitución (anillos aromáticos, cadenas alquílicas funcionalizadas, éster alquílico, grupos hidroxilos terciarios) que nos permitan la exploración de regiones del espacio químico aún desconocido para las amidinas y descubrir nuevas anotaciones biológicas/farmacológicas para estos farmacóforos (Figura 20).

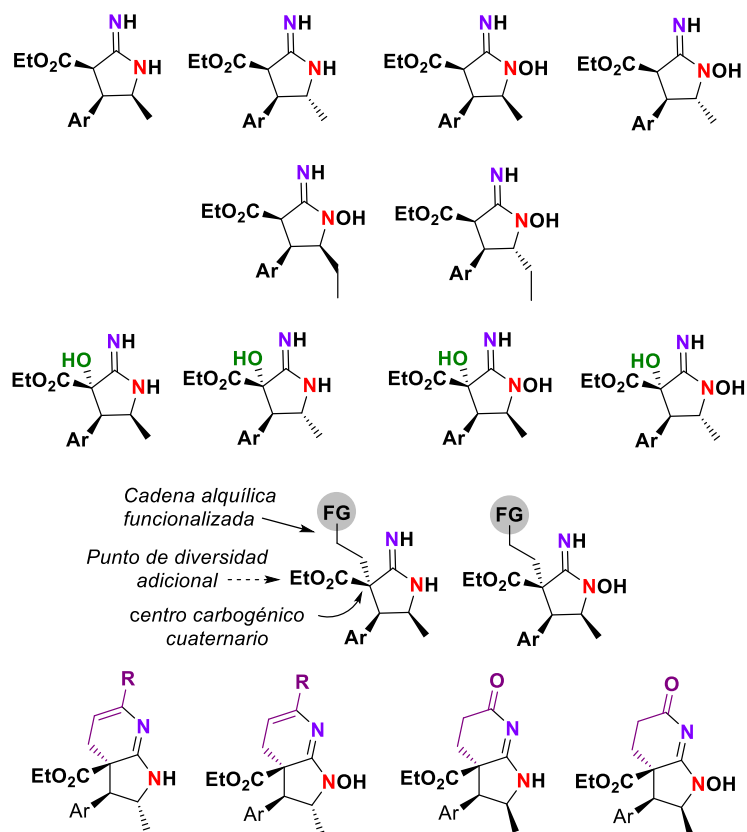


Figura 20. Diferentes estructuras que componen la quimioteca de amidinas y *N*-hidroxiamidinas accesibles con la metodología sintética desarrollada en esta tesis doctoral.

TÉCNICAS INSTRUMENTALES

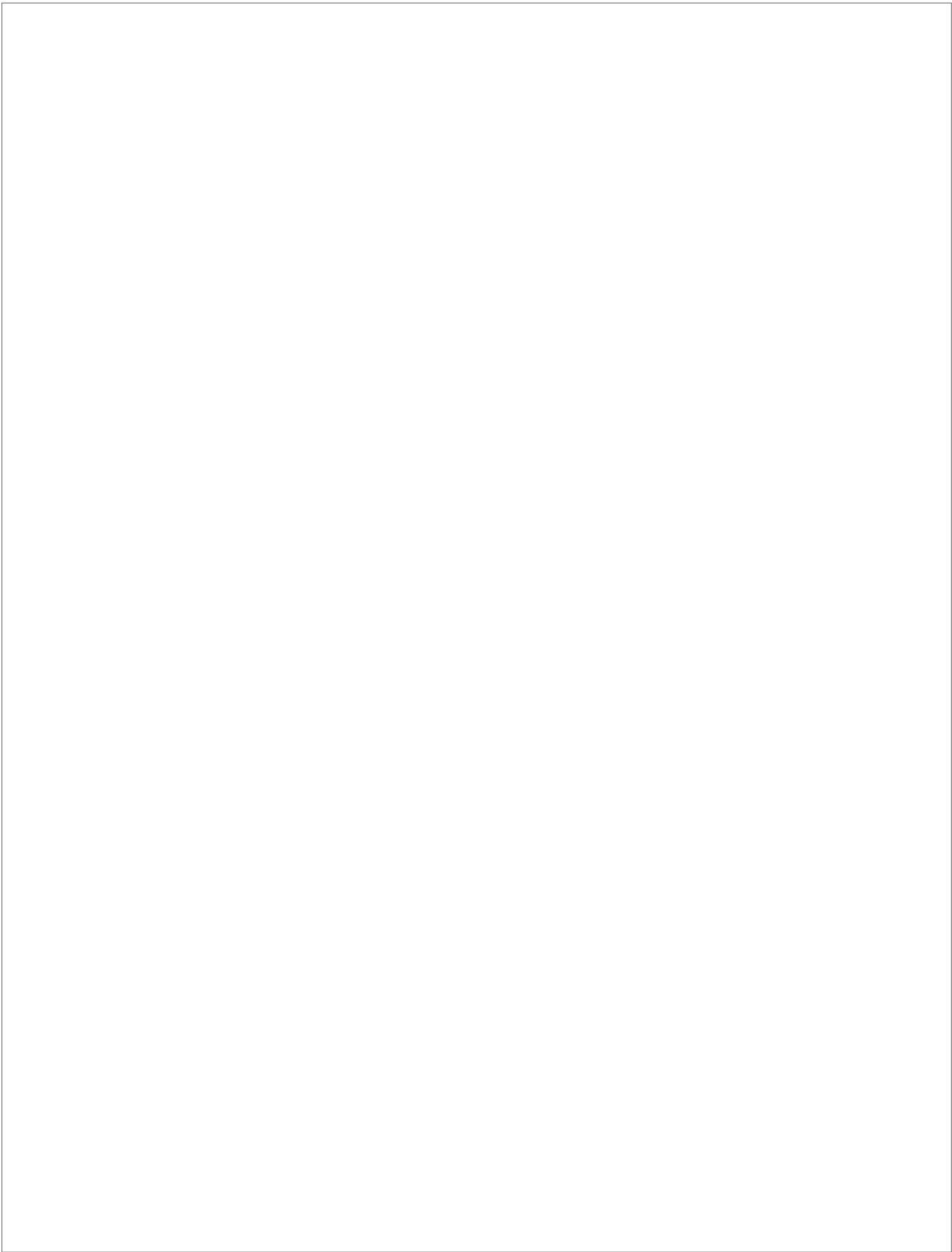
MATERIALES Y MÉTODOS

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57

5. TÉCNICAS INSTRUMENTALES. MATERIALES Y MÉTODOS.

5.1. TÉCNICAS INSTRUMENTALES.

5.1.1. Resonancia Magnética Nuclear.

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear fueron llevados a cabo en los espectrómetros BRUKER modelo AMX 400 con consola AVANCE 400 MHz y BRUKER modelo AMX 500 con consola AVANCE 500 MHz utilizando como disolventes CDCl_3 , CD_3OD y $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$; y como referencia interna se empleó TMS. Ambos instrumentos fueron empleados para la realización de experimentos de ^1H , ^{13}C , DEPT, COSY, HSQC, HMBC y T-ROESY. Los valores de desplazamiento químico (δ) se expresan en ppm y las constantes de acoplamiento (J) en Hz.

En los experimentos de ^1H RMN, la multiplicidad de las señales se indica por las abreviaturas:

s: singlete.

d: doblete.

t: triplete.

q: cuadruplete.

quintet: quintete.

dd: doble doblete.

ddd: doble doble doblete.

td: triplete de dobletes.

dt: doblete de tripletes.

tt: triplete de tripletes.

dq: doblete de cuadruplete.

m: multiplete.

br: ancho.

app: aparente.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fP19y2Kr

Firmado por:	Fecha:
MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57

En los experimentos de ^{13}C RMN, la multiplicidad de las señales se indica por las abreviaturas:

d: doblete.

q: cuadruplete.

5.1.2. Espectroscopía de Infrarrojos.

Los espectros de infrarrojo (IR) fueron realizados en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 1600/FTIR. Los espectros se realizaron en disolución de CHCl_3 seco o en nujol, en células de NaCl de 0.1 mm, o bien, depositando el producto sobre pastillas de NaCl de 25 mm de diámetro y 4 mm de ancho (film), según se indique en cada caso. Los valores de frecuencia (ν) se expresan en cm^{-1} .

5.1.3. Espectrometría de Masas.

Los espectros de masas de alta resolución (EMAR) se registraron en un espectrómetro modelo LCT Premier XE de MICROMASS, empleando como técnica de ionización el electrospray (ESI). Las señales se describen en unidades masa/carga (m/z), indicando las intensidades relativas respecto al pico base considerado como 100%.

5.1.4. Análisis Elemental.

La composición elemental se determinó en un instrumento FISIONS modelo EA 1108 CHNS-O, considerándose aceptables las desviaciones menores al 0.40% respecto a los valores teóricos.

5.1.5. Puntos de Fusión.

Fueron realizados en un aparato Reichert Thermovar.

5.1.6. Irradiaciones.

Las especificaciones de las fuentes de luz utilizadas son las siguientes: Lámparas LED azul Lexman GU10, 0.9 W; Lámparas LED verde GU10, 0.9W; Lámparas LED blanca GU10, 4W.

5.2. MATERIALES Y MÉTODOS.

5.2.1. Técnicas Cromatográficas: Cromatografía en Capa Fina (CCF).

La evolución de las reacciones y de las columnas se monitorizó mediante placas de sílica gel tipo 60 F₂₅₄ de la casa MERCK. Para el revelado se emplearon diferentes procedimientos:

- ✓ Exposición a la luz ultravioleta de 254 nm.
- ✓ Pulverización con una disolución de ninhidrina en EtOH (1 gr/ 500 mL de etanol) y posterior calentamiento a 200 °C.
- ✓ Pulverización con una disolución de vainillina en EtOH:H₂SO₄:AcOH en las proporciones 15:1:1.3 teniendo en cuenta la siguiente relación: 10 mL de AcOH por gramo de vainillina. Posterior calentamiento a 200 °C.
- ✓ Pulverización con una disolución de permanganato potásico en disolución acuosa de K₂CO₃ y posterior calentamiento a 200 °C.
- ✓ Pulverización con una disolución de *p*-anisaldehído en EtOH y AcOH y posterior calentamiento a 200 °C.
- ✓ Impregnación de la placa con I₂.

5.2.2. Técnicas Cromatográficas:

5.2.2.1. Cromatografía en Capa Fina Preparativa (CCFP).

Se utilizaron placas (20 × 20 cm.) de 1 mm. de espesor de la casa MERCK con marcador de fluorescencia a 254 nm. En diferentes mezclas de disolventes. La detección de los productos se realizó mediante fluorescencia con luz ultravioleta de 254 y/o 360 nm., o bien pulverizando sobre el borde con el revelador mencionado anteriormente y protegiendo a su vez el resto de la placa, con posterior calentamiento de la zona a 200°C.

Firmado por:	Fecha:
MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57

5.2.2.2. *Cromatografía en Columna (CC).*

Se empleó gel de sílice 60 tipos G y H, de distintos tamizados (0.040-0.063 y 0.063-0.200) según necesidades, suministrada por la casa MERCK. La preparación de las columnas se realizó mediante los procedimientos habituales de compactación en seco a vacío, o previa mezcla del gel con el eluyente, compactación mediante una bomba de presión y estabilización de la columna durante 5 minutos a un flujo constante del eluyente. Los eluyentes habituales fueron mezclas de n-hexano/AcOEt y CH₂Cl₂/CH₃OH en distintas proporciones.

5.2.2.3. *Cromatografía de exclusión molecular (SPH).*

Para la cromatografía de exclusión molecular se usó como soporte o fase estacionaria Sephadex LH-20 (Pharmacia Fine Chemicals). Las columnas cromatográficas se montaron estabilizando el polímero en MeOH previamente, siguiendo las instrucciones del fabricante. Como fase móvil se empleó el sistema de disolventes CH₂Cl₂:CH₃OH en distintas proporciones dependiendo de la polaridad de la muestra a cromatografiar. Ésta, una vez filtrada, se colocó como cabeza de la columna disuelta en el eluyente en una cantidad no superior al 5% del volumen muerto de la columna.

5.2.3. *Disolventes y Reactivos.*

Los disolventes secos (CH₂Cl₂, THF, éter, tolueno y DMF) se recogieron de un sistema de purificación SPS Pure Solv (Scharlab). El CHCl₃ fue secado sobre alúmina básica antes de su uso como disolvente para las medidas de infrarrojos. CH₃OH y CH₂Cl₂ fueron secados sobre hidruro cálcico y almacenados sobre molecular sieves de 3 ó 4 Å. Los reactivos se utilizaron, normalmente, en su forma comercial sin purificación excepto cuando las condiciones de extrema sequedad de la reacción lo requerían. Los reactivos organometálicos, suministrados en disolución (por ejemplo, *n*-BuLi), se valoraron antes de su uso por métodos estándares. Los reactivos fueron adquiridos de las compañías ALDRICH, MERCK, FLUKA o PANREAC, y se utilizaron en su forma comercial sin purificación, excepto cuando las condiciones de extrema sequedad de la reacción lo requerían. Por ejemplo, la trietilamina (Et₃N) que se utilizó en todas las reacciones fue destilada sobre KOH y almacenada bajo atmósfera de N₂.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 971862	Código de verificación: fPi9y2Kr
Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57

5.2.4. Materiales.

En aquellas reacciones que fue necesario, se llevaron a cabo en material de vidrio secado en estufa a 150°C y en condiciones bajo atmósfera de nitrógeno.

5.2.5 Nomenclatura.

La nomenclatura utilizada a lo largo de esta memoria viene dada por el programa “ChemDraw Professional” versión 15.1, este se rige por las reglas IUPAC, IUBMB y CAS. Cabe destacar que, para la simplificación de algunos nombres de compuestos, se utilizó una nomenclatura desarrollada en el grupo de trabajo.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por:	Fecha:
MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57

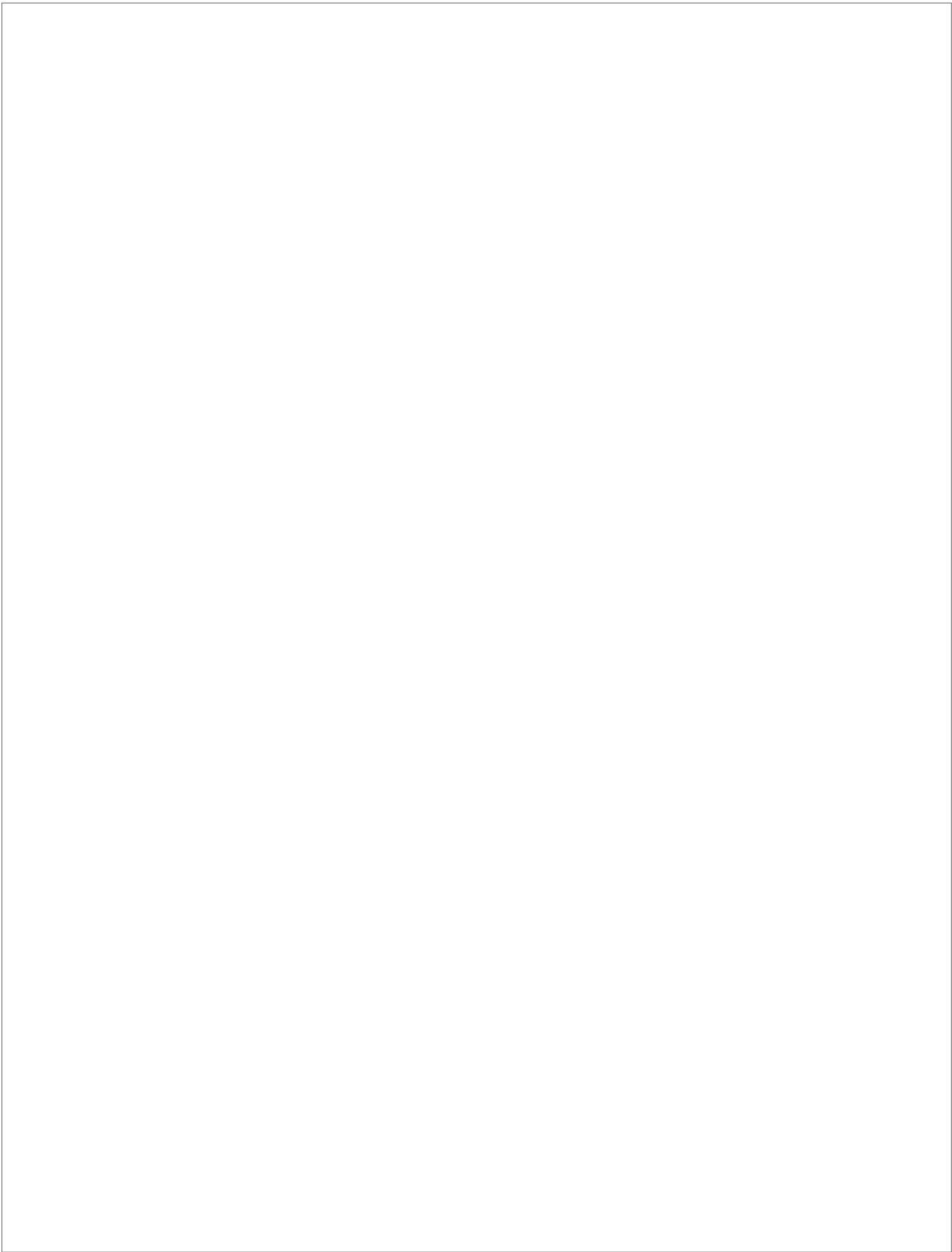
PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

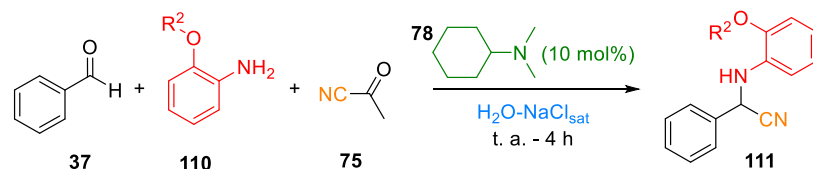
Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57

6. PARTE EXPERIMENTAL.

6.1. REACCIÓN DE STRECKER.

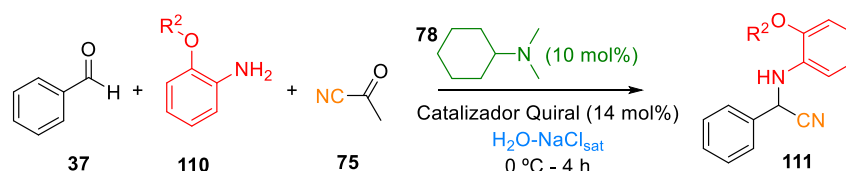
6.1.1. Procedimiento General para la Reacción de Strecker Multicomponente (S-3CR) en Agua.



Esquema 61. Reacción de Strecker Multicomponente (S-3CR) en condiciones “on water”.

Agitando a 200 rpm una disolución saturada en cloruro sódico en agua o disolución tamponada (según se requiera) (10.0 mL ó 12.0 mL) a temperatura ambiente se añadió secuencialmente (gota a gota), cianuro de acetilo (**75**) (2.0 equiv), *N,N*-dimetilciclohexilamina (**78**) (10 mol%), benzaldehído (**37**) (1.0 equiv) y anilina (**110**) (1.0 equiv). Después de unos minutos la agitación se aumentó a 1200 rpm y se mantuvo durante 4 horas. Finalizado el tiempo de reacción, se extrajo el crudo con CH_2Cl_2 , se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el filtrado fue concentrado a presión reducida. El producto (**111**) se aisló del crudo de reacción por cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con mezclas de *n*-hexano/AcOEt al 85:15 y 80:20 v/v. El progreso de la reacción fue seguido por CCF y para su revelado se utilizó una disolución de vainillina.

6.1.2. Procedimiento General para el Cribado de Catalizadores en la Reacción de Strecker.



Esquema 62. Reacción de Strecker Asimétrica Multicomponente (AS-3CR) en condiciones “on wáter”.

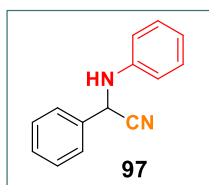
Agitando a 200 rpm una disolución saturada en cloruro sódico en agua o disolución tamponada (según se requiera) (10.0 mL ó 12.0 mL) y sumergida en un baño

de agua-hielo a 0°C, se añadió secuencialmente cianuro de acetilo (**75**) (2.0 equiv), *N,N*-dimetilciclohexilamina (**78**) (10 mol%), catalizador (14 mol%), aldehído (**34 ó 116**) (1.0 equiv) y anilina (**110**) (1.0 equiv). A continuación, se aumentó la agitación a 1200 rpm y se dejó reaccionar durante 4 horas controlando que la temperatura se mantuviese a 0°C. El crudo resultante se extrajo con CH₂Cl₂ y la combinación de las fases orgánicas, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado fue concentrado a presión reducida sin calentar a más de 40°C. El producto de reacción (**111 ó 117**) se purificó por CCFP usando mezclas de *n*-hexano/AcOEt al 85:15 y 80:20 v/v. Los catalizadores fueron sintetizados de acuerdo a los procedimientos publicados en la bibliografía. Los e.e. y d.r. fueron determinados por HPLC²³³ empleando columnas quirales.

6.1.3. Datos Físicos y Espectroscópicos.

2-fenil-2-(fenilamino)acetonitrilo (**97**).

Siguiendo el procedimiento general para la reacción de Strecker multicomponente en agua, a partir de cianuro de acetilo (**75**) (100 µL, 1.4 mmol), *N,N*-dimetilciclohexilamina (**78**) (10 µL, 10 mol%), benzaldehído (**37**) (71 µL, 0.7 mmol) y anilina (**77**) (64 µL, 0.7 mmol), se obtiene el producto **97** (138.4 mg) con un rendimiento del 95% en forma de sólido blanco cristalino.²³⁴ La versión asimétrica del producto **97** se preparó de acuerdo con el procedimiento general para el cribado de catalizadores en la reacción de Strecker. El e.r. se determinó por HPLC usando una columna Chiralpack AD-H [*n*-hexano/isopropanol (90:10 v/v)]; flujo 0.7 ml/min.



Fórmula molecular: C₁₄H₁₂N₂

²³³ High Performance Liquid Chromatography

²³⁴ (a) J. G. Hernández, M. Turberg, I. Schiffers, C. Bolm, *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 14513-14522. (b) F. Cruz-Acosta, A. Santos-Expósito, P. de Armas and F. García-Tellado, *Chem. Commun.*, **2009**, 6839-6841

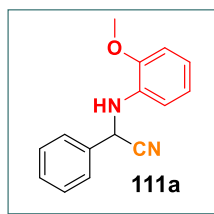
Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.61 (dd, *J* = 7.5, 1.9 Hz, 2H), 7.49-7.44 (m, 3H), 7.29 (dd, *J* = 8.6, 7.4 Hz, 2H), 6.92 (tt, *J* = 7.4, 0.9 Hz 1H), 6.79 (dd, *J* = 8.6, 0.9 Hz, 2H), 5.44 (s, 1H), 4.05 (brs, 1H)

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 145.0, 134.3, 129.9 (2C), 129.8, 129.7 (2C), 127.6 (2C), 120.6, 118.5, 114.5 (2C), 50.6

2-fenil-2-(2-metoxifenilamino)acetonitrilo (111a).

Siguiendo el procedimiento general para la reacción de Strecker multicomponente en agua, a partir de cianuro de acetilo (**75**) (100 μL, 1.4 mmol), *N,N*-dimetilciclohexilamina (**78**) (10 μL, 10 mol%), benzaldehído (**37**) (71 μL, 0.7 mmol) y *o*-metoxianilina (**110a**) (80 μL, 0.7 mmol), se obtiene el producto (**111a**) (160.1 mg) con un rendimiento del 96% en forma de sólido blanco cristalino.²³⁵ La versión asimétrica del producto **111a** se preparó de acuerdo con el procedimiento general para el cribado de catalizadores en la reacción de Strecker. El e.r. se determinó por HPLC usando una columna Chiralpack AD-H [*n*-hexano/isopropanol (90:10 v/v)]; flujo 1.0 ml/min.



Fórmula molecular: C₁₅H₁₄N₂O

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.63 (brd, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.49-7.44 (m, 3H), 6.96-6.93 (m, 1H), 6.88-6.82 (m, 3H), 5.46 (s, 1H), 3.84 (s, 3H)

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 147.8, 134.9, 134.5, 129.8, 129.6 (2C), 127.6 (2C), 121.6, 120.0, 118.6, 112.0, 110.4, 55.8, 50.3

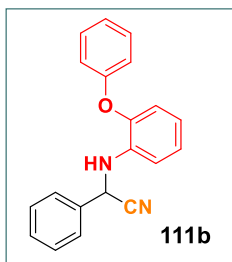
2-fenil-2-(2-fenoxifenilamino)acetonitrilo (111b).

Siguiendo el procedimiento general para la reacción de Strecker multicomponente en agua, utilizando una disolución de NaOAc/ HOAc 20 mM saturada en NaCl y ajustada a pH 4.3, a partir de cianuro de acetilo (**75**) (100 μL, 1.4 mmol), *N,N*-

²³⁵ (a) Ramesh, S.; Sivakumar, K.; Panja, C.; Arunachalam, N.; Lalitha, A. *Synth. Commun.* **2010**, *40*, 3544. (b) Surendra, K.; Krishnaveni, S.; Mahesh, A.; Rama Rao, K. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2532.

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57

dimetilciclohexilamina (**78**) (10 μ L, 10 mol%), benzaldehído (**37**) (71 μ L, 0.7 mmol) y *o*-fenoxianilina (**110b**) (130 mg, 0.7 mmol), se obtiene el producto **111b** (126.1 mg) con un rendimiento del 60% en forma de aceite. La versión asimétrica del producto **111b** se preparó de acuerdo con el procedimiento general para el cribado de catalizadores en la reacción de Strecker. El e.r. se determinó por HPLC usando una columna Chiralpack AS-H [*n*-hexano/isopropanol (95:5 v/v)]; flujo 0.7 ml/min.



Fórmula molecular: C₂₀H₁₆N₂O

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.56-7.55 (m, 2H), 7.45-7.41 (m, 3H), 7.32 (appt, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.11 (appt, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.99 (dd, *J* = 8.5, 0.8 Hz, 2H), 6.95 (dd, *J* = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 6.87 (dd, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 6.83 (apptd, *J* = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 5.50 (s, 1H)

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 157.2, 145.0, 137.0, 134.1, 130.2 (2C), 129.8, 129.7 (2C), 127.5 (2C), 124.9, 123.8, 120.4, 119.2, 118.5 (2C), 118.4, 113.6, 50.3

IR (CHCl₃): ν 3422, 3071, 3038, 2962, 2237, 1607, 1586, 1508, 1491, 1264 cm⁻¹

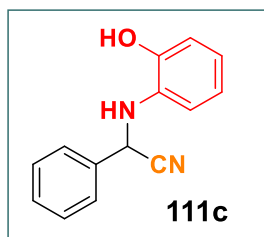
EMAR (ESI): *m/z* Calculado para C₂₀H₁₆N₂ONa [M+Na]: 323.1160. Observado: 323.1159

AE: Calculado para C₂₀H₁₆N₂O: C 79.98, H 5.37, N 9.33. Observado: C 79.93, H 5.43, N 9.22

2-fenil-2-(2-hidroxifenilamino)acetonitrilo (**111c**).

Siguiendo el procedimiento general para la reacción de Strecker multicomponente en agua, a partir de cianuro de acetilo (**75**) (100 μ L, 1.4 mmol), *N,N*-dimetilciclohexilamina (**78**) (10 μ L, 10 mol%), benzaldehído (**37**) (71 μ L, 0.7 mmol) y *o*-aminofenol (**110c**) (76 mg, 0.7 mmol), se obtiene el producto **111c** (121.0 mg) con un rendimiento del 77% en forma de sólido amorfo amarillo. La versión asimétrica del producto **111c** se preparó de acuerdo con el procedimiento general para el cribado de

catalizadores en la reacción de Strecker. El e.r. se determinó por HPLC usando una columna Chiralpack AD-H [*n*-hexano/isopropanol (90:10 %v)]; flujo 0.7 ml/min.



Fórmula molecular: C₁₄H₁₂N₂O

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.61 (brd, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.48-7.43 (m, 3H), 6.94-6.88 (m, 2H), 6.82-6.78 (m, 2H) 5.42 (brs, 2H), 4.41 (brs, 1H)

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 144.9, 134.4, 133.6, 129.8, 129.6 (2C), 127.6 (2C), 122.0, 121.1, 118.7, 115.3, 114.7, 51.0

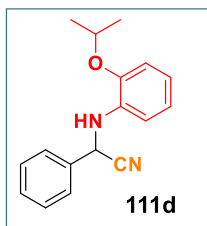
IR (CHCl₃): ν 3687, 3615, 3394, 3015, 2976, 2896, 2336, 1602, 1046 cm⁻¹

EMAR (ESI): m/z Calculado para C₁₄H₁₂N₂ONa [M+Na]: 247.0847. Observado: 247.0848

AE: Calculado para C₁₄H₁₂N₂O: C 74.98, H 5.39, N 12.49. Observado: C 74.83, H 5.77, N 12.13

2-fenil-2-(2-isopropoxifenilamino)acetonitrilo (111d).

Siguiendo el procedimiento general para la reacción de Strecker multicomponente en agua, a partir de cianuro de acetilo (**75**) (100 μL, 1.4 mmol), *N,N*-dimetilciclohexilamina (**78**) (10 μL, 10 mol%), benzaldehído (**37**) (71 μL, 0.7 mmol) y *o*-isopropoxianilina (**110d**) (104 μL, 0.7 mmol), se obtiene el producto **111d** (111.8 mg) con un rendimiento del 60% en forma de sólido blanco cristalino. La versión asimétrica del producto **111d** se preparó de acuerdo con el procedimiento general para el cribado de catalizadores en la reacción de Strecker. El e.r. se determinó por HPLC usando una columna Chiralpack AD-H [*n*-hexano/isopropanol (90:10 %v)]; flujo 1.0 ml/min.



Fórmula molecular: C₁₇H₁₈N₂O

Punto de fusión: 92-93 °C

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.62 (brd, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.50-7.42 (m, 3H), 6.94-6.81 (m, 4H), 5.47 (s, 1H), 4.60-4.54 (m, 1H), 1.34 (appt, *J* = 6.7 Hz, 6H)

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 146.1, 136.0, 134.7, 129.7, 129.6 (2C), 127.5 (2C), 121.5, 120.0, 118.7, 113.4, 112.7, 71.5, 50.5, 22.5 (2C)

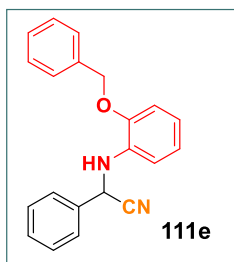
IR (CHCl₃): ν 3425, 3022, 2978, 2242, 1601, 1507, 1241 cm⁻¹

EMAR (ESI): m/z Calculado para C₁₇H₁₈N₂ONa [M+Na]: 289.1317. Observado: 289.1310

AE: Calculado para C₁₇H₁₈N₂O: C 76.66, H 6.81, N 10.52. Observado: C 76.51, H 6.90, N 10.70

2-((2-benciloxi)fenil)amino)-2-fenilacetonitrilo (111e).

Siguiendo el procedimiento general para la reacción de Strecker multicomponente en agua, a partir de cianuro de acetilo (**75**) (100 μL, 1.4 mmol), *N,N*-dimetilciclohexilamina (**78**) (10 μL, 10 mol%), benzaldehído (71 μL, 0.7 mmol) y *o*-beciloxianilina (**110e**) (140 μL, 0.7 mmol), se obtiene el producto **111e** (150.4 mg) con un rendimiento del 68% en forma de aceite. La versión asimétrica del producto **111e** se preparó de acuerdo con el procedimiento general para el cribado de catalizadores en la reacción de Strecker. El e.r. se determinó por HPLC usando una columna Chiralpack AD-H [*n*-hexano/isopropanol (90:10 v/v)]; flujo 1.0 ml/min.



Firmado por:	Fecha:
MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57

Fórmula molecular: C₂₁H₁₈N₂O

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.60 (brd, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.48-7.44 (m, 3H), 7.39-7.34 (m, 5H), 6.98-6.92 (m, 2H), 6.86-6.83 (m, 2H), 5.49 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.77 (brs, 1H)

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 147.2, 137.1, 135.3, 134.5, 129.7, 129.6 (2C), 129.0 (2C), 128.5, 127.7 (2C), 127.5 (2C), 122.1, 120.0, 118.6, 112.7, 112.5, 71.2, 50.4

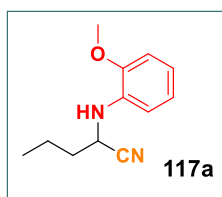
IR (CHCl₃): ν 3419, 3069, 3026, 3014, 2975, 2237, 1602, 1509, 1242 cm⁻¹

EMAR (ESI): m/z Calculado para C₂₁H₁₈N₂ONa [M+Na]: 337.1317. Observado: 337.1315

AE: Calculado para C₂₁H₁₈N₂O: C 80.23, H 5.77, N 8.91. Observado: C 80.25, H 5.87, N 8.91

2-(2-metoxifenilamino)pentanonitrilo (117a).

Siguiendo el procedimiento general para la reacción de Strecker multicomponente en agua, a partir de cianuro de acetilo (**75**) (100 μL, 1.4 mmol), *N,N*-dimetilciclohexilamina (**78**) (10 μL, 10 mol%), butanal (**116a**) (63 μL, 0.7 mmol) y *o*-metoxianilina (**110a**) (80 μL, 0.7 mmol), se obtiene el producto **117a** (116.2 mg) con un rendimiento del 80% en forma de aceite. La versión asimétrica del producto **117a** se preparó de acuerdo con el procedimiento general para el cribado de catalizadores en la reacción de Strecker. El e.r. se determinó por HPLC usando una columna Chiralpack AD-H [*n*-hexano/isopropanol (90:10 v/v)]; flujo 1.0 ml/min.



Fórmula molecular: C₁₂H₁₆N₂O

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.05-7.01 (m, 1H), 6.93-6.92 (m, 2H), 6.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.48 (brs, NH), 4.33 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.10-2.05 (m, 2H), 1.79-1.72 (m, 2H), 1.13 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 147.7, 135.2, 121.6, 119.9, 119.6, 111.8, 110.4, 55.9, 45.7, 35.8, 19.3, 13.8

IR (CHCl₃): ν 3422, 3024, 3012, 2968, 2236, 1603, 1512, 1220 cm⁻¹

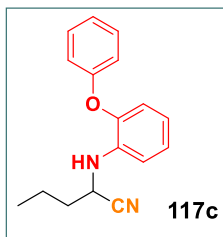
Firmado por:	Fecha:
MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57

EMAR (ESI): m/z Calculado para C₁₂H₁₆N₂ONa [M+Na]: 227.1160. Observado: 227.1158

AE: Calculado para C₁₂H₁₆N₂O: C 70.56, H 7.90, N 13.71. Observado: C 70.58, H 8.06, N 13.92

2-(2-fenoxifenilamino)pentanonitrilo (117c).

Siguiendo el procedimiento general para la reacción de Strecker multicomponente en agua, utilizando una disolución de NaOAc/ HOAc 20 mM saturada en NaCl y ajustada a pH 4.3, a partir de cianuro de acetilo (**75**) (100 µL, 1.4 mmol), *N,N*-dimetilciclohexilamina (**78**) (10 µL, 10 mol%), butanal (**116a**) (63 µL, 0.7 mmol) y *o*-fenoxianilina (**110b**) (130 mg, 0.7 mmol), se obtiene el producto **117c** (130.4 mg) con un rendimiento del 70% en forma de aceite. La versión asimétrica del producto **117c** se preparó de acuerdo con el procedimiento general para el cribado de catalizadores en la reacción de Strecker. El e.r. se determinó por HPLC usando una columna Chiralpack AD-H [*n*-hexano/isopropanol (95:5 %/v)]; flujo 0.5 ml/min.



Fórmula molecular: C₁₇H₁₈N₂O

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.34 (appt, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.11 (appt, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.00 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.88-6.85 (m, 2H), 6.80 (td, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 4.34 (brs, NH), 4.26 (appq, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.96-1.91 (m, 2H), 1.62-1.57 (m, 2H), 1.00 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 157.3, 144.6, 137.4, 130.2 (2C), 125.0, 123.7, 119.9, 119.8, 119.3, 118.3 (2C), 113.2, 45.7, 35.6, 19.2, 13.7

IR (CHCl₃): ν 3422, 3025, 3013, 2965, 2935, 2234, 1609, 1588, 1512, 1490, 1441, 1250 cm⁻¹

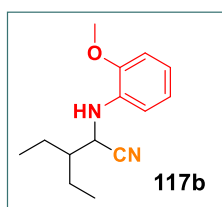
EMAR (ESI): m/z Calculado para C₁₇H₁₈N₂ONa [M+Na]: 289.1317. Observado: 289.1313

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57

AE: Calculado para $C_{17}H_{18}N_2O$: C 76.66, H 6.81, N 10.52. Observado: C 76.66, H 6.90, N 10.17

3-etil-2-(2-metoxifenilamino)pentanonitrilo (117b).

Siguiendo el procedimiento general para la reacción de Strecker multicomponente en agua, a partir de cianuro de acetilo (**75**) (100 μ L, 1.4 mmol), *N,N*-dimetilciclohexilamina (**78**) (10 μ L, 10 mol%), 2-etilbutanal (**116b**) (86 μ L, 0.7 mmol) y *o*-metoxianilina (**110a**) (80 μ L, 0.7 mmol), se obtiene el producto **117c** (131.6 mg) con un rendimiento del 81% en forma de aceite. La versión asimétrica del producto **117c** se preparó de acuerdo con el procedimiento general para el cribado de catalizadores en la reacción de Strecker. El e.r. se determinó por HPLC usando una columna Chiralpack AD-H [*n*-hexano/isopropanol (95:5 v/v)]; flujo 0.5 ml/min.



Fórmula molecular: $C_{14}H_{20}N_2O$

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.97-6.90 (m, 1H), 6.85-6.80 (m, 2H), 6.74 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.29 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.84-1.54 (m, 5H), 1.02 (appt, $J = 7.5$ Hz, 6H)

^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$): δ 147.8, 135.4, 121.6, 119.5, 119.4, 111.6, 110.4, 55.9, 48.8, 44.5, 22.8 (2C), 11.6, 11.5

IR ($CHCl_3$): ν 3426, 3024, 3012, 2970, 2232, 1603, 1511, 1220 cm^{-1}

EMAR (ESI): m/z Calculado para $C_{14}H_{20}N_2ONa$ [M+Na]: 255.1473. Observado: 255.1471

AE: Calculado para $C_{14}H_{20}N_2O$: C 72.38, H 8.68, N 12.06. Observado: C 72.11, H 8.86, N 12.43

3-etil-2-((2-fenoxifenil)amino)pentanonitrilo (117d).

Siguiendo el procedimiento general para la reacción de Strecker multicomponente en agua, utilizando una disolución de NaOAc/ HOAc 20 mM saturada en NaCl y ajustada a pH 4.3, a partir de cianuro de acetilo (**75**) (100 μ L, 1.4 mmol), *N,N*-

pág. 137

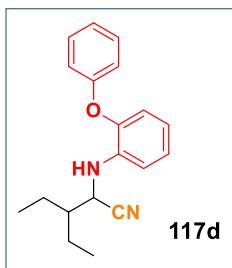
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57

dimetilciclohexilamina (**78**) (10 μ L, 10 mol%), 2-etilbutanal (86 μ L, 0.7 mmol) y *o*-fenoxianilina (**110b**) (130 mg, 0.7 mmol), se obtiene el producto **117d** (164.7 mg) con un rendimiento del 80% en forma de aceite. La versión asimétrica del producto **117d** se preparó de acuerdo con el procedimiento general para el cribado de catalizadores en la reacción de Strecker. El e.r. se determinó por HPLC usando una columna Chiralpack AD-H [*n*-hexano/isopropanol (99:1 v/v)]; flujo 0.5 ml/min.



Fórmula molecular: C₁₉H₂₂N₂O

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.34 (appt, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.14-7.09 (m, 2H), 7.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.88 (appt, *J* = 7.0 Hz, 2H), 6.80 (td, *J* = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 4.30 (brd, *J* = 5.8 Hz, 1H), 1.77-1.71 (m, 1H), 1.63-1.48 (m, 4H), 0.96 (apptd, *J* = 7.4, 2.1 Hz, 6H)

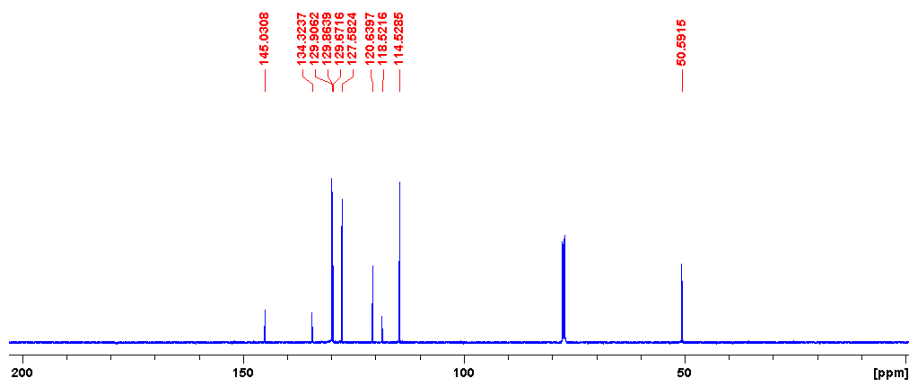
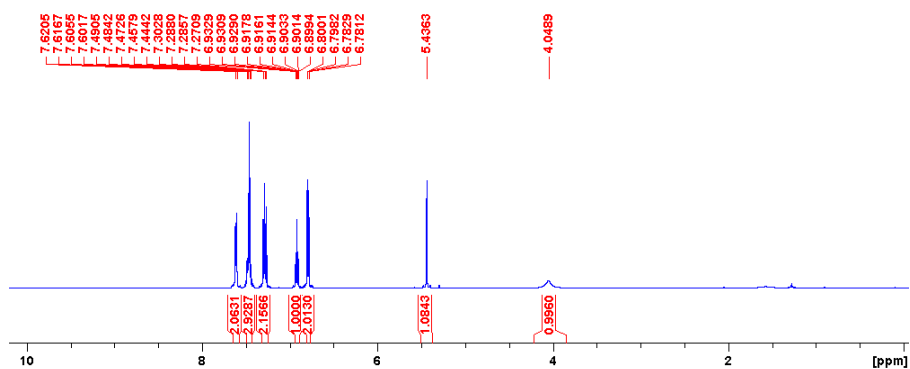
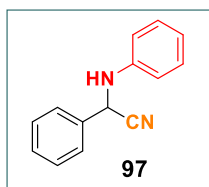
¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 157.3, 144.5, 137.6, 130.1 (2C), 125.1, 123.6, 119.8, 119.6, 119.3, 118.1 (2C), 113.0, 48.7, 44.3, 22.7 (2C), 11.5, 11.4

IR (CHCl₃): ν 3426, 2967, 2934, 2881, 2232, 1607, 1588, 1512, 1491, 1439, 1249 cm⁻¹

EMAR (ESI): *m/z* Calculado para C₁₉H₂₂N₂ONa [M+Na]: 317.1630. Observado: 317.1628

AE: Calculado para C₁₉H₂₂N₂O: C 77.52, H 7.53, N 9.52. Observado: C 77.29, H 7.43, N 9.51

6.1.4. Apéndice de espectros.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 29/06/2017 19:47:37

PEDRO DE ARMAS GONZALEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

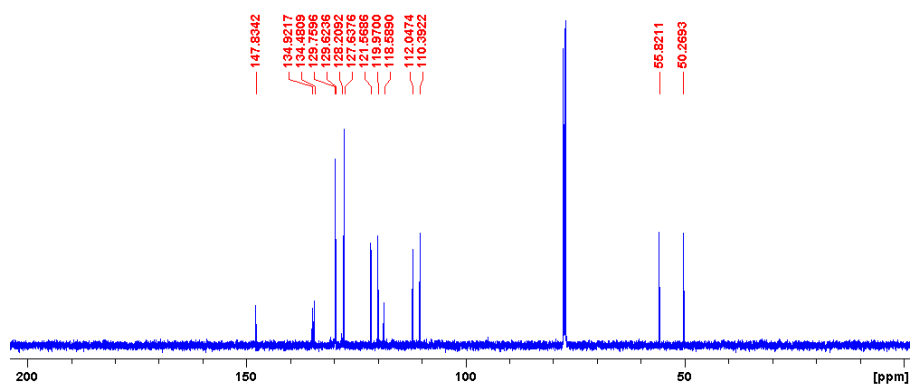
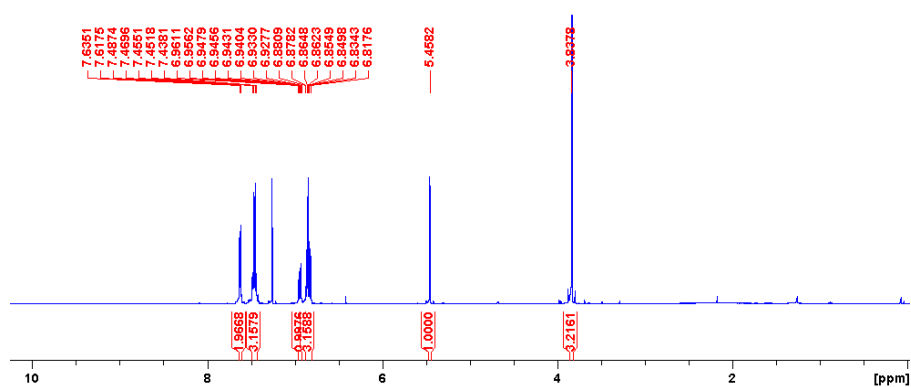
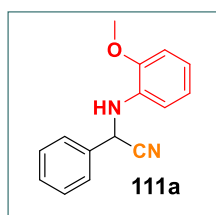
29/06/2017 21:25:25

FERNANDO GARCIA TELLADO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:27:02

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

07/07/2017 18:09:57



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 29/06/2017 19:47:37

PEDRO DE ARMAS GONZALEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

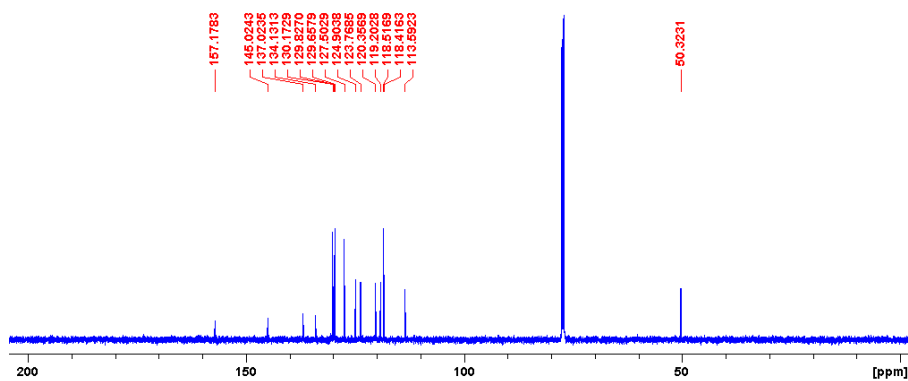
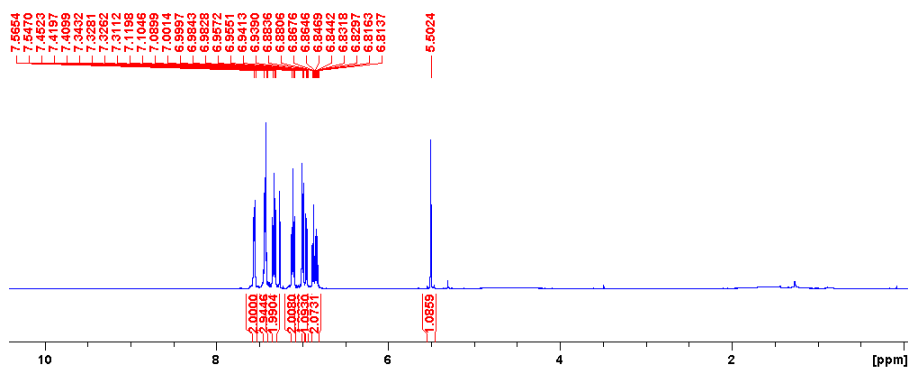
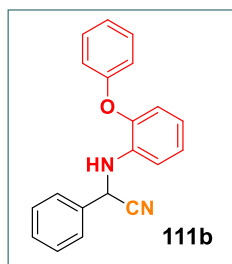
29/06/2017 21:25:25

FERNANDO GARCIA TELLADO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:27:02

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

07/07/2017 18:09:57



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 29/06/2017 19:47:37

PEDRO DE ARMAS GONZALEZ
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

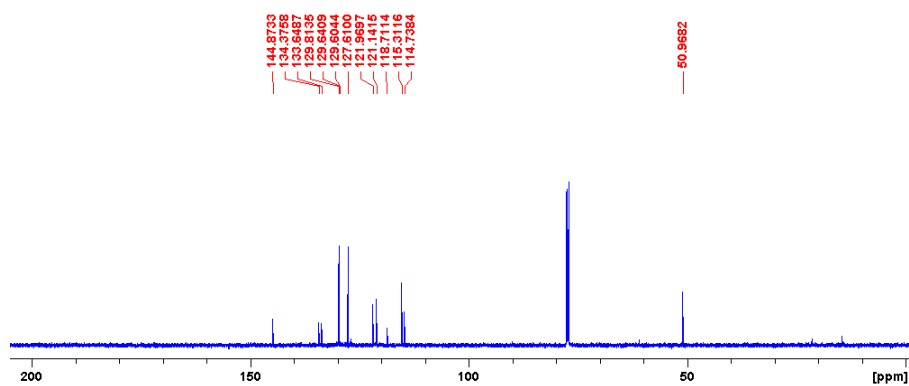
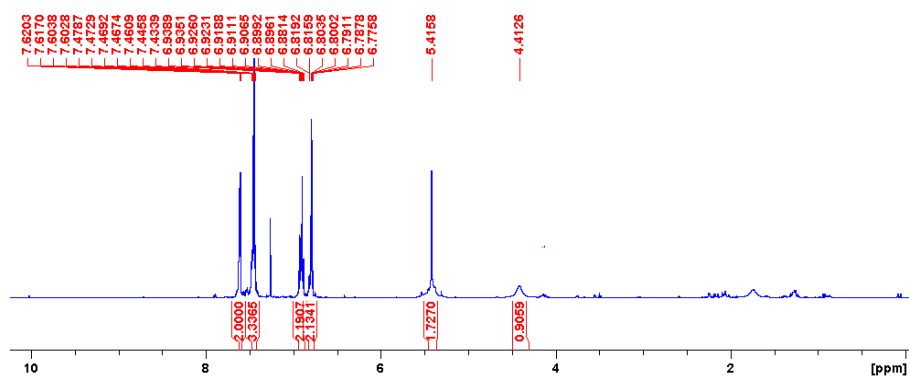
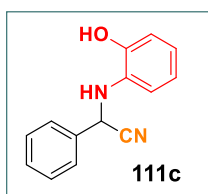
29/06/2017 21:25:25

FERNANDO GARCIA TELLADO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:27:02

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

07/07/2017 18:09:57



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPI9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 29/06/2017 19:47:37

PEDRO DE ARMAS GONZALEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

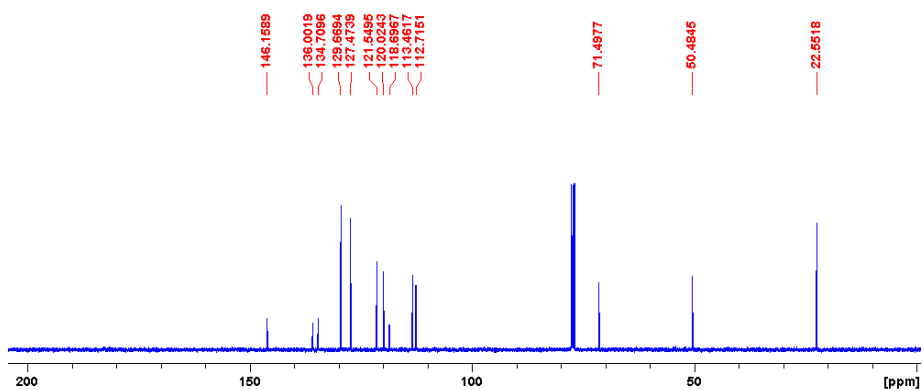
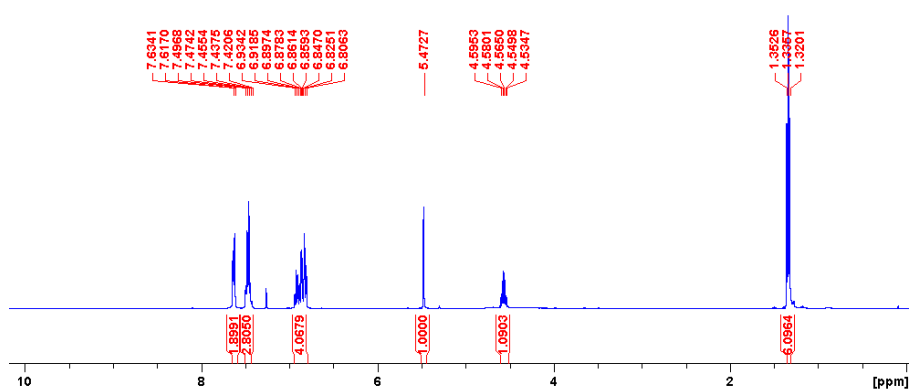
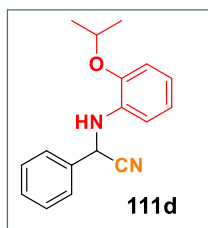
29/06/2017 21:25:25

FERNANDO GARCIA TELLADO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:27:02

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

07/07/2017 18:09:57



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 29/06/2017 19:47:37

PEDRO DE ARMAS GONZALEZ
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

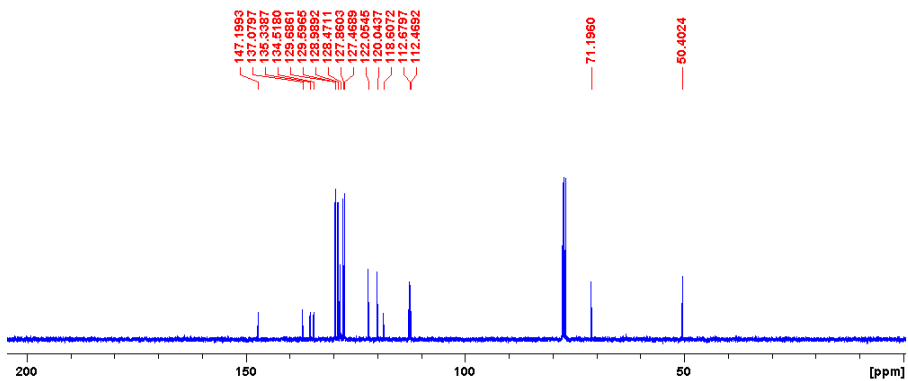
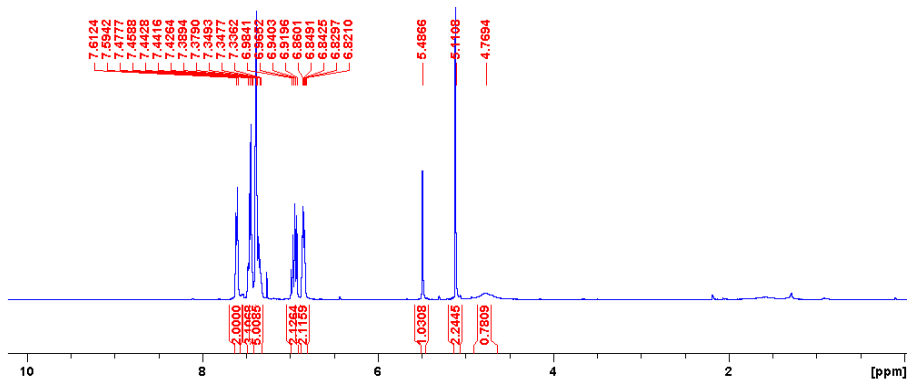
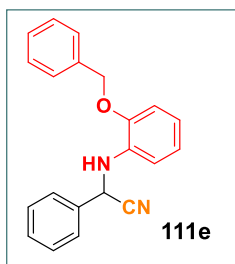
29/06/2017 21:25:25

FERNANDO GARCIA TELLADO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:27:02

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

07/07/2017 18:09:57



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 29/06/2017 19:47:37

PEDRO DE ARMAS GONZALEZ
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

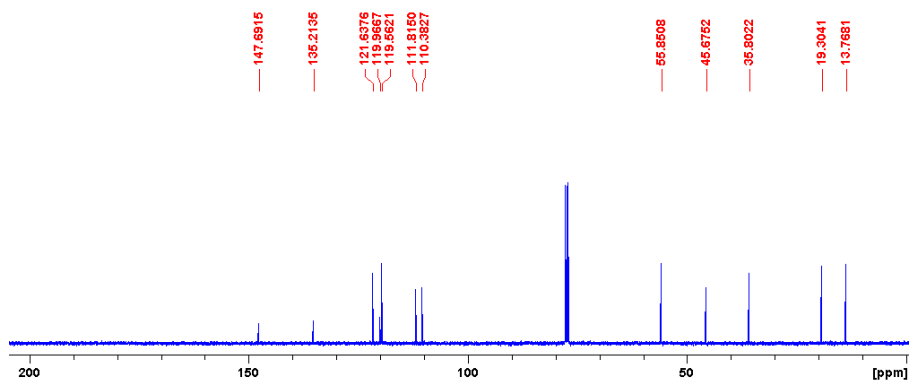
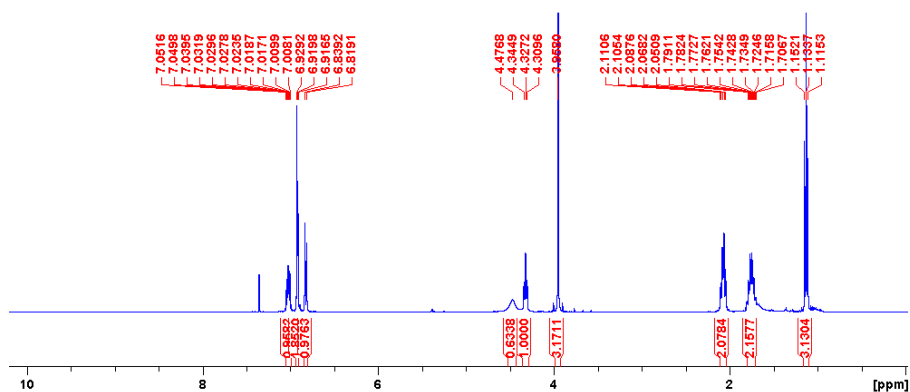
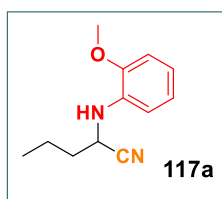
29/06/2017 21:25:25

FERNANDO GARCIA TELLADO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:27:02

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

07/07/2017 18:09:57



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 29/06/2017 19:47:37

PEDRO DE ARMAS GONZALEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

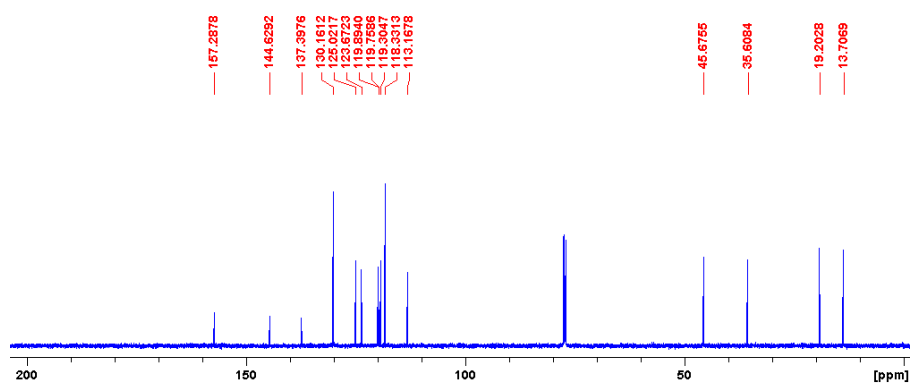
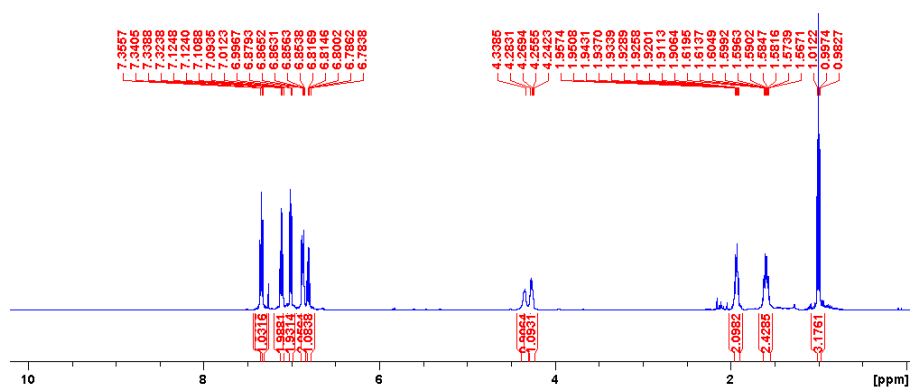
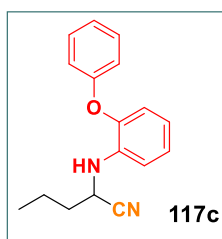
29/06/2017 21:25:25

FERNANDO GARCIA TELLADO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:27:02

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

07/07/2017 18:09:57



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 29/06/2017 19:47:37

PEDRO DE ARMAS GONZALEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

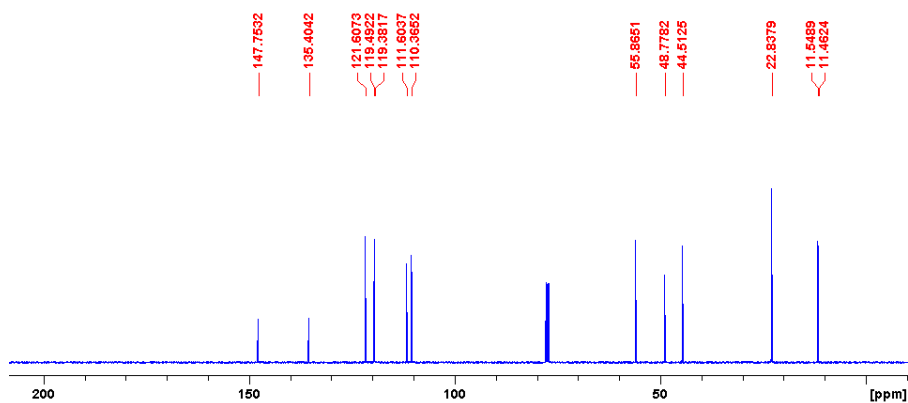
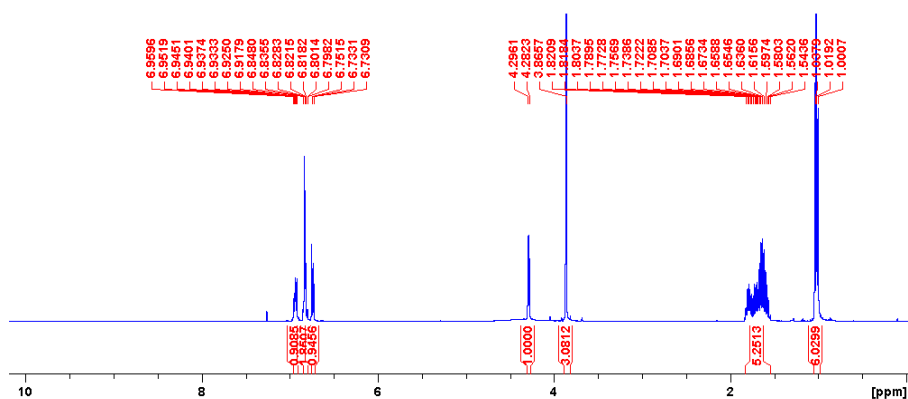
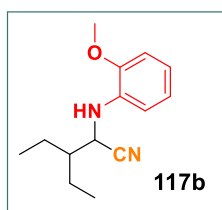
29/06/2017 21:25:25

FERNANDO GARCIA TELLADO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:27:02

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

07/07/2017 18:09:57



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 29/06/2017 19:47:37

PEDRO DE ARMAS GONZALEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

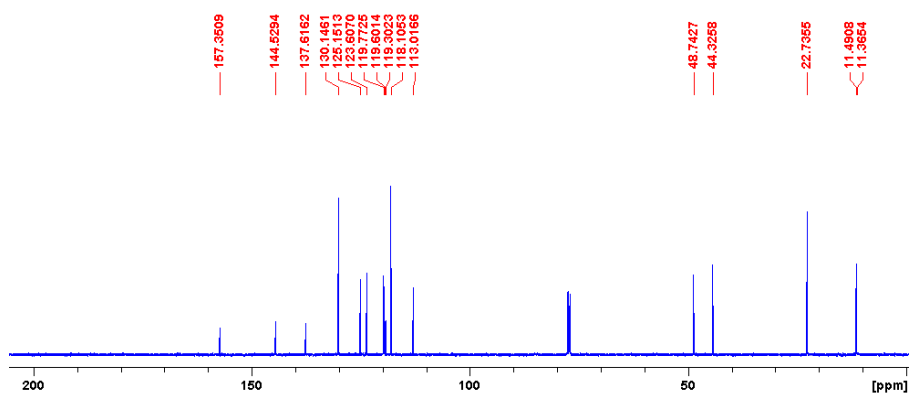
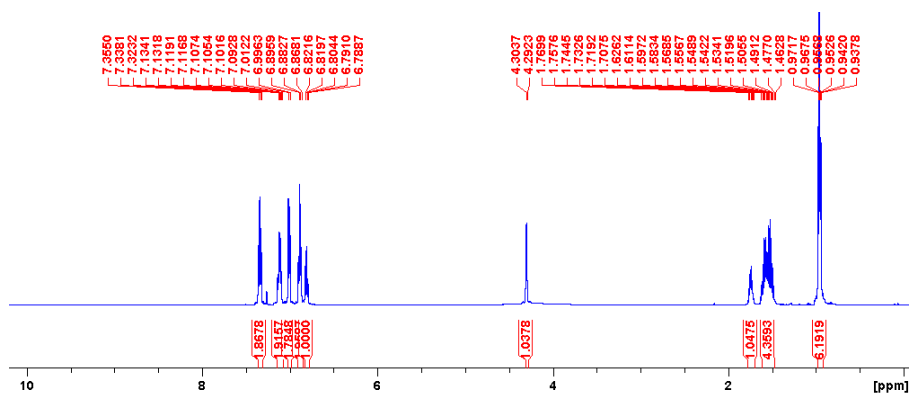
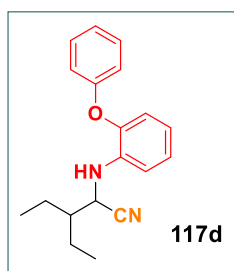
29/06/2017 21:25:25

FERNANDO GARCIA TELLADO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:27:02

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

07/07/2017 18:09:57



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 29/06/2017 19:47:37

PEDRO DE ARMAS GONZALEZ
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

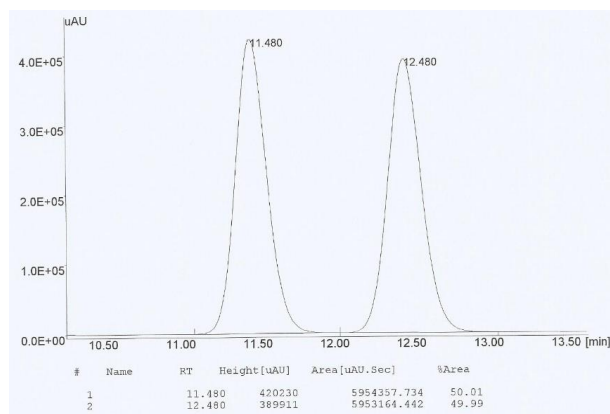
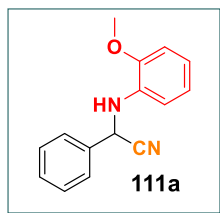
29/06/2017 21:25:25

FERNANDO GARCIA TELLADO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

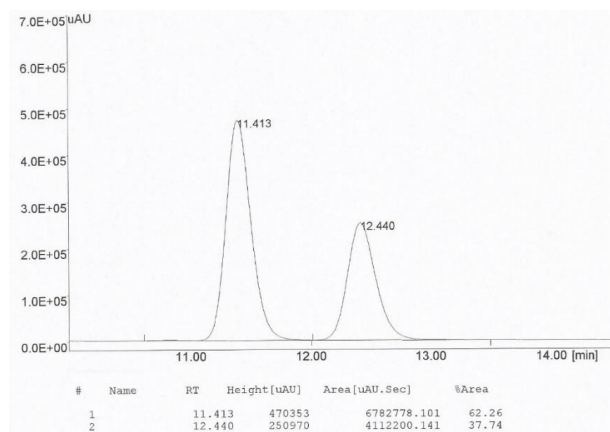
29/06/2017 21:27:02

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

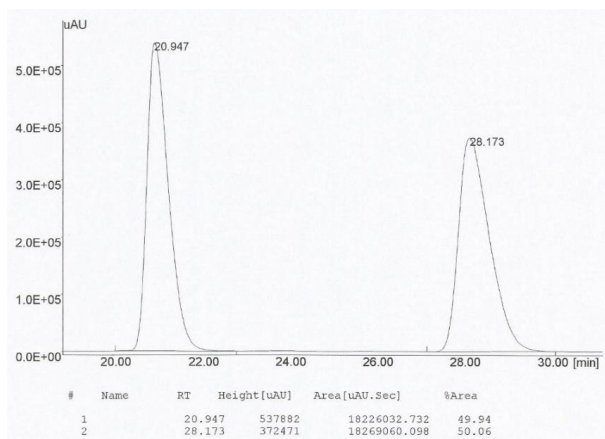
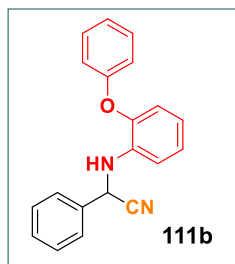
07/07/2017 18:09:57



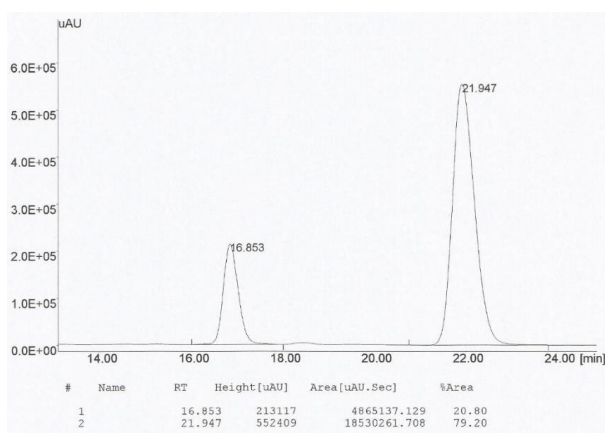
Cromatograma 1: Producto 111a (±).



Cromatograma 2. Producto 111a empleando el catalizador 113 (25% ee).



Cromatograma 3: Producto 111b (±).



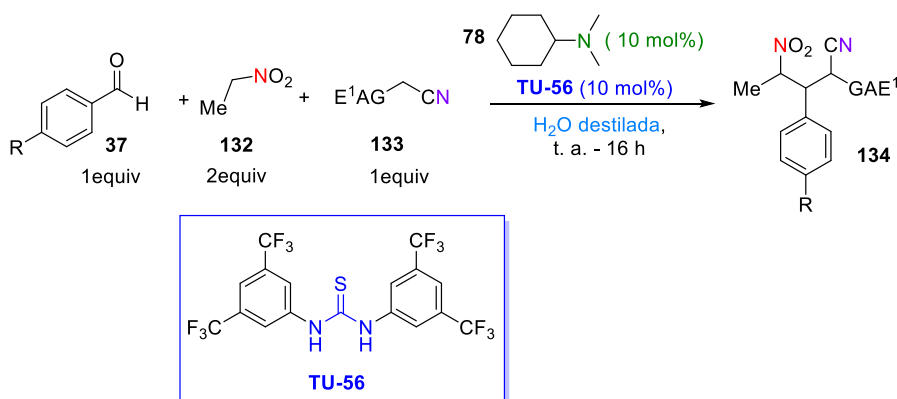
Cromatograma 4. Producto 111b empleando el catalizador 96 (-58% ee).

6.2. SÍNTESIS DE LOS γ -NITROALCANOATOS DE ALQUILO.

6.2.1. Optimización de las condiciones reacción.

Durante el proceso de optimización, se han usado condiciones de reacción similares a las usadas en nuestra reacción de Aza-Henry multicomponente en agua.²³⁶ Así, comenzamos nuestro estudio empleando cantidades equimolares de aldehído y de compuesto 1,3-dicarbonílico, 2 equivalentes de nitroalcano y una carga de catalizador y base de 14 mol% y 20 mol% respectivamente. Esta carga de catalizador nos permitió asegurar la eficiencia y efectividad del mismo mientras variábamos y optimizábamos otros parámetros.

6.2.2. Procedimiento general para la síntesis de unidades de γ -nitroalcanoato de alquilo (134).



Esquema 63. Condiciones generales para la síntesis de los γ -nitroalcanoatos de Alquilo.

Agitando a 200 rpm agua destilada (15.0 mL) a temperatura ambiente, se adicionó secuencialmente aldehído **37** (1.0 equiv), 2-cianoacetato de etilo (**133a**) (1.0 equiv), nitroalcano **132** (2.0 equiv), catalizador (**TU-56**) (10 mol%) y *N,N*-dimetilciclohexilamina (**78**) (10 mol%) para generar un sistema bifásico. Después de unos minutos se incrementó la agitación a 1200 rpm, rompiendo el sistema bifásico en una multitud de diminutas gotas hidrofóbicas, manteniéndola durante toda la noche (aproximadamente 16 horas). La mezcla resultante fue extraída en CH₂Cl₂ (2 x 10.0 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida, dando lugar

²³⁶ F. Cruz-Acosta, P. de Armas, F. García-Tellado, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 16550-16554.

al correspondiente crudo de γ -nitroalcanoato de alquilo **134** en forma de una mezcla de tres diastereoisómeros (aceite amarillo), cuyas relaciones diastereoméricas (d.r.) han sido determinadas por análisis de la ^1H RMN del crudo de reacción. El producto fue aislado del crudo de reacción por cromatografía flash en gel de sílice, usando un gradiente de elución (*n*-hexano/acetato de etilo 95/5 v/v a *n*-hexano/acetato de etilo 85/15 v/v). El progreso de la cromatografía en columna fue seguido por CCF y para su revelado se utilizó una disolución de ninhidrina.

6.2.3. Reacción a Escala (20 mmol) (134a).

En un balón de 250 ml con agua destilada (130 ml) y agitando a 200 rpm, se añadió secuencialmente benzaldehído (**37a**) (2.04 mL, 20.0 mmol), 2-cianoacetato de etilo (**133a**) (2.50 mL, 20.0 mmol) nitroetano (**132a**) (2.80 mL, 40 mmol), catalizador **TU-56** (500 mg, 1.0 mmol, 5 mol%) y *N,N*-dimetilciclohexilamina (**78**) (0.3 mL, 2.0 mmol, 10 mol%) generándose un sistema de reacción bifásico. Después de 1 ó 2 minutos, la agitación se incrementó hasta 1200 rpm dando lugar a una emulsión y se dejó reaccionar bajo estas condiciones durante 16 horas. La mezcla resultante se extrajo en CH_2Cl_2 (2 x 15.0 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El crudo de tres diastereoisómeros (d.r. = 1.4:1:1.1, relación determinada por análisis de la ^1H RMN del crudo de reacción) fue purificado por cromatografía flash en gel de sílice utilizando como eluyente mezclas de *n*-hexano/ acetato de etilo al 95:5, 93:7, 90:10 y 85:15 v/v , dando lugar al producto **134a** (5.5 g) con un rendimiento del 99%. El producto de adición *sin* (d.r. = 1.4:1)²³⁷ (3.2 g) se obtuvo en un 58% como un aceite amarillo y el producto de adición *anti* (2.3 g) en un 41% en forma de sólido cristalino.

6.2.4. Procedimiento general para la reducción y protección del grupo éster de las unidades de γ -nitroalcanoato de alquilo (134a).

A una disolución del γ -nitroalcanoato de alquilo (**134**) (1.0 equiv) en etanol (15.0 mL/mmol) y enfriada a 0 °C en un baño de agua-hielo, se adicionó en pequeñas porciones NaBH_4 (4.0 equiv) y se dejó reaccionar durante 30 min. Finalizado el tiempo de reacción la mezcla se mantuvo a 0 °C, se diluyó en CH_2Cl_2 (10.0 mL/mmol) y se neutralizó con

²³⁷ La mezcla diastereomérica fue transformada a un único producto por cristalización diastereoselectiva, obteniéndose de forma cuantitativa el producto **134a-cis,cis**.

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57

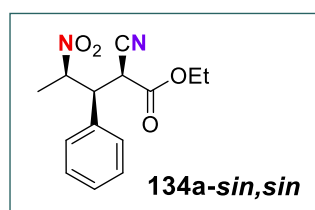
disolución de NaHSO₃ (1M) hasta cese de la evolución del gas. A continuación, el crudo fue redisoluto en CH₂Cl₂ seco (10.0 mL/mmol) y se hizo reaccionar con anhídrido acético (0.6 mL/mmol) en presencia de ácido *p*-toluensulfónico durante 3 horas. Finalmente, la mezcla resultante se lavó con disolución saturada de NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró y el crudo fue purificado por cromatografía flash en gel de sílice utilizando como eluyente mezclas de *n*-hexano/ acetato de etilo. El progreso de la cromatografía en columna fue seguido por CCF y para su revelado se utilizó una disolución de ninhidrina.

6.2.5. Datos Físicos y Espectroscópicos.

2-ciano-3-fenil-4-nitropentanoato de etilo (134a).

Siguiendo el procedimiento general para la síntesis de los γ -nitroalcanoatos de alquilo. La reacción entre **37a** (143 μ L, 1.4 mmol), **133a** (173 μ L, 1.4 mmol), **132a** (200 μ L, 2.8 mmol) y **78** (21 μ L, 10 mol%) en agua (15.0 mL) catalizada por **TU-56** (70.0 mg, 10 mol%) dio lugar a un producto crudo de tres diastereoisómeros (d.r. = 1.4:1:1.1, relación determinada por análisis de la ¹H RMN del crudo de reacción). El producto fue purificado por cromatografía flash en gel de sílice utilizando como eluyente mezclas de *n*-hexano/ acetato de etilo al 95:5, 93:7 y 90:10 %v, aislando el producto **134a** (377.5 mg) con un rendimiento del 97%. La pareja de isómeros *sin, sin/sin, anti* (d.r. = 1.4:1) (222.4 mg) se obtuvo en un 57% como un aceite amarillo y el producto *anti, sin* (155.1 mg) en un 40% en forma de sólido cristalino. La pareja de isómeros *sin, sin/sin, anti* fue transformada cuantitativamente en el diastereoisómero *sin, sin* en forma de sólido cristalino, mediante cristalización diastereoselectiva.

-Diastereoisómero 134a-*sin, sin*.



Fórmula molecular: C₁₄H₁₆N₂O₄

Punto de fusión: 74-75 °C

pág. 153

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57

PARTE EXPERIMENTAL

¹H RMN (400MHz, C₆D₆): δ 7.20-7.18 (m, 2H), 6.95-6.88 (m, 3H), 4.90 (dq, *J* = 9.7, 6.7 Hz, 1H), 3.64-3.56 (m, 3H), 3.26 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 0.92 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.59 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)

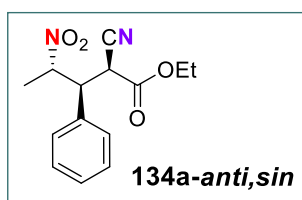
¹³C RMN (100MHz, C₆D₆): δ 164.6, 134.6, 129.8, 129.7 (2C), 129.3 (2C), 115.1, 85.4, 63.4, 49.5, 40.6, 17.8, 14.1

IR (CHCl₃): ν 3030, 2988, 2251, 1747, 1560, 1261 cm⁻¹

EMAR (ESI): m/z Calculado para C₁₄H₁₆N₂O₄Na [M+Na]: 299.1008. Observado: 299.1009

AE: Calculado para C₁₄H₁₆N₂O₄: C 60.86, H 5.84, N 10.14. Observado: C 60.86, H 5.75, N 9.87

-Diastereoisómero 134a-*anti,sin*.



Fórmula molecular: C₁₄H₁₆N₂O₄

Punto de fusión: 107-108 °C

¹H RMN (400MHz, C₆D₆): δ 7.04-7.01 (m, 2H), 6.92-6.91 (m, 3H), 4.85 (dq, *J* = 11.3, 6.6 Hz, 1H), 3.66 (dd, *J* = 11.2, 4.8 Hz, 1H), 3.50 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.30 (brd, *J* = 4.7 Hz, 1H), 0.72 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.55 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)

¹³C NMR (100MHz, C₆D₆): δ 164.3, 134.2, 129.7 (4C), 129.6, 115.1, 85.1, 63.1, 49.6, 41.8, 18.7, 14.0

IR (CHCl₃): ν 3029, 2987, 2251, 1748, 1557, 1259 cm⁻¹

EMAR (ESI): m/z Calculado para C₁₄H₁₆N₂O₄Na [M+Na]: 299.1008. Observado: 299.1002

AE: Calculado para C₁₄H₁₆N₂O₄: C 60.86, H 5.84, N 10.14. Observado: C 60.80, H 5.87, N 9.89

2-ciano-4-nitro-3-*p*-tolilpentanoato de etilo (134b).

Siguiendo el procedimiento general para la síntesis de los γ -nitroalcanoatos de alquilo. La reacción entre **37b** (165 μ L, 1.4 mmol), **133a** (173 μ L, 1.4 mmol), **132a** (200

pág. 154

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 29/06/2017 19:47:37

PEDRO DE ARMAS GONZALEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:25:25

FERNANDO GARCIA TELLADO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

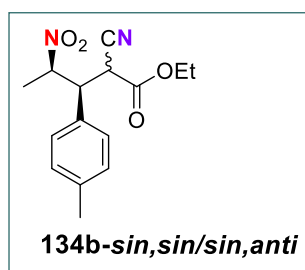
29/06/2017 21:27:02

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

07/07/2017 18:09:57

μL , 2.8 mmol) y **78** (21 μL , 10 mol%) en agua (15.0 mL) catalizada por **TU-56** (70.0 mg, 10 mol%) dio lugar a un producto crudo de tres diastereoisómeros (d.r. = 1.5:1:1, relación determinada por análisis de la ^1H RMN del crudo de reacción). El producto fue purificado por cromatografía flash en gel de sílice utilizando como eluyente mezclas de *n*-hexano/acetato de etilo al 95:5, 93:7 y 90:10 %, aislando el producto **134b** (277.9 mg) con un rendimiento del 68%. La pareja de isómeros *sin, sin/sin, anti* (d.r. = 1.5:1) (177.9 mg) se obtuvo en un 44% como un aceite y el producto *anti, sin* (100.0 mg) en un 24% en forma de sólido cristalino. La pareja de isómeros *sin, sin/sin, anti* no pudo ser transformada a un único diastereoisómero en forma de sólido cristalino, mediante cristalización diastereoselectiva.

-Diastereoisómeros 134b-*sin, sin/sin, anti*.



Fórmula molecular: $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$

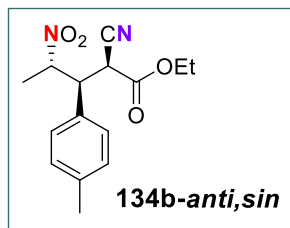
^1H RMN (400MHz, C_6D_6) de la mezcla de diastereomérica (d.r. = 1.5:1). Señales del diastereoisómero mayoritario: δ 7.15-7.12 (m, 2H), 6.77 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 4.92 (dq, $J = 9.7, 6.6$ Hz, 1H), 3.69-3.64 (m, 1H), 3.61 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.28 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 1.90 (s, 3H), 0.93 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.64 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). Señales del diastereoisómero minoritario: δ 6.84 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.74 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 5.00-4.94 (m, 1H), 3.64 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.55 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.48 (dd, $J = 8.1, 6.7$ Hz, 1H), 1.90 (s, 3H), 0.92 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.57 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)

^{13}C NMR (100MHz, C_6D_6) de la mezcla de diastereomérica (d.r. = 1.5:1): Señales del diastereoisómero mayoritario: δ 164.7, 139.7, 131.5, 130.5 (2C), 129.2 (2C), 115.2, 85.5, 63.4, 49.2, 40.7, 21.5, 17.8, 14.1. Señales del diastereoisómero minoritario: δ 165.2, 139.6, 131.4, 130.4 (2C), 129.0 (2C), 116.0, 84.3, 63.3, 50.0, 41.7, 21.4, 17.5, 14.0

IR (CHCl_3): ν 3028, 2986, 2256, 1748, 1560, 1265 cm^{-1}

EMAR (ESI): m/z Calculado para C₁₅H₁₈N₂O₄Na [M+Na]: 313.1164. Observado: 313.1170

-Diastereoisómero 134b-anti,sin.



Fórmula molecular: C₁₅H₁₈N₂O₄

Punto de fusión: 91-92 °C

¹H RMN (400MHz, C₆D₆): δ 6.95 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.85 (dq, *J* = 11.4, 6.6 Hz, 1H), 3.68 (dd, *J* = 11.3, 4.7 Hz, 1H), 3.55-3.48 (m, 2H), 3.28 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 1.93 (s, 3H), 0.74 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.57 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)

¹³C NMR (100MHz, C₆D₆): δ 164.4, 139.5, 131.2, 130.5 (2C), 129.6 (2C), 115.2, 85.2, 63.1, 49.4, 41.9, 21.4, 18.7, 14.1

IR (CHCL₃): ν 3028, 2987, 2964, 2255, 1749, 1555, 1261 cm⁻¹

EMAR (ESI): m/z Calculado para C₁₅H₁₈N₂O₄Na [M+Na]: 313.1164. Observado: 313.1161

AE: Calculado para C₁₅H₁₈N₂O₄: C 62.06, H 6.25, N 9.65. Observado: C 61.90, H 6.20, N 10.03

3-(4-bromofenil)-2-ciano-4-nitro-pentanoato de etilo (134c).

Siguiendo el procedimiento general para la síntesis de los γ -nitroalcanoatos de alquilo. La reacción entre **37c** (259 mg, 1.4 mmol), **133a** (173 μ L, 1.4 mmol), **132a** (200 μ L, 2.8 mmol) y **78** (21 μ L, 10 mol%) en agua (15.0 mL) catalizada por **TU-56** (70.0 mg, 10 mol%) dio lugar a un producto crudo de tres diastereoisómeros (d.r. = 2:1:1, relación determinada por análisis de la ¹H RMN del crudo de reacción). El producto fue purificado por cromatografía flash en gel de sílice utilizando como eluyente mezclas de *n*-hexano/acetato de etilo al 95:5, 93:7 y 90:10 v/v, aislando el producto **134c** (480.6 mg) con un rendimiento del 97%. La pareja de isómeros *sin,sin/sin,anti* (d.r. = 2:1) (260.0 mg) se obtuvo en un 53% como un aceite y el producto *anti,sin* (220.0 mg) en un 44% en forma

pág. 156

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 29/06/2017 19:47:37

PEDRO DE ARMAS GONZALEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:25:25

FERNANDO GARCIA TELLADO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

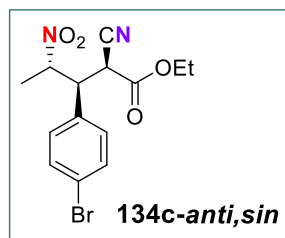
29/06/2017 21:27:02

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

07/07/2017 18:09:57

de sólido cristalino. La pareja de isómeros *sin, sin/sin, anti* fue transformada cuantitativamente en un único diastereoisómero en forma de sólido cristalino, mediante cristalización diastereoselectiva.

-Diastereoisómero 134c-*sin, sin*.



Fórmula molecular: C₁₄H₁₅BrN₂O₄

Punto de fusión: 92-93 °C

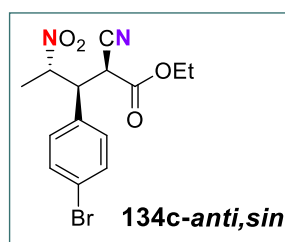
¹H RMN (400MHz, C₆D₆): δ 7.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.77 (dq, *J* = 9.7, 6.6 Hz, 1H), 3.56 (qd, *J* = 7.1, 0.9 Hz, 2H), 3.52-3.47 (m, 1H), 3.17 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 0.87 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.60 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)

¹³C NMR (100MHz, C₆D₆): δ 164.4, 133.4, 133.0 (2C), 131.0 (2C), 124.3, 114.9, 85.0, 63.6, 48.8, 40.3, 17.7, 14.1

IR (CHCl₃): ν 3026, 2986, 2256, 1748, 1559, 1251, 1012 cm⁻¹

EMAR (ESI): m/z Calculado para C₁₄H₁₅⁸¹BrN₂O₄Na [M+Na]: 379.0092. Observado: 379.0105. Calculado para C₁₄H₁₅⁷⁹BrN₂O₄Na [M+Na]: 377.0113. Observado: 377.0119

-Diastereoisómero 134c-*anti, sin*.



Fórmula molecular: C₁₄H₁₅BrN₂O₄

Punto de fusión: 122-123 °C

Identificador del documento: 971862		Código de verificación: fPi9y2Kr	
Firmado por:	MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha:	29/06/2017 19:47:37
	PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		29/06/2017 21:25:25
	FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		29/06/2017 21:27:02
	ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		07/07/2017 18:09:57

¹H RMN (400MHz, C₆D₆): δ 7.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.73-4.65 (m, 1H), 3.54 (dd, *J* = 11.2, 4.7 Hz, 1H), 3.48 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.20 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 0.63 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.55 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)

¹³C NMR (100MHz, C₆D₆): δ 164.1, 133.0 (3C), 131.4 (2C), 124.1, 114.9, 84.7, 63.4, 48.9, 41.5, 18.6, 14.1

IR (CHCL₃): ν 3031, 2988, 2927, 2256, 1749, 1557, 1279 cm⁻¹

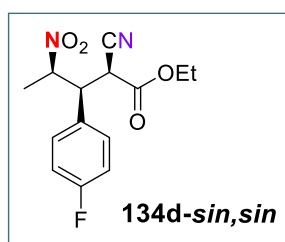
EMAR (ESI): m/z Calculado para C₁₄H₁₅⁸¹BrN₂O₄Na [M+Na]: 379.0092. Observado: 379.0097. Calculado para C₁₄H₁₅⁷⁹BrN₂O₄Na [M+Na]: 377.0113. Observado: 377.0119

AE: Calculado para C₁₄H₁₅BrN₂O₄: C 47.34, H 4.26, N 7.89. Observado: C 47.10, H 4.16, N 7.57

2-ciano-3-(4-fluorofenil)-4-nitropentanoato de etilo (134d).

Siguiendo el procedimiento general para la síntesis de los γ -nitroalcanoatos de alquilo. La reacción entre **37d** (150 μ L, 1.4 mmol), **133a** (173 μ L, 1.4 mmol), **132a** (200 μ L, 2.8 mmol) y **78** (21 μ L, 10 mol%) en agua (15.0 mL) catalizada por **TU-56** (70.0 mg, 10 mol%) dio lugar a un producto crudo de tres diastereoisómeros (d.r. = 1.4:1:1, relación determinada por análisis de la ¹H RMN del crudo de reacción). El producto fue purificado por cromatografía flash en gel de sílice utilizando como eluyente mezclas de *n*-hexano/acetato de etilo al 95:5, 93:7 y 90:10 %_v, aislando el producto **134d** (370.6 mg) con un rendimiento del 90%. La pareja de isómeros *sin, sin/sin, anti* (d.r. = 1.4:1) (247.0 mg) se obtuvo en un 60% como un aceite y el producto *anti, sin* (123.6 mg) en un 30% en forma de sólido cristalino. La pareja de isómeros *sin, sin/sin, anti* fue transformada cuantitativamente en un único diastereoisómero en forma de sólido cristalino, mediante cristalización diastereoselectiva.

-Diastereoisómero 134d-*sin, sin*.



Fórmula molecular: C₁₄H₁₅FN₂O₄

pág. 158

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 29/06/2017 19:47:37

PEDRO DE ARMAS GONZALEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:25:25

FERNANDO GARCIA TELLADO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:27:02

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

07/07/2017 18:09:57

Punto de fusión: 109-110°C

¹H RMN (400MHz, C₆D₆): δ 6.69 (appdd, *J* = 8.8, 5.2 Hz, 2H), 6.54 (appt, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.88 (appquintet, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.52 (appqd, *J* = 7.2, 0.7 Hz, 2H), 3.47 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.38 (appt, *J* = 7.4 Hz, 1H), 0.87 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.56 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)

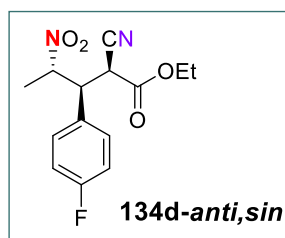
¹³C NMR (100MHz, C₆D₆): δ 165.0, 163.8 (d, *J* = 248.5 Hz, 1C), 130.9 (d, *J* = 8.3 Hz, 2C), 130.3 (d, *J* = 3.3 Hz, 1C), 116.7 (d, *J* = 21.6 Hz, 2C), 115.7, 84.2, 63.5, 49.4, 41.5, 17.4, 14.0

IR (CHCL₃): ν 3028, 2988, 2251, 1749, 1557, 1514, 1243 cm⁻¹

EMAR (ESI): m/z Calculado para C₁₄H₁₅FN₂O₄Na [M+Na]: 317.0914. Observado: 317.0909

AE: Calculado para C₁₄H₁₅FN₂O₄: C 57.14, H 5.14, N 9.52. Observado: C 57.12, H 5.27, N 9.79

-Diastereoisómero 134d-anti,sin.



Fórmula molecular: C₁₄H₁₅FN₂O₄

Punto de fusión: 132-133 °C

¹H RMN (400MHz, C₆D₆): δ 6.80 (appdd, *J* = 8.8, 5.2 Hz, 2H), 6.56 (appt, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.71 (dq, *J* = 11.3, 6.6 Hz, 1H), 3.57 (dd, *J* = 11.3, 4.7 Hz, 1H), 3.48 (appqd, *J* = 7.1, 0.7 Hz, 2H), 3.19 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 0.64 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.55 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)

¹³C NMR (100MHz, C₆D₆): δ, 164.2, 163.8 (d, *J* = 248.6 Hz, 1C), 131.6 (d, *J* = 8.3 Hz, 2C), 129.8 (d, *J* = 3.3 Hz, 1C), 116.7 (d, *J* = 21.5 Hz, 2C), 114.9, 84.9, 63.3, 48.8, 41.7, 18.6, 14.1

IR (CHCL₃): ν 3029, 2988, 2927, 2256, 1749, 1556, 1514, 1280 cm⁻¹

EMAR (ESI): m/z Calculado para C₁₄H₁₅FN₂O₄Na [M+Na]: 317.0914. Observado: 317.0913

AE: Calculado para C₁₄H₁₅FN₂O₄: C 57.14, H 5.14, N 9.52. Observado: C 57.51, H 5.02, N 9.60

pág. 159

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 29/06/2017 19:47:37

PEDRO DE ARMAS GONZALEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:25:25

FERNANDO GARCIA TELLADO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:27:02

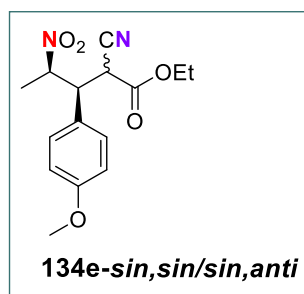
ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

07/07/2017 18:09:57

2-ciano-3-(4-metoxifenil)-4-nitropentanoato de etilo (134e).

Siguiendo el procedimiento general para la síntesis de los γ -nitroalcanoatos de alquilo. La reacción entre **37e** (170 μ L, 1.4 mmol), **133a** (173 μ L, 1.4 mmol), **132a** (200 μ L, 2.8 mmol) y **78** (21 μ L, 10 mol%) en agua (15.0 mL) catalizada por **TU-56** (70.0 mg, 10 mol%) dio lugar a un producto crudo de tres diastereoisómeros (d.r. = 1.7:1:1, relación determinada por análisis de la ^1H RMN del crudo de reacción). El producto fue purificado por cromatografía flash en gel de sílice utilizando como eluyente mezclas de *n*-hexano/acetato de etilo al 95:5, 93:7 y 90:10 v/v , aislando el producto **134e** (232.5 mg) con un rendimiento del 54%. La pareja de isómeros *sin, sin/sin, anti* (d.r. = 1.7:1) (148.3 mg) se obtuvo en un 35% como un aceite amarillo y el producto *anti, sin* (84.5 mg) en un 19% en forma de sólido cristalino. La pareja de isómeros *sin, sin/sin, anti* no pudo ser transformada a un único diastereoisómero en forma de sólido cristalino, mediante cristalización diastereoselectiva.

-Diastereoisómeros 134e-*sin, sin/sin, anti*.



Fórmula molecular: $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$

^1H RMN (400MHz, C_6D_6) de la mezcla de diastereomérica (d.r. =1.7:1). Señales del diastereoisómero mayoritario: δ 7.15-7.13 (m, 2H), 6.54 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.91 (dq, J = 9.8, 6.6 Hz, 1H), 3.64-3.59 (m, 3H), 3.26 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 3.12 (s, 3H), 0.93 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.64 (t, J = 7.1 Hz, 3H). Señales del diastereoisómero minoritario: δ 6.84 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.52 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.99-4.92 (m, 1H), 3.68 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.55 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.46 (dd, J = 8.1, 6.6 Hz, 1H), 3.13 (s, 3H), 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.58 (t, J = 7.1 Hz, 3H)

^{13}C NMR (100MHz, C_6D_6) de la mezcla de diastereomérica (d.r. =1.7:1). Señales del diastereoisómero mayoritario: δ 164.8, 161.1, 130.5 (2C), 126.3, 115.4, 115.2 (2C), 85.8,

pág. 160

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 29/06/2017 19:47:37

PEDRO DE ARMAS GONZALEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:25:25

FERNANDO GARCIA TELLADO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:27:02

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

07/07/2017 18:09:57

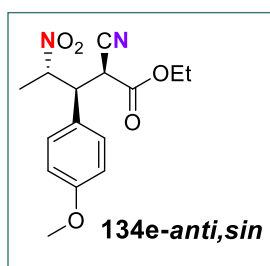
63.5, 55.3, 48.9, 41.0, 18.0, 14.2. Señales del diastereoisómero minoritario: δ 165.3, 161.0, 130.3 (2C), 126.1, 116.2, 115.2 (2C), 84.5, 63.5, 55.3, 49.7, 41.8, 17.6, 14.0

IR (CHCL₃): ν 3027, 2988, 2940, 2909, 2251, 1748, 1559, 1516, 1257 cm⁻¹

EMAR (ESI): m/z Calculado para C₁₅H₁₈N₂O₅Na [M+Na]: 329.1113. Observado: 329.1119

AE: Calculado para C₁₅H₁₈N₂O₅: C 58.82, H 5.92, N 9.15. Observado: C 58.62, H 5.99, N 9.21

-Diastereoisómero 134e-anti,sin



Fórmula molecular: C₁₅H₁₈N₂O₅

Punto de fusión: 67-68 °C

¹H RMN (400MHz, C₆D₆): δ 6.98 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.55 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.86 (dq, *J* = 11.3, 6.6 Hz, 1H), 3.67 (dd, *J* = 11.3, 4.7 Hz, 1H), 3.54 (appqd, *J* = 7.1, 1.4 Hz, 2H), 3.31 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 3.17 (s, 3H), 0.78 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.59 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)

¹³C NMR (100MHz, C₆D₆): δ 164.4, 161.0, 130.9 (2C), 130.4, 125.9, 115.3 (3C), 85.4, 63.1, 55.3, 49.0, 42.0, 18.7, 14.1

IR (CHCL₃): ν 3028, 2962, 2938, 2841, 2251, 1748, 1613, 1556, 1516, 1259, 1183, 1032, cm⁻¹

EMAR (ESI): m/z Calculado para C₁₅H₁₈N₂O₅Na [M+Na]: 329.1113. Observado: 329.1111

AE: Calculado para C₁₅H₁₈N₂O₅: C 58.82, H 5.92, N 9.15. Observado: C 58.68, H 5.81, N 9.32

2-ciano-3-(4-(trifluorometil)fenil)-4-nitropentanoato de etilo (134f).

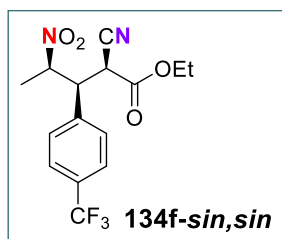
Siguiendo el procedimiento general para la síntesis de los γ -nitroalcanoatos de alquilo. La reacción entre **37f** (191 μ L, 1.4 mmol), **133a** (173 μ L, 1.4 mmol), **132a** (200

Identificador del documento: 971862		Código de verificación: fPi9y2Kr
Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 29/06/2017 19:47:37	
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25	
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02	
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57	

PARTE EXPERIMENTAL

μL , 2.8 mmol) y **78** (21 μL , 10 mol%) en agua (15.0 mL) catalizada por **TU-56** (70.0 mg, 10 mol%) dio lugar a un producto crudo de tres diastereoisómeros (d.r. = 1.7:1:1, relación determinada por análisis de la ^1H RMN del crudo de reacción). El producto fue purificado por cromatografía flash en gel de sílice utilizando como eluyente mezclas de *n*-hexano/acetato de etilo al 95:5, 93:7 y 90:10 v/v , aislando el producto **134f** (477.9 mg) con un rendimiento del 99%. La pareja de isómeros *sin, sin/sin, anti* (d.r. = 1.7:1) (280.6 mg) se obtuvo en un 58% como un aceite y el producto *anti, sin* (197.3 mg) en un 41% en forma de sólido cristalino. La pareja de isómeros *sin, sin/sin, anti* fue transformada cuantitativamente en un único diastereoisómero en forma de sólido cristalino, mediante cristalización diastereoselectiva.

-Diastereoisómero **134f-sin, sin**.



Fórmula molecular: $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$

Punto de fusión: 113-114 $^{\circ}\text{C}$

^1H RMN (400MHz, C_6D_6): δ 7.14-7.08 (m, 4H), 4.79 (dq, $J = 9.8, 6.7$ Hz, 1H), 3.58-3.49 (m, 3H), 3.14 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 0.87 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.54 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)

^{13}C NMR (100MHz, C_6D_6): δ 164.2, 138.5, 132.5 (q, $J = 32.7$ Hz, 1C), 129.9 (2C), 126.6 (q, $J = 3.6$ Hz, 2C), 124.9 (q, $J = 272.6$ Hz, 1C), 114.7, 85.0, 63.7, 48.9, 40.2, 17.7, 14.0

IR (CHCl_3): ν 3029, 2943, 2909, 2254, 1749, 1560, 1327, 1260 cm^{-1}

EMAR (ESI): m/z Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$ [M+Na]: 367.0882. Observado: 367.0881

AE: Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$: C 52.33, H 4.39, N 8.14. Observado: C 52.01, H 4.61, N 8.49

-Diastereoisómero **134f-anti, sin**.

pág. 162

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 29/06/2017 19:47:37

PEDRO DE ARMAS GONZALEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

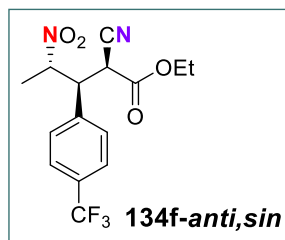
29/06/2017 21:25:25

FERNANDO GARCIA TELLADO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:27:02

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

07/07/2017 18:09:57



Fórmula molecular: C₁₅H₁₅F₃N₂O₄

Punto de fusión: 147-148 °C

¹H RMN (400MHz, C₆D₆): δ 7.15 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.92 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.73 (dq, *J* = 11.3, 6.7 Hz, 1H), 3.61 (dd, *J* = 11.2, 4.8 Hz, 1H), 3.45 (appqd, *J* = 7.2, 2.5Hz, 2H), 3.23 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 0.59 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.51 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)

¹³C NMR (100MHz, C₆D₆): δ 164.0, 138.1, 131.9 (q, *J* = 32.6 Hz, 1C), 130.3 (2C), 126.7 (q, *J* = 3.6 Hz, 2C), 124.9 (q, *J* = 272.5 Hz, 1C), 114.8, 84.6, 63.4, 49.1, 41.4, 18.6, 13.9

IR (CHCl₃): ν 3029, 2988, 2251, 1750, 1557, 1326, 1261 cm⁻¹

EMAR (ESI): m/z Calculado para C₁₅H₁₅F₃N₂O₄Na [M+Na]: 367.0882. Observado: 367.0885

AE: Calculado para C₁₅H₁₅F₃N₂O₄: C 52.33, H 4.39, N 8.14. Observado: C 52.01, H 4.30, N 8.41

2-ciano-3-(2-naftil)-4-nitropentanoato de etilo (134g).

Siguiendo el procedimiento general para la síntesis de los γ -nitroalcanoatos de alquilo. La reacción entre **37g** (218.6 mg, 1.4 mmol), **133a** (173 μ L, 1.4 mmol), **132a** (200 μ L, 2.8 mmol) y **78** (21 μ L, 10 mol%) en agua (15.0 mL) catalizada por **TU-56** (70.0 mg, 10 mol%) dio lugar a un producto crudo de tres diastereoisómeros (d.r. = 1.4:1:1, relación determinada por análisis de la ¹H RMN del crudo de reacción). El producto fue purificado por cromatografía flash en gel de sílice utilizando como eluyente mezclas de *n*-hexano/ acetato de etilo al 95:5, 93:7 y 90:10 %_{v/v}, aislando el producto **134g** (337.8 mg) con un rendimiento del 74%. La pareja de isómeros *sin,sin/sin,anti* (d.r. = 1.4:1) (190.6 mg) se obtuvo en un 42% como un aceite y el producto de adición *anti,sin* (147.2 mg) en un 32% en forma de sólido cristalino. La pareja de isómeros *sin,sin/sin,anti* fue transformada cuantitativamente en un único diastereoisómero en forma de sólido cristalino, mediante cristalización diastereoselectiva.

pág. 163

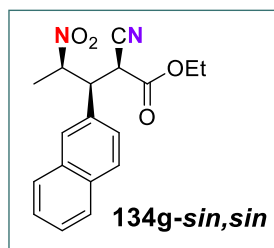
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57

Diastereoisómero 134g-*sin, sin*



Fórmula molecular: C₁₈H₁₈N₂O₄

Punto de fusión: 126-127 °C

¹H RMN (400MHz, C₆D₆): δ 7.70 (brd, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.47-7.42 (m, 3H), 7.38 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.15-7.12 (m, 2H), 5.04 (dq, *J* = 9.7, 6.6 Hz, 1H), 3.83 (dd, *J* = 9.7, 6.3 Hz, 1H), 3.51 (appqd, *J* = 7.2, 1.0 Hz, 2H) 3.35 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 0.98 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.49 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)

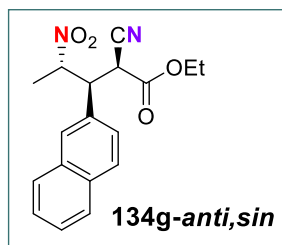
¹³C NMR (100MHz, C₆D₆): δ 164.6, 134.4, 134.1, 132.1, 129.9, 129.4, 129.0, 128.5, 127.5, 127.4, 126.1, 115.2, 85.4, 63.5, 49.7, 40.7, 17.9, 14.0

IR (CHCl₃): ν 3057, 3028, 2989, 2943, 2905, 2256, 1749, 1560, 1259 cm⁻¹

EMAR (ESI): m/z Calculado para C₁₈H₁₈N₂O₄Na [M+Na]: 349.1164. Observado: 349.1160

AE: Calculado para C₁₈H₁₈N₂O₄: C 66.25, H 5.56, N 8.58. Observado: C 66.20, H 5.62, N 8.63

-Diastereoisómero 134g-*anti, sin*.



Fórmula molecular: C₁₈H₁₈N₂O₄

Punto de fusión: 141-142 °C

¹H RMN (500MHz, C₆D₆): δ 7.54 (brs, 1H), 7.53-7.47 (m, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.22-7.17 (m, 3H), 4.98 (dq, *J* = 11.3, 6.6 Hz, 1H), 3.87 (dd, *J* = 11.3, 4.8 Hz, 1H), 3.46-3.38 (m, 3H), 0.73 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.43 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)

¹³C NMR (125MHz, C₆D₆): δ 164.3, 134.2, 134.1, 131.6, 129.9, 129.8, 128.9, 128.5, 127.6, 127.5, 126.3, 115.3, 85.1, 63.2, 49.8, 41.8, 18.8, 14.0

IR (CHCL₃): ν 3062, 3029, 2987, 2942, 2904, 2255, 1749, 1556, 1260 cm⁻¹

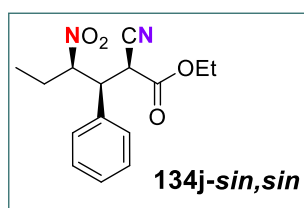
EMAR (ESI): m/z Calculado para C₁₈H₁₈N₂O₄Na [M+Na]: 349.1164. Observado: 349.1167

AE: Calculado para C₁₈H₁₈N₂O₄: C 66.25, H 5.56, N 8.58. Observado: C 66.34, H 5.51, N 8.61

2-ciano-3-fenil-4-nitrohexanoato de etilo (134j).

Siguiendo el procedimiento general para la síntesis de los γ -nitroalcanoatos de alquilo. La reacción entre **37** (143 μ L, 1.4 mmol), **133a** (173 μ L, 1.4 mmol), **132b** (250 μ L, 2.8 mmol) y **78** (21 μ L, 10 mol%) en agua (15.0 mL) catalizada por **TU-56** (70.0 mg, 10 mol%) dio lugar a un producto crudo de tres diastereoisómeros (d.r. = 1.4:1:1, relación determinada por análisis de la ¹H RMN del crudo de reacción). El producto fue purificado por cromatografía flash en gel de sílice utilizando como eluyente mezclas de *n*-hexano/acetato de etilo al 95:5, 93:7 y 90:10 v/v, aislando el producto **134j** (379.0 mg) con un rendimiento del 93%. La pareja de isómeros *sin, sin/sin, anti* (d.r. = 1.4:1) (261.0 mg) se obtuvo en un 64% como un aceite y el producto *anti, sin* (118.0 mg) en un 29% en forma de sólido cristalino. La pareja de isómeros *sin, sin/sin, anti* fue transformada cuantitativamente en un único diastereoisómero en forma de sólido cristalino, mediante cristalización diastereoselectiva.

Diastereoisómero 134j-*sin, sin*



Fórmula molecular: C₁₅H₁₈N₂O₄

Punto de fusión: 62-63 °C

pág. 165

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por:	Fecha:
MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57

PARTE EXPERIMENTAL

¹H RMN (400MHz, C₆D₆): δ 7.26 (appdd, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 2H), 6.96-6.90 (m, 3H), 4.92 (td, *J* = 10.2, 3.9 Hz, 1H), 3.72 (dd, *J* = 10.3, 6.0 Hz, 1H), 3.62-3.54 (m, 2H), 3.28 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 1.46-1.26 (m, 2H), 0.60 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H) 0.58 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)

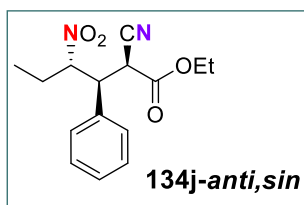
¹³C NMR (100MHz, C₆D₆): δ 164.6, 134.6, 129.8, 129.7 (2C), 129.4 (2C), 115.2, 91.9, 63.4, 48.5, 40.8, 25.5, 14.1, 10.3

IR (CHCL₃): ν 3028, 2984, 2942, 2254, 1747, 1559, 1259 cm⁻¹

EMAR (ESI): m/z Calculado para C₁₅H₁₈N₂O₄Na [M+Na]: 313.1164. Observado: 313.1162

AE: Calculado para C₁₅H₁₈N₂O₄: C 62.06, H 6.25, N 9.65. Observado: C 62.10, H 6.16, N 9.76

-Diastereoisómero 134j-anti,sin.



Fórmula molecular: C₁₅H₁₈N₂O₄

Punto de fusión: 77-78 °C

¹H RMN (400MHz, C₆D₆): δ 7.12-7.09 (m, 2H), 6.94-6.92 (m, 3H), 4.91 (td, *J* = 11.3, 3.2 Hz, 1H), 3.77 (dd, *J* = 11.5, 4.6 Hz, 1H), 3.50 (appqd, *J* = 7.2, 1.0 Hz, 2H), 3.27 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 1.37-1.26 (m, 1H), 1.11-1.01 (m, 1H), 0.55 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.42 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)

¹³C NMR (100MHz, C₆D₆): δ 164.3, 140.2, 134.2, 129.8 (2C), 129.7 (3C), 115.3, 91.6, 63.2, 48.7, 41.9, 26.4, 14.0, 10.1

IR (CHCL₃): ν 3028, 2983, 2942, 2251, 1747, 1554, 1280 cm⁻¹

EMAR (ESI): m/z Calculado para C₁₅H₁₈N₂O₄Na [M+Na]: 313.1164. Observado: 313.1169

2-ciano-3-fenil-4-nitrooctanoato de etilo (134k).

Siguiendo el procedimiento general para la síntesis de los γ -nitroalcanoatos de alquilo. La reacción entre **37** (143 μ L, 1.4 mmol), **133a** (173 μ L, 1.4 mmol), **132c** (345 μ L, 2.8 mmol) y **78** (21 μ L, 10 mol%) en agua (15.0 mL) catalizada por **TU-56** (70.0 mg,

pág. 166

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 29/06/2017 19:47:37

PEDRO DE ARMAS GONZALEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:25:25

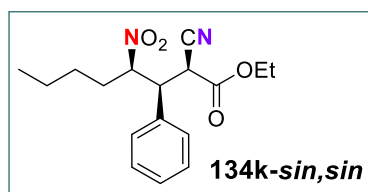
FERNANDO GARCIA TELLADO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:27:02

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

07/07/2017 18:09:57

10 mol%) dio lugar a un producto crudo de dos diastereoisómeros (d.r. = 2:1, relación determinada por análisis de la ^1H RMN del crudo de reacción). El producto fue purificado por cromatografía flash en gel de sílice utilizando como eluyente mezclas de *n*-hexano/acetato de etilo al 95:5, 93:7 y 90:10 %, aislando el producto **134k** (340.0 mg) con un rendimiento del 76%. La pareja de isómeros *sin, sin/sin, anti* que fue transformada cuantitativamente en un único diastereoisómero en forma de sólido cristalino, mediante cristalización diastereoselectiva.



Fórmula molecular: $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$

Punto de fusión: 60-61 °C

^1H RMN (400MHz, C_6D_6): δ 7.29 (appdd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 2H), 6.97-6.91 (m, 3H), 5.06 (td, $J = 10.5, 3.6$ Hz, 1H), 3.74 (dd, $J = 10.2, 6.0$ Hz, 1H), 3.64-3.53 (m, 2H), 3.30 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 1.60-1.50 (m, 1H), 1.40-1.32 (m, 1H), 1.12-0.99 (m, 4H), 0.69 (brt, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.59 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)

^{13}C NMR (100MHz, C_6D_6): δ 164.6, 134.6, 129.9, 129.7 (2C), 129.4 (2C), 115.2, 90.8, 63.4, 48.9, 40.8, 32.0, 28.3, 22.7, 14.3, 14.1

IR (CHCl_3): ν 3028, 2983, 2942, 2251, 1747, 1554, 1280 cm^{-1}

EMAR (ESI): m/z Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]$: 341.1477. Observado: 341.1476

acetato de (1-ciano-3-fenil-2-nitrociclopropil)metilo (**134m**).

Siguiendo el procedimiento general para la síntesis de los γ -nitroalcanoatos de alquilo. La reacción entre **37** (143 μL , 1.4 mmol), **133a** (173 μL , 1.4 mmol), **132d** (190 μL , 2.8 mmol) y **78** (21 μL , 10 mol%) en disolución acuosa de HOAc/NaOAc (0.2M, ajustada a pH = 7.0) (15.0 mL) catalizada por **TU-56** (70.0 mg, 10 mol%) dio lugar a un producto crudo de un único diastereoisómero (determinado por análisis de la ^1H RMN del crudo de reacción). El producto fue purificado por cromatografía flash en gel de sílice utilizando como eluyente *n*-hexano/acetato de etilo al 80:20 %, aislando el producto **134l** (140.0 mg) con un rendimiento del 74%. A continuación, **134l** (140.0 mg, 0.54 mmol)

pág. 167

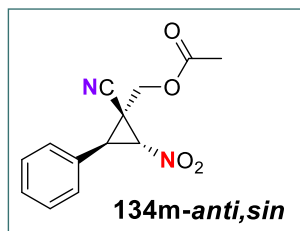
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57

fue reducido con LiBH_4 (24.0 mg, 1.1 mmol) en THF/ H_2O (10.0 mL/0.02 mL) a 0 °C durante 15 min. La mezcla resultante se diluyó en CH_2Cl_2 (7.0 mL), se neutralizó con disolución de NaHSO_3 (1M) hasta cese de la evolución del gas y se concentró. Finalmente, el crudo fue redisoluto en CH_2Cl_2 seco (6.0 mL) y se hizo reaccionar con anhídrido acético en presencia de una cantidad catalítica de ácido *p*-toluensulfónico durante 16 horas. El producto fue purificado por cromatografía flash en gel de sílice utilizando como eluyente *n*-hexano/ acetato de etilo al 70:30 v/v , aislando el producto **134m** (140.0 mg) en forma de sólido cristalino con un rendimiento del 100%.



Fórmula molecular: $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$

Punto de fusión: 141-142 °C

^1H RMN (400MHz, CDCl_3): δ 7.43-7.41 (m, 3H), 7.27 (brd, $J = 6.8$ Hz, 2H), 5.08 (dd, $J = 5.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.83 (d, $J = 12.3, 1.1$ Hz, 1H), 4.41 (dd, $J = 12.4$ Hz, 1H), 3.79 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 2.14 (brd, $J = 1.2$ Hz, 3H)

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ 170.3, 129.8, 129.7 (2C), 128.3 (2C), 115.2, 66.1, 61.3, 36.4, 29.1, 20.7

IR (CHCl_3): ν 3018, 2680, 2233, 2072, 1752, 1561, 1262 cm^{-1}

EMAR (ESI): m/z Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]$: 283.0695. Observado: 283.0699

AE: Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$: C 60.00, H 4.65, N 10.76. Observado: C 59.90, H 4.70, N 10.92

Acetato de 2-ciano-3-fenil-4-nitropentilo (134aa)

Siguiendo el procedimiento general para la reducción del grupo éster de los γ -nitroalcanoatos de alquilo. A una disolución del compuesto **134a-sin,sin/sin,anti** (250.0 mg, 0.9054 mmol) en etanol (14.0 mL) a 0 °C, se adicionó en porciones NaBH_4 (137.0 mg, 3.622 mmol) y se dejó reaccionar durante 30 min. La mezcla resultante se diluyó en CH_2Cl_2 (10.0 mL) y se neutralizó con disolución de NaHSO_3 (1M) hasta cese de la

pág. 168

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 29/06/2017 19:47:37

PEDRO DE ARMAS GONZALEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:25:25

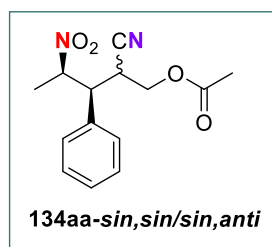
FERNANDO GARCIA TELLADO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:27:02

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

07/07/2017 18:09:57

evolución del gas. A continuación, el crudo fue redisoluto en CH_2Cl_2 seco (9.0 mL) y se hizo reaccionar con anhídrido acético (0.5 mL) en presencia de una cantidad catalítica de ácido *p*-toluensulfónico durante 3 horas. Finalmente, la mezcla resultante se lavó con disolución saturada de NaHCO_3 , se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, se concentró y el crudo fue purificado por cromatografía flash en gel de sílice utilizando como eluyente *n*-hexano/ acetato de etilo al 90:10 y 80:20 ν/ν , aislando el producto **134aa** (150.5 mg) en forma de sólido amorfo con un rendimiento del 60%.



Fórmula molecular: $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$

^1H RMN (400MHz, CDCl_3) de la mezcla de diastereomérica (d.r. = 1.2:1). Señales del diastereoisómero mayoritario: δ 7.38-7.32 (m, 5H), 5.27-5.17 (m, 1H), 3.96 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 3.47-3.38 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.76 (d, J = 6.6 Hz, 3H). Señales del diastereoisómero minoritario: δ 7.37-7.31 (m, 3H), 7.03-7.00 (m, 2H), 5.27-5.17 (m, 1H), 4.11 (dd, J = 10.9, 3.4 Hz, 1H), 3.83-3.73 (m, 2H), 3.28 (dd, J = 10.7, 3.9 Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.50 (d, J = 6.7 Hz, 3H)

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) de la mezcla de diastereomérica (d.r. = 1.2:1). Señales del diastereoisómero mayoritario: δ 170.4, 132.3, 129.8 129.7 (2C), 128.6 (2C), 117.2, 85.7, 62.0, 47.8, 32.8, 20.9, 18.5. Señales del diastereoisómero minoritario: δ 170.3, 133.6, 129.8 129.7 (2C), 128.6 (2C), 118.9, 83.3, 62.0, 49.7, 34.9, 20.8, 17.3

IR (CHCl_3): ν 3066, 3030, 3009, 2249, 1748, 1558, 1232, 1049 cm^{-1}

EMAR (ESI): m/z Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]$: 299.1008. Observado: 299.1007

AE: Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$: C 60.86, H 5.84, N 10.14. Observado: C 60.51, H 5.80, N 10.18

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

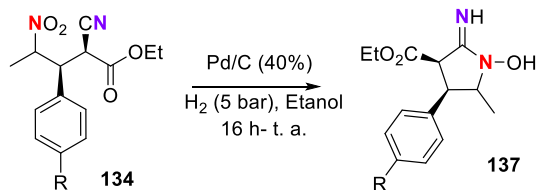
Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por:	Fecha:
MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57

6.3. N-HIDRÓXIAMIDINAS CÍCLICAS SÍNTESIS Y REACTIVIDAD.

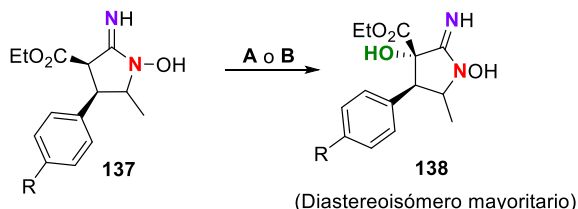
6.3.1. Procedimiento general para la síntesis de las N-hidroxiamidinas cíclicas (137).



Esquema 64. Síntesis de las N-hidroxiamidinas Cíclicas.

A una disolución de γ -nitroalcanoato de alquilo **134** (1.0 equiv) en etanol (15.0 mL/mmol) se adicionó Pd-C activado (40 mol%) y la mezcla fue agitada bajo atmósfera de hidrógeno (5 bar) durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se filtró sobre celita y se lavó generosamente con etanol bajo atmósfera de nitrógeno. Finalmente, el disolvente fue eliminado a presión reducida (sin superar los 30 °C) y el producto (**137**) se aisló del crudo de reacción por cromatografía en gel de sílice gruesa (0.063-0.200 mm), eluyendo con mezclas de CH₂Cl₂/CH₃OH y bajo presión de nitrógeno. El progreso de la cromatografía en columna fue seguido por CCF y para su revelado se utilizó una disolución de ninhidrina.

6.3.2. Hidroxilación oxidativa de las N-hidroxiamidinas cíclicas.



Condiciones:

A (aeróbicas): Irradiación con lámpara led (azul), O₂ (g), MeCN, t. a., 16 h.

B (estequiométricas): AMCPB (1.1 equiv), CH₂Cl₂, 0 °C a t. a., 2 h.

Esquema 65. Hidroxilación Oxidativa de las N-hidroxiamidinas Cíclicas.

6.3.2.1. Procedimiento general A: hidroxilación oxidativa aeróbica asistida por LED.

Una disolución de N-hidroxiamidina cíclica **137** (1.0 equiv) en acetonitrilo (10.0 mL/mmol) fue agitada bajo atmósfera de oxígeno (1 atm) mientras es irradiada con

pág. 170

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 29/06/2017 19:47:37

PEDRO DE ARMAS GONZALEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:25:25

FERNANDO GARCIA TELLADO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:27:02

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

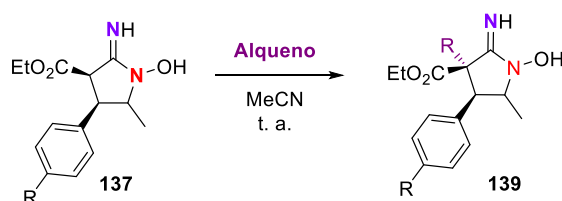
07/07/2017 18:09:57

lámparas LED-azul durante 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró y el producto (**138**) se aisló del crudo de reacción por cromatografía en gel de sílice gruesa (0.063-0.200 mm), eluyendo con mezclas de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$. El progreso de la cromatografía en columna fue seguido por CCF y para su revelado se utilizó una disolución de ninhidrina.

6.3.2.2. Procedimiento general B: hidroxilación oxidativa en presencia de un agente oxidante orgánico.

A una disolución de *N*-hidroxiamidina cíclica **137** (1.0 equiv) en diclorometano seco (10.0 mL/mmol) y enfiada a 0 °C en un baño de agua-hielo, se adicionó ácido *m*-cloroperbenzoico (1.1 equiv) (en porciones). A continuación, el baño fue retirado y se dejó reaccionar durante aproximadamente 2 horas. La mezcla resultante se concentró y el producto (**138**) fue aislado del crudo de reacción por cromatografía en gel de sílice gruesa (0.063-0.200 mm), eluyendo con mezclas de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$. El progreso de la cromatografía en columna fue seguido por CCF y para su revelado se utilizó una disolución de ninhidrina.

6.3.3. Procedimiento general para la C-alkilación de las *N*-hidroxiamidinas cíclicas.



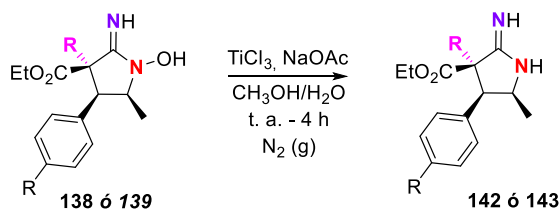
Esquema 66. C-Alquilación de las *N*-hidroxiamidinas Cíclicas.

A una disolución de *N*-hidroxiamidina cíclica **137** (1.0 equiv) en acetonitrilo (10.0 mL/mmol) se adicionó el alqueno correspondiente (2 a 12 equiv), la mezcla fue desoxigenada²³⁸ para finalmente dejar reaccionar en ausencia de luz y a temperatura ambiente durante 2 a 16 horas. La mezcla resultante se concentró a presión reducida y el

²³⁸ La mezcla de reacción es congelada en un baño de acetato de etilo- N_2 (l) mientras se hace vacío. Una vez congelada la mezcla, se hace pasar argón y ésta se retira del baño para que vuelva a alcanzar la temperatura ambiente. El proceso se repite tres veces.

producto (**139**) fue purificado del crudo de reacción por cromatografía en gel de sílice gruesa (0.063-0.200 mm), eluyendo con mezclas de CH₂Cl₂/CH₃OH. El progreso de la cromatografía en columna fue seguido por CCF y para su revelado se utilizó una disolución de ninhidrina.

6.3.4. Procedimiento general para la reducción del enlace N-O de las N-hidroxiimidinas Cíclicas. Obtención de amidinas cíclicas (serie 142 y 143)



Esquema 67. Reducción de las *N*-hidroxiamidinas a Amidinas.

A una disolución de *N*-hidroxiamidina cíclica **138** (**139**) (1.0 equiv) en MeOH/H₂O (1:1) (15.0 mL/mmol) y bajo atmósfera de N₂ se adicionó NaOAc (12.0 equiv). A continuación, fue añadido gota a gota una disolución de TiCl₃ al 20% en HCl acuoso al 2% (2-4 equiv) y se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante aproximadamente 4 horas.²³⁹ La mezcla resultante se concentró a presión reducida y el producto **142** (**143**) fue purificado del crudo de reacción por cromatografía de exclusión molecular (empleando Sephadex), eluyendo con mezclas de CH₂Cl₂/CH₃OH. El progreso de la cromatografía en columna fue seguido por CCF y para su revelado se utilizó una disolución de ninhidrina.

6.3.5. Datos Físicos y Espectroscópicos de las N-hidroxiimidinas Cíclicas y sus Derivados.

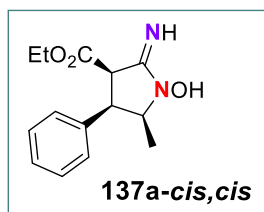
4-fenil-1-hidroxi-2-imino-5-metilpirrolidina-3-carboxilato de etilo (137a-*cis,cis*).

Siguiendo el procedimiento general para la síntesis de las *N*-hidroxiamidinas cíclicas, a una disolución del γ -nitroalcanoato de alquilo **134a-*sin,sin*** (216.0 mg, 0.7823 mmol) en etanol (12.0 mL) se adicionó Pd-C activado (86.4 mg, 40 mol%) y la mezcla

²³⁹K. L. Kimmel, J. D. Weaver, M. Lee, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9058-9061.

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57

fue agitada bajo atmósfera de hidrógeno (5 bar) durante 16 horas. El producto se aisló del crudo de reacción por cromatografía en gel de sílice gruesa (0.063-0.200 mm), eluyendo con mezclas de CH₂Cl₂/CH₃OH al 95:5 y 90:10 v/v bajo presión de nitrógeno, dando lugar al compuesto **137a-cis,cis** (142.1 mg) en forma de espuma con un rendimiento del 69%.



Fórmula molecular: C₁₄H₁₈N₂O₃

¹H RMN (400MHz, CDCl₃): δ 7.36-7.29 (m, 3H), 7.14 (brd, *J* = 6.9 Hz, 2H), 5.75 (brs, 2H), 4.33-4.26 (m, 1H), 4.20 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.08 (appt, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.03 (brd, *J* = 6.0 Hz, 1H), 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.00 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)

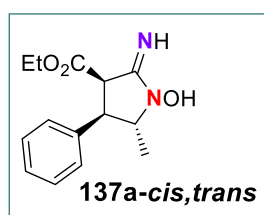
¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ 168.5, 142.6, 136.9, 129.1 (2C), 128.6, (2C), 128.1, 66.1, 62.8, 49.6, 44.2, 14.8, 14.4

IR (CHCl₃): ν 3494, 3371, 3033, 2966, 1732, 1685, 1262, 1189, 1094 cm⁻¹

EMAR (ESI): *m/z* Calculado para C₁₄H₁₈N₂O₃Na [M+Na]: 285.1215. Observado: 285.1220

4-fenil-1-hidroxi-2-imino-5-metilpirrolidina-3-carboxilato de etilo (**137a-cis,trans**).

Siguiendo el procedimiento general para la síntesis de las *N*-hidroxiamidinas cíclicas, a una disolución del γ -nitroalcanoato de alquilo **134a-anti,sin** (200.6 mg, 0.7265 mmol) en etanol (11.0 mL) se adicionó Pd-C activado (80.2 mg, 40 mol%) y la mezcla fue agitada bajo atmósfera de hidrógeno (5 bar) durante 16 horas. El producto se aisló del crudo de reacción por cromatografía en gel de sílice gruesa (0.063-0.200 mm), eluyendo con mezclas de CH₂Cl₂/CH₃OH al 95:5 y 90:10 v/v bajo presión de nitrógeno, dando lugar al compuesto **137a-cis,trans** (148.2 mg) en forma de espuma con un rendimiento del 78%.



Fórmula molecular: C₁₄H₁₈N₂O₃

¹H RMN (400MHz, CDCl₃): δ 7.36-7.29 (m, 3H), 7.26-7.24 (m, 2H), 5.75 (brs, 2H), 4.21 (brq, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.99-3.96 (m, 1H), 3.81 (brd, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.40 (appt, *J* = 7.4 Hz, 1H), 1.47 (brd, *J* = 5.9 Hz, 3H), 1.25 (brt, *J* = 7.0 Hz, 3H)

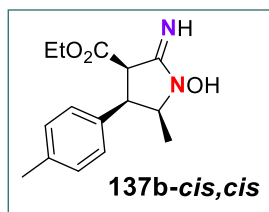
¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ 168.6, 143.0, 139.6, 129.3 (2C), 128.0 (3C), 69.2, 62.6, 52.2, 48.7, 17.8, 14.3

IR (CHCl₃): ν 3494, 3371, 3033, 2986, 2938, 1732, 1685, 1273, 1184, 1096 cm⁻¹

EMAR (ESI): m/z Calculado para C₁₄H₁₈N₂O₃Na [M+Na]: 285.1215. Observado: 285.1213

1-hidroxí-2-imino-5-metil-4-(4-tolil)pirrolidina-3-carboxilato de etilo (137b-cis,cis).

Siguiendo el procedimiento general para la síntesis de las *N*-hidroxiamidinas cíclicas, a una disolución del γ -nitroalcanoato de alquilo **134b-sin,sin** (170.0 mg, 0.5860 mmol) en etanol (9.0 mL) se adicionó Pd-C activado (68.0 mg, 40 mol%) y la mezcla fue agitada bajo atmósfera de hidrógeno (5 bar) durante 16 horas. El producto se aisló del crudo de reacción por cromatografía en gel de sílice gruesa (0.063-0.200 mm), eluyendo con mezclas de CH₂Cl₂/CH₃OH al 95:5 y 90:10 v/v bajo presión de nitrógeno, dando lugar al compuesto **137b-cis,cis** (110.5 mg) en forma de espuma con un rendimiento del 68%.



Fórmula molecular: C₁₅H₂₀N₂O₃

¹H RMN (400MHz, CDCl₃): δ 7.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.88 (brs, 2H), 4.26 (brtd, *J* = 6.8, 2.8 Hz, 1H), 4.20 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.05-4.00 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.98 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ 168.6, 142.8, 137.8, 133.8, 129.8 (2C), 128.5 (2C), 66.1, 62.7, 49.8, 43.8, 21.4, 14.8, 14.4

IR (CHCl₃): ν 3494, 3370, 3033, 2986, 2938, 1732, 1684, 1262, 1189, 1094 cm⁻¹

EMAR (ESI): m/z Calculado para C₁₅H₂₀N₂O₃Na [M+Na]: 299.1372. Observado: 299.1377

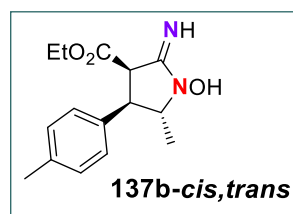
pág. 174

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862		Código de verificación: fPi9y2Kr	
Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		Fecha: 29/06/2017 19:47:37	
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		29/06/2017 21:25:25	
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		29/06/2017 21:27:02	
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		07/07/2017 18:09:57	

1-hidroxi-2-imino-5-metil-4-(4-tolil) pirrolidina-3-carboxilato de etilo (137b-cis,trans).

Siguiendo el procedimiento general para la síntesis de las *N*-hidroxiamidinas cíclicas, a una disolución del γ -nitroalcanoato de alquilo **134b-anti,sin** (200.0 mg, 0.6894 mmol) en etanol (10.0 mL) se adicionó Pd-C activado (80.0 mg, 40 mol%) y la mezcla fue agitada bajo atmósfera de hidrógeno (5 bar) durante 16 horas. El producto se aisló del crudo de reacción por cromatografía en gel de sílice gruesa (0.063-0.200 mm), eluyendo con mezclas de CH₂Cl₂/CH₃OH al 95:5 y 90:10 v/v bajo presión de nitrógeno, dando lugar al compuesto **137b-cis,trans** (131.4 mg) en forma de espuma con un rendimiento del 69%.



Fórmula molecular: C₁₅H₂₀N₂O₃

¹H RMN (400MHz, CDCl₃): δ 7.17-7.13 (m, 4H), 5.80 (brs, 2H), 4.21 (brq, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.96-3.93 (m, 1H), 3.79 (brd, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.37 (appt, *J* = 7.9 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.45 (brd, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.26 (brt, *J* = 7.1 Hz, 3H)

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ 168.5, 142.8, 138.0, 136.4, 130.1 (2C), 128.0 (2C), 69.3, 62.7, 52.1, 48.3, 21.4, 17.8, 14.4

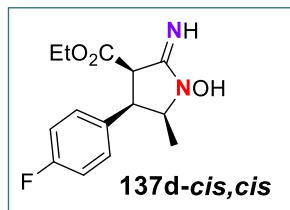
IR (CHCl₃): ν 3494, 3371, 3033, 2970, 2934, 1732, 1684, 1262, 1181, 1094 cm⁻¹

EMAR (ESI): m/z Calculado para C₁₅H₂₀N₂O₃Na [M+Na]: 299.1372. Observado: 299.1357

4-(4-fluorofenil)-1-hidroxi-2-imino-5-metilpirrolidina-3-carboxilato de etilo (137d-cis,cis).

Siguiendo el procedimiento general para la síntesis de las *N*-hidroxiamidinas cíclicas, a una disolución del γ -nitroalcanoato de alquilo **134d-sin,sin** (190.0 mg, 0.6460 mmol) en etanol (10.0 mL) se adicionó Pd-C activado (76.0 mg, 40 mol%) y la mezcla fue agitada bajo atmósfera de hidrógeno (5 bar) durante 16 horas. El producto se aisló del crudo de reacción por cromatografía en gel de sílice gruesa (0.063-0.200 mm), eluyendo

con mezclas de CH₂Cl₂/CH₃OH al 95:5 y 90:10 %v bajo presión de nitrógeno, dando lugar al compuesto **137d-cis,cis** (117.6 mg) en forma de espuma con un rendimiento del 65%.



Fórmula molecular: C₁₄H₁₇FN₂O₃

¹H RMN (400MHz, CDCl₃): δ 7.13 (brd, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.11 (brd, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.03 (appt, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.01 (brs, 2H), 4.30-4.23 (m, 1H), 4.20 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.05 (appt, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.98 (brd, *J* = 6.6 Hz, 1H), 1.23 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.99 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)

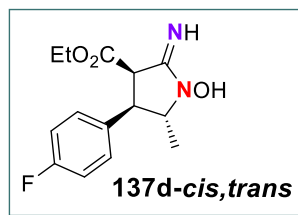
¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ 168.3, 162.6 (d, *J* = 246.8 Hz, 1C), 143.0, 132.6, 130.1 (d, *J* = 7.9 Hz, 2C), 116.1 (d, *J* = 21.5 Hz, 2C), 65.9, 62.9, 49.8, 43.6, 14.8, 14.4

IR (CHCl₃): ν 3491, 3370, 3043, 2985, 2938, 1734, 1684, 1513, 1238, 1189 cm⁻¹

EMAR (ESI): m/z Calculado para C₁₄H₁₇FN₂O₃Na [M+Na]: 303.1121. Observado: 303.1111

4-(4-fluorofenil)-1-hidroxi-2-imino-5-metilpirrolidina-3-carboxilato de etilo (137d-cis,trans).

Siguiendo el procedimiento general para la síntesis de las *N*-hidroxiamidinas cíclicas, a una disolución del γ -nitroalcanoato de alquilo **134d-anti,sin** (200.0 mg, 0.6800 mmol) en etanol (10.0 mL) se adicionó Pd-C activado (80.0 mg, 40 mol%) y la mezcla fue agitada bajo atmósfera de hidrógeno (5 bar) durante 16 horas. El producto se aisló del crudo de reacción por cromatografía en gel de sílice gruesa (0.063-0.200 mm), eluyendo con mezclas de CH₂Cl₂/CH₃OH al 95:5 y 90:10 %v bajo presión de nitrógeno, dando lugar al compuesto **137d-cis,trans** (141.2 mg) en forma de espuma con un rendimiento del 74%.



Fórmula molecular: C₁₄H₁₇FN₂O₃

¹H RMN (400MHz, CDCl₃): δ 7.26-7.22 (m, 2H), 7.07-7.03 (m, 2H), 4.23-4.22 (m, 2H), 3.94-3.93 (m, 1H), 3.77 (brd, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.40 (appt, *J* = 7.1 Hz, 1H), 1.47 (brd, *J* = 5.6 Hz, 3H), 1.27 (brt, *J* = 6.5 Hz, 3H)

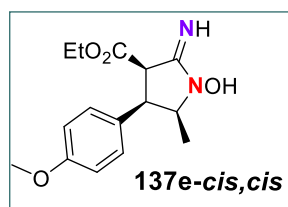
¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ 168.3, 162.6 (d, *J* = 249.2 Hz, 1C), 142.3, 135.2, 129.7 (d, *J* = 8.1 Hz, 2C), 116.4 (d, *J* = 20.2 Hz, 2C), 69.3, 62.8, 52.1, 48.0, 17.7, 14.4

IR (CHCl₃): ν 3489, 3370, 3043, 2983, 1734, 1699, 1514, 1236, 1181 cm⁻¹

EMAR (ESI): m/z Calculado para C₁₄H₁₈FN₂O₃ [M⁺]: 281.1301. Observado: 281.1304

1-hidroxi-2-imino-4-(4-metoxifenil)-5-metilpirrolidina-3-carboxilato de etilo (137e-cis,cis).

Siguiendo el procedimiento general para la síntesis de las *N*-hidroxiamidinas cíclicas, a una disolución del γ -nitroalcanoato de alquilo **134e-sin,sin** (160.0 mg, 0.5227 mmol) en etanol (8.0 mL) se adicionó Pd-C activado (64.0 mg, 40 mol%) y la mezcla fue agitada bajo atmósfera de hidrógeno (5 bar) durante 16 horas. El producto se aisló del crudo de reacción por cromatografía en gel de sílice gruesa (0.063-0.200 mm), eluyendo con mezclas de CH₂Cl₂/CH₃OH al 95:5 y 90:10 v/v bajo presión de nitrógeno, dando lugar al compuesto **137e-cis,cis** (95.4 mg) en forma de espuma con un rendimiento del 63%.



Fórmula molecular: C₁₅H₂₀N₂O₄

¹H RMN (400MHz, CDCl₃): δ 6.97 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.77 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.47 (brs, 2H) 4.20-4.12 (m, 1H), 4.11 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.94 (appt, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.87

(appdd, $J = 7.3, 1.0$ Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 1.14 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.91 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)

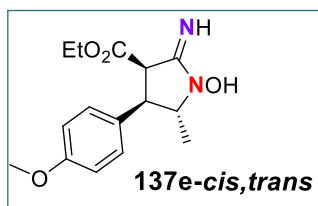
^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ 168.6, 159.4, 142.6, 129.6 (2C), 128.7, 114.5 (2C), 66.2, 62.7, 55.6, 49.9, 43.5, 14.8, 14.4

IR (CHCl_3): ν 3493, 3369, 3043, 2964, 1733, 1684, 1516, 1260, 1182, 1095 cm^{-1}

EMAR (ESI): m/z Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]$: 315.1321. Observado: 315.1323

1-hidroxi-2-imino-4-(4-metoxifenil)-5-metilpirrolidina-3-carboxilato de etilo (137e-cis,trans)

Siguiendo el procedimiento general para la síntesis de las *N*-hidroxiamidinas cíclicas, a una disolución del γ -nitroalcanoato de alquilo **134e-anti,sin** (130.0 mg, 0.4247 mmol) en etanol (6.0 mL) se adicionó Pd-C activado (52.0 mg, 40 mol%) y la mezcla fue agitada bajo atmósfera de hidrógeno (5 bar) durante 16 horas. El producto se aisló del crudo de reacción por cromatografía en gel de sílice gruesa (0.063-0.200 mm), eluyendo con mezclas de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ al 95:5 y 90:10 v/v bajo presión de nitrógeno, dando lugar al compuesto **137e-cis,trans** (95.5 mg) en forma de espuma con un rendimiento del 77%.



Fórmula molecular: $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$

^1H RMN (400MHz, CDCl_3): δ 7.18 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.68 (brs, 2H), 4.21 (brq, $J = 7.0$, 2H), 3.97-3.92 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (brd, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.36 (appt, $J = 7.8$ Hz, 1H), 1.46 (brd, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.26 (brt, $J = 7.0$ Hz, 3H)

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ 168.6, 159.5, 142.6, 131.3, 129.2 (2C), 114.8 (2C), 69.3, 62.7, 55.7, 52.2, 48.0, 17.7, 14.4

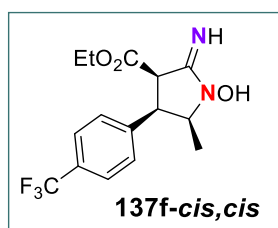
IR (CHCl_3): 3493, 3371, 3033, 2965, 2937, 1732, 1685, 1516, 1261, 1180, 1095 cm^{-1}

EMAR (ESI): Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}^+]$: 293.1501. Observado: 293.1494

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57

1-hidroxi-2-imino-5-metil-4-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidina-3-carboxilato de etilo (137f-cis,cis).

Siguiendo el procedimiento general para la síntesis de las *N*-hidroxiamidinas cíclicas, a una disolución del γ -nitroalcanoato de alquilo **134f-sin,sin** (180 mg, 0.5248 mmol) en etanol (8.0 mL) se adicionó Pd-C activado (72.0 mg, 40 mol%) y la mezcla fue agitada bajo atmósfera de hidrógeno (5 bar) durante 16 horas. El producto se aisló del crudo de reacción por cromatografía en gel de sílice gruesa (0.063-0.200 mm), eluyendo con mezclas de CH₂Cl₂/CH₃OH al 95:5 y 90:10 v/v bajo presión de nitrógeno, dando lugar al compuesto **137f-cis,cis** (105.7 mg) en forma de espuma con un rendimiento del 61%.



Fórmula molecular: C₁₅H₁₇F₃N₂O₃

¹H RMN (400MHz, CDCl₃): δ 7.62 (brd, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.29 (brd, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.08 (brs, 2H), 4.34-4.30 (m, 1H), 4.21 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.14 (appt, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.07 (brd, *J* = 7.1 Hz, 1H), 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.99 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H)

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): ²⁴⁰ δ 168.0, 143.6, 140.8, 129.0 (2C), 126.1 (brs, 2C), 65.6, 63.1, 49.3, 44.1, 14.8, 14.4.

IR (CHCl₃): ν 3492, 3369, 2985, 2938, 1735, 1684, 1327, 1262, 1170 cm⁻¹

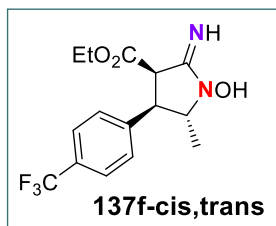
EMAR (ESI): m/z Calculado para C₁₅H₁₈F₃N₂O₃ [M⁺]: 331.1270. Observado: 331.1273

1-hidroxi-2-imino-5-metil-4-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidina-3-carboxilato de etilo (137f-cis,trans).

Siguiendo el procedimiento general para la síntesis de las *N*-hidroxiamidinas cíclicas, a una disolución del γ -nitroalcanoato de alquilo **134f-anti,sin** (170 mg, 0.4940 mmol) en etanol (7.0 mL) se adicionó Pd-C activado (68.0 mg, 40 mol%) y la mezcla fue agitada bajo atmósfera de hidrógeno (5 bar) durante 16 horas. El producto **137f-cis,trans** se aisló del crudo de reacción por cromatografía en gel de sílice gruesa (0.063-0.200 mm),

²⁴⁰ Debido a una mala relajación del grupo CF₃, en el espectro de ¹³C, no se observa este carbono cuaternario ni el carbono cuaternario aromático unido a dicho grupo.

eluyendo con mezclas de CH₂Cl₂/CH₃OH al 95:5 y 90:10 %v, bajo presión de nitrógeno, dando lugar al compuesto **137f-cis,trans** (119.0 mg) en forma de espuma con un rendimiento del 73%.



Fórmula molecular: C₁₅H₁₇F₃N₂O₃

¹H RMN (400MHz, CDCl₃): δ 7.62 (brd, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.40 (brd, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.16 (brs, 2H), 4.23 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 4.00-3.96 (m, 1H), 3.82 (brd, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.48 (appt, *J* = 7.7 Hz, 1H), 1.47 (brd, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.26 (appt, *J* = 7.0 Hz, 3H)

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): ²⁴¹ δ168.1, 143.5, 142.7, 128.6 (2C), 126.5 (brs, 2C), 69.0, 63.0, 51.8, 48.5, 17.8, 14.4

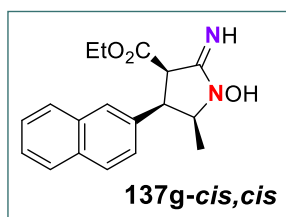
IR (CHCl₃): ν 3494, 3370, 2970, 1734, 1684, 1327, 1262, 1171 cm⁻¹

EMAR (ESI): m/z Calculado para C₁₅H₁₇F₃N₂O₃Na [M+Na]: 353.1089. Observado: 353.1082

1-hidroxi-2-imino-5-metil-4-(2-naftil)pirrolidina-3-carboxilato de etilo (137g-cis,cis).

Siguiendo el procedimiento general para la síntesis de las *N*-hidroxiamidinas cíclicas, a una disolución del γ-nitroalcanoato de alquilo **134g-sin,sin** (260 mg, 0.7972 mmol) en etanol (12.0 mL) se adicionó Pd-C activado (104.0 mg, 40 mol%) y la mezcla fue agitada bajo atmósfera de hidrógeno (5 bar) durante 16 horas. El producto se aisló del crudo de reacción por cromatografía en gel de sílice gruesa (0.063-0.200 mm), eluyendo con mezclas de CH₂Cl₂/CH₃OH al 95:5 y 90:10 %v bajo presión de nitrógeno, dando lugar al compuesto **137g-cis,cis** (172.4 mg) en forma de espuma con un rendimiento del 69%.

²⁴¹ Debido a una mala relajación del grupo CF₃, en el espectro de ¹³C, no se observa este carbono cuaternario ni el carbono cuaternario aromático unido a dicho grupo.



Fórmula molecular: C₁₈H₂₀N₂O₃

¹H RMN (400MHz, CDCl₃): δ 7.83-7.79 (m, 3H), 7.62 (brs, 1H), 7.50-7.48 (m, 2H), 7.24 (dd, *J* = 8.4, 1.0 Hz, 1H), 5.99 (brs, 2H), 4.42-4.35 (m, 1H), 4.27-4.18 (m, 4H), 1.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.03 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H)

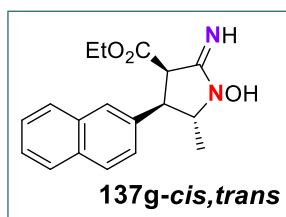
¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ 168.5, 143.3, 134.3, 133.6, 133.1, 129.0, 128.1, 128.0, 127.4, 127.0, 126.6, 126.4, 66.0, 62.8, 49.7, 44.4, 14.9, 14.4

IR (CHCl₃): ν 3492, 3370, 3060, 2985, 2940, 1733, 1684, 1262, 1192 cm⁻¹

EMAR (ESI): *m/z* Calculado para C₁₈H₂₀N₂O₃Na [M+Na]: 335.1372. Observado: 335.1366

1-hidroxi-2-imino-5-metil-4-(2-naftil)pirrolidina-3-carboxilato de etilo (137g-cis,trans).

Siguiendo el procedimiento general para la síntesis de las *N*-hidroxiamidinas cíclicas, a una disolución del γ -nitroalcanoato de alquilo **134g-anti,sin** (173.0 mg, 0.5305 mmol) en etanol (8.0 mL) se adicionó Pd-C activado (69.0 mg, 40 mol%) y la mezcla fue agitada bajo atmósfera de hidrógeno (5 bar) durante 16 horas. El producto se aisló del crudo de reacción por cromatografía en gel de sílice gruesa (0.063-0.200 mm), eluyendo con mezclas de CH₂Cl₂/CH₃OH al 95:5 y 90:10 v/v bajo presión de nitrógeno, dando lugar al compuesto **137g-cis,trans** (131.0 mg) en forma de espuma con un rendimiento del 79%.



Fórmula molecular: C₁₈H₂₀N₂O₃

¹H RMN (400MHz, CDCl₃): δ 7.84-7.78 (m, 3H), 7.73 (brs, 1H), 7.49-7.47 (m, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.09 (brs, 2H), 4.21-4.19 (m, 2H), 4.12-4.08 (m, 1H), 3.92 (brd, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.58 (appt, *J* = 7.5 Hz, 1H), 1.51 (brd, *J* = 6.1 Hz, 3H), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)

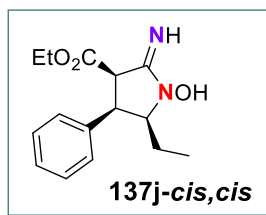
¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ 168.6, 142.9, 136.8, 133.7, 133.1, 129.5, 128.0 (2C), 127.4, 126.9, 126.6, 125.2, 69.1, 62.7, 52.1, 48.9, 17.9, 14.4

IR (CHCl₃): ν 3492, 3370, 3060, 2975, 2937, 1733, 1684, 1264, 1183 cm⁻¹

EMAR (ESI): m/z Calculado para C₁₈H₂₀N₂O₃Na [M+Na]: 335.1372. Observado: 335.1369

5-etil-4-fenil-1-hidroxi-2-iminopirrolidina-3-carboxilato de etilo (137j-*cis,cis*).

Siguiendo el procedimiento general para la síntesis de las *N*-hidroxiamidinas cíclicas, a una disolución del γ -nitroalcanoato de alquilo **134j-*sin, sin*** (220.0 mg, 0.7583 mmol) en etanol (11.0 mL) se adicionó Pd-C activado (88.0 mg, 40 mol%) y la mezcla fue agitada bajo atmósfera de hidrógeno (5 bar) durante 16 horas. El producto se aisló del crudo de reacción por cromatografía en gel de sílice gruesa (0.063-0.200 mm), eluyendo con mezclas de CH₂Cl₂/CH₃OH al 95:5 y 90:10 v/v bajo presión de nitrógeno, dando lugar al compuesto **137j-*cis,cis*** (62.0 mg) en forma de espuma con un rendimiento del 30%.



Fórmula molecular: C₁₅H₂₀N₂O₃

¹H RMN (500MHz, CDCl₃): δ 7.35-7.29 (m, 3H), 7.17 (brd, *J* = 7.0 Hz, 2H), 5.90 (brs, 2H), 4.21 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.15-4.11 (m, 1H), 4.10-4.07(m, 1H), 3.98 (dd, *J* = 6.3, 1.4 Hz, 1H), 1.92-1.85 (m, 1H), 1.41-1.32 (m, 1H), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.61 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H)

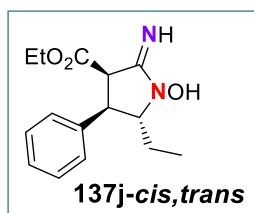
¹³C NMR (125MHz, CDCl₃): δ 168.4, 143.5, 137.1, 129.1 (2C), 128.5 (2C), 128.1, 71.2, 62.8, 50.5, 43.9, 21.4, 14.4, 10.2

IR (CHCl₃): ν 3492, 3369, 3033, 2971, 2939, 2881, 1733, 1685, 1262, 1188 cm⁻¹

EMAR (ESI): m/z Calculado para C₁₅H₂₁N₂O₃ [M⁺]: 277.1552. Observado: 277.1547

5-etil-4-fenil-1-hidroxi-2-iminopirrolidina-3-carboxilato de etilo (137j-*cis,trans*).

Siguiendo el procedimiento general para la síntesis de las *N*-hidroxiamidinas cíclicas, a una disolución del γ -nitroalcanoato de alquilo **134j-*anti,sin*** (130.0 mg, 0.4481 mmol) en etanol (7.0 mL) se adicionó Pd-C activado (52.0 mg, 40 mol%) y la mezcla fue agitada bajo atmósfera de hidrógeno (5 bares) durante 16 horas. El producto se aisló del crudo de reacción por cromatografía en gel de sílice gruesa (0.063-0.200 mm), eluyendo con mezclas de CH₂Cl₂/CH₃OH al 95:5 y 90:10 ^{v/v} bajo presión de nitrógeno, dando lugar al compuesto **137j-*cis,trans*** (87.2mg) en forma de espuma con un rendimiento del 70%.



Fórmula molecular: C₁₅H₂₀N₂O₃

¹H RMN (400MHz, CDCl₃): δ 7.36-7.31 (m, 2H), 7.30-7.25 (m, 3H), 5.68 (brs, 2H), 4.24 (brq, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.97-3.90 (m, 1H), 3.76 (brd, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.60-3.57 (m, 1H), 2.16-2.06 (m, 1H), 1.87-1.76 (m, 1H), 1.27 (appdd, *J* = 14.1, 7.0 Hz, 3H), 0.90 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ 168.5, 142.9, 141.2, 129.5 (2C), 128.0 (3C), 74.5, 62.8, 52.9, 45.2, 24.9, 14.4, 9.0

IR (CHCl₃): ν 3493, 3374, 2968, 2929, 2856, 1732, 1682, 1279, 1183 cm⁻¹

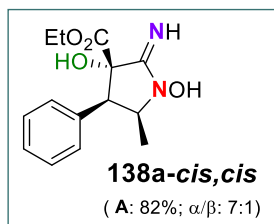
EMAR (ESI): m/z Calculado para C₁₅H₂₁N₂O₃ [M⁺]: 277.1552. Observado: 277.1555

1,3-dihidroxi-4-fenil-2-imino-5-metilpirrolidina-3-carboxilato de etilo (138a-*cis,cis*).**Procedimiento General A:**

Siguiendo el procedimiento general A, para la hidroxilación oxidativa de las *N*-hidroxiamidinas cíclicas, una disolución del compuesto **137a-*cis,cis*** (86.0 mg, 0.3281 mmol) en acetonitrilo (3.3 mL), bajo atmósfera de oxígeno (1 atm) fue irradiada con LED-azul durante 24 horas. El crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice gruesa (0.063-0.200 mm) eluyendo con mezclas de CH₂Cl₂/CH₃OH al 90:10 y 80:20 ^{v/v}, dando lugar al producto **138a-*cis,cis*** (74.9 mg) como una mezcla inseparable de dos diastereoisómeros (d.r. = 7:1) en forma de sólido amorfo con un rendimiento del 82%. La

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57

relación diastereomérica ha sido determinada por análisis de la ^1H RMN del crudo de reacción.



Fórmula molecular: $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$

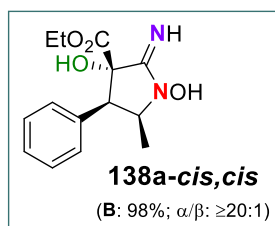
^1H RMN (400MHz, MeOD) de la mezcla de diastereomérica (d.r. = 7:1). Señales del diastereoisómero mayoritario: δ 7.34-7.32 (m, 3H), 7.18-7.16 (m, 2H), 4.52-4.42 (m, 1H), 4.06-3.90 (m, 2H), 3.78 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 1.23 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.00 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). Señales características del diastereoisómero minoritario: δ 3.37 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 1.49 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.07 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)

^{13}C NMR (100MHz, MeOD) de la mezcla de diastereomérica (d.r. = 7:1). Señales del diastereoisómero mayoritario: δ 171.0, 152.3, 136.2, 131.9 (2C), 130.2 (2C), 129.9, 84.2, 65.6, 63.9, 57.5, 14.8, 14.7. Señales características del diastereoisómero minoritario: δ 170.8, 151.9, 135.4, 130.6 (2C), 130.2 (2C), 130.1, 83.9, 64.7, 64.4, 60.6, 18.1, 14.9

EMAR (ESI): m/z Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4$ [M^+]: 279.1345. Observado: 279.1140

Procedimiento General B:

Siguiendo el procedimiento general B, para la hidroxilación oxidativa de las *N*-hidroxiamidinas cíclicas, a una disolución del compuesto **137a-cis,cis** (40.0 mg, 0.1526 mmol) en diclorometano seco (1.5 mL) y enfriada a 0 °C, se añadió ácido *m*-cloroperbenzoico (29 mg, 0.1679 mmol) y la mezcla se dejó reaccionar durante 2 horas a temperatura ambiente. El crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice gruesa (0.063-0.200 mm) eluyendo con mezclas de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ al 90:10 y 80:20 v/v, dando lugar al producto **138a-cis,cis** (41.5 mg) como un único diastereoisómero (d.r. > 20:1) en forma de sólido amorfo con un rendimiento del 98%. La relación diastereomérica ha sido determinada por análisis de la ^1H RMN del crudo de reacción.



Fórmula molecular: $C_{14}H_{18}N_2O_4$

1H RMN (400MHz, MeOD): δ 7.34-7.32 (m, 3H), 7.18-7.15 (m, 2H), 4.47 (app quintet, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.06-3.90 (m, 2H), 3.78 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 1.23 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.00 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)

^{13}C NMR (100MHz, MeOD): δ 171.0, 152.8, 136.2, 131.9 (2C), 130.2 (2C), 130.0, 84.2, 65.5, 64.0, 57.6, 14.8, 14.7

IR (Nujol): ν 3420, 3295, 3247, 1733, 1677, 1586, 1254, 1202, 1070 cm^{-1}

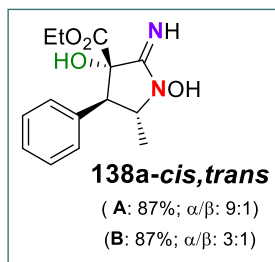
EMAR (ESI): m/z Calculado para $C_{14}H_{18}N_2O_4Na$ [M+Na]: 301.1164. Observado: 301.1161

AE: Calculado para $C_{14}H_{18}N_2O_4$: C 60.42, H 6.52, N 10.07. Observado: C 60.84, H 6.66, N 9.96

1,3-dihidroxi-4-fenil-2-imino-5-metilpirrolidina-3-carboxilato de etilo (138a-cis,trans).

Procedimiento General A:

Siguiendo el procedimiento general A, para la hidroxilación oxidativa de las *N*-hidroxiamidinas cíclicas, una disolución del compuesto **137a-cis,trans** (100.0 mg, 0.3815 mmol) en acetonitrilo (3.8 mL), bajo atmósfera de oxígeno (1 atm) fue irradiada con LED-azul durante 24 horas. El crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice gruesa (0.063-0.200 mm) eluyendo con mezclas de CH_2Cl_2/CH_3OH al 90:10 y 80:20 v/v , dando lugar al producto **138a-cis,trans** (92.4 mg) como una mezcla inseparable de dos diastereoisómeros (d.r. = 9:1) en forma de sólido amorfo con un rendimiento del 87%. La relación diastereomérica ha sido determinada por análisis de la 1H RMN del crudo de reacción.



Fórmula molecular: C₁₄H₁₈N₂O₄

¹H RMN (400MHz, MeOD) de la mezcla de diastereomérica (d.r. = 9:1). Señales del diastereoisómero mayoritario: δ 7.40-7.28 (m, 5H), 4.50 (dq, *J* = 8.9, 6.4 Hz, 1H), 4.03-3.89 (m, 2H), 3.37 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 1.49 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.07 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). Señales características del diastereoisómero minoritario: δ 4.36 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.32-4.29 (m, 1H), 3.48 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 1.42 (d, *J* = 6.3Hz, 3H), 1.36 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)

¹³C NMR (100MHz, MeOD) de la mezcla de diastereomérica (dr = 9:1). Señales del diastereoisómero mayoritario: δ 170.7, 152.0, 135.3, 130.6 (2C), 130.2 (2C), 130.1, 83.9, 64.7, 64.4, 60.6, 18.1, 14.9. Señales características del diastereoisómero minoritario: δ 172.3, 151.5, 135.2, 131.9 (2C), 130.3 (2C), 130.0, 81.3, 67.6, 58.4, 58.3, 17.8, 15.2

IR (CHCl₃): ν 3322, 3265, 3149, 2985, 2938, 1740, 1702, 1603, 1303, 1133 cm⁻¹

EMAR (ESI): m/z Calculado para C₁₄H₁₉N₂O₄ [M⁺]: 297.1345. Observado: 279.1350

Procedimiento General B:

Siguiendo el procedimiento general B, para la hidroxilación oxidativa de las *N*-hidroxiamidinas cíclicas, a una disolución del compuesto **137a-cis,trans** (110.0 mg, 0.4196 mmol) en diclorometano seco (4.2 mL) y enfriada a 0 °C, se añadió ácido *m*-cloroperbenzoico (80.0 mg, 0.4616 mmol) y la mezcla se dejó reaccionar durante 2 horas a temperatura ambiente. El crudo se purifica por cromatografía en gel de sílice gruesa eluyendo con mezclas de CH₂Cl₂/CH₃OH al 90:10 y 80:20 %v, dando lugar al producto **138a-cis,trans** (102.0 mg) como una mezcla inseparable de dos diastereoisómeros (d.r. = 3:1) en forma de sólido amorfo con un rendimiento del 87%. La relación diastereomérica ha sido determinada por análisis de la ¹H RMN del crudo de reacción.

1,3-dihidroxi-2-imino-5-metil-4-(p-toluil)pirrolidina-3-carboxilato de etilo (138b-cis,cis).

Procedimiento General A:

pág. 186

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 29/06/2017 19:47:37

PEDRO DE ARMAS GONZALEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:25:25

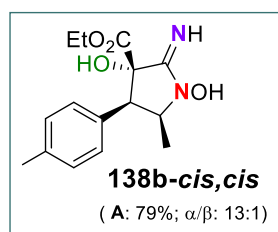
FERNANDO GARCIA TELLADO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:27:02

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

07/07/2017 18:09:57

Siguiendo el procedimiento general A, para la hidroxilación oxidativa de las *N*-hidroxiamidinas cíclicas, una disolución del compuesto **137b-cis,cis** (73.0 mg, 0.2643 mmol) en acetonitrilo (2.6 mL), bajo atmósfera de oxígeno (1 atm) fue irradiada con LED-azul durante 24 horas. El crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice gruesa (0.063-0.200 mm) eluyendo con mezclas de CH₂Cl₂/CH₃OH al 90:10 y 80:20 %_v, dando lugar al producto **138b-cis,cis** (61.0 mg) como una mezcla inseparable de dos diastereoisómeros (d.r. = 13:1) en forma de sólido amorfo con un rendimiento del 79%. La relación diastereomérica ha sido determinada por análisis de la ¹H RMN del crudo de reacción.



Fórmula molecular: C₁₅H₂₀N₂O₄

¹H RMN (400MHz, MeOD) de la mezcla de diastereomérica (d.r. = 13:1). Señales del diastereoisómero mayoritario: δ 7.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.04 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.6 (brs, 1H), 4.43 (apptquintet, *J* = 7.0 Hz, 1H) 4.07-3.92 (m, 2H), 3.73 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.23 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.03 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). Señales características del diastereoisómero minoritario: δ 3.31 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 1.45 (d, *J* = 6.4Hz, 3H)

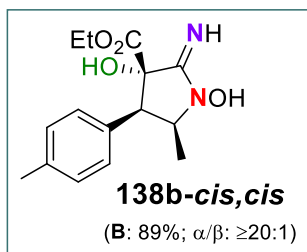
¹³C NMR (100MHz, MeOD) de la mezcla de diastereomérica (d.r. = 13:1). Señales del diastereoisómero mayoritario: δ 171.1, 152.3, 140.0, 133.0, 131.8 (2C), 130.8 (2C), 84.3, 65.7, 64.0, 57.2, 21.9, 14.9, 14.7. Señales características del diastereoisómero minoritario: δ 170.8, 140.1, 132.8, 131.2 (2C), 130.4 (2C), 84.0, 64.9, 64.4, 60.5, 18.1, 15.2

EMAR (ESI): m/z Calculado para C₁₅H₂₀N₂O₄Na [M+Na]: 315.1321. Observado: 315.1320

Procedimiento General B:

Siguiendo el procedimiento general B, para la hidroxilación oxidativa de las *N*-hidroxiamidinas cíclicas, a una disolución del compuesto **137b-cis,cis** (71 mg, 0.2571 mmol) en diclorometano seco (2.6 mL) y enfriada a 0 °C, se añadió ácido *m*-

cloroperbenzoico (49 mg, 0.2828 mmol) y la mezcla se dejó reaccionar durante 2 horas a temperatura ambiente. El crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice gruesa (0.063-0.200 mm) eluyendo con mezclas de CH₂Cl₂/CH₃OH al 90:10 y 80:20 v/v, dando lugar al producto **138b-cis,cis** (67.0 mg) como un único diastereoisómero (d.r. > 20:1) en forma de sólido amorfo con un rendimiento del 89%. La relación diastereomérica ha sido determinada por análisis de la ¹H RMN del crudo de reacción.



Fórmula molecular: C₁₅H₂₀N₂O₄

¹H RMN (400MHz, MeOD): δ 7.15 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.04 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.6 (brs, 1H), 4.43 (apptquintet, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.07-3.92 (m, 2H), 3.73 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.23 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.03 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)

¹³C NMR (100MHz, MeOD): δ 171.1, 152.4, 140.0, 133.0, 131.8 (2C), 130.8 (2C), 84.3, 65.7, 64.0, 57.3, 21.9, 14.9, 14.7

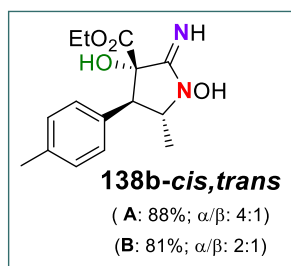
IR (Nujol): ν 3422, 3299, 3156, 1734, 1678, 1588, 1298, 1202, 1068 cm⁻¹

EMAR (ESI): m/z Calculado para C₁₅H₂₁N₂O₄ [M⁺]: 293.1501. Observado: 293.1503

1,3-dihidroxi-2-imino-5-metil-4-(p-toluil)pirrolidina-3-carboxilato de etilo (anti).

Procedimiento General A:

Siguiendo el procedimiento general A, para la hidroxilación oxidativa de las *N*-hidroxiamidinas cíclicas, una disolución del compuesto **137b-cis,trans** (70.0 mg, 0.2535 mmol) en acetonitrilo (2.5 mL), bajo atmósfera de oxígeno (1 atm) fue irradiada con LED-azul durante 24 horas. El crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice gruesa (0.063-0.200 mm) eluyendo con mezclas de CH₂Cl₂/CH₃OH al 90:10 y 80:20 v/v, dando lugar al producto **138b-cis,tras** (65.2 mg) como una mezcla inseparable de dos diastereoisómeros (d.r. = 4:1) en forma de sólido amorfo con un rendimiento del 88%. La relación diastereomérica ha sido determinada por análisis de la ¹H RMN del crudo de reacción.



Fórmula molecular: C₁₅H₂₀N₂O₄

¹H RMN (400MHz, MeOD) de la mezcla de diastereomérica (d.r. = 4:1). Señales del diastereoisómero mayoritario: δ 7.24-7.18 (m, 4H), 4.46 (dq, *J* = 9.0, 6.4 Hz, 1H), 4.05-3.89 (m, 2H), 3.31 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.45 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.09 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). Señales características del diastereoisómero minoritario: δ 7.18-7.17 (m, 4H), 4.35 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.27 (dq, *J* = 7.9, 6.4 Hz, 1H), 3.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.41 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.35 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)

¹³C NMR (100MHz, MeOD) de la mezcla de diastereomérica (d.r. = 4:1). Señales del diastereoisómero mayoritario: δ 170.8, 152.0, 140.1, 132.2, 131.2 (2C), 130.1 (2C), 84.0, 64.8, 64.4, 60.5, 21.9, 18.1, 15.0. Señales características del diastereoisómero minoritario: δ 172.3, 151.5, 139.9, 132.1, 131.8 (2C), 130.9 (2C), 81.3, 67.6, 64.7, 58.1, 22.0, 17.7, 15.2

IR (CHCl₃): ν 3318, 3265, 3143, 2985, 2936, 1742, 1701, 1517, 1304, 1222, 1135 cm⁻¹

EMAR (ESI): m/z Calculado para C₁₅H₂₁N₂O₄ [M⁺]: 293.1501. Observado: 293.1499

Procedimiento General B:

Siguiendo el procedimiento general B, para la hidroxilación oxidativa de las *N*-hidroxiamidinas cíclicas, a una disolución del compuesto **137b-cis,trans** (90.0 mg, 0.3259 mmol) en diclorometano seco (3.3 mL) y enfriada a 0 °C, se añadió ácido *m*-cloroperbenzoico (62.0 mg, 0.3585 mmol) y la mezcla se dejó reaccionar durante 2 horas a temperatura ambiente. El crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice gruesa (0.063-0.200 mm) eluyendo con mezclas de CH₂Cl₂/CH₃OH al 90:10 y 80:20 v/v, dando lugar al producto **138b-cis,trans** (77.2 mg) como una mezcla inseparable de dos diastereoisómeros (d.r. = 2:1) en forma de sólido amorfo con un rendimiento del 81%. La relación diastereomérica ha sido determinada por análisis de la ¹H RMN del crudo de reacción.

pág. 189

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 29/06/2017 19:47:37

PEDRO DE ARMAS GONZALEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:25:25

FERNANDO GARCIA TELLADO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:27:02

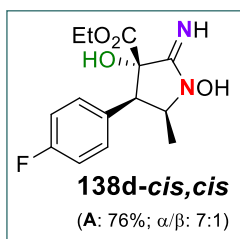
ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

07/07/2017 18:09:57

1,3-dihidroxi-4-(4-fluorofenil)-2-imino-5-metilpirrolidina-3-carboxilato de etilo (138d-*cis,cis*).

Procedimiento General A:

Siguiendo el procedimiento general A, para la hidroxilación oxidativa de las *N*-hidroxiamidinas cíclicas, una disolución del compuesto **137d-*cis,cis*** (80.0 mg, 0.2856 mmol) en acetonitrilo (2.9 mL), bajo atmósfera de oxígeno (1 atm) fue irradiada con LED-azul durante 24 horas. El crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice gruesa (0.063-0.200 mm) eluyendo con mezclas de CH₂Cl₂/CH₃OH al 90:10 y 80:20 %_v, dando lugar al producto **138d-*cis,cis*** (64.0 mg) como una mezcla inseparable de dos diastereoisómeros (d.r. = 7:1) en forma de sólido amorfo con un rendimiento del 76%. La relación diastereomérica ha sido determinada por análisis de la ¹H RMN del crudo de reacción.



Fórmula molecular: C₁₄H₁₇FN₂O₄

¹H RMN (400MHz, MeOD) de la mezcla de diastereomérica (d.r. = 7:1). *Señales del diastereoisómero mayoritario:* δ 7.20 (appdd, *J* = 8.8, 5.3 Hz, 2H), 7.08 (appt, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.61 (brs, 1H), 4.45 (appquintet, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.09-3.96 (m, 2H), 3.80 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 1.24 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.05 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). *Señales características del diastereoisómero minoritario:* δ 7.38 (appdd, *J* = 8.7, 5.4 Hz, 2H), 7.30 (appdd, *J* = 8.6, 5.3 Hz, 2H), 1.48 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.10 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)

¹³C NMR (100MHz, MeOD) de la mezcla de diastereomérica (d.r. = 7:1). *Señales del diastereoisómero mayoritario:* δ 171.0, 164.8 (d, *J* = 247.0 Hz, 1C), 152.2, 133.8 (d, *J* = 8.0 Hz, 2C), 132.2, 116.9 (d, *J* = 21.5 Hz, 2C), 84.3, 65.5, 64.1, 56.8, 14.8, 14.7. *Señales características del diastereoisómero minoritario:* δ 132.1 (d, *J* = 8.7 Hz, 2C), 117.3 (d, *J* = 21.8 Hz, 2C), 64.9, 64.5, 60.0, 18.0, 15.0

EMAR (ESI): m/z Calculado para C₁₄H₁₈FN₂O₄ [M⁺]: 297.1251. Observado: 297.1252

Procedimiento General B:

pág. 190

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 29/06/2017 19:47:37

PEDRO DE ARMAS GONZALEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:25:25

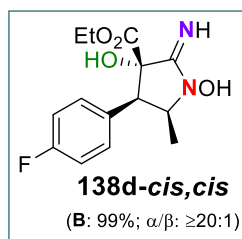
FERNANDO GARCIA TELLADO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:27:02

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

07/07/2017 18:09:57

Siguiendo el procedimiento general B, para la hidroxilación oxidativa de las *N*-hidroxiamidinas cíclicas, a una disolución del compuesto **137d-cis,cis** (86.0 mg, 0.3070 mmol) en diclorometano seco (3.0 mL) y enfriada a 0 °C, se añadió ácido *m*-cloroperbenzoico (58.0 mg, 0.3377 mmol) y la mezcla se dejó reaccionar durante 2 horas a temperatura ambiente. El crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice gruesa (0.063-0.200 mm) eluyendo con mezclas de CH₂Cl₂/CH₃OH al 90:10 y 80:20 v/v, dando lugar al producto **138d-cis,cis** (90.0 mg) como un único diastereoisómero (d.r. > 20:1) en forma de sólido amorfo con un rendimiento del 99%. La relación diastereomérica ha sido determinada por análisis de la ¹H RMN del crudo de reacción.



Fórmula molecular: C₁₄H₁₇FN₂O₄

¹H RMN (400MHz, MeOD): δ 7.20 (appdd, *J* = 8.8, 5.3 Hz, 2H), 7.08 (appt, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.45 (appquintet, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.09-3.94 (m, 2H), 3.80 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 1.24 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.06 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)

¹³C NMR (100MHz, MeOD): δ 171.0, 164.9 (d, *J* = 246.0 Hz, 1C), 152.3, 133.8 (d, *J* = 8.1 Hz, 2C), 132.2, 116.9 (d, *J* = 21.5 Hz, 2C), 84.3, 65.5, 64.1, 56.8, 14.8, 14.7

IR (Nujol): ν 3422, 3223, 3161, 1721, 1680, 1598, 1510, 1378, 1297, 1065 cm⁻¹

EMAR (ESI): m/z Calculado para C₁₄H₁₈FN₂O₄ [M⁺]: 297.1251. Observado: 297.1251

1,3-dihidroxi-4-(4-fluorofenil)-2-imino-5-metilpirrolidina-3-carboxilato de etilo (138d-cis,trans).

Procedimiento General A:

Siguiendo el procedimiento general A, para la hidroxilación oxidativa de las *N*-hidroxiamidinas cíclicas, una disolución del compuesto **137d-cis,trans** (51.0 mg, 0.1820 mmol) en acetonitrilo (1.8 mL), bajo atmósfera de oxígeno (1 atm) fue irradiada con LED-azul durante 24 horas. El crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice gruesa (0.063-0.200 mm) eluyendo con mezclas de CH₂Cl₂/CH₃OH al 90:10 y 80:20 v/v, dando lugar al producto **138d-cis,trans** (53.4 mg) como una mezcla inseparable de dos

pág. 191

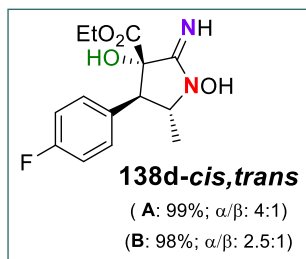
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57

diastereoisómeros (d.r. = 4:1) en forma de sólido amorfo con un rendimiento del 99%. La relación diastereomérica ha sido determinada por análisis de la ^1H RMN del crudo de reacción.



Fórmula molecular: $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_4$

^1H RMN (400MHz, MeOD) de la mezcla de diastereomérica (d.r. = 4:1). Señales del diastereoisómero mayoritario: δ 7.40 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.14-7.10 (m, 2H), 4.46 (dq, $J = 9.1, 6.4$ Hz, 1H), 4.06-3.92 (m, 2H), 3.37 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 1.48 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.10 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). Señales características del diastereoisómero minoritario: δ 7.33 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.35 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.26 (dq, $J = 7.8, 6.4$ Hz, 1H), 3.50 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 1.42 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.35 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)

^{13}C NMR (100MHz, MeOD) de la mezcla de diastereomérica (d.r. = 4:1). Señales del diastereoisómero mayoritario: δ 170.7, 164.9 (d, $J = 245.9$ Hz, 1C), 151.9, 132.2 (d, $J = 8.2$ Hz, 2C), 131.3 (d, $J = 3.2$ Hz, 1C), 117.3 (d, $J = 21.7$ Hz, 2C), 83.9, 64.8, 64.5, 59.9, 18.0, 15.0. Señales características del diastereoisómero minoritario: δ 172.2, 164.9 (d, $J = 245.3$ Hz, 1C), 151.4, 133.8 (d, $J = 8.2$ Hz, 2C), 117.0 (d, $J = 21.6$ Hz, 2C), 81.1, 67.8, 64.8, 57.5, 17.7, 15.2

IR (CHCl₃): ν 3479, 3318, 3152, 2986, 2934, 1739, 1699, 1603, 1514, 1234, 1131 cm^{-1}

EMAR (ESI): m/z Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{FN}_2\text{O}_4$ [M^+]: 297.1251. Observado: 297.1249

Procedimiento General B:

Siguiendo el procedimiento general B, para la hidroxilación oxidativa de las *N*-hidroxiamidinas cíclicas, a una disolución del compuesto **137d-cis,trans** (65.0 mg, 0.2320 mmol) en diclorometano seco (2.3 mL) y enfriada a 0 °C, se añadió ácido *m*-cloroperbenzoico (44.0 mg, 0.2552 mmol) y la mezcla se dejó reaccionar durante 2 horas a temperatura ambiente. El crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice gruesa

pág. 192

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 29/06/2017 19:47:37

PEDRO DE ARMAS GONZALEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:25:25

FERNANDO GARCIA TELLADO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:27:02

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

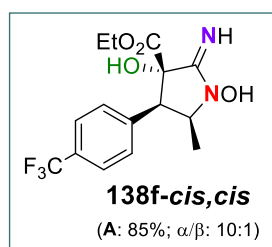
07/07/2017 18:09:57

(0.063-0.200 mm) eluyendo con mezclas de CH₂Cl₂/CH₃OH al 90:10 y 80:20 %_v, dando lugar al producto **138d-cis,trans** (67.3 mg) como una mezcla inseparable de dos diastereoisómeros (d.r. = 2.5:1) en forma de sólido amorfo con un rendimiento del 98%. La relación diastereomérica ha sido determinada por análisis de la ¹H RMN del crudo de reacción.

1,3-dihidroxi-2-imino-5-metil-4-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidina-3-carboxilato de etilo (138f-cis,cis).

Procedimiento General A:

Siguiendo el procedimiento general A, para la hidroxilación oxidativa de las *N*-hidroxiamidinas cíclicas, una disolución del compuesto **137f-cis,cis** (90.0 mg, 0.2726 mmol) en acetonitrilo (2.7 mL), bajo atmósfera de oxígeno (1 atm) fue irradiada con LED-azul durante 24 horas. El crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice gruesa (0.063-0.200 mm) eluyendo con mezclas de CH₂Cl₂/CH₃OH al 90:10 y 80:20 %_v, dando lugar al producto **138f-cis,cis** (80.2 mg) como una mezcla inseparable de dos diastereoisómeros (d.r. = 10:1) en forma de sólido amorfo con un rendimiento del 85%. La relación diastereomérica ha sido determinada por análisis de la ¹H RMN del crudo de reacción.



Fórmula molecular: C₁₅H₁₇F₃N₂O₄

¹H RMN (400MHz, MeOD) de la mezcla de diastereomérica (d.r. = 10:1). Señales del diastereoisómero mayoritario: δ 7.66 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.60 (brs, 1H), 4.51 (appquintet, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.08-3.95 (m, 2H), 3.91 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 1.25 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.00 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). Señales características del diastereoisómero minoritario: δ 4.38-4.34 (m, 3H), 3.48 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 1.51 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.05 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)

¹³C NMR (100MHz, MeOD) de la mezcla de diastereomérica (d.r. = 10:1). Señales del diastereoisómero mayoritario: δ 170.8, 152.1, 140.9, 132.6 (2C), 132.2 (q, *J* = 32.3

pág. 193

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 29/06/2017 19:47:37

PEDRO DE ARMAS GONZALEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:25:25

FERNANDO GARCIA TELLADO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:27:02

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

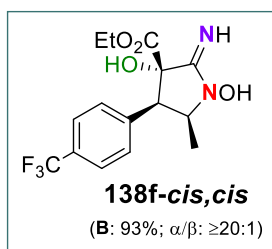
07/07/2017 18:09:57

Hz, 1C), 127.1 (q, $J = 3.8$ Hz, 2C), 126.4 (q, $J = 271.0$ Hz, 1C), 84.2, 65.3, 64.2, 57.2, 14.8, 14.7. Señales características del diastereoisómero minoritario: δ 131.0 (2C), 65.1, 64.6, 60.2, 18.1, 14.9

EMAR (ESI): m/z Calculado para $C_{15}H_{18}F_3N_2O_4$ [M^+]: 347.1219. Observado: 347.1217

Procedimiento General B:

Siguiendo el procedimiento general B, para la hidroxilación oxidativa de las *N*-hidroxiamidinas cíclicas, a una disolución del compuesto **137f-cis,cis** (71.0 mg, 0.2151 mmol) en diclorometano seco (2.2 mL) y enfriada a 0 °C, se añadió ácido *m*-cloroperbenzoico (41.0 mg, 0.2366 mmol) y la mezcla se dejó reaccionar durante 2 horas a temperatura ambiente. El crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice gruesa (0.063-0.200 mm) eluyendo con mezclas de CH_2Cl_2/CH_3OH al 90:10 y 80:20 v/v, dando lugar al producto **138f-cis,cis** (69.3 mg) como un único diastereoisómero (d.r. > 20:1) en forma de sólido amorfo con un rendimiento del 93%. La relación diastereomérica ha sido determinada por análisis de la 1H RMN del crudo de reacción.



Fórmula molecular: $C_{15}H_{17}F_3N_2O_4$

1H RMN (400MHz, MeOD): δ 7.66 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 4.52 (appquintet, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.08-3.95 (m, 2H), 3.91 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 1.25 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.00 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)

^{13}C NMR (100MHz, MeOD): δ 170.8, 152.4, 140.9, 132.6 (2C), 132.2 (q, $J = 32.6$ Hz, 1C), 127.1 (q, $J = 3.7$ Hz, 2C), 126.3 (q, $J = 271.5$ Hz, 1C), 84.2, 65.3, 64.2, 57.2, 14.8, 14.7

IR (Nujol): ν 3410, 3300, 3152, 1734, 1676, 1585, 1338, 1115, 1067 cm^{-1}

EMAR (ESI): m/z Calculado para $C_{15}H_{18}F_3N_2O_4$ [M^+]: 347.1219. Observado: 347.1219

1,3-dihidroxi-2-imino-5-metil-4-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidina-3-carboxilato de etilo (138f-cis,trans).

pág. 194

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

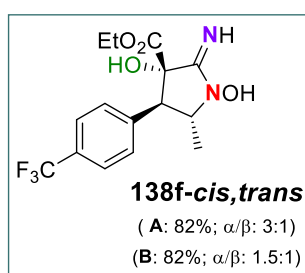
Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57

Procedimiento General A:

Siguiendo el procedimiento general A, para la hidroxilación oxidativa de las *N*-hidroxiamidinas cíclicas, una disolución del compuesto **137f-cis,trans** (103.0 mg, 0.3147 mmol) en acetonitrilo (3.1 mL), bajo atmósfera de oxígeno (1 atm) fue irradiada con LED-azul durante 24 horas. El crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice gruesa (0.063-0.200 mm) eluyendo con mezclas de CH₂Cl₂/CH₃OH al 90:10 y 80:20 v/v, dando lugar al producto **138f-cis,trans** (89.2 mg) como una mezcla inseparable de dos diastereoisómeros (d.r. = 3:1) en forma de sólido amorfo con un rendimiento del 82%. La relación diastereomérica ha sido determinada por análisis de la ¹H RMN del crudo de reacción.



Fórmula molecular: C₁₅H₁₇F₃N₂O₄

¹H RMN (400MHz, MeOD) de la mezcla de diastereomérica (d.r. = 3:1). Señales del diastereoisómero mayoritario: δ 7.70 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.54 (dq, *J* = 9.0, 6.4 Hz, 1H), 4.05-3.90 (m, 2H), 3.48 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 1.51 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.05 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). Señales características del diastereoisómero minoritario: δ 7.51 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.37 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.37-4.32 (m, 1H), 3.62 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 1.45 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.36 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)

¹³C NMR (100MHz, MeOD) de la mezcla de diastereomérica (d.r. = 3:1). Señales del diastereoisómero mayoritario: δ 170.6, 151.8, 140.1, 132.3 (q, *J* = 32.8 Hz, 1C), 131.0 (2C), 127.4 (q, *J* = 3.7 Hz, 2C), 126.4 (q, *J* = 271.3 Hz, 1C), 83.9, 64.6 (2C), 60.2, 18.0, 14.9. Señales características del diastereoisómero minoritario: δ 172.1, 151.3, 140.3, 132.7 (2C), 132.1 (q, *J* = 32.4 Hz, 1C), 127.0 (q, *J* = 3.8 Hz, 2C), 126.5 (q, *J* = 271.0 Hz, 1C), 81.2, 67.8, 64.9, 57.7, 17.8, 15.2

IR (CHCl₃): ν 3564, 3374, 2929, 2953, 1737, 1650, 1323, 1131, 1070 cm⁻¹

EMAR (ESI): m/z Calculado para C₁₅H₁₈F₃N₂O₄ [M⁺]: 347.1219. Observado: 347.1217

pág. 195

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 29/06/2017 19:47:37

PEDRO DE ARMAS GONZALEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:25:25

FERNANDO GARCIA TELLADO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:27:02

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

07/07/2017 18:09:57

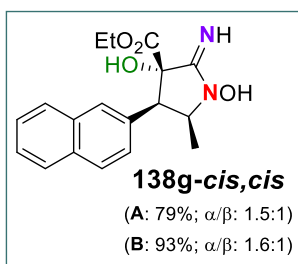
Procedimiento General B:

Siguiendo el procedimiento general B, para la hidroxilación oxidativa de las *N*-hidroxiamidinas cíclicas, a una disolución del compuesto **137f-cis,trans** (59.0 mg, 0.1787 mmol) en diclorometano seco (1.8 mL) y enfriada a 0 °C, se añadió ácido *m*-cloroperbenzoico (34.0 mg, 0.1966 mmol) y la mezcla se dejó reaccionar durante 2 horas a temperatura ambiente. El crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice gruesa (0.063-0.200 mm) eluyendo con mezclas de CH₂Cl₂/CH₃OH al 90:10 y 80:20 v/v, dando lugar al producto **138f-cis,trans** (50.5 mg) como una mezcla inseparable de dos diastereoisómeros (d.r. = 1.5:1) en forma de sólido amorfo con un rendimiento del 82%. La relación diastereomérica ha sido determinada por análisis de la ¹H RMN del crudo de reacción.

1,3-dihidroxi-2-imino-5-metil-4-(2-naftil)pirrolidina-3-carboxilato de etilo (138g-cis,cis).

Procedimiento General A:

Siguiendo el procedimiento general A, para la hidroxilación oxidativa de las *N*-hidroxiamidinas cíclicas, una disolución del compuesto **137g-cis,cis** (70.0 mg, 0.2242 mmol) en acetonitrilo (2.2 mL), bajo atmósfera de oxígeno (1 atm) fue irradiada con LED-azul durante 24 horas. El crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice gruesa (0.063-0.200 mm) eluyendo con mezclas de CH₂Cl₂/CH₃OH al 90:10 y 80:20 v/v, dando lugar al producto **138g-cis,cis** (58.2 mg) como una mezcla inseparable de dos diastereoisómeros (d.r. = 1.5:1) en forma de sólido amorfo con un rendimiento del 79%. La relación diastereomérica ha sido determinada por análisis de la ¹H RMN del crudo de reacción.



Fórmula molecular: C₁₈H₂₀N₂O₄

¹H RMN (400MHz, MeOD) de la mezcla de diastereomérica (d.r. = 1.5:1). Señales del diastereoisómero mayoritario: δ 7.89-7.82 (m, 5H), 7.54-7.48 (m, 2H), 4.66 (dq, $J = 9.0, 6.4$ Hz, 1H), 3.98-3.85 (m, 2H), 3.55 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 1.55 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.98 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). Señales del diastereoisómero minoritario: δ 7.89-7.82 (m, 2H), 7.68 (brs, 1H), 7.54-7.48 (m, 3H), 7.27 (dd, $J = 8.6, 1.8$ Hz, 1H), 4.59-4.52 (m, 1H), 3.98-3.85 (m, 3H), 1.28 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.86 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)

¹³C NMR (100MHz, MeOD) de la mezcla de diastereomérica (d.r. = 1.5:1). Señales del diastereoisómero mayoritario: δ 170.8, 152.2, 135.6, 135.4, 132.8, 130.2, 129.7, 129.5, 129.0, 128.4, 128.3, 128.2, 84.1, 64.8, 64.4, 60.9, 18.2, 14.9. Señales del diastereoisómero minoritario: δ 171.1, 152.2, 135.3, 135.2, 133.7, 131.3, 129.7 (2C), 129.4, 129.3, 128.3 (2C), 84.4, 65.6, 64.0, 57.7, 14.9, 14.6

IR (Nujol): ν 3398, 3294, 3152, 1737, 1676, 1581, 1299, 1266, 1067 cm^{-1}

EMAR (ESI): m/z Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4$ [M^+]: 329.1501. Observado: 329.1503

Procedimiento General B:

Siguiendo el procedimiento general B, para la hidroxilación oxidativa de las *N*-hidroxiamidinas cíclicas, a una disolución del compuesto **137g-cis,cis** (86.0 mg, 0.2755 mmol) en diclorometano seco (2.7 mL) y enfriada a 0 °C, se añadió ácido *m*-cloroperbenzoico (52.0 mg, 0.3030 mmol) y la mezcla se dejó reaccionar durante 2 horas a temperatura ambiente. El crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice gruesa (0.063-0.200 mm) eluyendo con mezclas de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ al 90:10 y 80:20 v/v , dando lugar al producto **138g-cis,cis** (84.2 mg) como una mezcla inseparable de dos diastereoisómeros (d.r. = 1.5:1) en forma de sólido amorfo con un rendimiento del 93%. La relación diastereomérica ha sido determinada por análisis de la ¹H RMN del crudo de reacción.

1,3-dihidroxi-2-imino-5-metil-4-(2-naftil)pirrolidina-3-carboxilato de etilo (138g-cis,trans).

Procedimiento General A:

Siguiendo el procedimiento general A, para la obtención de los óxidos de las *N*-hidroxiamidinas cíclicas, una disolución del compuesto **137g-cis,trans** (55.0 mg, 0.1762 mmol) en acetonitrilo (1.8 mL), bajo atmósfera de oxígeno (1 atm) fue irradiada con LED-azul durante 24 horas. El crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice gruesa (0.063-0.200 mm) eluyendo con mezclas de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ al 90:10 y 80:20 v/v , dando

pág. 197

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

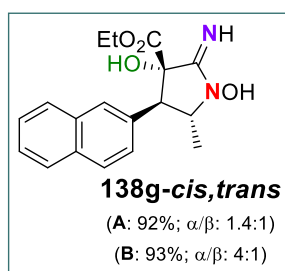
Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57

lugar al producto **138g-cis,trans** (53.47mg) como una mezcla inseparable de dos diastereoisómeros (d.r. = 1.4:1) en forma de sólido amorfo con un rendimiento del 92 %. La relación diastereomérica ha sido determinada por análisis de la ¹H RMN del crudo de reacción.

Procedimiento General B:

Siguiendo el procedimiento general B, para la obtención de los óxidos de las *N*-hidroxiamidinas cíclicas, a una disolución del compuesto **137g-cis,trans** (72.0 mg, 0.2306 mmol) en diclorometano seco (2.3 mL) y enfriada a 0 °C, se añadió ácido *m*-cloroperbenzoico (44.0 mg, 0.2537 mmol) y la mezcla se dejó reaccionar durante 2 horas a temperatura ambiente. El crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice gruesa (0.063-0.200 mm) eluyendo con mezclas de CH₂Cl₂/CH₃OH al 90:10 y 80:20 ^{v/v}, dando lugar al producto **138g-cis,trans** (70.4 mg) como una mezcla inseparable de dos diastereoisómeros (d.r. = 4:1) en forma de sólido amorfo con un rendimiento del 93%. La relación diastereomérica ha sido determinada por análisis de la ¹H RMN del crudo de reacción.



Fórmula molecular: C₁₈H₂₀N₂O₄

¹H RMN (400MHz, MeOD) de la mezcla de diastereomérica (d.r. = 4:1). Señales del diastereoisómero mayoritario: δ 7.87-7.83 (m, 5H), 7.53-7.48 (m, 2H), 4.66 (dq, *J* = 8.8, 6.4 Hz, 1H), 3.96-3.84 (m, 2H), 3.55 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 1.54 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.96 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). Señales características del diastereoisómero minoritario: δ 7.79 (brs, 1H), 7.53-7.48 (m, 5H), 7.41 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.48-4.42 (m, 1H), 4.38 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.68 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 1.48 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.37 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)

¹³C NMR (100MHz, MeOD) de la mezcla de diastereomérica (d.r. = 4:1). Señales del diastereoisómero mayoritario: δ 170.8, 152.0, 135.5, 135.3, 132.8, 130.2, 129.7, 129.5, 129.0, 128.3, 128.2 (2C), 84.1, 64.8, 64.4, 60.8, 18.2, 14.9. Señales características del

pág. 198

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57

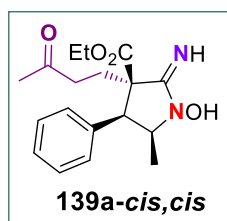
diastereoisómero minoritario: δ 172.4, 151.6, 133.2, 131.2, 129.8, 129.4, 128.1, 81.5, 67.8, 64.8, 58.4, 17.9, 15.2

IR (CHCl₃): ν 3318, 3152, 2929, 2858, 1737, 1699, 1600, 1259, 1136 cm⁻¹

EMAR (ESI): m/z Calculado para C₁₈H₂₁N₂O₄ [M⁺]: 329.1501. Observado: 329.1499

4-fenil-1-hidroxi-2-imino-5-metil-(3-oxobutil)pirrolidina-3-carboxilato de etilo (149a-cis,cis).

Siguiendo el procedimiento general para la C-alkilación de las N-hidroxiimidinas cíclicas, a una disolución del compuesto **137a-cis,cis** (70.0 mg, 0.2670 mmol) en acetonitrilo (2.7 mL) se adicionó metil vinil cetona (43 μ L, 0.5340 mmol) y la mezcla se dejó reaccionar bajo atmósfera de argón (1 atm), en ausencia de luz y a temperatura ambiente durante 2 horas. El crudo fue purificado en gel de sílice gruesa (0.063-0.200 mm) eluyendo con CH₂Cl₂/CH₃OH al 10%, dando lugar al compuesto **149a-cis,cis** (80.2 mg) como un único diastereoisómero (d.r. > 20:1) en forma de espuma, con un rendimiento del 90%.



Fórmula molecular: C₁₈H₂₄N₂O₄

¹H RMN (400MHz, CDCl₃): δ 7.24-7.22 (m, 3H), 6.99-6.97 (m, 2H), 5.86 (brs, 1H), 4.38 (appquintet, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.72 (appdq, *J* = 7.2, 1.6 Hz, 2H), 3.44 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 2.84 (ddd, *J* = 17.5, 10.2, 5.5 Hz, 1H), 2.48-2.27 (m, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.02 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.69 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ 206.6, 171.2, 147.6, 137.1, 128.8 (4C), 128.2, 63.3, 61.8, 58.2, 53.6, 39.2, 30.9, 30.4, 13.5 (2C)

IR (CHCl₃): 3464, 3355, 2967, 2929, 2853, 1721, 1666, 1259, 1093 cm⁻¹

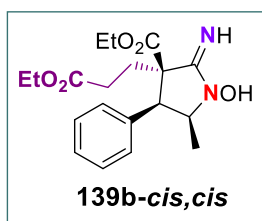
EMAR (ESI): m/z Calculado para C₁₈H₂₄N₂O₄Na [M+Na]: 355.1634. Observado: 355.1638

AE: Calculado para C₁₈H₂₄N₂O₄: C 65.04, H 7.28, N 8.43. Observado: C 65.20, H 7.24, N 8.26

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57

3-(3-etoxi-3-oxopropil)-4-fenil-1-hidroxi-2-imino-5-metilpirrolidina-3-carboxilato de etilo (149b-cis,cis).

Siguiendo el procedimiento general para la C-alkilación de las N-hidroxiimidinas cíclicas, a una disolución del compuesto **137a-cis,cis** (71.0 mg, 0.2708 mmol) en acetonitrilo (2.7 mL) se adicionó etil acrilato (354 μ L, 3.249 mmol) y la mezcla se dejó reaccionar bajo atmósfera de argón (1 atm), en ausencia de luz y a temperatura ambiente durante 16 horas. El crudo fue purificado en gel de sílice gruesa (0.063-0.200 mm) eluyendo con CH₂Cl₂/CH₃OH al 10%, dando lugar al compuesto **149b-cis,cis** (77.5 mg) como un único diastereoisómero (d.r. > 20:1) en forma de espuma, con un rendimiento del 79%.



Fórmula molecular: C₁₉H₂₆N₂O₅

¹H RMN (400MHz, CDCl₃): δ 7.22-7.21 (m, 3H), 6.98-6.97 (m, 2H), 5.73 (brs, 1H), 4.37 (appquintet, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.11 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.71 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.43 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.71-2.62 (m, 1H), 2.46-2.26 (m, 3H), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.02 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.68 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ 172.2, 170.9, 147.0, 137.0, 128.8 (2C), 128.7 (2C), 128.2, 63.2, 61.8, 61.2, 58.4, 53.4, 32.1, 30.5, 14.5, 13.5, 13.4

IR (CHCl₃): 3469, 3355, 2964, 1730, 1666, 1259, 1089 cm⁻¹

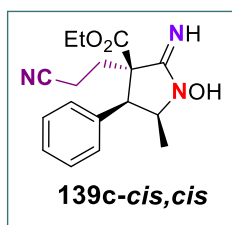
EMAR (ESI): m/z Calculado para C₁₉H₂₆N₂O₅Na [M+Na]: 385.1739. Observado: 385.1733

AE: Calculado para C₁₉H₂₆N₂O₅: C 62.97, H 7.23, N 7.73. Observado: C 63.02, H 7.33, N 7.88

3-(2-cianoetil)4-fenil-1-hidroxi-2-imino-5-metilpirrolidina-3-carboxilato de etilo (139c-cis,cis).

Siguiendo el procedimiento general para la C-alkilación de las N-hidroxiimidinas cíclicas, a una disolución del compuesto **137a-cis,cis** (64.0 mg, 0.2442

mmol) en acetonitrilo (2.4 mL) se adicionó acrílico nitrilo (193 μ L, 2.929 mmol) y la mezcla se dejó reaccionar bajo atmósfera de argón (1 atm), en ausencia de luz y a temperatura ambiente durante 48 horas. El crudo fue purificado en gel de sílice gruesa (0.063-0.200 mm) eluyendo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ al 10%, dando lugar al compuesto **139c-cis,cis** (42.7 mg) como un único diastereoisómero (d.r. > 20:1) en forma de espuma, con un rendimiento del 56%.



Formula molecular: $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$

^1H RMN (400MHz, CDCl_3): δ 7.24-7.23 (m, 3H), 6.99-6.97 (m, 2H), 5.92 (brs, 1H), 4.35 (appquintet, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.78 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.43 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 2.77-2.67 (m, 1H), 2.54-2.44 (m, 2H), 2.40-2.33 (m, 1H), 1.03 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.72 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ 170.0, 146.2, 136.1, 128.9 (2C), 128.8 (2C), 128.5, 118.3, 63.3, 62.3, 58.2, 53.2, 32.4, 14.2, 13.4, 13.3

IR (CHCl_3): 3455, 3346, 2966, 2251, 1729, 1664, 1261, 1088 cm^{-1}

EMAR (ESI): m/z Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{Na}$ [M+Na]: 338.1481. Observado: 338.1489

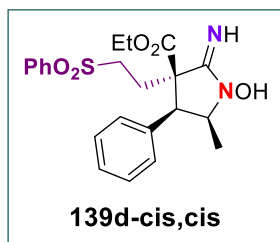
AE: Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$: C 64.74, H 6.71, N 13.32. Observado: C 64.68, H 6.91, N 13.23

4-fenil-3-(2-(fenilsulfonil)etil)-1-hidroxi-2-imino-5-metilpirrolidina-3-carboxilato de etilo (**139d-cis,cis**)

Siguiendo el procedimiento general para la C-alkilación de las N-hidroxiimidinas cíclicas, a una disolución del compuesto **137a-cis,cis** (70.0 mg, 0.2670 mmol) en acetonitrilo (2.7 mL) se adicionó vinil sulfona (90 mg, 0.5341 mmol) y la mezcla se dejó reaccionar bajo atmósfera de argón (1 atm), en ausencia de luz y a temperatura ambiente durante 2 horas. El crudo fue purificado en gel de sílice gruesa (0.063-0.200 mm) eluyendo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ al 10%, dando lugar al compuesto **139d-**

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57

cis,cis (93.1 mg) como un único diastereoisómero (d.r. > 20:1) en forma de espuma, con un rendimiento del 81%.



Fórmula molecular: C₂₂H₂₆N₂O₅S

¹H RMN (400MHz, CDCl₃): δ 7.86 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.66 (appt, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.56 (appt, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.20-7.19 (m, 3H), 6.95-6.92 (m, 2H), 5.78 (brs, 1H), 4.26 (appquintet, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.67 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.46 (td, *J* = 13.1, 5.3 Hz, 1H), 3.39 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 2.98 (td, *J* = 13.1, 3.5 Hz, 1H), 2.53 (td, *J* = 13.0, 3.5 Hz, 1H), 2.38 (td, *J* = 13.0, 5.2 Hz, 1H), 0.98 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.65 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ 170.3, 146.3, 138.9, 136.4, 134.5, 129.9 (2C), 128.8 (4C), 128.4, 128.3 (2C), 63.4, 62.2, 57.9, 53.0, 52.6, 29.7, 13.5, 13.4

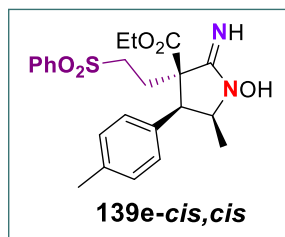
IR (CHCl₃): 3464, 3351, 2967, 1728, 1666, 1262, 1089 cm⁻¹

EMAR (ESI): m/z Calculado para C₂₂H₂₇N₂O₅S [M⁺]: 431.1641. Observado: 431.1644

AE: Calculado para C₂₂H₂₆N₂O₅S: C 61.38, H 6.09, N 6.51, S 7.45. Observado: C 61.24, H 6.31, N 6.78, S 7.50

3-(2-(fenilsulfonil)etil)-1-hidroxi-2-imino-5-metil-4-(p-toluil)pirrolidina-3-carboxilato de etilo (139e-cis,cis).

Siguiendo el procedimiento general para la C-alkilación de las N-hidroxiimidinas cíclicas, a una disolución del compuesto **137b-cis,cis** (70.0 mg, 0.2535 mmol) en acetonitrilo (2.5 mL) se adicionó vinil sulfona (85.0 mg, 0.5070 mmol) y la mezcla se dejó reaccionar bajo atmósfera de argón (1 atm), en ausencia de luz y a temperatura ambiente durante 2 horas. El crudo fue purificado en gel de sílice gruesa (0.063-0.200 mm) eluyendo con CH₂Cl₂/CH₃OH al 10%, dando lugar al compuesto **139e-cis,cis** (79.2 mg) como un único diastereoisómero (d.r. > 20:1) en forma de sólido, con un rendimiento del 70%.



Fórmula molecular: C₂₃H₂₈N₂O₅S

Punto de fusión: 189-190 °C

¹H RMN (400MHz, CDCl₃): δ 7.88 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.68 (appt, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.58 (appt, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.02 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.74 (brs, 1H), 4.26 (appquintet, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.74-3.68 (m, 2H), 3.46 (td, *J* = 13.1, 5.2 Hz, 1H), 3.37 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 2.99 (td, *J* = 13.0, 3.5 Hz, 1H), 2.55 (td, *J* = 13.0, 3.2 Hz, 1H), 2.38 (td, *J* = 13.0, 5.1 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.00 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.72 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ 170.3, 146.4, 138.9, 138.2, 134.5, 133.1, 129.9 (2C), 129.4 (2C), 128.8 (2C), 128.4 (2C), 63.4, 62.2, 58.1, 52.7, 52.6, 29.6, 21.3, 13.5, 13.4

IR (CHCl₃): 3460, 3351, 2986, 2940, 1728, 1667, 1271, 1167, 1153, 1086, 1075 cm⁻¹

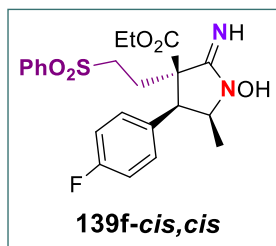
EMAR (ESI): m/z Calculado para C₂₃H₂₈N₂O₅SNa [M+Na]: 467.1617. Observado: 467.1618

AE: Calculado para C₂₃H₂₈N₂O₅S: C 62.14, H 6.35, N 6.30, S 7.21. Observado: C 61.94, H 6.32, N 6.11, S 7.55

3-(2-(fenilsulfonil)etil)-4-(4-fluorofenil)-1-hidroxi-2-imino-5-metilpirrolidina-3-carboxilato de etilo (139f-cis,cis).

Siguiendo el procedimiento general para la C-alkilación de las N-hidroxiimidinas cíclicas, a una disolución del compuesto **137d-cis,cis** (88.0 mg, 0.3142 mmol) en acetonitrilo (3.1 mL) se adicionó vinil sulfona (106.0 mg, 0.6284 mmol) y la mezcla se dejó reaccionar bajo atmósfera de argón (1 atm), en ausencia de luz y a temperatura ambiente durante 2 horas. El crudo fue purificado en gel de sílice gruesa (0.063-0.200 mm) eluyendo con CH₂Cl₂/CH₃OH al 10%, dando lugar al compuesto **139f-cis,cis** (100.2 mg) como un único diastereoisómero (d.r. > 20:1) en forma de sólido, con un rendimiento del 71%.

Identificador del documento: 971862		Código de verificación: fPi9y2Kr
Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 29/06/2017 19:47:37	
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25	
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02	
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57	



Fórmula molecular: C₂₂H₂₅FN₂O₅S

Punto de fusión: 192-193 °C

¹H RMN (400MHz, CDCl₃): δ 7.88 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.69 (appt, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.59 (appt, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.95-6.93 (m, 4H), 5.76 (brs, 1H), 4.28 (appquintet, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.74 (appdq, *J* = 7.1, 1.8 Hz, 2H), 3.50-3.42 (m, 2H), 2.98 (td, *J* = 13.0, 3.6 Hz, 1H), 2.57 (td, *J* = 13.0, 3.6 Hz, 1H), 2.40 (td, *J* = 13.0, 5.2 Hz, 1H), 1.00 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.76 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ 170.1, 162.7 (d, *J* = 247.8 Hz, 1C), 146.0, 138.9, 134.5, 132.2 (d, *J* = 3.4 Hz, 1C), 130.5 (d, *J* = 7.9 Hz, 2C), 129.9 (2C), 128.3 (2C), 115.8 (d, *J* = 21.4 Hz, 2C), 63.3, 62.4, 58.1, 52.6, 52.3, 29.6, 13.6, 13.3

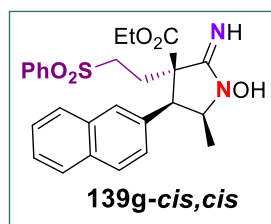
IR (CHCl₃): 3462, 3350, 2991, 2941, 1729, 1664, 1512, 1272, 1164, 1087 cm⁻¹

EMAR (ESI): m/z Calculado para C₂₂H₂₆FN₂O₅S [M⁺]: 449.1546. Observado: 449.1542

AE: Calculado para C₂₂H₂₅FN₂O₅S: C 58.92, H 5.62, N 6.25, S 7.15. Observado: C 58.92, H 5.82, N 6.24, S 7.43

3-(2-(fenilsulfonil)etil)-1-hidroxi-2-imino-5-metil-4-(2-naftil)pirrolidina-3-carboxilato de etilo (139g-cis,cis).

Seguendo el procedimiento general para la C-alkilación de las N-hidroxiimidinas cíclicas, a una disolución del compuesto **137g-cis,cis** (66.0 mg, 0.2114 mmol) en acetonitrilo (2.1 mL) se adicionó vinil sulfona (71.0 mg, 0.4228 mmol) y la mezcla se dejó reaccionar bajo atmósfera de argón (1 atm), en ausencia de luz y a temperatura ambiente durante 2 horas. El crudo fue purificado en gel de sílice gruesa (0.063-0.200 mm) eluyendo con CH₂Cl₂/CH₃OH al 10%, dando lugar al compuesto **139g-cis,cis** (82.4 mg) como un único diastereoisómero (d.r. > 20:1) en forma de sólido, con un rendimiento del 81%.



Fórmula molecular: C₂₆H₂₈N₂O₅S

Punto de fusión: 132-133 °C

¹H RMN (400MHz, CDCl₃): δ 7.90 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.77-7.67 (m, 4H), 7.59 (appt, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.48-7.43 (m, 3H), 7.06 (dd, *J* = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 5.80 (brs, 1H), 4.36 (appquintet, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.64-3.47 (m, 4H), 3.03 (td, *J* = 13.1, 3.5 Hz, 1H), 2.66-2.59 (m, 1H), 2.46 (td, *J* = 13.0, 5.2 Hz, 1H), 1.04 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.50 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ 170.2, 146.3, 138.9, 134.5, 133.8, 133.3, 133.1, 129.9 (2C), 128.6, 128.4 (2C), 128.2, 128.1, 127.9, 126.9, 126.6, 126.3, 63.5, 62.2, 58.2, 53.2, 52.6, 29.8, 13.4, 13.3

IR (CHCl₃): 3461, 3350, 3062, 2986, 2940, 1728, 1666, 1271, 1152, 1087, 1073 cm⁻¹

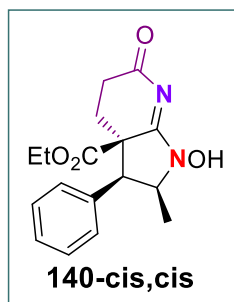
EMAR (ESI): m/z Calculado para C₂₆H₂₈N₂O₅SNa [M+Na]: 503.1617. Observado: 503.1615

AE: Calculado para C₂₆H₂₈N₂O₅S: C 64.98, H 5.87, N 5.83, S 6.67. Observado: C 64.89, H 6.13, N 5.96, S 6.35

4-fenil-1-hidroxi-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-5-metil-6'-oxo[2,3]piridinpirrolidina-3-carboxilato de etilo (140-cis,cis)

Siguiendo el procedimiento general para la C-alkilación de las N-hidroxiimidinas cíclicas, a una disolución del compuesto **137a-cis,cis** (71.0 mg, 0.2708 mmol) en acetonitrilo (2.7 mL) se adicionó 2,2,2-trifluoroetil acrilato (69 μL, 0.5417 mmol) y la mezcla se dejó reaccionar bajo atmósfera de argón (1 atm), en ausencia de luz y a temperatura ambiente durante 4 horas. El crudo fue purificado en gel de sílice gruesa (0.063-0.200 mm) eluyendo con CH₂Cl₂/CH₃OH al 5 y 10%, dando lugar al compuesto **140-cis,cis** (80.2 mg) como un único diastereoisómero (d.r. > 20:1) en forma de sólido cristalino, con un rendimiento del 94%.

Identificador del documento: 971862		Código de verificación: fPi9y2Kr
Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 29/06/2017 19:47:37	
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25	
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02	
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57	



Fórmula molecular: C₁₇H₂₀N₂O₄

Punto de fusión: 233-234 °C

¹H RMN (400MHz, CDCl₃): δ 7.34-7.33 (m, 3H), 7.19-7.16 (m, 2H), 4.45-4.37 (m, 1H), 4.21 (appdq, *J* = 10.9, 7.1 Hz, 1H), 4.08 (appdq, *J* = 10.7, 7.2 Hz, 1H), 3.75 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 2.65-2.60 (m, 2H), 2.40 (ddd, *J* = 19.0, 13.3, 5.7 Hz, 1H), 1.88 (td, *J* = 13.0, 4.9 Hz, 1H), 1.64 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.16 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)

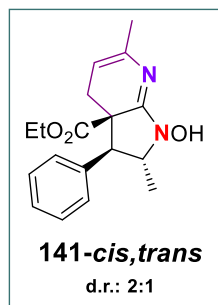
¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ 169.7, 168.9, 140.0, 133.0, 130.4 (2C), 128.9 (3C), 70.9, 62.9, 55.5, 53.5, 30.2, 29.6, 15.5, 14.1

IR (CHCl₃): 3346, 2962, 1728, 1707, 1264, 1181 cm⁻¹

EMAR (ESI): m/z Calculado para C₁₇H₂₀N₂O₄Na [M+Na]: 339.1321. Observado: 339.1318

4-fenil-1-hidroxi-5,6'-dimetil-1',2',3',4'-tetrahidro[2,3]piridinopirrolidina-3-carboxilato de etilo (141-cis,trans)

Siguiendo el procedimiento general para la C-alkilación de las N-hidroxiimidinas cíclicas, a una disolución del compuesto **137a-cis,trans** (90.0 mg, 0.3433 mmol) en acetonitrilo (3.4 mL) se adicionó metil vinil cetona (334 μL, 4.1201 mmol) y la mezcla se dejó reaccionar bajo atmósfera de argón (1 atm), en ausencia de luz y a temperatura ambiente durante 16 horas. El crudo fue purificado en gel de sílice gruesa (0.063-0.200 mm) eluyendo con CH₂Cl₂/CH₃OH al 5 y 10%, dando lugar al compuesto **141-cis,trans** (55.0 mg) como una mezcla de diastereoisómeros (d.r. > 2:1) en forma de aceite, con un rendimiento del 51%.



Fórmula molecular: C₁₈H₂₂N₂O₃

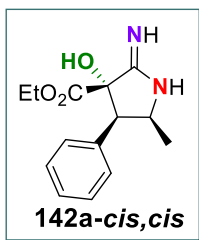
¹H RMN (400MHz, CDCl₃) de la mezcla de diastereomérica (d.r. = 2:1). *Señales características del diastereoisómero mayoritario:* δ, 4.67-4.59 (m, 1H), 4.51 (brd, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.89-3.80 (m, 2H), 3.11 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.08 (dd, *J* = 15.8, 6.7 Hz, 1H), 2.23 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 1.89 (s, 3H), 1.45 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.98 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). *Señales características del diastereoisómero minoritario:* 4.39 (brd, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.28-4.16 (m, 3H), 3.40 (s, 1H), 2.28 (dd, *J* = 16.4, 6.7 Hz, 1H), 1.86 (s, 3H), 1.54 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) de la mezcla de diastereomérica (d.r. = 2:1). *Señales características del diastereoisómero mayoritario:* δ 169.2, 96.7, 65.2, 62.0, 59.1, 54.7, 30.7, 19.2, 16.7, 14.1. *Señales del diastereoisómero minoritario:* δ 173.6, 96.5, 71.6, 62.4, 53.2, 53.1, 27.7, 19.0, 18.5, 14.4

EMAR (ESI): m/z Calculado para C₁₈H₂₂N₂O₃ [M+Na]: 337.1528. Observado: 337.1530

4-fenil-3-hidroxi-2-imino-5-metilpirrolidina-3-carboxilato de etilo (142a-cis,cis).

Siguiendo el procedimiento general para la reducción del grupo N-O en las *N*-hidroxiamidinas, a una disolución de **138a-cis,cis** (20.0 mg, 0.0719 mmol) en MeOH/H₂O (1:1) (1.0 mL) se adicionó NaOAc (71.0 mg, 0.8628 mmol). A continuación, se añadió gota a gota una disolución de TiCl₃ al 20% en HCl acuoso al 2% (24.2 mg, 0.1582 mmol) y se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante aproximadamente 4 horas. La mezcla resultante se concentró a presión reducida y del crudo fue purificado por cromatografía de exclusión molecular eluyendo con mezclas de CH₂Cl₂/CH₃OH al 10%, dando lugar al producto **142a-cis,cis** (17.2 mg) en forma de aceite con un rendimiento del 91%



Fórmula molecular: C₁₄H₁₈N₂O₃

¹H RMN (400MHz, CDCl₃): δ 7.34-7.32 (m, 3H), 7.16-7.14 (m, 2H), 4.57-4.50 (m, 1H), 4.09-3.94 (m, 2H), 3.82 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.17 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.99 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)

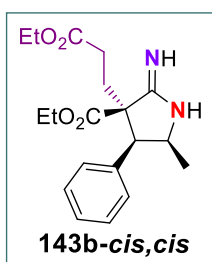
¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ 170.4, 170.0, 135.2, 131.9 (2C), 130.4 (2C), 130.3, 85.6, 64.4, 59.9, 59.0, 17.2, 14.7

IR (CHCl₃): 3409, 3033, 2985, 1738, 1704, 1261, 1095 cm⁻¹

EMAR (ESI): m/z Calculado para C₁₄H₁₉N₂O₃ [M⁺]: 263.1396. Observado: 263.1398

3-(3-etoxi-3-oxopropil)-4-fenil-2-imino-5-metilpirrolidina-3-carboxilato de etilo (143b-cis,cis).

Siguiendo el procedimiento general para la reducción del grupo N-O en las *N*-hidroxiamidinas, a una disolución de **139b-cis,cis** (50.0 mg, 0.1381 mmol) en MeOH/H₂O (1:1) (2.0 mL) se adicionó NaOAc (185.9 mg, 1.6572 mmol). A continuación se añadió gota a gota 4 mL de una disolución de TiCl₃ al 20% en HCl acuoso al 2% (72.4mg, 0.4695 mmol) y se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante aproximadamente 4 horas. La mezcla resultante se concentró a presión reducida y del crudo fue purificado por cromatografía de exclusión molecular eluyendo con mezclas de CH₂Cl₂/CH₃OH al 10%, dando lugar al producto **143b-cis,cis** (40.5 mg) en forma de aceite con un rendimiento del 85%



Fórmula molecular: C₁₉H₂₆N₂O₄

¹H RMN (400MHz, CDCl₃): δ 7.76 (brs, 1H), 7.29-7.28 (m, 3H), 6.97-6.94 (m, 2H), 4.49-4.43 (m, 1H), 4.15 (qd, *J* = 7.1, 1.9 Hz, 2H), 3.89-3.82 (m, 1H), 3.79-3.71(m, 1H), 3.47 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 2.57-2.35 (m, 4H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). 0.97 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.68 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ 171.5, 170.1, 169.6, 135.8, 129.0 (2C), 128.4, 128.3 (2C), 62.4, 61.4, 61.0, 56.0, 55.9, 31.6, 29.9, 16.0, 14.3, 13.3

IR (CHCl₃): 3409, 3019, 2981, 1732, 1684, 1230, 1191 cm⁻¹

EMAR (ESI): m/z Calculado para C₁₉H₂₆N₂O₄ [M⁺]: 347.1971. Observado: 347.1972

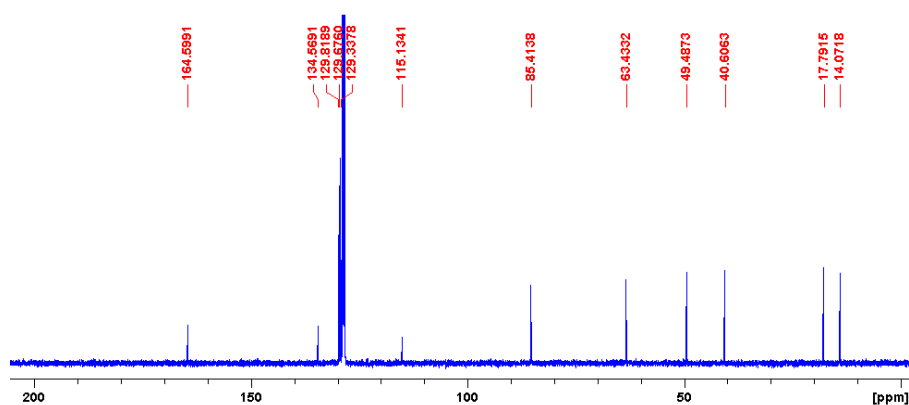
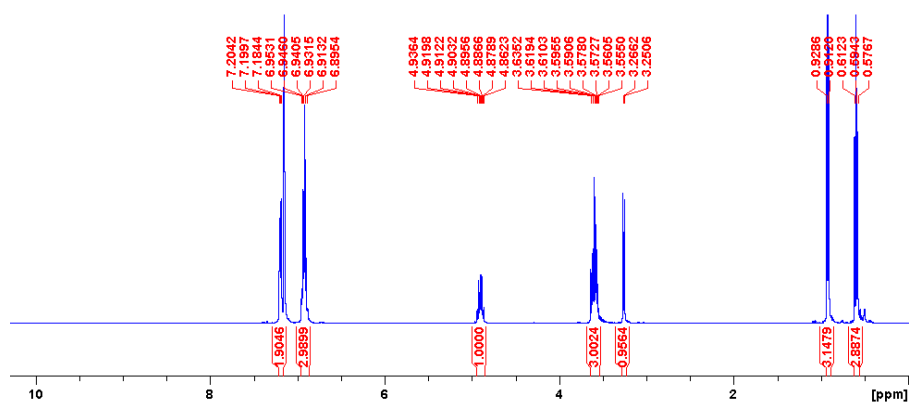
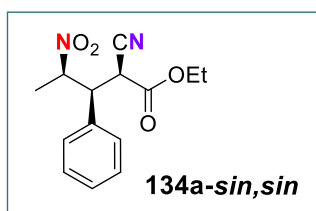
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57

6.2.6. Apéndice de Espectros.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPI9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 29/06/2017 19:47:37

PEDRO DE ARMAS GONZALEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

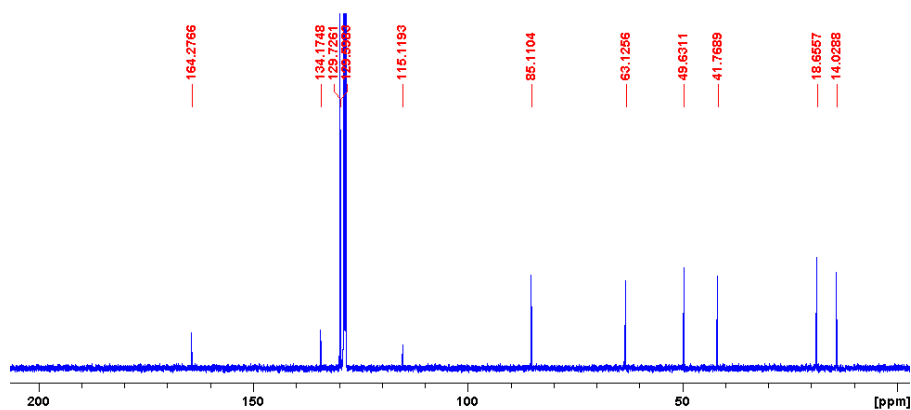
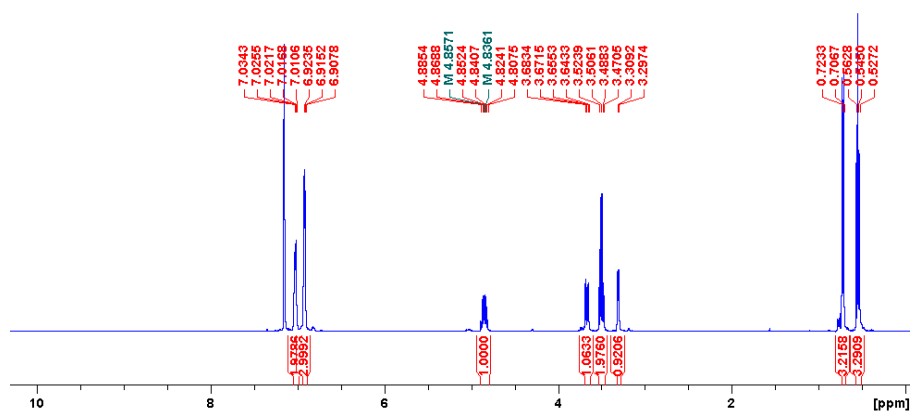
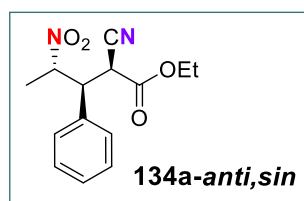
29/06/2017 21:25:25

FERNANDO GARCIA TELLADO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:27:02

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

07/07/2017 18:09:57



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 29/06/2017 19:47:37

PEDRO DE ARMAS GONZALEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

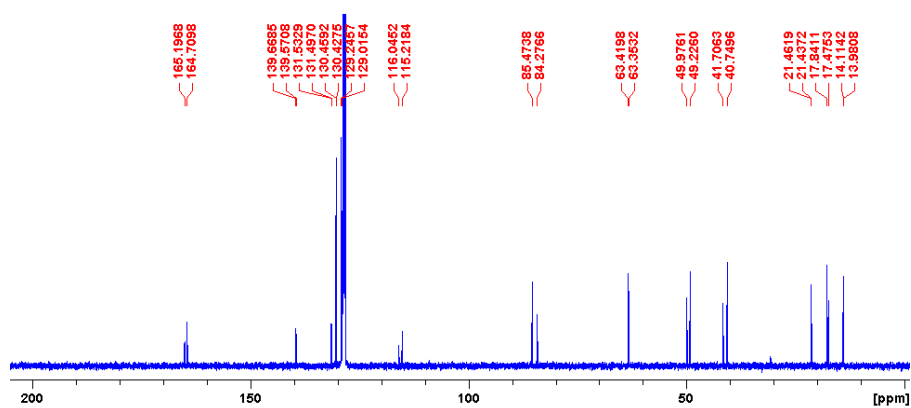
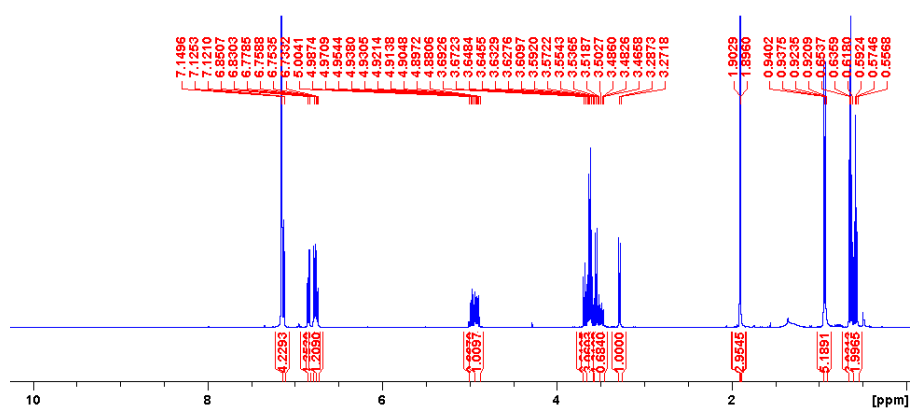
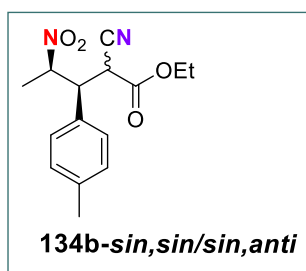
29/06/2017 21:25:25

FERNANDO GARCIA TELLADO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:27:02

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

07/07/2017 18:09:57



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 29/06/2017 19:47:37

PEDRO DE ARMAS GONZALEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

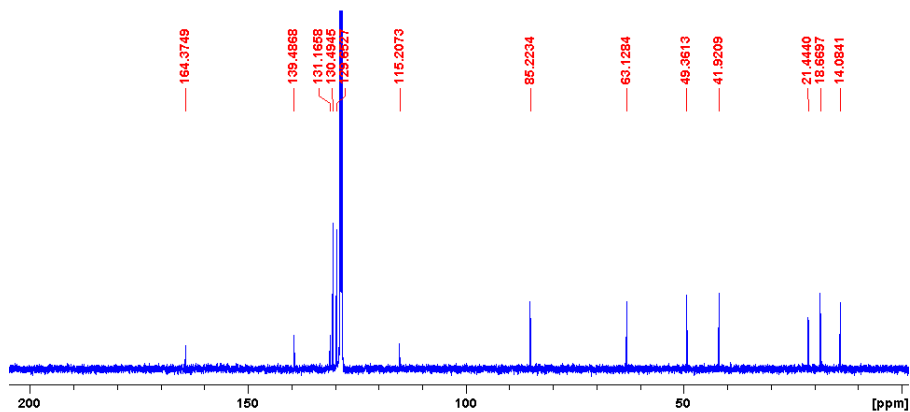
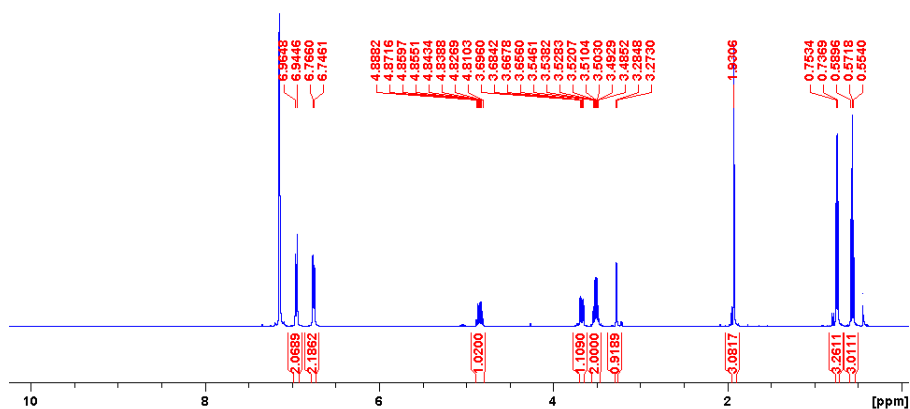
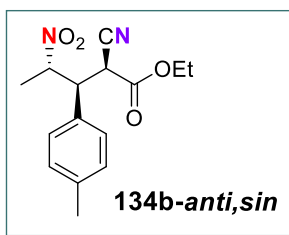
29/06/2017 21:25:25

FERNANDO GARCIA TELLADO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:27:02

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

07/07/2017 18:09:57



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 29/06/2017 19:47:37

PEDRO DE ARMAS GONZALEZ
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

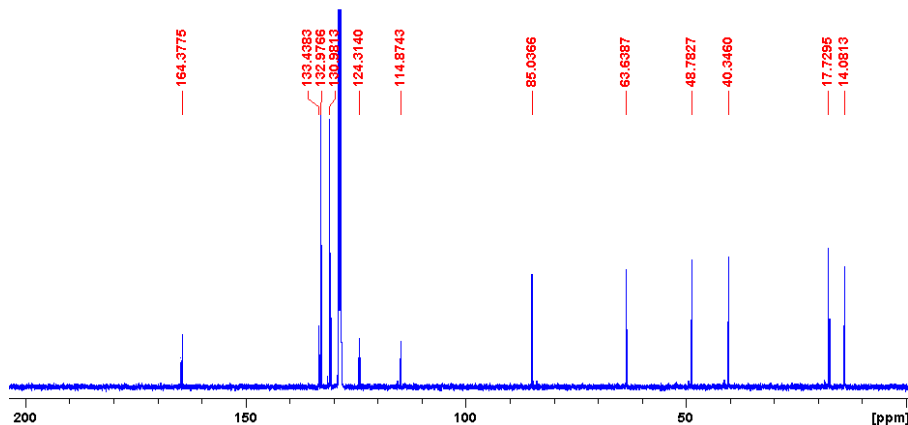
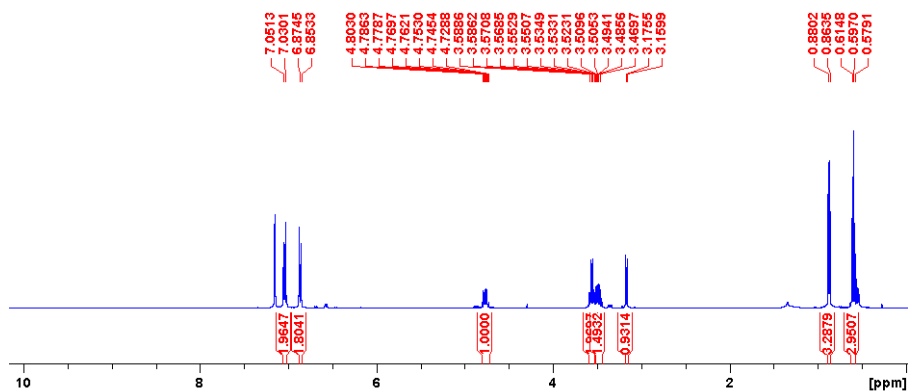
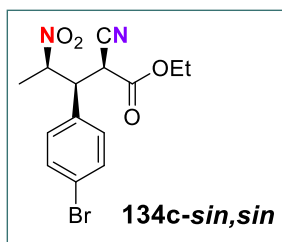
29/06/2017 21:25:25

FERNANDO GARCIA TELLADO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:27:02

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

07/07/2017 18:09:57



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 29/06/2017 19:47:37

PEDRO DE ARMAS GONZALEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

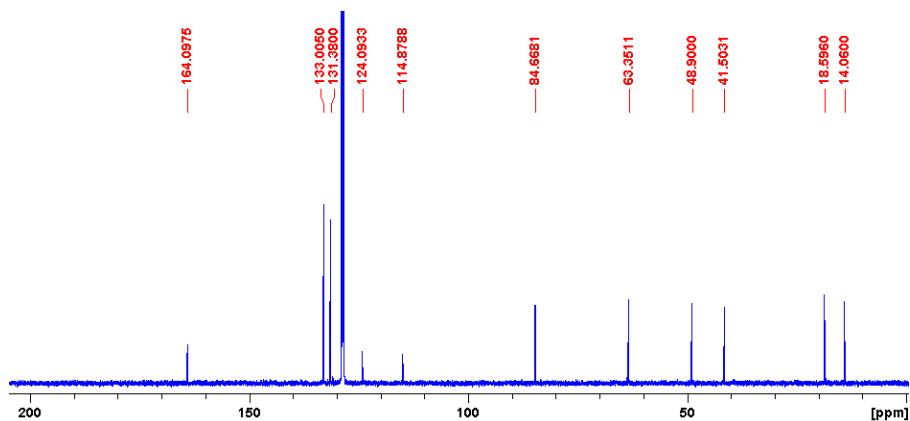
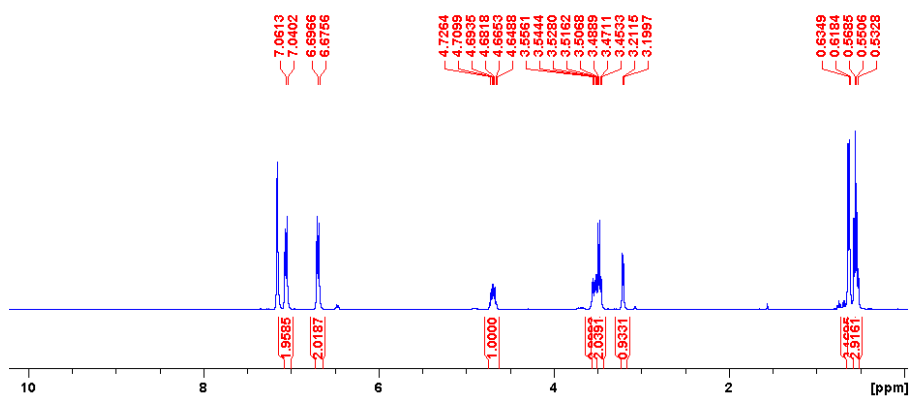
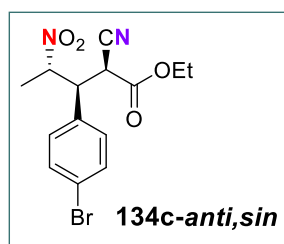
29/06/2017 21:25:25

FERNANDO GARCIA TELLADO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:27:02

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

07/07/2017 18:09:57



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 29/06/2017 19:47:37

PEDRO DE ARMAS GONZALEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

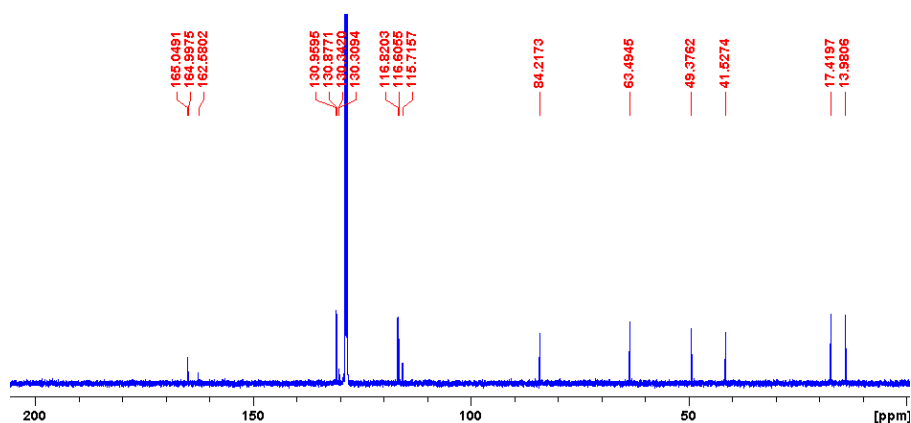
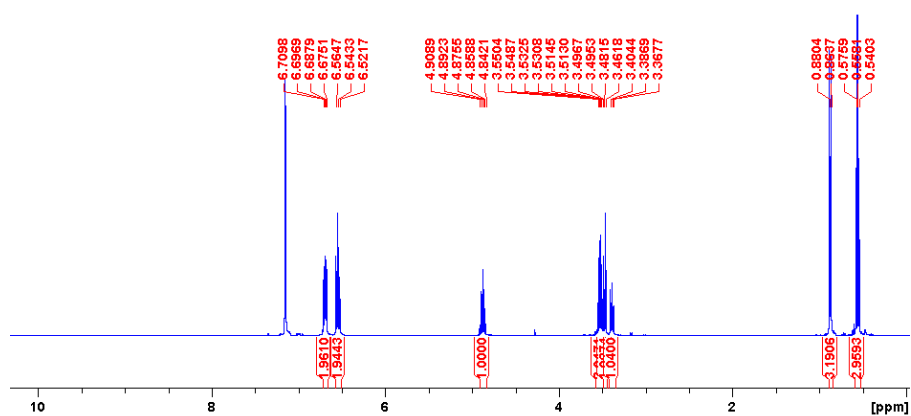
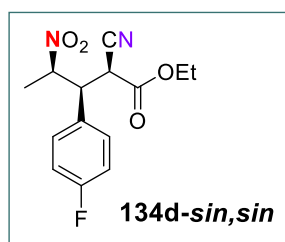
29/06/2017 21:25:25

FERNANDO GARCIA TELLADO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:27:02

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

07/07/2017 18:09:57



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 29/06/2017 19:47:37

PEDRO DE ARMAS GONZALEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

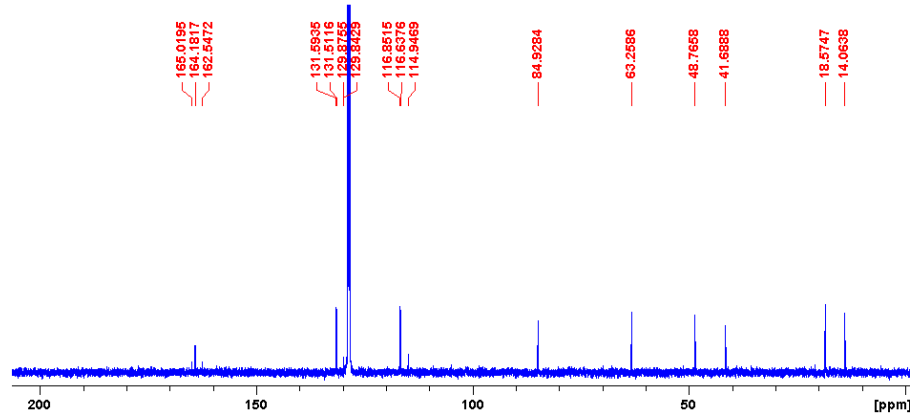
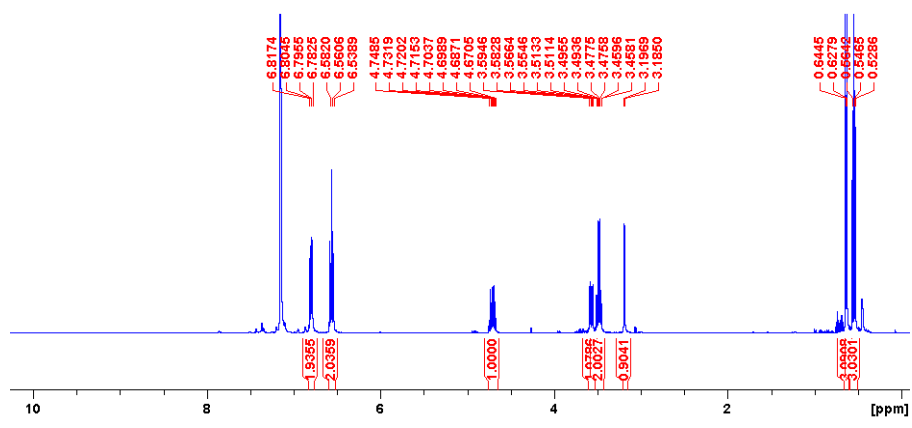
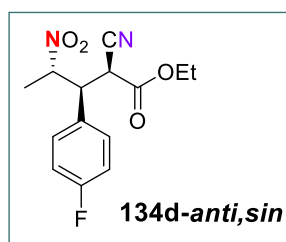
29/06/2017 21:25:25

FERNANDO GARCIA TELLADO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:27:02

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

07/07/2017 18:09:57



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 29/06/2017 19:47:37

PEDRO DE ARMAS GONZALEZ
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

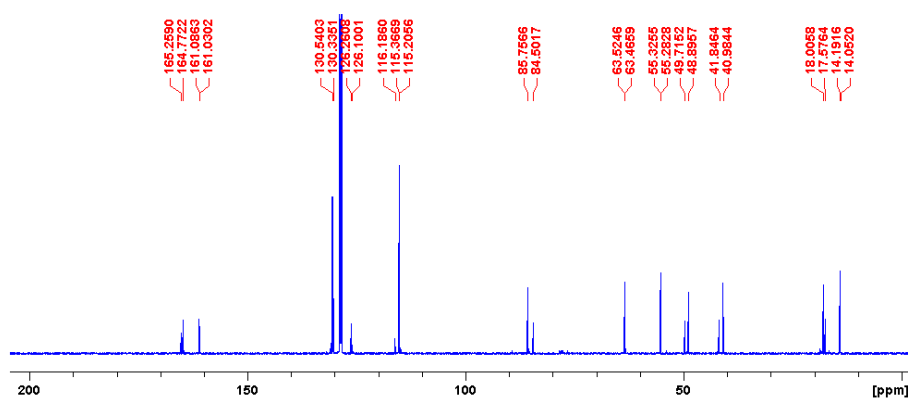
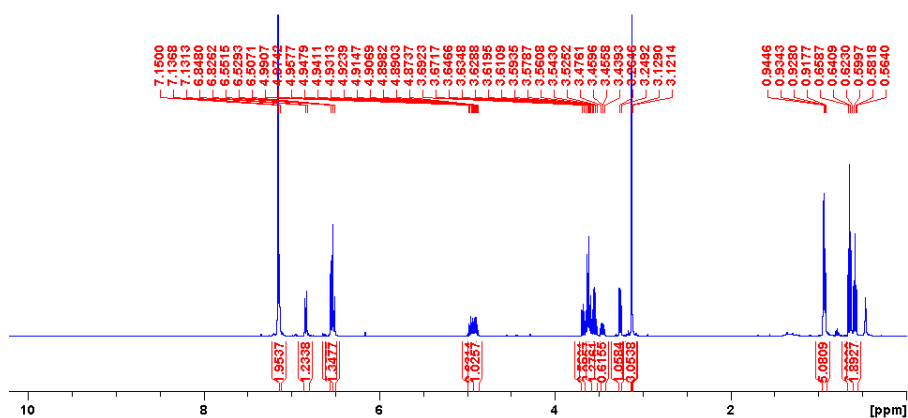
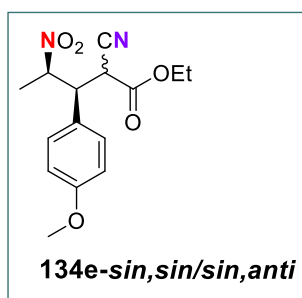
29/06/2017 21:25:25

FERNANDO GARCIA TELLADO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:27:02

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

07/07/2017 18:09:57



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPI9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 29/06/2017 19:47:37

PEDRO DE ARMAS GONZALEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

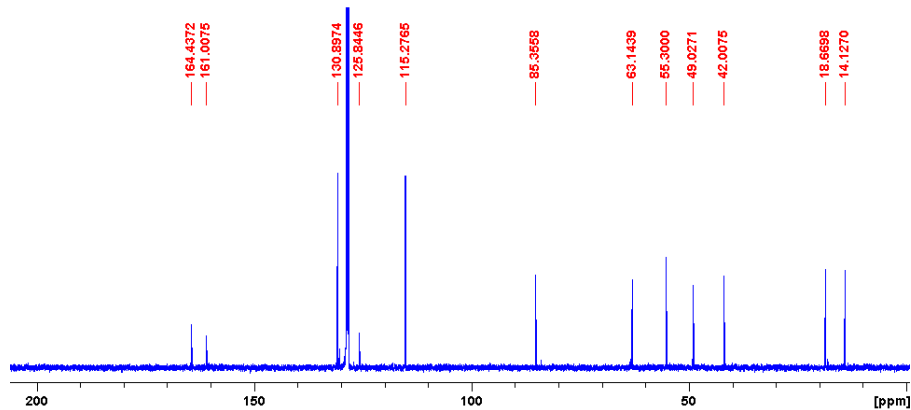
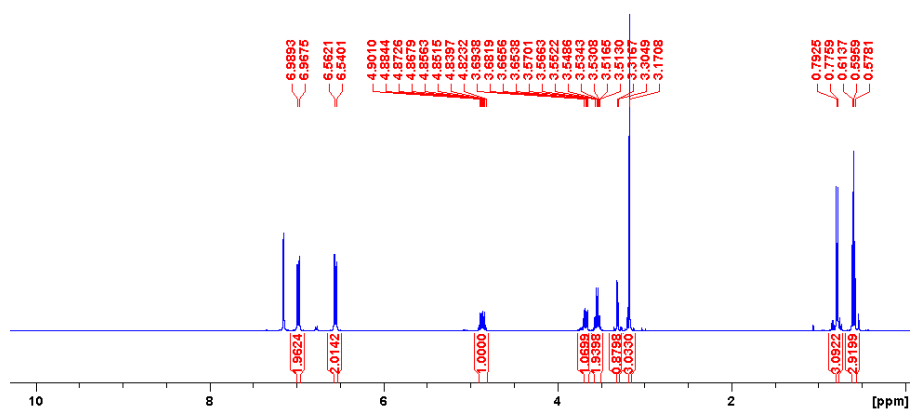
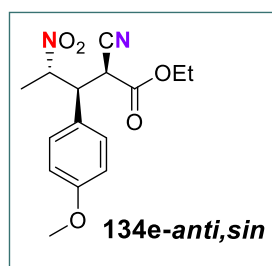
29/06/2017 21:25:25

FERNANDO GARCIA TELLADO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:27:02

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

07/07/2017 18:09:57



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPI9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 29/06/2017 19:47:37

PEDRO DE ARMAS GONZALEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

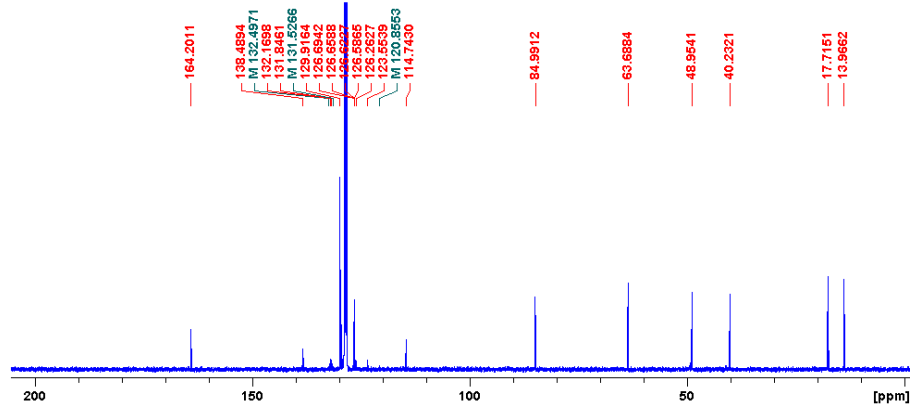
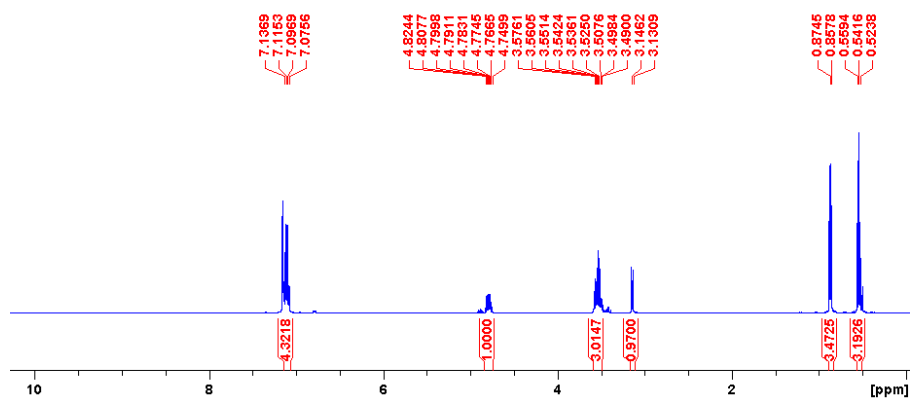
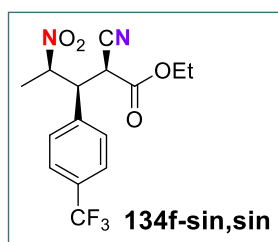
29/06/2017 21:25:25

FERNANDO GARCIA TELLADO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:27:02

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

07/07/2017 18:09:57



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 29/06/2017 19:47:37

PEDRO DE ARMAS GONZALEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

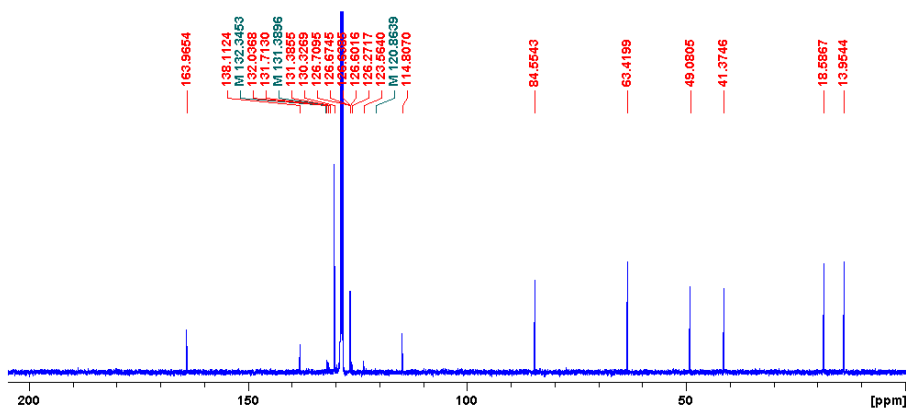
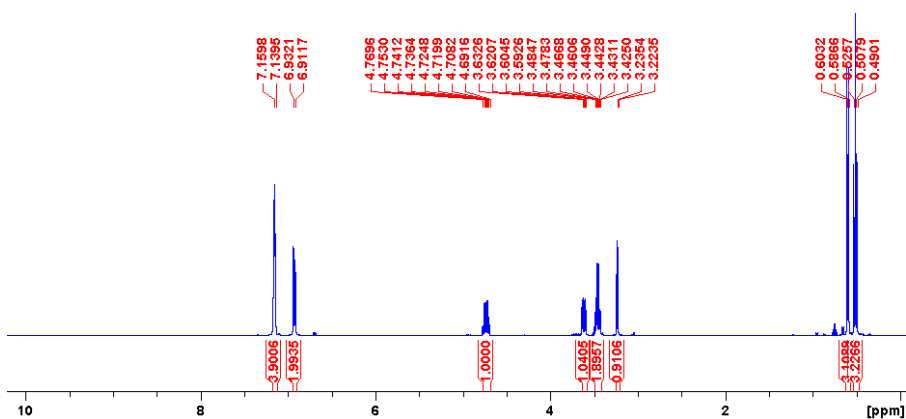
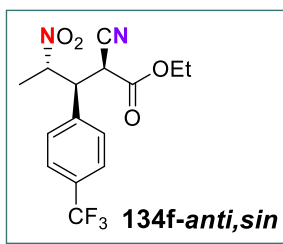
29/06/2017 21:25:25

FERNANDO GARCIA TELLADO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:27:02

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

07/07/2017 18:09:57



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 29/06/2017 19:47:37

PEDRO DE ARMAS GONZALEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

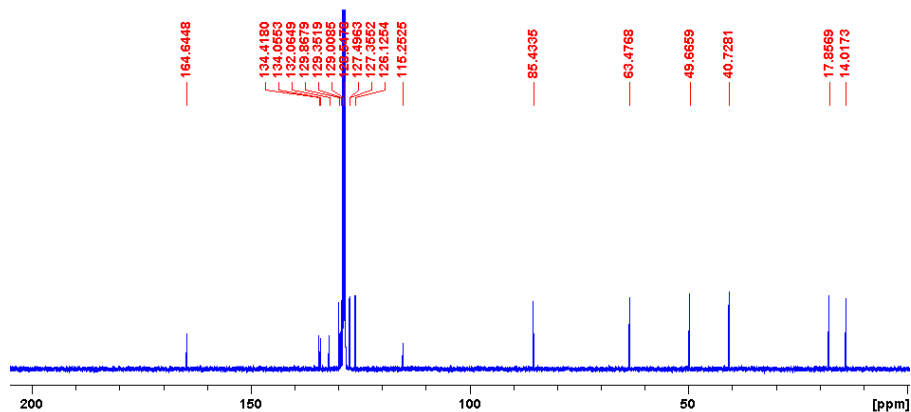
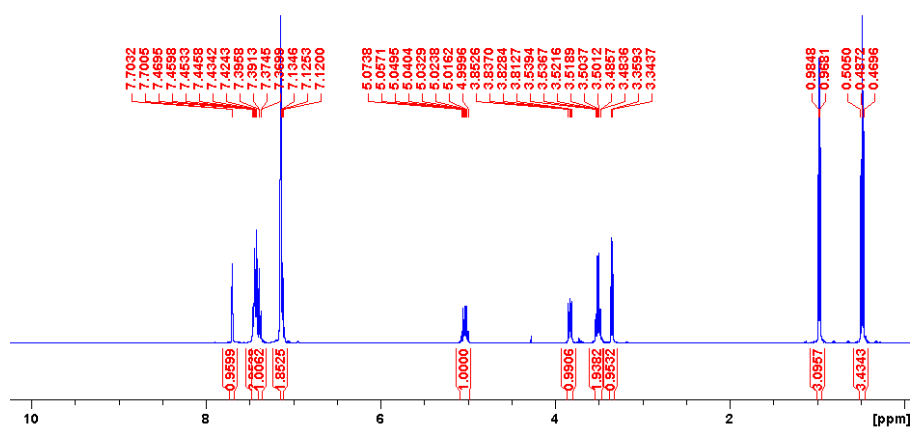
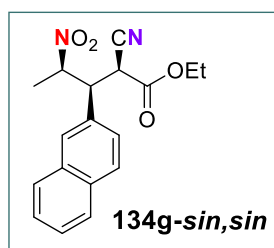
29/06/2017 21:25:25

FERNANDO GARCIA TELLADO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:27:02

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

07/07/2017 18:09:57



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 29/06/2017 19:47:37

PEDRO DE ARMAS GONZALEZ
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

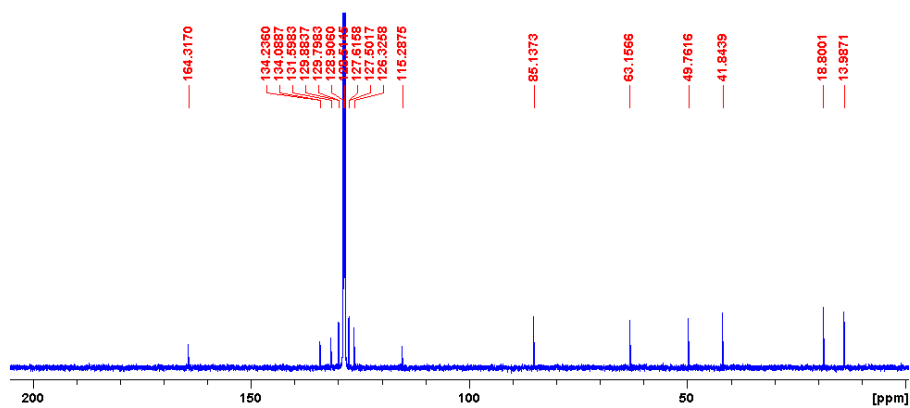
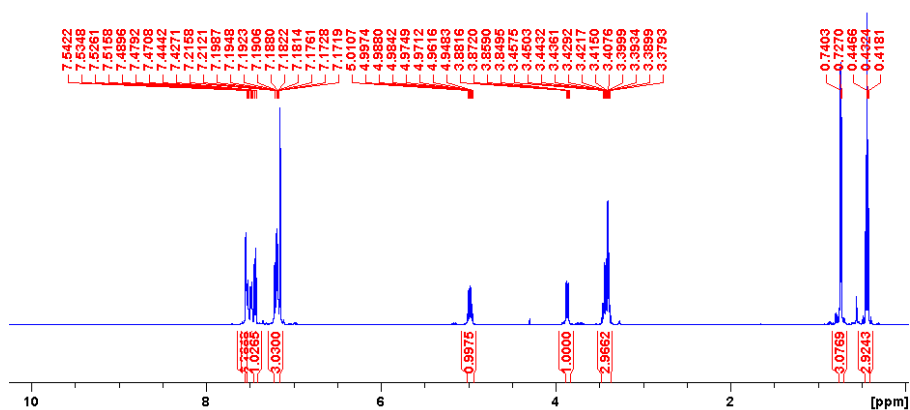
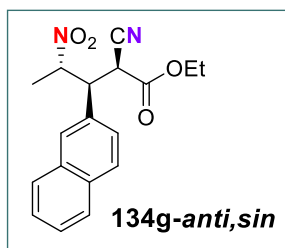
29/06/2017 21:25:25

FERNANDO GARCIA TELLADO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:27:02

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

07/07/2017 18:09:57



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 29/06/2017 19:47:37

PEDRO DE ARMAS GONZALEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

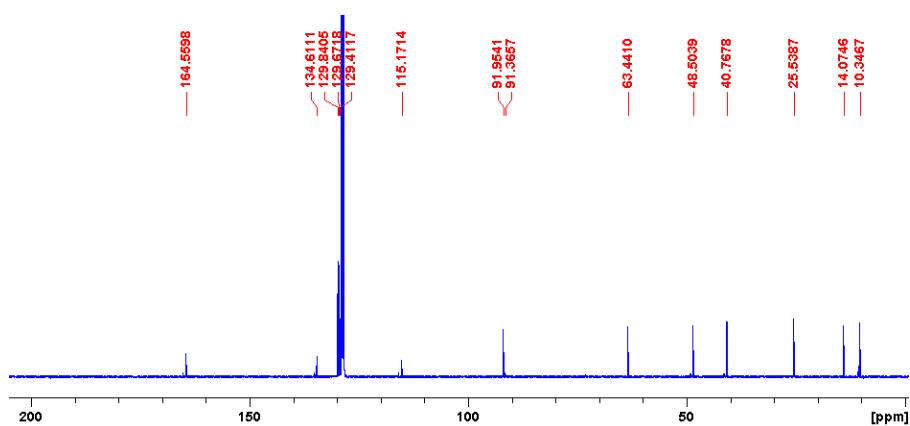
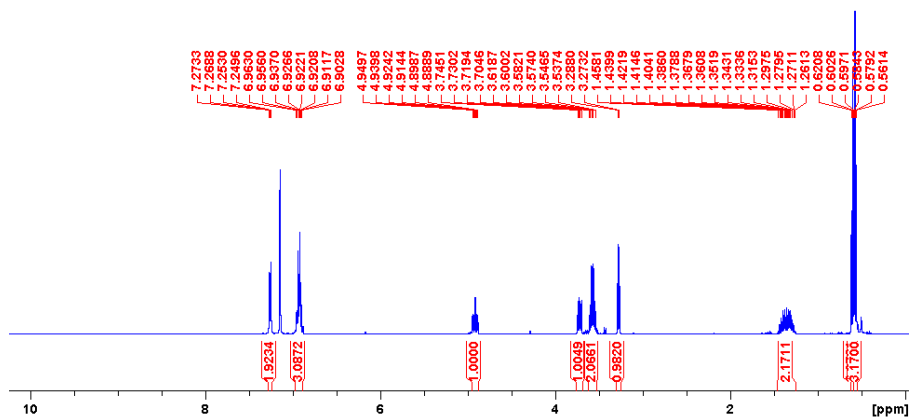
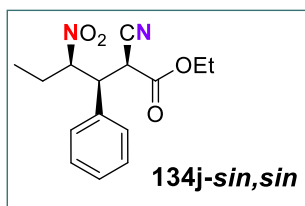
29/06/2017 21:25:25

FERNANDO GARCIA TELLADO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:27:02

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

07/07/2017 18:09:57



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 29/06/2017 19:47:37

PEDRO DE ARMAS GONZALEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

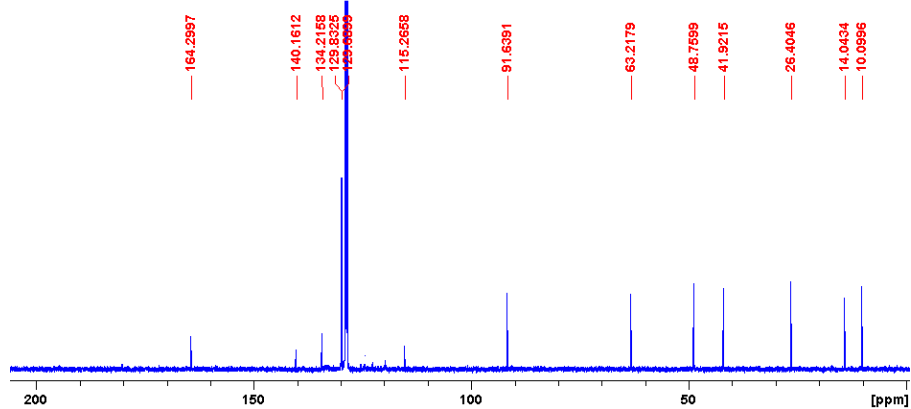
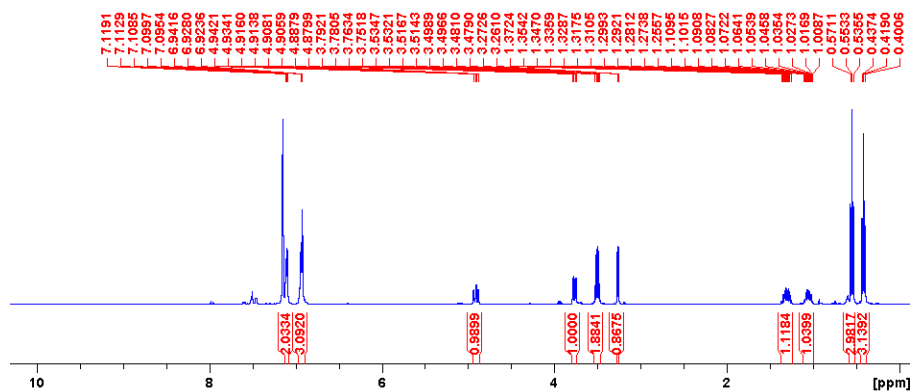
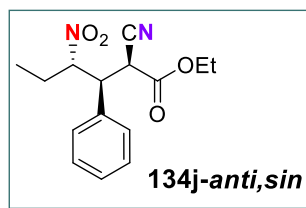
29/06/2017 21:25:25

FERNANDO GARCIA TELLADO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:27:02

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

07/07/2017 18:09:57



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 29/06/2017 19:47:37

PEDRO DE ARMAS GONZALEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

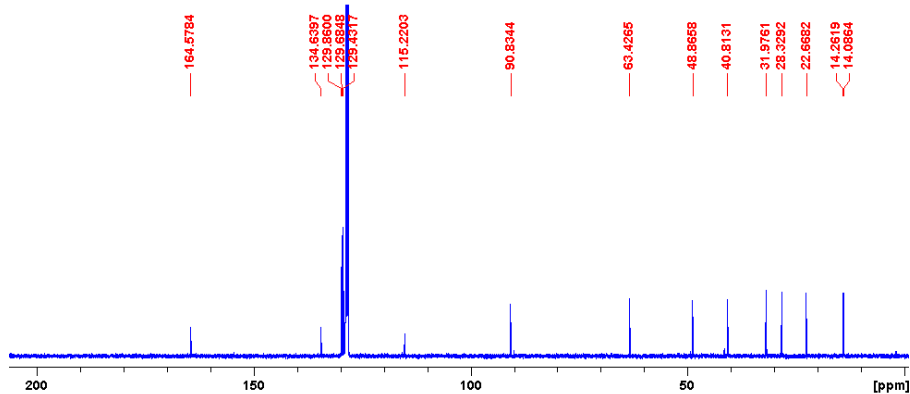
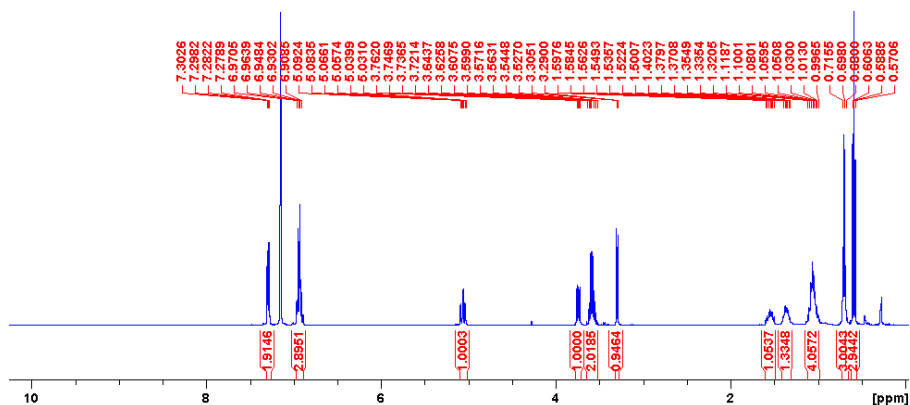
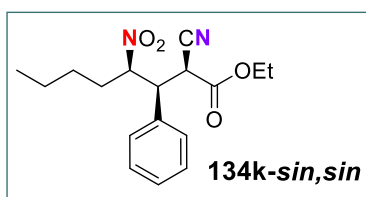
29/06/2017 21:25:25

FERNANDO GARCIA TELLADO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:27:02

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

07/07/2017 18:09:57



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fP19y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 29/06/2017 19:47:37

PEDRO DE ARMAS GONZALEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

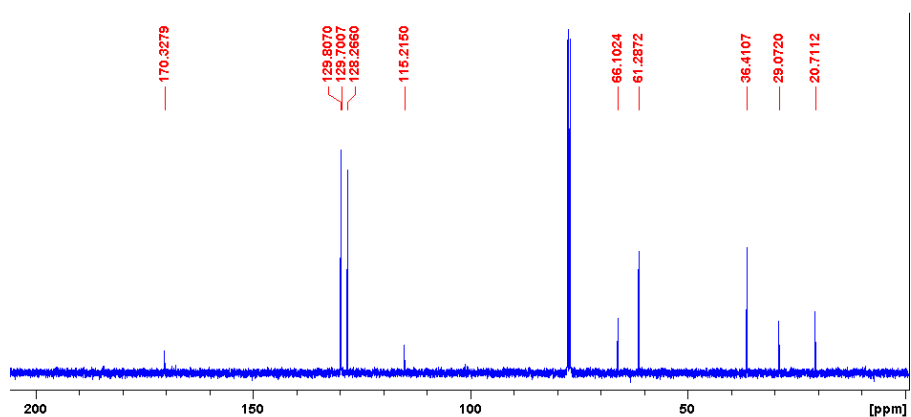
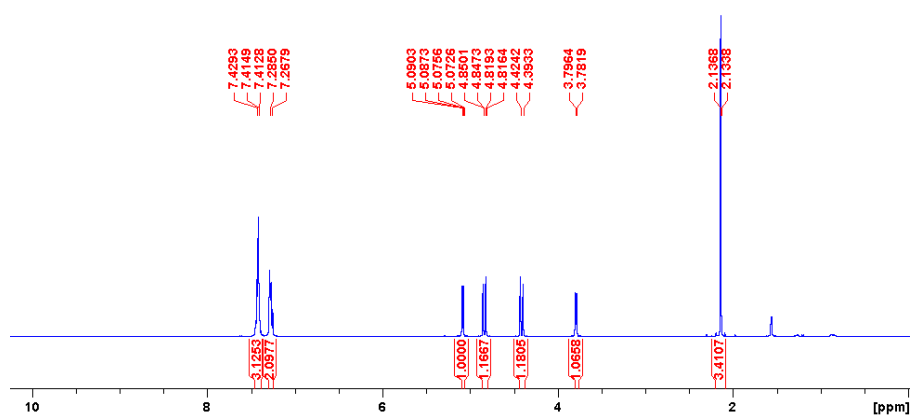
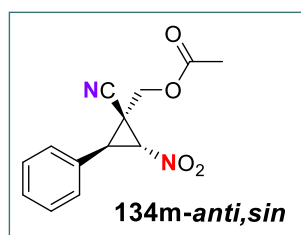
29/06/2017 21:25:25

FERNANDO GARCIA TELLADO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:27:02

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

07/07/2017 18:09:57



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 29/06/2017 19:47:37

PEDRO DE ARMAS GONZALEZ
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

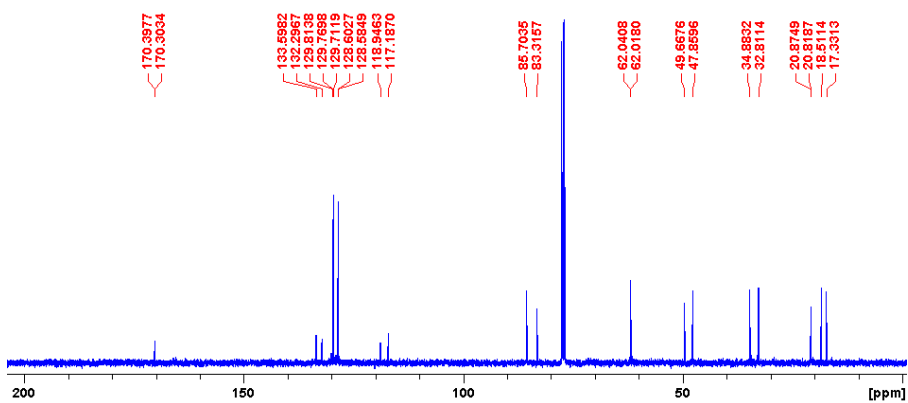
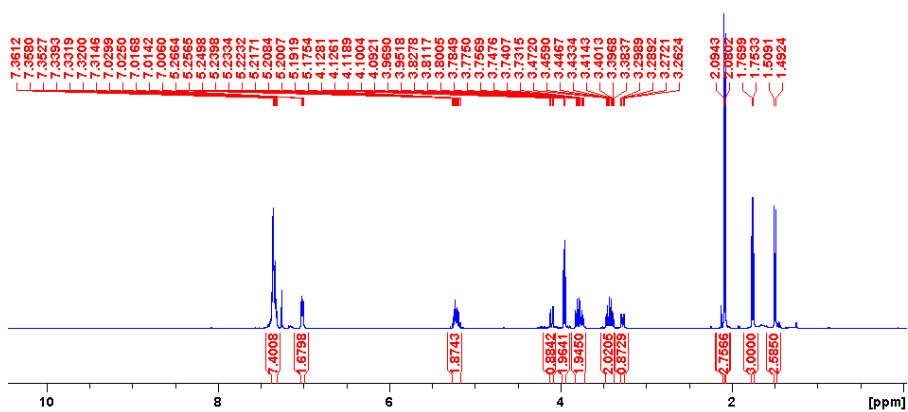
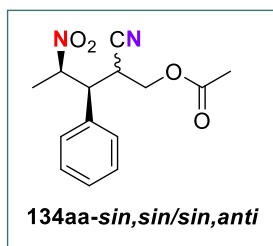
29/06/2017 21:25:25

FERNANDO GARCIA TELLADO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:27:02

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

07/07/2017 18:09:57



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fP19y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 29/06/2017 19:47:37

PEDRO DE ARMAS GONZALEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

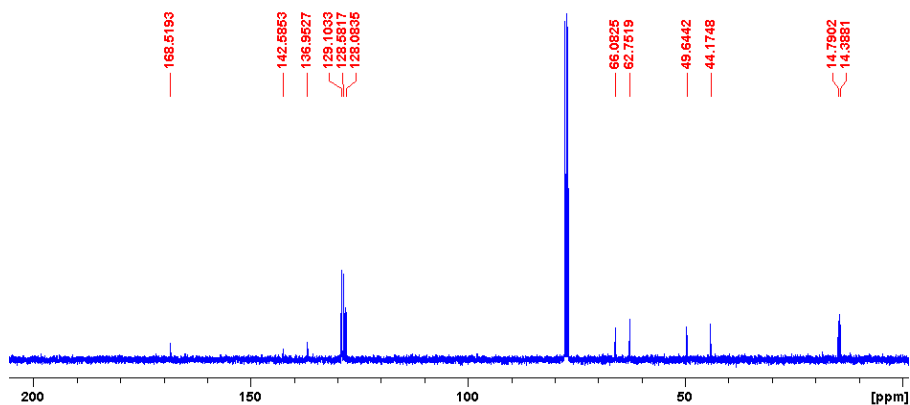
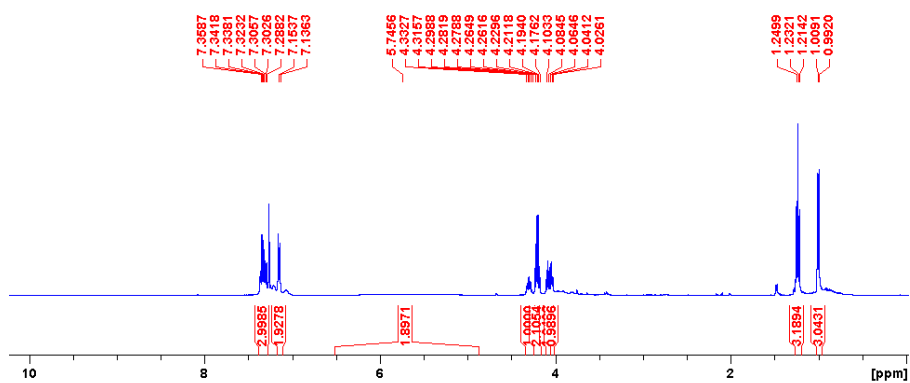
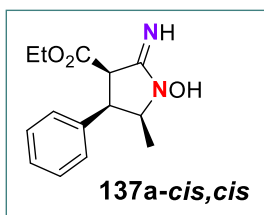
29/06/2017 21:25:25

FERNANDO GARCIA TELLADO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:27:02

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

07/07/2017 18:09:57



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 29/06/2017 19:47:37

PEDRO DE ARMAS GONZALEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

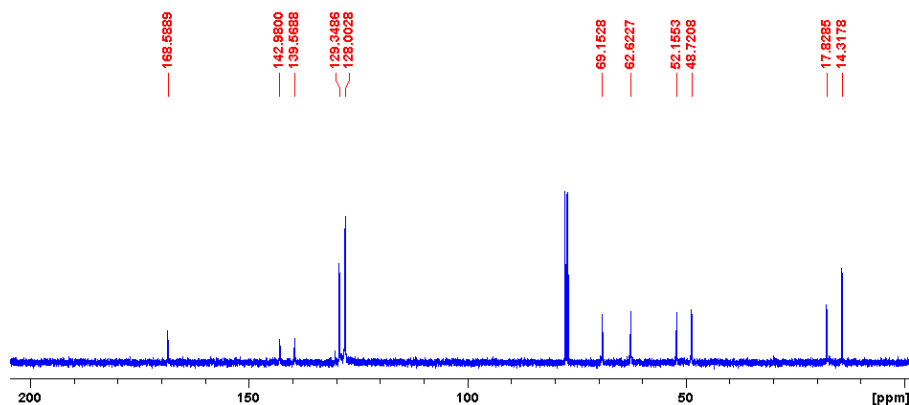
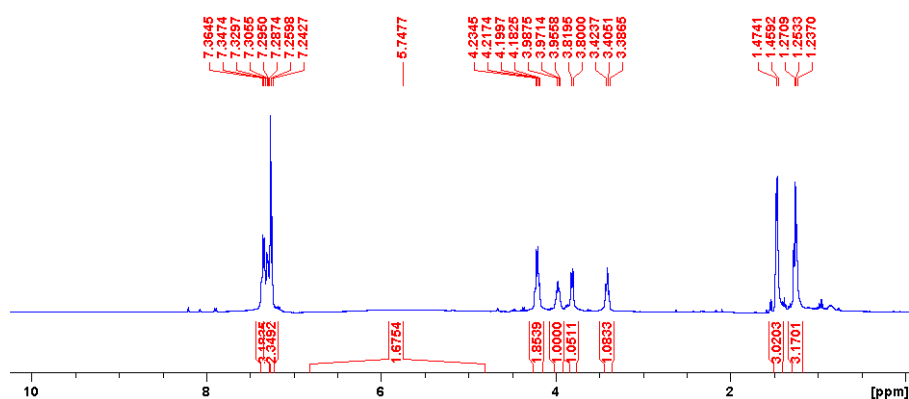
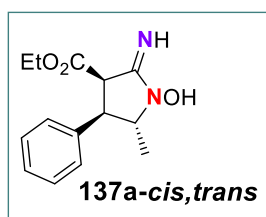
29/06/2017 21:25:25

FERNANDO GARCIA TELLADO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:27:02

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

07/07/2017 18:09:57



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 29/06/2017 19:47:37

PEDRO DE ARMAS GONZALEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

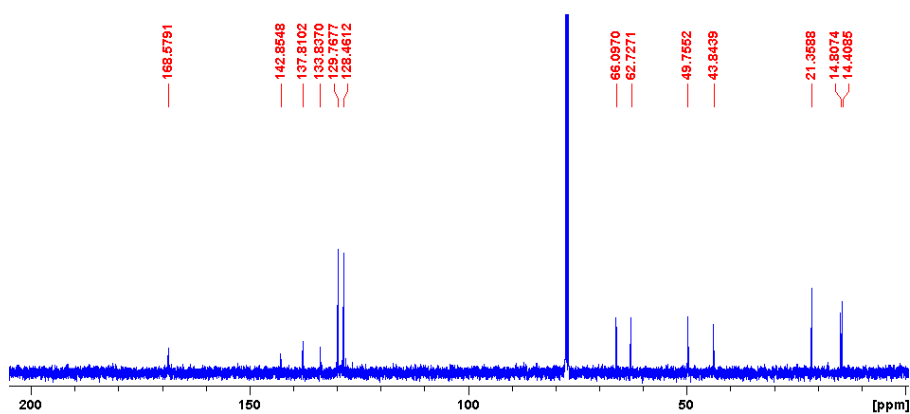
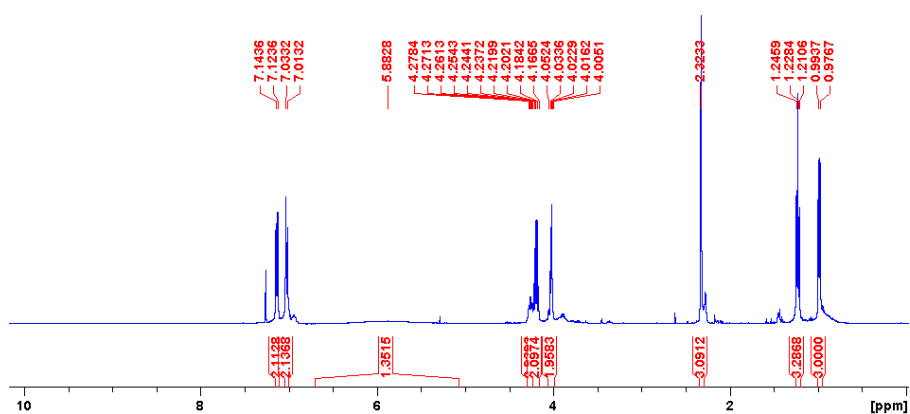
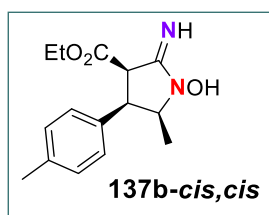
29/06/2017 21:25:25

FERNANDO GARCIA TELLADO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:27:02

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

07/07/2017 18:09:57



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fP19y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 29/06/2017 19:47:37

PEDRO DE ARMAS GONZALEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

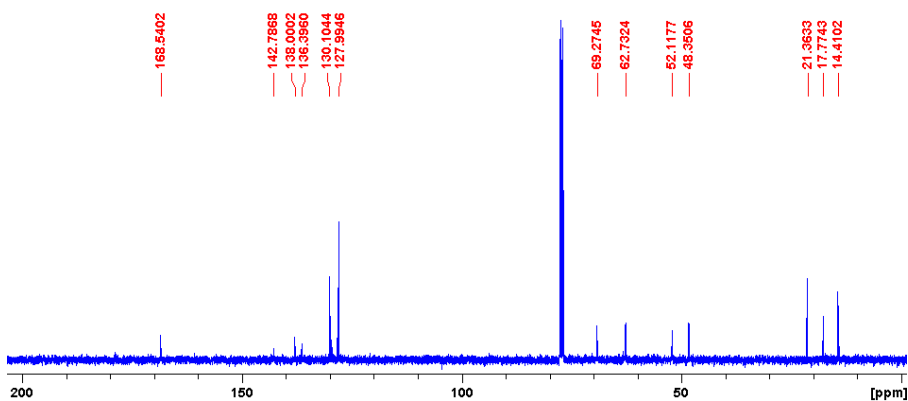
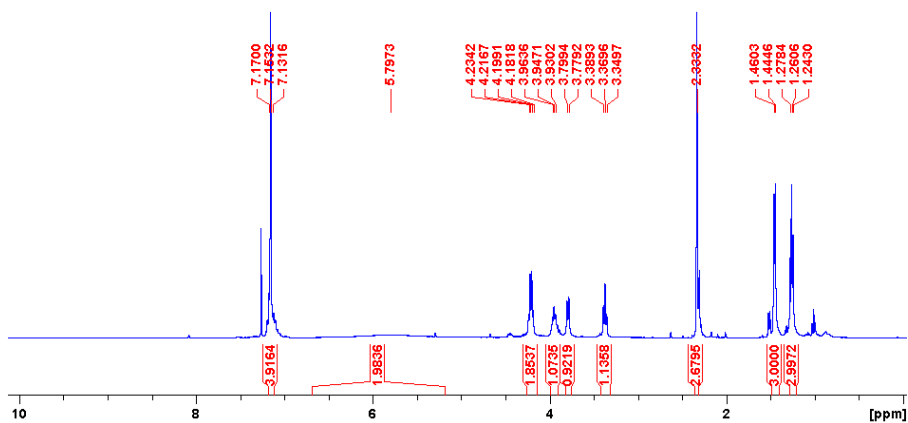
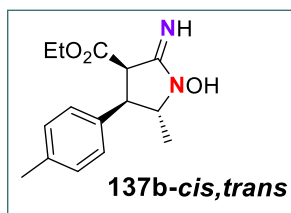
29/06/2017 21:25:25

FERNANDO GARCIA TELLADO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:27:02

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

07/07/2017 18:09:57



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fP19y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 29/06/2017 19:47:37

PEDRO DE ARMAS GONZALEZ
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

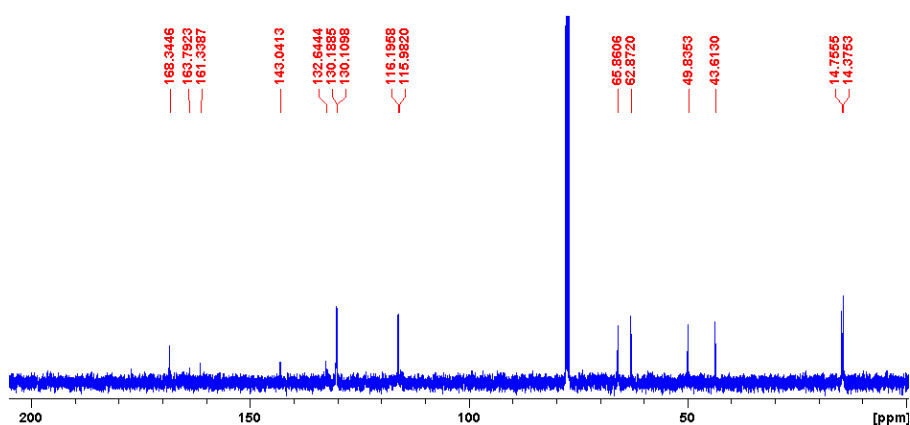
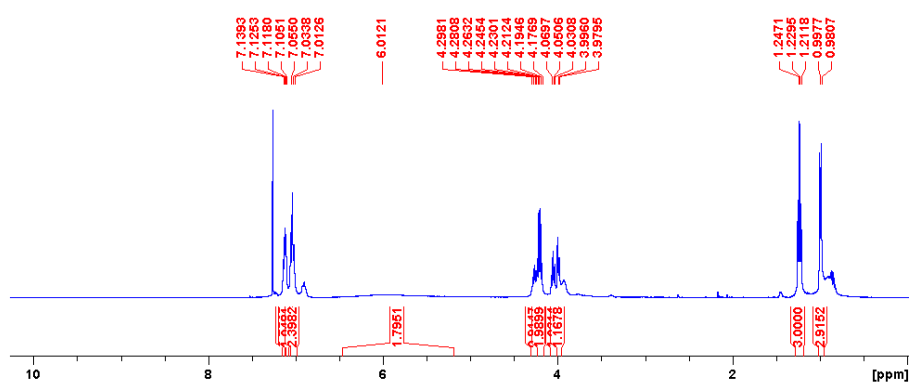
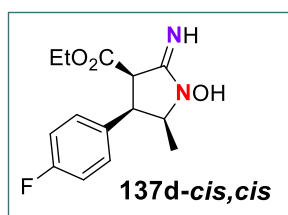
29/06/2017 21:25:25

FERNANDO GARCIA TELLADO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:27:02

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

07/07/2017 18:09:57



pág. 233

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 29/06/2017 19:47:37

PEDRO DE ARMAS GONZALEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

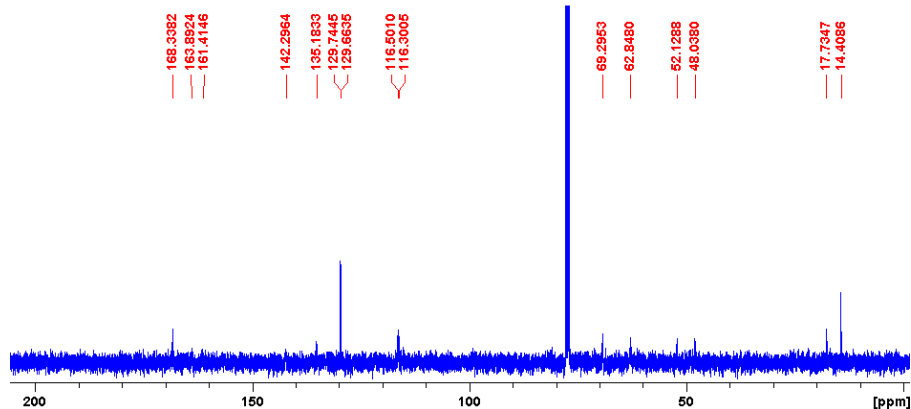
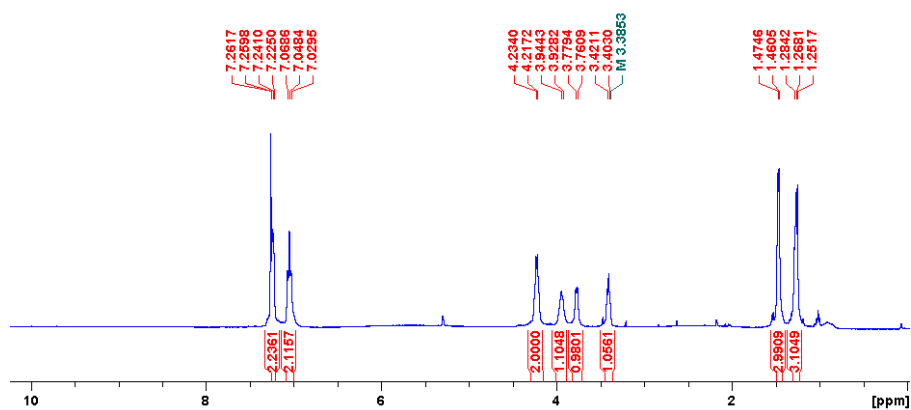
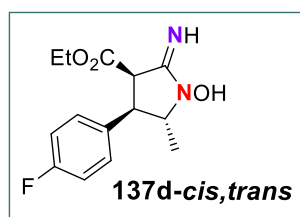
29/06/2017 21:25:25

FERNANDO GARCIA TELLADO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:27:02

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

07/07/2017 18:09:57



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 29/06/2017 19:47:37

PEDRO DE ARMAS GONZALEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

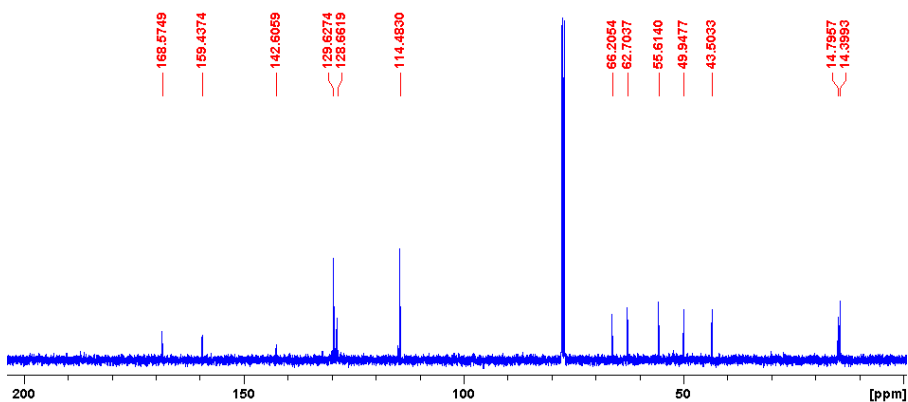
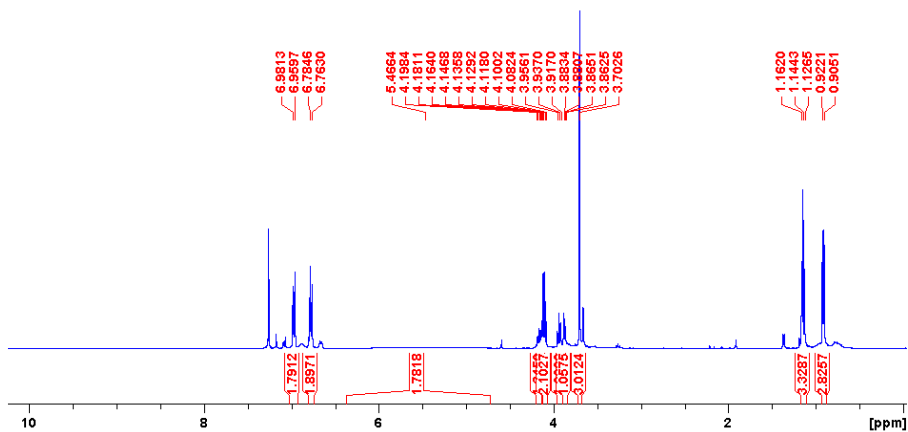
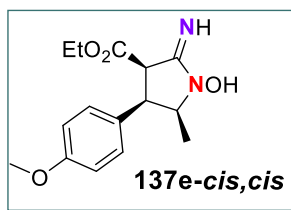
29/06/2017 21:25:25

FERNANDO GARCIA TELLADO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:27:02

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

07/07/2017 18:09:57



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPI9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 29/06/2017 19:47:37

PEDRO DE ARMAS GONZALEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

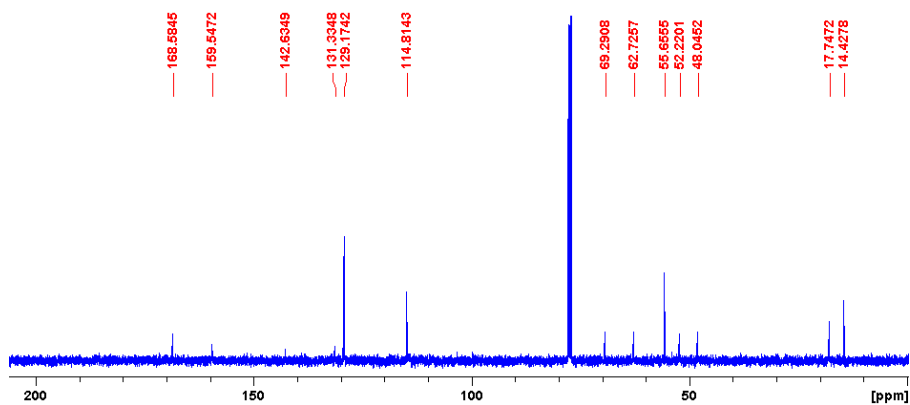
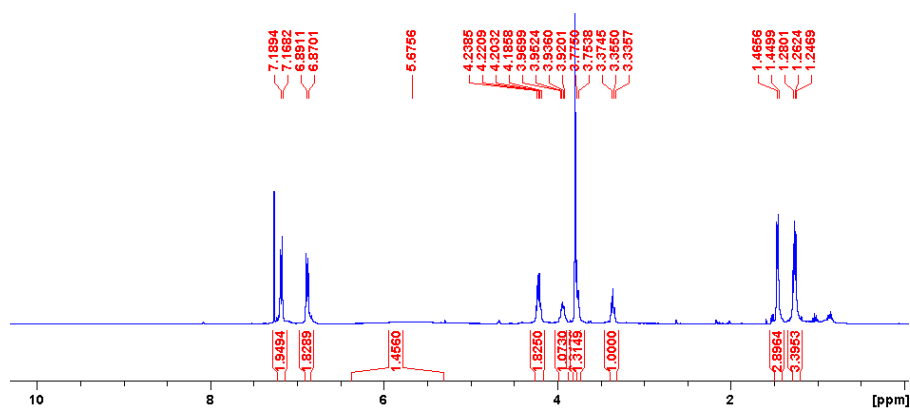
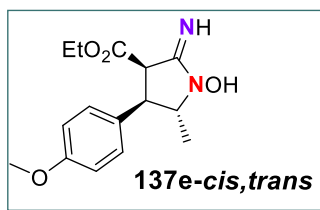
29/06/2017 21:25:25

FERNANDO GARCIA TELLADO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:27:02

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

07/07/2017 18:09:57



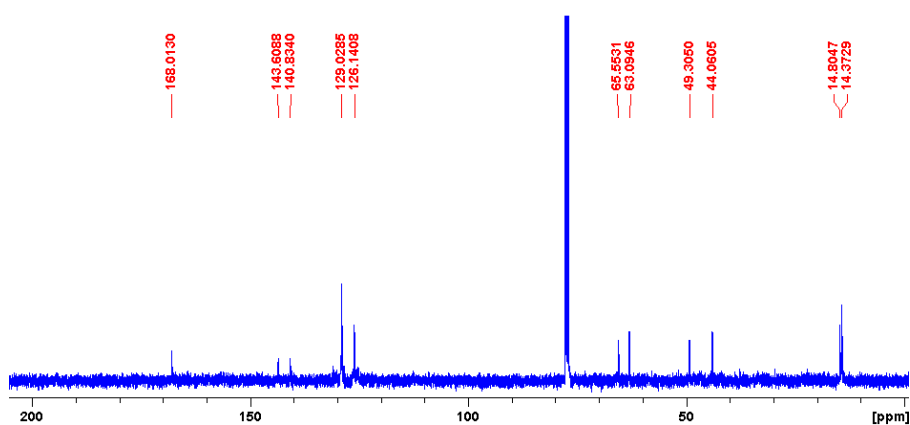
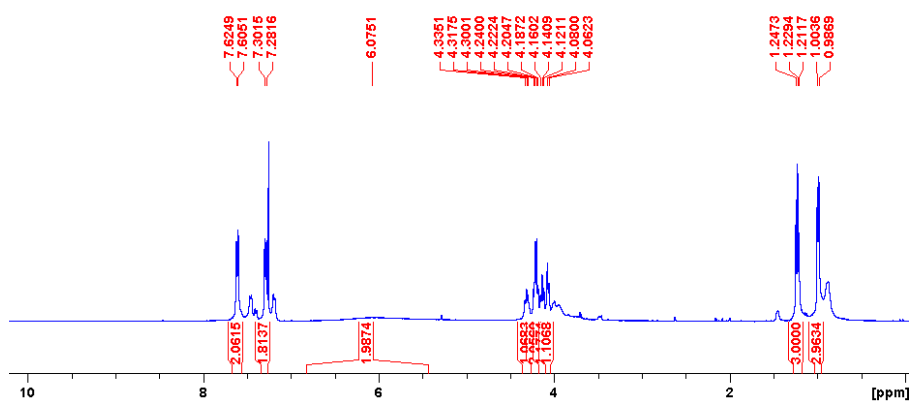
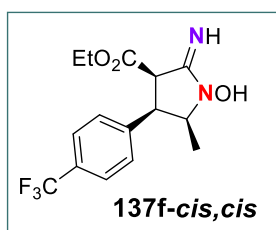
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPI9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA
FERNANDO GARCIA TELLADO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA
ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 29/06/2017 19:47:37
29/06/2017 21:25:25
29/06/2017 21:27:02
07/07/2017 18:09:57



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 29/06/2017 19:47:37

PEDRO DE ARMAS GONZALEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

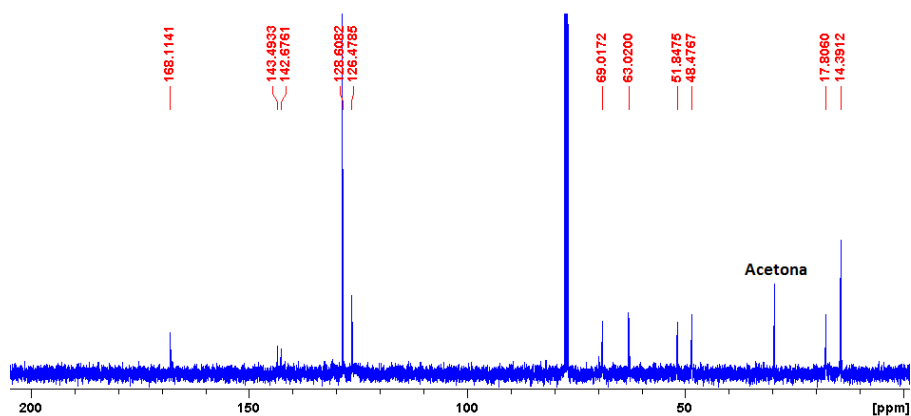
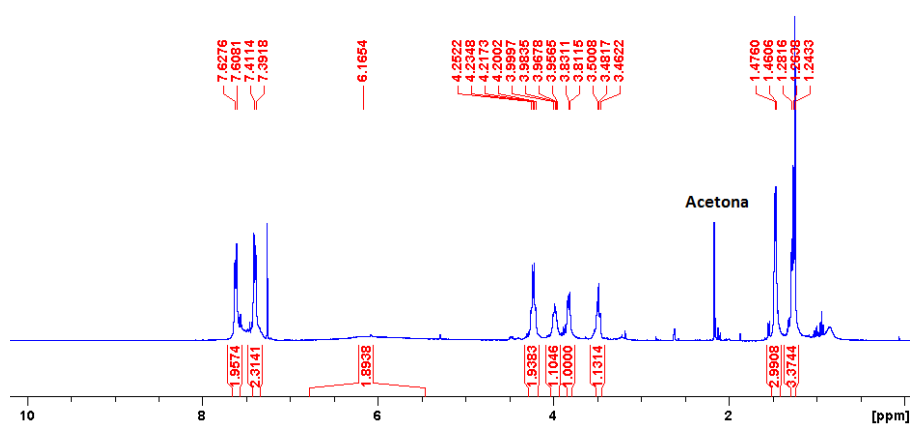
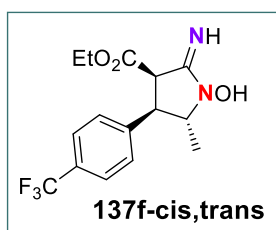
29/06/2017 21:25:25

FERNANDO GARCIA TELLADO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:27:02

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

07/07/2017 18:09:57



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 29/06/2017 19:47:37

PEDRO DE ARMAS GONZALEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

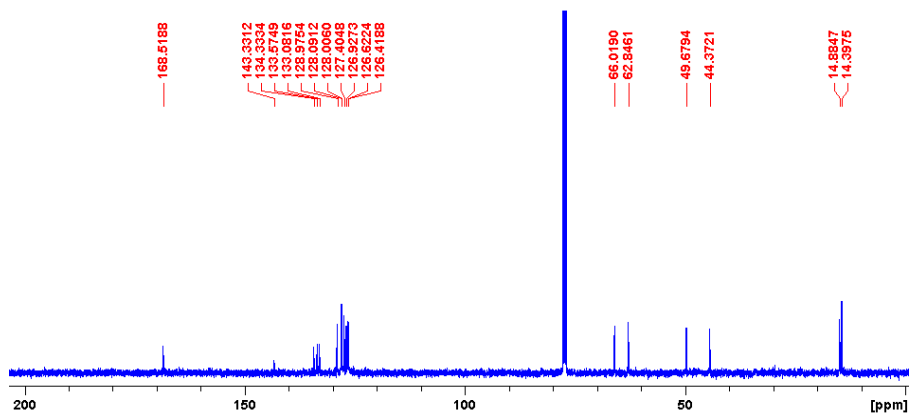
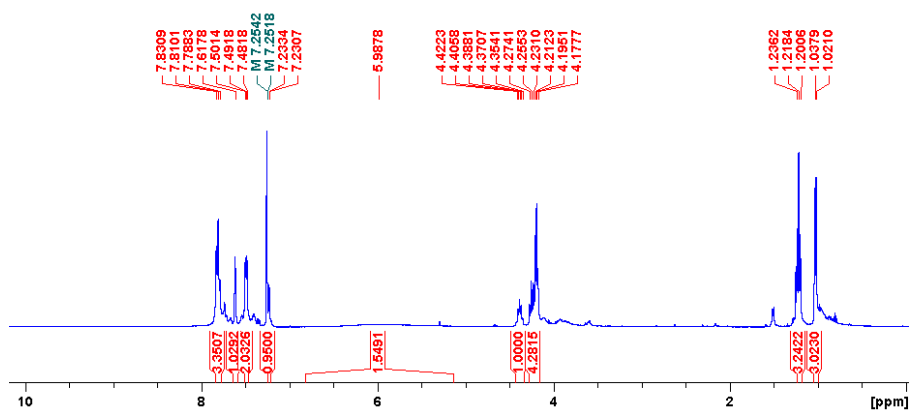
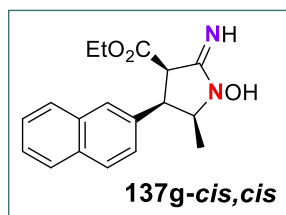
29/06/2017 21:25:25

FERNANDO GARCIA TELLADO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:27:02

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

07/07/2017 18:09:57



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 29/06/2017 19:47:37

PEDRO DE ARMAS GONZALEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

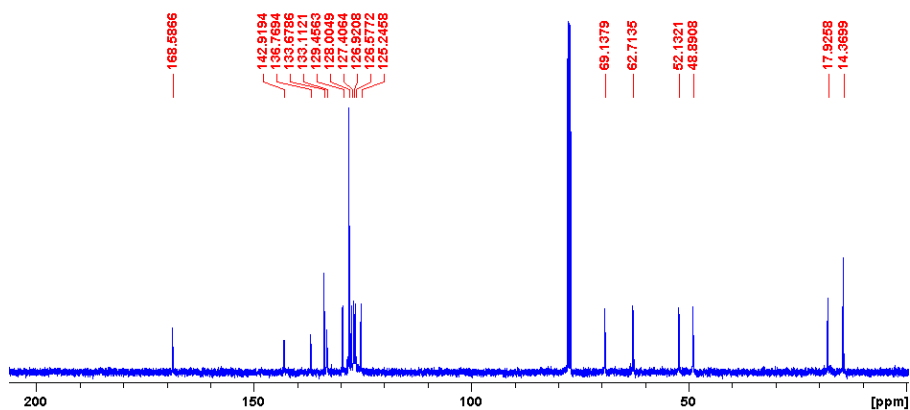
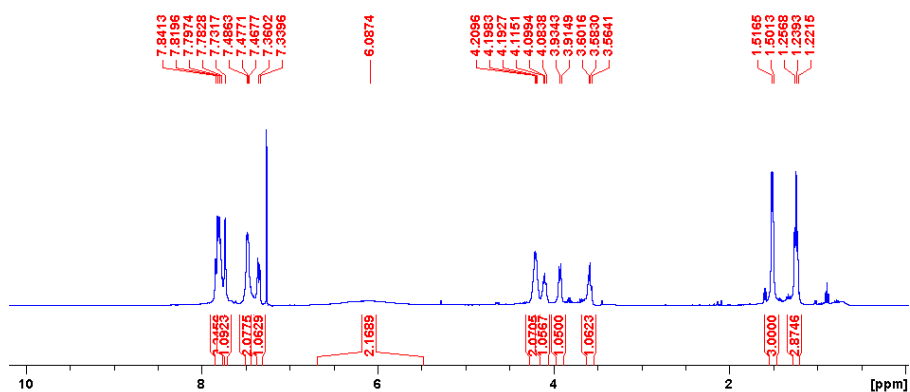
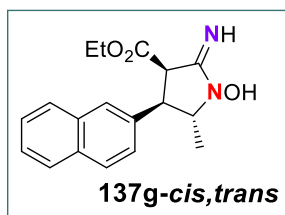
29/06/2017 21:25:25

FERNANDO GARCIA TELLADO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:27:02

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

07/07/2017 18:09:57



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 29/06/2017 19:47:37

PEDRO DE ARMAS GONZALEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

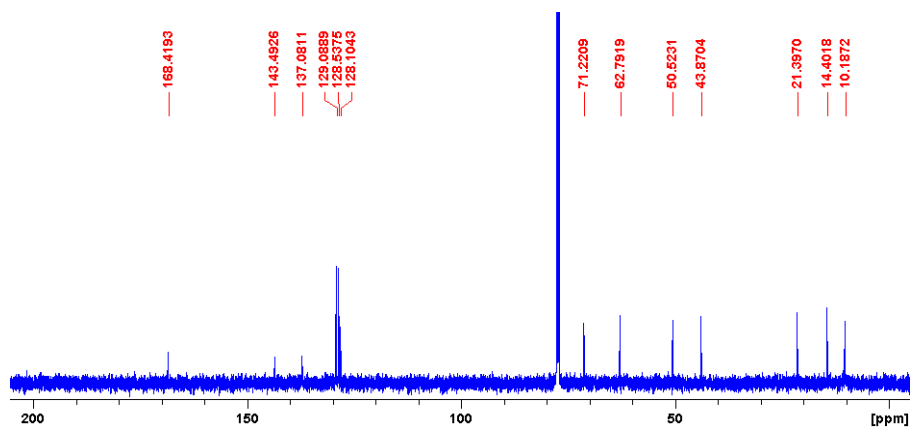
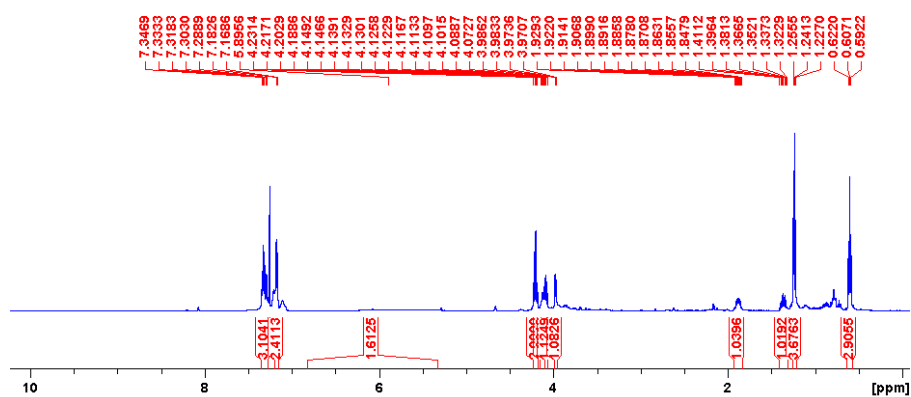
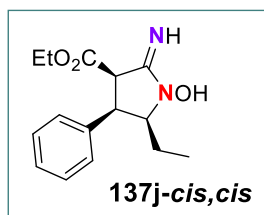
29/06/2017 21:25:25

FERNANDO GARCIA TELLADO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:27:02

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

07/07/2017 18:09:57



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 29/06/2017 19:47:37

PEDRO DE ARMAS GONZALEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

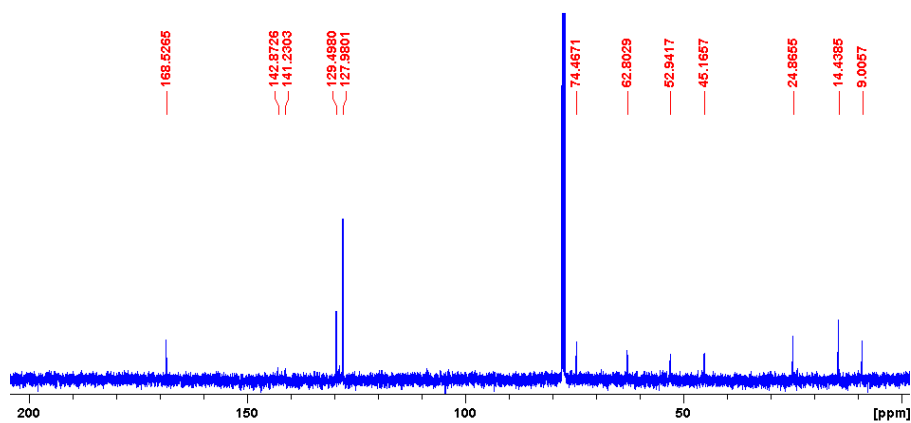
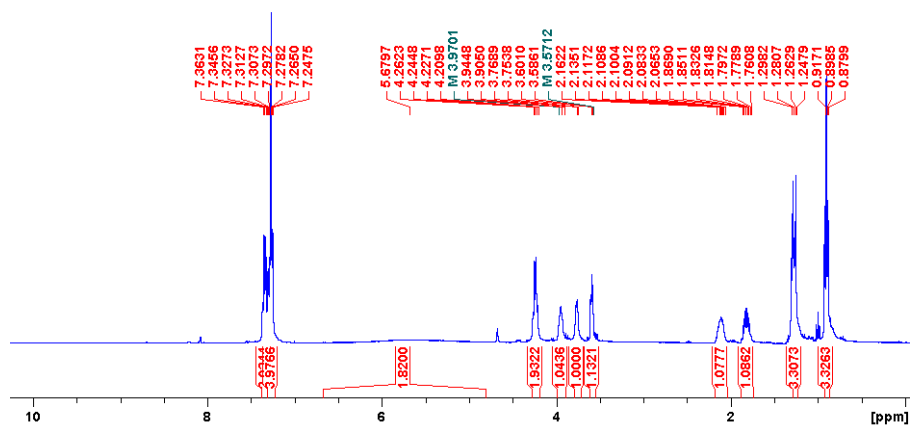
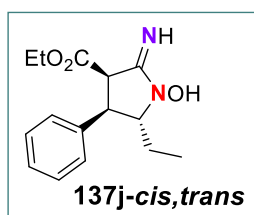
29/06/2017 21:25:25

FERNANDO GARCIA TELLADO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:27:02

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

07/07/2017 18:09:57



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 29/06/2017 19:47:37

PEDRO DE ARMAS GONZALEZ
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:25:25

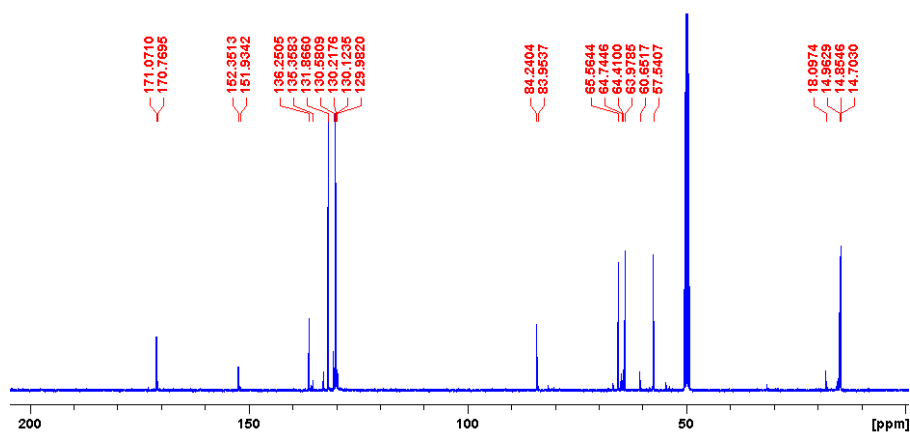
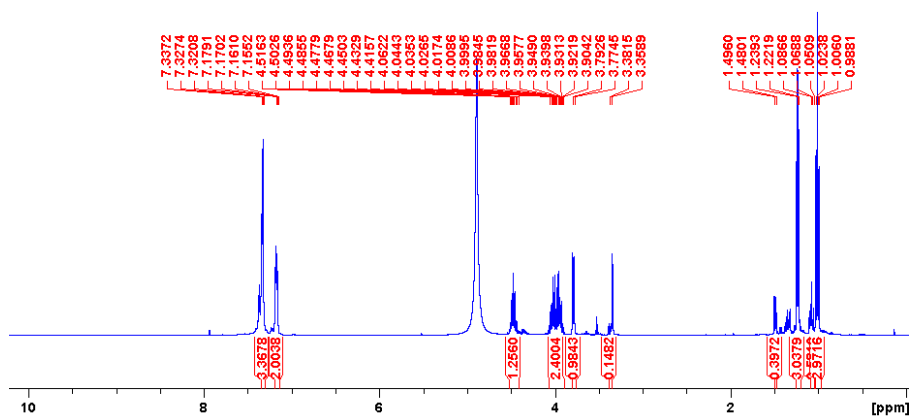
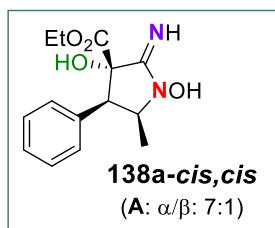
FERNANDO GARCIA TELLADO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:27:02

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

07/07/2017 18:09:57

Oxidación Asistida por luz LED azul.



pág. 243

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 29/06/2017 19:47:37

PEDRO DE ARMAS GONZALEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:25:25

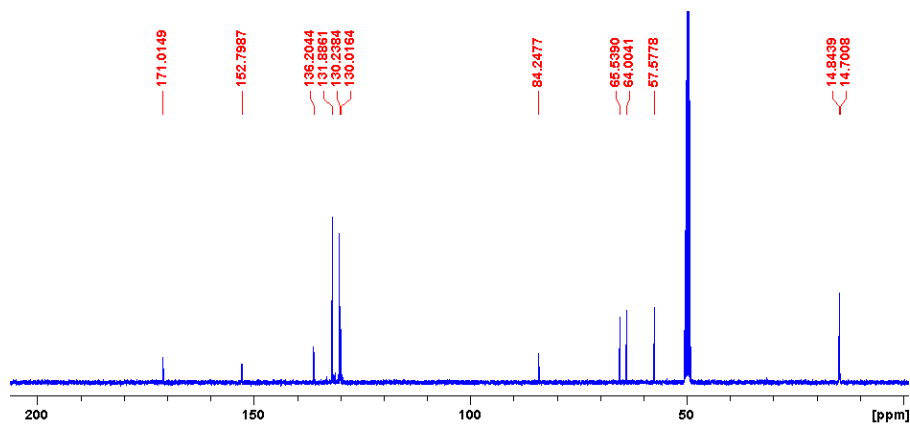
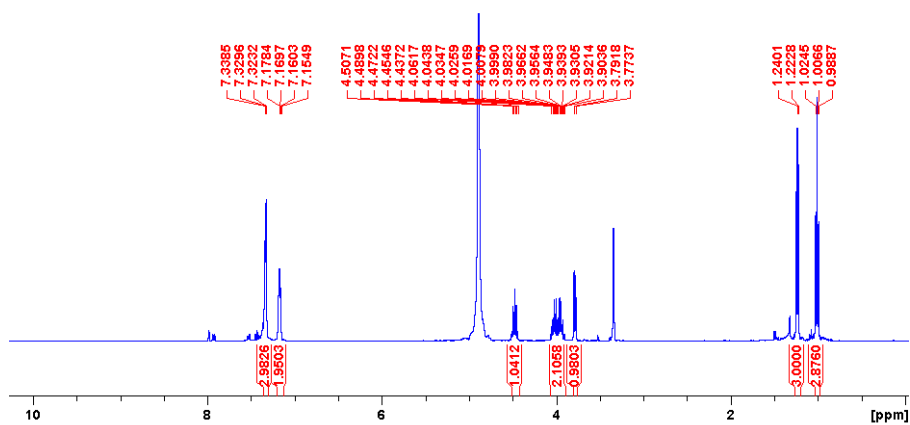
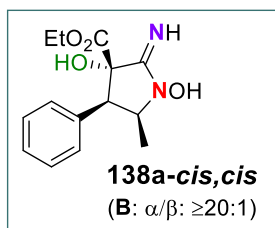
FERNANDO GARCIA TELLADO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:27:02

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

07/07/2017 18:09:57

Oxidación con Ácido MCPB.



pág. 244

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 29/06/2017 19:47:37

PEDRO DE ARMAS GONZALEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:25:25

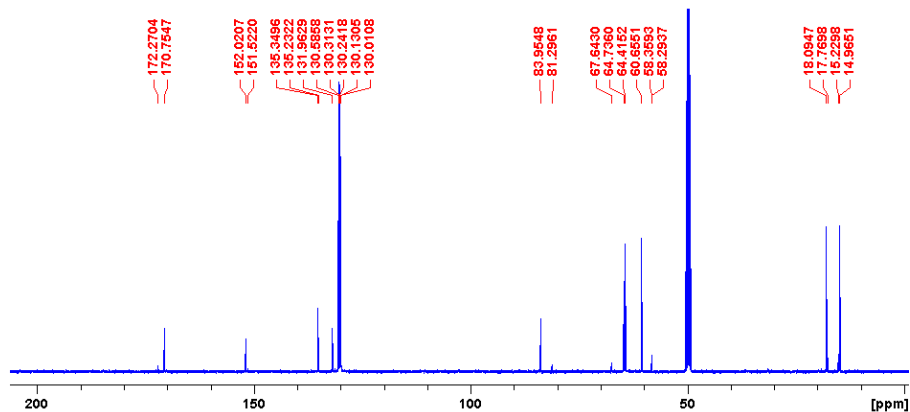
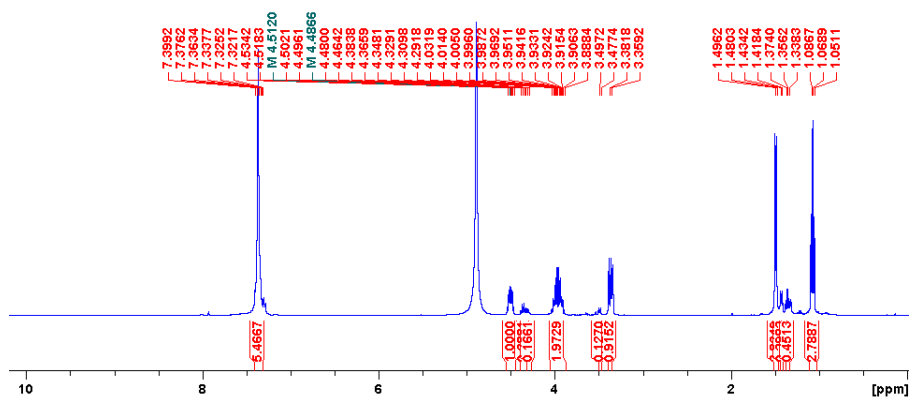
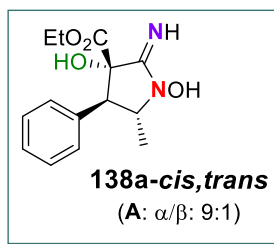
FERNANDO GARCIA TELLADO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:27:02

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

07/07/2017 18:09:57

Oxidación Asistida por luz LED azul.



pág. 245

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fP19y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 29/06/2017 19:47:37

PEDRO DE ARMAS GONZALEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:25:25

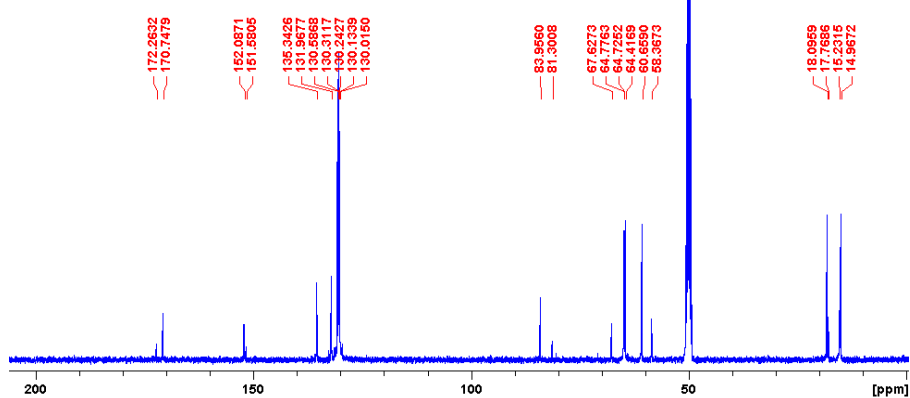
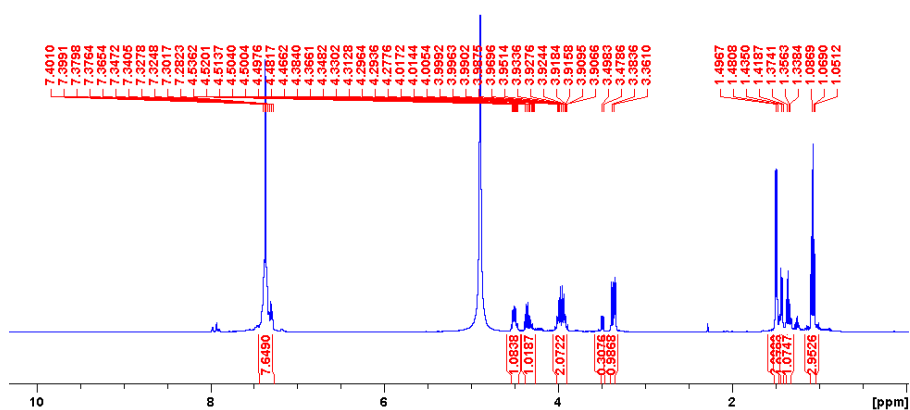
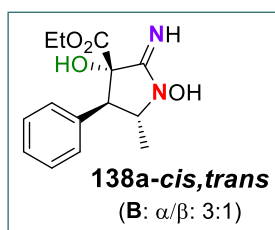
FERNANDO GARCIA TELLADO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:27:02

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

07/07/2017 18:09:57

Oxidación con Ácido MCPB.



pág. 246

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPI9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 29/06/2017 19:47:37

PEDRO DE ARMAS GONZALEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:25:25

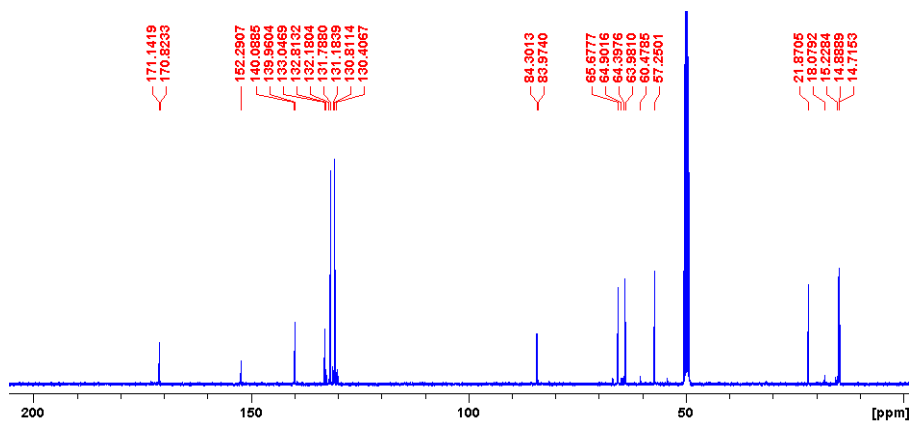
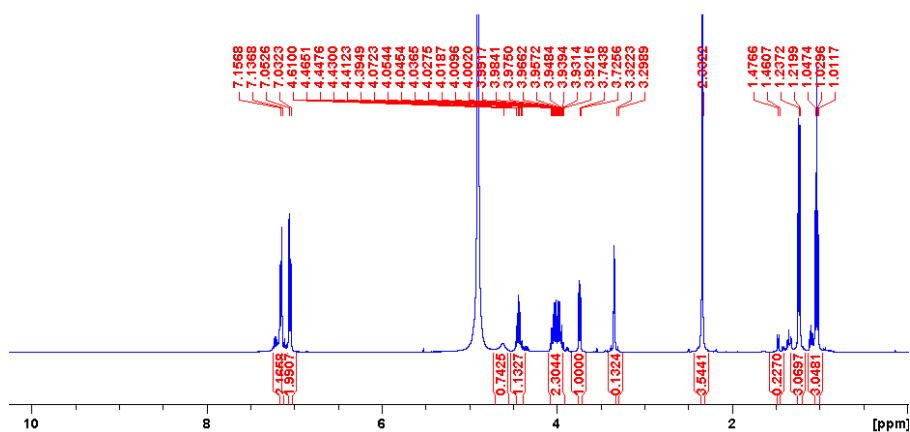
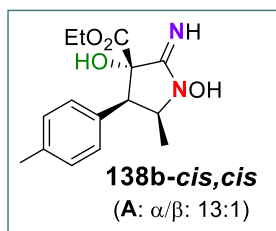
FERNANDO GARCIA TELLADO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:27:02

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

07/07/2017 18:09:57

Oxidación Asistida por luz LED azul.



pág. 247

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 29/06/2017 19:47:37

PEDRO DE ARMAS GONZALEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:25:25

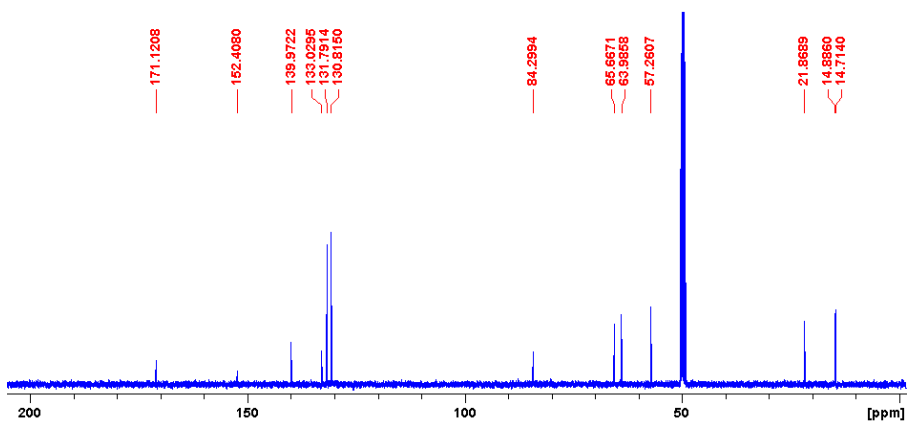
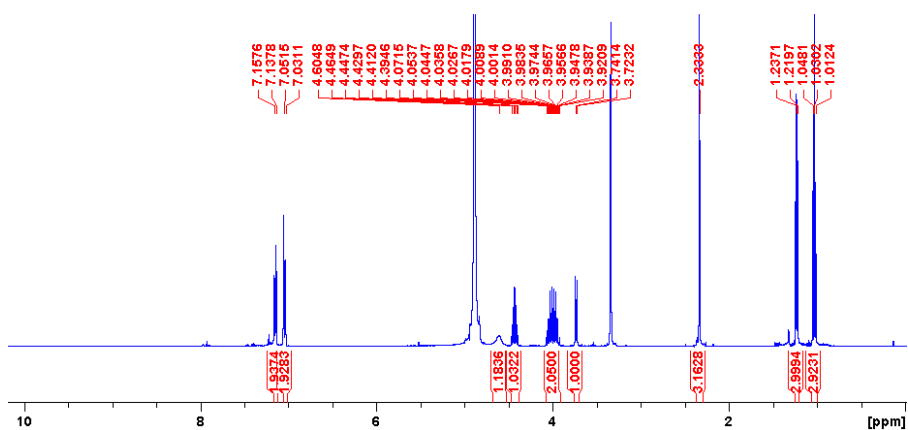
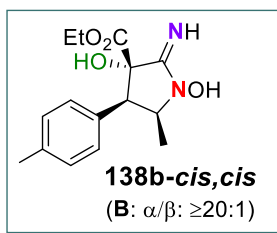
FERNANDO GARCIA TELLADO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:27:02

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

07/07/2017 18:09:57

Oxidación con Ácido MCPB.



pág. 248

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 29/06/2017 19:47:37

PEDRO DE ARMAS GONZALEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:25:25

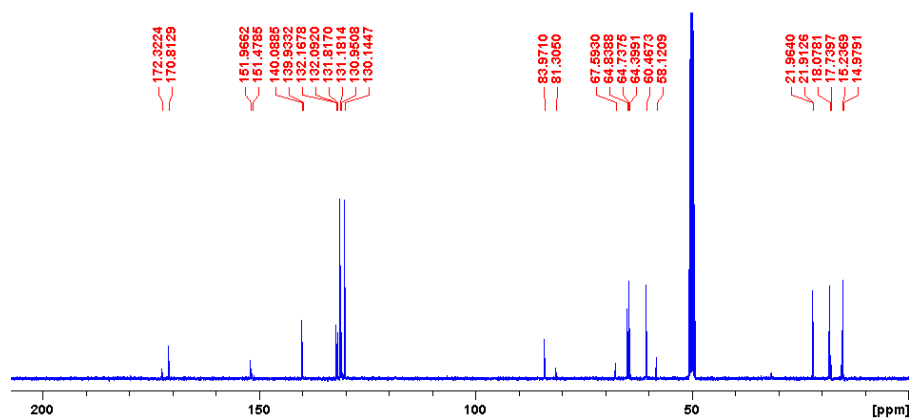
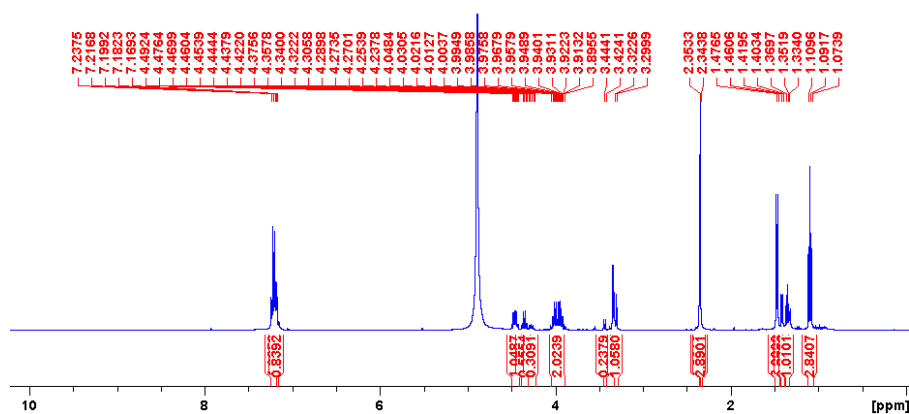
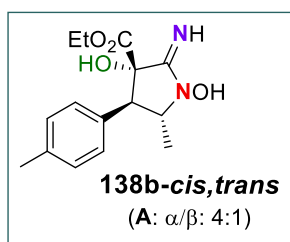
FERNANDO GARCIA TELLADO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:27:02

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

07/07/2017 18:09:57

Oxidación Asistida por luz LED azul.



pág. 249

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 29/06/2017 19:47:37

PEDRO DE ARMAS GONZALEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:25:25

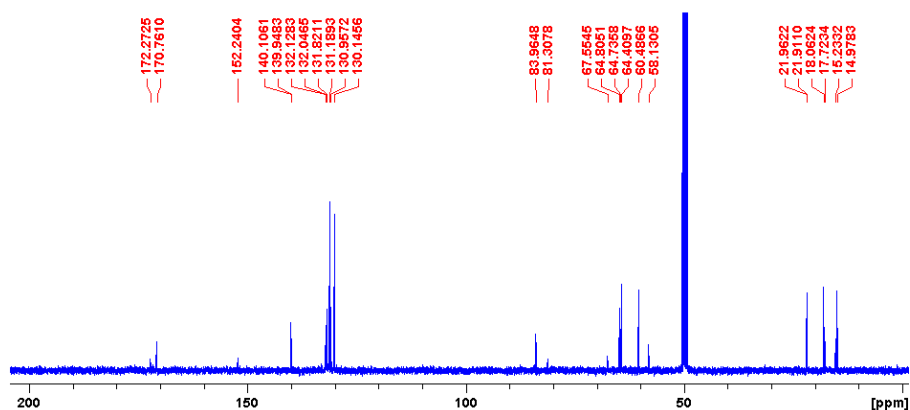
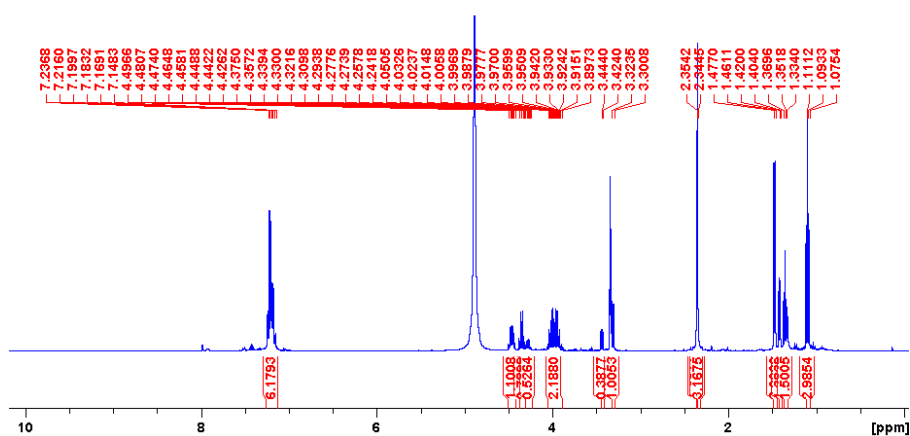
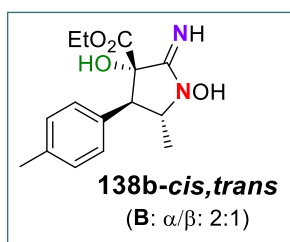
FERNANDO GARCIA TELLADO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:27:02

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

07/07/2017 18:09:57

Oxidación con Ácido MCPB.



pág. 250

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 29/06/2017 19:47:37

PEDRO DE ARMAS GONZALEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:25:25

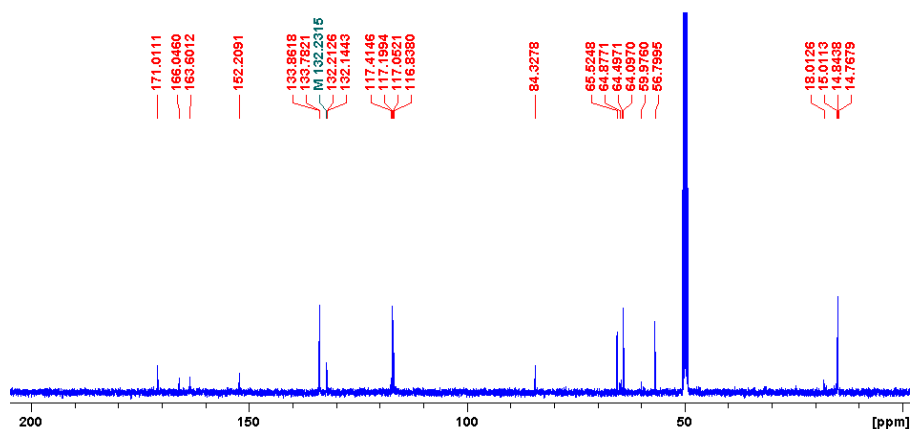
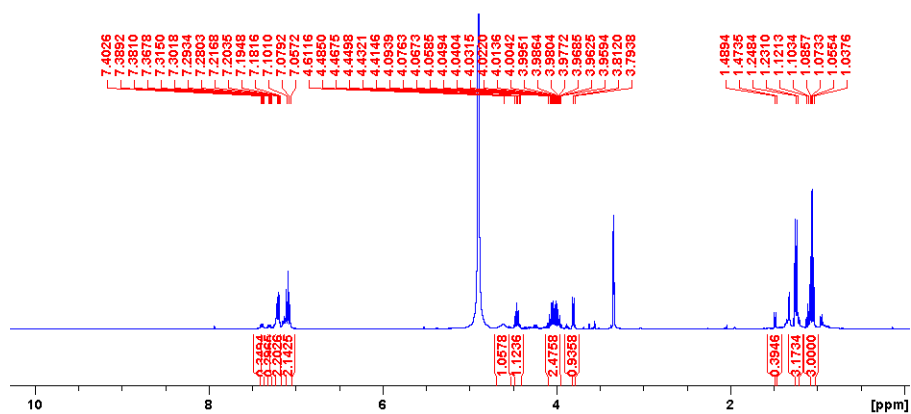
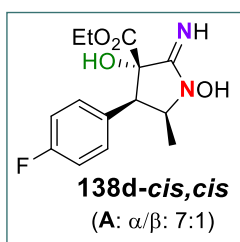
FERNANDO GARCIA TELLADO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:27:02

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

07/07/2017 18:09:57

Oxidación Asistida por luz LED azul.



pág. 251

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 29/06/2017 19:47:37

PEDRO DE ARMAS GONZALEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:25:25

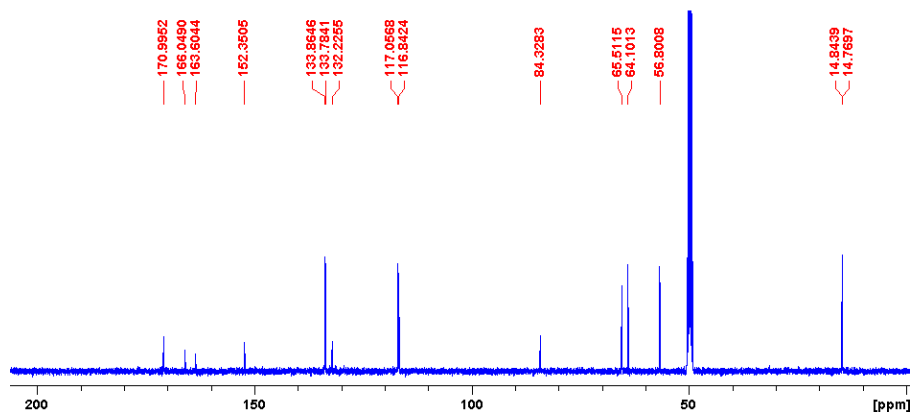
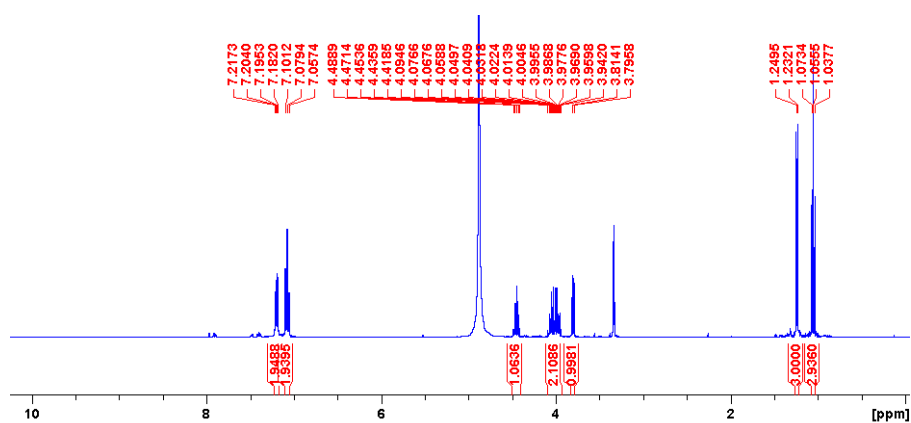
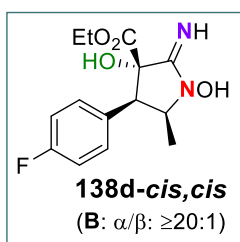
FERNANDO GARCIA TELLADO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:27:02

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

07/07/2017 18:09:57

Oxidación con Ácido MCPB.



pág. 252

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 29/06/2017 19:47:37

PEDRO DE ARMAS GONZALEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:25:25

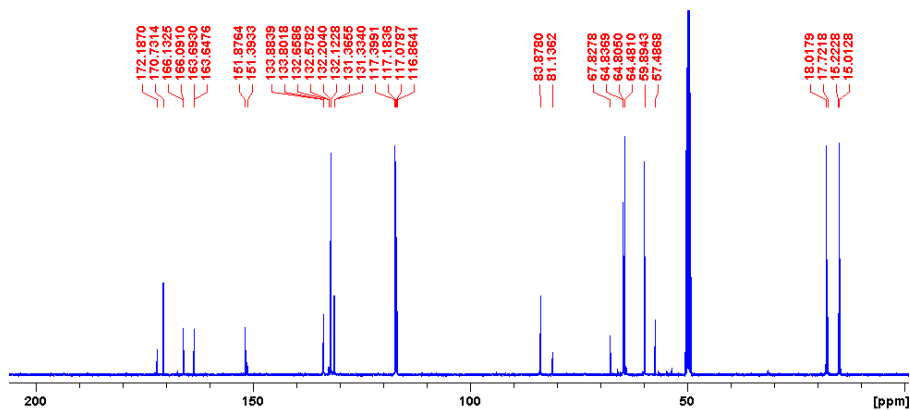
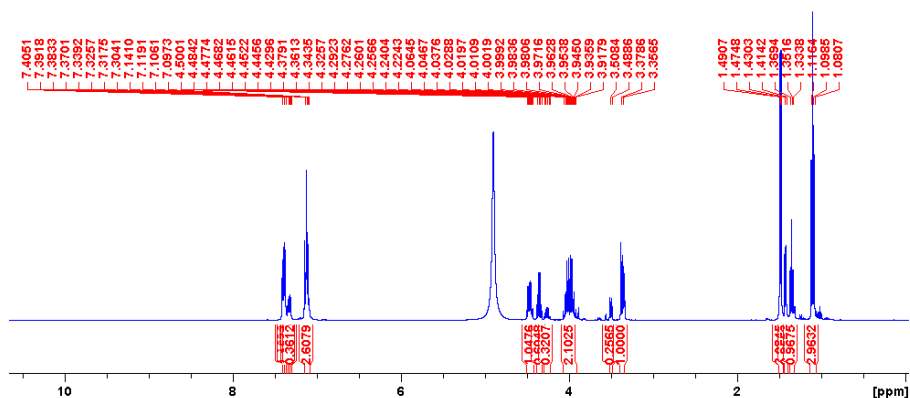
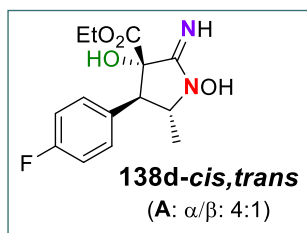
FERNANDO GARCIA TELLADO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:27:02

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

07/07/2017 18:09:57

Oxidación Asistida por luz LED azul.



pág. 253

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 29/06/2017 19:47:37

PEDRO DE ARMAS GONZALEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:25:25

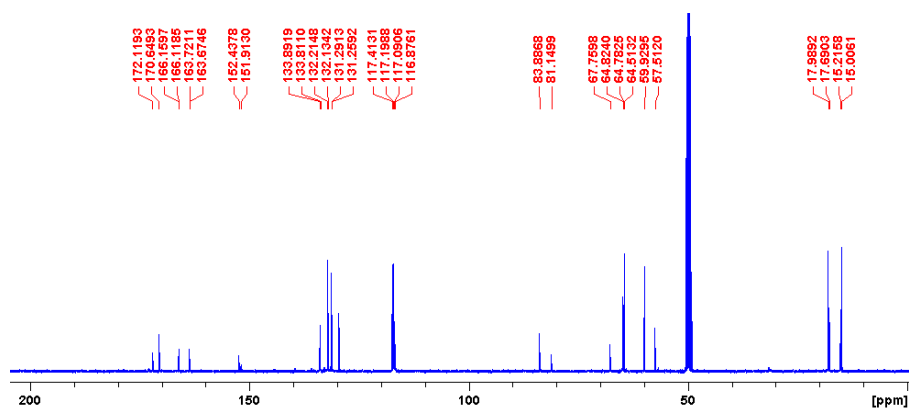
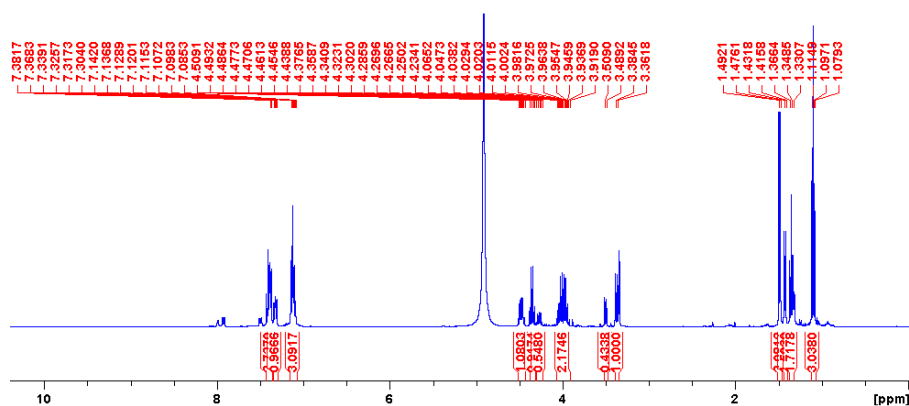
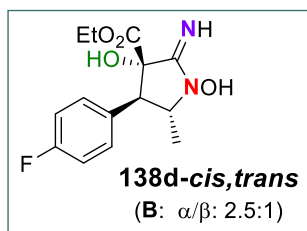
FERNANDO GARCIA TELLADO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:27:02

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

07/07/2017 18:09:57

Oxidación con Ácido MCPB.



pág. 254

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fP19y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 29/06/2017 19:47:37

PEDRO DE ARMAS GONZALEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:25:25

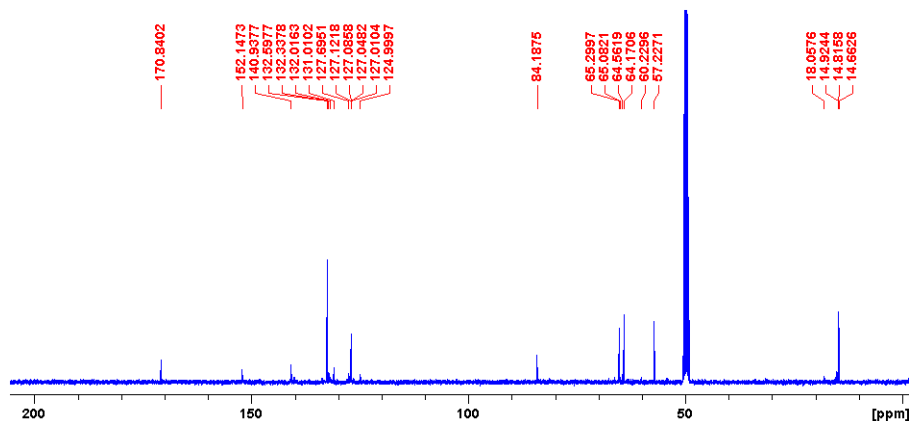
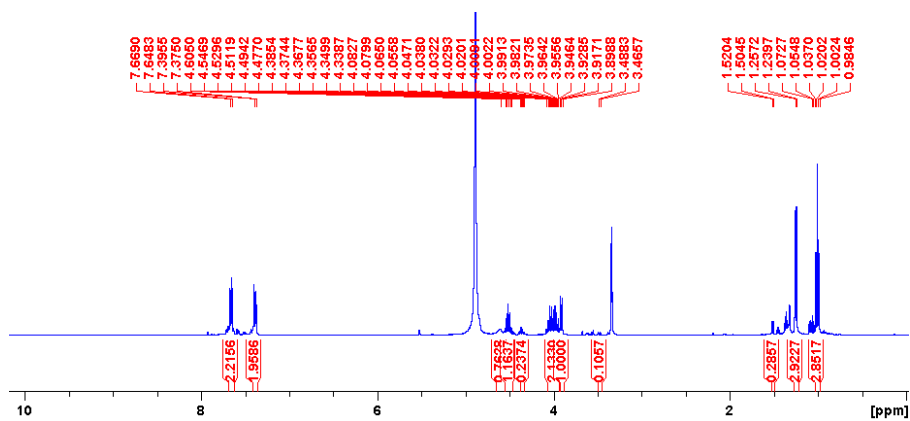
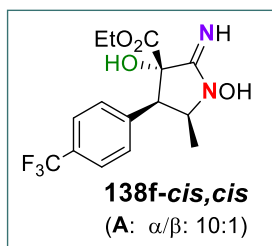
FERNANDO GARCIA TELLADO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:27:02

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

07/07/2017 18:09:57

Oxidación Asistida por luz LED azul.



pág. 255

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fP19y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 29/06/2017 19:47:37

PEDRO DE ARMAS GONZALEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:25:25

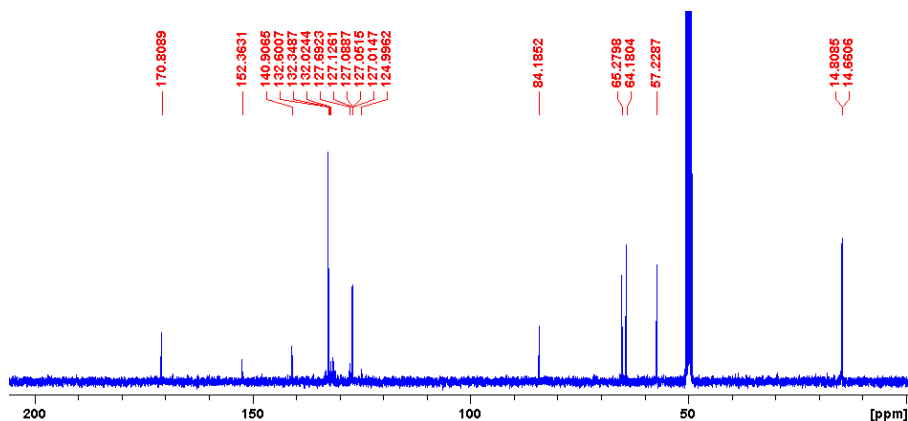
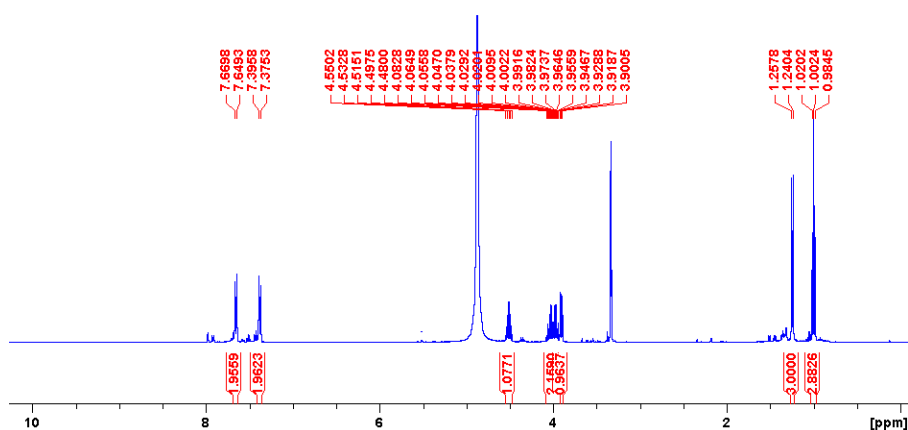
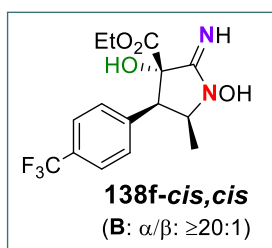
FERNANDO GARCIA TELLADO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:27:02

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

07/07/2017 18:09:57

Oxidación con Ácido MCPB.



pág. 256

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fP19y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 29/06/2017 19:47:37

PEDRO DE ARMAS GONZALEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:25:25

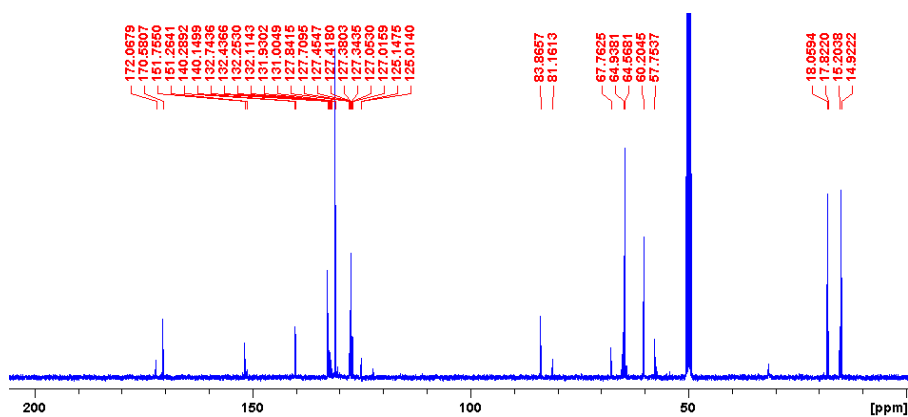
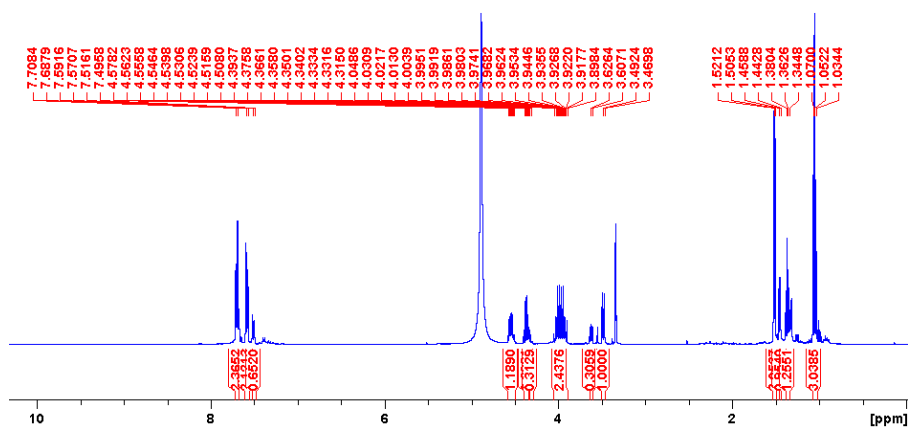
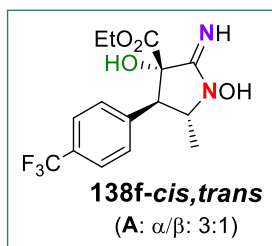
FERNANDO GARCIA TELLADO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:27:02

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

07/07/2017 18:09:57

Oxidación Asistida por luz LED azul.



pág. 257

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fP19y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 29/06/2017 19:47:37

PEDRO DE ARMAS GONZALEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:25:25

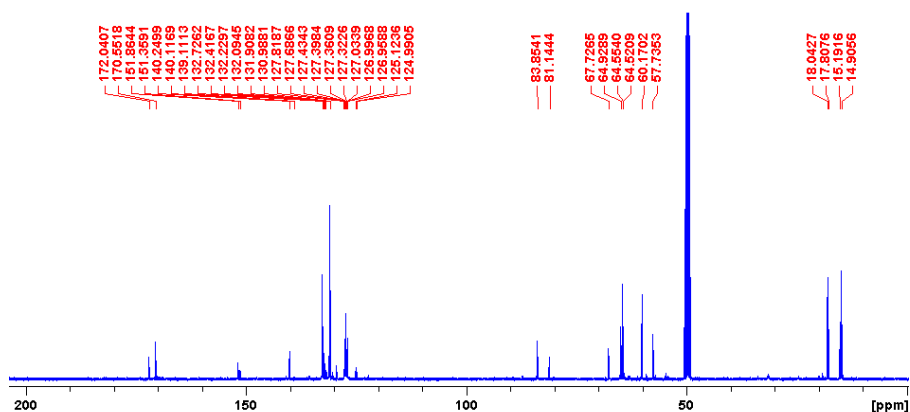
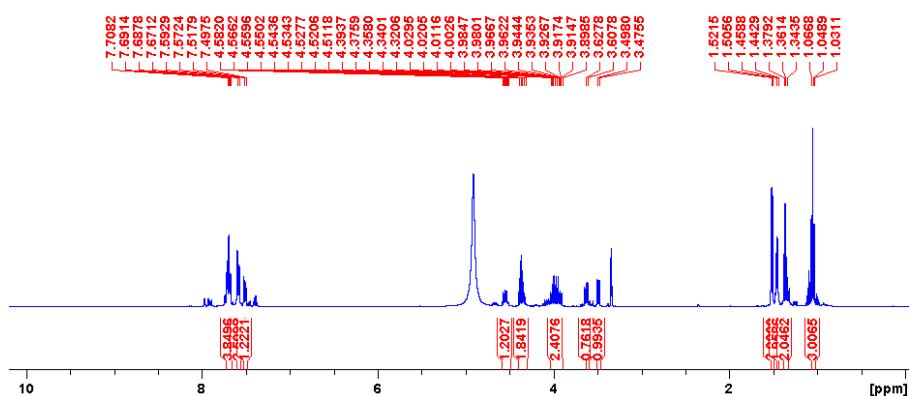
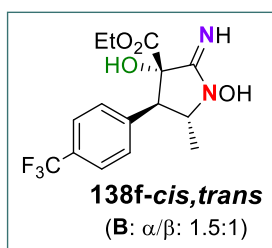
FERNANDO GARCIA TELLADO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:27:02

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

07/07/2017 18:09:57

Oxidación con Ácido MCPB.



pág. 258

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fP19y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 29/06/2017 19:47:37

PEDRO DE ARMAS GONZALEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:25:25

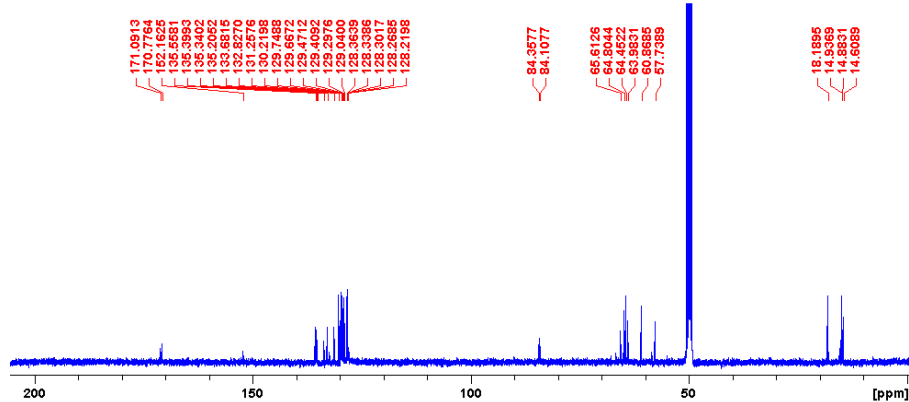
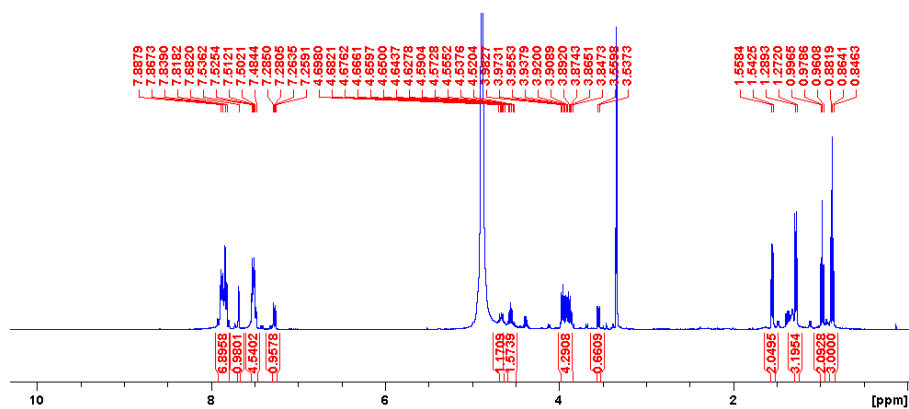
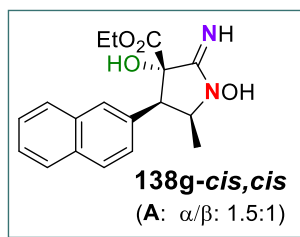
FERNANDO GARCIA TELLADO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:27:02

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

07/07/2017 18:09:57

Oxidación Asistida por luz LED azul.



pág. 259

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPI9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 29/06/2017 19:47:37

PEDRO DE ARMAS GONZALEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:25:25

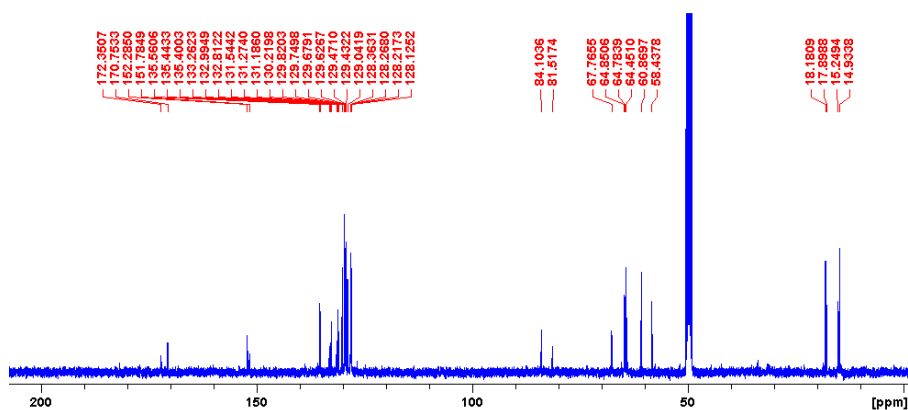
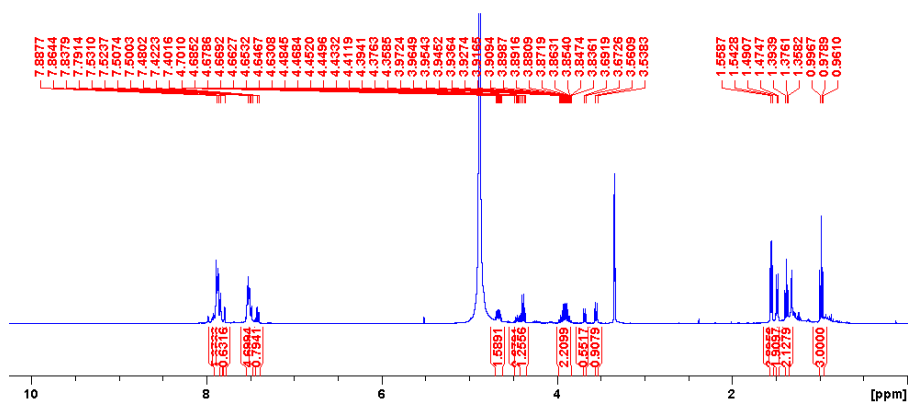
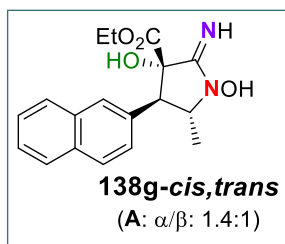
FERNANDO GARCIA TELLADO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:27:02

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

07/07/2017 18:09:57

Oxidación Asistida por luz LED azul.



pág. 260

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 29/06/2017 19:47:37

PEDRO DE ARMAS GONZALEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:25:25

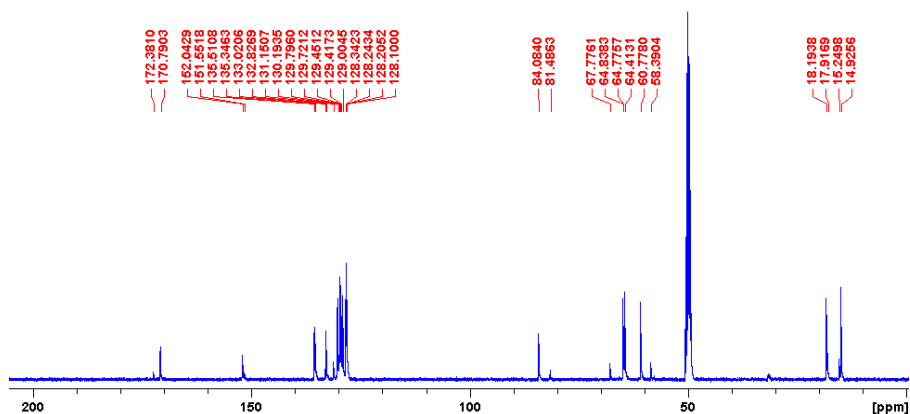
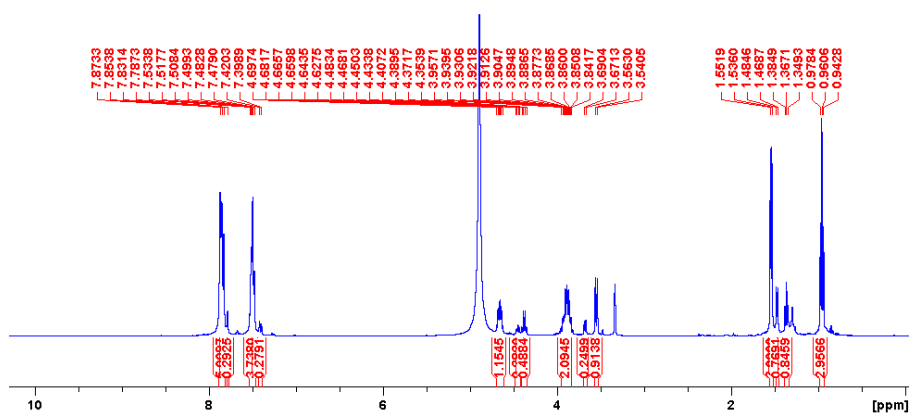
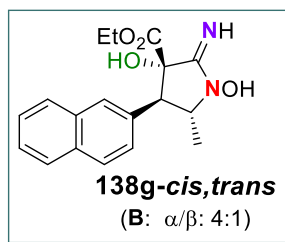
FERNANDO GARCIA TELLADO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:27:02

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

07/07/2017 18:09:57

Oxidación con Ácido MCPB.



pág. 261

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 29/06/2017 19:47:37

PEDRO DE ARMAS GONZALEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

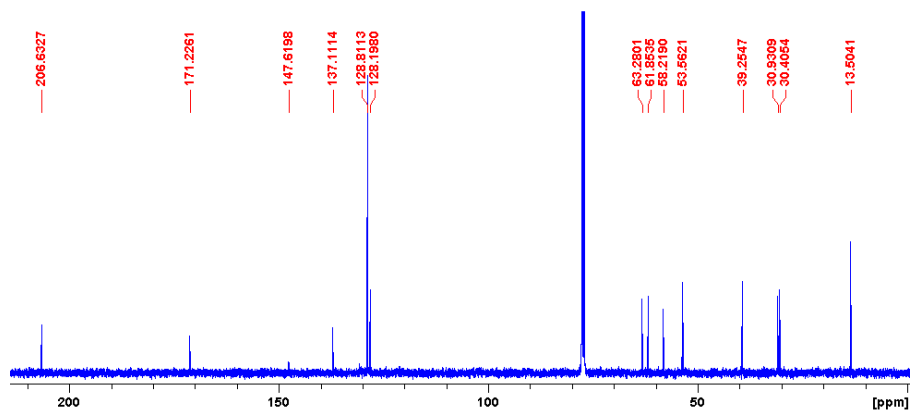
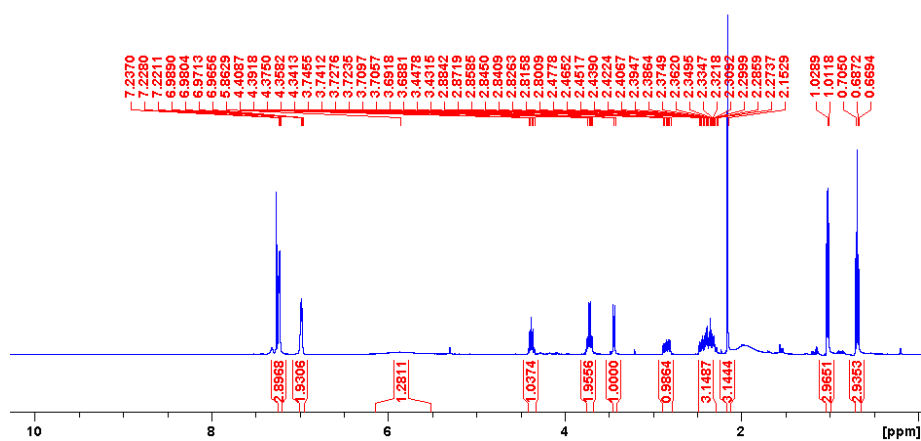
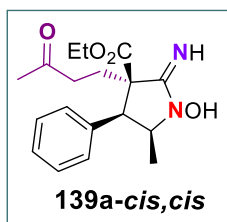
29/06/2017 21:25:25

FERNANDO GARCIA TELLADO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:27:02

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

07/07/2017 18:09:57



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 29/06/2017 19:47:37

PEDRO DE ARMAS GONZALEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

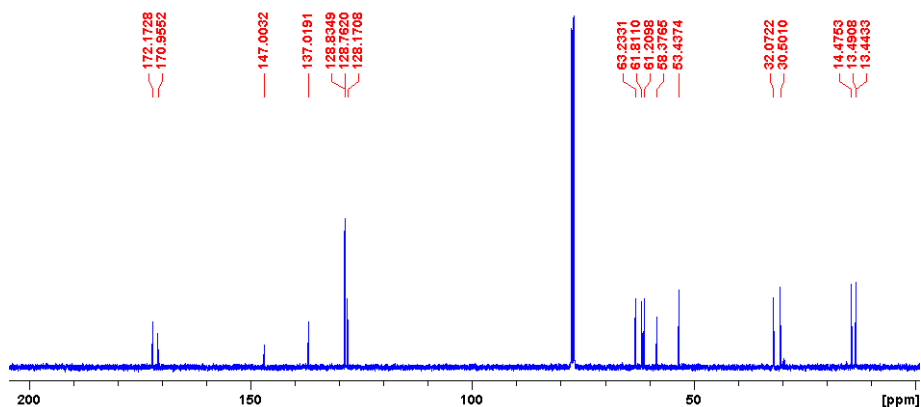
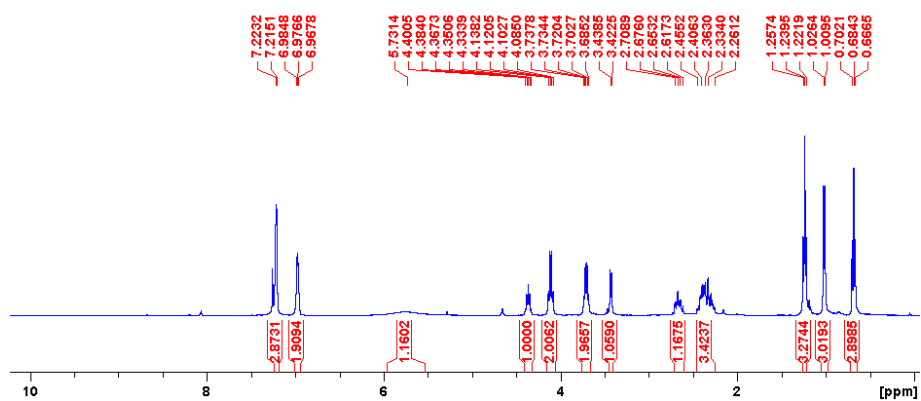
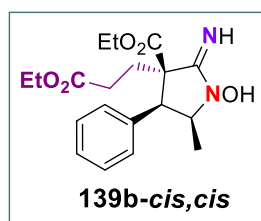
29/06/2017 21:25:25

FERNANDO GARCIA TELLADO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:27:02

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

07/07/2017 18:09:57



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 29/06/2017 19:47:37

PEDRO DE ARMAS GONZALEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

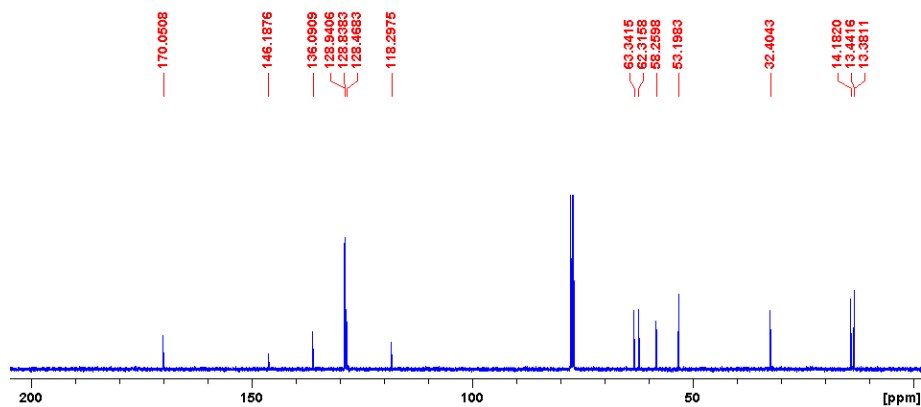
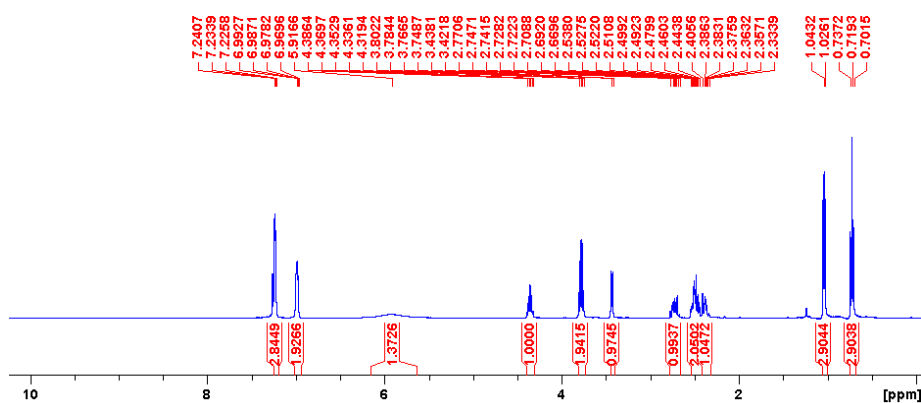
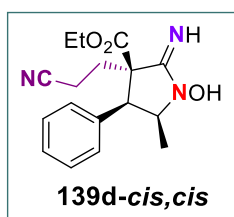
29/06/2017 21:25:25

FERNANDO GARCIA TELLADO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:27:02

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

07/07/2017 18:09:57



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 29/06/2017 19:47:37

PEDRO DE ARMAS GONZALEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

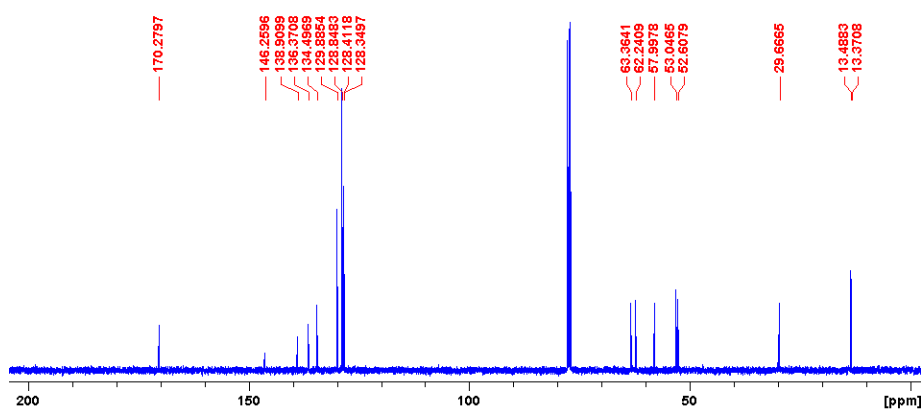
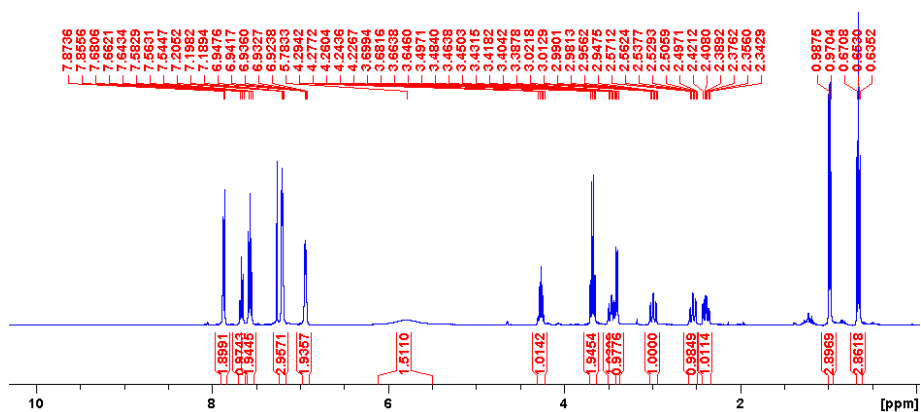
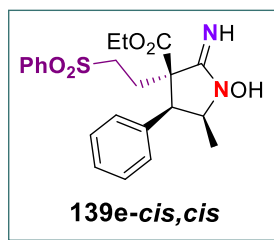
29/06/2017 21:25:25

FERNANDO GARCIA TELLADO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:27:02

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

07/07/2017 18:09:57



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 29/06/2017 19:47:37

PEDRO DE ARMAS GONZALEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

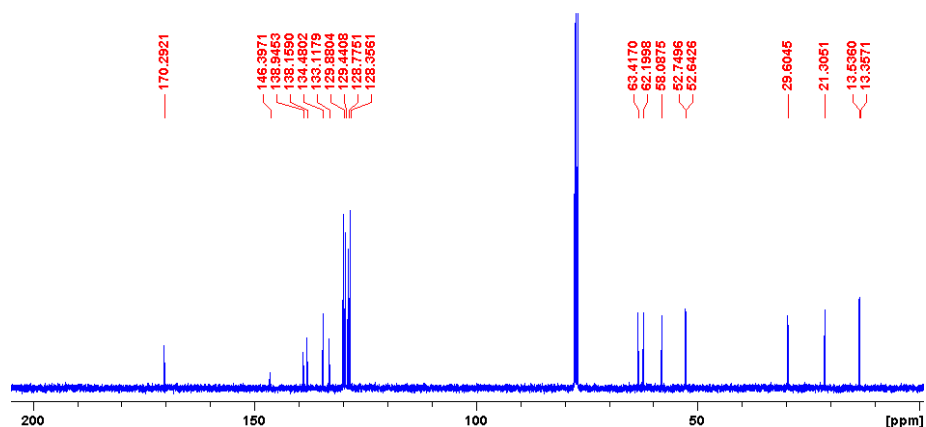
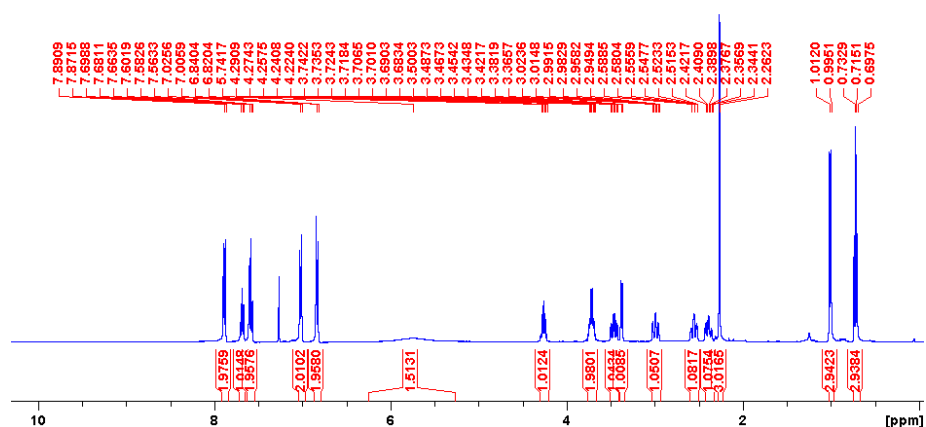
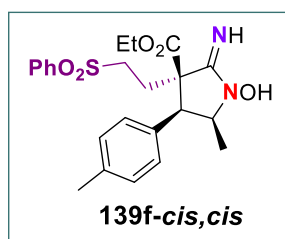
29/06/2017 21:25:25

FERNANDO GARCIA TELLADO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:27:02

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

07/07/2017 18:09:57



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 29/06/2017 19:47:37

PEDRO DE ARMAS GONZALEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

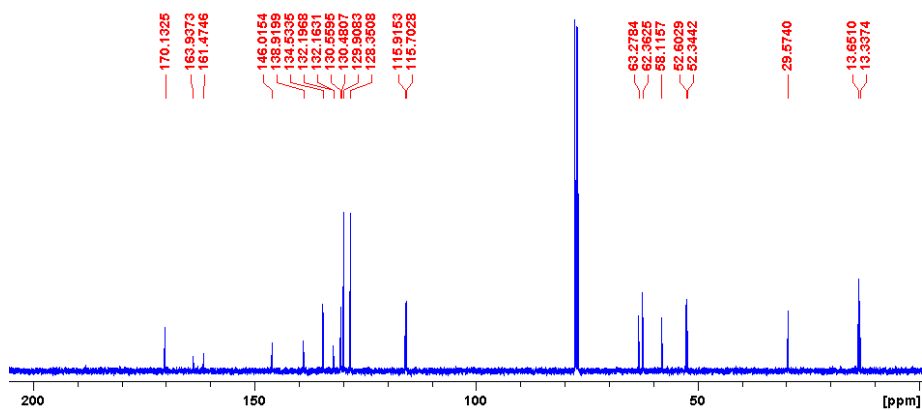
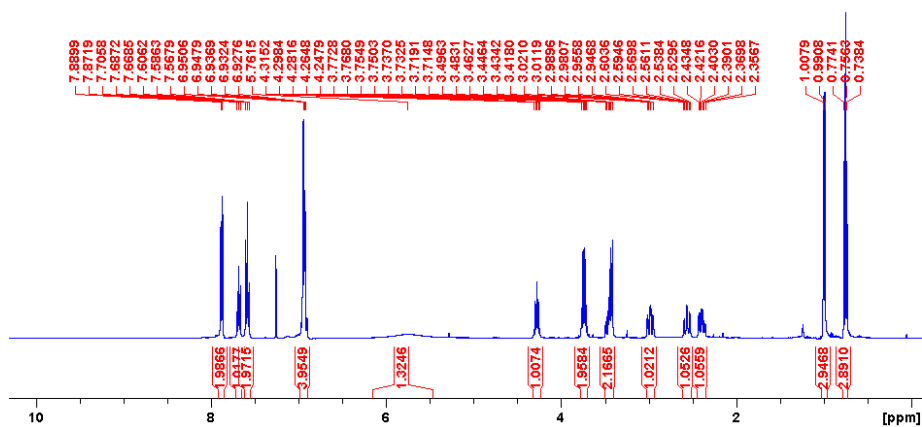
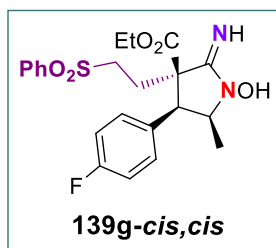
29/06/2017 21:25:25

FERNANDO GARCIA TELLADO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:27:02

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

07/07/2017 18:09:57



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 29/06/2017 19:47:37

PEDRO DE ARMAS GONZALEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

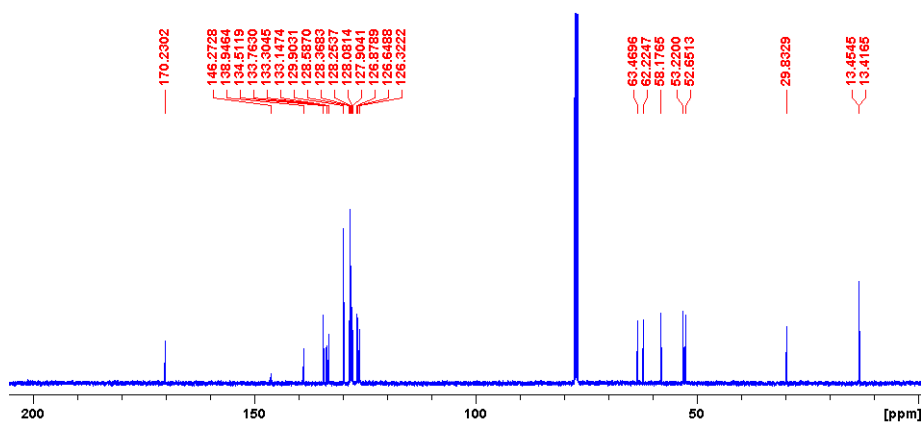
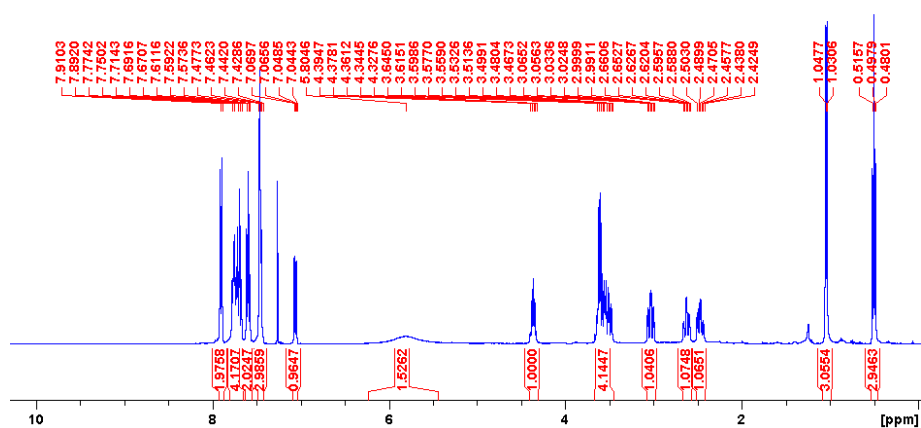
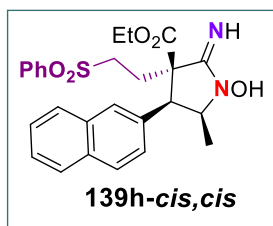
29/06/2017 21:25:25

FERNANDO GARCIA TELLADO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:27:02

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

07/07/2017 18:09:57



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 29/06/2017 19:47:37

PEDRO DE ARMAS GONZALEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

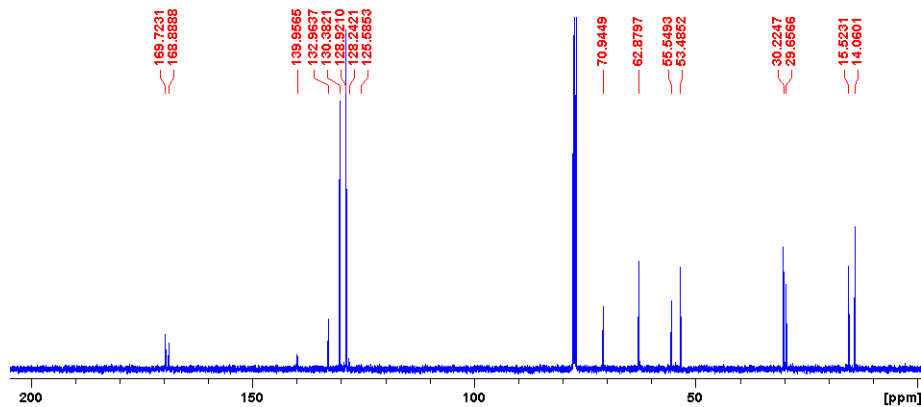
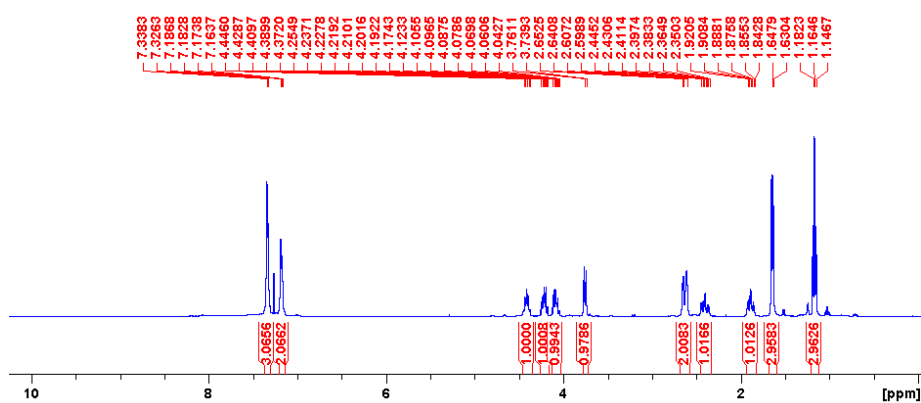
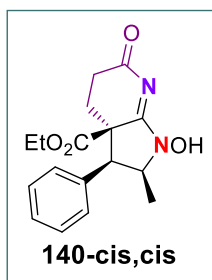
29/06/2017 21:25:25

FERNANDO GARCIA TELLADO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:27:02

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

07/07/2017 18:09:57



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fP19y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 29/06/2017 19:47:37

PEDRO DE ARMAS GONZALEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

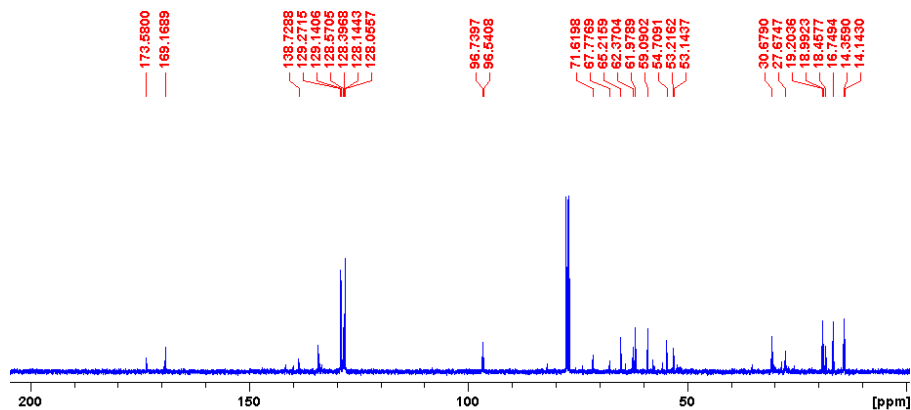
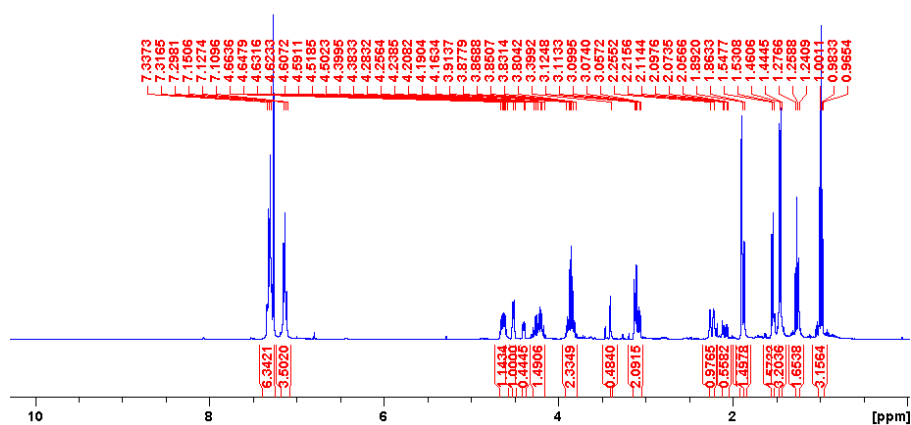
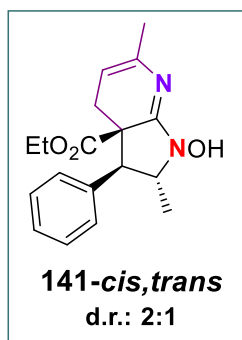
29/06/2017 21:25:25

FERNANDO GARCIA TELLADO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:27:02

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

07/07/2017 18:09:57



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 29/06/2017 19:47:37

PEDRO DE ARMAS GONZALEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

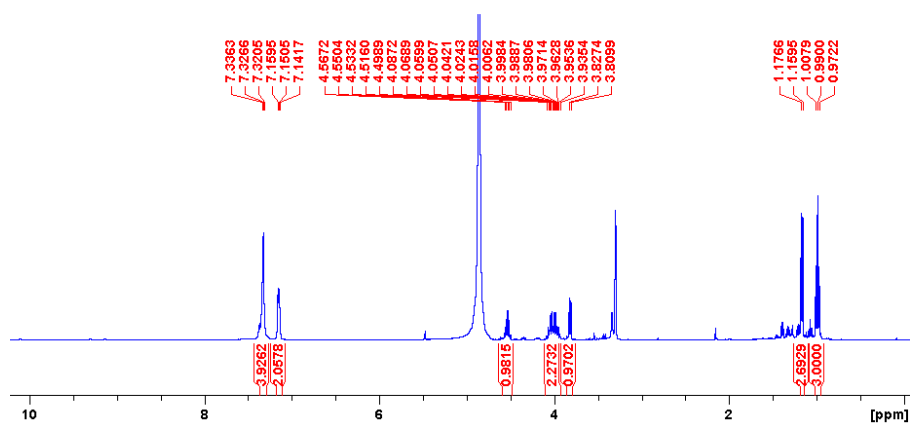
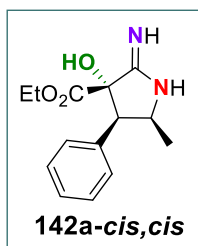
29/06/2017 21:25:25

FERNANDO GARCIA TELLADO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:27:02

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

07/07/2017 18:09:57



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPI9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 29/06/2017 19:47:37

PEDRO DE ARMAS GONZALEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:25:25

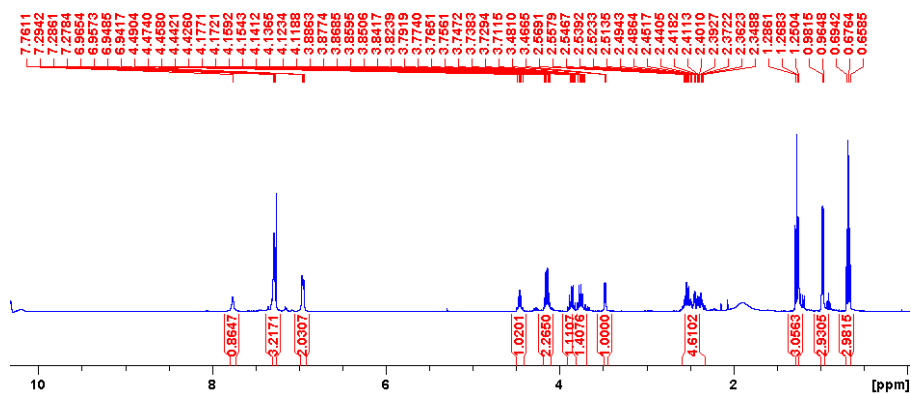
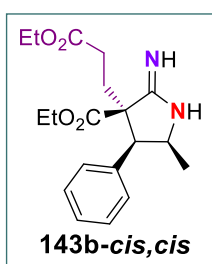
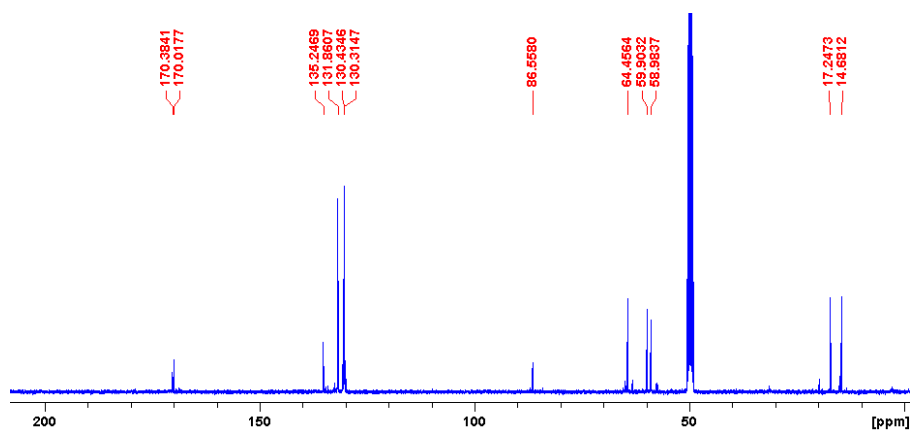
FERNANDO GARCIA TELLADO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:27:02

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

07/07/2017 18:09:57

PARTE EXPERIMENTAL



pág. 272

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fP19y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 29/06/2017 19:47:37

PEDRO DE ARMAS GONZALEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

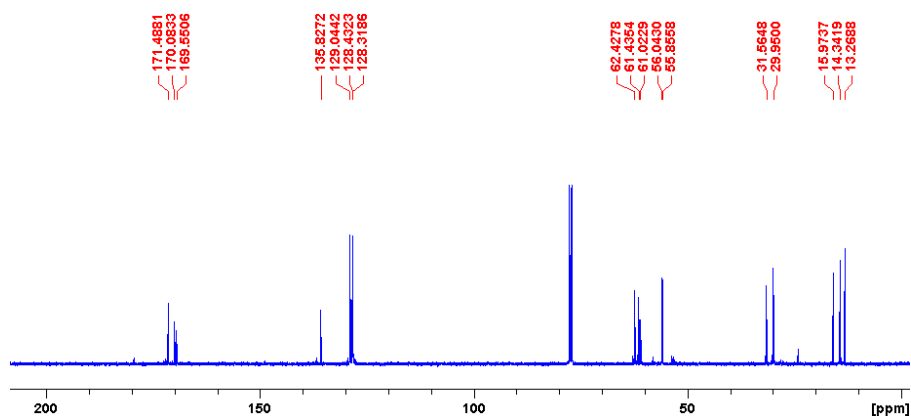
29/06/2017 21:25:25

FERNANDO GARCIA TELLADO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/06/2017 21:27:02

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

07/07/2017 18:09:57

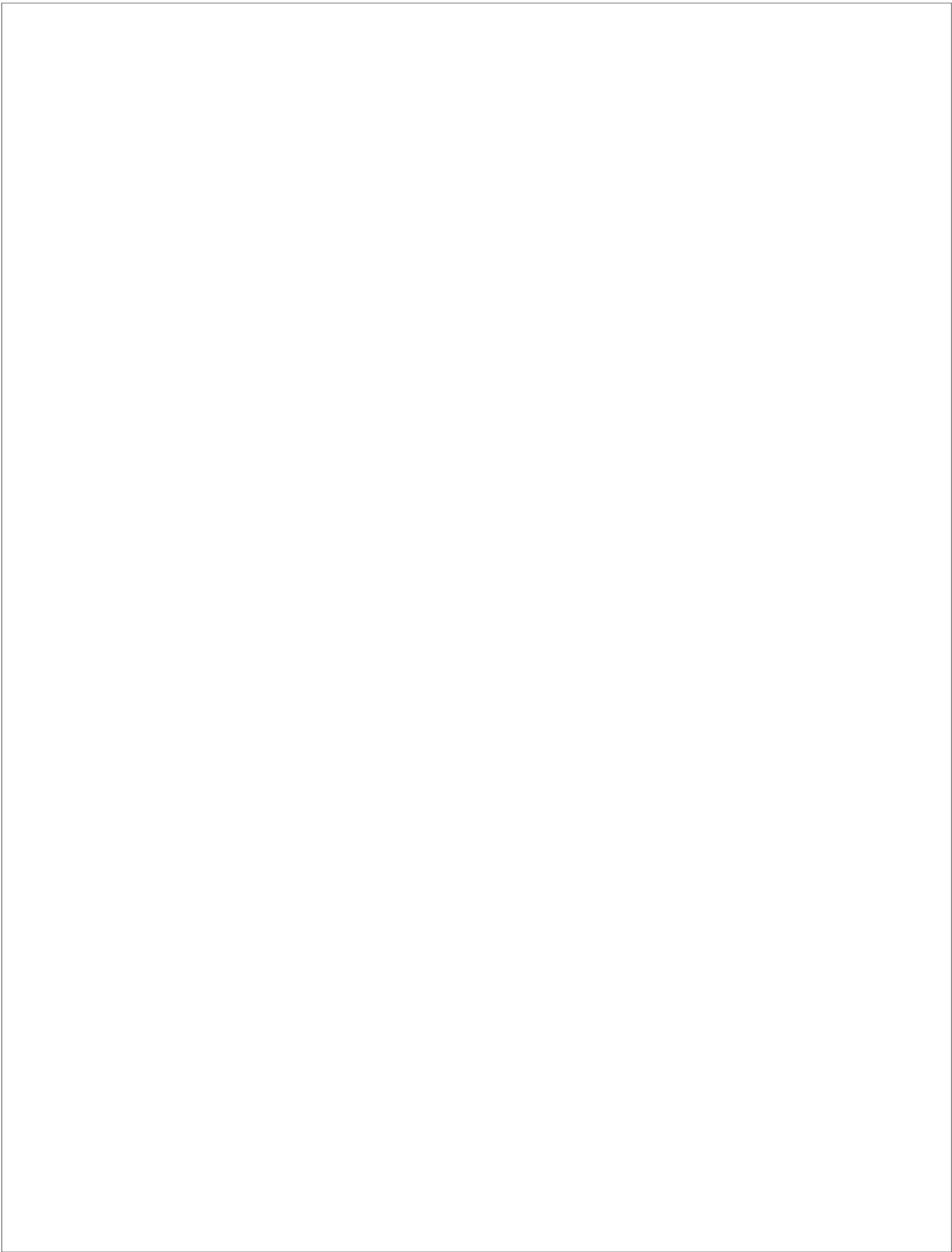


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57

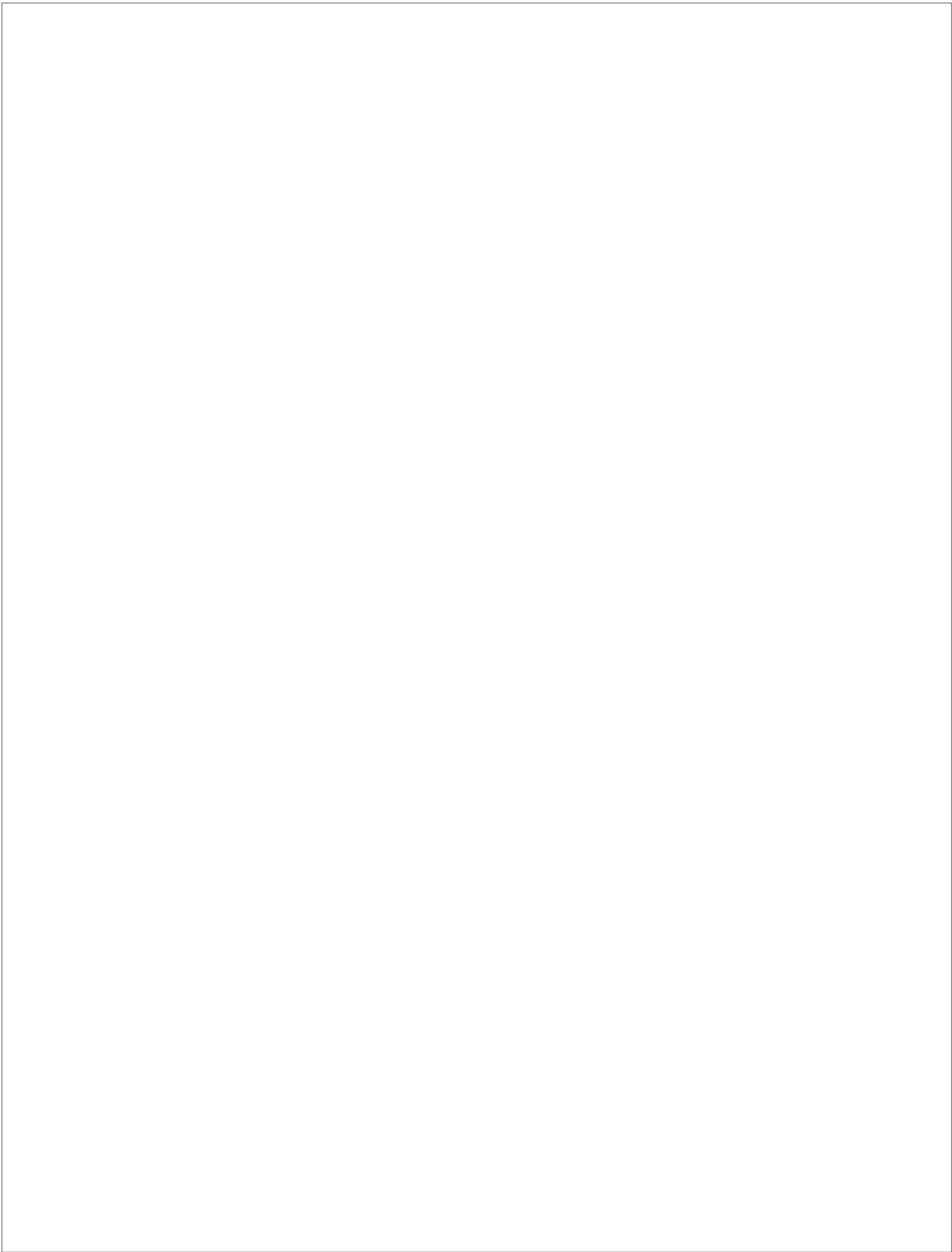
CONCLUSIONES

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por: MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57

7. CONCLUSIONES.

1) En el desarrollo de nuestra versión asimétrica, catalítica y multicomponente de la reacción de Strecker en condiciones “*on water*” los excesos enantioméricos obtenidos son moderados. Sin embargo, se trata de resultados conceptualmente importantes ya que confirman nuestra hipótesis de que es posible reconocer un anión (cianuro) con topología lineal en nuestras condiciones de reacción.

2) Hemos diseñado y desarrollado un modelo multicomponente compatible con la presencia de agua organocatalizado por la tiourea **TU-56** y por *N,N*-dimetilciclohexilamina (**78**). Nuestro modelo utiliza aldehídos aromáticos, 2-cianoacetato de etilo como compuesto dicarbonílico y nitrocompuestos, dando lugar a unidades de γ -nitroalcanoatos de alquilo altamente funcionalizadas, de manera rápida y económica y con posibilidad de escalar a nivel de multigramo sin pérdida de eficiencia.

3) Las unidades de γ -nitroalcanoatos de alquilo fueron transformadas en amidinas cíclicas mediante hidrogenación, con una ciclación quimioselectiva del nitrógeno sobre el grupo ciano.

4) La amidinas obtenidas fueron transformadas en compuestos altamente funcionalizados con la introducción de un centro cuaternario mediante una reacción de C-alkilación. Así mismo, estas amidinas cíclicas son capaces de llevar a cabo una hidroxilación oxidativa aeróbica, de mediante un proceso radicalario, generando los derivados 3 α -hidroxilados en excelentes rendimientos

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 971862

Código de verificación: fPi9y2Kr

Firmado por:	Fecha:
MARY CRUZ PRIETO RAMIREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 19:47:37
PEDRO DE ARMAS GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:25:25
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/06/2017 21:27:02
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	07/07/2017 18:09:57