TESIS DOCTORAL

Fotoacoplamiento y fotorreducción de iminas

Aplicaciones sintéticas y estudio mecanístico

María Ortega Martínez-Losa

UNIVERSIDAD DE LA RIOJA

TESIS DOCTORAL

Fotoacoplamiento y fotorreducción de iminas

Aplicaciones sintéticas y estudio mecanístico

María Ortega Martínez-Losa

Universidad de La Rioja
Servicio de Publicaciones
2005

Esta tesis doctoral, dirigida por los doctores D. Pedro José Campos García y D. Miguel Ángel Rodríguez Barranco, fue leída el 22 de abril de 2005, y obtuvo la calificación de Sobresaliente Cum Laude Unanimidad

© María Ortega Martínez-Losa

Edita: Universidad de La Rioja
Servicio de Publicaciones

ISBN 84-689-3843-2

UNIVERSIDAD DE LA RIOJA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
Grupo de Síntesis Química de La Rioja
U.A.-C.S.I.C.

TESIS DOCTORAL

Fotoacoplamiento y fotorreducción de iminas. Aplicaciones sintéticas y estudio mecanístico

Memoria presentada en la Universidad de La Rioja para optar al grado de Doctor en Química, por

María Ortega Martínez-Losa

Febrero 2005

A mis padres y
a mis hermanos,
por su confianza y
su apoyo incondicionales.

A Paco, por tu cariño, consejo, apoyo
y ante todo, por transmitirme tu confianza en
que todo sacrificio tiene su recompensa.

Agradecimientos

Mucho más allá del trabajo diario en el laboratorio que se ordena y analiza en esta Tesis doctoral, están las personas que me han acompañado, enseñado, escuchado y animado a lo largo de estos más de cuatro años.

En primer lugar, quisiera agradecer a mis directores de Tesis, Pedro y Miguel Ángel, la magnífica labor de dirección realizada, vuestra disposición en todo momento y, ante todo, vuestra calidad humana.

Al Departamento de Química y, en especial, a mis compañeros de laboratorio, con los que he vivido y compartido largas jornadas de trabajo, pero también innumerables momentos de charla y diversión. Gracias por ser amigos más que compañeros.

Al grupo del profesor Hermenegildo García por haberme permitido "quemar" el láser del Instituto de Tecnología Química UPV-CSIC de Valencia.

A mis amigas/os, porque la vida es más que trabajo y laboratorio. Por los momentos gratos que hemos compartido y que son vitales para "cargar pilas" y afrontar cada lunes con fuerza e ilusión renovadas.

Finalmente, me gustaría agradecer a las siguientes instituciones la ayuda económica aportada para la realización de este proyecto:

- Comunidad Autónoma de La Rioja, por la beca de investigación F.P.I. concedida en el 2001, así como su aportación económica a través de proyectos ANGI.
- Ministerio de Ciencia y Tecnología, por la aportación económica al proyecto BQU2001-1625.
- Universidad de La Rioja, por su aportación económica en forma de proyectos (API) y ayudas a tesis doctorales (ATUR), así como por ser el marco principal donde se ha desarrollado este trabajo de investigación.

Índice general

Abreviaturas y acrónimos..... **V**

INTRODUCCIÓN..... **1**

1. ANTECEDENTES
1.1. FOTOQUÍMICA DEL GRUPO IMINO..... 10
1.1.1. Características electrónicas..... 10
1.1.2. Reactividad..... 11
1.2. ACOPLAMIENTO FOTORREDUCTOR DE IMINAS..... 19
1.2.1. Reactividad..... 19
1.2.2. Selectividad del proceso..... 24

2. ACOPLAMIENTO FOTORREDUCTOR DE ALDIMINAS EN PRESENCIA DE METALES
2.1. LAS 1,2-DIAMINAS VECINALES.....30
2.1.1. Propiedades.....30
2.1.2. Métodos de síntesis: Acoplamiento reductor de iminas..... 36
2.2. SÍNTESIS DE ALDIMINAS DE PARTIDA..... 40
2.3. PROPIEDADES ESPECTROSCÓPICAS DE LAS ALDIMINAS DE PARTIDA.....42
2.4. SÍNTESIS DE LOS COMPLEJOS METÁLICOS.....44
2.5. REACTIVIDAD FOTOQUÍMICA..... 48
2.5.1. Estudios preliminares..... 49
2.5.2. Estudio de los complejos quirales de zinc..... 52
2.5.3. Estudio de los complejos no quirales de zinc..... 54
2.5.4. Sensibilizadores en la reacción de fotoacoplamiento..... 60

3. FOTORREDUCCIÓN DE IMINAS A AMINAS SECUNDARIAS
3.1. LAS AMINAS SECUNDARIAS: PROPIEDADES Y SÍNTESIS..... 70
3.1.1. Propiedades de las aminas secundarias.....70
3.1.2. Métodos de síntesis.....74

3.2. FOTORREDUCCIÓN DE ALDIMINAS..... 80
3.2.1. Ensayos preliminares.....80
3.2.2. Fotorreducción directa de aldiminas a aminas secundarias.....82
3.2.3. Fotorreducción directa de aldiminas en presencia de trietilamina..... 89
3.3. FOTORREDUCCIÓN DE CETIMINAS.....94
3.3.1. Síntesis..... 94
3.3.2. Propiedades espectroscópicas..... 96
3.3.3. Reactividad fotoquímica..... 98
3.4. ESTEREOSELECTIVIDAD EN LA REACCIÓN DE FOTORREDUCCIÓN.....111
3.4.1. Fotorreducción de cetiminas en presencia de alcoholes quirales..... 111
3.4.2. Fotorreducción de cetiminas quirales.....116

4. ASPECTOS MECANÍSTICOS
4.1. NATURALEZA DEL ESTADO EXCITADO..... 126
4.1.1. Espectroscopía UV-VIS.....126
4.1.2. Prueba en medio ácido.....131
4.1.3. Efecto del disolvente..... 131
4.2. MULTIPLICIDAD DEL ESTADO EXCITADO..... 133
4.2.1. Consideraciones previas..... 133
4.2.2. Desactivación de tripletes. Influencia del oxígeno molecular y del 1,3-pentadieno..... 135
4.2.3. Sensibilización de tripletes. Estimación de la energía de triplete de las iminas..... 144
4.2.4. Las sales de zinc: fotosensibilizadores eficaces del acoplamiento fotorreductor de aldiminas..... 147
4.3. EVOLUCIÓN DE LOS FOTOPRODUCTOS..... 151
4.4. FOTÓLISIS DE DESTELLO.....154
4.4.1. Descripción de la técnica..... 154
4.4.2. Fotólisis directa de iminas.....156
4.4.3. Pruebas de sensibilización.....157
4.4.4. Estimación del valor de Φ_{cis}..... 161
4.4.5. Otras pruebas adicionales..... 161
4.5. PROPUESTA MECANÍSTICA..... 163

5. EXPERIMENTAL
5.1. CONSIDERACIONES GENERALES..... 169
5.1.1. Disolventes y reactivos..... 169
5.1.2. Instrumentación y técnicas analíticas..... 169

5.2. SÍNTESIS DE LAS IMINAS DE PARTIDA..... 173
5.2.1. Síntesis de iminas por condensación..... 173
5.2.2. Síntesis de cetiminas derivadas de la benzofenona..... 174
5.2.3. Síntesis de iminoésteres..... 177
5.2.4. Síntesis de iminas cíclicas..... 179
5.3. SÍNTESIS DE LOS COMPLEJOS METÁLICOS..... 180
5.3.1. Síntesis de los ligandos..... 180
5.3.2. Preparación de los complejos metálicos..... 181
5.4. "ONE-POT" SÍNTESIS Y SEPARACIÓN DE 1,2 DIAMINAS VECINALES..... 184
5.4.1. Procedimiento general..... 184
5.4.2. Caracterización de las 1,2-diaminas preparadas... 185
5.5. SÍNTESIS DE AMINAS SECUNDARIAS MEDIANTE FOTORREDUCCIÓN DIRECTA DE IMINAS..... 188
5.5.1. Procedimiento general..... 188
5.5.2. Fotorreducción de iminas en presencia de TEA..... 190
5.5.3. Fotorreducción sensibilizada de iminoésteres..... 190
5.5.4. Caracterización de las aminas preparadas..... 191
5.5.5. Caracterización de los aminoalcoholes..... 203
5.6. ESTEREOSELECTIVIDAD EN LA FOTORREDUCCIÓN DIRECTA DE CETIMINAS..... 205
5.6.1. Fotorreducción de cetiminas en presencia de alcoholes quirales..... 205
5.6.2. Fotorreducción de cetiminas quirales..... 207
5.7. PRUEBAS MECANÍSTICA..... 208
5.7.1. Reacción en medio ácido..... 208
5.7.2. Desactivación de tripletes..... 208
5.7.3. Estimación de la energía de triplete de las cetiminas..... 209
5.7.4. Fotoacoplamiento de aldiminas en presencia de sales de zinc..... 210
5.7.5. Evolución de los fotoproductos..... 211
5.7.6. Fotólisis de destello..... 211

CONCLUSIONES..... **215**

ANEXOS..... **219**

Abreviaturas y acrónimos

Ac	acetilo
acac	acetilacetonato
ADPM	transposición aza-di-π-metano
Ar	arilo
^{t}Bu	*tert*-butilo
Bn	bencilo
brs	*broad single*, singlete ancho (en RMN)
Bz	benzoílo
cap.	capítulo
cat.	catalizador
^{13}C RMN	resonancia magnética nuclear de carbono-13
CG	cromatografía de gases
CG/EM	cromatografía de gases con detección de masas
cin	cinconidina
CIS	cruce intersistemas
Cy	ciclohexilo
d	doblete (en RMN)
dac	*trans*-diaminociclohexano
DCA	9,10-dihidroantraceno
DMA	dimetilanilina
D.O.	densidad óptica
E_T	energía del triplete
E_{rel}	energía de activación
eba	*N*, *N'*-etilenbis(bencilamina)
Ed., Eds.	editor, editores
e.d.	exceso diasteromérico
eda	etilendiamina
EDTA	ácido etilendiaminotetraacético
e.e.	exceso enantiomérico
efea	(*R*,*R'*)- *N*, *N'*-etilenbis(1-feniletilamina)
EM	espectrometría de masas
equiv.	equivalentes
ES	electrospray
ESI(+)	electrospray con detección de ión positivo
Et	etilo
Et_2CHCOO	dietilacetato (2-etilbutanoato)
Et_2O	dietil éter
EtOH	etanol
HF	Hartree-Fock
hfac	hexafluoroacetilacetonato

HPLC	*high performance liquid chomatography*, cromatografía líquida de alta resolución
^{1}H RMN	resonancia magnética nuclear de protón
hν	luz, fotones, irradiación
J	constante de acoplamiento (en RMN)
K_D	constante de desaparición
K_d	constante de desactivación
m	multiplete (en RMN)
Me	metilo
MM	mecánica molecular
MeOH	metanol
MP	Møller-Plesset
Ms	mesilo
MsOH	ácido metanosulfónico
mmol	milimol(es)
Nf	naftilo
p.	página
PET	*photoinduced electron transfer*, transferencia electrónica fotoinducida
p. e.	punto de ebullición
p. f.	punto de fusión
Ph	fenilo
pic	picolina (2-metilpiridina)
ppm	partes por millón
c-Pr	ciclopropilo
^{i}Pr	isopropilo
^{i}PrOH	isopropanol
Py	piridilo
Qy	quinolilo
ref.	referencia
RMN	resonancia magnética nuclear
s	singlete (en RMN)
S_0	estado fundamental singlete
S_1	primer estado excitado singlete
Sens.	sensibilizador
SET	*single electron transfer*, transferencia de un electrón
T_1	primer estado excitado triplete
t	triplete (en RMN)
t.a.	temperatura ambiente
TEA	trietilamina
THF	tetrahidrofurano
TMS	tetrametilsilano
TP+	2,4,6-trifenilpirilio
Ts	tosilo
UV-VIS	ultravioleta-visible
Vol.	volumen (libro)

vol.	volumen (capacidad)
W	watios
YAG	granate de ytrio y aluminio
Δ	incremento, generalmente de temperatura
Φ	rendimiento cuántico total
Φ_{CIS}	rendimiento cuántico de cruce intersistemas
α	rotación óptica
δ	desplazamiento químico
ε	coeficiente de absorción molar (absortividad)
λ	longitud de onda
τ	tiempo de vida

No se han incluido los símbolos de magnitudes y unidades del Sistema Internacional.

INTRODUCCIÓN

"*3000 millones de años atrás unas minúsculas moléculas orgánicas, gotitas en una palabra, fueron activadas por una descarga eléctrica en presencia de radiación solar.*"

Con estas palabras, en 1922, el científico soviético Oparin explicó su hipótesis sobre el origen de la vida como una sucesión de procesos físicos y químicos. En ellas se expresa la existencia de reactividad química por la acción de la luz solar desde que la Tierra se formó. Hoy, incluso hay quien afirma que sin luz la vida no hubiera surgido en nuestro planeta.

Son muchos y muy importantes los procesos biológicos conocidos por todos y que necesitan de la luz para tener lugar. Dos ejemplos representativos son la fotosíntesis, que generó y genera el oxígeno que no existía en el planeta, o la fotólisis de este oxígeno molecular en la estratosfera, que origina la capa de ozono que nos protege de los rayos UV. Sin embargo, resulta paradójico que durante muchos años los científicos no se plantearan que la interacción de la materia con la luz no sólo produce fenómenos físicos, sino también transformaciones químicas. De hecho, a finales del siglo XIX los procesos fotoquímicos que se conocían eran pocos e insignificantes en el contexto de una química en pleno desarrollo.

Unos años antes que Oparin expusiera sus ideas, el físico alemán Max Planck presentó, en 1900, un trabajo que resquebrajó los cimientos de la física clásica y que fue el inicio de lo que hoy conocemos como mecánica cuántica.

"*la energía asociada a la radiación electromagnética viene en pequeñas unidades indivisibles llamadas cuantos*".

Einstein, en 1905, explicó el efecto fotoeléctrico asumiendo las ideas de Planck y afirmó que la radiación electromagnética estaba compuesta por partículas (cuantos energéticos) que interaccionaban con la materia y que llamó fotones.

Estas revolucionarias ideas, que cambiaron la forma de interpretar los fenómenos físicos, son el fundamento de la teoría fotoquímica, sin olvidarnos de las destacables contribuciones de célebres fotoquímicos, entre otros Stern, Volmer, Condon, Jablonsky o Woodward y Hoffmann, cuyas reglas a finales de la década de los 60 supusieron un avance cualitativo en la capacidad predictiva de la fotoquímica. Por ello, no es de extrañar que, de todas las grandes ramas de la química, sea la fotoquímica una de las que mayor desarrollo ha tenido en los últimos 50 años.

Conocer la naturaleza de la luz fue vital no sólo para el desarrollo de la fotoquímica, sino también de la fotobiología. Permitió explicar su implicación en diferentes procesos biológicos como la fotosíntesis anteriormente citada, el mecanismo de la visión o la síntesis de vitaminas por citar algunos, así como desarrollar procesos industriales tales como la fotoimpresión, la fotografía, el almacenamiento de energía solar y procesos de fotopolimerización o de curado ultravioleta de barnices.

En el campo de la fotoquímica orgánica, las reacciones fotoquímicas se han mostrado como un mecanismo válido en importantes transformaciones orgánicas, pasando de ser una simple alternativa de las reacciones térmicas, a convertirse en algunos casos en el único camino posible. Las primeras reacciones en ser estudiadas fueron las de alquenos y carbonilos puesto que sus bandas de absorción son muy accesibles, lo que permitió en los albores de la fotoquímica observar reactividad del antraceno (dimerización) y de la santonina (fotocromismo) al incidir sobre ellos la luz solar. Sin embargo, la sustitución del doble enlace carbono-carbono o carbono-oxígeno por su análogo nitrogenado, el grupo imino, implica no sólo cambios notables en la estructura sino también en la reactividad frente a la radiación electromagnética.

En este sentido, es reseñable que en numerosas ocasiones las reacciones fotoquímicas del cromóforo C=N conducen a la formación de compuestos nitrogenados de vital importancia a nivel biológico. El indudable interés de estos compuestos, unido al menor conocimiento que se tiene de los procesos fotoquímicos del grupo imino, comparado con el grupo carbonilo, motivaron a nuestro grupo al estudio de la reactividad fotoquímica de compuestos nitrogenados insaturados. El interés por estos compuestos no se centra únicamente en describir su reactividad, sino profundizar además en su estudio mecanístico, ayudándonos en numerosas ocasiones de la química computacional.

En este contexto, nuestro grupo viene estudiando reacciones fotoquímicas tales como la fotociclación de 1-azadienos, extendiéndose posteriormente a la síntesis de sistemas azapolicíclicos, 2-azadienos e iminocarbenos de Fischer, análogos formales de los anteriores, así como la fotoquímica de las iminas, en particular aldiminas y *N*-ciclopropiliminas. Además, en los últimos años se han abordado los aspectos fotoquímicos, tanto sintéticos como mecanísticos de la reacción de fotoacoplamiento de aldiminas.

En este sentido, y como continuación de esta línea de trabajo, se propone como objetivo general de esta tesis el estudio de los procesos de fotoacoplamiento y fotorreducción de iminas. En particular, a lo largo de esta memoria se profundizará en el estudio de la estereoselectividad de la reacción de fotoacoplamiento en presencia de complejos metálicos, y se abordará, por primera vez, la reacción de fotorreducción de aldiminas a aminas secundarias y su generalización a cetiminas e iminoésteres, tanto desde el punto de vista sintético como mecanístico.

Así, en el capítulo 1 se repasan brevemente las características y procesos sintéticos más relevantes del grupo imino, entre las que se encuentran las reacciones investigadas en nuestro grupo. Con especial detalle, se describe la reacción de acoplamiento fotorreductor de aldiminas sensibilizada con acetona, enmarcado dentro del estudio de los procesos de fotorreducción de iminas, por ser esta tesis doctoral su continuación. Como se verá, esta reacción conduce a 1,2-diaminas de forma sencilla y eficaz, pero la nula estereoselectividad de la reacción condiciona su potencial sintético.

Lograr que el acoplamiento fotorreductor de aldiminas se produjera estereoselectivamente se marcó como objetivo inicial de esta memoria. En el capítulo 2 se

describe la irradiación de aldiminas en presencia de compuestos metálicos, tanto quirales como no quirales, y sus efectos en la esteroselectividad del fotoproceso y, en consecuencia, en su utilidad a nivel sintético.

Las aminas secundarias, compuestos de gran interés a nivel biológico y farmacológico, son alguno de los fotoproductos detectados e incluso aislados en la reacción de fotoacoplamiento de aldiminas. Lógicamente, la formación de fotoproductos diferentes de las 1,2-diaminas es una limitación sintética importante, pero a la vez, esta fotorreactividad diferente abre nuevas posibilidades sintéticas.

¿Sería posible modular la reacción de fotorreducción de aldiminas y obtener las correspondientes aminas secundarias? En el capítulo 3 se ve la respuesta experimental a esta cuestión, así como la generalización a otras iminas, cetiminas, tanto acíclicas como cíclicas, e iminoésteres. La combinación de luz y un disolvente alcohólico se propone como una alternativa sintética para obtener aminas secundarias que no requiere la presencia de metales, con las importantes ventajas que esto supone en la química sintética de compuestos de alto valor añadido. Asimismo, se trata de una metodología respetuosa con el medio ambiente cumpliendo los principios de la "*Green Chemistry*".

Finalmente, en el capítulo 4 se estudian diferentes aspectos mecanísticos de los procesos de fotorreducción de iminas a aminas secundarias, lo que permite realizar una propuesta mecanística consistente con lo observado experimentalmente.

ANTECEDENTES

El comportamiento fotoquímico de alquenos y carbonilos ha sido extensamente estudiado, tanto desde el punto de vista sintético como mecanístico. Sin embargo, y a pesar del potencial sintético que muestran los compuestos que poseen un doble enlace carbono-nitrógeno, su reactividad fotoquímica no ha sido estudiada en profundidad. Si bien en la bibliografía aparecen recopilados y clasificados una amplia variedad de fotoprocesos en los que participan iminas, son menos los mecanismos que se conocen con detalle.

Teniendo en cuenta este hecho, nuestro grupo de investigación está estudiando desde hace años la fotoquímica de diferentes sistemas nitrogenados insaturados, entre los que cabe destacar los 1-azadienos, los 2-azadienos y los iminocarbenos de Fischer.

En este sentido y como continuación lógica de este trabajo, tal como se comentó en la introducción, el objetivo de esta tesis se centra en el estudio de los procesos de fotoacoplamiento y fotorreducción de iminas.

En este capítulo se pretende hacer un breve repaso a la fotoquímica del cromóforo C=N, deteniéndonos fundamentalmente en los procesos de fotoacoplamiento de aldiminas, los cuales han sido en los últimos años motivo de estudio en nuestro grupo.

1.1. FOTOQUÍMICA DEL GRUPO IMINO

1.1.1. Características electrónicas

Las iminas poseen dos estados excitados nπ* y ππ* que pueden ser poblados al ser irradiados. Efectivamente, el cromóforo C=N presenta dos bandas características en la región del UV. A 180 nm aparece una banda intensa que presenta un desplazamiento hipsocrómico al disminuir la polaridad del disolvente correspondiente a la transición π→π*.[1] La otra banda que aparece en torno a 240 nm, se asocia a la transición n→π* y se caracteriza por su menor coeficiente de extinción molar y un desplazamiento batocrómico al disminuir la polaridad del disolvente.[2,3]

Las características del medio, así como los diferentes sustituyentes del grupo imino, influyen considerablemente en el comportamiento espectroscópico del mismo. Además, es importante señalar que se trata de un cromóforo débil y es común que quede enmascarado si hay otros cromóforos presentes en la molécula. Así, la conjugación con grupos olefínicos o arilos da lugar a un apantallamiento de la banda débil nπ*, consecuencia de la absorción fuerte asociada a las bandas ππ* o bandas de transferencia de carga,[4,5] que suelen aparecer en torno a 230 nm. La protonación del par de electrones del nitrógeno provoca la desaparición de los estados excitados nπ* y da lugar a un desplazamiento batocrómico de las señales, que se asocian a los estados excitados ππ*, al igual que sucede en los alquenos.

Los estados excitados nπ* se consideran los responsables de los procesos de captura de hidrógeno en carbonilos y en reacciones de fotocicloadición, de ahí su importancia.[6] Por

---

[1] Nelson, D. A.; Worman, J. J., *Tetrahedron Lett*., 1966, 507.
[2] Bonett, R. J., *J. Chem. Soc*., 1965, 2313.
[3] Mason, S. F., *Q. Rev. Chem. Soc*., 1961, *15*, 287.
[4] Padwa, A., *Chem. Rev*., 1977, *77*, 37.
[5] Denney, R. C.; Sinclair, R., *Visible and Ultraviolet Spectroscopy*, Ed.: Mowthorpe, D., ACOL-Wiley, Chichester (UK), 1987.
[6] Gilbert, A.; Baggott, J., *Essentials of Molecular Photochemistry*, Blackwell Scientific Publications, Oxford (UK), 1991, p. 302.

contra, en el caso de las iminas, los estados excitados ππ* están implicados en los procesos de fotociclación[7] e isomerización *E-Z*.

1.1.2. Reactividad

Al igual que ocurre en carbonilos, en un enlace imínico el átomo de carbono se encuentra unido mediante un doble enlace a un átomo más electronegativo que él y que también presenta un par de electrones no enlazantes. Dada esta similitud, es lógico pensar que existan coincidencias en la reactividad de ambos cromóforos, como así sucede. No obstante, y debido a que el átomo de nitrógeno se encuentra sustituido, también debemos pensar que el doble enlace carbono-nitrógeno se puede considerar estructuralmente análogo al doble enlace carbono-carbono. De hecho, reacciones típicas de alquenos se han descrito igualmente en iminas.

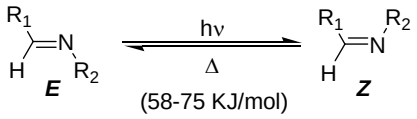
En general, compuestos con dobles enlaces carbono-nitrógeno suelen reaccionar a través de mecanismos concertados o birradicalarios. Sin embargo, en presencia de un buen aceptor de electrones son más comunes procesos inter e intramoleculares de transferencia de un electrón del par libre del nitrógeno a dicho aceptor. Cuando el par de electrones se coordina a un ácido de Lewis, es el doble enlace imínico el que actúa ahora como aceptor de electrones en presencia de un grupo dador. Este tipo de reactividad fotoquímica no ha sido observada en alquenos o carbonilos.

Como se ve, la versatilidad que presentan las iminas cuando se hacen reaccionar en presencia de luz hace que sean numerosos los fotoprocesos a los que dan lugar.[4] Así, se han descrito fenómenos como el fotocromismo, reacciones de fotofragmentación, fotoalquilación, fotorreducción, isomerización, electrociclación, fototransposiciones o cicloadiciones [2+2], sin olvidar la interesante fotoquímica de aziridinas y sales de iminio. A continuación, se detallan brevemente algunos de estos procesos, haciendo especial hincapié en las reacciones de sistemas nitrogenados investigadas en nuestro grupo.

---

[7] Gilbert, A.; Baggott, J., *Essentials of Molecular Photochemistry*, Blackwell Scientific Publications, Oxford (UK), 1991, p. 419.

La baja reactividad fotoquímica que presenta el grupo imino frente al grupo carbonilo se achaca fundamentalmente a procesos de *fotoisomerización E-Z* no observados en carbonilos (ver esquema 1.1) y a la baja barrera energética que existe para la conversión térmica del isómero menos estable.[8] Por esta razón, el estado excitado de la imina se desactiva fácilmente impidiendo que tengan lugar otras reacciones fotoquímicas de interés.[9] No obstante, el valor sintético de la reacción aumenta en el caso de oximas[10] y derivados,[11] ya que es posible aislar los dos isómeros al aumentar la barrera energética entre ambos.[12]



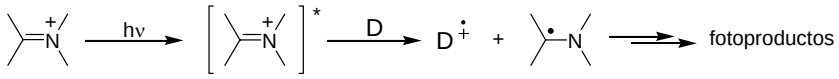
Esquema 1.1

En el caso de las *sales de iminio*, la protonación del par electrónico del nitrógeno provoca un aumento en la barrera de isomerización *E-Z* hasta 290 KJ/mol, desapareciendo una de las principales vías de desactivación del estado excitado de la imina y ampliando las posibilidades sintéticas de este cromóforo. De hecho, los iones iminio actúan como aceptores de electrones en procesos de transferencia electrónica fotoinducida (PET) en presencia de dadores de electrones adecuados.[13,14] Estos procesos son propios del grupo imino, diferenciándolo claramente del comportamiento de alquenos y carbonilos, y han sido

[8] Wettermark, G., *The Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double Bond*, Ed.: Patai, S., Wiley Interscience, New York (USA), 1969, p. 589.
[9] Ver por ejemplo: Horspool, W.; Armesto, D., *Organic Photochemistry: A comprehensive Treatment*, Eds.: Horwood, E.; Kemp, T. J., Ellis Horwood, New York (USA), 1992, p. 353.
[10] Poziomek, E. J., *Pharm. Sci.*, 1965, *54*, 333.
[11] Furuuchi, H.; Arai, T.; Ka, Y.; Sakuragi, H.; Tokumaru, K., *Chem. Lett.*, 1990, 847.
[12] Layer, R. W., *Chem. Rev.*, 1963, *63*, 489.
[13] Eberson, L. E., *Electron Transfer Reaction in Organic Chemistry*, Ed.: Eberson, L. E., Springer-Verlag, Berlín, 1987, Vol. 25.
[14] Mariano, P. S., *Photoinduced Electron Transfer*, *Part C*, Eds.: Fox, A.; Chanon, M., Elsevier, New York (USA), 1988, p. 372.

ampliamente estudiados desde principios de los años 80, destacando en este campo los trabajos realizados por el grupo del Profesor Mariano.[15]

En general, la naturaleza de la reacción fotoquímica de sales de iminio iniciada por un proceso PET, depende fundamentalmente de la capacidad del sustrato dador D para ceder un electrón al ión iminio en estado excitado, así como del comportamiento químico del radical formado. Para las sales de iminio, la transferencia de un electrón desde un dador neutro genera un radical catión derivado de éste, y un radical neutro a partir del ión iminio. Los dadores electrónicos pueden ser de tipo π o n, como por ejemplo alquenos, arenos, éteres, alcoholes o ácidos carboxílicos, los cuales poseen potenciales de oxidación lo suficientemente bajos para formar eficazmente el intermedio radical neutro en el C_α del grupo amino, el cual evoluciona dando lugar a los diferentes productos de reacción tal como se recoge en el esquema 1.2.



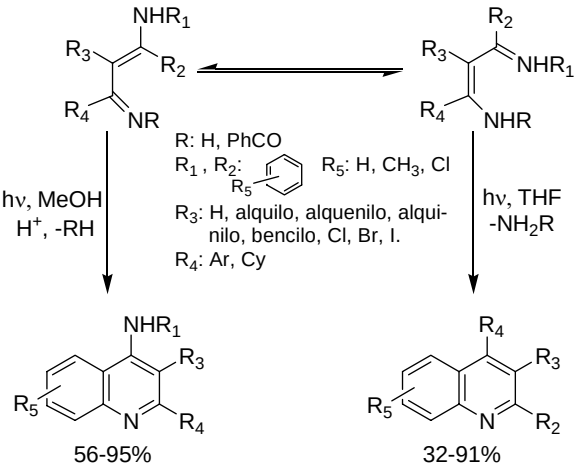
D: dador electrónico

Esquema 1.2

Por otro lado, la reactividad fotoquímica de viniliminas como los 1-azabutadienos[16,17] y los 2-azabutadienos[18] ha sido ampliamente estudiada en nuestro grupo. La irradiación de diferentes 4-amino-1-azadienos[19 - 24] da lugar a procesos de ***fotociclación*** de forma sencilla y con buenos rendimientos, los cuales conducen a la formación de sistemas azapolicíclicos

[15] Mariano, P. S., *Organic Photochemistry*, Ed.: Padwa, A., Marcel Dekker Inc., New York (USA), 1987, Vol. 9, cap. 1.
[16] Cheng-Quan Tan, Tesis Doctoral, Universidad de La Rioja, junio 1994.
[17] Elena Añón, Tesis Doctoral, Universidad de La Rioja, junio 1998.
[18] Miriam Caro, Tesis Doctoral, Universidad de La Rioja, junio 2003.
[19] Campos, P. J.; Tan, C.-Q.; González, J. M.; Rodríguez, M. A., *Tetrahedron Lett.*, 1993, *34*, 5321.
[20] Campos, P. J.; Tan, C.-Q.; Rodríguez, M. A.; Añón, E., *J. Org. Chem.*, 1996, *61*, 7195.
[21] Campos, P. J.; Añón, E.; Malo, M. C.; Tan, C.-Q.; Rodríguez, M. A., *Tetrahedron*, 1998, *54*, 6929.
[22] Campos, P. J.; Añón, E.; Malo, M. C.; Rodríguez, M. A., *Tetrahedron*, 1998, *54*, 14113.
[23] Campos, P. J.; Añón, E.; Malo, M. C.; Rodríguez, M. A., *Tetrahedron*, 1999, *55*, 14079.
[24] Campos, P. J.; Tan, C.-Q.; González, J. M.; Rodríguez, M. A., *Synthesis*, 1994, 1155.

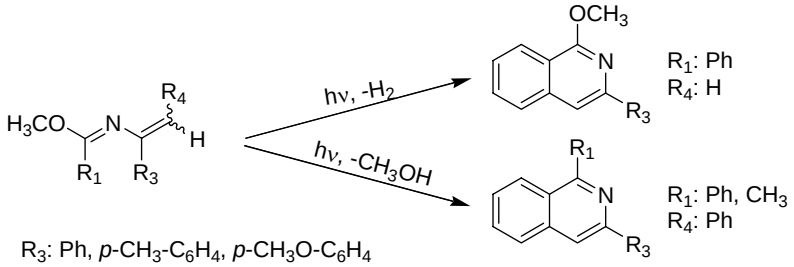
de gran interés sintético. Según la forma tautomérica que experimente el proceso de ciclación y las condiciones de irradiación se obtienen distintos derivados de quinolina. Como puede verse en el esquema 1.3, mientras que en medio neutro[19-21] interviene el grupo arilo R_1 unido directamente al nitrógeno, en medio ácido,[22-24] es la posición *orto* del anillo aromático en R_2 la que participa en el proceso de ciclación.



Esquema 1.3

Por el contrario, la reactividad de 2-azadienos[18] es mucho menor y únicamente los 1-metoxi-2-azadienos[25] conducen a las correspondientes isoquinolinas sustituidas. Como puede observarse en el esquema 1.4 la reactividad de este tipo de azadienos depende de la sustitución que presentan en la posición cuatro.

[25] Campos, P. J.; Caro, M.; Rodríguez, M. A., *Tetrahedron Lett.*, 2001, *42*, 3575.



Esquema 1.4

En otro contexto, el grupo del profesor Armesto ha estudiado extensamente la fotoquímica de una gran variedad de 1-aza-1,4-dienos,[26-30] así como de 2-aza-1,4-dienos[31,32] y la reacción de ***transposición aza-di–π-metano*** a la que dan lugar.

En este sentido, la irradiación sensibilizada de 1-aza-1,4-dienos, bien a través del estado excitado triplete, o mediante procesos de transferencia de un electrón (SET), conduce a la formación de las correspondientes ciclopropiliminas, tal como se recoge en el esquema 1.5.

Así, para esta transposición 1-aza-di–π-metano (1-ADPM) se propone, en el caso de sensibilizadores de triplete, un mecanismo concertado o birradicalario típico de las transposiciones di–π-metano. En el esquema 1.5 se ve cómo las correspondientes aziridinas, resultado de la apertura del radical intermedio 1,4-ciclopropil, nunca se han detectado para estos sustratos.

---

[26] Zimmerman, H. E., Armesto, D., *Chem. Rev.*, 1996, *96*, 3065.

[27] Armesto, D., *CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology*, Eds.: Horspool, W. M.; Soon, P.-S., CRC Press, New York (USA), 1995, p. 915.

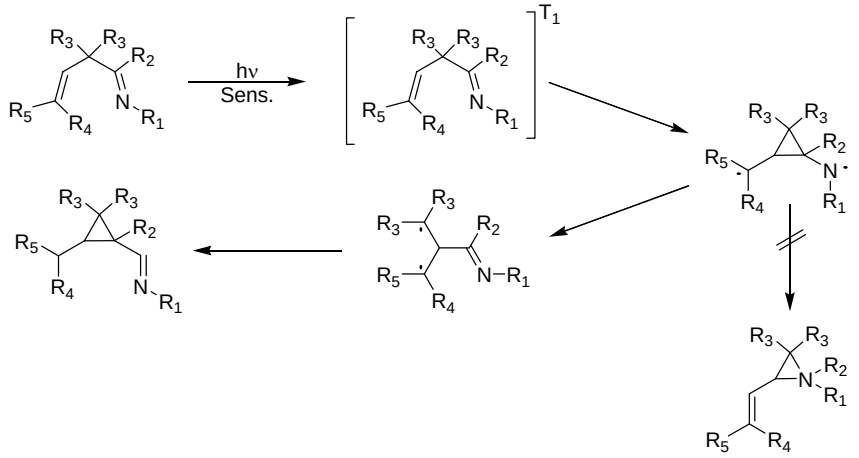
[28] Armesto, D., *EPA Newslett*, 1995, *53*, 6.

[29] Armesto, D.; Ortiz, M. J.; Agarrabeitia, A. R., *Advanced Functional Molecules and Polymers*, Ed.: Nalwa, H. S., Gordon and Breach, Amsterdam (ND), 2001, Vol. 1, p. 351.

[30] Armesto, D., Ortiz, M. J.; Agarrabeitia, A. R., *Photochemistry of Organic Molecules in Isotropic and Anisotropic Media, Molecular and Supramolecular Photochemistry*, Eds.: Ramamurthy, V.; Schanze, K. S., Marcel Dekker, New York (USA), 2003, Vol. 9, cap. 1.

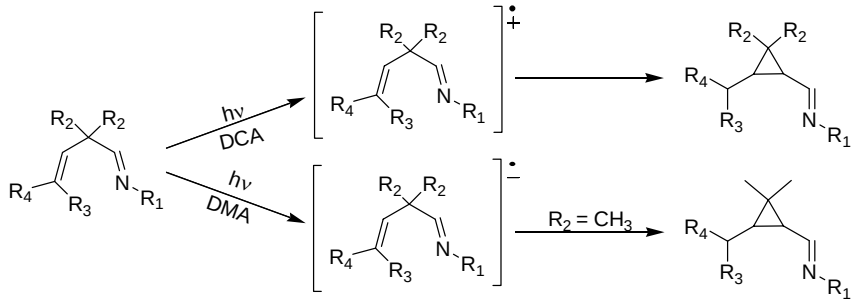
[31] Armesto, D.; Caballero, O.; Amador, U., *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, *119*, 12659.

[32] Armesto, D.; Caballero, O.; Ortiz, M. J.; Agarrabeitia, A. R., Martin-Fontecha, M.; Torres, R., *J. Org. Chem.*, 2003, 68, 6661.



Esquema 1.5

Por el contrario, cuando se utilizan sensibilizadores aceptores de electrones,[33,34] como el 9,10-dihidroantraceno (DCA), o dadores,[35] como es el caso de la dimetilanilina (DMA), la transposición 1-ADPM tiene lugar en estado fundamental a través de cationes o aniones-radicales como intermedios de reacción (ver esquema 1.6).



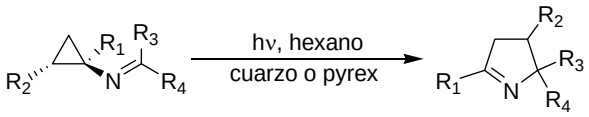
Esquema 1.6

[33] Ortiz, M. J.; Agarrabeitia, A. R.; Aparicio-Lara, S.; Armesto, D., *Tetrahedron Lett*., 1999, *40*, 1759.

[34] Armesto, D.; Ortiz, M. J.; Agarrabeitia, A. R., Aparicio-Lara, S.; Martin-Fontecha, M.; Liras, M.; Martinez-Alcazar, M. P., *J. Org. Chem*., 2002, 67, 9397.

[35] Armesto, D.; Ortiz, M. J.; Agarrabeitia, A. R., Martin-Fontecha, M., *J. Am. Chem. Soc*., 2001, *123*, 9920.

Por otro lado, las *N*-ciclopropiliminas pueden considerarse análogos de los 2-azadienos si se tiene en cuenta la semejanza entre un ciclopropano y un doble enlace. El estudio de la reactividad fotoquímica de estos sustratos en nuestro grupo[36] ha permitido describir un nuevo tipo de fototransposición, la denominada *transposición N-ciclopropilimina-1-pirrolina*,[37,38] que conduce a la obtención de 1-pirrolinas con buenos rendimientos, tal como se detalla en el esquema 1.7.



R_1, R_2: H, Ph
R_3: H, Ph, CH_3
R_4: H, Ph, alquenil

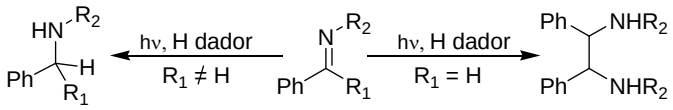
Esquema 1.7

Se trata de un proceso directo, sin intermedios de reacción, en el que no aparece una estabilización propia de un proceso concertado, controlado fundamentalmente por la energía y la geometría de la intersección cónica entre el estado S_1 y el S_0. El estado excitado involucrado es de multiplicidad singlete. Este mecanismo está avalado por un completo estudio teórico y experimental.[38]

Finalmente, cuando se irradian en presencia de disolventes dadores de hidrógeno diferentes iminas, éstas dan lugar a procesos de *fotorreducción*.[4] En general, las aldiminas dan lugar a procesos de acoplamiento,[39] mientras que en similares condiciones, las *N*-

[36] Alberto Soldevilla, Tesis Doctoral, Universidad de La Rioja, abril 2004.
[37] Campos, P. J.; Soldevilla, A.; Sampedro, D.; Rodríguez, M. A., *Org. Lett.*, 2001, *3*, 4087.
[38] Sampedro, D.; Soldevilla, A.; Rodríguez, M. A., Campos, P. J.; Olivucci, M., *J. Am. Chem. Soc.,* 2005, *127*, 441.
[39] Padwa, A.; Bergmark, W.; Pashayan, D., *J. Am. Chem. Soc.,* 1969, *91*, 2653.

benciliminas derivadas de la benzofenona reaccionan para dar las correspondientes aminas secundarias,[40] tal como se detalla en el esquema 1.8.



Esquema 1.8

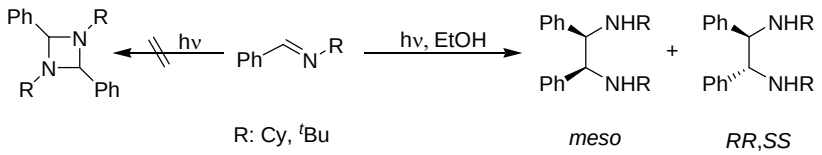
A continuación, se describen con más detalle estos procesos de acoplamiento fotorreductor de iminas, ya que es el objeto de estudio en esta memoria.

[40] Anderson, D. G.; Wettermark, G., *J. Am. Chem. Soc.,* 1965, *87*, 1433.

1.2. ACOPLAMIENTO FOTORREDUCTOR DE IMINAS

1.2.1. Reactividad

A finales de los años 60, Padwa y colaboradores estudiaron el comportamiento fotoquímico de una serie de benzaldiminas en disolventes alcohólicos.[39] Estos autores demostraron que, a diferencia de carbonilos y alquenos, la función imínica no da reacciones de cicloadicción [2+2]. Por el contrario, la irradiación condujo a la formación de 1,2-diaminas por fotodimerización tal como se muestra en el esquema 1.9.



Esquema 1.9

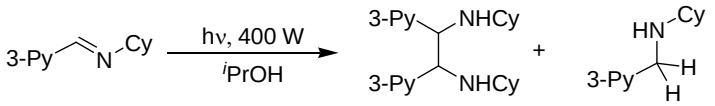
A diferencia de lo establecido para los procesos de fotorreduccción de carbonilos, el mecanismo propuesto en los trabajos de Padwa[4] y Fischer[41] implica una "sensibilización química" y no la participación de un estado excitado de la imina. De esta forma, es un estado excitado de un carbonilo, generado por hidrólisis parcial de la imina en medio alcohólico, o el sensibilizador empleado el que participa en la reacción.

Al tratarse de un trabajo puntual, limitado al acoplamiento de benzaldiminas, y viendo el potencial sintético que ofrecía esta reacción, hace unos años nuestro grupo de investigación decidió profundizar en su estudio, con el objetivo de generalizar y desarrollar una nueva metodología para la preparación de diaminas vecinales,[42] compuestos de gran interés debido a sus numerosas y variadas aplicaciones.[43]

---

[41] Fischer, M., *Tetrahedron Lett*., 1966, 5273.
[42] Joaquín Arranz, Tesis Doctoral, Universidad de La Rioja, mayo 2001.
[43] Lucet, D.; Le Gall, T.; Mioskowski, C., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1998, *37,* 2580.

En este sentido, el acoplamiento reductor de arilaldiminas heterocíclicas ha sido ampliamente estudiado en nuestro grupo. Así, La irradiación directa en cuarzo, o bien empleando filtro vycor o pyrex de estos sustratos, conduce a las 1,2-diaminas pero con bajo rendimiento (ver esquema 1.10). Además, en algunos casos se logró aislar la amina correspondiente a la fotorreducción de la imina, si bien los rendimientos fueron inferiores al 5%.

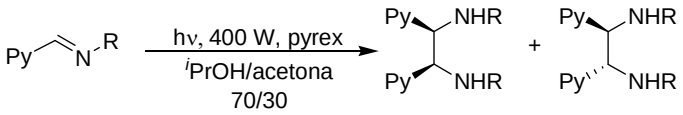


Cuarzo, 2 h	27%	5%
Vycor, 7 h	37%	----
Pyrex, 10 h	10%	----

Esquema 1.10

Por el contrario, la reacción sensibilizada con acetona a través de filtro pyrex permitió obtener las diaminas vecinales con rendimientos sensiblemente superiores a los anteriores, acortándose notablemente los tiempos de irradiación.[44]

Inicialmente, la reacción se ensayó con un gran número de piridinocarboxaldiminas[44] con diferentes sustituyentes sobre el átomo de nitrógeno para las distintas posiciones de sustitución del anillo de piridina, tal como queda reflejado en el esquema 1.11.



Py: 2-, 3-, 4-piridilo
R: Ph, Cy, *c*-Pr, Ph_2CH, alquilo, alilo.

meso 35-85% *RR*,*SS*

Esquema 1.11

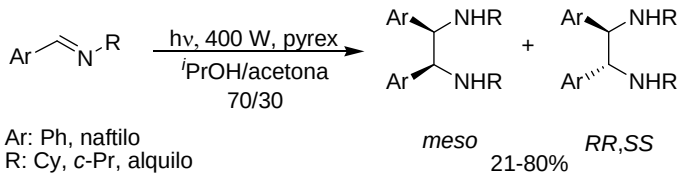
[44] Campos, P. J.; Arranz, J.; Rodríguez, M. A., *Tetrahedron*, 2000, *56*, 7285.

De todos los sensibilizadores probados, la acetona es la que dio lugar a los mejores resultados. Ésta es capaz de absorber, a altas concentraciones, luz por encima de 290 nm (filtro pyrex), que es una región donde la absorción de la imina es prácticamente nula. De esta manera, la mayor parte de los tripletes de la imina se alcanzan por transferencia de energía de la acetona en su estado triplete.

Por otro lado, el acoplamiento fotorreductor de iminas implica un paso de captura de hidrógeno, de ahí la necesidad de emplear un disolvente dador de hidrógeno. En este sentido, los alcoholes y éteres cíclicos parecen ser los más adecuados. De todos ellos, el isopropanol proporcionó los mejores rendimientos en el menor tiempo de reacción.

Otro factor muy importante a tener en cuenta en este tipo de procesos es la concentración de imina de partida. La concentración óptima fue del orden de $4.0 \cdot 10^{-2}$ M, lo cual permitió preparar 1,2-diaminas con buenos rendimientos y minimizar la cantidad de productos no deseados.

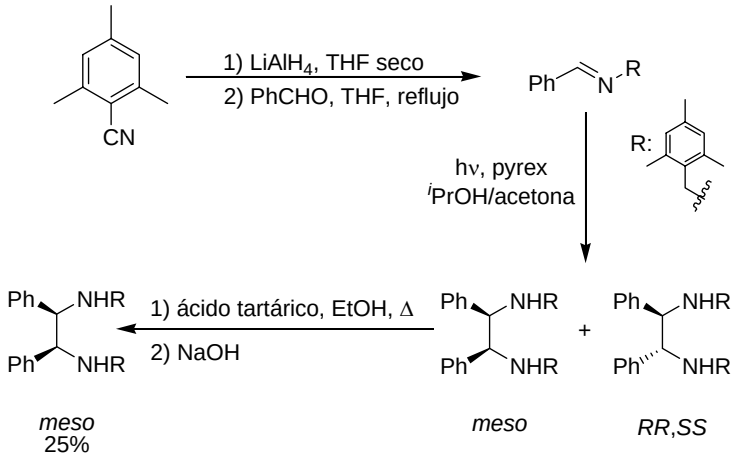
A continuación, se ensayó en estas nuevas condiciones optimizadas el comportamiento de diferentes arilaldiminas no heterocíclicas, en concreto benzaldiminas y naftiliminas[44] (ver esquema 1.12).



Esquema 1.12

Los resultados obtenidos para benzaldiminas reproducen los ya descritos por Padwa previamente.[4] Sin embargo, si bien los rendimientos son igual de buenos, se debe señalar que los tiempos de irradiación se reducen considerablemente. De hecho, el tiempo de reacción se reduce de 24 horas a tan sólo 3 cuando se emplea sensibilizador. Además, la relación de diaminas *RR*,*SS*/*meso* en nuestra reacción es prácticamente 50:50.

Asimismo, se han sintetizado mediante esta metodología diaminas vecinales de particular interés, como es el caso del reactivo quiral de Corey,[45] (*R*,*R*) ó (*S*,*S*)-1,2-di-(2,4,6-trimetilbencilamino)-1,2-difeniletano. La síntesis del isómero *meso* se detalla en el esquema 1.13, el cual se prepara de forma sencilla y eficaz a partir del producto comercialmente disponible 2,4,6-trimetilbenzonitrilo.[42]



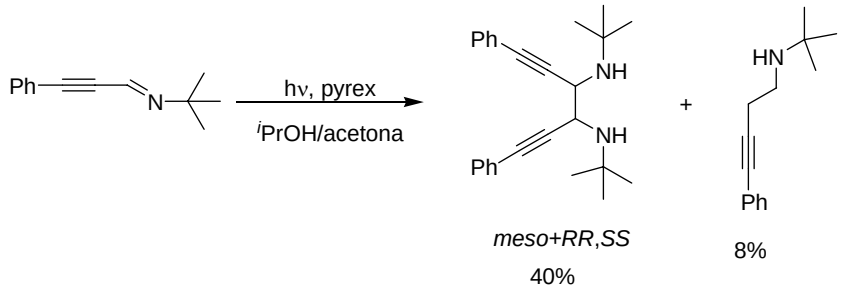
Esquema 1.13

Para naftiliminas se observa un incremento considerable de los tiempos de irradiación. Esto es consecuencia de que el grupo naftilo favorece una configuración ππ* en el triplete,[46] la cual es más inactiva en los procesos de captura de hidrógeno.[4]

Finalmente, y con el objeto de generalizar la reacción, se ensayaron iminas alifáticas e insaturadas.[44] De esta forma, se irradiaron en las condiciones ya señaladas diferentes alquil, alquenil y alquinilaldiminas. Para las primeras, se obtuvieron en todos los casos mezclas complejas y, aunque las 1,2-diaminas deseadas se detectaron mediante la técnica electrospray-masas, no se lograron aislar por técnicas convencionales como la cromatografía en columna de sílica o el HPLC preparativo. Afortunadamente, a partir de alquinilaldiminas

[45] Corey, E. J.; DaSilva Jardine, P.; Virgil, S.; Yuen, P.-W.; Connell, R. D., *J. Am. Chem. Soc.*, 1989, *111*, 9243.

fue posible obtener las 1,2-diaminas correspondientes con moderados rendimientos. Además, se observó la amina resultante de la reducción de la imina tal como se ve en el esquema 1.14.



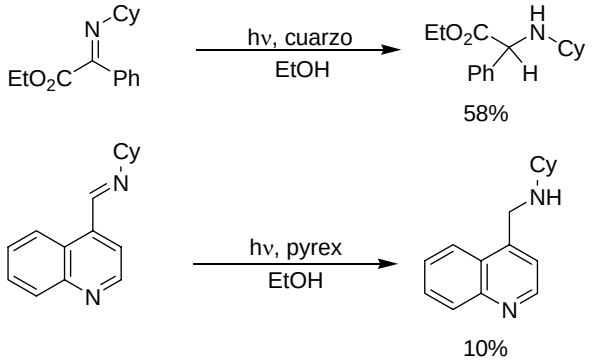
Esquema 1.14

Como puede observarse en este último caso, y en alguno de los comentados anteriormente (ver esquema 1.10), las reacciones de fotodimerización van acompañadas, en mayor o menor medida, de las aminas producto de la fotorreducción de las correspondientes iminas. En algunos casos, y a pesar de ser los productos minoritarios, estas aminas se pudieron aislar y caracterizar.

De la misma forma, en algunos de los ejemplos estudiados[42] los únicos fotoproductos que se pudieron aislar procedían de reacciones de fotorreducción, o incluso fotoalquilación por adición de disolvente o sensibilizador.

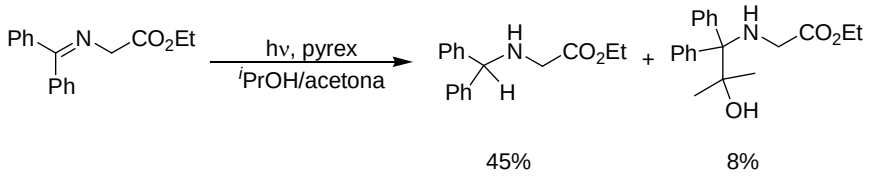
En este sentido, cuando se probó la reactividad en estas condiciones de algunos iminoésteres e iminas derivadas de quinolina como los recogidos en el esquema 1.15, únicamente se obtuvieron las correspondientes aminas como producto de reacción, no detectándose en ningún caso los productos de acoplamiento.

[46] Turro, N. J., *Modern Molecular Photochemistry*, University Science Books, Sausolito (USA), 1991, p. 341.



Esquema 1.15

Análogamente, al irradiar diferentes iminas derivadas de benzofenona en las mismas condiciones se observan, de nuevo, como productos de reacción las aminas ya comentadas pero, además, se aislan también los aminoalcoholes correspondientes a procesos de fotoalquilación, tal como se ve en el esquema 1.16.



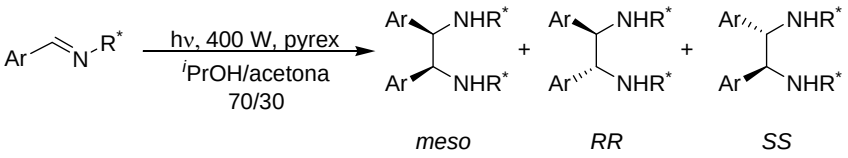
Esquema 1.16

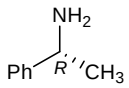
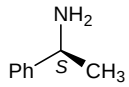
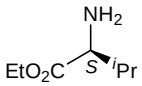
1.2.2. Selectividad del proceso

Como puede observarse en los esquemas anteriores, en la reacción de acoplamiento fotorreductor se generan dos nuevos centros estereogénicos, dando lugar como producto de reacción a una mezcla de diastereómeros. Conviene señalar que en todos los casos estudiados se obtiene una mezcla de las diaminas *RR*,*SS*/*meso* en una relación aproximadamente 50:50.

En este sentido, se irradiaron diferentes aldiminas con un sustituyente quiral[42] en un intento por ver si éste era capaz de inducir estereoselectividad en la reacción. Para tal fin, se emplearon como auxiliares quirales la (*S*) y (*R*)-1-feniletilamina y el (*S*)-valinato de metilo, que al condensar en las condiciones adecuadas con benzaldehído y 3-piridinocarboxaldehído daban lugar a las correspondientes iminas quirales.

Tabla 1.1 Arilaldiminas quirales estudiadas.



Ar	R*	*meso /RR+SS*
Ph		44/56(19+37)
3-Py		44/56(37+19)
Ph		46/54(35+19)
Ph		51/49(29+20)
3-Py		42/58(13+45)

La irradiación de las benzaldiminas enantioméricamente puras en las condiciones de acoplamiento dio una mezcla compuesta por las tres posibles diaminas. Desafortunadamente, la relación de diastereómeros resultante fue de nuevo aproximadamente 50:50. No obstante, y tal como se recoge en la tabla 1.1, en el par de enantiómeros *RR*,*SS* se observó cierta estereoselectividad hacia la diamina *SS* cuando

empleamos la (*R*)-1-feniletilamina como auxiliar quiral. Asimismo, y como era de esperar, cuando el auxilliar empleado es la (*S*)-1-feniletilamina es la diamina *RR* la que se obtiene en mayor proporción. Sin embargo, en el caso de 3-piridinocarboxaldiminas la selectividad encontrada fue contraria a la descrita para benzaldiminas (ver tabla 1.1). Finalmente, cuando fue el (*S*)-valinato de metilo el auxiliar quiral empleado, únicamente se observó selectividad hacia la diamina *SS* para la 3-piridinocarboxaldimina y no para las iminas derivadas de benzaldehído.

Finalmente, se realizó un estudio preliminar sobre los aspectos mecanísticos de la reacción de fotoacoplamiento. De esta forma, los datos obtenidos del estudio cinético, las pruebas de sensibilización y desactivación de tripletes, así como cálculos teóricos realizados, indican que la reacción involucra un estado excitado triplete, que evoluciona capturando un hidrógeno del isopropanol y generando un radical cetilo, el cual posteriormente se acopla dando lugar a las 1,2-diaminas vecinales.

ACOPLAMIENTO FOTORREDUCTOR DE IMINAS EN PRESENCIA DE METALES

La reacción de acoplamiento fotorreductor de aldiminas, tal como se ha visto en el capítulo anterior, permite obtener una gran variedad de 1,2-diaminas simétricas de manera sencilla.[1] No obstante, la reacción tiene lugar con escasa o nula selectividad. Además, en algunos de los casos descritos, no fue posible separar los diastereómeros del crudo de reacción y obtenerlos puros. Teniendo en cuenta este hecho y que el empleo de catalizadores quirales como inductores de estereoselectividad es habitual en reacciones térmicas pero no en procesos fotoquímicos, se marcó como objetivo que la reacción de acoplamiento fotorreductor de iminas tuviera lugar de forma estereoselectiva, empleando para tal fin complejos metálicos con ligandos quirales.

Como se verá a continuación, el papel cada vez más importante de las 1,2-diaminas en síntesis asimétrica ha influido en que las investigaciones se centren fundamentalmente en el desarrollo de nuevos métodos sintéticos para la preparación de 1,2-diaminas diastero y/o enantioméricamente puras.

En este capítulo se abordan los aspectos más significativos de la reacción de fotoacoplamiento de aldiminas en presencia de complejos metálicos. En primer lugar, se resumen brevemente las propiedades más importantes de las 1,2-diaminas, así como los principales procesos térmicos empleados en su síntesis. Posteriormente, se tratará la preparación de las aldiminas de partida, así como sus características espectroscópicas. Finalmente, se abordará la síntesis de los distintos complejos metálicos empleados y su eficacia como inductores de diastereoselectividad en el fotoacoplamiento de aldiminas.

---

[1] Campos, P. J.; Arranz, J.; Rodríguez, M. A., *Tetrahedron*, 2000, *56*, 7285.

2.1. LAS 1,2-DIAMINAS VECINALES

2.1.1. Propiedades

Las 1,2 diaminas son compuestos nitrogenados que presentan gran interés, debido a sus numerosas y variadas aplicaciones,[2] sobre todo en el campo de la medicina,[3] destacando por sus propiedades biológicas y farmacoquímicas. De esta forma, muchas de ellas son fármacos antiarrítmicos,[4] antidepresivos,[5] antihipertensivos, antipsicóticos, analgésicos, antianxiolíticos, agentes antiparasitarios y anticancerígenos.

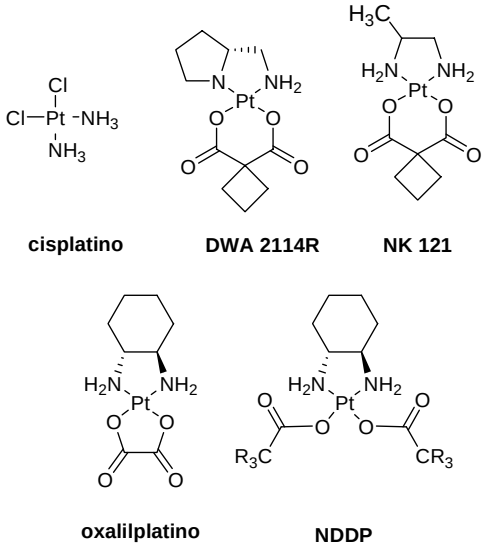


Figura 2.1

[2] Lucet, D.; Le Gall, T.; Mioskowski, C., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1998, *37,* 2580.
[3] Michalson, E. T.; Szmuszkovicz, J., *Prog. Drug. Res.*, 1989, *33*, 135.
[4] Zubovics, Z.; Toldy, L.; Varró, A.; Rabloczky, G.; Kürthy, M.; Dvortsák, P.; Jerkovich, G.; Tomori, E., *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.*, 1986, *21*, 370.
[5] Szmuszkovicz, J.; Von Voigtlander, P. F.; Kane, M. P., *J. Med. Chem.*, 1981, *24*, 1230.

Un ejemplo representativo de esto último fue el descubrimiento en la década de los 60 de las propiedades antitumorales del *cis*-diaminodicloroplatino (II).[6] Desde entonces, son numerosos los complejos 1,2-diaminoplatino sintetizados (ver figura 2.1), con el objeto de conseguir fármacos de menor toxicidad, mayor actividad y que eviten la resistencia que pueden llegar a desarrollar ciertos tumores.[7]

En esta misma línea, se han investigado en los últimos años algunos complejos metálicos de Salen[8] como el representado en la figura 2.2, encaminados al desarrollo de enzimas de restricción o fármacos antitumorales.

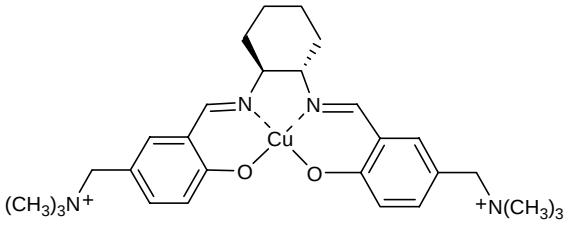


Figura 2.2

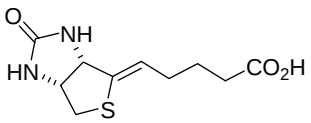
Asimismo, compuestos como el EDTA que incorpora la subunidad 1,2-diamina poseen la capacidad de asociarse con metales iónicos y formar complejos estables. Esta particularidad los hace muy útiles en el campo del radiodiagnóstico de enfermedades.[9-11]

Por otro lado, son muchos los productos naturales con actividad biológica que contienen la subestructura 1,2-diamina o, más comúnmente, la n, n+1-diamino ácido carboxílico. La lista es extensa y en ella encontramos compuestos tan variados como vitaminas,[12]

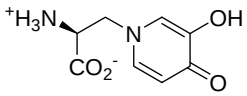
---

[6] Rosenberg, B.; Van Camp, L.; Trosko, J. E.; Mansour, V. H., *Nature*, 1969, *222*, 385.
[7] Pasini, A.; Zunino, F., *Angew.Chem., Int. Ed. Engl.*, 1987, *26,* 615.
[8] Routier, S.; Bernier, J.-L.; Waring, M. J.; Colson, P.; Houssier, C.; Bailly, C., *J. Org. Chem.*, 1996, *61*, 2326.
[9] Kasina, S.; Fritzberg, A. R.; Johnson, D. L.; Eshima, D., *J. Med. Chem.*, 1986, *29*, 1933.
[10] Fritzberg, A. R.; Abrams, P. G.; Beaumier, P. L.; Kasina, S.; Morgan, A. C.; Rao, T. N.; Reno, J. M.; Sanderson, J. A.; Srinivasan, A.; Wilbur, D. S.; Vanderheyden, J.-L., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998, *85*, 4025.
[11] Kung, H. F.; Guo, Y.-Z.; Yu, C.-C.; Billings, J.; Subramanyam, V.; Calabrese, J, C., *J. Med. Chem.*, 1989, *32*, 433.
[12] Marquet, A., *Pure Appl. Chem.*, 1993, *65*, 1249.

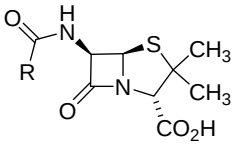
antibióticos peptídicos,[13-15] glicopéptidídicos[16] e incluso antibióticos tan conocidos como penicilinas y cefalosporinas. Algunos de los ejemplos más representativos de estos compuestos se recogen en la figura 2.3.



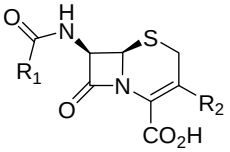
biotina (vitamina H)



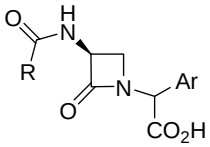
mimosina



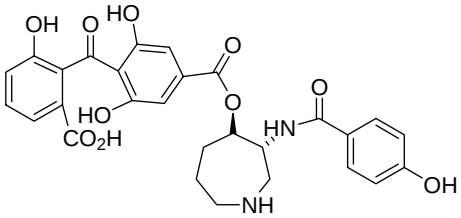
penicilinas



cefalosporinas



nocardicina



balanol

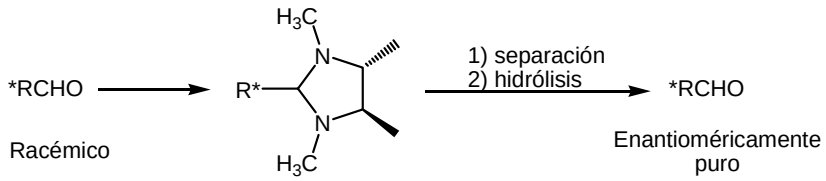
Figura 2.3

[13] Hettinger, T. P.; Craig, L. C., *Biochemistry*, 1970, *9*, 1224.
[14] Shinagawa, S.; Kanamaru, T.; Harada, S.; Asai, M.; Okazaki, H., *J. Med. Chem.*, 1987, *30*, 1458.
[15] Otsuka, M.; Masuda, T.; Haupt, A.; Ohno, M.; Shiraki, T.; Sugiura, Y.; Maeda, K., *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, *112*, 838.
[16] Umezawa, H.; Maeda, K.; Takeuchi, T.; Okami, Y., *J. Antibiot. Ser. A.*, 1966, *19*, 200.

En otro contexto, las 1,2-diaminas son importantes productos de partida en la síntesis de compuestos nitrogenados. Se emplean como intermedios en síntesis de heterociclos,[17] así como aditivos para estabilizar compuestos organometálicos y sales inorgánicas.[18] Por otra parte, tienen aplicación en química de criptandos[19] y como interesantes unidades en la construcción de macrociclos nitrogenados.[20,21]

Sin embargo, las principales aplicaciones de este tipo de compuestos se encuentran en el campo de la síntesis estereoselectiva, de ahí el creciente interés por las 1,2-diaminas diastero y enatioméricamente puras. Estos compuestos se emplean en la *resolución de racematos* y, en síntesis asimétrica, como *auxilares quirales* o *ligandos quirales*.

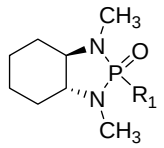
Así, el (*R*,*R*)-1,2-diaminociclohexano y la (*R*,*R*)-1,2-difeniletilendiamina se han empleado con éxito en la *resolución* de binaftoles atropoisoméricos.[22] Por otro lado, Mangeney y colaboradores han demostrado la eficacia de estos sistemas en la resolución de aldehídos mediante la formación de imidazolidinas diastereoméricas[23-25] (aminales) como se muestra en el esquema 2.1.



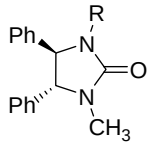
Esquema 2.1

[17] Popter, A. E. A., *Comprehensive Heterocyclic Chemistry,* Eds.: Katrizky, A. R.; Rees, C. W., Pergamon, Oxford (UK), 1984, Vol. 3, p. 179.
[18] Haynes, R.K.; Vonwiller, S.C., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis,* Ed.: Paquette, L. A., Wiley, New York (USA), 1995, Vol. 7, p. 4811.
[19] Lehn, J. M., *Acc. Chem. Res.*, 1978, *11*, 49.
[20] Yoon, S. S.; Still, W. C., *J. Am. Chem. Soc.*, 1993, *115*, 823.
[21] Torneiro, M.; Still, W. C., *Tetrahedron*, 1997, *53*, 8739.
[22] Brunner, H.; Schiessling, H., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1994, *33*, 125.
[23] Mangeney, P.; Alexakis, A.; Normant, J. F., *Tetrahedron Lett.*, 1988, *29*, 2677.
[24] Mangeney, P.; Alexakis, A.; Marek, I.; Rose-Munch, F.; Rose, E.; Semtra, A.; Robert, F., *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, *114*, 8288.

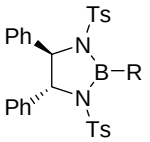
Asimismo, son varios los *auxiliares quirales* derivados de 1,2-diaminas empleados en reacciones altamente estereoselectivas. A menudo poseen simetría C_2, aunque también hay ejemplos de diaminas asimétricas.[26] Entre estos agentes destacan fosfonamidas bicíclicas,[27,28] imidazolidin-2-onas[29 -32] , diazaborolidinas[33,34] y aminales.[25,35] En la figura 2.4 se recoge un ejemplo representativo de cada uno de ellos.



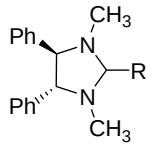
fosfonamidas



imidazolidin-2-onas



diazaborolidinas



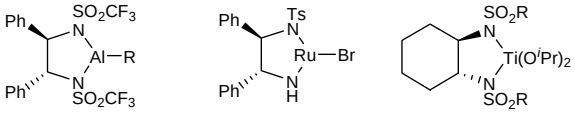
aminales

Figura 2.4

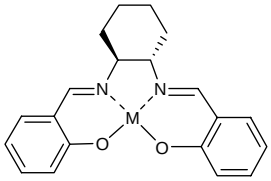
Otra de las aplicaciones de las diaminas vecinales en síntesis es su utilización como *ligandos quirales* en complejos metálicos. Así, son muchos los ligandos que incorporan una

[25] Mangeney, P.; Alexakis, A.; Lensen, N.; Tranchier, J.-P.; Gosmini, R.; Raussou, S., *Pure Appl. Chem.*, 1996, *68*, 531.
[26] Mukaiyama, T., *Tetrahedron*, 1984, *37*, 4111.
[27] Blazis, V. J.; Koeller, K. J.; Spilling, C. D., *Tetrahedron: Asymmetry*, 1994, *5*, 499.
[28] Bennani, Y. L.; Hanessian, S., *Tetrahedron*, 1996, *52*, 13837 y referencias citadas en él.
[29] Cardillo, G.; Casolari, S.; Gentilucci, L.; Tomasini, C., *Angew.Chem., Int. Ed. Engl.,* 1996, *35*, 1848 y referencias citadas en él.
[30] Cardillo, G.; Gentilucci, L.; Tomasini, C.; Tolomelli, A., *Tetrahedron Lett.,* 1997, *38*, 6953.
[31] Trost, B. M.; Ceshi, M. A.; König, B., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.,* 1997, *36*, 1486.
[32] Königsberg, K.; Prasad, K.; Repic, O.; Blacklock, T. J., *Tetrahedron: Asymmetry*, 1997, *8*, 2347.
[33] Corey, E. J., *Pure Appl. Chem.*, 1990, *62*, 1209.
[34] Corey, E. J.; Lee, D.-H., *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, *113*, 4026 y referencias citadas en él.
[35] Mangeney, P.; Gosmini, R.; Raussou, S.; Commercon, M.; Alexakis, A., *J. Org. Chem.*, 1994, *59*, 1877 y referencias citadas en él.

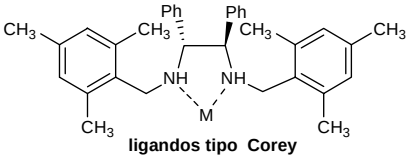
subunidad de 1,2-diamina.[36,37] Los más empleados son los derivados de 1,2-difeniletilendiamina, y los de 1,2-diaminociclohexano (ver figura 2.5). Todos estos compuestos quirales se emplean cada vez más en numerosas reacciones de síntesis asimétrica.[2] Entre éstas se incluyen procesos tan conocidas como la dihidroxilación,[33,38,39] aminohidroxilación[39] y epoxidación de olefinas,[40,41] así como reacciones de Diels-Alder[42-44] y aldólicas.[45,46]



derivados de ácidos de Lewis



ligandos tipo Salen



ligandos tipo Corey

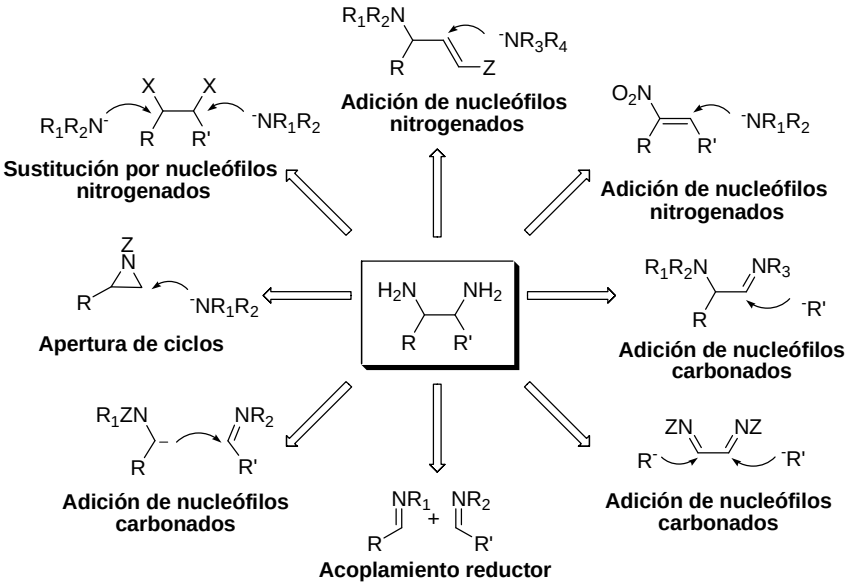
Figura 2.5

---

[36] Togni, A.; Venanzi, L. M., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1994, *33*, 497.
[37] Tomioka, K., *Synthesis*, 1990, 541.
[38] Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B., *Chem. Rev.*, 1994, *94*, 2483.
[39] Bolm, C.; Hildebrand, J. P.; Muñiz, K., *Recent Advances in Asymmetric Dihydroxilation and Amino-hydroxylation in Catalytic Asymmetric Synthesis*, Ed.: Ojima, I., Wiley-WCH, New York (USA), 2000.
[40] Katsuki, T., *Coord. Chem. Rev.*, 1995, *140*, 189.
[41] Zhang, W.; Loebach, J. L.; Wilson, S. R.; Jacobsen, E. N., *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, *112*, 2801.
[42] Corey, E. J.; Imwinkelried, S.; Pikul, S.; Xiang, Y. B., *J. Am. Chem. Soc.*, 1989, *111*, 5493.
[43] Corey, E. J.; Sarshar, S.; Bordner, J., *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, *114*, 7938.
[44] Evans, D. A.; Miller, S. J.; Lectka, T., *J. Am. Chem. Soc.*, 1993, *115*, 6460.
[45] Kobayashi, S.; Uchiro, H.; Fujishita, Y.; Shiina, I.; Mukaiyama, T., *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, *113*, 4247 y refencias citadas en él.
[46] Kobayashi, S.; Kawasuji, T.; Mori, N., *Chem. Lett.*, 1994, 217.

2.1.2. Métodos de síntesis: Acoplamiento reductor de iminas

En los últimos años se han desarrollado numerosos métodos para la síntesis de 1,2-diaminas, los cuales aparecen recopilados en un trabajo de Mioskowski sobre la química de 1,2-diaminas vecinales (ver esquema 2.2).[2] Dentro de éstos conviene señalar la reducción y transformación de compuestos precursores de la función 1,2-diamina, apertura de ciclos, introducción directa de dos átomos de nitrógeno sobre sistemas insaturados, sustitución por nucleófilos de nitrógeno o acoplamiento reductor de iminas.



Esquema 2.2

De ellos, el *acoplamiento reductor de iminas*, bien térmica o fotoquímicamente, es un método sencillo de preparar diaminas vecinales. En el capítulo de antecedentes hemos hablado extensamente de la reacción de acoplamiento fotorreductor de aldiminas desarrollada por nuestro grupo.[1] Por esta razón, los procesos que se detallan a continuación son fundamentalmente reacciones de acoplamiento térmico empleando diferentes metales de transición, los cuales conducen a proporciones variables de diaminas *RR*,*SS*/*meso*.

Los metales alcalinos, y en particular el sodio, fueron los primeros en ser empleados por el grupo de Smith[47] en la década de los 70. Seebach y colaboradores han empleado titanio en bajo estado de valencia como catalizador del acoplamiento.[48,49] Estas especies se generan a partir de $TiCl_4$ y amalgama de magnesio[50] para obtener una buena diastereoselectividad hacia las diaminas ópticamente activas *RR* y *SS*, junto con la amina de reducción de la imina correspondiente, o a partir de $TiCl_4$ con Et_3N.[51] Recientemente se ha empleado $TiCl_3$ combinado con metales alcalinos.[52,53]

Asimismo, el acoplamiento reductor de iminas se ha llevado a cabo con otros metales de transición como indio,[54] niobio,[55] zinc,[56,57] aluminio (en conjunción con hidróxido de potasio[58] o con plomo[59]), manganeso,[60] iterbio[61] o vanadio.[62]

Más recientemente, se han empleado en este tipo de reacciones sales de samario (II),[63] y en especial el diyoduro de samario, solo[64-66] o bien combinado con otros metales como níquel[67] o iterbio.[68]

---

[47] Smith, J. G.; Ho, I., *J. Org. Chem.*, 1972, *37*, 653.
[48] Betschart, C.; Seebach, D., *Helv. Chim. Acta.*, 1987, *70*, 2215.
[49] Betschart, C.; Schmidt, B.; Seebach, D., *Helv. Chim. Acta.*, 1988, *71*, 1999.
[50] Mangeney, P.; Tejero, T.; Alexakis, A.; Grosjean, F.; Normant, J., *Synthesis*, 1988, 255.
[51] Periasamy, M.; Shirivas, G.; Karunakar, G. V.; Bharathi, P., *Tetrahedron Lett.*, 1999, *40*, 7577.
[52] Talukdar, S.; Benerji, A., *J. Org. Chem.*, 1998, *63*, 3468.
[53] Rele, S.; Talukdar, S.; Benerji, A.; Chattopadhyay, S., *J. Org. Chem.*, 2001, *66*, 2290.
[54] Kalyaman, N.; Rao, G. V., *Tetrahedron Lett.*, 1993, *34*, 1647.
[55] Roskamp, E. J.; Pedersen, S. F., *J. Am. Chem. Soc.*, 1987, *109*, 3153.
[56] Pansare, S. V.; Malusare, M. G., *Tetrahedron Lett.*, 1996, *37*, 2859.
[57] Alexakis, A.; Aujard, I.; Mangeney, P., *Synlett,* 1998, 873.
[58] Baruah, B.; Prajapati, D.; Sandhu, J. S., *Tetrahedron Lett.*, 1995, *36*, 6747.
[59] Tanaka, H.; Dhimane, H.; Fujita, H.; Ikemoto, Y.; Torii, S., *Tetrahedron Lett.*, 1988, *29*, 3811.
[60] Rieke, R. D.; Kim, S.-H., *J. Org. Chem.*, 1998, *63*, 5235.
[61] Takaki, K.; Tsubaki, Y.; Tanaka, S.; Beppu, F.; Fujiwara, Y., *Chem. Lett.*, 1990, 203.
[62] Imwinkelried, R.; Seebach, D., *Helv. Chim. Acta*, 1984, *67*, 1496.
[63] Collin, J.; Giuseppone, N.; Machrouhi, F.; Namy, J.-L.; Nief, F., *Tetrahedron Lett.*, 1999, *40*, 3161.
[64] Enholm, E. J.; Forbes, D. C.; Holub, D. P., *Synth. Commun.*, 1990, *20*, 981.
[65] Imamoto, T.; Nishimura, S., *Chem. Lett.*, 1990, 1141.
[66] Aurrecoechea, J. M.; Fernández-Acebes, A., *Tetrahedron Lett.*, 1992, *33*, 4763.
[67] Machrouhi, F.; Namy, J.-L., *Tetrahedron Lett.*, 1999, *40*, 1315.
[68] Annunziata, R.; Benagli, M.; Cinquini, M.; Cozzi, F.; Raimondi, L., *Tetrahedron Lett.*, 1998, *39*, 3333.

No obstante, la mayoría de estos métodos no conducen a diaminas enantiopuras directamente, requiriéndose una etapa adicional de resolución óptica[69,70] para lograr este objetivo. La presencia de grupos auxiliares quirales, tanto en la propia imina[71] como los unidos al centro metálico (Cu-Zn)[72,73] han conseguido dar la reacción de acoplamiento con cierta estereoselectividad. Así, por ejemplo, con diyoduro de samario se ha logrado la formación exclusiva de la diamina *meso* con complejos quirales de tricarbonil-(benzaldimina)cromo enantiomericamente puros.[74] Asimismo, se han logrado sintetizar selectivamente C_2-1,2-etilendiaminoderivados a partir de aldiminas quirales.[75-77]

También se han logrado llevar a cabo acoplamientos reductores diastereoselectivos de iminas con más o menos éxito empleando otros metales como titanio[78], iterbio,[79] zinc[80-82] o vanadio.[83-85] Además, se ha logrado modular la reacción hacia la formación preferente de un diasterómero, variando simplemente las condiciones de reacción. De esta manera, el acoplamiento reductor de iminas en presencia de zinc y MsOH da lugar preferentemente a la forma *meso*.[80] Sin embargo, cuando se realiza en presencia de $TiCl_4$[81] o en medio básico[82] se obtienen mayoritariamente las diaminas *RR,SS*.

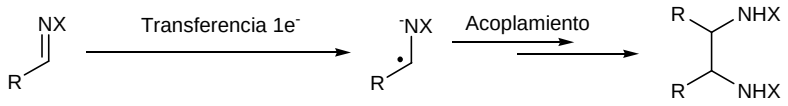
Igualmente, el empleo de complejos de vanadio en presencia de clorosilanos da lugar a la forma *meso* con alta selectividad.[83,84] Es además, uno de los escasos procesos catalíticos

---

[69] Corey, E. J.; Lee, D. H.; Sashar, S., T*etrahedron: Asymmetry*, 1995, *6*, 3.
[70] Alfonso, I.; Astorga, C.; Rebolledo, F.; Gotor, V., *J. Chem. Soc*., *Chem. Commun*., 1996, 2471.
[71] Shono, T.; Kise, N.; Oike, M.; Yoshimoto, M.; Okazaki, E., *Tetrahedron Lett.*, 1992, *33*, 5559.
[72] Shimizu, M.; Lida, T.; Fujisawa, T., *Chem. Lett.*, 1995, 609.
[73] Sergeeva, E. V.; Rozenberg, V. I.; Antonov, Y. D.; Vorontsov, E. V.; Starikova, Z. A.; Hopf, H., *Tetrahedron: Asymmetry*, 2002, *13*, 1121.
[74] Taniguchi, N.; Uemura, M., *Synlett,* 1997, 51.
[75] Yanada, R.; Negoro, N.; Okaniwa, M.; Miwa, Y.; Taga, T.; Yanada, K.; Fujita, T., *Synlett*, 1999, 537.
[76] Yanada, R.; Okaniwa, M.; Kaieda, K.; Ibuka, T.; Takemoto, Y., *J. Org. Chem.*, 2001, *66*, 1283.
[77] Zhong, Y.-W.; Izumi, K.; Xu, M.-H.; Lin, G.-Q., *Org. Lett.*, 2004, *6*, 4747.
[78] Gao, Y.; Yoshida, Y.; Sato, F., *Synlett,* 1997, 1353.
[79] Annunziata, R.; Benaglia, M.; Cinquini, M.; Cozzi, F.; Raimondi, L., *Tetrahedron Lett.*, 1998, *39*, 3333.
[80] Annunziata, R.; Benaglia, M.; Caporale, M.; Raimondi, L., *Tetrahedron: Asymmetry*, 2002, *13*, 2727.
[81] Periasamy, M.; Shirivas, G.; Suresh, S., *Tetrahedron Lett.*, 2001, *42*, 7123.
[82] Dutta, M. P.; Baruah, B.; Boruah, A.; Prajapati, D.; Sandhu, J. S., *Synlett,* 1998, 857.
[83] Hatano, B.; Ogawa, A.; Hirao, T., *J. Org. Chem.*, 1998, *63*, 9421.
[84] Hirao, T.; Hatano, B.; Imamoto, Y.; Ogawa, A., *J. Org. Chem.*, 1999, *64*, 7665.

descritos para la dimerización de aldiminas,[85,59] ya que en general, las metodologías que hemos señalado anteriormente requieren cantidades estequiométricas o grandes excesos de metal.

Finalmente, es importante señalar, que estas reacciones siguen un mecanismo general como el propuesto en el esquema 2.3, en el que se forman especies radicalarias que se acoplan entre sí.



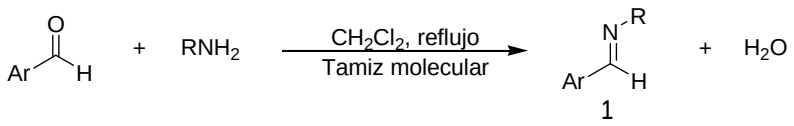
Esquema 2.3

El radical intermedio que forma la imina (neutro o radical anión) puede ser producido eficazmente por vía térmica mediante transferencia electrónica de un complejo metálico a la imina como hemos visto y, por vía fotoquímica, por absorción de luz ultravioleta en presencia de agentes dadores de hidrógeno.[1]

[85] Liao, P.; Huang, Y.; Zang, Y., *Synth. Commun.*, 1997, *27*, 9421.

2.2. SÍNTESIS DE ALDIMINAS DE PARTIDA

Las diferentes arilaldiminas empleadas a lo largo de esta memoria, se prepararon por condensación entre el aldehído correspondiente y diferentes aminas primarias, a reflujo de CH_2Cl_2 en presencia de tamiz molecular de 3 Å (ver esquema 2.4). Las iminas así sintetizadas se purificaron por destilación a vacío o por recristalización, siendo sus rendimientos superiores en todos los casos al 80%. Su pureza se comprobó por CG/EM.



Esquema 2.4

Con esta sencilla metodología se prepararon las aldiminas que se muestran en la tabla 2.1. Posteriormente, éstas se irradiaron y se estudió su comportamiento fotoquímico, tanto en la reacción de fotoacoplamiento en presencia de metales que se verá en este capítulo, como en los procesos de fotorreducción, que se abordarán en el capítulo siguiente de esta memoria.

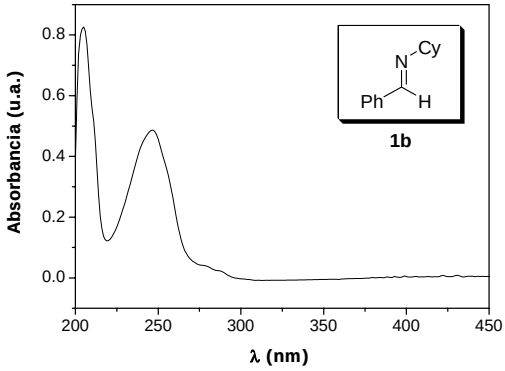
Tabla 2.1 Relación de arilaldiminas preparadas.

Imina	Ar	R	Rendimiento 1 (%)[a]
1a	Ph	^{t}Bu	90
1b	Ph	Cy	95
1c	Ph	(*S*)-Valinato de metilo	80
1d	3-Py	^{t}Bu	95
1e	3-Py	Cy	91
1f	*p*-CH_3-C_6H_4	^{t}Bu	85
1g	*p*-OCH_3-C_6H_4	^{t}Bu	90
1h	2-Py	Cy	89
1i	4-Py	Cy	95
1j	2-naftilo	Cy	83
1k	2-quinolilo	Cy	85
1l	Ph	Ph	82

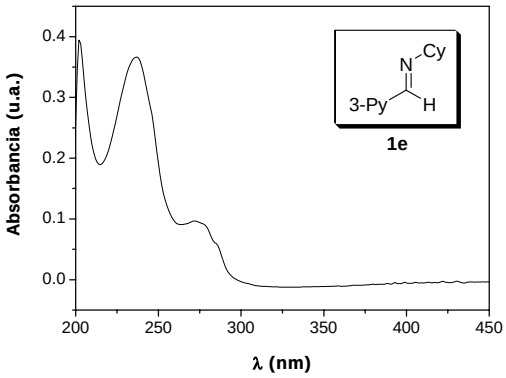
[a] rendimiento tras purificación.

2.3. PROPIEDADES ESPECTROSCÓPICAS DE LAS ALDIMINAS DE PARTIDA

En esta sección se muestran las propiedades espectroscópicas características de benzaldiminas y piridinocarboxaldiminas, puesto que fueron los sustratos que se estudiaron en la reacción de fotoacoplamiento. Desde el punto de vista de la reactividad fotoquímica de estos compuestos, nuestro interés se centra en las transiciones n→π*, ya que se considera que son estos estados excitados los responsables de los procesos de captura de hidrógeno, al igual que se ha demostrado que sucede para los compuestos carbonílicos.[86]



(a) Espectro UV-VIS típico de benzaldiminas



(b) Espectro UV-VIS típico de piridinocarboxaldiminas

Figura 2.6

[86] Gilbert, A.; Baggott, J., *Essentials of Molecular Photochemistry*, Blackwell Scientific Publications, Oxford (UK), 1991, p. 302.

Como puede verse en la figura 2.6, en el caso de benzaldiminas, su espectro de absorción muestra un solapamiento de bandas, apareciendo la banda nπ* prácticamente embebida dentro de las bandas ππ* del anillo aromático. Por el contrario, el espectro de piridinocarboxaldiminas, presenta una banda de absorción atribuida a la transición nπ* no apareciendo solapada como en el caso de benzaldiminas. El máximo de esta banda, más intensa que para benzaldiminas, se encuentra en torno a 270 nm.

Tal como se comentó en los *antecedentes* de esta memoria, en la reacción de fotoacoplamiento se emplea un filtro de pyrex, el cual corta la radiación por debajo de 290 nm, que es la región del espectro donde benzaldiminas y piridinocarboxaldiminas absorben (ver figura 2.6). Por tanto, para que la reacción tenga lugar es necesaria la presencia de un fotosensibilizador, especie capaz de absorber energía en una región del espectro en la que no absorbe el sustrato, para posteriormente transferirla eficazmente a éste, el cual alcanza así el estado excitado. En nuestra reacción, la acetona fue el sensibilizador con el que mejores resultados se obtuvieron.[1]

2.4. SÍNTESIS DE LOS COMPLEJOS METÁLICOS

Como ya se comentó al inicio de este capítulo, el empleo de compuestos metálicos en reacciones fotoquímicas como inductores de selectividad no es una metodología habitual. Por esta razón, en un primer momento se decidió emplear complejos de diferentes metales de transición descritos en la bibliografía[87] y con las siguientes características:

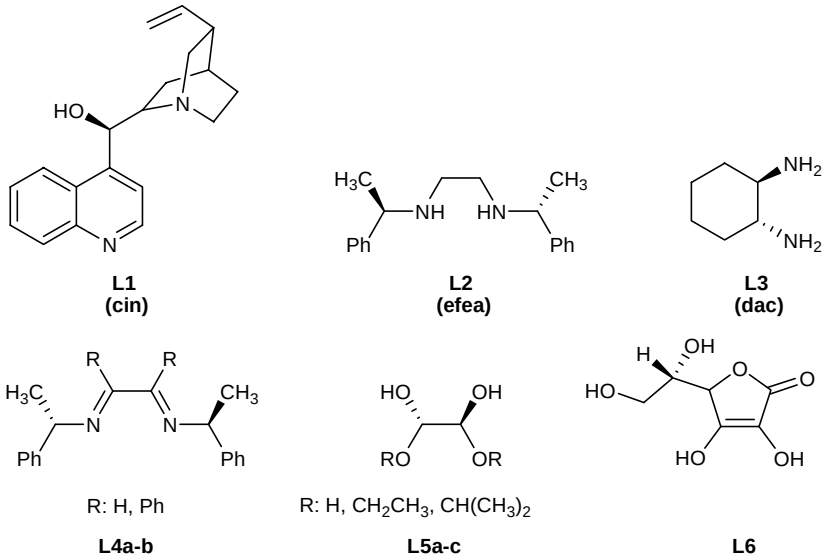
- sencillos de preparar.
- ligandos quirales derivados de compuestos naturales o de fácil acceso desde el punto de vista sintético.
- solubles en el medio de reacción.
- fotoquímicamente estables.

De todos los posibles ligandos empleados tradicionalmente en procesos de síntesis asimétrica, se eligieron los recogidos en la figura 2.7 por ser los que mejor se ajustaban al criterio de accesibilidad señalado anteriormente. En este contexto, los ligandos que se utilizaron en el estudio fueron fundamentalmente aminoalcoholes, 1,2-diaminas, dioles e incluso diiminas. Asimismo, el estudio no se limitó únicamente a compuestos quirales, de igual forma se ensayaron compuestos coordinados a ligandos no quirales. Conviene señalar, que para los ligandos que más se han empleado en este estudio se ha creído conveniente abreviar su nombre como sigue:

- Cinconidina: cin (L1)
- (*R*,*R*')-*N*, *N*'-etilenbis(1-feniletilamina): efea (L2)
- *trans*-diaminociclohexano: dac (L3)
- *N*, *N*'-etilenbis(bencilamina): eba (L7)
- Etilendiamina: eda (L8)

[87] Mimoun, H.; Saint Laumer, J. Y.; Giannini, L.; Scopelliti, R.; Florián, C., *J. Am. Chem. Soc*., 1999, *121*, 6158.

Ligandos quirales



Ligandos no quirales

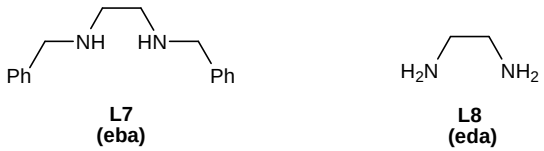


Figura 2.7 Ligandos empleados en el estudio.

Como precursores metálicos se emplearon derivados alquílicos y carboxílicos de diferentes metales. La naturaleza de los mismos determinó el método de síntesis tal como se describe a continuación, y con más detalle en el capítulo final (parte experimental) de esta memoria.

Preparación de alquil derivados metálicos

$$CH_3\text{-}Zn\text{-}CH_3 \quad + \quad L \xrightarrow[\text{5 horas}]{\text{Tolueno seco, t.a.}} (CH_3)_2ZnL$$

Esquema 2.5

Como se puede ver en el esquema anterior, este tipo de compuestos se prepara muy fácilmente a temperatura ambiente. Sin embargo, tanto los alquil zinc de partida como los complejos que se prepararon son bastante inestables, lo que obligó a realizar las reacciones en atmósfera inerte.

Preparación de cloruros metálicos

$$Cl\text{-}Zn\text{-}Cl \quad + \quad L \xrightarrow[\text{5 horas}]{\text{THF seco, t.a.}} Cl_2ZnL$$

Esquema 2.6

Al igual que los anteriores, este tipo de compuestos se prepara muy fácilmente a temperatura ambiente y utilizando THF seco como disolvente.

Preparación de derivados de carboxilatos de metal

$$MX \quad + \quad R\text{-}COOH \xrightarrow[\text{8 horas}]{\text{Tolueno, reflujo}} M(R\text{-}COO)_2 \xrightarrow[L]{CH_2Cl_2} (R\text{-}COO)_2ML$$

X: O^{2-}, CO_3^{2-}, CH_3COO^-
M: Zn, Cd, Co, Cu
R: CH_3, CH_3CH_2, $(CH_3CH_2)_2CH$, Ph

Esquema 2.7

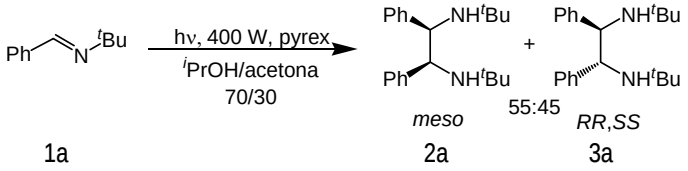
En el caso de carboxilatos metálicos, primero es necesario preparar el precursor metálico correspondiente a partir del óxido, carbonato o acetato de metal en tolueno a reflujo.

Posteriormente, una vez aislado, se adiciona el ligando obteniéndose el complejo metálico deseado.

Mediante estos sencillos métodos, se prepararon numerosos complejos metálicos, tanto quirales como no quirales, los cuales se detallan en el apartado siguiente. De igual forma, se describe su comportamiento al ser irradiados.

2.5. REACTIVIDAD FOTOQUÍMICA

En este apartado se va a estudiar la capacidad que presentan los compuestos metálicos preparados, de acuerdo a la metodología descrita en la sección anterior, a la hora de inducir estereoselectividad en la reacción de acoplamiento. Inicialmente, se eligió como modelo la reacción de fotorreducción de la *N-tert*-butilbenzaldimina (ver esquema 2.8), la cual había sido estudiada previamente por nuestro grupo.[1]



Esquema 2.8

Asimismo, conviene señalar que la cuantificación de los excesos diastereoméricos observados en la reacción de acoplamiento fotorreductor de la *N-tert*-butilbenzaldimina empleando complejos metálicos se realizó por ^{1}H RMN, integrando las señales correspondientes a los metilos del grupo *tert*-butilo, tal como se observa en la figura 2.8. Para el resto de aldiminas estudiadas, la diastereoselectividad se determinó por integración de los hidrógenos etilénicos.

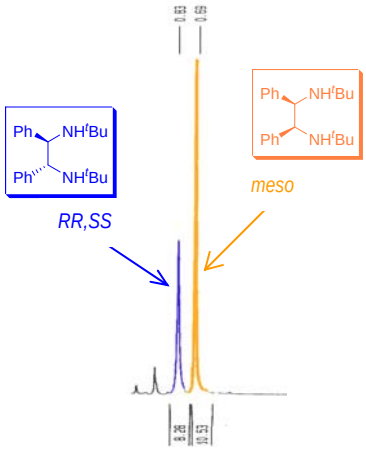


Figura 2.8

2.5.1. Estudios preliminares

Inicialmente, se preparó un primer grupo de catalizadores, en los cuales se modificó fundamentalmente el precursor metálico y, en menor medida, el ligando quiral. En la tabla 2.2 se recogen los complejos sintetizados.

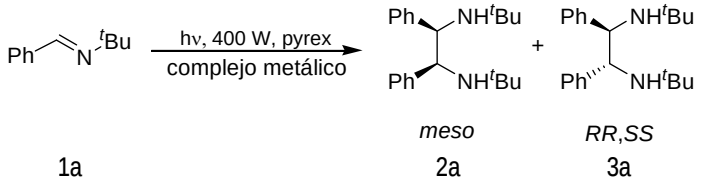
Tabla 2.2 Relación de complejos con diferentes metales.

Complejo metálico[a]	
c1	$Zn(CH_3)_2$(cin)
c2	$Zn(CH_3)_2$(efea)
c3	$Zn(Et_2CHCOO)_2$(efea)
c4	$Zn(PhCOO)_2$(efea)
c5	$ZnCl_2$(cin)
c6	$ZnCl_2$(efea)
c7	$Cd(CH_3COO)_2$(efea)
c8	$Cd(Et_2CHCOO)_2$(cin)
c9	$Cu(Et_2CHCOO)_2$(efea)
c10	$Cu(PhCOO)_2$(cin)
c11	$CuCl_2$(cin)
c12	$Co(Et_2CHCOO)_2$(efea)
c13	$Co(PhCOO)_2$(efea)

[a] ver figura 2.7, p. 45.

Estos complejos quirales de diferentes metales como zinc, cadmio, cobre o cobalto se probaron en la reacción de acoplamiento, con el fin de averiguar cuáles eran los más efectivos. Se tomó como punto de referencia las condiciones óptimas descritas para esta reacción.[1] Asimismo, las sales comerciales de samario e indio, triflato de samario y tricloruro de indio, se ensayaron en condiciones similares.

De esta forma, se irradió la *N-tert*-butilbenzaldimina en una mezcla desoxigenada de ^{i}PrOH/acetona en una proporción 7:3 (vol.) a través de filtro pyrex (ver esquema 2.9), y en presencia de cantidades crecientes de complejo metálico (0.05-1 equiv.), hasta consumo total de la imina de partida (≈ 3 horas). En este caso, y debido a las elevadas masas moleculares de los complejos sintetizados las irradiaciones se realizaron en tubos de cuarzo, con el objeto de emplear la menor cantidad posible de éstos.



Esquema 2.9

El estudio se inició con el empleo de cantidades catalíticas de complejo metálico quiral en relación a la cantidad de imina **1a** (≈ 0.05 equiv.), no observándose, para los complejos ensayados que dieron reacción de acoplamiento, variación en la selectividad ya descrita para este proceso. A la vista de estos primeros resultados negativos, se decidió aumentar la cantidad de complejo metálico y llevar a cabo la reacción en condiciones semiestequiométricas (0.5 equiv. de metal en relación a la imina **1a**).

Tabla 2.3 Irradiación en presencia complejos de distintos metales.

Entrada	Complejo metálico[a]	*meso*/*RR*,*SS*
1	$Zn(CH_3)_2$(efea)	55/45
2	$Zn(Et_2CHCOO)_2$(efea)	85/15
3	$Zn(PhCOO)_2$(efea)	≥95/5
4	$Cd(CH_3COO)_2$(efea)	no reacción
5	$Cd(Et_2CHCOO)_2$(cin)	no reacción
6	$Cu(Et_2CHCOO)_2$(efea)	no reacción
7	$Co(Et_2CHCOO)_2$(efea)	no reacción

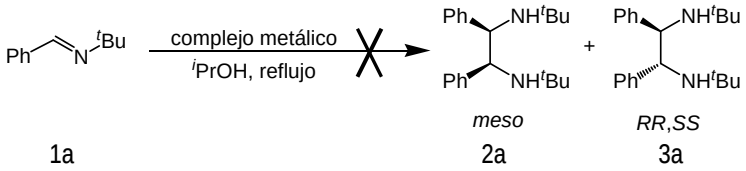
[a] 0.5 equiv. de metal para 1.8 mmol de imina **1a**.

Como se puede observar en la tabla 2.3, en estas condiciones se logró que el acoplamiento fotorreductor transcurriera de manera selectiva para algunos de los complejos metálicos probados, si bien cabe destacar que únicamente los derivados de zinc dieron lugar el acoplamiento con éxito (ver tabla 2.3, entradas 1-3), mientras que con el resto de complejos metálicos no se observó reacción, recuperándose únicamente la imina de partida (ver tabla 2.3, entradas 4-7).

Aunque todos los complejos de zinc dieron reacción, conviene señalar que los alquil derivados de zinc (ver tabla 2.3, entrada 1) no indujeron diastereoselectividad, y la relación *RR,SS/meso* no varió respecto a lo ya observado cuando la reacción tiene lugar en ausencia de complejo metálico. Por el contrario, los derivados de carboxilatos de zinc (ver tabla 2.3, entradas 2-3) se comportaron como excelentes inductores de selectividad en la reacción de acoplamiento fotorreductor. La relación de diaminas *meso/RR,SS* observada varió en función del complejo empleado, aunque en la mayoría de los compuestos que se ensayaron, ésta fue superior al 95% a favor de la forma *meso* 2a.

Por otro lado, un paso fundamental en el estudio de una reacción fotoquímica es comprobar que efectivamente la reacción se produce por efecto de la irradiación y no de forma térmica. En este sentido, y dado que los metales son ampliamente utilizados en procesos de fotoacoplamiento, se consideró oportuno confirmar la naturaleza fotoquímica de la reacción de fotoacoplamiento en presencia de sales de zinc.

Para tal fin, se preparó una disolución en isopropanol seco de la imina 1a y la sal metálica $Zn(Et_2CHCOO)_2$ (0.2 equiv.). Esta disolución se dejó agitando a temperatura ambiente y en ausencia total de luz durante 96 horas, detectándose únicamente imina 1a sin reaccionar mediante CG/EM. A continuación, se aumentó la temperatura a 40 ºC, obteniéndose el mismo resultado pasadas 96 horas más de reacción. Finalmente, se aumentó la temperatura hasta reflujo de isopropanol y se mantuvo durante 96 horas más (ver esquema 2.10). El análisis mediante CG/EM y resonancia magnética nuclear de protón confirmó que en estas condiciones no se forman los productos de acoplamiento, observándose únicamente pequeñas cantidades de los productos de hidrólisis de la imina 1a, junto con la propia imina sin reaccionar.



Esquema 2.10

2.5.2. Estudio de los complejos quirales de zinc

Teniendo en cuenta todos los resultados expuestos en la sección anterior, se decidió centrar el estudio en los catalizadores de zinc, por ser los que mejores resultados dieron en la reacción de fotoacoplamiento. De esta forma, se prepararon una gran variedad de complejos de zinc unidos a ligandos quirales. En la tabla 2.4 se recogen los complejos metálicos de zinc sintetizados más significativos.

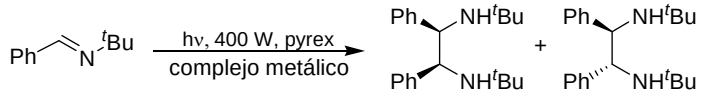
Tabla 2.4 Relación de complejos de zinc quirales.

Complejo metálico[a]	
c1	$Zn(CH_3)_2$(cin)
c2	$Zn(CH_3)_2$(efea)
c14	$Zn(Et_2CHCOO)_2$(cin)
c3	$Zn(Et_2CHCOO)_2$(efea)
c15	$Zn(Et_2CHCOO)_2$(dac)
c16	$Zn(Et_2CHCOO)_2$(L5c)
c17	$Zn(Et_2CHCOO)_2$(L6)
c4	$Zn(PhCOO)_2$(efea)
c18	$Zn(PhCOO)_2$(cin)
c19	$Zn(PhCOO)_2$(dac)
c20	$Zn(PhCOO)_2$(L5b)
c21	$Zn(PhCOO)_2$(L6)
c22	$Zn(CH_3CH_2COO)_2$(efea)

[a] ver figura 2.7, p. 45.

El primer paso fue optimizar la cantidad de complejo quiral necesaria para lograr las selectividades descritas en el apartado anterior. Este estudio se realizó, inicialmente, con un único catalizador **c14**, del que, como se observa en la entrada 3 de la tabla 2.5, fueron necesarios únicamente 0.25 equiv. para lograr selectividades superiores al 95% para la diamina *meso* **2a**.

Tabla 2.5 Irradiación en presencia de complejo quiral de zinc.



meso *RR,SS*

1a **2a** **3a**

Entrada	Complejo metálico	Cantidad[a] (equiv.)	*meso*/*RR*,*SS*	Rendimiento[b] (%)
1	$Zn(Et_2CHCOO)_2$(cin)	0.15	77/23	25
2	$Zn(Et_2CHCOO)_2$(cin)	0.20	94/6	22
3	$Zn(Et_2CHCOO)_2$(cin)	0.25	≥95/5	22[c]
4	$Zn(Et_2CHCOO)_2$(efea)	0.25	75/25	25
5	$Zn(Et_2CHCOO)_2$(dac)	0.25	67/33	26
6	$Zn(PhCOO)_2$(cin)	0.25	≥95/5	29
7	$Zn(PhCOO)_2$(efea)	0.25	84/16	26
8	$Zn(PhCOO)_2$(dac)	0.25	60/40	25

[a] equiv. de complejo para 1.8 mmol de imina **1a**.
[b] rendimiento global de las diaminas libres tras purificación por columna cromatográfica.
[c] 32% de rendimiento cuando se realizó en un reactor de inmersión.

Asimismo, una vez optimizado el proceso se estudiaron en estas nuevas condiciones una serie de carboxilatos de zinc coordinados a diferentes ligandos quirales y preparados para tal fin (ver tabla 2.4). Algunos de los resultados más interesantes que se obtuvieron se recogen en la tabla 2.5 (entradas 4-8), donde se observa que la reacción tuvo lugar selectivamente en la mayoría de los casos. Sin embargo, los excesos diastereoméricos encontrados dependían notablemente del complejo empleado.

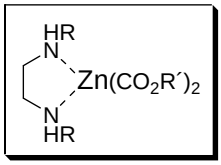
En este sentido, se vio que existía una clara correlación entre el ligando quiral coordinado al centro metálico y los excesos encontrados, mientras que el cambio de precursor metálico apenas influía en las selectividades medidas. En concreto, si nos fijamos

en las entradas 3 y 6 de la tabla, se ve que los mejores resultados se obtuvieron cuando el ligando quiral usado fue el aminoalcohol comercial cinconidina (L1: cin, ver figura 2.7, p. 45). Este efecto de los ligandos en la estereoselectividad encontrada en la reacción de fotoacoplamiento se ve con más detalle en el apartado siguiente de esta memoria.

2.5.3. Estudio de los complejos no quirales de zinc

Dado que siempre se obtenían mayoritariamente la forma *meso* y en ningún caso el par de enantiómeros *RR,SS*, independientemente del ligando quiral, se decidió estudiar el efecto que éste pudiera tener en las selectividades encontradas. Por esta razón, se sintetizaron una serie de complejos (ver tabla 2.6) donde el ligando no era quiral para ver si se obtenían resultados análogos a los ya vistos para la reacción.

Tabla 2.6 Relación de complejos de zinc no quirales.



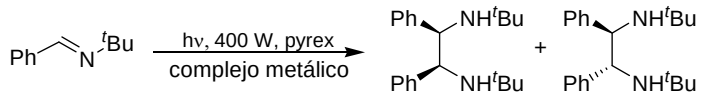
Entrada	R	R´	Complejo metálico[a]	
1	Bn	Et_2CH	c23	$Zn(Et_2CHCOO)_2$(eba)
2	H	Et_2CH	c24	$Zn(Et_2CHCOO)_2$(eda)
3	Bn	Ph	c25	$Zn(PhCOO)_2$(eba)
4	H	Ph	c26	$Zn(PhCOO)_2$(eda)

[a] ver figura 2.7, p. 45.

Asimismo, y tal como se ve en la tabla 2.7, se realizaron pruebas de irradiación en presencia del precursor metálico sin coordinar a ligando alguno (ver tabla 2.7, entradas 1-4). Además, en el caso concreto del dietilacetato de zinc, se realizaron irradiaciones en presencia de cantidades crecientes del mismo (ver tabla 2.7, entradas 1-3). Los resultados

obtenidos fueron similares e incluso mejores que los descritos para los complejos quirales probados anteriormente.

Tabla 2.7 Irradiación en presencia de complejo no quiral de zinc.



1a *meso* 2a *RR,SS* 3a

Entrada	Catalizador	Equiv.[a]	*meso*/*RR*,*SS*	Rendimiento[b] (%)
1	$Zn(Et_2CHCOO)_2$	0.20	≥95/5	36
2	$Zn(Et_2CHCOO)_2$	0.14	80/20	40
3	$Zn(Et_2CHCOO)_2$	0.05	60/40	60
4	$Zn(PhCOO)_2$	0.20	≥95/5	33
5	$Zn(Et_2CHCOO)_2$(eba)	0.25	86/14	37
6	$Zn(Et_2CHCOO)_2$(eba)	0.50	≥95/5	35
7	$Zn(Et_2CHCOO)_2$(eda)	0.25	58/42	23
8	$Zn(Et_2CHCOO)_2$(eda)	0.50	89/11	29
9	$Zn(PhCOO)_2$(eba)	0.25	≥95/5	36
10	$Zn(PhCOO)_2$(eda)	0.25	56/44	38

[a] equiv. de complejo para 1.8 mmol de imina 1a.
[b] rendimiento global de las diaminas libres tras columna cromatográfica.

Efectivamente, se observó que los precursores metálicos a partir de los cuales sintetizamos los complejos descritos, eran los que conducían a los mejores resultados. Asimismo, si se empleaban cantidades catalíticas de metal (0.20-0.25 equiv.) en relación a la concentración de imina 1a, se lograban excesos diastereoméricos superiores al 95% para la diamina *meso* 2a, tal como se puede observar en la figura 2.9.

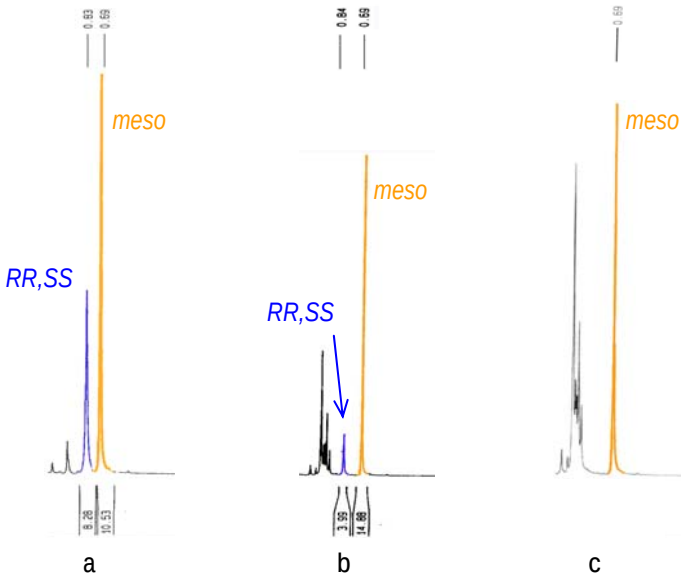
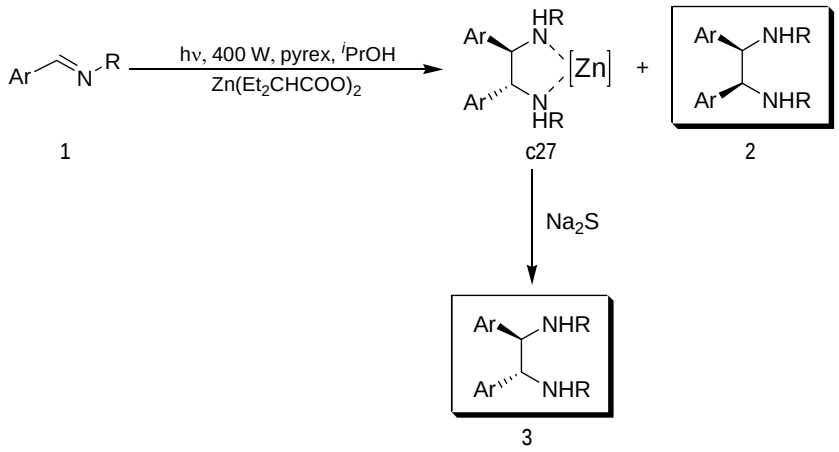


Figura 2.9 Cuantificación de los excesos diastereoméricos sobre el crudo de reacción. (a) ausencia de metal, (b) 0.14 equiv. de $Zn(Et_2CHCOO)_2$, (c) 0.20 equiv. de $Zn(Et_2CHCOO)_2$.

Por tanto, en este estudio y contrariamente a lo que en un principio se planteó como objetivo, se demostró que no era necesario tener un entorno quiral para conseguir que la reacción fuera estereoselectiva. En consecuencia, eran otros factores los que estaban involucrados en la selectividad encontrada para el proceso de fotoacoplamiento.

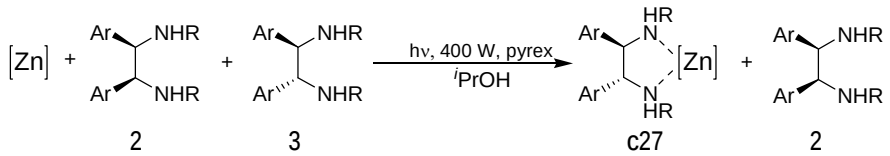
En la tabla 2.7, se ve que la relación de diaminas libres *RR*,*SS*/*meso* se redujo al aumentar la cantidad de metal empleado en la irradiación (ver tabla 2.7, entradas 1-3). Esta observación, junto con el hecho de que los rendimientos no superaban en ningún caso el 50%, a excepción de aquellos ejemplos donde no se observó diastereoselectividad, planteó la posibilidad de que quizás las diaminas *RR*,*SS* y *meso* interaccionaban de forma diferente con el centro metálico. De hecho, se comprobó que mientras las diaminas *RR*,*SS* formaron en el medio de reacción un complejo estable Zn-diamina (**c27**), el compuesto *meso* permaneció libre en disolución, pudiendo ser aislado fácilmente por recristalización en isopropanol (ver esquema 2.11). El tratamiento posterior del complejo Zn-diamina con una

disolución de sulfuro de sodio permitió liberar las diaminas *RR*,*SS* y obtenerlas puras por cristalización.



Esquema 2.11

Por tanto, lo que en realidad tenía lugar, era un proceso de coordinación selectiva al centro metálico de las diaminas formadas por reacción fotoquímica tal como se describe en el esquema 2.12.

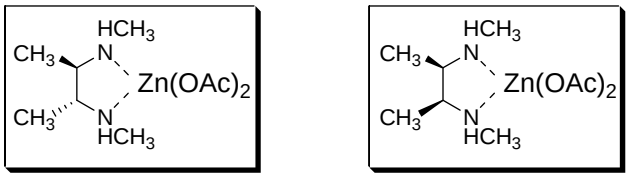


Esquema 2.12

A pesar de que la coordinación de las diaminas *RR*,*SS* al zinc tuvo lugar en las condiciones de irradiación, tal como se describe en el esquema anterior, se comprobó posteriormente que se trataba de una reacción térmica y que la luz no participaba en dicho proceso. Así, se hizo reaccionar en isopropanol una mezcla de las diaminas diastereómeras con un equivalente de $Zn(Et_2CHCOO)_2$ durante 3 horas, que es el tiempo empleado en las irradiaciones. A continuación, se realizó un análisis por resonancia magnética nuclear de

protón del crudo de reacción, observándose únicamente las señales correspondientes a la diamina *meso* y apareciendo señales nuevas a campo más bajo, correspondientes al complejo **c27** formado. Esto último se comprobó al hacer reaccionar únicamente las diaminas *RR*,*SS* con el precursor metálico en las mismas condiciones anteriormente descritas, y comparando las señales de los espectros de resonancia del crudo de reacción registrados para cada una de estas pruebas.

Asimismo, con el fin de explicar por qué se coordinan selectivamente las diaminas ópticamente activas **3**, frente a las diamina *meso*, se calculó la energía de los complejos simplificados **c28** y **c29** que se detallan en la figura 2.10, donde el grupo fenilo y *tert*-butilo de las diaminas **2** y **3** se sustituyeron por grupos metilo, con el fin de reducir el tiempo de cálculo.



c28 c29

Figura 2.10

Los cálculos teóricos se llevaron a cabo tanto por mecánica molecular (MM2), como a nivel *ab initio*. Para los primeros se utilizó el programa Chem3D (versión 8.0), mientras que los cálculos *ab initio* se realizaron con el programa Gaussian 98.[88] En este último caso, se utilizaron dos niveles de teoría (Hartree-Fock y Møller-Plesset de segundo orden) y la base 6-31G*.[89,90]

---

[88] Frish, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseira, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Zakrzewski, V. G.; Montgomery Jr., J. A.; Stratmann, R. E.; Burant, J. C.; Dapprich, S.; Millam, J. M.; Daniels, A. D.; Kudin, K. N.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Tomasi, J.; Barone, V.; Cossi, M.; Cammi, R.; Mennucci, B.; Pomelli, C.; Adamo, C.; Clifford, S.; Ochterski, J.; Petersson, G. A.; Ayala, P. Y.; Cui, Q.; Morokuma, K.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Cioslowki, J.; Ortiz, J. V.; Baboul, A. G.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Gomperts, R.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Gonzalez, C.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Andrés, J. L., Gonzalez, C.; Head-Gordon, M.; Replogle, E. S.; Pople, J. A., *Gaussian 98* (Revision A.7), Gaussian Inc., Pittsburgh (USA), 1998.

[89] Ditchfield, R.; Hehre, W. J.; Pople, J. A., *J. Chem. Phys*., 1971, *54*, 724.

Tabla 2.8 Energías de estabilización calculadas.

Método de cálculo	E_{rel} (E_{c29} - E_{c28}) (Kcal/mol)
MM2	2.9
HF	2.7
MP2	2.6

Como puede observase en la tabla 2.8, para los distintos métodos de cálculo la diferencia de energía obtenida entre los dos complejos fue muy similar y a favor del complejo c28, lo cual está de acuerdo con lo observado experimentalmente.

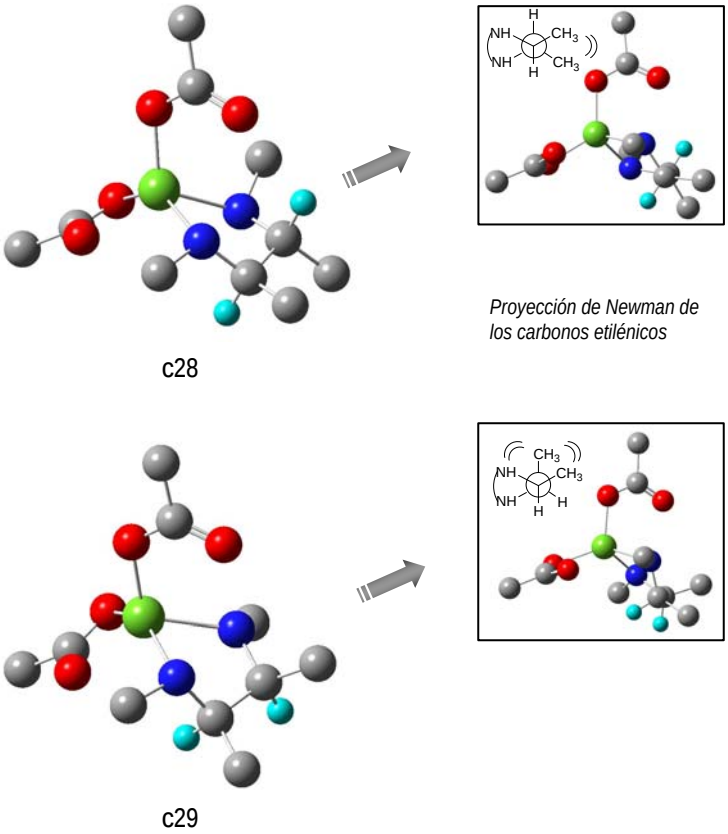


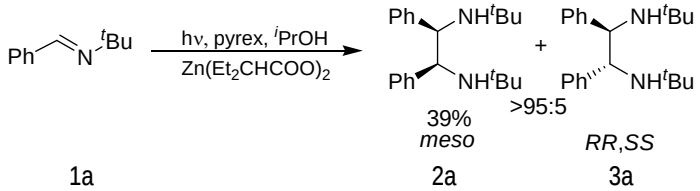
Figura 2.11 Estructuras optimizadas a nivel HF/6-31G* para los complejos **c28** y **c29**. ● zinc; ● carbono; ● oxígeno; ● nitrógeno; ● hidrógenos etilénicos.

[90] Ditchfield, R.; Hehre, W. J.; Pople, J. A., *J. Chem. Phys*., 1972, *56*, 2257.

Esta diferencia de energía entre los complejos (≈ 2.6 Kcal/mol) es lo suficientemente alta para justificar la alta selectividad observada y puede explicarse fácilmente atendiendo al mayor número de repulsiones estéricas *gauche-gauche* que presentan los sustituyentes unidos a los carbonos etilénicos de la diamina *meso*, tal como se muestra en la figura 2.11, donde se han omitido todos los hidrógenos, a excepción de los etilénicos, con el objeto de ver más claramente las estructuras 3D de ambos complejos.

2.5.4. Sensibilizadores en la reacción de fotoacoplamiento

En los estudios realizados se observó también que la combinación de acetona y complejo de zinc incrementaba notablemente la velocidad de la reacción. En este sentido, el paso siguiente fue estudiar el efecto del metal en la reacción. Teniendo en cuenta que los metales participan en procesos de transferencia de energía,[91] se pensó que éste pudiera actuar de sensibilizador en la reacción en lugar de la acetona, como hasta ahora se había establecido. Con esta idea, se llevaron a cabo una serie de irradiaciones empleando únicamente isopropanol seco como disolvente y en presencia de cantidades catalíticas de sal metálica (0.20 equiv. de Zn), tal como se describe en el esquema 2.13. Estas irradiaciones, y las que se mostrarán más adelante, se realizaron en un reactor de inmersión, al ser menor la cantidad de precursor necesario.



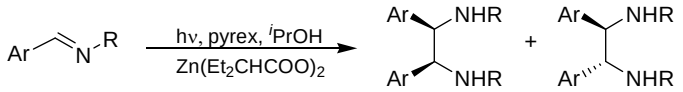
Esquema 2.13

De esta forma, se comprobó que en estas condiciones las 1,2-diaminas se obtenían igualmente, y con rendimientos similares e incluso superiores a los descritos hasta el

momento para la reacción. Se demostró, por tanto, que la acetona no era necesaria para que la reacción de fotoacoplamiento tuviera lugar, puesto que la sal de zinc fue capaz de actuar de fotosensibilizador.[92]

A continuación, y una vez estudiados todos los factores implicados en la reacción de fotoacoplamiento empleando metales de transición, se amplió este estudio a otras arilaldiminas, con el objetivo de comprobar que el complejo de zinc era capaz de actuar de sensibilizador para todas ellas. Con este fin, se irradiaron disoluciones de concentración aproximadamente $2.5 \cdot 10^{-2}$ M de imina en isopropanol seco en un reactor de inmersión, utilizando 0.25 equivalentes de $Zn(Et_2CHCOO)_2$ como sensibilizador y sin acetona. Los resultados obtenidos para las diferentes arilaldiminas probadas se recogen en la tabla 2.9.

Tabla 2.9 Irradiación en presencia del carboxilato metálico.



meso **2** *RR,SS* **3**

1

Imina	Ar	R	Tiempo (h)	2/3	Rendimiento[a] (%)
1a	Ph	^{t}Bu	1.5	≥95/5	39
1b	Ph	Cy	4.5	≥95/5	31
1c	Ph	(S)-Valinato	5	73/27	30
1d	3-Py	^{t}Bu	8	------	isomerización
1e	3-Py	Cy	5	------	no reacciona

[a] rendimiento global de las diaminas libres tras columna cromatográfica.

En la tabla se observa claramente las diferencias de reactividad observada en estas nuevas condiciones entre benzaldiminas y piridinocarboxaldiminas. Al igual que sucedía con la *N-tert*-butilbenzaldimina, las benzaldiminas ensayadas (ver tabla 2.9, iminas 1a-1c) dieron lugar a la reacción de acoplamiento fotorreductor, confirmando que el compuesto metálico es

[91] Murov, S. L.; Carmichael, I.; Hug, G. L., *Handbook of Photochemistry*, Marcel Dekker, Inc., New York (USA), 1993, cap. 9, p. 223.

[92] En el capítulo 4 de esta memoria se aborda con más detalle el concepto de sensibilización y de fotosensibilizador.

capaz de generar la especie triplete de la imina de forma eficaz, al igual que cuando se emplea la acetona. Por el contrario, las piridinocarboxaldiminas (ver tabla 2.9, iminas 1d-1e) no condujeron en estas condiciones a las 1,2-diaminas deseadas, dando otros procesos tales como isomerización, o no reaccionaron, recuperándose por tanto la imina de partida.

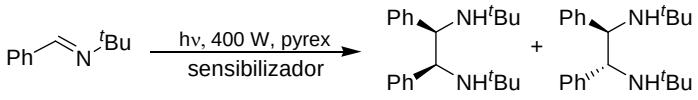
Efectivamente, para aldiminas heterocíclicas se vio que el complejo de zinc no sensibilizó la reacción de acoplamiento, puesto que éste posiblemente interacciona con el nitrógeno básico del anillo de piridina impidiendo de esta forma que el complejo metálico actúe de sensibilizador. Cuando este tipo de iminas se irradian empleando acetona en presencia de complejo metálico, se obtienen resultados análogos en cuanto a rendimientos y excesos diastereoméricos a los vistos con benzaldiminas. Por tanto, se produjo la coordinación selectiva de las 1,2-diaminas formadas fotoquímicamente, pero para que este último proceso tuviera lugar fue necesaria la presencia de acetona como sensibilizador.

A lo largo de este apartado se ha visto, que cantidades catalíticas de complejo de zinc son capaces de llevar a cabo el acoplamiento de aldiminas y, además, tiene lugar la coordinación selectiva de las diaminas producto de reacción, pudiendo obtenerlas puras fácilmente por cristalización en isopropanol en un único paso, sin necesidad de separación cromatográfica posterior.

Asimismo, teniendo en cuenta lo anterior, y que en muchos de los casos estudiados[1] aislar cada par de diastereómeros del crudo de reacción resultó particularmente difícil y que en ocasiones no se logró, se decidió aprovechar la capacidad de los complejos de zinc como fotosensibilizadores para desarrollar una nueva metodología catalítica para la síntesis y separación selectiva de 1,2-diaminas a escala de gramo en un sólo paso.

En primer lugar, se comparó el comportamiento de acetona y complejo metálico como fotosensibilizadores cuando la reacción se lleva a cabo a escala de gramo. De nuevo se eligió la reacción de fotoacoplamiento de la *N-tert*-butilbenzaldimina como modelo. De esta forma, se irradiaron 10 milimoles (≈ 1.7 g, cinco veces más que en las condiciones iniciales)[1] de imina de partida en isopropanol desoxigenado y seco, tal como se detalla en la tabla 2.10.

Tabla 2.10 Estudio comparativo de los sensibilizadores.



1a — *meso* 2a — *RR*,*SS* 3a

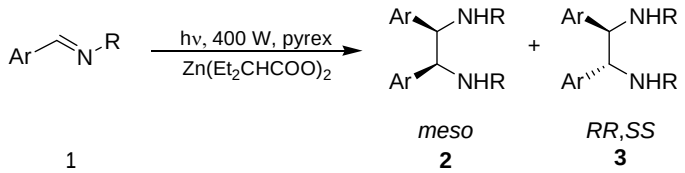
Entrada	Sensibilizador	Tiempo (h)[a]	Rendimiento (%) *meso*	*RR*,*SS*
1	acetona	14	84[b]	
2	0.05 equiv. $Zn(Et_2CHCOO)_2$	8	75[b]	
3	0.25 equiv. $Zn(Et_2CHCOO)_2$	9	40[c]	35[d]

[a] tiempo de reacción para 10 mmol (1.7 g) de imina 1a.
[b] rendimiento para la mezcla de diasterómeros después de columna cromatográfica.
[c] rendimiento para la diamina después de recristalización.
[d] rendimiento para la diamina después de tratamiento con sulfuro de sodio y purificación.

Como se puede ver, el uso de cantidades catalíticas de complejo metálico en lugar de acetona como sensibilizador, disminuye a la mitad los tiempos de irradiación, sin verse afectado notablemente el rendimiento de la misma. Además, en la entrada 2 de la tabla anterior se ve que fueron suficientes 0.05 equivalentes de complejo metálico para que la reacción tuviera lugar. Sin embargo, fue necesario incrementar esta cantidad hasta 0.25 equivalentes (ver tabla 2.10, entrada 3) para obtener los diastereómeros puros, debido a la coordinación selectiva descrita anteriormente, que tiene lugar durante el proceso de fotoacoplamiento en el propio medio de reacción.

Finalmente, y con el objeto de generalizar esta nueva metodología, se irradiaron diferentes arilaldiminas no heterocíclicas en isopropanol empleando 0.25 equivalentes de precursor metálico tal como se recoge en la tabla 2.11.

Tabla 2.11 Fotoacoplamiento catalítico de aldiminas no heterocíclicas.



Imina	Ar	R	Tiempo (h)[a]	Rendimiento (%) *meso*[b]	*RR,SS*[c]
1a	Ph	^{t}Bu	9	40	35
1b	Ph	Cy	25	36	34
1f	*p*-CH_3-C_6H_4	^{t}Bu	29	34	31
1g	*p*-OCH_3-C_6H_4	^{t}Bu	7	hidrólisis	

[a] tiempo de reacción para 10 mmol (1.7 g - 1.9 g) de imina 1.
[b] rendimiento para la diamina después de recristalización.
[c] rendimiento para la diamina después de tratamiento con sulfuro de sodio y purificación.

En este sentido, se puede ver como con las iminas 1b y 1f se obtuvieron resultados similares a los descritos para imina 1a. Sin embargo, en el caso de la imina 1g se observó que en estas condiciones únicamente los correspondientes productos de hidrólisis de la misma, y en ningún caso las 1,2-diaminas. La presencia del grupo metoxi en posición *para* respecto al enlace imínico, y en general de grupos activantes del anillo aromático, favorece procesos de hidrólisis como el observado.[93]

En resumen, el estudio de la reacción de acoplamiento fotorreductor de iminas en presencia de complejos metálicos realizado, y que se ha discutido a lo largo de este capítulo, ha aportado resultados interesantes que han sido publicados parcialmente.[94,95]

En primer lugar, la presencia de los complejos quirales utilizados en el medio de reacción no induce estereoselectividad alguna en el proceso, sino que lo que ocurre en realidad es una coordinación selectiva de las diaminas quirales 3 generadas fotoquímicamente al centro metálico, quedando libre en disolución el compuesto *meso* 2. Asimismo, se ha demostrado la

[93] Layer, R. W., *Chem. Rev.*, 1963, *63*, 489.
[94] Comunicación Oral: Campos, P. J.; Ortega, M.; García, H.; Rodríguez, M. A., *Estudio de la Selectividad y Mecanismo del Acoplamiento Fotorreductor de Iminas*, en "I Jornadas Ibéricas de Fotóquímica, VI Congreso de Fotoquímica", Santiago de Compostela, España, septiembre 2003.
[95] Ortega, M.; Rodríguez, M. A.; Campos, P. J., *Tetrahedron*, 2004, *60*, 6475.

capacidad de los complejos de zinc como fotosensibilizadores eficaces en reacciones de fotoacoplamiento de aldiminas no heterocíclicas.

Además, la investigación realizada ha permitido desarrollar un nuevo método "*one-pot*" para la preparación de 1,2-diaminas a escala de gramo.[95] Tal como se ha descrito a lo largo de este capítulo, esta metodología implica la utilización de cantidades catalíticas de sal de zinc como fotosensibilizador, pudiendo sintetizar y separar selectivamente la diamina *meso* de las diaminas *RR*,*SS* en un único paso.

FOTORREDUCCIÓN DE IMINAS A AMINAS SECUNDARIAS

Las aminas y sus derivados son compuestos muy importantes debido al amplio espectro de aplicaciones que presentan. Muchas de ellas poseen actividad biológica y tienen interesantes propiedades farmacológicas. En el ámbito industrial destacan sus aplicaciones en química fina, así como su utilización en tintes y obtención de polímeros. De ahí el considerable interés que existe en desarrollar protocolos sintéticos eficaces para la obtención de este tipo de compuestos nitrogenados.

Teniendo en cuenta nuestro interés y conocimiento de los procesos de fotoacoplamiento de aldiminas, se marcó como objetivo modular la reacción de fotorreducción de éstas hacia la formación de aminas secundarias, puesto que no existía precedente alguno en la bibliografía. Asimismo, se consideró oportuno generalizar el proceso para cetiminas tanto acíclicas como cíclicas. En este sentido, la combinación de luz y un disolvente alcohólico como agente reductor, se propone como una alternativa sintética para obtener aminas secundarias más respetuosa con el medio ambiente que los métodos tradicionales de reducción de iminas.

En este capítulo se recopilan los aspectos más significativos encontrados en el estudio de los procesos de fotorreducción de iminas para obtener aminas secundarias. Previamente, se resumen las propiedades y los métodos de síntesis de aminas más representativos. A continuación, se recoge la fotorreducción de aldiminas y la ampliación de este estudio a las cetiminas. Finalmente se aborda el estudio de la quimioselectividad y la estereoselectividad en los procesos de fotorreducción de iminas.

3.1. LAS AMINAS SECUNDARIAS: PROPIEDADES Y SÍNTESIS

3.1.1. Propiedades de las aminas secundarias

Las aminas secundarias, y en general las aminas, son compuestos de gran interés debido a las importantes y variadas propiedades que poseen, lo que las convierte en compuestos esenciales, tanto a nivel biológico, donde destacan sus aplicaciones farmacológicas, como en síntesis química, resaltando su papel como intermedios en síntesis, sin olvidar sus aplicaciones en el campo de la industria.[1]

De esta forma, las aminas, y en particular las arilaminas, son farmacóforos extremadamente importantes[1] y son ampliamente utilizadas en el desarrollo y síntesis de nuevos medicamentos. Los antibióticos aminoglicósidos,[2] como por ejemplo la neomicina, la kanamicina o la estreptomicina, son carbohidratos caracterizados por poseer en su estructura un elevado número de grupos amino, lo cual les confiere a pH fisiológico un carácter policatiónico que les permite interaccionar con el ARN ribosómico, diana biológica de estos antibióticos naturales.[3] Como ejemplo de estos compuestos, se recoge en la figura 3.1 la estreptomicina.

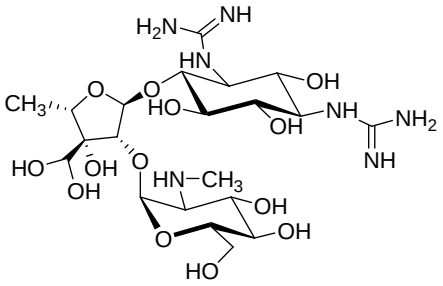


Figura 3.1

[1] Salvatore, R. N.; Yoon, C. H.; Jung, K. W., *Tetrahedron*, 2001, *57*, 7785.
[2] Greenwood, D., *Antimicrobial Chemotherapy*, Ed.: Greenwood, D., Oxford University Press, Oxford (UK), 1995, p. 32.
[3] Carter, A. P.; Clemons, W. M.; Brodersen, D. E.; Morgan-Warren, R. J.; Wimberly, B. T.; Ramakrishnan, V., *Nature*, 2000, *407*, 340.

Además, y como curiosidad, señalar que entre los diez fármacos más vendidos en los últimos años se encuentra un número significativo de amino compuestos.[4] Algunos de estos conocidos fármacos se recogen en la figura 3.2.

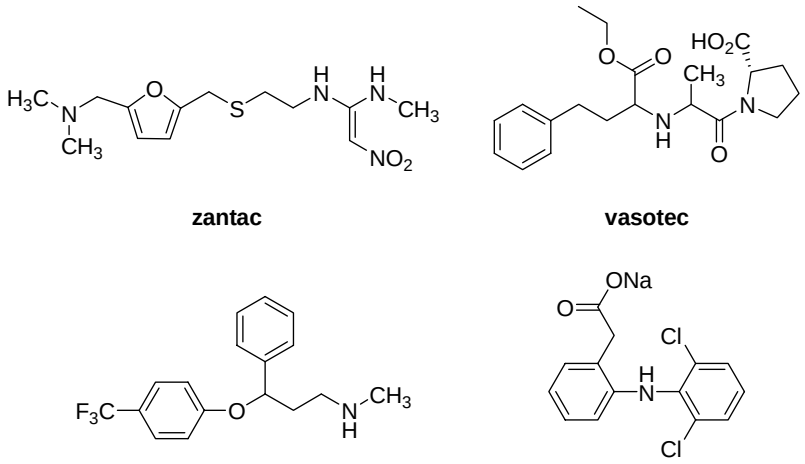
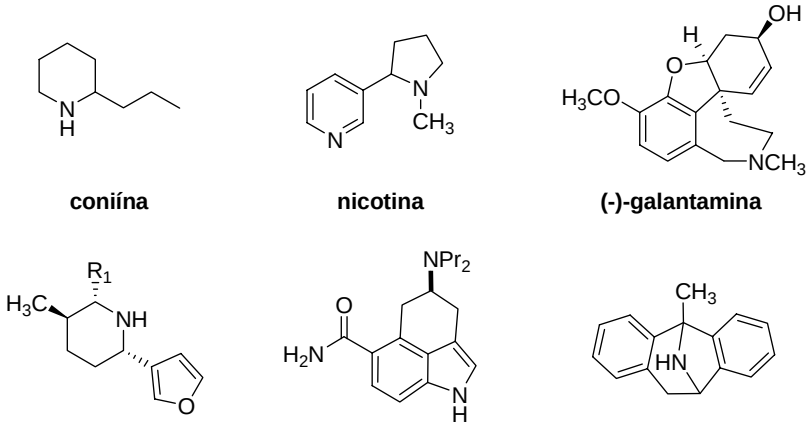


Figura 3.2

Otra importante familia de compuestos naturales que poseen en su estructura el grupo amino, y que destacan por su actividad biológica son los *alcaloides*.[5-7] En la figura 3.3 se recogen algunos ejemplos de esta clase de compuestos.

[4] Czarnik, A. W., *Acc. Chem. Res.*, 1996, *29*, 112.
[5] Wróbel, J. T., *The Alkaloids*, Ed.: Manske, R. H. F., Academic Press, New York (USA), 1967, Vol. 9, p. 441.
[6] Cybulsky, J.; Wróbel, J. T., *The Alkaloids*, Ed.: Brossi, A., Academic Press, New York (USA), 1989, Vol. 35, p. 215.
[7] Barluenga, J.; Aznar, F.; Ribas, C.; Valdés, C., *J. Org. Chem.*, 1999, *64*, 3736.



coniína **nicotina** **(-)-galantamina**

familia nuphar **LY228729** **MK-801**

Figura 3.3

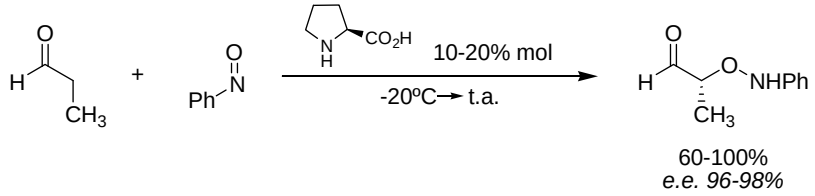
Así, por ejemplo, el alcaloide (-)-galantamina es un inhibidor selectivo de la enzima acetilcolinesterasa. Por esta razón, en los últimos años se está investigando su potencial clínico en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.[8-11] Otros alcaloides de gran potencial clínico como agentes terapéuticos, son los agonistas y antagonistas del neurotransmisor serotonina, como es el caso del alcaloide LY228729 recogido en la figura anterior.[12] Asimismo, la amina tetracíclica MK-801 posee propiedades anticonvulsivas y neuroprotectoras muy importantes.[13,14]

Por otra parte, las aminas secundarias son ampliamente utilizadas en síntesis orgánica como intermedios en la preparación de compuestos naturales y moléculas bioactivas.[1] Además, las aminas quirales son, sin lugar a dudas, uno de los compuestos más empleados

---

[8] Gaicobini, E., *Neurochem. Int.*, 1998, *32*, 413.
[9] Weinstock, M., *CNS Drugs*, 1999, *12*, 307.
[10] Unni, K., *CNS Drugs*, 1998, *10*, 447.
[11] Nordberg, A.; Svensson, A. L., *Drug Safety*, 1998, *19*, 45.
[12] Carr, M. A.; Creviston, P. E.; Hutchison, D. R.; Kennedy, J. H.; Khau, V. V.; Kress, T. J.; Leanna, M. R.; Marshall, J. D.; Martinelli, M. J.; Peterson, B. C.; Varie, D. L.; Wepsiec, J. P., *J. Org. Chem.*, 1997, *62*, 8640.
[13] Rajev, S.; Sharp, F. R., *Highly Selective Neurotoxins*: *Basic and Clinical Applications*, Ed.: Kostrzewa, R. M., Humana Press, Totowa (NJ), 1998, p. 355.

actualmente en *síntesis asimétrica*.[15] En este contexto, cabe destacar al aminoácido natural L-prolina, así como derivados de ella,[16] empleados con éxito en los últimos años como catalizadores quirales orgánicos[17] en un elevado número de síntesis asimétricas y catalíticas. Entre éstas cabe destacar las reacciones de condensación aldólica, donde se empleó por primera vez,[18] de α-alquilación de aldehídos[19] o, más recientemente, reacciones de α-aminoxilación[20] como la recogida en el esquema 3.1.



Esquema 3.1

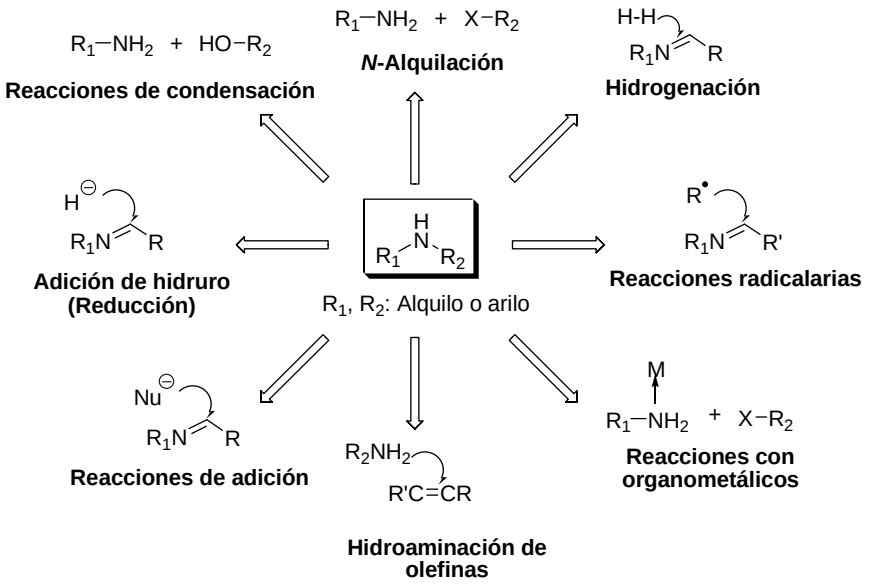
Finalmente, estos compuestos presentan interesantes aplicaciones a nivel industrial. De esta manera, se utilizan como antioxidantes en procesos de manufactura de polímeros y gomas.[21] Además, las arilaminas secundarias se emplean en pequeñas cantidades como aditivos en gasolinas con el objeto de aumentar el octanaje de estas últimas.[22] Otras aplicaciones interesantes las encontramos en fotografía, xerografía, pigmentos, tintes y en materiales electrónicos.[23] Por ejemplo, algunas arilaminas oligoméricas[24] y poliméricas[25]

---

[14] Molander, G. A.; Dowdy, E. D., *J. Org. Chem.*, 1999, *64*, 6515.
[15] France, S.; Guerin, D. J.; Miller, S. J. ; Lectka, T., *Chem. Rev.*, 2003, *103*, 2985.
[16] Tang, Z.; Jiang, F.; Tang, Z.; Jiang, F.;Yu, L.-T; Cui, X.; Gong, L.-Z.; Mi, A.-Q.; Jiang, Y.-Z., Wu, Y.-D., *J. Am. Chem. Soc*, 2003, *125*, 5262.
[17] Gröger, H.; Wilken, J., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2001, *40*, 529.
[18] List, B.; Lerner, R. A.; Barbas III, C. F., *J. Am. Chem. Soc*, 2000, *122*, 5262.
[19] Vignola, N.; List, B., *J. Am. Chem. Soc*, 2004, *126*, 450.
[20] Cheong, P. H.-Y.; Houk, K. N., *J. Am. Chem. Soc*, 2004, *126*, 13912 y referencias citadas en él.
[21] Epstein, A. J.; MacDiarmid, A. G., *Synth. Met.*, 1995, *69* (1-3), 179.
[22] Pappas, P. G.; Melville, J. B., US Patent 5, 159, 115, 1992.
[23] Wolfe, J. P.; Wagaw, S.; Marcoux, J.-F.; Buchwald, S. L., *Acc. Chem. Res.*, 1998, *31*, 805.
[24] Sadighi, J.; Singer, R. A.; Buchwald, S. L., *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, *120*, 213.
[25] Goodson, F.; Hauck, S. I.; Hartwig, J. F., *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, *121*, 7527.

poseen interesantes propiedades magnéticas y de conductividad eléctrica,[26] por lo que son ampliamente utilizadas como componentes de baterias orgánicas reacargables,[27] en pantallas electrónicas[28] o como protectores de campos magnéticos,[29] entre otras aplicaciones.[30]

3.1.2. Métodos de síntesis



Esquema 3.2

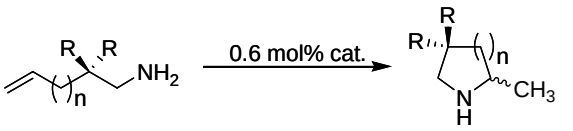
La síntesis de aminas ha recibido posiblemente mayor atención que la preparación de otros grupos funcionales. Sin embargo, y a pesar de este amplio interés, los métodos

[26] MacDiarmid, A. G.; Chiang, J.-C.; Halpern, M.; Huang, W.-S.; Mu, S.-L.; Somasiri, N. L. D.; Yaniger, S. I., *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, 1985, 121, 173.
[27] MacDiarmid, A. G.; Mu, S.-L.; Somasiri, N. L. D., *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, 1985, 121, 187.
[28] Kobayashi, T.; Yoneyama, H.; Tamura, H., *J. Electroanal. Chem. Interfacial Electrochem.*, 1984, *161*, 419.
[29] Joo, J.; Epstein, A. J., *Appl. Phys. Lett.*, 1994, *65*, 2278.
[30] Sadighi, J.; Singer, R. A.; Buchwald, S. L., *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, *120*, 4960 y referencias citadas en él.

tradicionales de preparación de aminas secundarias son a menudo problemáticos, puesto que implican condiciones de reacción muy fuertes, los rendimientos en ocasiones son bajos y algunos casos presentan escasa selectividad química.[1]

En el esquema 3.2, se recoge una clasificación de los métodos empleados tradicionalmente para la síntesis de aminas secundarias. De todos ellos, la hidroaminación de olefinas es la metodología más habitual para sintetizar aminas alifáticas, mientras que los procesos de reducción y sustitución nucleófila son tradicionalmente los más utilizados en la preparación de aminas aromáticas.[31]

Tal como se observa en el esquema anterior, la reacción de *hidroaminación de alquenos y alquinos*[32] consiste en la adición de una amina a un enlace múltiple carbono-carbono catalizada por metales. Se trata de una de las aproximaciones más elegantes y modernas para sintetizar compuestos nitrogenados de forma catalítica y con importantes excesos enantioméricos.[33,34] En el esquema 3.3 se muestra un ejemplo de hidroaminación intramolecular enatioselectiva catalizada por un organolantánido quiral.[33]



n: 1, 2
R: H, CH_3

e.e. > 74%
(n: 1, R: CH_3, -30 ºC)

Esquema 3.3

Por otro lado, y como un método particular de reducción de iminas, la reacción de *aminación reductora*[35] permite la transformación de un grupo carbonilo a la correspondiente amina. Tradicionalmente se han empleado para este tipo de transformaciones diferentes borohidruros, siendo el $NaBH_3CN$ el más empleado. Inicialmente se forma una imina, y ésta

[31] Beller, M.; Breindl, C.; Riermeier, T. H. Tillack, A., *J. Org. Chem.*, 2001, *66*, 1403.
[32] Müller, T. E.; Beller, M., *Chem. Rev.*, 1998, *98*, 675.
[33] Hong, S.; Tian, S.; Metz, M. V.; Marks, T. J., *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, *125*, 14768 y referencias citadas en él.
[34] Pohlki, F.; Doye, S., *Chem. Soc. Rev.*, 2003, *32*, 104.
[35] Hudlický, M., *Reductions in Organic Synthesis*, ACS Monograph, Washington (USA), 1996, p. 187.

se reduce en el propio medio de reacción a la correspondiente amina. Actualmente, se están investigando nuevos reactivos tan eficaces como los actuales, pero que presentan menos problemas desde el punto de vista medioambiental, como es el caso del pic-BH_3.[36]

Asimismo, la *reducción directa* de iminas a aminas es una reacción muy habitual en química orgánica. Existen multitud de agentes reductores descritos en la bibliografía,[37] pero de todos ellos, es la hidrogenación catalítica[38] y los hidruros metálicos[39,40] los que tradicionalmente se han empleado.

La hidrogenación catalítica utiliza hidrógeno como agente reductor en presencia de metales tales como platino, paladio, rutenio, níquel Raney o catalizadores homogéneos como el cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio. Se trata del método más universal de reducción, puesto que prácticamente todos los grupos funcionales insaturados se pueden reducir. Por esta razón, para una gran mayoría de estos catalizadores el proceso no es quimioselectivo, aunque en los últimos años, se han desarrollado catalizadores heterogéneos no comerciales que reducen selectivamente determinados grupos funcionales. Además, se ha descrito el empleo de catalizadores quirales homogéneos, que han permitido realizar hidrogenaciones catalíticas estereo y enantioselectivas. Sin embargo, el empleo de hidrógeno implica la existencia de riesgo de explosiones si no se trabaja con extremada precaución.

Por otro lado, derivados de hidruros de aluminio o de boro son reactivos típicos en la reducción de iminas, siendo necesario en el caso de hidruros de boro, la presencia de ácidos de Lewis o ácidos próticos.[41] En el caso de los hidruros metálicos, los procesos presentan menos problemas de quimioselectividad, y con algunos hidruros quirales se han logrado importantes excesos enantioméricos.[42] Sin embargo, aislar los productos finales es más complejo que para la hidrogenación catalítica, lo cual es una desventaja a nivel industrial,

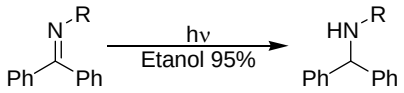
---

[36] Sato, S.; Sakamoto, T.; Miyazawa, E.; Kikugawa, Y., *Tetrahedron*, 2004, *60*, 7899.
[37] Hudlický, M., *Reductions in Organic Synthesis.*, ACS Monograph, Washington (USA), 1996.
[38] Ver cap. 1 en la ref. 37.
[39] Abdel-Magid, A. F., *Reductions in Organic Synthesis: Recent Advances and Practical Applications*., ACS Symposium, Washington (USA), 1996, cap. 11 y 12.
[40] Hutchins, R. O.; Hutchins, M. K., *Comprehensive Organic Synthesis*, Eds:, Trost, B. M.; Fleming, I., Pergamon Press, Oxford (UK), 1991, Vol. 8, cap. 1.2.
[41] Larock, R. C., *Comprehensive Organic Transformations*, 2ª edición, Wiley, Nueva York (USA), 1999, p. 870.
[42] Ver cap. 6 en la ref. 37.

junto con el elevado coste de los reactivos. Al igual que en las reacciones de hidrogenación catalítica, trabajar con hidruros requiere estrictas medidas de seguridad.

Desde el punto de vista de la reactividad fotoquímica, y como se ha visto en capítulos precedentes, es posible reducir una gran variedad de iminas en presencia de disolventes dadores de hidrógeno y obtener 1,2-diaminas mediante procesos de fotoacoplamiento reductor.[43] Nuestra propia experiencia en este tipo de procesos, así como una serie de hipótesis mecanísticas avaladas experimentalmente,[44] indicaban que era posible modular las condiciones de reacción para obtener las monoaminas como producto de fotorreducción. Asimismo, en el capítulo de antecedentes se comentaron varios casos en los que se detectaban, e incluso aislaban, las correspondientes monoaminas.

En la bibliografía se encuentran algunos casos de fotorreducción de cetiminas, pero en ningún caso de aldiminas.[45] En este sentido, Padwa[46] estudió la fotorreducción de difenilcetiminas tal como se recoge en el esquema 3.4, las cuales forman las correspondientes aminas en lugar del fotodímero. De igual forma que para el fotocoplamiento, se propone un mecanismo de "sensibilización química" para explicar los resultados que se obtienen.

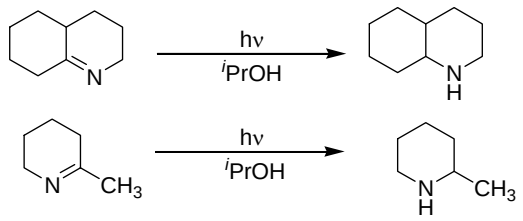


Esquema 3.4

En el mismo contexto, Hornback y colaboradores[47] estudiaron la fotorreducción de algunas iminas cíclicas tal como se detalla en esquema 3.5. Según estos autores, las iminas cíclicas derivadas de anillos de seis miembros, al igual que las iminas acíclicas, son menos reactivas que los carbonilos en procesos de captura de hidrógeno. Además, la

[43] Campos, P. J.; Arranz, J.; Rodríguez, M. A., *Tetrahedron*, 2000, *56*, 7285.
[44] Joaquín Arranz, Tesis Doctoral, Universidad de La Rioja, mayo 2001.
[45] Padwa, A., Chem. Rev., 1977, *77*, 37.
[46] Padwa, A.; Bergmark, W.; Pashayan, D., *J. Am. Chem. Soc.,* 1969, *91*, 2653.
[47] Hornback, J. M.; Proehl, G. S.; Starner, I. J., *J. Org. Chem*., 1975, *40*, 1077.

"sensibilización química" propuesta por Padwa como posible mecanismo se descartó para este tipo de sustratos.



Esquema 3.5

Ohta y Tokumura[48] estudiaron, al igual que Horback, el comportamiento de las iminas cíclicas que se muestran en la figura 3.4, y en condiciones similares a las descritas anteriormente. Estos autores concluyeron que éstas no eran reactivas en procesos de captura de hidrógeno, hecho que atribuyeron al alto carácter ππ* del estado triplete reactivo.

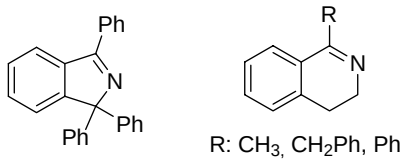
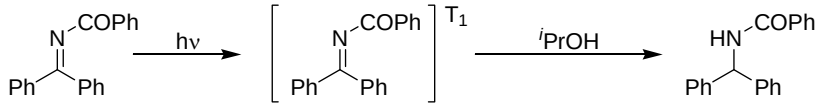


Figura 3.4

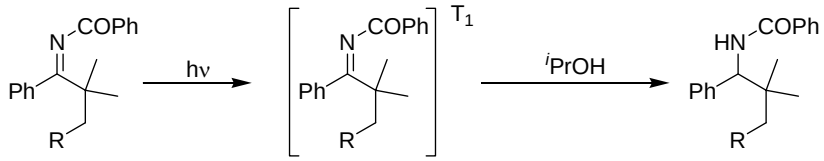
Finalmente, Okada, Nozaki y colaboradores[49] estudiaron el comportamiento de *N*-(α-fenilbenciliden)benzanamidas como las que se recogen en el esquema 3.6. En este trabajo se propone un estado excitado triplete generado por sensibilización intramolecular, como el responsable de la captura de hidrógeno.

[48] Ohta, H.; Tokumura, K., *Tetrahedron Lett*., 1974, 2965.
[49] Okada, T.; Saeki, K.; Kawanisi, M.; Nozaki, H., *Tetrahedron*, 1970, *26*, 3661.



Esquema 3.6

Por su parte, Padwa y Koehn[50] encontraron que la fotorreducción de *N*-aciliminas puede tener lugar mediante "sensibilización química" o, como en el caso concreto de las *N*-(α-alquililbenciliden)benzanamidas, involucrar un estado excitado triplete nπ* de la imina (ver esquema 3.7). El mecanismo depende de la sustitución que presente el cromóforo azaenona.



Esquema 3.7

Teniendo en cuenta estos trabajos previos, en los que no existe un acuerdo sobre el mecanismo de reacción, así como nuestra propia experiencia en reacciones de fotoacoplamiento reductor, se decidió estudiar en profundidad la reacción de fotorreducción de aldiminas para dar monoaminas, puesto que no existía precedente alguno en la bibliografía. Asimismo, y con el objetivo de desarrollar y generalizar la reacción, se amplió el estudio a diferentes cetiminas, tanto acíclicas como cíclicas, así como a iminas bifuncionales como son los iminoésteres.

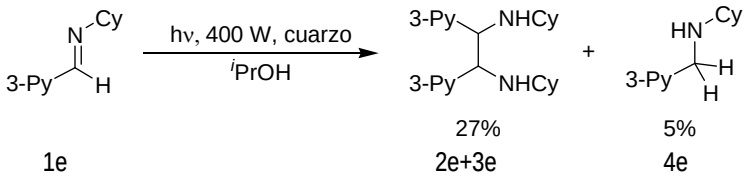
Además, la combinación de la luz y un disolvente dador de hidrógeno como agente reductor, se plantea como una alternativa más respetuosa con el medio ambiente que los métodos clásicos de reducción directa de iminas, ampliamente utilizados en la síntesis de aminas, al no utilizar metales para llevar a cabo la reducción.

[50] Padwa, A.; Koenh, W. P., *J. Org. Chem.*, 1975, *40*, 1896.

3.2. FOTORREDUCCIÓN DE ALDIMINAS

3.2.1. Ensayos preliminares

Durante el estudio de la reacción de fotoacoplamiento de la *N*-ciclohexil-3-piridinocarboxaldimina **1e** (ver esquema 3.8), se observó la presencia de la correspondiente amina **4e** como producto minoritario de reacción.



Esquema 3.8

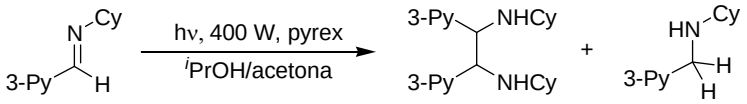
Tal como se ha detallado en los antecedentes de esta memoria, las condiciones experimentales se ajustaron de tal modo que se logró que las 1,2-diaminas fueran los únicos productos de reacción. Sin embargo, nuestra experiencia en este tipo de procesos, así como algunas pruebas mecanísticas que se realizaron, indicaban que era posible modular las condiciones de reacción para conseguir que fueran las aminas secundarias el producto mayoritario. Se postula que el estado excitado triplete de la imina forma un radical por captura de hidrógeno y que, cuando la concentración de radicales no es muy alta, se observa mayor proporción de amina formada. Por tanto, las condiciones de reacción se deben modificar de forma que la concentración de radicales cetilo en el medio disminuya.

En principio, cabría esperar que la concentración de imina de partida y la eficacia en la sensibilización de la reacción pudieran ser determinantes para lograr este objetivo. Con tal fin, se realizaron una serie de irradiaciones donde se consideraron distintos aspectos como la relación ^{i}PrOH/acetona, concentración de imina **1e** y tipo de filtro.

En primer lugar, y tomando como punto de partida las condiciones óptimas de acoplamiento fotorreductor ya descritas (ver tabla 3.1, entrada 1), se decidió estudiar, en condiciones de reacción sensibilizada, como influían la concentración de imina inicial y la

relación ^{i}PrOH/acetona en la proporción diamina/monoamina. Algunos de los resultados más significativos se recogen en la tabla 3.1.

Tabla 3.1 Reacción sensibilizada.



1e 2e + 3e 4e

Entrada	^{i}PrOH/acetona	Concentración[a]	2e+3e/4e[b]
1	7/3	3	≥95/5
2	7/3	1.5	94/6
3	8/2	1.5	85/15
4	9/1	1.5	93/7
5	sin acetona	1.5	no reacciona

[a] 10^{-2} M de imina 1e.
[b] determinado por RMN de protón.

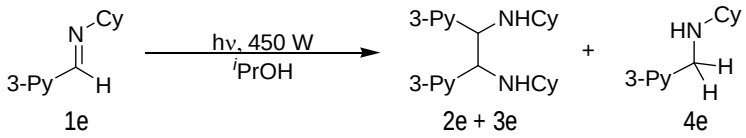
En primer lugar, tal como se ve en la entrada 2, se redujo a la mitad la concentración de imina de partida, manteniendo la cantidad de acetona empleada como sensibilizador. Desafortunadamente, no se observó una variación sustancial en la relación de productos finales, obteniéndose mayoritariamente las 1,2-diaminas.

A continuación, y manteniendo la concentración de $1.5 \cdot 10^{-2}$ M para la imina 1e, se disminuyó la cantidad de acetona empleada como sensibilizador de la reacción (ver tabla 3.1, entradas 2-5). De nuevo, y a pesar de que se logró aumentar ligeramente la cantidad de amina formada en estas condiciones de sensibilización menos eficaz, las diaminas vecinales fueron los productos mayoritarios del fotoproceso. Además, y como era de esperar, la irradiación en ausencia de sensibilizador no tuvo lugar, recuperándose la imina de partida tras 7 horas de irradiación. Esto se debe a que la imina 1e no absorbe por encima de 290 nm (ver figura 2.6, p. 42), región del espectro donde el filtro pyrex es transparente a la radiación. En todos los casos anteriores, si bien la amina secundaria se detectó por cromatografía de gases o resonancia magnética nuclear, no pudo ser aislada debido al bajo rendimiento con el que se obtuvo.

3.2.2. Fotorreducción directa de aldiminas a aminas secundarias

A la vista de estos resultados preliminares, se decidió cambiar el filtro pyrex por vycor, el cual corta la radiación por debajo de 260 nm. La imina absorbe por encima de esa longitud de onda, por lo que no fue necesario utilizar la acetona como sensibilizador, tal como se ve en la entrada 2 de la tabla 3.2. En estas condiciones de reacción no sensibilizada se estudió de nuevo como afectaba la concentración de imina **1e**, así como el empleo de luz de diferente longitud de onda y el efecto del disolvente.

Tabla 3.2 Fotorreducción directa.



1e 2e + 3e 4e

Entrada	Condiciones	Tiempo (h)	Concentración[a]	2e+3e/4e[b]
1	pyrex	7	1.5	no reacciona
2	vycor	2	1.5	55/45
3	vycor	2	0.75	≤5/95
4	vycor	4	0.75	polímero

[a] 10^{-2} M de imina **1e**.
[b] determinado por RMN de protón.

En la entrada 2 de la tabla, se observa como el cambio de un filtro por otro se tradujo en una disminución considerable de la proporción diamina/amina, debida en principio a la menor eficacia del proceso, como era de esperar, al estar en condiciones de no sensibilización, ya que la concentración de **1e** se mantuvo igual. El valor de la eficacia del cruce intersistemas para las iminas es, en general, muy pequeño,[51] lo que provoca que la cantidad de especies excitadas triplete que se producen sea muy pequeña y, lógicamente, notablemente inferior que en condiciones de sensibilización.

[51] En el apartado 4.4.4, p. 161 de esta memoria se recogen los valores de eficacia de cruce intersistemas estimado para una serie de iminas.

A la vista de este prometedor resultado, el paso siguiente fue analizar el efecto de la concentración de imina de partida en condiciones de irradiación directa (entrada 3, tabla 3.2). Así, la disminución a la mitad de ésta, permitió obtener mayoritariamente la amina como producto de reacción, en una relación ≤5/95, y observándose, ahora sí, una clara influencia de la concentración de imina de partida **1e**.

Desafortunadamente, el rendimiento final de amina **4e** que se obtuvo tras purificación por columna cromatográfica fue de un 32%, observándose la formación de gran cantidad de material polimérico. El tiempo de irradiación se estableció en 2 horas a pesar de no haberse consumido toda la imina **1e** (≈ 90% de conversión), puesto que, cuando se realizó la irradiación a tiempos más largos (consumo total de la imina **1e**), no se logró aislar el producto de fotorreducción[52] (entrada 4, tabla 3.2), detectándose únicamente trazas de las diaminas **2e** y **3e** mediante espectrometría de masas-electrospray positivo. Este resultado parece indicar que la amina **4e** en estas condiciones no es fotoestable.

La monitorización de la reacción mediante cromatografía de gases confirmó este hecho. Se irradió una disolución desoxigenada de concentración $7.5 \cdot 10^{-3}$ M de imina **1e** en isopropanol hasta que no se detectó imina de partida **1e**. A intervalos regulares de treinta minutos se extrajo una alícuota de la irradiación, las cuales posteriormente se cuantificaron por cromatografía de gases empleando dodecano como patrón interno. En la gráfica de la figura 3.5 se representan los datos obtenidos, los cuales se ajustan de acuerdo a una ecuación gaussiana (trazo en verde). Como era de esperar, la cantidad de amina **4e** formada aumenta a medida que avanza la fotorreacción. Sin embargo, a partir de las dos horas de reacción (≈ 90% de conversión), ésta empieza a disminuir hasta prácticamente desaparecer cuando se alcanzan las 4 horas de irradiación.[53]

---

[52] Conviene señalar que en este capítulo se denominará producto de fotorreducción a las aminas **4** y producto de fotoacoplamiento a las diaminas **2** y **3**.

[53] En el capítulo mecanístico de esta memoria, apartado 4.3, p. 151, se verá con más detalle la evolución de los diferentes productos en el transcurso de la reacción.

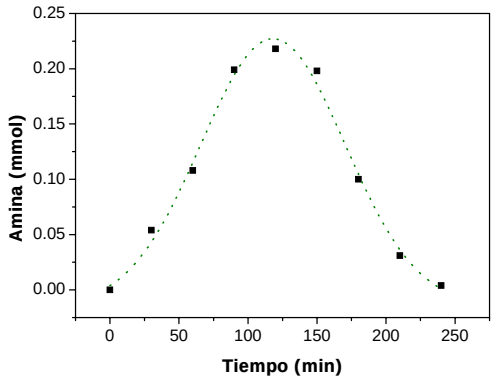
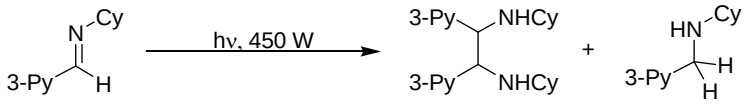


Figura 3.5

Se pensó que para evitar la fotodegradación de la amina formada, una posible solución podía ser el empleo de disoluciones filtrantes o filtros de corte, los cuales permiten ajustar la longitud de onda de corte de la radiación.

Tabla 3.3 Influencia del filtro en la fotorreducción directa.



1e 2e + 3e 4e

Entrada	Condiciones	Tiempo (h)	Concentración[a]	2e+3e/4e[b]
1	^{i}PrOH, pyrex	7	1.5	no reacciona
2	^{i}PrOH, vycor	2	0.75	≤5/95
3	Disolución nº 5[c]	7	0.75	no reacciona
4	Disolución nº 4[c]	7	0.75	20/80

[a] 10^{-2} M de imina 1e.
[b] determinado por RMN de protón.
[c] ver referencia 54.

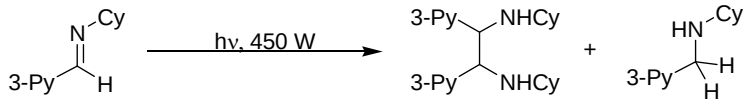
En primer lugar, se probó como filtro una disolución acuosa de 500 g/L de $NaBr{\cdot}2H_2O$ y 6.40 g/L de Ag_2SO_4, la cual corta la radiación por debajo 285 nm (disolución nº 5).[54] Desafortunadamente, empleando esta disolución filtrante apenas se produjo reacción,

[54] Gould, I.R., *Handbook of Organic Photochemistry*, Ed: Scaiano, J. C, CRC Press Inc., Boca Raton (USA), 1989, Vol. 1, p. 48.

recuperándose prácticamente toda la imina de partida tras 7 horas. Sin embargo, se ensayó un segundo filtro, compuesto por una disolución acuosa de 400 g/L de $NaBr{\cdot}2H_2O$ y 1.20 g/L de Ag_2SO_4, que no permite el paso de la radiación de $\lambda < 270$ (disolución nº 4),[54] observándose ahora sí, la formación mayoritaria de amina **4e**. Los tiempos de irradiación aumentaron sensiblemente, hasta las 7 horas, no observándose una mejora sustancial en el rendimiento final de amina **4e** que fue del 24% (frente al 32% comentado anteriormente).

Se realizaron pruebas también en otros disolventes dadores de hidrógeno, como son el etanol y el tetrahidrofurano. La reacción en etanol (ver tabla 3.4, entrada 2) dio lugar de nuevo a las aminas como producto mayoritario del fotoproceso con un rendimiento del 28%. Por el contrario, cuando el disolvente empleado fue el tetrahidrofurano, no se detectaron los productos ni de acoplamiento ni de reducción.

Tabla 3.4 Efecto del disolvente en la fotorreducción directa.

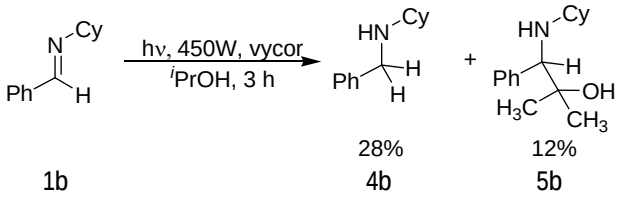


1e 2e + 3e 4e

Entrada	Condiciones	Tiempo (h)	Concentración[a]	2e+3e/4e[b]
1	^{i}PrOH, vycor	2	0.75	≤5/95
2	EtOH, vycor	2	0.75	10/90
3	THF, vycor	5.5	0.85	no reacciona

[a] 10^{-2} M de imina **1e**.
[b] determinado por RMN de protón

A continuación, y visto que era posible modular el fotoproceso, a pesar de las dificultades que se encontraron en la fotorreducción de **1e**, se decidió completar este estudio analizando el comportamiento de benzaldiminas, y comprobar si éste era similar al observado para piridinocarboxaldiminas. Concretamente, se estudió la fotorreducción de la benzaldimina **1b**. Tal como se recoge en el esquema 3.9, se preparó una disolución de esta imina en isopropanol $7.5{\cdot}10^{-3}$ M y se irradió a través de filtro vycor.

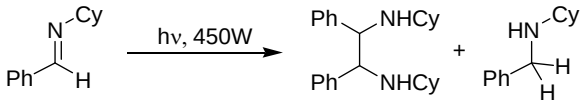


Esquema 3.9

Al igual que sucedió con la amina 4e, se vio que la correspondiente amina 4b no era fotoestable. De nuevo se pudo comprobar que si los tiempos de irradiación se prolongaban excesivamente (superiores a 3 horas), ésta se detectaba pero no se lograba aislar. No obstante, el hecho más destacado fue que, en este caso, junto con la amina 4b se pudo aislar el aminoalcohol 5b, consecuencia de la adición del radical isopropilo (ver esquema 3.9), no observándose las correspondientes diaminas vecinales.

Por esta razón, se decidió ensayar diferentes disolventes dadores de hidrógeno, los cuales generan un radical menos estable que el radical isopropilo, con el objetivo de evitar la formación de fotoproductos consecuencia de la adición del disolvente.

Tabla 3.5 Irradiación de benzaldimina 1b.



1b 2b + 3b 4b

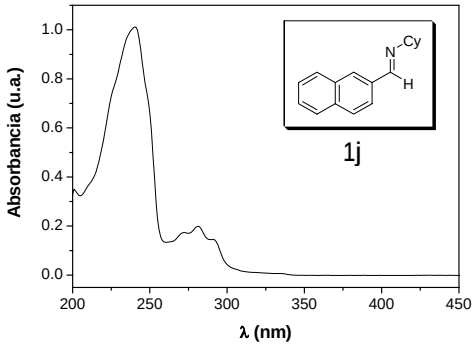
Entrada	Condiciones	Tiempo (h)	Concentración[a]	2b+3b/4b[b]
1	iPrOH, vycor	3	0.75	≤5/95[c]
2	EtOH, vycor	4	0.75	30/70
3	EtOH, vycor	4	0.60	12/88
4	EtOH, vycor	5	0.30	polímero
5	MeOH, vycor	9	0.75	no reacciona
6	THF, vycor	5	0.75	no reacciona

[a] 10^{-2} M de imina 1b.
[b] determinado por RMN de protón.
[c] se obtiene el aminoalcohol 5b; 4b/5b = 70/30.

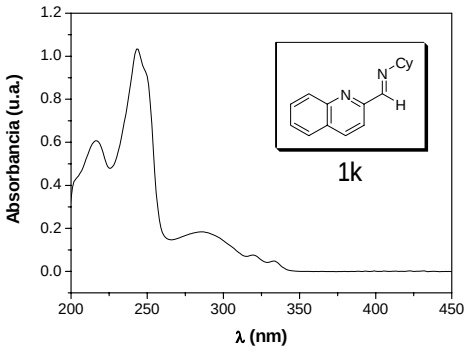
En la tabla 3.5 se observa cómo al irradiar empleando etanol como disolvente no se detecta el correspondiente aminoalcohol. Además, al igual que ocurría con las

piridinocarboxaldiminas, la concentración de imina **1b** es crítica a la hora de modular el fotoproceso para obtener mayoritariamente la amina secundaria en lugar de las 1,2-diaminas (ver tabla 3.5, entradas 2-4). Por el contrario, ni en metanol ni en tetrahidrofurano tuvo lugar la fotorreducción de la imina **1b**.

Otras aldiminas que se ensayaron fueron la *N*-ciclohexil-2-naftilcarboxaldimina **1j** y la *N*-ciclohexil-2-quinolilcarboxaldimina **1k**. En la figura 3.6 se recogen los espectros ultravioleta-visible de ambos compuestos, en los cuales se observa como la mayor conjugación del grupo arilo provoca que aparezcan nuevas bandas de absorción moderada por encima de 290 nm.



(a) Espectro UV-VIS de aldimina **1j**



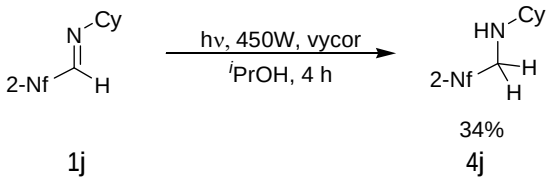
(b) Espectro UV-VIS de aldimina **1k**

Figura 3.6

Al igual que benzaldiminas, la banda asociada a la transición n→π* aparece embebida en las bandas del anillo aromático. Por el contrario, la presencia del anillo heterocíclico

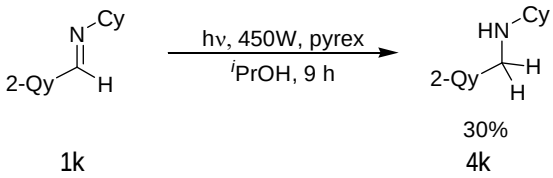
provoca un aumento en la intensidad de dicha banda, por lo que en el caso de la imina **1k** sí que se observa en su espectro junto con las características del anillo heterocíclico. Se observa asimismo, un desplazamiento batocrómico de la citada banda debido a la mayor conjugación, apareciendo el máximo de la misma en torno a 285 nm.

Al igual que sucedió con las piridinocarboxaldiminas, cuando se irradió un disolución en isopropanol de la *N*-ciclohexil-2-naftilcarboxaldimina **1j** a través de filtro vycor, el producto mayoritario de la fotorreducción fue la amina **4j**.



Esquema 3.10

Por el contrario, en el caso de la *N*-ciclohexil-2-quinolilcarboxaldimina **1k**, el desplazamiento batocrómico de las bandas, así como la mayor intensidad debido a la presencia de un anillo heterocíclico, permitió la fotorreducción de este sustrato se realizara empleando filtro pyrex (ver esquema 3.11), a diferencia de lo observado hasta el momento para el resto de aldiminas.



Esquema 3.11

Lógicamente, los tiempos de irradiación fueron superiores y se prolongaron hasta las nueve horas, siendo el producto mayoritario de la fotorreducción la amina **4k**. Los productos de fotoacoplamiento se detectaron mediante la técnica de espectrometría de masas-electrospray positivo, pero no fue posible aislarlos.

De este estudio de la fotorreactividad de aldiminas se dedujo, en primer lugar, que era posible modular la fotorreactividad de éstas hacia la formación mayoritaria de amina secundaria, contradiciendo las ideas sobre reactividad de aldiminas recogidas en la bibliografía.[45] No obstante, a nivel preparativo los moderados rendimientos obtenidos (20-35%), debido a que la amina formada no es fotoestable, obligaron a buscar alternativas para mejorarlos. Como se ha visto, ni con los cambios de filtro, ni con el empleo de otros disolventes dadores de hidrógeno se logró mejorar notablemente el resultado obtenido al irradiar directamente una disolución $7.5 \cdot 10^{-3}$ M de imina en isopropanol empleando filtro vycor para cortar la radiación.

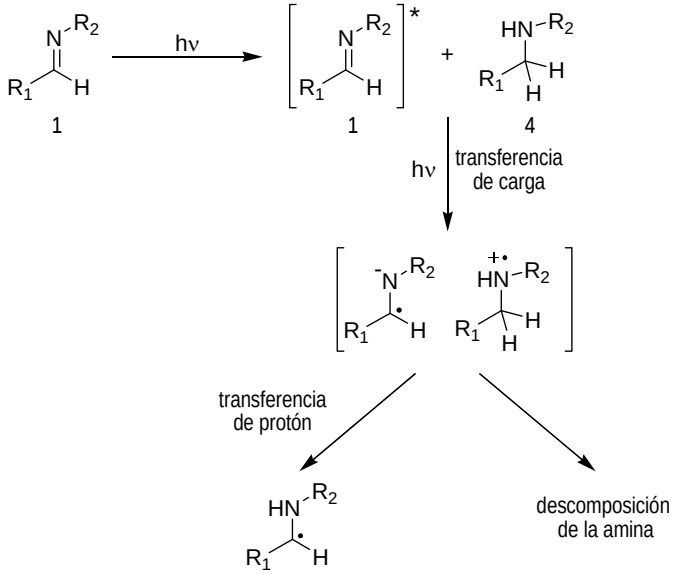
3.2.3. Fotorreducción directa de aldiminas en presencia de trietilamina

Al igual que los alcoholes, las aminas, debido a sus bajos potenciales de ionización, se han empleado en la fotorreducción de compuestos insaturados,[55,56] como por ejemplo aldehídos, cetonas, quinonas o nitro compuestos.

En el caso particular de fotorreducción de cetonas, el mecanismo que se propone considera que la rápida desactivación del estado excitado es consecuencia tanto de una reacción química (transferencia de protón) como de una desactivación física. En este último caso, se produce una transferencia de carga, al menos en el caso de aminas alifáticas, puesto que la transferencia de energía es un proceso desfavorable. En el marco de las reacciones de fotorreducción de aldiminas, la fotodegradación que se observa para la amina 4 que se forma se puede explicar asumiendo que se producen procesos similares a los descritos para las cetonas, pero que en nuestro caso implican a la aldimina de partida 1, tal como se postula en el esquema 3.12. De esta forma, se produce una transferencia de carga desde la amina 4, que se transforma en un radical catión, a la imina 1, que se convierte en

[55] Cohen, S. G.; Parola, A.; Parsons Jr, G. H., *Chem. Rev.*, 1973, *73*, 141.
[56] Gilbert, A.; Baggott, J., *Essentials of Molecular Photochemistry*, Blackwell Scientific Publications, Oxford (UK), 1991, p. 307.

un radical anión. El radical catión puede transferir un protón al radical anión, generando de nuevo el radical cetilo o, desafortunadamente, puede evolucionar descomponiéndose.

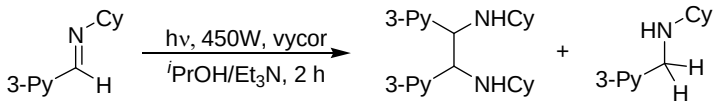


Esquema 3.12

Cabe pensar que la presencia de otra amina en un exceso importante en relación a la amina secundaria generada fotoquímicamente pudiera evitar la fotodegradación de la misma y obtener, por tanto, rendimientos superiores a los ya descritos. Se decidió utilizar trietilamina (TEA) al tratarse de una amina alifática terciaria. En principio, por similitud a lo descrito con cetonas, al tratarse de una amina alifática se pueden descartar procesos de desactivación de la imina mediante transferencia de energía por parte de TEA. Además, al tratarse posiblemente de una desactivación por transferencia de carga, la eficiencia de ésta depende de la facilidad para oxidarse de las amina (terciarias más fácilmente que secundarias y primarias), por lo que es de suponer que este proceso sea más eficaz con TEA que con nuestra amina secundaria.

Inicialmente, se irradió una disolución desoxigenada de concentración $7.5 \cdot 10^{-3}$ M de imina **1e** en isopropanol a través de filtro vycor, que eran las condiciones que mejor resultado habían dado, y se añadió 1 mL de TEA (≈ 7.2 equiv.). Se quería comprobar si la presencia

de TEA tenía alguna influencia en lo observado hasta el momento para la fotorreducción de aldiminas.



7% 41%

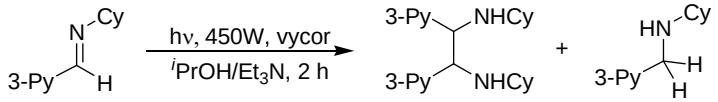
1e 2e + 3e 4e

Esquema 3.13

Igualmente, el producto mayoritario de la reacción de fotorreducción fue la amina secundaria 4e. Sin embargo, la presencia de TEA provocó que también se detectaran las correspondientes diaminas en pequeña proporción. Pero más importante fue comprobar que el rendimiento de la amina pura 4e aumentó sensiblemente respecto al resultado obtenido por irradiación directa, y que se ha comentado anteriormente.

A la vista de este prometedor resultado, se realizaron una serie de irradiaciones en las cuales se modificó fundamentalmente la cantidad de TEA empleada en la fotorreducción. En la tabla 3.6 se recogen algunos de los ensayos que se realizaron y los resultados que se obtuvieron.

Tabla 3.6 Fotorreducción de aldimina 1e en presencia de TEA.



1e 2e + 3e 4e

Entrada	TEA (equiv.)[a]	2e+3e/4e[b]	Rendimiento 4e (%)[c]
1	0	≥5/95	32
2	7	16/84	41
3	10	10/90	48
4	15	15/85	62
5	25	15/85	55
6	35	13/87	51

[a] referido a la cantidad de imina de partida 1e.
[b] determinado por RMN de protón del bruto de reacción.
[c] rendimiento después de purificación por columna cromatográfica.

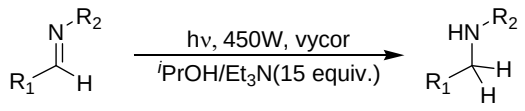
Se comprobó que al aumentar la cantidad de TEA el rendimiento de amina **4e** se incrementaba paulatinamente hasta duplicarlo, obteniéndose los mejores resultados cuando se utilizaron 15 equivalentes de TEA respecto a la cantidad de imina **1e** (ver tabla 3.6, entrada 4). Además, se advirtió una ligera disminución en la relación de amina/diaminas, siendo en todo caso la amina el producto mayoritario del proceso de fotorreducción. Aunque por un mecanismo diferente, tal como se ha propuesto en el esquema 3.12, en los procesos de fotorreducción por aminas se genera el radical cetilo. La mayor eficacia de dicho proceso cuando se emplea TEA, amina terciaria, pudiera explicar el ligero aumento en la cantidad de 1,2-diamina formada respecto a cuando no está presente.

Asimismo, al utilizar cantidades superiores a 15 equivalentes de TEA no mejoró el resultado obtenido en dichas condiciones, incluso fueron peores. En general, excesos superiores a 25 equivalentes de TEA provocan que en la reacción de fotorreducción aparezcan nuevos subproductos, los cuales no se lograron identificar o aislar del crudo de reacción.

En definitiva, el empleo de excesos moderados de TEA en la fotorreducción de la aldimina **1e** permitió duplicar los rendimientos descritos anteriormente y que condicionaban la utilidad sintética del proceso.

Además, tal como se detalla en la tabla 3.7, la irradiación directa de disoluciones en isopropanol aproximadamente $7 \cdot 10^{-3}$ M de diferentes aldiminas **1** en presencia de 15 equivalentes de TEA condujo a las correspondientes aminas secundarias **4**, confirmándose que, efectivamente, el rendimiento de la reacción de fotorreducción de aldiminas mejora notablemente respecto a los descritos para la fotorreduccción directa en ausencia de TEA.

Tabla 3.7 Fotorreducción directa de aldiminas en presencia de TEA.



1 4

Imina	R_1	R_2	Tiempo (h)	Rendimiento 4 (%)[a,b]
1b	Ph	Cy	2	47[c] (28)
1d	3-Py	^{t}Bu	2	65 (35)
1e	3-Py	Cy	2	62 (32)
1h	2-Py	Cy	2	46
1i	4-Py	Cy	2	55
1j	2-naftilo	Cy	4	50 (34)
1k	2-quinolilo	Cy	9	30[d]
1l	Ph	Ph	2	polímero

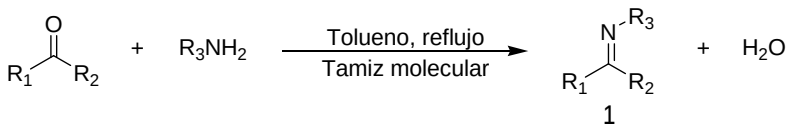
[a] rendimiento después de purificación por columna cromatográfica.
[b] entre paréntesis rendimiento en ausencia de TEA.
[c] se obtiene el aminoalcohol **5b** (23%)
[d] se empleó filtro pyrex.

Por tanto, la fotorreducción directa de aldiminas en presencia de TEA conduce a las aminas secundarias con moderados a buenos rendimientos. Su presencia influye fundamentalmente en el rendimiento del proceso, y apenas en la relación de fotoproductos que se obtiene respecto a lo que se observa cuando está ausente.

3.3. FOTORREDUCCIÓN DE CETIMINAS

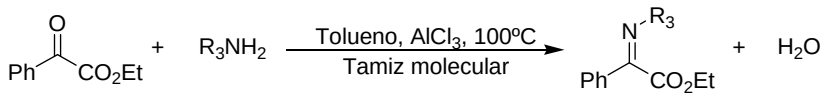
3.3.1. Síntesis

La preparación de cetiminas requiere condiciones más drásticas que las descritas para aldiminas, sobre todo de temperatura, debido a la menor reactividad que presentan las cetonas con respecto a los aldehídos. En general, tal como se detalla en el esquema 3.14, se sintetizaron por reacción de condensación entre la cetona correspondiente y diferentes aminas primarias, a reflujo de tolueno utilizando un refrigerante Dean Stark y en presencia de tamiz molecular de 3 Å.



Esquema 3.14

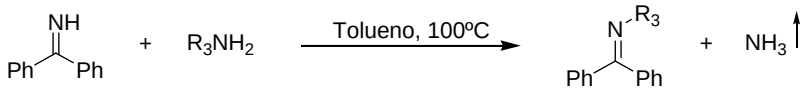
En algunos casos, se precisó de cantidades catalíticas de un ácido de Lewis. Concretamente, tal como se recoge en el esquema 3.15, se prepararon una serie de iminoésteres por condensación del correspondiente cetoéster con diferentes aminas primarias.



Esquema 3.15

Las iminas derivadas de la benzofenona se pueden preparar de acuerdo a la metodología general de condensación y eliminación de agua, pero la poca reactividad de la propia cetona, hace mucho más conveniente su síntesis a partir de la imina de la benzofenona y condensación con diferentes aminas primarias. En estas condiciones, se

obtiene amoniaco (ver esquema 3.16), el cual se elimina por evaporación y desplaza el equilibrio hacia la formación de la correspondiente cetimina.



Esquema 3.16

Al igual que las aldiminas, las cetiminas así preparadas se purificaron por destilación a vacío o por recristalización, siendo sus rendimientos en la mayoría de los casos superiores al 65%. Su pureza se comprobó por cromatografía de CG/EM.

Tabla 3.8 Relación de cetiminas preparadas.

Imina	R_1	R_2	R_3	Rendimiento (%)
1m	Ph	CH_3	Cy	70
1n	2-Py	CH_3	Cy	80
1o	Ph	Ph	H	comercial
1p	Ph	Ph	Cy	80[a]
1q	Ph	Ph	Ph	74[a]
1r	Ph	Ph	*c*-Pr	92[a]
1s	Ph	Ph	CH_2CO_2Et	comercial
1t	Ph	Ph	CH_2CN	comercial
1u	2-naftilo	CH_3	Cy	73
1v	Ph	CO_2Et	Cy	71[b]
1w	Ph	CO_2Et	Ph	65[b]

[a] a partir de la imina de la benzofenona.
[b] se empleó $AlCl_3$ como catalizador.

3.3.2. Propiedades espectroscópicas

La propiedad física más interesante desde el punto de vista de la reactividad fotoquímica de estos sustratos es su espectro UV-VIS. De las dos transiciones asociadas al cromóforo imina, la π→π* y n→π*, ésta última es la de más baja energía y se encuentra muy influenciada por la naturaleza de los sustituyentes unidos al grupo imino.[57] Los espectros que se muestran a continuación de algunas de las cetiminas preparadas confirman este aspecto. Además, aportan valiosa información acerca de las condiciones de irradiación más apropiadas, sobre todo a la hora de elegir el filtro más adecuado.

Las características espectroscópicas de *N*-bencilidenalquiliminas han sido motivo de controversia, ya que en algunos casos se ha observado en la región de 280 nm una nueva banda. En la figura 3.7 se recogen los espectros de las *N*-(α-alquilariliden)alquiliminas 1m y 1n, donde se refleja este hecho. Así, para la cetimina 1m donde el grupo arilo es un fenilo, no se observa una banda en la región de 280, la cual sí que aparece en el espectro de la cetimina 1n derivada de la 2-acetilpiridina, extendiéndose la cola de dicha banda a longitudes de onda superiores a 290nm.

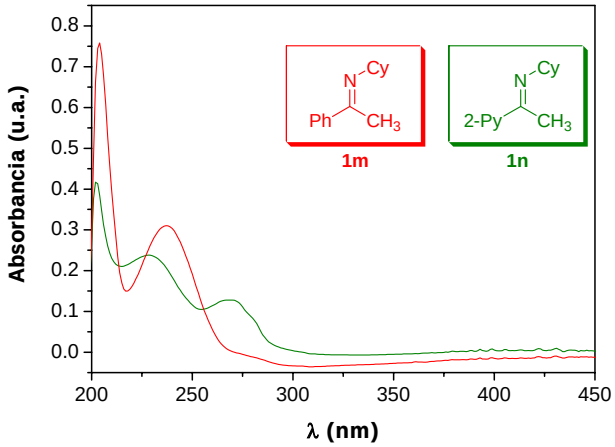


Figura 3.7

[57] Gilbert, A.; Baggott, J., *Essentials of Molecular Photochemistry*, Blackwell Scientific Publications, Oxford (UK), 1991, p. 302.

Por su parte, la imina de la benzofenona posee una absorción fuerte a 260 nm ($\varepsilon \approx 10^4$) y una débil a 340 nm (ε = 125) en etanol absoluto.[45] En la figura 3.8 aparece el espectro de la imina **1p**, derivada de la imina de la benzofenona.

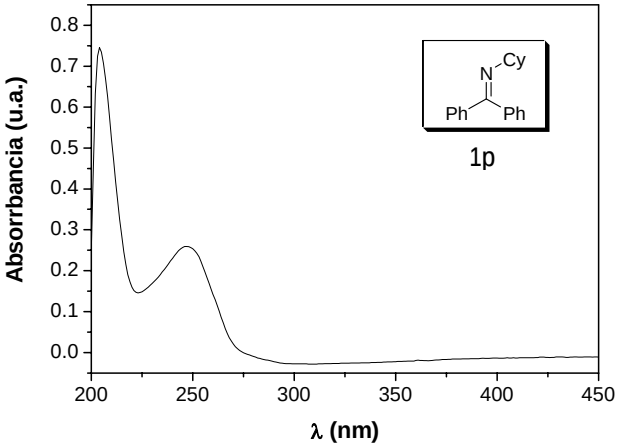


Figura 3.8

Igualmente, los iminoésteres como el compuesto **1v** recogido en la figura 3.9, presentan una banda de absorción fuerte a 255 nm mientras que la banda nπ* aparece solapada con esta última debido a su baja intensidad.

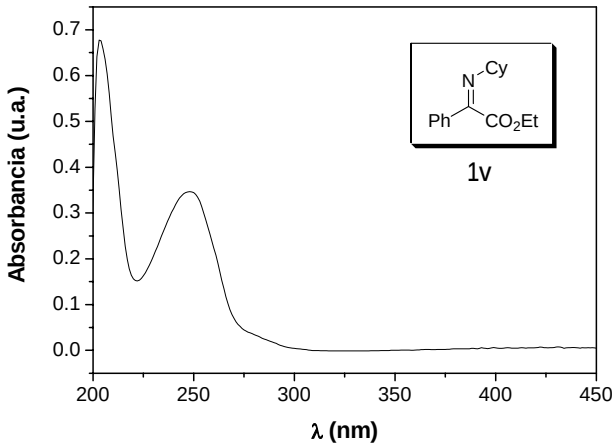


Figura 3.9

Finalmente, las iminas con sustituyentes naftilo presentan una banda característica, ya vista para naftiliminas (ver figura 3.6, p. 87), en la región de 280 nm, apareciendo la correspondiente a la transición nπ* solapada con la de intensidad fuerte que aparece a 240 nm (ver figura 3.10).

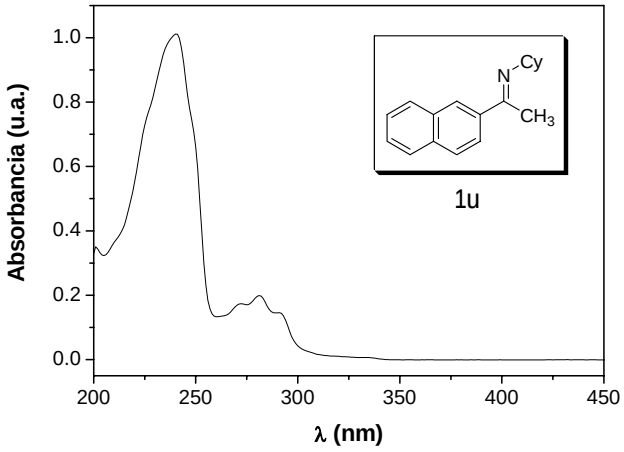


Figura 3.10

Para cetiminas, y en general iminas, la transición n→π* se asocia a la banda que aparece a longitudes de onda más altas, en la región de 250-280 nm, y en ocasiones se encuentra solapada con las del anillo aromático. En algunos ejemplos, la cola de esta banda se extiende a longitudes superiores a 290 nm. La irradiación dentro de esta cola de absorción asegura que al menos el singlete (y posiblemente el triplete) más bajo en energía posee una configuración nπ*,[57] que como ya se ha comentado, son los estados implicados en procesos de captura de hidrógeno en carbonilos, y presumiblemente también en iminas.

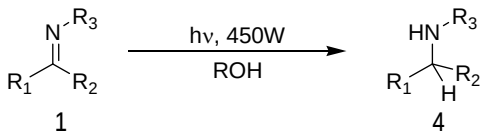
3.3.3. Reactividad fotoquímica

En la sección 3.1.2 de este capítulo se detallaron los ejemplos recogidos en la bibliografía sobre los procesos de fotorreducción de cetiminas, y se estableció como objetivo

ampliar el estudio realizado para aldiminas a distintas cetiminas, tanto acíclicas como cíclicas, así como a iminas con diferentes grupos funcionales como son los iminoésteres.

En principio, para las cetiminas la concentración de imina de partida no parece un factor limitante, como se ha demostrado que ocurre en los procesos de fotorreducción de aldiminas. La mayor sustitución dificulta el acoplamiento entre radicales, los cuales prefieren la captura de un segundo hidrógeno para formar la correspondiente monoamina. Además, la mayor sustitución del grupo imino, sobre todo si favorece una mayor conjugación, provoca un desplazamiento batocrómico de las bandas. Cabe suponer que este ligero desplazamiento de la banda menos energética sea suficiente para poder irradiar en la cola de la misma, y evitar de esta forma, los problemas de fotoestabilidad de la amina formada encontrados en la fotorreducción de aldiminas.

Teniendo en cuenta los aspectos comentados, se irradiaron disoluciones de 1.5 - 2 mmol de cetimina en isopropanol seco (100 mL), en un reactor de inmersión y empleando una lámpara de mercurio de media presión de 450 W, tal como se detalla en el esquema 3.17. Las particularidades encontradas al irradiar los diferentes sustratos se describen a continuación.

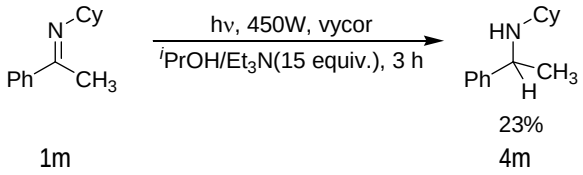


Esquema 3.17

Inicialmente se ensayaron las cetiminas 1m derivada de la acetofenona (NR_3 = NCy) y la 1n (R_1 = 2-Py, R_2 = CH_3, NR_3 = NCy) para estudiar el efecto que pudiera tener el cambio de un hidrógeno por un grupo metilo respecto a las correspondientes aldiminas, 1b y 1h.

En principio, y viendo el espectro de UV-VIS de 1m (ver figura 3.7, p. 96), muy parecido al que presentan las benzaldiminas, parecía difícil que empleando el filtro pyrex se lograra irradiar la banda menos energética. No obstante, se decidió irradiar a través de dicho filtro, no detectándose la formación de productos de fotorreducción tras 9 horas de irradiación. Al igual que ocurrió en aldiminas, el cambio de filtro pyrex por vycor, permitió detectar tras

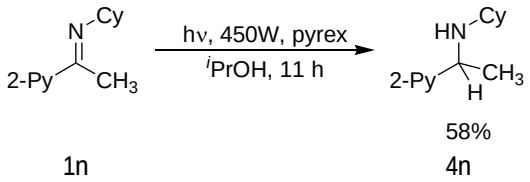
irradiación directa de 1m la correspondiente amina 4m por espectrometría de masas-electrospray positivo y RMN, junto a una cantidad importante de material polimérico. Se decidió probar las condiciones descritas para aldiminas para ver si se lograba de nuevo minimizar la cantidad de polímero formado y aumentar el rendimiento de amina formada (ver esquema 3.18).



Esquema 3.18

De esta forma, se obtuvo un complejo bruto de reacción, donde el producto de fotorreducción 4m fue el mayoritario, pudiendo ser aislado y caracterizado. Asimismo, se detectaron por electrospray positivo, aunque no se lograron aislar, una pequeña proporción de las 1,2-diaminas vecinales.

Por el contrario, la cetimina 1n sí que reaccionó al ser irradiada directamente a través de filtro pyrex. En este caso, el desplazamiento batocrómico debido a la presencia adicional de un grupo metilo en relación con las piridinocarboxaldiminas es tal, que permite irradiar en la cola de la banda, tal como se detalla en el esquema 3.19. Si se compara con la cetimina 1m, la presencia del anillo heterocíclico de piridina se traduce en un aumento de la intensidad de la banda menos energética (ver figura 3.7). La conjunción de ambos factores provoca que para la cetimina 1n sea posible irradiar filtrando la luz por debajo de 290 nm.

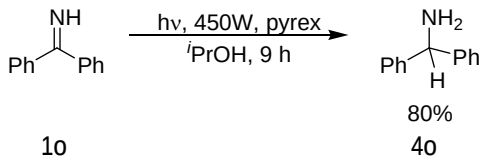


Esquema 3.19

Como era de esperar, los tiempos de irradiación se prolongaron considerablemente (hasta las 11 horas), pero se consiguió que la fotorreducción tuviera lugar más limpiamente que en el caso de la cetimina 1m, siendo el rendimiento sensiblemente superior.

Para las iminas derivadas de la benzofenona, las cuales al tener un grupo aromático más sobre el enlace imínico favorecen la conjugación del mismo, es posible irradiar en la cola de la banda menos energética utillizando el filtro pyrex y evitar, de esta forma, que la amina formada se fotodegrade (ver figura 3.8, p. 97).

Este hecho se puso de manifiesto al irradiar la imina de la benzofenona comercial 1o (ver esquema 3.20). La irradiación a tiempos cortos (≈ 1 hora) de una disolución $1.5 \cdot 10^{-2}$ M en isopropanol de imina 1o a través de filtro vycor permitió detectar y aislar la amina 4o. Sin embargo, si se prolonga la irradiación hasta las 4 horas se obtiene un complejo crudo de reacción donde no se logra aislar la amina.

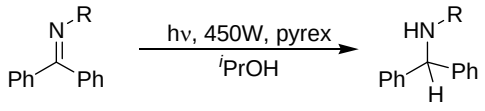


Esquema 3.20

Por el contrario, cuando se irradió en las mismas condiciones, pero ahora utilizando luz filtrada a través de vidrio pyrex, la fotorreducción fue muy limpia y condujo a la difenilmetanoamina 4o con un rendimiento del 80% después de purificación por columna cromatográfica. Como era de esperar, los tiempos de irradiación fueron mayores, requiriéndose 9 horas hasta consumo total de la imina de partida.

Las iminas derivadas de la benzofenona con sustituyentes alquilo como 1p (R_1 = R_2 = Ph, NR_3 = NCy) ya habían sido estudiadas previamente por Padwa[46] y descrita su fotorreducción a las correspondientes aminas secundarias. Se decidió ampliar este estudio y ensayar una serie de iminas derivadas de la benzofenona que presentaban sustituyentes de particular interés. Los resultados que se obtuvieron se recogen en la tabla 3.9.

Tabla 3.9 Fotorreducción de iminas derivadas de benzofenona.



1 4

Imina	R	Tiempo (h)	Rendimiento 4 (%)[a]
1o	H	9	80
1p	Cy	12	62
1q	Ph	9	no reacciona
1r	*c*-Pr	10	75
1s	CH_2CO_2Et	13	61
1t	CH_2CN	6	70

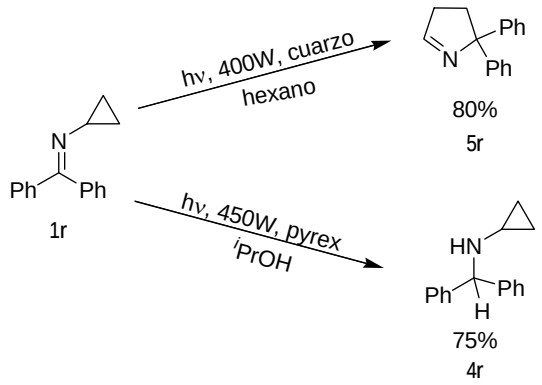
[a] rendimiento después de purificación por columna cromatográfica.

Al igual que se ha descrito para la imina de la benzofenona, éstas irradiaciones se caracterizaron por transcurrir muy limpiamente, sin apenas subproductos y con unos rendimientos que se pueden calificar, en general, de buenos a excelentes, a excepción de la imina 1q que no reaccionó. Al irradiar dicho sustrato, que posee un sustituyente fenilo sobre el nitrógeno, no se observó la fotorreducción de la imina, la cual se recuperó tras 9 horas de reacción. Ya en trabajos anteriores de nuestro grupo se había visto que las iminas que presentan una gran conjugación con los anillos aromáticos adyacentes al nitrógeno imínico no son reactivas en procesos de fotorreducción, puesto que se produce una mayor deslocalización del radical.[44]

Con las iminas 1s y 1t se estudió la quimioselectividad del fotoproceso ya que presentan otros grupos funcionales susceptibles de ser reducidos. Desde el punto de vista fotoquímico, se trata de cromóforos distintos. Al ser irradiados se observó para ambas cetiminas, tanto la que tiene un grupo ciano como la que posee un grupo éster, que la fotorreducción se produjo quimioselectivamente, aislándose únicamente el producto de fotorreducción del grupo imino, las aminas 4s y 4t, respectivamente, no detectándose otros posibles productos de reducción.

En el caso de la *N*-ciclopropilimina 1r se pone de manifiesto cómo influyen las condiciones de reacción en la reactividad de un mismo sustrato. En los antecedentes de esta memoria se ha descrito la reactividad de estos sustratos en presencia de disolventes no dadores de hidrógeno para dar procesos de fototransposición que involucran un estado

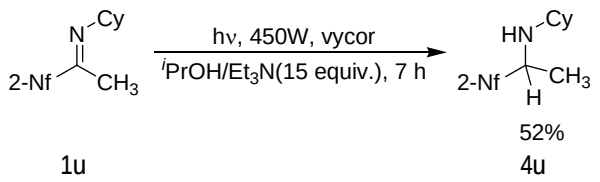
excitado singlete de la imina.[58,59] Por el contrario, cuando hay un disolvente dador de hidrógeno es la fotorreducción, a través de un estado excitado triplete de la imina, la reacción principal, obteniéndose con excelente rendimiento la correspondiente amina 4r (ver esquema 3.21).



Esquema 3.21

Por otro lado, al describir los procesos de fotorreducción de aldiminas se vio cómo influía en la reactividad observada la naturaleza del grupo arilo, si éste era 2-naftilo ó 2-quinolilo, ya que la presencia de éste último permitía utilizar filtro pyrex. En el contexto de las reacciones de fotorreducción de cetiminas que nos ocupa, se irradió el compuesto 1u sintetizado a partir de la 2-acetonaftona, para ver si la presencia adicional del grupo metilo permitía emplear el filtro pyrex en la irradiación de este tipo de sustratos. Desafortunadamente, al igual que lo observado para la cetimina 1m, al irradiar a través de filtro pyrex no se observó fotorreducción, recuperándose la imina de partida después de 10 horas. Sin embargo, en este caso, tal como se detalla en el esquema 3.22, el producto de fotorreducción se logró aislar con buenos rendimientos al irradiar en las condiciones descritas para aldiminas.

[58] Sampedro, D.; Soldevilla, A.; Rodríguez, M. A.; Campos, P. J.; Olivucci, M., *J. Am. Chem.Soc.*, 2005, *127*, 441.
[59] Alberto Soldevilla, Tesis Doctoral, Universidad de La Rioja, abril 2004.

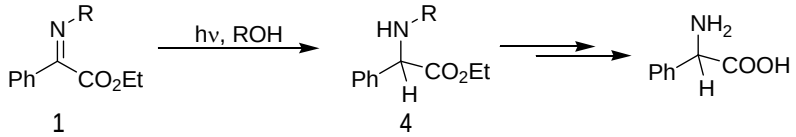


Esquema 3.22

Conviene destacar que los tiempos de irradiación se prolongaron hasta las 7 horas, notablemente superiores a otras irradiaciones empleando filtro vycor. Este incremento puede deberse a que el grupo naftilo, y en general sustituyentes que favorecen la conjugación del sistema, aumenta el carácter ππ* del estado excitado triplete.[60,61]

A continuación, se estudió el comportamiento en procesos de fotorreducción de una serie de iminoésteres, debido al interés que presentan como precursores potenciales de compuestos tan importantes como son los α-aminoácidos. La quimioselectividad observada en los procesos de fotorreducción de iminas derivadas de la benzofenona, así como estudios previos realizados en nuestro grupo de investigación (ver apartado 1.2.1, p. 19) indicaban que era posible obtener los correspondientes aminoésteres, los cuales pueden ser transformados fácilmente en α-aminoácidos[62] (ver esquema 3.23), siendo éste un método alternativo a los recogidos en la bibliografía[63-65] para la síntesis de estos compuestos de indudable valor añadido.

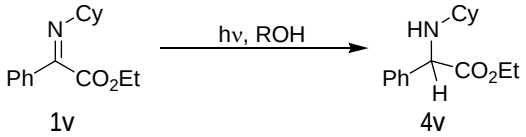
[60] Turro, N. J., *Modern Molecular Photochemistry*, University Science Books, Sausolito (USA), 1991, p. 341.
[61] Wagner, P. J., C.R.C. *Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology*, Eds.: Horspool, W. M.; Song, P.-S., C.R.C. Press, Boca Raton (USA), 1995, p. 449.
[62] Alvaro, G.; Savoia, D.; Valentinetti, M. R., *Tetrahedron*, 1996, *52*, 12571.
[63] Calmes, M.; Daunis, J., *Amino Acids*, 1999, *16*, 215.
[64] Cativiela, C.; Díaz-de-Villegas, M. D., *Tetrahedron*: *Asymmetry*, 1998, *9*, 3517.
[65] Williams, R. M., *Synthesis of Optically Active α-Amino Acids*, Pergamon, Oxford (UK), 1989.



Esquema 3.23

Durante el estudio de los procesos de acoplamiento, se vio que el iminoéster **1v** al ser irradiado directamente y sin filtrar la luz empleando etanol como disolvente daba lugar únicamente al producto de reducción **4v** (ver tabla 3.10, entrada 1). Teniendo en cuenta este resultado preliminar, así como los resultados descritos a lo largo de esta sección, se pensó que el resultado de la reacción se podía mejorar modificando ligeramente las condiciones. En este sentido, algunas de las pruebas más importantes que se realizaron se resumen en la tabla 3.10.

Tabla 3.10 Fotorreducción del iminoéster 1v.



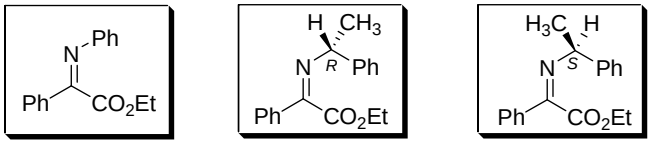
Entrada	Condiciones	Tiempo (h)	Rendimiento 4v (%)[a]
1	EtOH, cuarzo	4	58
2	^{i}PrOH, cuarzo	6	23[b]
3	EtOH, vycor	7	60
4	EtOH, pyrex	8	no reacciona
5	EtOH/acetona, pyrex	3.5	75

[a] rendimiento después de purificación por columna cromatográfica.
[b] queda imina sin reaccionar, ≈ 70% de conversión.

Cabe destacar, en primer lugar, que el etanol fue el disolvente más adecuado para reducir este tipo de compuestos, a diferencia de lo observado hasta el momento para el resto de sustratos ensayados, ya que se evitan procesos de transesterificación con el grupo éster presente en la molécula y la fotorreducción tiene lugar más rápidamente. En segundo lugar, los aminoésteres producto de reacción parecen ser más estables a la luz que las aminas estudiadas hasta el momento, lo que permite irradiar directamente sin filtrar la luz (ver tabla

3.10, entradas 1-3). Asimismo, se ha ensayado la reacción sensibilizada con acetona y luz filtrada con pyrex (ver tabla 3.10, entrada 5), obteniéndose, de esta forma, los mejores resultados en cuanto a rendimientos y tiempos de reacción. De estos hechos experimentales se deduce que, a diferencia de aldiminas, el radical generado fotoquímicamente prefiere capturar un segundo hidrógeno en lugar de acoplarse, posiblemente debido al mayor impedimento estérico que presenta este tipo de sustratos.

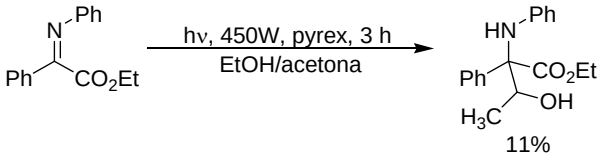
Asimismo, se ensayaron iminoésteres con diferentes sustituyentes R unidos al nitrógeno imínico (ver figura 3.11), los cuales condujeron a resultados interesantes.



1w 1x 1y

Figura 3.11

Así por ejemplo, cuando se hizo reaccionar una disolución en etanol/acetona 7:3 (vol.) del compuesto 1w no se logró aislar el aminoéster correspondiente, sino que los productos aislados fueron los de fotoalquilación por adición de disolvente, etanol en este caso, tal como se ve en el esquema 3.24. Hasta el momento, aldiminas y cetiminas con un sustituyente fenilo unido directamente al nitrógeno imínico se habían mostrado, bien inactivas en condiciones de reacción similares, recuperándose en todo caso el producto de partida, o si reaccionaban, se obtenía únicamente un complejo bruto de reacción donde no se lograba aislar ningún producto interesante.

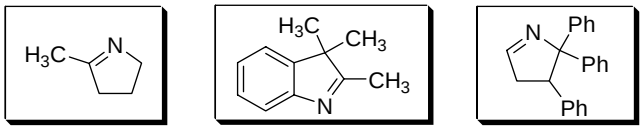


1w 5w

Esquema 3.24

En relación a los iminoésteres quirales 1x y 1y es importante señalar que el objetivo principal era estudiar la estereoselectividad de la reacción de fotorreducción, la cual se aborda con mayor profundidad en la siguiente sección y donde se recogen los resultados obtenidos al irradiar estos sustratos junto con la cetimina quiral 1z derivada de la 2-acetilpiridina (NR_3 = N-(*R*)-CH(CH_3)Ph).

Finalmente, una vez visto el comportamiento en procesos de fotorreducción de las iminas acíclicas, se amplio éste a iminas cíclicas, algunas de las cuales se recogen en la figura 3.12. Las iminas cíclicas 1A y 1B son compuestos comercialmente disponibles, mientras que la imina 1C se obtuvo por reacción de transposición *N*-ciclopropilimina-1-pirrolina.[66] De nuevo, la diferente sustitución de los sustratos ensayados determinó el tipo de filtro utilizado.

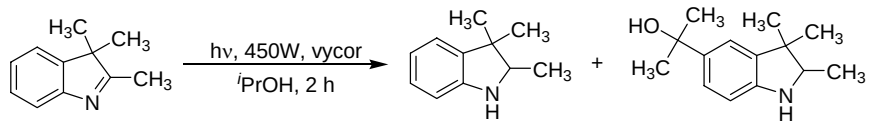


1A 1B 1C

Figura 3.12

En este sentido, cuando se irradiaron los compuestos 1A y 1B fue necesario utilizar filtro vycor (en pyrex no se produjo reacción). De esta forma, para la imina cíclica 1A se obtuvo un complejo crudo de reacción del que no fue posible aislar el producto de fotorreducción, mientras que la 2,3,3-trimetilindolenina 1B sí se fotorredujo en similares condiciones. En este caso, se logró aislar los dos productos de fotorreducción señalados en el esquema 3.25 con un 22% de rendimiento global.

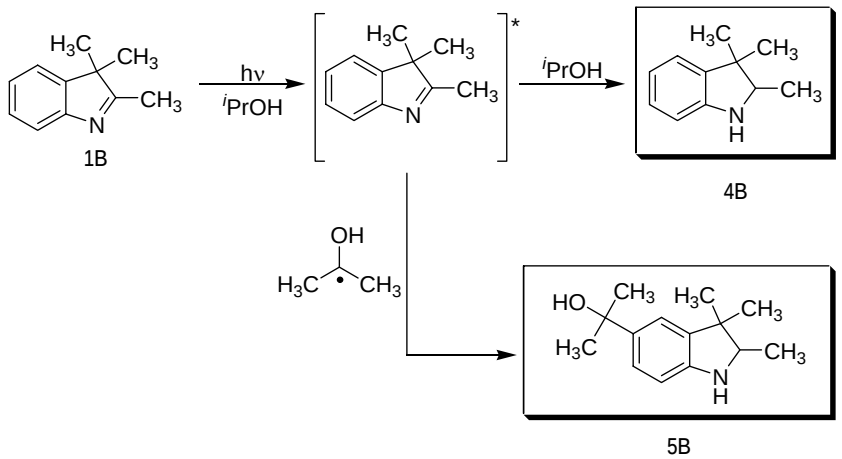
[66] Campos, P. J.; Soldevilla, A.; Sampedro, D.; Rodríguez, M. A., *Org. Lett.*, 2001, *3*, 4087.



1B 4B 5B

Esquema 3.25

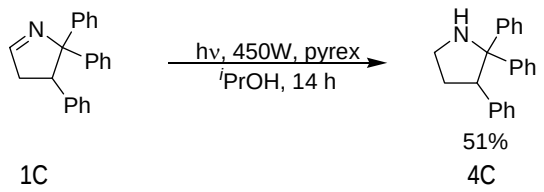
Se obtuvo la correspondiente amina 4B, junto con el compuesto alquilado 5B, en el cual se adiciona el radical isopropilo en la posición 5 (ver esquema 3.26). Se trata de un resultado muy interesante, ya que en la bibliografía[48] se afirma que las iminas cíclicas derivadas de indolenina no son reactivas en procesos de captura de hidrógeno.



Esquema 3.26

Cuando se probó etanol como disolvente para evitar la formación del compuesto de alquilación 5B, dado que el radical etilo es menos estable, no se produjo reacción, recuperándose el producto de partida transcurridas tres horas de reacción.

Por el contrario, el compuesto 1C que presenta varios sustituyentes aromáticos permitió filtrar la luz por debajo de 290 nm (corte filtro pyrex) y obtener la pirrolina 4C con buen rendimiento tal como se recoge en el esquema 3.27.



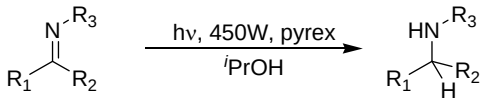
Esquema 3.27

Por tanto, la fotorreducción directa de diferentes cetiminas en presencia de un disolvente dador de hidrógeno, permite obtener las correspondientes aminas secundarias con rendimientos de moderados a buenos tal como se recoge en la tabla 3.11.

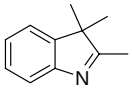
En general, el isopropanol seco se ha mostrado como el disolvente más eficaz en la reacción de fotorreducción, a excepción de los iminoésteres, donde se consideró más conveniente utilizar etanol para evitar reacciones de transesterificación del grupo éster etílico presente en estos compuestos.

Asimismo, la naturaleza de los sustituyentes del enlace imínico determina cual es el filtro más adecuado para llevar a cabo la fotorreducción directamente. Cuando existen varios sustituyentes arilo, la cola de la banda menos energética se prolonga a longitudes de onda superiores a 290 nm (corte filtro pyrex), debido al desplazamiento batocrómico que experimenta en función de los sustituyentes. Este efecto es más acusado cuando el sustituyente arilo es un anillo heterocíclico o existen varios grupos fenilos que favorecen una mayor conjugación del sistema.

Tabla 3.11 Relación de aminas secundarias preparadas.



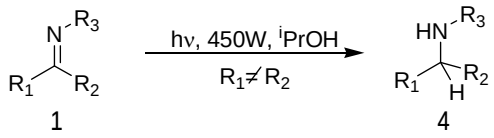
1 4

Imina	R_1	R_2	R_3	Tiempo (h)	Rendimiento 4[a] (%)
1m	Ph	CH_3	Cy	3	23[b]
1n	2-Py	CH_3	Cy	11	58
1o	Ph	Ph	H	9	80
1p	Ph	Ph	Cy	12	62
1r	Ph	Ph	*c*-Pr	10	75
1s	Ph	Ph	CH_2CO_2Et	13	61
1t	Ph	Ph	CH_2CN	6	70
1u	2-naftilo	CH_3	Cy	7	52
1v	Ph	CO_2Et	Cy	5	60[b,c]
1B				2	15[b,d]
1C				14	51

[a] rendimiento después de purificación por columna cromatográfica.
[b] se empleó filtro vycor.
[c] se empleó etanol como disolvente.
[d] se obtuvo también el aminoalcohol 5B (7%).

3.4. ESTEREOSELECTIVIDAD EN LA REACCIÓN DE FOTORREDUCCIÓN

Tal como se describe en el esquema 3.28, para las cetiminas no simétricas en el carbono imínico se obtuvo como producto de reacción la amina como mezcla racémica. Por esta razón, y con el objeto de completar el estudio realizado, se abordó el problema de la estereoselectividad en los procesos de fotorreducción.



Esquema 3.28

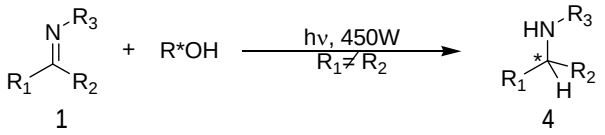
Básicamente las estrategias de trabajo fueron dos. Por un lado, se ensayaron diferentes alcoholes quirales como dadores de hidrógeno en la reacción de fotorreducción y, por otro, se probaron una serie de cetiminas que presentaban un auxiliar quiral en su estructura. Los resultados que se obtuvieron se detallan a continuación.

3.4.1. Fotorreducción de cetiminas en presencia de alcoholes quirales

Tal como se ha descrito a lo largo de esta memoria, el isopropanol, aparte de ser el disolvente empleado en las reacciones de fotorreducción, es un reactivo fundamental en la misma, ya que es la fuente de hidrógeno necesaria para que la fotorreducción se produzca. Con el objetivo de desarrollar procesos estereoselectivos de fotorreducción de cetiminas, se planteó la posibilidad de utilizar un alcohol quiral como fuente de hidrógeno, y comprobar si la captura de hidrógeno pudiera tener lugar selectivamente y obtener uno de los enantiómeros preferentemente.

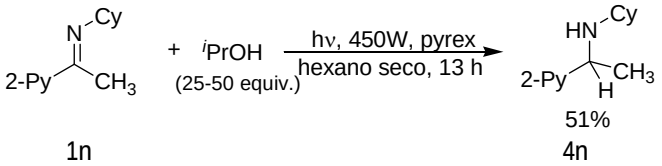
Lógicamente, desde el punto de vista sintético, resulta inviable emplear un alcohol quiral como disolvente de la reacción, debido fundamentalmente a su alto coste económico.

Además, en muchas ocasiones se trata de compuestos sólidos, o líquidos de elevado punto de ebullición. Por tanto, como paso previo, se comprobó que la reacción de fotorreducción se producía cuando el alcohol se utiliza estrictamente como reactivo en exceso, y empleando como disolvente de la reacción uno no dador de hidrógeno, tal como se plantea en el esquema 3.29.



Esquema 3.29

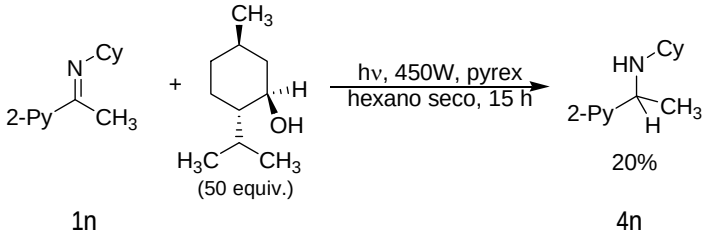
Para tal fin, se eligieron la cetimina 1n y el iminoéster 1v como modelo. En este sentido, las diferentes pruebas que se realizaron pusieron de manifiesto que empleando hexano seco como disolvente no dador de hidrógeno e isopropanol en un exceso de 25-50 equivalentes tiene lugar la fotorreducción con rendimientos similares a los descritos. En el esquema 3.30 se resumen para la cetimina 1n las nuevas condiciones de reacción.[67]



Esquema 3.30

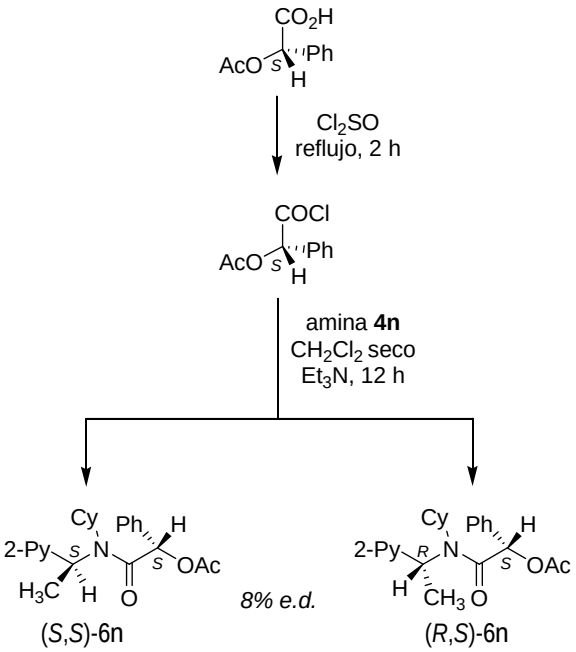
A continuación, tal como se recoge en el esquema 3.31, se irradió una disolución de este mismo sustrato 1n en hexano seco y en presencia de 50 equivalentes de (-)-mentol, alcohol quiral comercialmente disponible, como reactivo dador de hidrógeno. En estas condiciones, el tiempo de reacción se prolongó hasta las 15 horas, obteniéndose la amina secundaria 4n con un rendimiento del 20% tras purificación por columna cromatográfica.

[67] En el apartado 5.6.1 de la *parte experimental*, se describe con más detalle cómo se realizaron las irradiaciones de iminas en presencia de alcoholes quirales.



Esquema 3.31

Para cuantificar los excesos enantioméricos, se hizo reaccionar la amina pura **4n** con el con el ácido (+)-mandélico acetilado, de acuerdo a la secuencia de reacciones recogidas en el esquema 3.32.[68] Mediante el análisis por resonancia magnética nuclear de protón de las amidas diastereoméricas **6n** que se obtuvieron, se comprobó que el exceso enantiomérico de la fotorreducción era muy bajo, apenas un 8%.

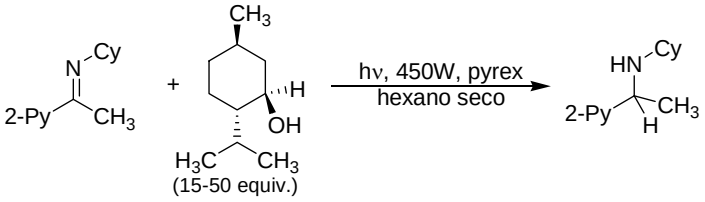


Esquema 3.32

[68] Whitesell, J. K.; Reynolds, D., *J. Org. Chem.*, 1983, *48*, 3548.

Con el objetivo de mejorar el pobre exceso enantiomérico observado, se realizaron pruebas a diferentes temperaturas y se comprobó la influencia que ésta pudiera tener en la estereoselectividad de los procesos de fotorreducción en presencia de alcoholes quirales. Para tal fin, se repitió la irradiación de la imina 1n a 0ºC y -20ºC (ver tabla 3.12). De nuevo, los resultados que se obtuvieron no fueron buenos ya que apenas se vieron modificaciones notables en los excesos enantioméricos ya descritos a temperatura ambiente y el rendimiento de la reacción fue ligeramente inferior.

Tabla 3.12 Influencia de la temperatura en la selectividad.

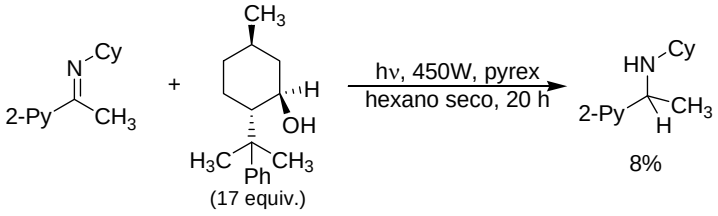


1n 4n

Entrada	Temperatura (ºC)	Tiempo (h)	Rendimiento[a] (%)	*e.e.*[b] (%)
1	25	15	20	8
2	0	17	17	7
3	-25	18	15	8

[a] rendimiento tras columna cromatográfica.
[b] determinado por reacción de derivatización (ver esquema 3.32).

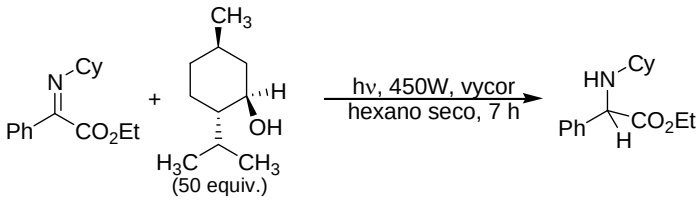
De igual forma, cuando se irradió la cetimina 1n en presencia de un alcohol quiral más voluminoso, como es el caso del (-)-8-fenilmentol (ver esquema 3.33), no se cuantificaron excesos enantioméricos reseñables. Además, el rendimiento de la reacción fue del 8%, posiblemente debido a que el (-)-8-fenilmentol no es un dador de hidrógeno adecuado en los procesos de fotorreducción.



1n 4n

Esquema 3.33

Para el iminoéster 1v se realizó un estudio similar al descrito para la cetimina 1n. De esta forma, se probó la irradiación en presencia de (-)-mentol tal como se detalla en el esquema 3.34. En este caso, el aminoéster 4v producto de reacción no se logró obtener puro tras columna cromatográfica, por lo que no fue posible cuantificar el exceso enantiomérico del proceso mediante reacción de derivatización con el ácido (+)-mandélico acetilado descrita anteriormente.



1v 4v

Esquema 3.34

Alternativamente, se intentó determinar la selectividad de la reacción de acuerdo a la metodología descrita en la bibliografía[69] y basada en el diferente desplazamiento químico de las sales, diastereómeras entre sí, del ácido (+)-mandélico y sendos enantiómeros de una amina. Desafortunadamente, en nuestro caso, no se logró un desplazamiento significativo de las señales que permitiera cuantificar la selectividad del proceso.

[69] Benson, S. C.; Cai, P.; Colon, M.; Haiza, M. A.; Tokles, M.; Snyder, J. K., *J. Org. Chem.*, 1988, *53*, 5335.

Como se ha visto, los resultados que se obtuvieron no fueron todo lo buenos que se esperaban, si se tiene en cuenta los pobres excesos enantioméricos encontrados, así como los discretos rendimientos que se obtuvieron. Además, para los iminoésteres, a los inconvenientes anteriores, se suma la imposibilidad de eliminar totalmente el alcohol quiral del medio y obtener puro el producto de reducción, lo que dificulta la determinación de los excesos enantioméricos que pudieran darse en el proceso. Por esta razón, se decidió ensayar otras metodologías utilizadas en síntesis asimétrica, concretamente se estudió la fotorreducción de iminas con un auxiliar quiral en su estructura.

3.4.2 Fotorreducción de cetiminas quirales

Para este estudio inicial se prepararon e irradiaron las cetiminas recogidas en la figura 3.13. Se eligieron la (*R*) y (*S*)-1-feniletilamina como auxiliares quirales (ver figura 3.13). Se trata de aminas comerciales, no excesivamente caras y que se emplean habitualmente en reacciones altamente selectivas. Además, una vez realizada su función, el auxiliar quiral puede ser eliminado utilizando química convencional.

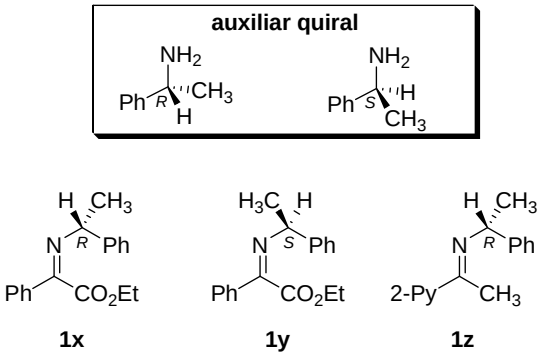
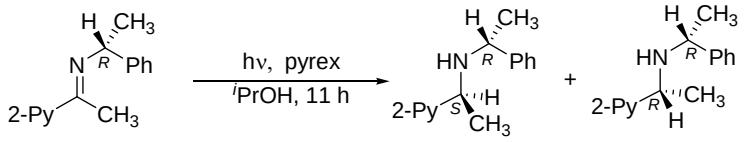


Figura 3.13

De esta forma, la irradiación directa de una disolución en isopropanol seco de la cetimina 1z dio lugar a las aminas diasteroméricas (*S*,*R*)-4z y (*R*,*R*)-4z con un rendimiento global del 56% (ver esquema 3.35).



56%, *12% e.d.*

1z (*S*,*R*)-4z (*R*,*R*)-4z

Esquema 3.35

En el caso de cetiminas quirales se obtienen como producto de reacción las correspondientes aminas diastereoméricas. Por esta razón, la cuantificación de los excesos diastereoméricos se simplifica notablemente, pudiéndose determinar directamente sobre el crudo de reacción por resonancia magnética nuclear de protón. A modo de ejemplo, en la figura 3.14 se muestra una ampliación de la región del espectro (sobre el crudo de reacción obtenido de la irradiación de la imina 1z) correspondiente a los protones unidos directamente a ambos centros estereogénicos.

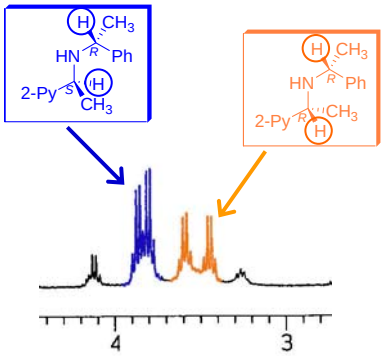
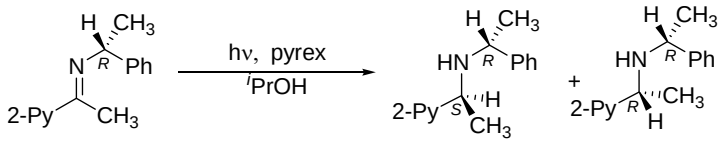


Figura 3.14

Al igual que sucedía al irradiar empleando alcoholes quirales, se obtuvo un exceso diastereomérico a favor de la amina (*R*,*R*)-4z discreto (12% *e.d.*), aunque ligeramente superior a los anteriores (entrada 1, tabla 3.13). Asimismo, cuando este mismo sustrato se irradió a 0 ºC, no se observó un efecto de la temperatura en la selectividad. Como se ve en la tabla 3.13, apenas existieron diferencias sustanciales en los excesos diasteroméricos observados a temperatura ambiente y 0º C, siendo menor el rendimiento en este último caso.

Tabla 3.13 Efecto de la temperatura en la fotorreducción de 1z.



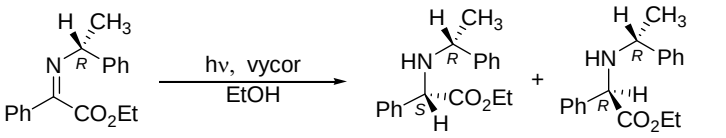
1z (*S*,*R*)-4z (*R*,*R*)-4z

Entrada	Temperatura (ºC)	Tiempo (h)	Rendimiento[a] (%)	*e.d.*[b] (%)
1	25	11	56	12
2	0	17	31	10

[a] rendimiento tras columna cromatográfica.
[b] a favor de (*R*,*R*)-4z, determinado por RMN de protón.

Por el contrario, las pruebas que se realizaron con los iminoésteres 1x y 1y aportaron resultados muy interesantes, los cuales se reflejan en la tabla 3.14. Conviene señalar, que para este estudio se consideró más conveniente irradiar directamente empleando filtro vycor una disolución $1.5 \cdot 10^{-2}$ M de iminoéster 1x en etanol.[70]

Tabla 3.14 Efecto de la temperatura en la fotorreducción de 1x.



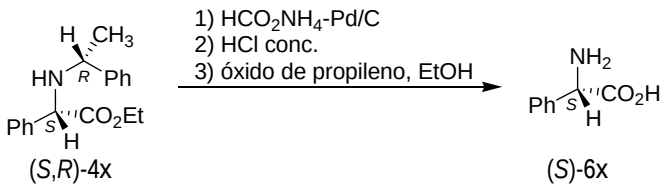
1x (*S*,*R*)-4x (*R*,*R*)-4x

Entrada	Temperatura (ºC)	Tiempo (h)	Rendimiento[a] (%)	*e.d.*[b] (%)
1	25	5.5	48	30
2	0	7	31	66
3	-20	10	27	72

[a] rendimiento tras columna cromatográfica.
[b] a favor de (*S*,*R*)-4x, determinado por RMN de protón.

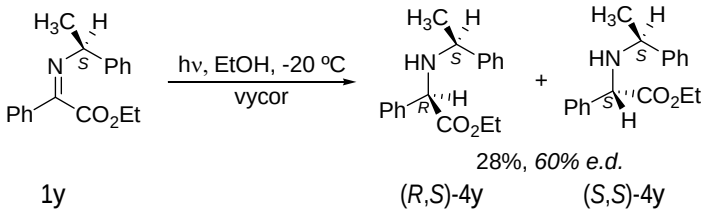
[70] Ver tabla 3.10, p. 105, en este mismo capítulo.

A diferencia de lo observado con otros sustratos estudiados, en el caso del iminoéster 1x se observa un efecto claro de la temperatura en los excesos diasteroméricos obtenidos en la reacción de fotorreducción, puesto que al bajar la temperatura éstos aumentan sensiblemente. De igual forma, a menor temperatura los rendimientos disminuyen ligeramente, y la reacción requiere más tiempo hasta consumo total de producto de partida. Asimismo, ambos diastereómeros pueden ser separados fácilmente por columna cromatográfica y ser transformados fácilmente en el correspondiente α-aminoácido por hidrólisis del auxiliar quiral [62] y transformación del grupo éster, de acuerdo a la metodología descrita en el esquema 3.36.



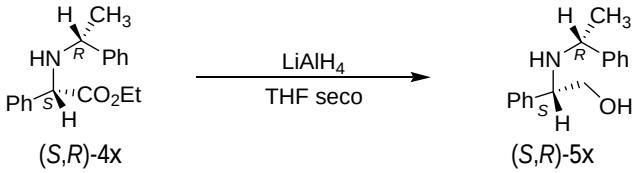
Esquema 3.36

De forma análoga se irradió el iminoéster 1y, enantiómero del anterior, con el objeto de preparar los enantiómeros de los aminoésteres 4x. La irradiación de una disolución de éste en etanol a -20 ºC dio lugar a los correspondientes aminoésteres 4y con un rendimiento global del 28% y con un exceso diasteromérico del 60% a favor del diastereómero (*R*,*S*)-4y (ver esquema 3.37).



Esquema 3.37

Para determinar la configuración absoluta del nuevo centro estereogénico formado durante el proceso de fotorreducción, fue necesario transformar el aminoéster (*S*,*R*)-4x en el correspondiente aminoalcohol (*S*,*R*)-5x, tal como se ve en el esquema 3.38, y se comparó su espectro de RMN con los datos recogidos en la bibliografía.[71]



Esquema 3.38

Ademas, la configuración absoluta de los centros estereogénicos del aminoalcohol (*S*,*R*)-5x se confirmó de forma inequívoca por difracción de rayos X. En la figura 3.15 se muestra la estructura ORTEP3 obtenida para este aminoalcohol.

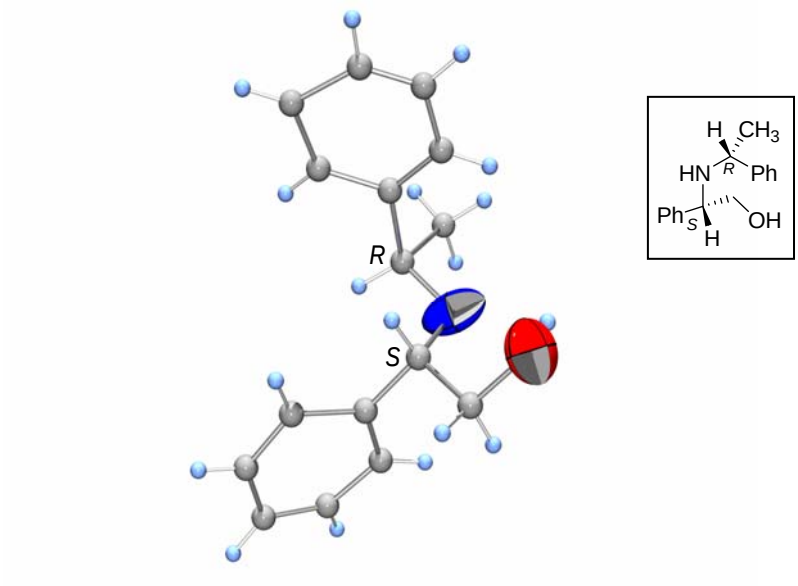


Figura 3.15

[71] Higashiyama, K.; Inoue, H.; Yamauchi, T.; Takahashi, H., *J. Chem. Soc.*, *Perkin Trans. 1*, 1995, 111.

A partir de la estructura de este compuesto, se asignó la configuración absoluta de los restantes sustratos. En la figura 3.16 se recogen los dos pares de aminoésteres 4x y 4y enantiómeros, junto con los valores de rotación óptica específica medidos para cada uno de ellos.

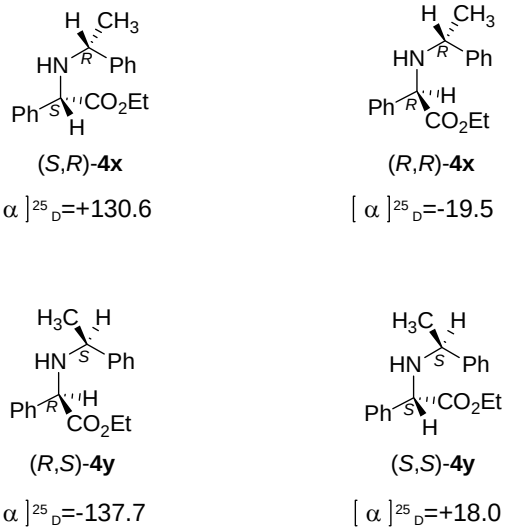
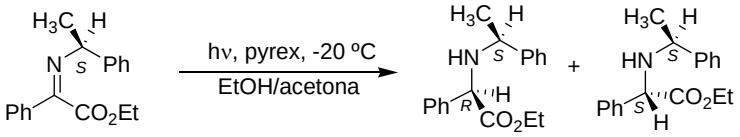


Figura 3.16

A continuación, teniendo en cuenta los resultados que se obtuvieron en la irradiación directa de ambos iminoésteres en cuanto a rendimientos y excesos diastereoméricos, se realizó una prueba en condiciones de sensibilización para ver si se lograba mejorar el rendimiento del fotoproceso sin afectar negativamente a la estereoselectividad observada para el mismo.

Tal como se detalla en el esquema 3.39, se irradió una disolución en etanol/acetona 7:3 (vol.) del iminoéster 1y a -20ºC a través de filtro pyrex. En este caso, el rendimiento de la fotorreducción en estas condiciones aumentó notablemente pero, desafortunadamente, se obtuvo un pobre exceso diastereomérico.



69%, *10% e.d.*

1y (*R*,*S*)-4y (*S*,*S*)-4y

Esquema 3.39

Finalmente, señalar que el estudio de la reacción de fotorreducción de iminas, tanto aldiminas como cetiminas, que se ha expuesto a lo largo de este capítulo ha conducido a resultados importantes, los cuales han sido parcialmente publicados.[72,73]

Se ha demostrado que es posible modular la fotorreactividad de aldiminas y obtener, de esta manera, las aminas secundarias como producto mayoritario, en contra de las ideas establecidas en la bibliografía sobre la reactividad de estos sustratos. La generalización del estudio a cetiminas, ha permitido desarrollar y generalizar la reacción de fotorreducción de iminas, la cual se plantea como una metodología alternativa para la síntesis de aminas secundarias más respetuosa con el medio ambiente. Además, se trata de un proceso quimioselectivo, que en el caso particular de los iminoésteres quirales, tiene lugar con moderada diastereoselectividad.

[72] Comunicación (Póster): Ortega, M.; Rodríguez, M. A.; Campos, P. J., *Photoreduction of Imines: A New and Easy Approach to Secondary Amines*, en "XX IUPAC Symposium on Photochemistry", Granada, España, julio 2004.

[73] Los resultados expuestos en este capítulo se han enviado parcialmente para su publicación, véase: Ortega, M.; Rodríguez, M. A.; Campos, P. J., *Photoreduction of Imines: An Environmentally Friendly Approach to Obtain Amines.*

ASPECTOS MECANÍSTICOS

El estudio completo de una reacción química no supone saber únicamente qué sucede, sino que implica, además, conocer cómo sucede, es decir, cuál es el mecanismo mediante el que los reactivos se transforman en productos. Todo mecanismo se asienta en una serie de hipótesis lógicas, las cuales deben explicar los hechos experimentales observados. De esta forma, todos los mecanismos se consideran provisionales, puesto que nunca se pueden probar de manera concluyente de acuerdo a la lógica científica, y siempre cabe la posibilidad de un mecanismo alternativo consistente con todos los datos conocidos. Teniendo en cuenta ésto, un mecanismo se considera válido si explica satisfactoriamente los hechos experimentales observados o permite hacer predicciones que se cumplan. En particular, un mecanismo fotoquímico completo supone conocer las estructuras significativas a lo largo del camino de reacción, las constantes de velocidad para la transformación de un intermedio en el siguiente, así como las fuerzas responsables de dicha interconversión, sin olvidar los fenómenos fotofísicos que gobiernan la reacción, y que nos permiten conocer mejor los mecanismos de desactivación o de transferencia de energía de los estados excitados.

Nuestro grupo viene investigando en los últimos años los aspectos mecanísticos más relevantes de los procesos de fotorreducción, y en particular de la reacción de fotoacoplamiento de aldiminas. Con el fin de profundizar en el mecanismo de esta reacción, en esta memoria se ha ampliado este estudio mecanístico a las reacciones de fotorreducción para obtener aminas secundarias, deduciéndose, como se verá más adelante, que ambas reacciones tienen en común la formación de un intermedio radical cetilo a partir del triplete de la imina.

4.1. NATURALEZA DEL ESTADO EXCITADO

4.1.1. Espectroscopía UV-VIS

En capítulos precedentes ya se expusieron algunas de las características espectroscópicas de las iminas. En este apartado se pretende racionalizar la relación entre su espectro UV-VIS y su implicación en la reactividad fotoquímica de las mismas. A partir de él, es posible determinar cuál es la longitud de onda más adecuada para la irradiación, bien sea porque se produce mayor absorción de luz (para una longitud de onda con un máximo de absorbancia), o bien porque se eliminen bandas de absorción no deseadas que pudieran dar reacciones laterales, como la formación de polímero.

Igualmente, la naturaleza de los estados excitados implicados en una reacción fotoquímica se puede deducir a partir de los datos de los espectros de absorción UV-VIS (valores de λ y ε), junto con el estudio de la influencia de la polaridad del disolvente.[1] De este modo, la banda que aparece a 230-240 nm se asigna a una transición $\pi \rightarrow \pi^*$ debido a su mayor intensidad y el desplazamiento batocrómico que sufre al aumentar la polaridad del disolvente, mientras que la que aparece a longitudes más altas (λ = 270 nm) corresponde a una transición $n \rightarrow \pi^*$ (ver figura 4.1), la cual además de su menor intensidad, experimenta un desplazamiento hipsocrómico al aumentar la polaridad del disolvente.

En principio, de estas dos transiciones, cabe esperar que la menos energética sea la implicada en procesos de captura de hidrógeno por similitud con el grupo carbonilo, ya que para éstos compuestos sólo los estados electrónicos $n\pi^*$ (S_1 o T_1) poseen una geometría coplanar favorable.[2]

[1] Joaquín Arranz, Tesis Doctoral, Universidad de La Rioja, mayo 2001.
[2] Wagner, P. J., *Topics Curr. Chem.*, 1976, *66*, 1.

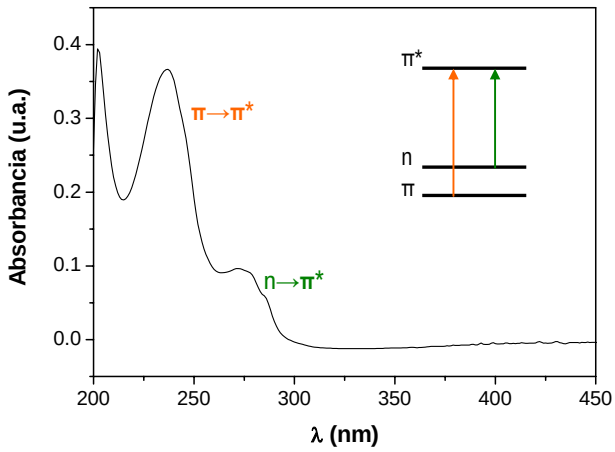


Figura 4.1

Además, en general, el máximo de una banda, así como su intensidad, dependen de los sustituyentes unidos al enlace imínico. De esta forma, y como ejemplo de cómo influye la naturaleza del grupo arilo en el valor del coeficiente de extinción molar (ε) de la banda nπ*, se recogen en la figura 4.2 los espectros de las aldiminas 1b y 1e.

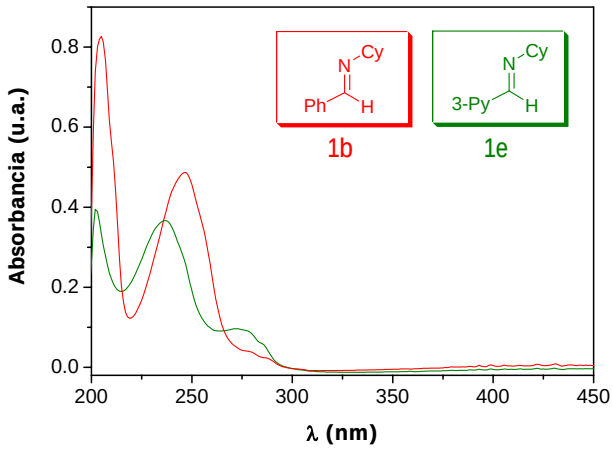


Figura 4.2

Así, para anillos heterocíclicos como el de piridina se observa que el valor de ε de la banda nπ* es lo suficientemente grande para no solapar con la banda ππ*. En general,

cuando el grupo arilo posee un heteroátomo (como es el caso del anillo de piridina), se observan claramente tres bandas en su espectro UV-VIS, asignándose la transición n→π* a la banda de menor intensidad que aparece a longitudes de onda más altas (λ ≈ 270-285 nm). Cuando el grupo arilo es un fenilo, la intensidad de la banda nπ* es tan pequeña que ésta se encuentra prácticamente solapada por la banda ππ* que aparece a λ ≈ 240-260 nm en función de la imina considerada.

Asimismo, la mayor conjugación del grupo imino debido a los sustituyentes unidos a él provoca un desplazamiento batocrómico de la banda nπ*, tal como queda reflejado en la figura 4.3. En algunos casos, como consecuencia de este desplazamiento a longitudes más altas, va a ser posible filtrar la luz para eliminar la radiación que aparece a longitudes de onda menores de 290 nm (corte filtro pyrex) y que conduce a fenómenos no deseados como la formación de material polimérico.

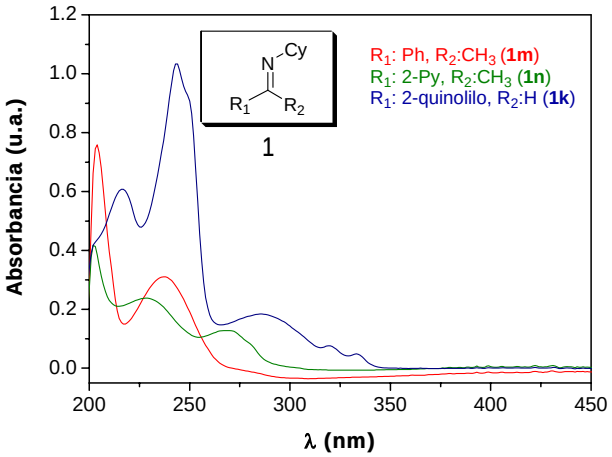


Figura 4.3

Por ejemplo, experimentalmente se comprueba como las iminas 1k y 1n reaccionan a través de filtro pyrex, mientras que la imina 1m no, puesto que la menor intensidad hace que no absorba a λ >290 nm y sea necesario emplear filtro vycor (filtra radiación pura λ < 260 nm).

Igualmente, la mayor o menor conjugación del sistema, así como la polaridad del disolvente, influyen en la diferencia de energía relativa entre singlete (S_1) y triplete (T_1) para las transiciones ππ* y nπ*, tal como se refleja en la figura 4.4.[3] En ocasiones, una molécula cuyo singlete excitado de menor energía es de tipo nπ* (^{1}nπ*) posee un triplete de baja energía de tipo ππ* (^{3}ππ*),[4,5] como es el caso de las iminas con sustituyentes naftilo y quinolilo.

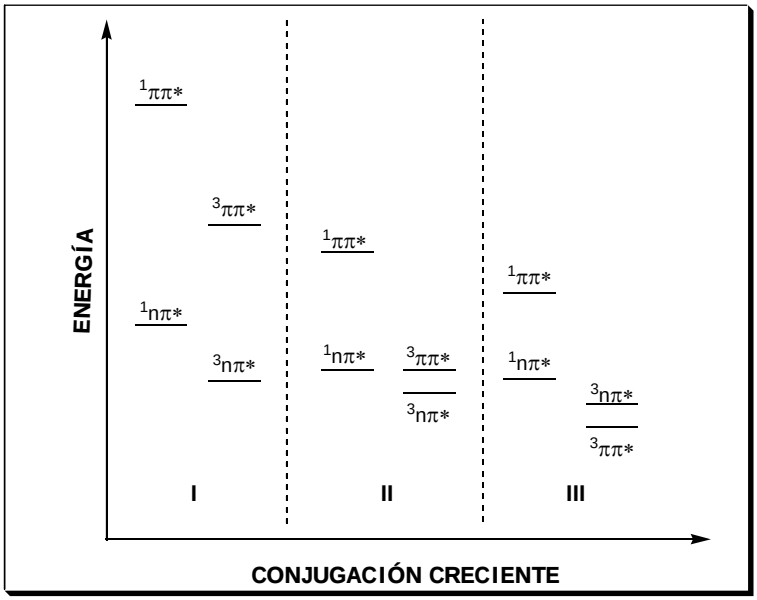


Figura 4.4 Niveles de energía probables para los estados excitados en función de los sustituyentes:[6] (I) alquil o alcoxi (II) fenilo (III) bifenilo o naftilo.

[3] La multiplicidad del estado excitado implicado en los procesos de fotorreducción se abordará más adelante en este mismo capítulo.
[4] Turro, N. J., *Modern Molecular Photochemistry*, University Science Books, Sausolito (USA), 1991, p. 341.
[5] Wagner, P. J., *CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology*, Eds.: Horspool, W. M.; Song, P.-S., CRC Press, Boca Raton (USA), 1995, p. 449.
[6] Míriam Caro, Tesis Doctoral, Universidad de La Rioja, junio 2003.

En la figura 4.5 se observa claramente este fenómeno para la imina **1k** (R_1 = 2-quinolilo, R_2 = H, NR_3 = NCy) la cual presenta dos bandas a λ > 280 nm, siendo la banda centrada en 285 nm la asociada a transición n→π*. La adición de HBF_4 provoca la desaparición de la banda nπ*, mientras que las de naturaleza ππ* se mantienen aunque se añada un exceso de ácido. De esta forma, la aldimina **1k** reacciona cuando se irradia con luz filtrada con pyrex, aunque menos eficazmente que otras iminas, debido a que posee un estado excitado triplete ^{3}ππ* de baja energía (bandas que aparecen a λ > 290 nm), que es inactivo en procesos de captura de hidrógeno.

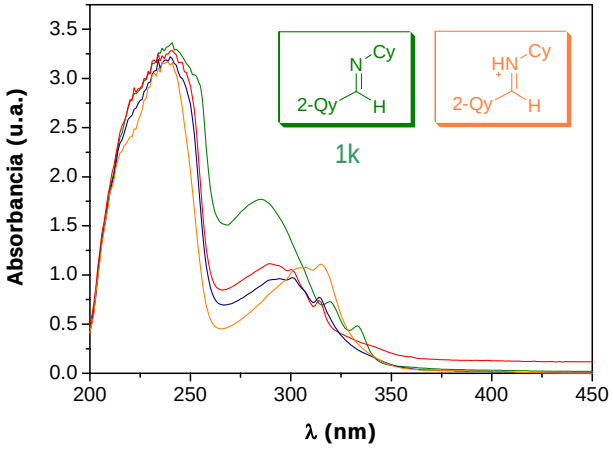


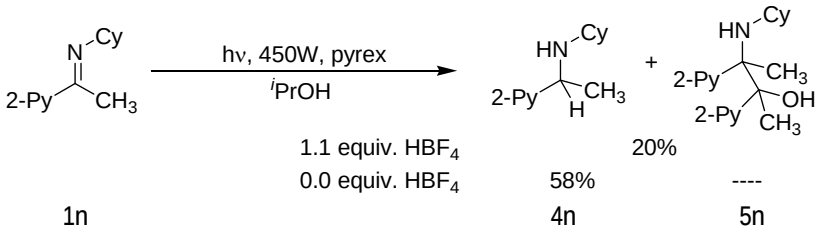
Figura 4.5 Espectro UV-VIS de la imina **1k** al adicionar cantidades crecientes de HBF_4, de 0 equiv. (verde) a 4 equiv. (naranja).

A la vista de estos datos espectroscópicos, parece evidente que los procesos de fotorreducción involucran un estado excitado de las iminas de naturaleza nπ*, al igual que ocurre en los carbonilos. No obstante, para confirmar este hecho, se probó la reacción de fotorreducción en medio ácido, el cual afecta, como ya se ha descrito, a la intensidad de la banda nπ*.

4.1.2. Prueba en medio ácido

En el contexto de nuestras reacciones de fotoacoplamiento y fotorreducción, cabe esperar que la reacción en medio ácido no tenga lugar, o si se produce, ésta sea mucho menos eficaz que en medio neutro, debido a la atenuación o desaparición de la banda nπ*.

A modo de ejemplo, se muestra la fotorreducción en medio ácido de la cetimina 1n. Tal como se ve en el esquema 4.1, se irradió una disolución en isopropanol seco de la cetimina 1n en presencia de 1.1 equivalentes de HBF_4 en un reactor de inmersión empleando una lámpara de mercurio de media presión de 450 W hasta consumo total de imina de partida (seguida por CG/EM).



Esquema 4.1

En medio ácido, se observó que la desaparición de la imina tuvo lugar más rápidamente que en medio neutro (5 horas en lugar de 11). Sin embargo, a pesar de que se logró aislar el producto de fotorreducción, el rendimiento del mismo fue notablemente inferior al descrito en medio neutro. Asimismo, junto a la amina 4n aparecen otros fotoproductos, no observados en la reacción en medio neutro, entre los que se logró aislar junto con la amina secundaria 4n el aminoalcohol 5n, resultado de la adición del radical 2-acetilpiridilo, el cual se genera por hidrólisis de la imina en medio ácido.

4.1.3. Efecto del disolvente

Tanto en las reacciones de fotoacoplamiento descritas en el capítulo 2, como en las de fotorreducción que se detallan en el 3, el disolvente con el que mejores resultados se

obtuvieron fue el isopropanol, debido a que presenta la energía de disociación del enlace C-H más baja.[7] Excepcionalmente, en la fotorreducción de los iminoésteres resulta más adecuado emplear etanol para evitar procesos de transesterificación del éster etílico presente en la molécula. En cualquier caso, se trata de disolventes buenos dadores de hidrógeno. En disolventes como hexano, *tert*-butanol o tetrahidrofurano que se caracterizan por su escasa capacidad dadora de hidrógeno no se produce la reacción de fotoacoplamiento y fotorreducción. Asimismo, se ha demostrado que la irradiación de diferentes iminas en hexano como disolvente y un alcohol como reactivo dador de hidrógeno conducen también a los productos de fotorreducción, aunque menos eficazmente, confirmando que es fundamental la presencia de un buen dador de hidrógeno en los procesos de fotorreducción.

Igualmente, en el caso particular de la *N*-(difenilmetilen)ciclopropanamina **1r**, la reactividad que se observó evidenció la necesidad de un disolvente dador de hidrógeno para que tuviera lugar la fotorreducción, ya que en hexano se produce la reacción de fototransposición a través de singlete.[8]

De estos resultados se deduce la existencia de un paso previo de captura de hidrógeno de un estado excitado de naturaleza nπ* para formar el radical cetilo, siendo ésta una etapa clave de la reacción. Este radical formado evoluciona bien capturando otro hidrógeno, dando lugar a las monoaminas, o bien se acopla con otro radical cetilo, lo que conduce a las 1,2-diaminas. Como se ha demostrado experimentalmente en el capítulo 3, la concentración de este radical cetilo en el medio determina cuál es el fotoproducto que se obtiene para el caso concreto de las aldiminas.

[7] *CRC Handbook of Chemistry and Physics, 77th Ed.*: Lide, D. R., CRC Press, New York (USA), 1996.
[8] Ver esquema 3.21, p. 103 de la presente memoria.

4.2. MULTIPLICIDAD DEL ESTADO EXCITADO

Una vez confirmada la naturaleza nπ* del estado excitado involucrado en los procesos de captura de hidrógeno, el paso siguiente fue averiguar la multiplicidad del mismo, si la reacción progresa a través de un estado singlete (S_1) o triplete (T_1). Los experimentos de desactivación y sensibilización resultan muy adecuados para determinar este aspecto.

4.2.1. Consideraciones previas

En el campo de la fotoquímica orgánica, los procesos de desactivación y sensibilización de estados excitados son fundamentales en el estudio de una reacción fotoquímica.[9] Se trata de procesos de transferencia de energía ampliamente utilizados, bien para dirigir la reactividad fotoquímica de un sustrato o para estudiar el mecanismo que gobierna este tipo de procesos. De esta forma, los procesos de transferencia de energía triplete-triplete se emplean para detectar indirectamente estados excitados de esa naturaleza.

La desactivación del estado excitado de una molécula A se produce cuando ésta interacciona con otra especie de energía inferior en el estado fundamental denominada desactivador D, de forma que la molécula de interés A vuelve al estado fundamental transfiriendo su energía a la molécula de desactivador. Por el contrario, en los procesos de sensibilización, la molécula de interés A en estado fundamental interacciona con una entidad de energía superior en estado excitado denominada sensibilizador S, la cual le transfiere la energía alcanzando de esta forma el estado excitado. Por tanto, ambos procesos se encuentran relacionados, dado que únicamente se producirá transferencia de energía del sensibilizador cuando ésta sea superior a la del triplete de la molécula de interés, mientras que si la energía es mucho menor, lo que tendrá lugar será la desactivación del estado excitado de dicha molécula tal como se recoge en el esquema 4.2.

[9] Turro, N. J., *Modern Molecular Photochemistry*, University Science Books, Sausolito (USA), 1991, cap. 9, p. 296.

DESACTIVACIÓN

$$A(S_0) \xrightarrow{h\nu} A^*(S_1) \xrightarrow{(CIS)_A} A^*(T_1)$$

$$\boxed{A^*(T_1) + D(S_0) \longrightarrow A(S_0) + D^*(T_1)}$$

SENSIBILIZACIÓN

$$S(S_0) \xrightarrow{h\nu} S^*(S_1) \xrightarrow{(CIS)_S} S^*(T_1)$$

$$\boxed{S^*(T_1) + A(S_0) \longrightarrow S(S_0) + A^*(T_1)}$$

Esquema 4.2

Un desactivador adecuado de tripletes es aquel que posee una energía de triplete inferior respecto a la del triplete de la molécula de interés, que en nuestro caso sería una imina. De igual forma, los tiempos de vida de los tripletes (τ_T) deben ser lo suficientemente cortos para evitar que den fotorreacciones no deseadas. Entre los desactivadores más típicos en procesos de transferencia de energía se encuentran alquenos como el 1,3-pentadieno, polienos, así como el oxígeno molecular.[10] Como se verá a continuación, los desactivadores que se emplearon en el estudio de los procesos de desactivación de aldiminas y cetiminas fueron el oxígeno molecular y el 1,3-pentadieno o *cis*-piperileno.

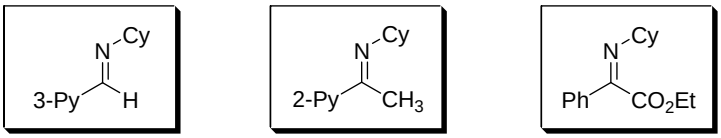
La sensibilización es un fenómeno de gran interés en los procesos que transcurren a través de tripletes ya que permite incrementar la cantidad de moléculas de sustrato en ese estado, aumentando de esta forma el rendimiento de la reacción. De igual modo, permite irradiar en una zona del espectro en el que la muestra no absorbe, con la finalidad de evitar reacciones laterales que no interesen ya que el sensibilizador, que sí absorbe a esa longitud de onda, puede transferir la energía y generar los tripletes que den el proceso de interés. Entre las características más relevantes que un buen sensibilizador debe cumplir se encuentran las siguientes:

[10] Murov, S. L.; Carmichael, I.; Hug, G. L., *Handbook of Photochemistry*, 2ª ed., Marcel Dekker, Inc., New York (USA), 1993, cap. 9, p. 223.

- La energía del triplete del sensibilizador (E_T) debe ser superior a la de la molécula de interés, para que sea posible un intercambio de energía exotérmico con dicha molécula.
- La velocidad del cruce intersistemas de sensibilizador $(CIS)_S$ debe ser elevada, siendo recomendables valores de rendimiento cuántico de cruce intersistemas cercanos a la unidad ($\Phi_{CIS} \approx 1$).
- El tiempo de vida del triplete debe ser lo más largo posible para que se produzca colisión con el sustrato al cual debe transferir su energía.
- Es recomendable que absorba en una región del espectro distinta a la que lo hace el sustrato de interés y, en caso de coincidir, que presente coeficientes de extinción adecuados.
- Debe tener baja reactividad química con el sustrato.

4.2.2. Desactivación de tripletes. Influencia del oxígeno molecular y del 1,3-pentadieno

En la figura 4.6 se recogen los sustratos que se estudiaron en las pruebas de desactivación de tripletes. Se trata de la aldimina 1e, para la que ya existía algún estudio preliminar[1] que se ha completado, así como la cetimina 1n y el iminoéster 1v. Se trata de 3 ejemplos representativos de los distintos tipos de iminas ensayadas en esta memoria, con el objeto de abordar los procesos de transferencia de energía triplete-triplete de las iminas en general. En este sentido, es importante recordar que mientras las aldiminas como 1e pueden sufrir tanto procesos de fotoacoplamiento como de fotorreducción, las cetiminas como 1n y 1v dan lugar únicamente a reacciones de fotorreducción a aminas secundarias.



1e 1n 1v

Figura 4.6

La mayor parte de estos experimentos se realizaron empleando un reactor de “carrusel” (ver figura 4.7), que permite irradiar una serie de muestras de tal modo que se asegura que la radiación que llega a cada de ellas es la misma para todos los casos. Se trata de una gradilla giratoria accionada por un motor eléctrico con una serie de puestos donde se disponen los tubos de cuarzo con las muestras, situándose la lámpara de mercurio en el centro de la misma.

Figura 4.7

El oxígeno molecular en estado fundamental es un triplete, mientras que en estado excitado presenta dos estados singlete de baja energía, concretamente de 23 y 38 Kcal/mol, pudiendo actuar de desactivador de tripletes en las reacciones fotoquímicas tal como se ve en el esquema 4.3. De hecho, es un procedimiento habitual en las reacciones fotoquímicas desplazar el oxígeno del medio con un gas inerte para evitar posibles procesos de desactivación. No obstante, evaluar la influencia que éste puede tener en una fotorreacción aporta información valiosa sobre la presencia o no de tripletes en el proceso.

$$A^*(T_1) + O_2(T_0) \longrightarrow A(S_0) + O_2^*(S_1)$$

Esquema 4.3

El efecto del oxígeno sobre la aldimina **1e** había sido estudiado previamente por nuestro grupo de investigación.[1] En la tabla 4.1 se resumen los resultados que se obtuvieron al irradiar directamente (sin filtro) tres tubos de cuarzo que contenían una disolución de aldimina **1e** con diferentes concentraciones de oxígeno molecular[11] (desoxigenada, abierta al aire y saturada con oxígeno, respectivamente). En ella, $[\mathbf{1e}]_0$ es la cantidad de imina consumida en la muestra desoxigenada y $[\mathbf{1e}]_i$ es la cantidad de imina consumida para cada muestra.

Tabla 4.1 Desactivación por oxígeno molecular.[a]

Entrada	[oxígeno] (10^{-3} M)	[imina 1e][b] (10^{-3} M)	$[1e]_0/[1e]_i$
1	0	6.28	1
2	2.2	2.42	2.60
3	10.3	1.61	3.90

[a] concentración inicial de imina **1e**: $5.37 \cdot 10^{-2}$ M.
[b] cantidad de imina **1e** que se consume obtenida mediante ^{1}H RMN.

Se puede observar en la tabla cómo la presencia de oxígeno molecular dio lugar a la desactivación del proceso, lo que indicaría que la naturaleza del estado excitado involucrado en el fotoproceso es un triplete. Sin embargo, el oxígeno molecular es capaz de desactivar estados singlete, aunque en menor medida, por lo que este dato no era concluyente.

Por esta razón, se decidió estudiar el efecto de otros desactivadores, eligiéndose para tal fin el 1,3 pentadieno. Se trata de un desactivador específico de estados excitados triplete, a diferencia del oxígeno molecular.[10] Su energía de triplete es de 57.4 Kcal/mol, inferior a la la energía de triplete estimada para las iminas que es de 67.5 Kcal/mol,[12] por lo que resulta adecuado su empleo como desactivador en el proceso de fotorreducción de esta imina.

---

[11] Murov, S. L.; Carmichael, I.; Hug, G. L., *Handbook of Photochemistry*, 2ª ed., Marcel Dekker, Inc., New York (USA), 1993, cap. 12, p. 283.
[12] En el marco de los procesos de fotoacoplamiento de aldiminas sensibilizado por cetona (ver ref. 1) se calculó la energía de triplete de la imina **1e**.

Asimismo, teniendo en cuenta los resultados que se obtuvieron durante el estudio de los procesos de fotorreducción de aldiminas que se discutieron en el capitulo anterior, se incluyó en el presente estudio dos muestras con trietilamina (TEA). El objetivo era evaluar el efecto de TEA en la desactivación del proceso de fotorreducción y poder comparar con la desactivación del proceso cuando está ausente.

De esta forma, se dispusieron en cuatro tubos de cuarzo 20 mL de una disolución $7.35 \cdot 10^{-3}$ M de aldimina **1e** desoxigenada, a los cuales se adicionó en algunos casos TEA y/o 1,3-pentadieno tal como se detalla en la tabla 4.2. En ella, A_n representa la relación entre el área de pico de la imina **1e** sin reaccionar (A_i) y la correspondiente al patrón interno (A_p), lo que permite comparar los diferentes valores de A_i que se obtuvieron. Para cuantificar mediante CG/EM se utilizó como patrón interno una disolución de dodecano en isopropanol de concentración $8.78 \cdot 10^{-3}$ M.[13]

Tabla 4.2 Desactivación de tripletes por 1,3-pentadieno.[a]

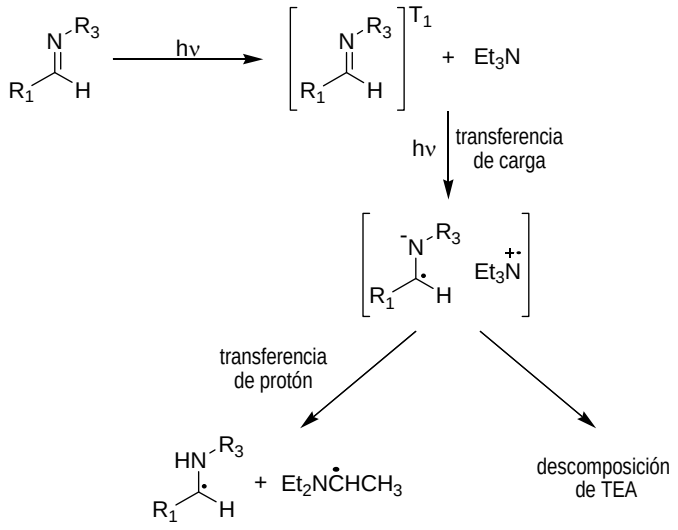
Entrada	TEA (equiv.)	1,3-pentadieno (equiv.)	A_n[b] (A_i/A_p)
1	0	0	0.81
2	0	5	2.02
3	15	0	0.45
4	15	5	1.58

[a] concentración inicial de imina **1e**: $7.35 \cdot 10^{-3}$ M.
[b] relación entre el área de pico de la imina **1e** sin reaccionar (A_i) y la correspondiente al patrón interno (A_p).

De nuevo, se observa la desactivación del estado excitado triplete de la imina por la presencia de un desactivador en exceso (1,3-pentadieno en este caso), observándose tanto para la fotorreducción directa como en presencia de TEA (ver tabla 4.2, entradas 2 y 4). Este resultado, unido al descrito con oxígeno molecular, demuestra que los procesos de fotoacoplamiento y fotorreducción de aldiminas involucran un estado excitado triplete de las mismas. Igualmente, la fotorreducción de aldiminas en presencia de TEA implica un estado triplete de la imina.

[13] Este compuesto presenta un pico con buena resolución cromatográfica y su tiempo de retención no interfiere con el de los compuestos a analizar.

Por otro lado, se observa que la cantidad de imina sin reaccionar es menor para la reacción en presencia de TEA (comparar en tabla 4.2, entradas 1 y 3 ó entradas 2 y 4). Esta observación se puede explicar asumiendo la existencia de otros procesos laterales distintos por parte de TEA. Dichos procesos pueden implicar una transferencia de carga de TEA a la imina en estado excitado, lo cual puede generar el radical cetilo (ver esquema 4.4) que evoluciona a las correspondientes monoaminas. En ausencia de TEA, es la propia amina formada en la fotorreducción la que daría lugar a este proceso y originaría su descomposición.

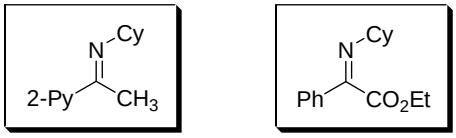


Esquema 4.4

Por tanto, excesos moderados de TEA evitan la fotodegradación de la amina secundaria generada fotoquímicamente, lo que se traduce en una mejora considerable en el rendimiento de la fotorreducción. El proceso que se ha descrito en el esquema anterior es más eficaz en el caso de aminas terciarias como TEA, por lo que en nuestras fotorreacciones se puede considerar que es ella la que lo sufre en mayor medida en lugar de nuestras aminas producto de reacción.

Finalmente, de estas pruebas de desactivación se deduce que la formación de la diamina o la monoamina dependen de la concentración de radicales cetilo en el medio, factor que depende a su vez de la concentración de imina de partida y de la eficacia en la formación de tripletes. Así, únicamente en la muestra concentrada y desoxigenada se detectó la diamina (junto con la amina), mientras que en los que había oxígeno presente o bien la concentración de imina era inferior (desactivación con 1,3-pentadieno) fue la amina el producto observado. La presencia de TEA provoca un ligero incremento en la concentración de radicales cetilo, lo que justificaría la pequeña proporción de 1,2-diaminas que se detecta en estas condiciones (ver tabla 3.6, p. 91).

A continuación, se amplió el estudio realizado para la aldimina 1e a la cetimina 1n y al iminoéster 1v (ver figura 4.8), para confirmar que, en general, el estado excitado implicado en los procesos de fotorreducción de iminas es de naturaleza triplete.



1n 1v

Figura 4.8

En primer lugar, se prepararon 6 tubos de cuarzo con 20 mL de una disolución de cetimina 1n en isopropanol seco, previamente desoxigenada por desplazamiento de argón durante 30 minutos. A cinco de estos tubos se añadió cantidades crecientes de 1,3-pentadieno (1-20 equiv.) y el sexto se dejó como blanco. Antes de desoxigenar, se dispusieron otros dos tubos de dicha disolución, uno de ellos se dejó al aire y el último se burbujeó con oxígeno molecular durante 30 minutos. Los ocho tubos preparados se colocaron en el reactor de “carrusel” y se irradiaron durante 7 horas empleando una lámpara de media presión de mercurio de 400 W de potencia y filtro pyrex. Posteriormente, se analizó cada uno de las muestras mediante CG/EM empleando dodecano como patrón interno.

En la tabla 4.3 se resumen los datos que se obtuvieron. En este caso, A_n representa la relación entre el área de pico de la amina **4n** formada (A_i) y la correspondiente al patrón interno (A_p), lo que permite comparar los diferentes valores de A_i que se obtuvieron.

Tabla 4.3 Desactivación de tripletes por oxígeno y 1,3-pentadieno.

Entrada[a]	Desactivador (D)	[D] (10^{-2} M)	A_n[c]
1	blanco	0	1.34
2	aire	0.22[b]	1.28
3	oxígeno	1.03[b]	0.33
4	1,3-pentadieno	1.11	1.04
5	1,3-pentadieno	3.33	0.83
6	1,3-pentadieno	5.55	0

[a] los tubos 7 y 8 no se incluyen dado que no se detectó la formación de amina **4n**.
[b] ver ref. 11.
[c] relación entre el área de pico de la amina **4n** formada (A_i) y la correspondiente al patrón interno (A_p).

Para ambos desactivadores (oxígeno molecular y 1,3-pentadieno) se observó un descenso acusado en la conversión química, que se corresponde con lo esperado para la desactivación de un estado excitado triplete de la imina. En el caso particular del 1,3-pentadieno, un exceso superior a 5 equivalentes provoca la desactivación total del proceso de fotorreducción, no detectándose en esos casos la formación de amina secundaria.

Análogamente, para el iminoéster **1v** se dispusieron en el carrusel seis tubos con 20 mL de una disolución de dicho compuesto en etanol. Una de las muestras fue el blanco, otra se dejó abierta al aire, en un tercer tubo se burbujeo oxígeno molecular, y cinco más con cantidades crecientes de 1,3-pentadieno (1-20 equiv.). De nuevo, se analizaron por CG/EM y dodecano como patrón interno cada una de las muestras. En la tabla 4.4 se resumen los resultados que se obtuvieron.

Tabla 4.4 Desactivación de tripletes por oxígeno y 1,3-pentadieno.

Desactivador (D)	[D] (10^{-2} M)	A_n[b] (A_i/A_p)
blanco	0	1.98
oxígeno	0.99[a]	1.89
1,3-pentadieno	16.7	0.07

[a] ver ref. 11.
[b] relación entre el área de pico de la amina **4n** formada (A_i) y la correspondiente al patrón interno (A_p).

Para este sustrato, a diferencia del anterior, no se produjo una desactivación muy acusada del estado excitado triplete por parte del oxígeno molecular, aunque sí se observó para el 1,3-pentadieno. A la vista de estos resultados no concluyentes, se decidió analizar los datos referidos a este último mediante una gráfica de Stern-Volmer. Este tipo de representación relaciona la eficacia de un fotoproceso con la concentración de un desactivador (1,3-pentadieno en nuestro caso). De acuerdo a las ecuaciones de Stern-Volmer (ver figura 4.9), cuando el estado implicado en el fotoproceso es un triplete, la representación de las eficiencias relativas de emisión (Φ_e) o reacción (Φ_r) en función de la concentración de desactivador D es una recta de pendiente $k_D\tau_A$ y ordenada en el origen 1, donde k_D es la constante de desactivación para este proceso y τ_A el tiempo de vida del triplete.

$$\frac{\Phi_e^0}{\Phi_e} = 1 + k_D\tau_A[\mathrm{D}]$$

$$\frac{\Phi_r^0}{\Phi_r} = 1 + k_D\tau_A[\mathrm{D}]$$

Figura 4.9 Ecuaciones de Stern-Volmer.[14]

De esta forma, se representaron los valores de A_0/A_n frente a la concentración de 1,3-pentadieno que se recogen en la tabla 4.5. El cociente A_0/A_n, donde A_0 es el valor del área de pico para la reacción en blanco, está relacionado con el cociente Φ_0/Φ_n, el cual es una

[14] Turro, N. J., *Modern Molecular Photochemistry*, University Science Books, Sausolito (USA), 1991, p. 247.

medida de la cantidad de producto que reacciona en presencia o ausencia de un desactivador D.

Tabla 4.5 Desactivación de tripletes por 1,3-pentadieno.

Entrada	Desactivador (D)	[D] (10^{-2} M)	A_n[a] (A_i/A_p)	A_0/A_n[b]
1	blanco	0	1.98	1.00
2	1,3-pentadieno	1.67	1.35	1.47
3	1,3-pentadieno	5.01	0.23	8.61
4	1,3-pentadieno	8.35	0.15	13.2
5	1,3-pentadieno	16.7	0.07	29.5
6	1,3-pentadieno	33.4	0.04	50.7

[a] relación entre el área de pico de la amina 4n formada (A_i) y la correspondiente al patrón interno (A_p).
[b] A_0 es el área de pico para la reacción blanco.

Como se ve en la figura 4.10, se obtuvo una recta de pendiente 1.54 y ordenada en el orígen 0.71, lo cual está de acuerdo con lo esperado para el caso en que especies excitadas triplete estén involucradas en el fotoproceso.

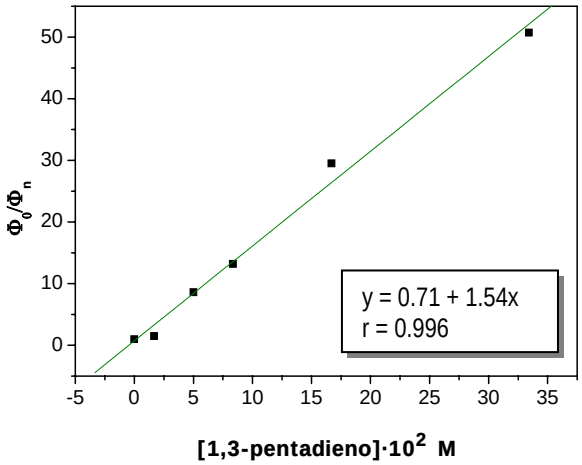


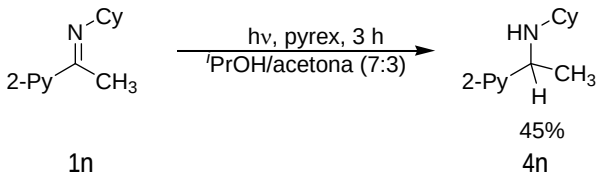
Figura 4.10

4.2.3. Sensibilización de tripletes. Estimación de la energía de triplete de las iminas

Los experimentos de desactivación expuestos en el apartado anterior revelaron que las reacciones de fotoacoplamiento y fotorreducción involucran un estado triplete de las iminas. Por otro lado, experimentalmente se demostró que el fotoacoplamiento de aldiminas se produce en presencia de sensibilizadores de triplete clásicos como es la acetona o, como se ha descrito en el capítulo 2 de la presente memoria, utilizando sales de zinc.[15] Por el contrario, la fotorreducción de iminas a aminas secundarias se ha descrito como un proceso que tiene lugar directamente en presencia de un disolvente dador de hidrógeno. Este hecho parece contradecir la afirmación anterior de que el triplete de la imina es el responsable de que la fotorreducción tenga lugar. Sin embargo, hay que considerar que para las aldiminas ha sido necesario modular las condiciones de reacción, entre ellas la sensibilización, con el objeto de obtener las correspondientes aminas secundarias.[16]

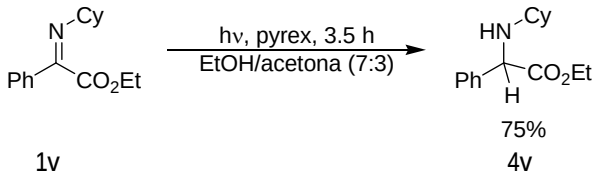
En relación a las cetiminas, se irradió en condiciones de sensibilización el compuesto 1n, así como el iminoéster 1v. Para el primero de ellos, se preparó una disolución en una mezcla desoxigenada de isopropanol/acetona 70:30 (vol.) en un reactor de inmersión y se irradió con una lámpara Hanovia de 450 W de potencia a través de filtro pyrex (ver esquema 4.5). Pasadas 3 horas, se comprobó el consumo total de imina de partida por CG/EM. El análisis posterior del crudo de reacción que se obtuvo tras evaporar disolventes confirmó la formación de la amina 4n, pero junto a una gran cantidad del correspondiente diol de la acetona. A pesar de que la fotorreducción se produce, la acetona no resulta ser un sensibilizador adecuado puesto que reacciona más eficazmente que la imina. Se debe considerar que a 290 nm la imina 1n absorbe todavía radiación, al igual que la acetona, lo que puede explicar porqué no se produce la reacción tan limpiamente como en el caso del fotoacoplamiento de aldiminas.

[15] En el apartado siguiente se discute el papel de las sales de zinc como fotosensibilizadores eficaces del fotoproceso.
[16] Ver apartado 3.2, p. 80 de la presente memoria.



Esquema 4.5

Por el contrario, tal como se describió en el capítulo 3 de esta memoria, cuando el iminoéster 1v se irradió en las mismas condiciones descritas para la cetimina 1n, a excepción del disolvente alcohólico que se empleó etanol, se obtuvo el aminoéster 4v sin que se detectaran otros productos (ver esquema 4.6). Este compuesto, a diferencia de la imina 1n, no absorbe a longitudes de onda superiores a 290 nm, por lo que la acetona se comporta como un sensibilizador eficaz de triplete. De hecho, los mejores resultados se obtuvieron en estas condiciones de irradiación sensibilizada.[17]



Esquema 4.6

Teniendo en cuenta estos resultados, se decidió ampliar el estudio a otros sensibilizadores de diferente energía de triplete en el rango de 59 a 80 Kcal/mol,[18] lo que permitió acotar la energía de triplete para la cetimina 1n y el iminoéster 1v y confrontar este resultado con el valor teórico (67.5 Kcal/mol) calculado con anterioridad por nuestro grupo.[19]

Así, a partir de una disolución en isopropanol seco de imina 1n previamente desoxigenada durante media hora, se prepararon 6 tubos de cuarzo con 20 mL de dicha disolución cada uno, a los que se adicionó 10 equivalentes de acetona, acetofenona,

[17] Ver tabla 3.10, p. 105 de la presente memoria.

[18] Murov, S. L.; Carmichael, I.; Hug, G. L., *Handbook of Photochemistry*, 2ª ed., Marcel Dekker, Inc., New York (USA), 1993, p. 54.

benzofenona, bifenilo y 2-acetilnaftaleno, respectivamente, los cuales se dispusieron en el reactor de "carrusel". Puesto que la imina absorbe por encima de 290 nm (corte filtro pyrex), se decidió irradiar empleando una disolución de 650 g/L de $NaBr \cdot 2H_2O$ y 3 g/L de $Pb(NO_3)_2$ como sistema filtrante[20] (λ > 330 nm, el valor de la transmitancia T > 60%) para asegurarnos que únicamente absorben los sensibilizadores. Tras 2 horas de irradiación se analizaron cada una de las muestras por CG/EM y se verificó la formación o no de amina secundaria. De forma similar se procedió para el iminoéster **1v**, aunque en este caso se irradió empleando filtro pyrex dado que este compuesto no absorbe a λ > 290 nm. En la tabla 4.6 se recogen los datos de ambas pruebas dado que fueron muy similares.

Tabla 4.6 Estimación de la energía de triplete para cetiminas.

Entrada	Sensibilizador	E_T (Kcal/mol)[a]	Amina 4n	Amina 4v
1	blanco	----	no	no
2	acetona	79.2	sí	sí
3	acetofenona	74.6	sí	sí
4	benzofenona	68.6	sí [b]	sí
5	bifenilo	65.7	no	no
6	2-acetilnaftaleno	59.5	no	no

[a] ver p. 54 en la ref. 10.
[b] se obtuvo la amina **4n** pura por columna de intercambio iónico, 40%.

Por tanto, a la vista de estos resultados obtenidos para ambas cetiminas, junto con el valor previamente estimado en nuestro grupo para la aldimina **1e**, se puede afirmar que la E_T de las iminas se encuentra en el rango de 65.5 a 68.6 Kcal/mol.[21] Como ya se ha dicho, el valor teórico estimado para la energía de triplete de una imina en 67.5 Kcal/mol, lo que está de acuerdo con los resultados experimentales mostrados.

[19] Estos estudios teóricos se realizaron empleando métodos semiempíricos de tipo AM1 y suponiendo la participación de un estado excitado triplete para las iminas. Ver ref. 1 en este capítulo.
[20] Gould, I. R., *Handbook of Organic Photochemistry*, Ed: Scaiano, J. C, CRC Press Inc., Boca Raton (USA), 1989, Vol. 1, p. 48.
[21] En un trabajo anterior se había estimado de forma análoga la energía de triplete de la aldimina **1e** en el rango de 65.5 a 68.6 Kcal/mol. Ver ref. 1 en este capítulo.

En definitiva, las distintas puebas de activación-desactivación realizadas para los diferentes sustratos que se han comentado a lo largo de este apartado, han confirmado que el estado excitado triplete de las iminas es el responsable en los procesos tanto de fotoacoplamiento como de fotorreducción de iminas. En el caso particular de las aldiminas, la concentración de especies excitadas es fundamental, de tal forma que cuando ésta es baja (irradiación directa) el producto que se observa es la correspondiente amina secundaria, mientras que si es alta (irradiación sensibilizada) se obtienen las 1,2-diaminas vecinales producto del acoplamiento entre radicales. Para las cetiminas, es posible llevar a cabo la fotorreducción sensibilizada de las mismas. No obstante, esta posibilidad requiere un estudio más profundo sobre cuales son los mejores sensibilizadores y condiciones de reacción.

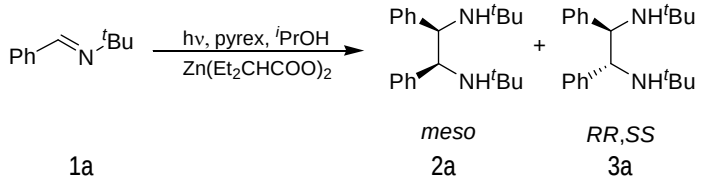
4.2.4. Las sales de zinc: fotosensibilizadores eficaces del acoplamiento fotorreductor de aldiminas

Los resultados experimentales descritos en el capítulo 2 mostraron que el acoplamiento fotorreductor de aldiminas se produce en presencia de sales de zinc. Con el objeto de verificar que la sal metálica de zinc es un fotosensibilizador eficaz de tripletes en los procesos de fotoacoplamiento, al igual que la acetona, se realizaron pruebas de desactivación con el oxígeno molecular y el 1,3-pentadieno.

En primer lugar, se preparó una disolución de imina **1a** y $Zn(Et_2CHCOO)_2$ (0.2 equiv.) en isopropanol seco, la cual se irradió empleando una lámpara de media presión de mercurio de 400 W y filtro pyrex en un reactor de inmersión abierto al aire[22] durante 1.5 horas (ver esquema 4.7).[23]

[22] La concentración de oxígeno molecular en isopropanol es de $2.2 \cdot 10^{-3}$ M a 0.21 atm. de O_2. Ver ref. 11 en este capítulo.

[23] 100% de conversión en atmósfera de argón siendo el resto de condiciones las mismas que se han descrito para el acoplamiento fotorreductor de aldiminas en presencia de metales. Ver tabla 2.9, p. 61 de la presente memoria.



Esquema 4.7

A continuación, se extrajo una alícuota y se analizó mediante resonancia magnética nuclear de protón, obteniéndose un valor de conversión del 33% (ver tabla 4.7). Este resultado muestra una desactivación del proceso de fotoacoplamiento debido a la presencia de oxígeno molecular. La prueba se realizó empleando filtro pyrex, por lo que en principio la única especie que absorbe en esas condiciones es la sal de zinc, que actúa de sensibilizador del proceso transfiriendo su energía a la imina en estado fundamental.

Tabla 4.7 Influencia del oxígeno molecular.

Entrada	[oxígeno] (10^{-3} M)[a]	Conversión (%)
1	0	100
2	2.2	33

[a] ver ref. 11.

A diferencia de lo observado en las pruebas de desactivación de tripletes para la aldimina 1e, el producto principal del fotoproceso, en estas condiciones, fueron las 1,2-diaminas. Por tanto, incluso en presencia de oxígeno molecular, el acoplamiento de radicales es eficaz debido a la presencia de la sal de zinc como sensibilizador. Este hecho refuerza la afirmación anterior de los procesos de fotorreducción transcurren a través de un radical, el cual se acopla cuando está en concentración suficiente (irradiación sensibilizada) o prefiere capturar un segundo protón y dar lugar a las monoaminas si está diluído (irradiación directa).

Para confirmar que la sal de zinc es un fotosensibilizador de transferencia de energía, se decidió realizar una prueba similar a la anterior pero empleando 1,3-pentadieno. Se trata de un desactivador específico de procesos de transferencia de energía, a diferencia del oxígeno molecular, cuyo mecanismo de desactivación no está tan claro.[10] Como ya se ha dicho, su

energía de triplete es de 57.4 Kcal/mol, inferior a la la energía de triplete estimada para las iminas que es de 67.5 Kcal/mol.

Con esta idea, se preparó una disolución de imina **1a** y $Zn(Et_2CHCOO)_2$ (0.2 equiv.) en isopropanol seco y se dispuso en sendos tubos de cuarzo (aprox. 20 mL), en uno de los cuales se adicionó 1,3-pentadieno en exceso (7 equiv.). A continuación, cada uno de los tubos se desoxigenó durante 20 minutos y se irradiaron con una lámpara de media presión de mercurio de 400 W de potencia y filtro pyrex durante una hora. El análisis de las muestras mediante resonancia magnética nuclear de protón mostró que en presencia de 1,3-pentadieno no se produjo reacción de fotoacoplamiento, mientras que para la muestra blanco se verificó una conversión química del 37%.

Los resultados experimentales que se mostraron en el capítulo 2 de esta memoria, así como las pruebas de desactivación realizadas que se han comentado anteriormente indican que la sal de zinc, $Zn(Et_2CHCOO)_2$, actúa como fotosensibilizador del proceso por transferencia de energía al igual que la acetona. En la bibliografía aparecen ejemplos donde se demuestra la participación de compuestos similares en procesos de transferencia de energía.[24] Complejos quelatos derivados de 1,3-dicetonas (acac y hfac) de Ni (II), Mg (II) o lantánidos (ML_3), entre otros, están involucrados en procesos de desactivación de estados excitados triplete de compuestos orgánicos con distintas energías de triplete (rango 52-74 Kcal/mol). Generalmente, esta desactivación se produce mediante transferencia de energía, localizándose el triplete en estos complejos quelato bien en el ligando, o sobre el centro metálico en orbitales de tipo dd o ff.

Las sales de zinc que se han empleado con éxito en la reacción de fotoacoplamiento de aldiminas son, a diferencia de estos complejos quelatos, sensibilizadores eficaces. No se debe olvidar que tanto la desactivación como la activación son procesos relacionados y que un sustrato sea desactivador o sensibilizador de tripletes depende de la energía de triplete del sustrato al cual se enfrente. Las características fotofísicas de este tipo de compuestos metálicos no se encuentran descritas en la bibliografía. No obstante, se ha comprobado que, por ejemplo, el $Zn(Et_2CHCOO)_2$ absorbe en una región donde la imina no lo hace (ver figura 4.11), siendo ésta una de las características típicas de un sensibilizador.

---

[24] Marciniak, B.; Hug, G. L., *Coord. Chem. Rev.*, 1997, *159*, 55.

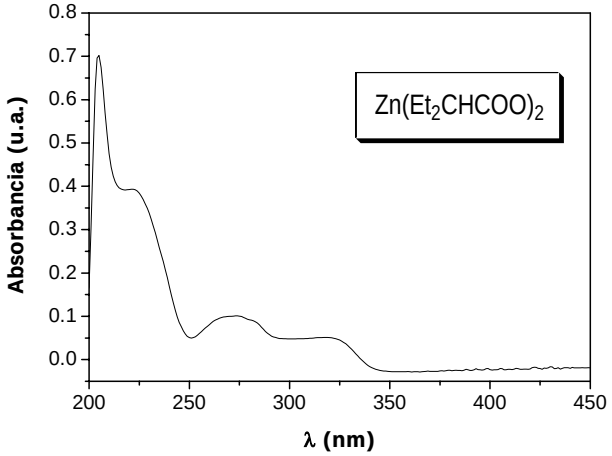


Figura 4.11

En relación al valor de su energía de triplete, si se consideran los resultados experimentales descritos en el capítulo 2, así como los experimentos de desactivación anteriores, éste debe ser notablemente superior al estimado para las aldiminas (67.5 Kcal/mol) para que tenga lugar un intercambio de energía exotérmico.

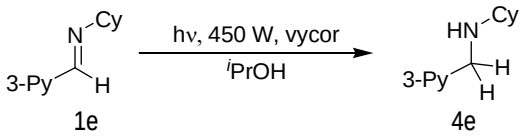
Asimismo, el hecho de que las piridinocarboxaldiminas no reaccionen cuando se emplean sales de zinc como fotosensibilizadores (ver tabla 2.9, p. 61) da una pista sobre la situación del triplete en la misma, el cual parece que se localiza en los ligandos y no sobre el centro metálico. Probablemente, las iminas heterocíclicas se coordinan al centro metálico a través del nitrógeno básico del anillo de piridina desplazando de la esfera de coordinación al dietilacetato (ligando más lábil).

En resumen, todas estas observaciones demuestran que las sales de zinc, al igual que la acetona, son fotosensibilizadores eficaces por transferencia de energía. De los datos experimentales se deduce que su energía de triplete (E_T) es superior a 67.5 Kcal/mol (E_T estimada para las iminas), así como que posiblemente el triplete esté localizado en los ligandos.

4.3. EVOLUCIÓN DE LOS FOTOPRODUCTOS

En el capítulo precedente se discutió la fotorreactividad de diferentes aldiminas. En él se vio cómo al prolongar las irradiaciones hasta consumo total de aldimina de partida no se lograba aislar la correspondiente amina secundaria (ver apartado 3.2, p. 80). En este sentido, se monitorizó la reacción mediante cromatografía de gases con el objetivo de estudiar la evolución de cada uno de los productos implicados en el proceso, es decir, la imina que va reaccionando en presencia de la luz y la amina secundaria que se forma.

Como ya se apuntó en el capítulo anterior, fue la reacción de fotorreducción del compuesto **1e** la elegida para este estudio. De esta forma, se irradió una disolución $7.3 \cdot 10^{-3}$ M (0.73 mmol en 100 mL) de la citada imina en isopropanol seco, utilizandose vidrio vycor para filtrar la radiación (ver esquema 4.8), es decir, en las condiciones descritas para la fotorreducción directa de aldiminas.



Esquema 4.8

Cada 30 minutos se extrajo una alícuota (≈ 0.5 mL) a través de una jeringuilla conectada al reactor mediante una unión de teflón con el fin de mantener la irradiación en todo momento. Posteriormente, cada una de estas muestras se analizó mediante cromatografía de gases. Para cuantificar, se utilizó como patrón interno una disolución de dodecano en isopropanol de concentración $8.78 \cdot 10^{-3}$ M. La irradiación se mantuvo hasta que no se detectó imina **1e** mediante CG/EM. En la tabla 4.8 se recogen los resultados obtenidos referidos a la cantidad de imina de partida y de amina secundaria para cada valor de tiempo considerado, así como la suma de ambas.

Tabla 4.8 Evolución de los fotoproductos con el tiempo.

Entrada	Tiempo (min)	mmol 1e	mmol 4e	Total (1e + 4e) (mmol)
1	0	0.734	0	0.734
2	30	0.590	0.054	0.644
3	60	0.421	0.108	0.529
4	90	0.243	0.199	0.442
5	120	0.057	0.218	0.275
6	150	0.027	0.198	0.225
7	180	0.005	0.100	0.105
8	210	0	0.031	0.031

Los valores recogidos en la columna final dan una idea de la cantidad total de productos (imina y amina) que hay en el medio durante la irradiación. Se pone de manifiesto que a medida que avanza la irradiación hay un notable descenso de la cantidad global de imina y amina, lo que parece indicar la existencia de otros procesos reactivos que compiten con la reacción de fotorreducción y que involucran a la amina generada fotoquímicamente. En la gráfica de la figura 4.12, donde se representa la evolución de la amina 4e con el tiempo, se observa la existencia de un punto de inflexión a las 2 horas de irradiación. Hasta ese momento, la cantidad de amina 4e va aumentando paulatinamente (trazo en azúl), siendo la conversión referida a la cantidad de imina inicial del orden del 90%. A partir de ese punto, se observa como la cantidad de amina disminuye (trazo en naranja) hasta prácticamente desaparecer.

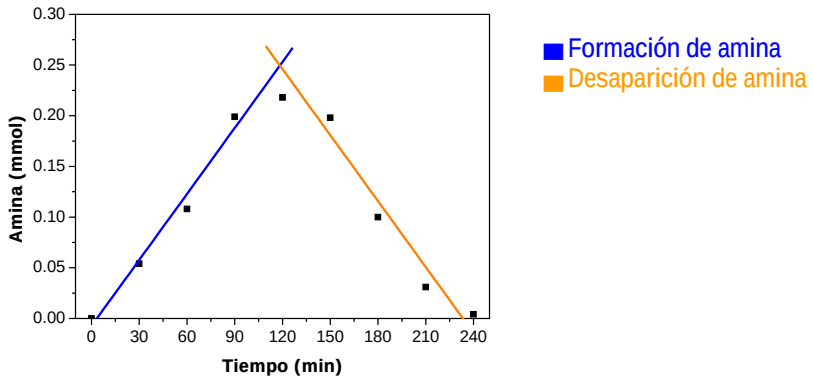


Figura 4.12

Estas reacciones laterales que se producen son fundamentalmente procesos de polimerización, puesto que no se lograron detectar otros subproductos ni en los espectros de resonancia magnética nuclear, ni mediante cromatografía de gases. Además, macroscópicamente se confirma la formación de un sólido blanco insoluble en éter, especialmente abundante si se prolonga el tiempo de irradiación.

Por esta razón, la irradiación directa de iminas en los casos que no fue posible filtrar la radiación con vidrio pyrex, no se llevaron hasta consumo total de imina de partida. Para dichos sustratos, la irradiación se siguió por CG/EM, deteniéndose a valores de conversión de imina inicial en torno al 90%. Como se observa en la figura 4.13, este valor de conversión coincide con el punto de inflexión en la evolución de la amina secundaria presente en el medio.

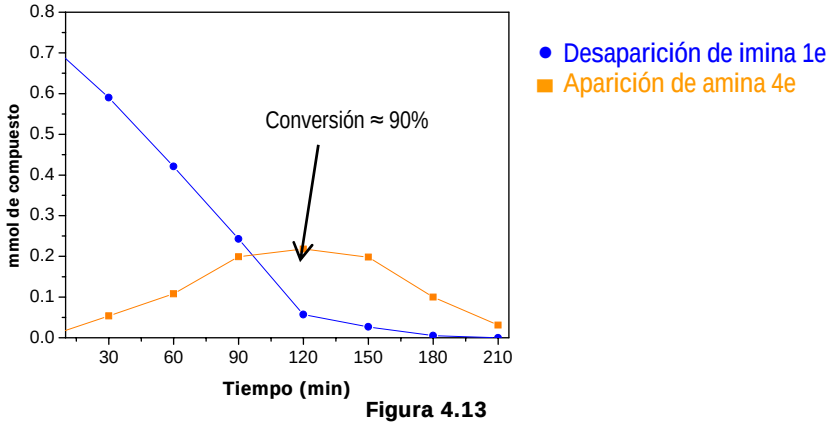


Figura 4.13

En el apartado 3.2.3 de esta memoria se comentó como la adición de TEA frenaba el proceso de fotodegradación que sufren las aminas secundarias que se originan en la fotorreducción consecuencia de un proceso de transferencia de carga (ver esquema 3.12, p. 90). Este hecho se puede explicar asumiendo que, en estas condiciones, es TEA, amina terciaria presente en mayor concentración, la que sufre en mayor medida este proceso.

4.4. FOTÓLISIS DE DESTELLO[25]

De los experimentos de desactivación-sensilización se dedujo que especies triplete de las iminas eran responsables de los procesos de fotoacoplamiento y fotorreducción, así como que éste evoluciona capturando un hidrógeno del disolvente y formando una especie radical cetilo. Dado que apenas existen estudios sobre la fotofísica de las iminas, a nuestro interés particular por detectar los transitorios postulados en nuestras reacciones de fotorreducción (triplete y radical cetilo) se une el interés general por conocer la fotofísica de estos compuestos.

En este sentido, la fotólisis de destello es, actualmente, una de las técnicas más útiles para el análisis de especies transitorias generadas por acción de la radiación y permite obtener valiosa información mecanística en procesos fotoquímicos.

4.4.1. Descripción de la técnica

La fotólisis de destello presenta cierta analogía con la espectroscopía UV-VIS mucho más conocida. A diferencia de esta última, la muestra en este tipo de experimentos se irradia dos veces. Primero se excita la muestra con el denominado *haz excitador* de duración muy corta (pulso láser) y, posteriormente, con un *haz analizador* equivalente al de la espectroscopía UV-VIS. De esta forma, los espectros de absorción registrados corresponden a las especies excitadas formadas o a especies formadas a partir de ellas.

Es importante que la desactivación tenga lugar en una escala de tiempo mucho mayor que la duración del pulso del *haz excitador* ya que, de lo contrario, la concentración de estados excitados crece y se desactiva simultáneamente durante el pulso excitador. En este aspecto, la fuente de luz pulsada (un láser) es fundamental puesto que los pulsos de luz (destello) son muy cortos, del orden del micro al nanosegundo en función del láser. Así, hay diversos tipos de fotólisis de destello según su grado de resolución temporal.

[25] Parte de este estudio se realizó durante una estancia breve de cinco semanas en el laboratorio del Profesor Hermenegildo García en el Instituto de Tecnología Química UPV-CSIC en Valencia.

En los estudios de absorción el *haz analizador* pasa a través de una ranura y solapa con el *haz de excitación* en los primeros milímetros de la cubeta. La luz transmitida es focalizada en la ranura de entrada de un monocromador (se selecciona una determinada λ), para finalmente ser detectada con un fotomultiplicador. La señal generada es captada en un osciloscopio digital y transferida a un ordenador para su análisis y posterior tratamiento de datos (ver figura 4.14). Habitualmente, para mejorar la relación señal/ruido se acumulan varios ciclos.

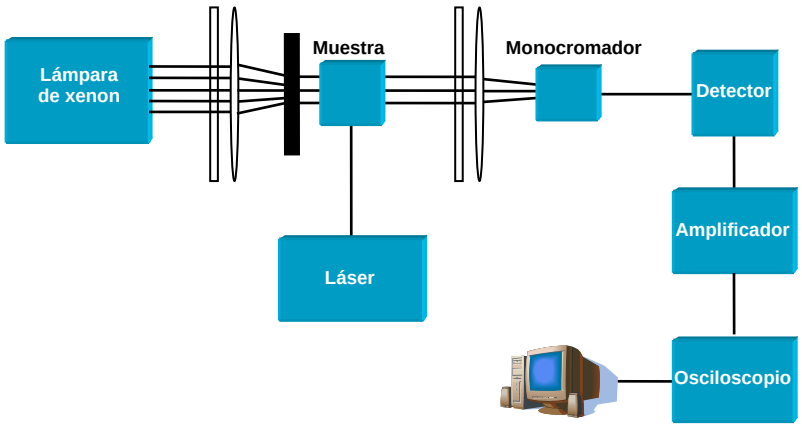


Figura 4.14 Esquema de un equipo de fotólisis de destello.

Gracias a esta técnica, se obtiene tanto información cinética, si se evalúa la evolución temporal de dichos espectros a una longitud de onda determinada, como datos cualitativos, si se analiza la forma de las bandas de absorción. De esta manera, es posible la detección y posterior caracterización de intermedios implicados en reacciones fotoquímicas.

En el primer caso, se obtiene la curva de decaimiento exponencial, que si se trata de una única especie transitoria con procesos de desactivación simples, como colisiones con el disolvente o desactivación no radiante, ésta se ajusta a una curva monoexponencial de acuerdo a la ecuación siguiente:

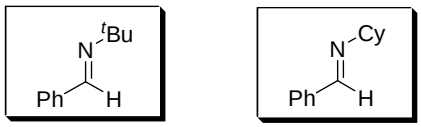
$$\Delta(D.O.) = A\exp(-K_D \cdot t)$$

donde $\Delta(D.O.)$ es el incremento en la densidad óptica de la muestra, A es el factor preexponencial, t es el tiempo y K_D la constante de desaparición del transitorio. Ésta última se puede expresar también como $K_D = 1/\tau$, donde τ es el tiempo de vida de la especie transitoria.

Para obtener información espectral es necesario realizar medidas a diferentes longitudes de onda. El espectro de absorción del transitorio se construye punto a punto a partir de las curvas de decaimiento exponencial para varios tiempos, iguales para cada espectro.

4.4.2. Fotólisis directa de iminas

Este estudio se realizó fundamentalmente para la aldimina **1b** y puntualmente con la imina **1a** (ver figura 4.15). En general, los disolventes que se emplearon fueron acetonitrilo y hexano de máxima pureza (calidad HPLC). Asimismo, teniendo en cuenta el espectro UV-VIS de la imina **1b** (ver figura 2.6, p. 42) se decidió emplear un láser de excímero de Xe/Cl de 308 nm de longitud de onda.



1a **1b**

Figura 4.15

En la figura 4.16 se recoge el espectro de absorción de transitorios registrado para una muestra de imina **1b** en acetonitrilo.[26] La señal obtenida se caracterizó por su moderada intensidad y por una relación señal/ruido importante, que mejora al aumentar el número de repeticiones (10 pulsos). Estas medidas se realizaron para otros disolventes como THF o hexano, no observándose diferencias sustanciales en la señal registrada en relación a la detectada en acetonitrilo.

[26] La absorbancia de las muestras a la longitud de onda del láser (308 nm) debe estar entre 0.5 y 1.

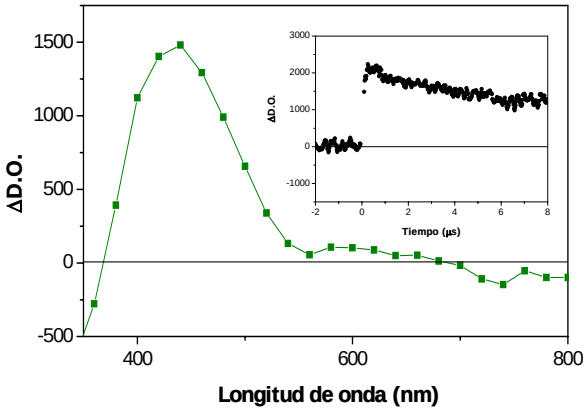


Figura 4.16 Espectro del transitorio en acetonitrilo. La gráfica insertada muestra la desactivación del transitorio.

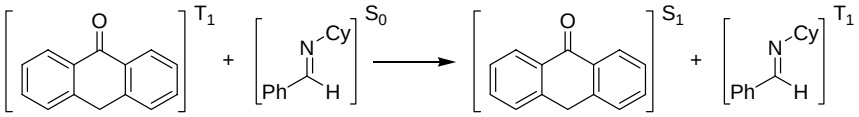
A continuación, y con el objeto de averiguar la naturaleza de las señales registradas, se analizó la influencia que sobre ella ejercía la presencia oxígeno molecular, el cual es capaz de interaccionar con estados triplete y desactivarlos. Se analizaron muestras de imina en diferentes disolventes y con distintas concentraciones de oxígeno (al aire y saturadas de oxígeno),[11] no detectándose en ninguna de ellas una desactivación clara de la señal registrada, a excepción de cuando se burbujea oxígeno molecular, hecho que inequívocamente demostraría la naturaleza triplete de la especie transitoria. El comportamiento observado se corresponde más bien al de una especie radicalaria, aunque no justificaría la desactivación moderada registrada en las muestras saturadas con oxígeno.

4.4.3. Pruebas de sensibilización

Dado que las señales propias del compuesto no dieron lugar a resultados concluyentes, se creyó adecuado estudiar cómo influye la imina estudiada sobre una señal conocida y caracterizada. En concreto, se estudió su influencia en la señal del triplete de la xantona, del antraceno y del 2,4,6-trifenilpirilio. Como se verá a continuación, se trata de experimentos

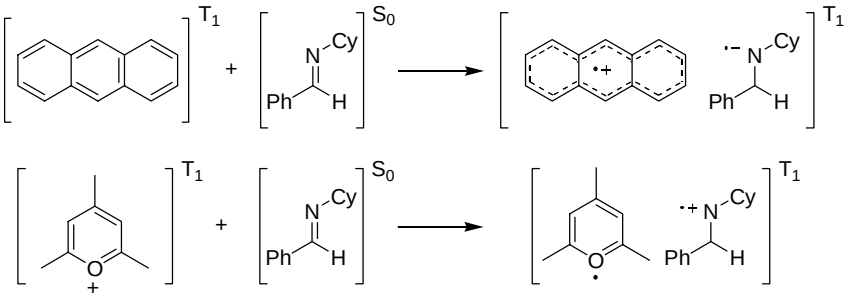
que permitieron detectar indirectamente la formación de tripletes de la imina mediante procesos de transferencia fotoinducida.

El triplete de la xantona se desactiva en presencia de especies capaces de generar tripletes mediante procesos de transferencia de energía desde dicho estado excitado a la molécula objeto de estudio, y donde se conserva el *spin* total (ver esquema 4.9).



Esquema 4.9

Por su parte, el triplete del antraceno y del 2,4,6-trifenilpirilio (TP^+) se desactiva mediante procesos de transferencia electrónica a través del triplete de las especies involucradas en él, dando lugar, respectivamente, al radical anión y radical catión de la imina tal como se describe en el esquema 4.10.



Esquema 4.10

Para los tres compuestos señalados, la adición de cantidades crecientes de imina **1b** a una muestra de éstos en acetonitrilo provocó la desactivación de la señal característica del triplete de cada uno de ellos. Como ejemplo de este comportamiento, en la figura 4.17 se muestra la desactivación de la señal característica del triplete de la xantona a 610 nm.

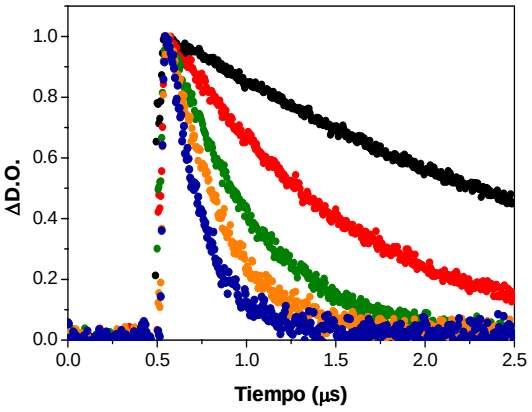


Figura 4.17 Perfil temporal de la señal de xantona a 610 nm para cantidades crecientes de imina, de 0 mM (negro) a 1.02 mM (azul).

De cada una de las curvas de decaimiento se obtuvo el valor de la constante de velocidad K_D (ajuste monoexponencial). La representación de estos valores con la concentración de imina fue una recta (ver figura 4.18), de cuya pendiente se obtuvo la constante de desactivación K_d, cuyo valor es $5.5 \cdot 10^9$ $M^{-1}s^{-1}$.

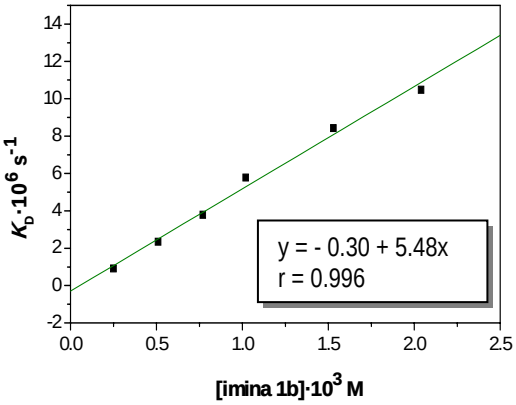


Figura 4.18

A pesar de que no se logró encontrar nuevas señales correspondientes al triplete de la imina, este experimento confirmó la formación eficaz del triplete de la imina estudiada

mediante un proceso de sensibilización por transferencia de energía, al igual que sucede en el fotoacoplamiento sensibilizado de aldiminas. Que la absorción UV-VIS de este triplete sea muy débil, o bien, que la desactivación de este transitorio tenga lugar más rápidamente que el de la xantona, por lo que no es posible detectarlo, son posibles razones por las que no se observaron las señales del triplete de la imina.

Igualmente, para el antraceno y el 2,4,6-trifenilpirilio se confirmó la formación del triplete de la imina. Para éste último, sí se registró una nueva señal correspondiente al radical catión de la imina generado por transferencia electrónica fotoinducida desde el TP^+ (ver figura 4.19). Los experimentos se realizaron a 355 nm (láser Nd/YAG), de tal forma que únicamente se excita en TP^+ y en ningún caso la imina que se adiciona.

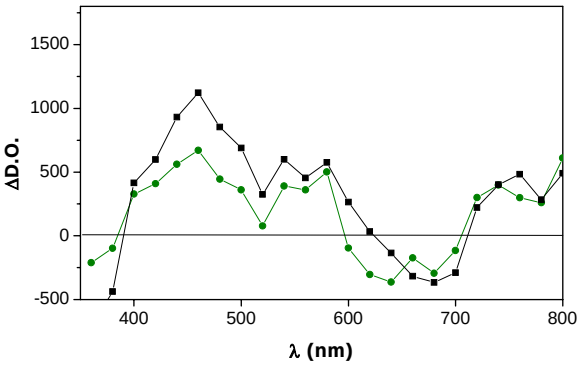


Figura 4.19 Espectro transitorio a 1 μs (■) y 4 μs (•) del $TP^{\cdot}$ (banda 550 nm) y el radical catión de la imina **1b** (banda 440 nm) después de excitar mediante pulso láser a 355 nm.

En definitiva, la desactivación observada para los tres ejemplos estudiados demuestra indirectamente la formación del triplete de la imina, puesto que el mecanismo de desactivación, bien por transferencia de energía (xantona) o por transferencia electrónica (antraceno y 2,4,6-trifenilpirilio) tiene lugar a través de un estado excitado triplete de todas las especies involucradas.

4.4.4. Estimación del valor de Φ_{cis}

El rendimiento cuántico de cruce intersistemas, $\Phi_{cis,}$ se define como la relación de moléculas en estado excitado singlete (S_1) que pasan al estado excitado triplete (T_1). La técnica de fotólisis de destello permite estimar el valor de Φ_{cis} de un sustrato por comparación con una molécula de Φ_{cis} conocido.

En nuestro estudio por fotólisis de destello, se calculó el valor de Φ_{cis} para la aldimina **1b**. Se utilizó la xantona como molécula patrón (Φ_{cis} = 0.75) y se comparó la cantidad de imina y de naftaleno necesarias para desactivar la señal de xantona (igual cantidad en ambos casos). Las medidas se realizaron con un láser de Nd/YAG a 355 nm (3er armónico). De esta forma, se obtuvo un valor de Φ_{cis} para la imina **1b** de 0.35, el cual sea probablemente más alto de lo esperado. Este valor, no obstante, se acerca al estimado mediante esta misma técnica para la *trans-N*-(difenilmetilen)-2-fenil-ciclopropanamina y la imina de la benzofenona, 0.15 y 0.05 respectivamente.[27] En cualquier caso, los valores que se han obtenido en todos los ejemplos estudiados son muy bajos en relación a los que presentan los compuestos carbonílicos, y justificaría la menor reactividad del triplete de las iminas en procesos de irradiación directa citada anteriormente.

4.4.5. Otras pruebas adicionales

Las pruebas realizadas con xantona, antraceno como dador de electrones y 2,4,6-trifenilpirilio como aceptor de electrones muestran que el triplete de estas especies se desactiva en presencia de cantidades crecientes de imina demostrando, por tanto, la formación de los tripletes de la aldimina **1b**. Sin embargo, en los experimentos realizados en presencia de oxigeno no se observa una desactivación eficaz del triplete de la imina. No obstante, ya se comentó que en la sensibilización con xantona no se detectó la señal del triplete generado, apuntando como posible razón que el tiempo de vida del triplete fuera muy corto.

[27] Alberto Soldevilla, Tesis Doctoral, Universidad de La Rioja, abril 2004.

Para explicar todas estas observaciones se propone que la excitación mediante pulso láser de la imina genera el triplete de ésta, el cual rápidamente evoluciona por captura de hidrógeno a la especie radical cetilo, siendo la señal de este compuesto la que realmente se registra en la fotólisis directa. El tiempo de vida del triplete sería del orden de los nanosegundos, razón por la cual el equipo no es capaz de detectarlo.

Cabría preguntarse de dónde toma el triplete de la imina el hidrógeno, si del disolvente o de la propia imina. En este sentido, el acetonitrilo o el hexano son disolventes que no se caracterizan por ser buenos dadores de hidrógeno, aunque pudieran cederlo. Por su parte, la imina estudiada posee un hidrógeno en la posición axial del ciclohexilo que pudiera ser capturado por la propia imina. Para aclarar este punto se decidió estudiar la fotólisis de la aldimina 1b en un disolvente sin hidrógenos junto con la fotólisis de la aldimina 1a, la cual carece de hidrógenos susceptibles de ser capturados por el triplete de la imina.

Así, la fotólisis directa de la imina 1b en perfluorodecalina, disolvente que no tiene ningún hidrógeno en su estructura, dio lugar a la misma señal a 450 nm registrada en otros disolventes como hexano, descartándose, por tanto, al disolvente como dador de hidrógeno.

Para confirmar que la propia imina 1b cedía el hidrógeno, se realizó la fotólisis en hexano de la imina 1a (NR_3 = N^{t}Bu), la cual no tiene sustituyentes capaces de ceder un hidrógeno. Tal como se esperaba, no se obtuvo señal para este compuesto, corroborando que la imina era la fuente de hidrógeno. Finalmente, se estudió como afectaba la concentración de imina 1b a la intensidad de la señal. Se obtuvo una relación lineal de la intensidad con la concentración, lo que indicó que la captura de hidrógeno es un proceso intramolecular.

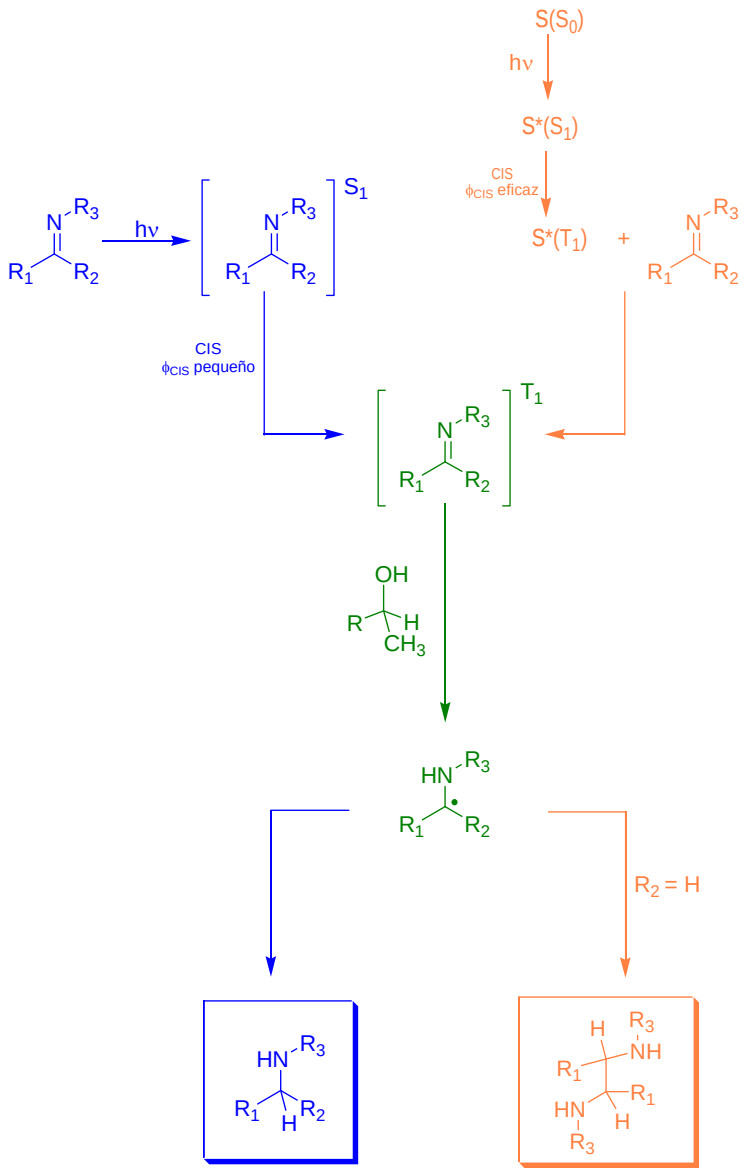
Por tanto, teniendo en cuenta estos estudios se podría postular la existencia de especies tripletes para las iminas. Aislarlas parece más complicado puesto que su tiempo de vida sería del orden de los nanosegundos. Este valor de tiempo de vida tan corto explicaría la baja influencia del oxígeno en la desactivación del triplete, ya que se sabe que tripletes con tiempos de vida menores de 100 ns no están significativamente afectados por el oxígeno.

4.5. PROPUESTA MECANÍSTICA

Teniendo en cuenta los diferentes estudios y pruebas que se han descrito a lo largo de este capítulo, sin olvidar los resultados experimentales obtenidos, tanto para los procesos de fotoacoplamiento sensibilizados por metales, como para la reacción de fotorreducción de iminas que se han discutido en capítulos precedentes, se propone en el esquema 4.11 que las reacciones de fotoacoplamiento y fotorreduccción involucran un estado excitado triplete de la imina de naturaleza $n\pi^*$, el cual evoluciona capturando un hidrógeno del disolvente y formando un radical cetilo. Este radical se acopla cuando está en concentración suficiente para dar las 1,2-diaminas o, en caso contrario, forma el producto de fotorreducción.

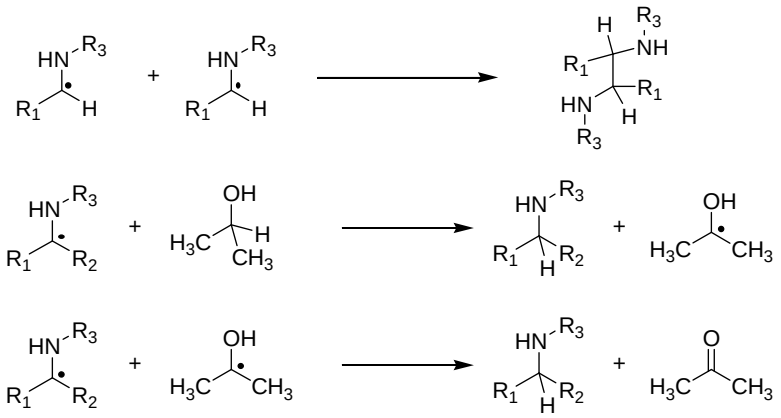
En la irradiación directa (ver esquema 4.11, trazo azul) la imina forma tripletes por sí misma mediante un proceso de cruce intersistemas (CIS). El valor del rendimiento cuántico de este proceso (Φ_{CIS}) es pequeño por lo que el número de tripletes que se generan no es muy elevado. A continuación, como ya se ha descrito, este triplete de la imina forma un radical por captura de hidrógeno. En estas condiciones, la concentración de radicales no es muy alta, por lo que el radical cetilo prefiere capturar un segundo hidrógeno, el cual puede venir del radical isopropilo formado previamente, o bien de otra molécula de isopropanol, y dar lugar a las correspondientes monoaminas. De hecho, para las aldiminas (R_2 = H) se ha demostrado que la concentración inicial de imina es fundamental para lograr que el producto de la fotorreacción sean las correspondientes monoaminas. Sin embargo, las cetiminas dan lugar únicamente al producto de fotorreducción puesto que la mayor sustitución que presentan dificulta el acoplamiento entre radicales.

Sin embargo, para la irradiación sensibilizada (ver esquema 4.11, trazo naranja) se observa que la imina forma tripletes por transferencia de energía de una molécula de sensibilizador S. Este hecho provoca una mayor eficacia del proceso y, en consecuencia, se generan mayor cantidad de radicales cetilo que se acoplan entre sí dando lugar a las 1,2-diaminas vecinales. Se ha demostrado que tanto la acetona como diferentes sales de zinc son sensibilizadores adecuados y eficaces de la reacción de fotoacoplamiento de aldiminas.


S(S0)
hν
S*(S1)
CIS
ϕCIS eficaz
S*(T1)
+
hν
S1
CIS
ϕCIS pequeño
T1
OH
R
H
CH3
HN
R3
R1
R2
R2 = H
H
R3
NH
R1
R1
HN
H
R3

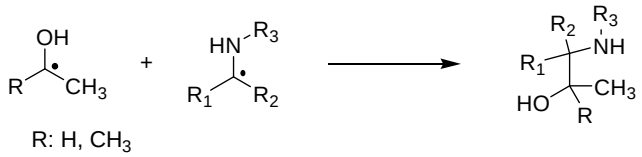
Esquema 4.11

En el esquema 4.12, se detalla la evolución del radical cetilo que se forma. Como ya se he repetido varias veces a lo largo de este capítulo, cuando se forma eficazmente éste se acopla dando lugar a las 1,2-diaminas. Por el contrario, si éste no se genera en cantidad suficiente se dificulta el acoplamiento entre radicales y prefiere la captura de un segundo hidrógeno bien del disolvente o del radical isopropilo que se forma previamente.



Esquema 4.12

Igualmente, cuando existen otros radicales en el medio, el radical de la imina puede interaccionar con ellos y dar lugar a otros compuestos como es el caso de algunos de los aminoalcoholes que se obtuvieron por fotoalquilación del disolvente (ver esquema 4.13).



Esquema 4.13

Igualmente, la fotorreducción directa de aldiminas en presencia de TEA sigue el mecanismo general descrito en el esquema 4.11, con la particularidad de que este caso se postula que existe un proceso competitivo de transferencia de carga por parte de TEA que evita la fotodegradación de la amina originada en la propia reacción. Esta proceso puede generar el radical cetilo (ver esquema 4.4, p. 139), incrementando ligeramente la cantidad de éste en el medio y por tanto, la probabilidad de que se acoplen entre sí dando lugar a las 1,2-diaminas.

EXPERIMENTAL

5.1. CONSIDERACIONES GENERALES

5.1.1. Disolventes y reactivos

Todos los disolventes empleados en esta memoria fueron destilados previamente a su utilización y almacenados adecuadamente.

Los disolventes no alcohólicos utilizados, THF y hexano, se obtuvieron secos por destilación a reflujo sobre sodio hilado hasta la coloración adecuada del indicador (azul con benzofenona) en atmósfera inerte de argón. Los disolventes alcohólicos empleados, metanol, etanol e isopropanol, se secaron mediante reflujo sobre magnesio en atmósfera inerte de argón durante 4 horas. Transcurrido ese tiempo, se destilaron y se almacenaron bajo presión de argón y con tamiz molecular de 3 Å. Otros disolventes secos empleados en esta memoria se secaron de acuerdo a las técnicas estándar.[1,2]

Las alquilaminas primarias y el benzaldehído se destilaron a presión atmosférica previamente a su utilización. Los reactivos comerciales empleados fueron del mayor grado de pureza posible, se almacenaron de la manera especificada por la casa comercial, y se utilizaron sin purificación previa.

5.1.2. Instrumentación y técnicas analíticas

Espectroscopía ultravioleta-visible. Los espectros de absorción molecular se llevaron a cabo en un espectrofotómetro de red de diodos modelo HP 8451A. Se emplearon disoluciones de concentración 10^{-4} ó 10^{-5} M y cubetas de cuarzo de paso óptico de 1 cm. En los ejemplos donde se comparan dos o más espectros ultravioleta-visible, la concentración de las disoluciones es la misma para todos los compuestos ($\approx 2.5 \cdot 10^{-5}$ M).

---

[1] Vogel, A. I., *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, Longman Scientific & Technical, Essex (UK), 1989.

[2] Braslavsky, S. E.; Frohn, W., *Handbook of Organic Photochemistry*, Ed.: Scaiano, J. C., CRC. Press, Boca Ratón (USA), 1989, Vol. 2, p. 347.

Resonancia magnética nuclear. Los espectros de ^{1}H y ^{13}C RMN se realizaron en un Bruker ARX-300 y en un Brucker Avance 400. Los desplazamientos químicos se expresan en ppm en la escala δ y las constantes de acoplamiento en Hz. Se utilizaron como disolventes deuterados cloroformo, con TMS como referencia interna.

Cromatografía. Para la cromatografía de capa fina se utilizaron cromatofolios de gel de sílice o de alúmina neutra de 0.20 mm de espesor con indicador de ultravioleta (F_{254}). En el caso de la cromatografía de columna se utilizó como fase sólida gel de sílice (230-240 mesh), alúmina neutra activada (10-125 mesh) y Amberlite CG-50. Las medidas de cromatografía de gases se realizaron en un equipo Hewlett-Packard, modelo HP G1800B, equipado con columnas HP-5 y HP-50. El detector del equipo CG/EM es un espectrómetro de masas de impacto electrónico con filtro cuadrupolar (energía de ionización = 70 e.V.).

Electrospray-espectrometría de masas. Los análisis de espectrometría de masas se llevaron a cabo utilizando un equipo Hewlett-Packard 5989B, provisto de una interfase de electrospray HP 59987A, y se registraron en modo de ión positivo (ESI+).

Microanálisis. Las medidas de análisis elemental se realizaron en un equipo CE Instruments, modelo EA 1110.

Punto de fusión. Se determinó en un aparato Büchi modelo B-545 en tubos capilares y sin corrección.

Polarimetría. Las medidas de los ángulos de rotación óptica se realizaron en un polarímetro Perkin-Elmer 341, utilizando células de 1.0 dm de longitud con una capacidad de 1.0 y 0.35 mL.

Difracción de Rayos X. Los ficheros hkl de las reflexiones de difracción de rayos X se recogieron con un difractómetro Enraf Nonius de geometría Kappa, con detector electrónico de placa tipo CCD. El refino de datos se realizó utilizando el programa SHELX97.

Lámparas e instrumentación fotoquímica. Las irradiaciones con fines preparativos se realizaron en reactores de inmersión (ver figura 5.1), empleando una lámpara de mercurio de media presión de 400 W de marca Photochemical Reactors Ltd. (UK), para el caso de las reacciones de fotoacoplamiento, y una lámpara también de mercurio de media presión de 450 W de marca Hanovia (USA), en las reacciones de fotorreducción. Para los estudios mecanísticos se irradiaron, con las lámparas anteriormente comentadas, tubos de cuarzo que se situan en un fotorreactor anular de marca Applied Photophysics Ltd. (UK) (modelo AP40) tal como se muestra en la figura 5.1.

(a) (b)

Figura 5.1 (a) reactor de inmersión. (b) reactor de "carrusel".

Habitualmente se empleó agua corriente para refrigerar la lámpara durante la irradiación. Excepcionalmente, para las reacciones a temperatura controlada, se utilizó un baño recirculante termostatado POLYACIENCE 97/119X.

Equipo de fotólisis de destello.[3] Las medidas se realizaron con un láser de excímero Lumonics EX530 con pulsos de 308 nm utilizando una mezcla Xe/HCl/Ne y, puntualmente, con un láser de Nd/YAG con pulsos de 355 nm (tercer armónico). Para el registro de los datos se utilizó un osciloscopio digital Tektronix TDS640A que convierte la señal de salida del fotomultiplicador en una señal digital, la cual es procesada en un ordenador PowerMacintosh con el programa de control LabVIEW 4.1.

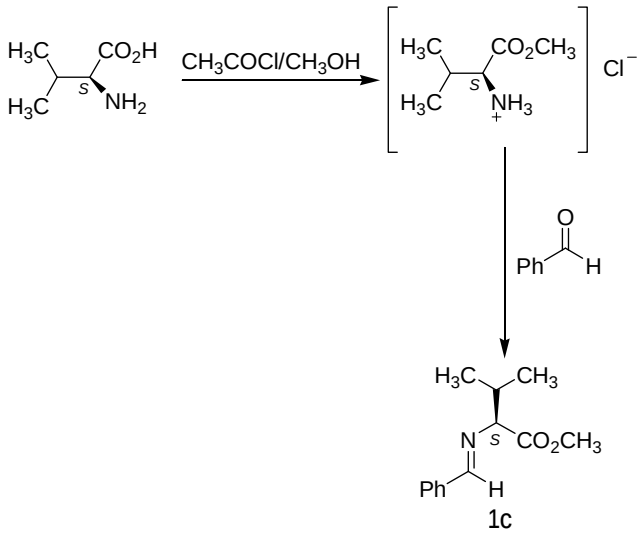
[3] Las medidas se realizaron en el laboratorio del Profesor Hermenegildo García en el Instituto de Tecnología Química UPV-CSIC en Valencia.

5.2. SÍNTESIS DE LAS IMINAS DE PARTIDA

5.2.1. Síntesis de iminas por condensación

La arilaldiminas **1a-1l** (a excepción de **1c**) se preparan por condensación de 10 mmol de los aldehídos correspondientes con un ligero exceso (12 mmol) de las distintas aminas primarias a reflujo de CH_2Cl_2 (50 mL) hasta comprobar por cromatografía en capa fina que no hay restos del aldehído de partida. Para eliminar el agua que se genera y desplazar el equilibrio se añade tamiz molecular de 3 Å (≈ 1 g).

La aldimina **1c** se sintetiza a partir del clorhidrato del aminoéster por condensación con benzaldehído a reflujo de THF (ver esquema 5.1).[4]



Esquema 5.1

El valinato de metilo se prepara mediante adición de 20 mmol de (*S*)-valina a una mezcla a 0 ºC de 40 mL de MeOH y 6 mL de cloruro de acetilo. A continuación, se elimina el disolvente para obtener así el clorhidrato del aminoéster. Este clorhidrato se trata

[4] Joaquín Arranz, Tesis Doctoral, Universidad de La Rioja, mayo 2001.

directamente con un ligero exceso de benzaldehído y se deja reaccionar 4 horas a reflujo de THF. Tras ese tiempo, se añaden 10 mL de H_2O y la mezcla se extrae con Et_2O (2 x 10 mL). Finalmente, la fase orgánica se lava con una disolución saturada de NaCl, se seca con Na_2SO_4 y se evapora el disolvente, obteniéndose así la imina **1c** con un rendimiento global del 80%.

Igualmente, las cetiminas empleadas se obtienen por condensación de una amina (12 mmol) con la correspondiente cetona (10 mmol). En este caso, debido a la menor reactividad de las cetonas, se hacen reaccionar en tolueno a reflujo (40 mL). Para eliminar el agua del medio se utiliza un refrigerante Dean Stark y tamiz molecular de 3 Å (≈ 1 g).

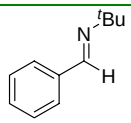
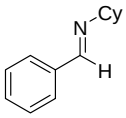
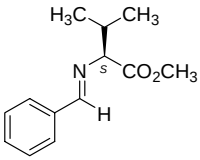
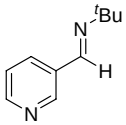
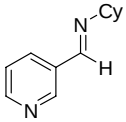
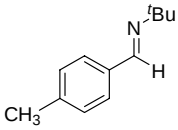
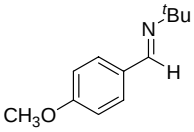
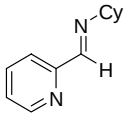
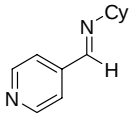
Las iminas (aldiminas y cetiminas) así obtenidas se purifican, bien por destilación a vacío, obteniéndose éstas en forma de aceites transparentes, o por recristalización, en el caso de iminas sólidas. Se trata de compuestos ya descritos, por lo que en la tabla 5.1 se recogen los compuestos preparados junto con el rendimiento que se obtuvo y aspecto que presentan.

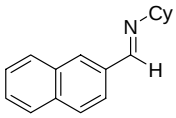
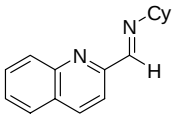
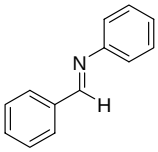
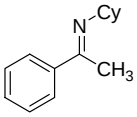
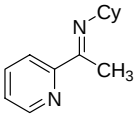
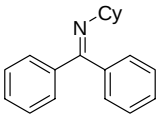
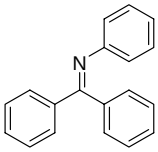
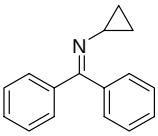
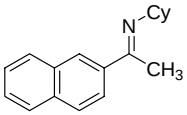
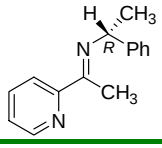
5.2.2. Síntesis de cetiminas derivadas de la benzofenona

Las cetiminas **1p**-**1r** se sintetizan mediante reacción de condensación, pero resulta más adecuada su preparación a partir de la imina de la benzofenona comercial. Así, a una disolución de 0.90 g de imina de la benzofenona (5.0 mmol) en tolueno seco se adiciona la correspondiente amina en un ligero exceso (5.1 mmol). Se añade tamiz molecular de 3 Å (≈ 1 g) y se calienta a reflujo de tolueno. El progreso de la reacción se sigue por cromatografía de capa fina. Una vez finalizada, se filtra y se evapora el disolvente. Las iminas se purifican (si es necesario) por columna flash de sílica (hexano/acetato de etilo 20:1). Su pureza se comprobó por CG/EM.

La cetimina **1r**, debido a la elevada volatilidad de la *tert*-butilamina (p. e.: 46 ºC), requiere condiciones más suaves, por lo que la reacción se calienta a 70 ºC y se adicionan cantidades adicionales de amina a lo largo del tiempo de reacción para que ésta progrese.

Tabla 5.1 Ariliminas sintetizadas en esta memoria.

Imina	Estructura	Aspecto	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
1a		aceite	2	90
1b		líquido	2	95
1c		sólido	2	80
1d		líquido	4	95
1e		aceite	2	91
1f		sólido	6	85
1g		aceite	2	90
1h		sólido	4	89
1i		líquido	2	95

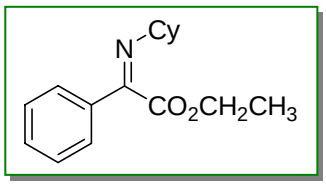
1j		sólido	12	92
1k		aceite	12	85
1l		líquido	7	82
1m		aceite	18	70
1n		aceite	24	80
1p		aceite	24	80
1q		sólido	20	74
1r		aceite	48	92
1u		sólido	36	73
1z		líquido	22	79

5.2.3. Síntesis de iminoésteres

Para obtener el compuesto **1v** se disuelve 1.0 g de benzoilcarboxilato de etilo (5.6 mmol) en tolueno, se adiciona 0.7 mL de ciclohexilamina (6.2 mmol) y $AlCl_3$ (0.2 mmol) como catalizador. Se añade tamiz molecular de 3 Å (≈ 1 g) y se calienta a 100 ºC. La reacción se sigue por cromatografía de capa fina. Se filtra, se evaporan disolventes y, tras purificarlo por columna cromatográfica de alúmina (hexano/acetato de etilo 20:1), se obtiene el iminoéster **1v** como un sólido blanco.

De igual forma se preparan los iminoésteres **1w**, **1x** y **1y**, por condensación del benzoilcarboxilato de etilo con la anilina y la (*R*) y (*S*)-feniletilamina, respectivamente.

- (*Z*)-2-Ciclohexilimino-2-fenilacetato de etilo (**1v**)



Masa molecular: 259.34

Formula empírica: $C_{16}H_{21}NO_2$

Aspecto: sólido blanco (p. f.: 33.7 ºC)

Rendimiento: 71%

^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 1.26-1.37 (m, 3H), 1.39 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.52-1.83 (m, 7H), 3.28 (m, 1H), 4.42 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.35-7.42 (m, 3H), 7.69-7.372 (m, 2H).

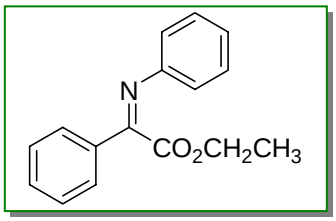
^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 14.5, 24.5, 25.7, 33.8, 61.3, 64.1, 127.3, 128.6, 130.8, 134.8, 157.9, 166.1.

CG-EM: 259, 186, 104, 83, 55.

EM-ES (+): 260.2 (M+1).

Análisis elemental (%):	calculado ($C_{16}H_{21}NO_2$):	C, 74.10; H, 8.16; N, 5.40; O, 12.34
	encontrado:	C, 74.50; H, 8.19; N, 5.38; O, 12.31

- (*Z*)-2-Fenil-2-feniliminoacetato de etilo (1w)



Masa molecular: 253.30

Formula empírica: $C_{16}H_{15}NO_2$

Aspecto: líquido amarillo

Rendimiento: 65%

^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 0.98 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 4.11 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.95-6.97 (m, 2H), 7.12-7.14 (m, 1H), 7.29-7.33 (m, 2H), 7.43-7.50 (m, 3H), 7.88-7.90 (m, 2H).

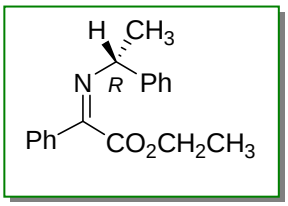
^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 13.7, 61.4, 119.5, 124.8, 128.0, 128.7, 131.7, 133.8, 150.1, 160.2, 164.8.

CG-EM: 253, 180, 77, 51.

EM-ES (+): 254.5 (M+1).

Análisis elemental (%): calculado ($C_{16}H_{15}NO_2$): C, 75.87; H, 5.97; N, 5.53; O, 12.63
encontrado: C, 75.67; H, 5.94; N, 5.50; O, 12.61

- (*Z*)-2-Fenil-2-[(*R*)-1'-feniletilimino]acetato de etilo (1x)



Masa molecular: 281.35

Formula empírica: $C_{18}H_{19}NO_2$

Aspecto: aceite incoloro

Rendimiento: 61%

^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 1.38 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.58 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 4.44 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.64 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.22-7.46 (m, 8H), 7.75-7.78 (m, 2H).

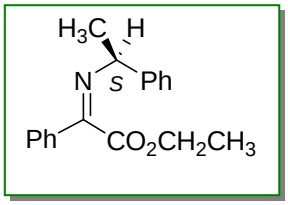
^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 14.5, 24.5, 61.5, 63.7, 126.7, 127.1, 127.5, 128.6, 128.7, 131.0, 134.6, 144.6, 158.3, 165.8.

CG-EM: 281, 236, 207, 105, 77.

EM-ES (+): 282.3 (M+1).

Análisis elemental (%): calculado ($C_{18}H_{19}NO_2$): C, 76.84; H, 6.81; N, 4.98; O, 11.37
encontrado: C, 76.74; H, 6.78; N, 4.95; O, 11.35

- (*Z*)-2-Fenil-2-[(*S*)-1'-feniletilimino]acetato de etilo (1y)



Masa molecular: 281.35

Formula empírica: $C_{18}H_{19}NO_2$

Aspecto: aceite incoloro

Rendimiento: 63%

^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 1.38 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.58 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 4.44 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.64 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.22-7.46 (m, 8H), 7.75-7.78 (m, 2H).

^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 14.5, 24.5, 61.5, 63.7, 126.7, 127.1, 127.5, 128.6, 128.7, 131.0, 134.6, 144.6, 158.3, 165.8.

CG-EM: 281, 236, 207, 105, 77.

EM-ES (+): 282.3 (M+1).

Análisis elemental (%):	calculado ($C_{18}H_{19}NO_2$):	C, 76.84; H, 6.81; N, 4.98; O, 11.37
	encontrado:	C, 76.79; H, 6.83; N, 5.01; O, 11.34

5.2.4. Síntesis de iminas cíclicas

La 2,2,3-trifenil-3,4-dihidro-2*H*-pirrol 1C se obtiene por transposición fotoquímica de la *N*-(difenilmetilen)-2-fenil-ciclopropanamina.[5] Se irradia una disolución en acetonitrilo $2\cdot10^{-2}$ M de la imina anterior en un reactor de inmersión, con una lámpara de mercurio de media presión (400 W) y filtro pyrex durante 4 horas. Tras evaporar disolventes se obtiene el compuesto 1C como un aceite incoloro.

Finalmente, las iminas 1o, 1s, 1t, 1A y 1B son iminas comerciales y se emplearon sin purificación previa.

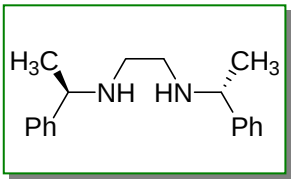
[5] Campos, P. J.; Soldevilla, A.; Sampedro, D.; Rodríguez, M. A., *Org. Lett.*, 2001, *3*, 4087.

5.3. SINTESIS DE LOS COMPLEJOS METÁLICOS

5.3.1. Síntesis de los ligandos

Los ligandos que se emplearon esta memoria son productos comerciales, a excepción de las diaminas L2 y L7 que se preparan de acuerdo a la metodología general recogida en la bibliografía.[6]

- (*R*,*R'*)-*N*,*N'*-Bis(1-feniletil)etano-1,2-diamina (L2)



Masa molecular: 268.40

Formula empírica: $C_{18}H_{24}N_2$

Aspecto: aceite naranja

Rendimiento: 69%

^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 1.33 (d, 6H), 1.72, (brs, 2H), 2.51 (s, 4H), 3.66 (q, 2H), 7.19-7.36 (m, 10H).

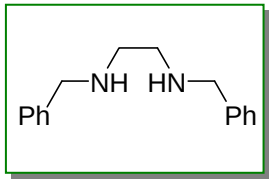
^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 24.5, 47.4, 58.3, 126.6, 126.9, 128.6, 145.9.

EM-ES(+): 269.3 (M+1).

Se adiciona lentamente 0.7 mL de 1,2-dibromoetano (1.52 g, 8.1 mmol) sobre *R*-(+)-feniletilamina a 130 ºC (2.0 g, 16.5 mmol). A continuación, se enfría la mezcla hasta 80 ºC y se hidroliza con una disolución acuosa de NaOH 10N. Después se deja reaccionar durante 30 minutos a 25 ºC con fuerte agitación y se adiciona dietil éter a la mezcla. Las fases se separan y la acuosa se vuelve a extraer con dietil éter (3 x 10 mL). A continuación, se juntan las fases orgánicas, se seca con Na_2SO_4, se filtra y se concentra. Finalmente, el crudo de reacción se purifica por destilación a vacío para dar el compuesto L2 (1.49 g, 5.6 mmol).

[6] Mimoun, H.; Saint Laumer, J.Y.; Giannini, L.; Scopelliti, R.; Florián, C., *J. Am. Chem. Soc*., 1999, *121*, 6158.

- *N,N'*-Dibenciletano-1,2-diamina (L7)



Masa molecular: 240.34

Formula empírica: $C_{16}H_{20}N_2$

Aspecto: aceite marrón

Rendimiento: 63%

^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 1.86 (brs, 2H), 2.77 (s, 4H), 3.81 (s, 4H), 7.20-7.37 (m, 10H).

EM-ES(+): 241.4 (M+1).

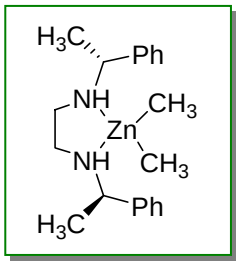
Se prepara de forma análoga a la descrita para el compuesto L2 a partir de la bencilamina como amina primaria.

5.3.2. Preparación de los complejos metálicos

Síntesis de alquil derivados metálicos

En la síntesis de este grupo de catalizadores se siguió la metodología habitual descrita en la bibliografía. A modo de ejemplo se describe la preparación del complejo c2. Las propiedades de todos estos compuestos son iguales a las descritas en la bibliografía.[6]

- $Zn(CH_3)_2$[(*R,R'*)-*N,N'*-Bis(1-feniletil)etano-1,2-diamina] (c2)



Masa molecular: 363.38

Formula empírica: $C_{20}H_{30}N_2Zn$

Aspecto: sólido blanco

Rendimiento: 65%

^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ -0.29 (s, 6H), 1.23 (m, 2H), 1.39 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.63 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 3.54 (m, 2H), 6.76-7.06 (m, 10H).

A una disolución en tolueno de $Zn(CH_3)_2$ (2.0 M en tolueno, 0.75 mL, 1.5 mmol) se añade lentamente una disolución de compuesto **L2** (400 mg, 1.5 mmol) en tolueno seco (10 mL). Se deja reaccionar durante una hora a 25 ºC bajo atmósfera de argón. A continuación se concentra el crudo de reacción y se adiciona hexano para que el complejo **c2** precipite como un sólido blanco.

Síntesis de complejos de cloruros metálicos

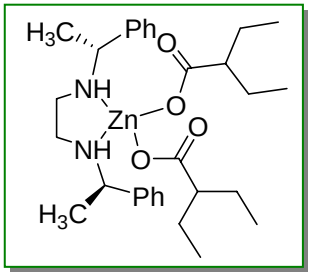
Se disuelven 250 mg de $ZnCl_2$ (2.0 mmol) en THF (30 mL) y se adiciona lentamente la diamina **L2** (400mg, 1.5 mmol) precipitando un sólido blanco. Después de dejar la reacción durante una hora a 25 ºC, se filtra el compuesto sólido **c6**.

Síntesis de derivados de carboxilatos metálicos

Para la preparación de este tipo de compuestos se siguen métodos convencionales de síntesis.[6] Primero se prepara el carboxilato metálico correspondiente a partir del óxido, carbonato o acetato del metal en tolueno a reflujo. Posteriormente, una vez aislado, se añade el ligando dando lugar al complejo metálico deseado.

A modo de ejemplo se describe la síntesis del catalizador **c3**. El resto de complejos de este tipo se obtienen de forma análoga independientemente del metal o ligando empleado.

- $Zn(Et_2CHCOO)_2$[(*R*,*R'*)-*N*,*N'*-Bis(1-feniletil)etano-1,2-diamina] (c3)



Masa molecular: 564.09

Formula empírica: $C_{30}H_{46}N_2O_4Zn$

Aspecto: sólido blanco

Rendimiento: 68%

^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 0.95 (t, 12H), 1.53 (d, 6H),1.6-2.70 (m, 8H), 2.29 (m, 2H), 2.55-2.80 (m, 4H), 3.79 (m, 2H), 7.21-7.38 (m, 10H).

^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 12.2, 12.3, 23.4, 25.8, 46.4, 51.1, 58.9, 126.3, 128.1, 128.9, 129.0, 141.2, 184.7.

El dietil acetato de zinc ($Zn(Et_2CHCOO)_2$) se prepara fácilmente a partir del óxido de zinc (1.50 g, 18.4 mmol) y ácido 2-etilbutírico (4.7 mL, 37.4 mmol) en 30 mL de tolueno a reflujo (115 ºC) con destilación azeotrópica de agua durante 8 horas. Se eliminan disolventes y al crudo de reacción se añade hexano, precipitando así un sólido blanco que se seca a vacío.

A continuación, se toma 1.0 g de este compuesto (1.7 mmol), se disuelve en diisopropiléter (15 mL), se adiciona el compuesto L2 y se deja reaccionar durante 1 hora a 25 ºC. Finalmente se eliminan disolventes y el sólido blanco que se obtiene se lava con hexano y se seca a vacío.

5.4. "ONE-POT" SÍNTESIS Y SEPARACIÓN DE 1,2-DIAMINAS VECINALES

5.4.1. Procedimiento general

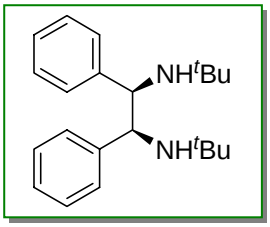
Se prepara una disolución en isopropanol seco (50 mL) de benzaldimina **1a** (1.61 g, 10.0 mmol) y 0.60 g de $Zn(Et_2CHCOO)_2$ (2.0 mmol) en un reactor de inmersión. A continuación se desoxigena por burbujeo de argón durante 20 minutos, manteniendo un flujo pequeño del mismo durante la irradiación para evitar la entrada de aire al reactor. Para irradiar se utiliza una lámpara de mercurio de media presión de 400 W de potencia y un filtro tipo manga de pyrex (corta λ < 290 nm). El progreso de la reacción se sigue por ^{1}H RMN hasta consumo total de aldimina de partida (≈ 9 horas).

El disolvente se elimina mediante evaporación a presión reducida y al crudo de reacción resultante se adiciona la mínima cantidad de isopropanol caliente necesaria para disolverlo. La disolución que se obtiene se enfría a 0 ºC en un baño de hielo precipitando la correspondiente diamina *meso* **2a** como cristales blancos (650 mg, 2.0 mmol). Estos cristales se filtran y el residuo que queda se trata con una disolución acuosa de Na_2S 0.65 M (≈ 5 mL) hasta que se observa la precipitación total de zinc como ZnS (sólido blanco). A continuación, se filtra el sólido y la fase acuosa se extrae con una mezcla de isopropanol/cloroformo 1:3 (3 x 20 mL). Las fases orgánicas se secan con Na_2SO_4 anhidro, se filtran y se evaporan disolventes a presión reducida, obteniéndose así un sólido blanco, que se recristaliza en isopropanol para dar las diaminas *RR*,*SS* **3a** (570 mg, 1.76 mmol) en forma de cristales blancos. De igual forma que se ha descrito para la aldimina **1a**, se procedió en la preparación del resto de diaminas recogidas en el capítulo 2 de esta memoria.

La formulación de las diaminas se ha realizado atendiendo a su esqueleto de etanodiamina, formulándose como sutituyentes los restos unidos a ese esqueleto. En relación a la configuración de los centros quirales, las diaminas **3** marcadas con asteriscos (*R***R**) se obtienen como mezclas racémicas con sus respectivos enantiómeros (*S***S**), siendo sus propiedades espectroscópicas idénticas. Para las diaminas *meso*, la configuración (*R***S**) y (*S***R**) es equivalente debido a la simetría de la molécula.

5.4.2. Caracterización de las 1,2-diaminas preparadas

- (*R**,*S**)-*N*,*N*'-Di-*tert*-butil-1,2-difenil(1,2-etanodiamina) (2a)



Masa molecular: 324.50

Formula empírica: $C_{22}H_{32}N_2$

Aspecto: sólido blanco (p. f.: 128.7 ºC)

Rendimiento: 40%

^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 0.69 (s, 18H), 1.80-2.20 (brs, 2H), 3.68 (s, 2H), 7.24-7.38 (m, 10H).

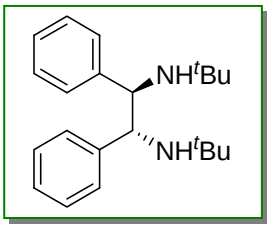
^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 30.0, 51.0, 64.0, 127.1, 128.0, 128.7, 145.3.

CG-EM: 162.

EM-ES(+): 325.2 (M+1).

Análisis elemental (%):	calculado ($C_{22}H_{32}N_2$):	C, 81.43; H, 9.94; N, 8.63
	encontrado:	C, 81.32; H, 9.97; N, 8.71

- (*R**,*R**)-*N*,*N*'-Di-*tert*-butil-1,2-difenil(1,2-etanodiamina) (3a)



Masa molecular: 324.50

Formula empírica: $C_{22}H_{32}N_2$

Aspecto: sólido blanco (p. f.: 100.9 ºC)

Rendimiento: 35%

^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 0.81 (s, 18H), 1.80 (brs, 2H), 3.68 (s, 2H), 7.06-7.28 (m, 10H).

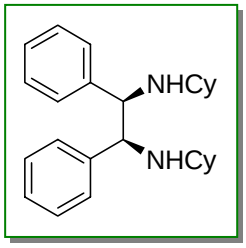
^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 30.1, 51.0, 64.3, 126.3, 127.7, 127.9, 145.9.

CG-EM: 162.

EM-ES(+): 325.2 (M+1).

Análisis elemental (%):	calculado ($C_{22}H_{32}N_2$):	C, 81.43; H, 9.94; N, 8.63
	encontrado:	C, 81.52; H, 9.98; N, 8.50

- (*R**,*S**)-*N,N'*-Di-ciclohexil-1,2-difenil(1,2-etanodiamina) (2b)



Masa molecular: 376.58

Formula empírica: $C_{26}H_{36}N_2$

Aspecto: sólido blanco (p. f.: 167.2 ºC)

Rendimiento: 36%

^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 0.75-1.76 (m, 22H), 2.10 (m, 2H), 3.90 (s, 2H), 7.18-7.32 (m, 10H).

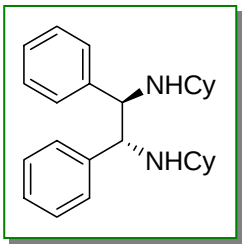
^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 24.7, 25.1, 26.2, 32.5, 34.8, 53.1, 65.2, 127.3, 128.2, 128.5, 142.0.

CG-EM: 188.

EM-ES(+): 377.3 (M+1).

Análisis elemental (%):	calculado ($C_{26}H_{36}N_2$):	C, 82.93; H, 9.64; N, 7.44
	encontrado:	C, 82.54; H, 9.62; N, 7.47

- (*R**,*S**)-*N,N'*-Di-ciclohexil-1,2-difenil(1,2-etanodiamina) (3b)



Masa molecular: 376.58

Formula empírica: $C_{26}H_{36}N_2$

Aspecto: sólido blanco (p. f.: 153.7 ºC)

Rendimiento: 34%

^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 0.97-1.89 (m, 22H), 2.19 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 7.02-7.25 (m, 10H).

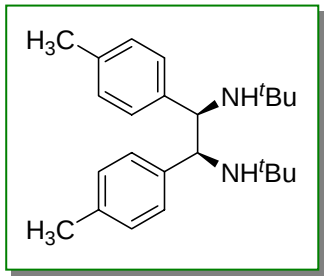
^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 24.8, 25.2, 26.3, 32.8, 35.1, 54.0, 66.5, 126.6, 127.8, 128.0, 142.8.

CG-EM: 188.

EM-ES(+): 377.3 (M+1).

Análisis elemental (%):	calculado ($C_{26}H_{36}N_2$):	C, 82.93; H, 9.64; N, 7.44
	encontrado:	C, 82.43; H, 9.63; N, 7.42

- (*R**,*S**)- *N,N'*-Di-*tert*-butil-1,2-di*p*-tolil(1,2-etanodiamina) (2f)



Masa molecular: 352.56

Formula empírica: $C_{24}H_{36}N_2$

Aspecto: sólido blanco (p. f.: 126.0 ºC)

Rendimiento: 34%

^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 0.69 (s, 18H), 1.25 (brs, 2H), 2.34 (s, 6H), 3.63 (s, 2H), 7.03-7.98 (m, 4H), 7.22-7.29 (m, 4H).

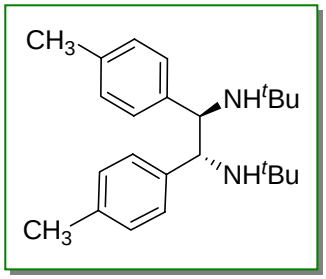
^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 21.3, 30.3, 50.9, 63.7, 127.8, 128.5, 136.5, 142.0.

CG-EM: 176.

EM-ES(+): 353.1(M+1).

Análisis elemental (%):	calculado ($C_{24}H_{36}N_2$):	C, 81.76; H, 10.29; N, 7.95
	encontrado:	C, 81.34; H, 10.31; N, 7.92

- (*R**,*R**)- *N,N'*-Di-*tert*-butil-1,2-di*p*-tolil(1,2-etanodiamina) (3f)



Masa molecular: 352.56

Formula empírica: $C_{24}H_{36}N_2$

Aspecto: sólido blanco (p. f.: 149.3 ºC)

Rendimiento: 31%

^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 0.80 (s, 18H), 1.82 (brs, 2H), 2.26 (s, 6H), 3.64 (s, 2H), 6.93-6-97 (m, 4H), 7.05-7.10 (m, 4H).

^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 21.2, 30.1, 51.0, 63.9, 127.8, 128.4, 135.6, 142.8.

CG-EM: 176.

EM-ES(+): 353.1 (M+1).

Análisis elemental (%):	calculado ($C_{24}H_{36}N_2$):	C, 81.76; H, 10.29; N, 7.95
	encontrado:	C, 81.41; H, 10.27; N, 7.93

5.5. SÍNTESIS DE AMINAS SECUNDARIAS MEDIANTE FOTORREDUCCIÓN DIRECTA DE IMINAS

5.5.1. Procedimiento general

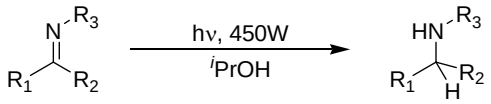
Se prepara una disolución de imina 1 en 100 mL de isopropanol (a excepción de los iminoésteres 1v-1y que se disuelven en etanol) en un reactor de inmersión y se desoxigena por desplazamiento de argón durante 30 minutos. La cantidad de imina 1 varía de 0.75 a 1.75 mmol en función de su naturaleza, fundamentalmente si es aldimina o cetimina (ver tabla 5.2). Para la irradiación se emplea una lámpara de mercurio de media presión tipo Hanovia de 450 W de potencia y la radiación se filtra con vidrio vycor (corta $\lambda < 260$ nm) ó pyrex (corta $\lambda < 290$ nm), dependiendo del espectro ultravioleta-visible de la molécula (ver tabla 5.2).

La irradición se realiza a temperatura ambiente y es necesario refrigerar la lámpara con agua corriente (temperatura aproximada 15-20 ºC). La evolución de la reacción se sigue por cromatografía de gases, deteniéndola en el caso de aldiminas cuando se alcanzan valores de conversión química en torno al 90%. Para el resto de compuestos, se mantiene hasta consumo total de imina de partida.

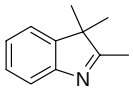
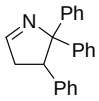
Finalmente el isopropanol se destila a presión reducida. El crudo de reacción resultante se trata con dietil éter (≈ 15 mL) precipitando así el polímero formado que se filtra sobre tierra de diatomeas. Las aminas 4 se purifican por columna cromatográfica de sílica (hexano/acetato de etilo) o intercambio iónico (Amberlite CG-50, NH_3/CH_3OH 0.28 M). En la descripción detallada de cada compuesto se especifican las condiciones más adecuadas para su purificación.

A continuación, en la tabla 5.2 se resumen las condiciones de concentración y tipo de filtro empleadas en la fotorreducción directa de las iminas descritas en esta memoria.

Tabla 5.2 Resumen de las condiciones de reacción.



1 4

Imina	R_1	R_2	R_3	Concentración[a]	Filtro
1b	Ph	H	Cy	0.75	vycor
1d	3-Py	H	^{t}Bu	0.75	vycor
1e	3-Py	H	Cy	0.75	vycor
1h	2-Py	H	Cy	0.75	vycor
1i	4-Py	H	Cy	0.75	vycor
1j	2-naftilo	H	Cy	0.75	vycor
1k	2-quinolilo	H	Cy	0.75	pyrex
1l	Ph	H	Ph	0.75	vycor
1m	Ph	CH_3	Cy	1.5	vycor
1n	2-Py	CH_3	Cy	1.5	pyrex
1o	Ph	Ph	H	1.5	pyrex
1p	Ph	Ph	Cy	1.5	pyrex
1q	Ph	Ph	Ph	1.5	pyrex
1r	Ph	Ph	c-Pr	1.5	pyrex
1s	Ph	Ph	CH_2CO_2Et	1.5	pyrex
1t	Ph	Ph	CH_2CN	1.5	pyrex
1u	2-naftilo	CH_3	Cy	1.5	vycor
1v	Ph	CO_2Et	Cy	1.75[b]	vycor
1x	Ph	CO_2Et	(*R*)-$CH(CH_3)Ph$	1.75[b]	vycor
1y	Ph	CO_2Et	(*S*)-$CH(CH_3)Ph$	1.75[b]	vycor
1z	2-Py	CH_3	(*R*)-$CH(CH_3)Ph$	1.5	pyrex
1A				1.5	vycor
1B				1.5	vycor
1C				0.75	pyrex

[a] 10^{-2} M de imina 1.
[b] etanol como disolvente.

5.5.2. Fotorreducción de iminas en presencia de TEA

En un reactor de inmersión se ponen 0.7 mmol de imina (1b, 1d, 1e, ó 1h-1l) y se disuelve en isopropanol seco (≈ 20 mL). A continuación, y manteniendo la mezcla en agitación, se añaden 1.5 mL de TEA (10.5 mmol) y se añade isopropanol seco hasta alcanzar un volumen final de 100 mL. La disolución se desoxigena durante 30 minutos por burbujeo con argón y se irradia con una lampara de mercurio de media presión tipo Hanovia de 450 W a través de filtro vycor. Mediante CG/EM se sigue la reacción hasta que alcanza una conversión química de ≈ 90% (2-3 horas). El disolvente se evapora a presión reducida y el crudo de reacción resultante se trata con dietil éter (≈ 15 mL) para precipitar el polímero formado que se filtra sobre tierra de diatomeas. Las aminas 4 se obtienen puras después de columna cromatográfica de intercambio iónico (Amberlite CG-50, NH_3/CH_3OH 0.28 M).

5.5.3. Fotorreducción sensibilizada de iminoésteres

Se disuelven en un reactor de inmersión 455 mg (1.75 mmol) del iminoéster 1v en 100 mL de una mezcla de etanol/acetona en proporción 70:30 (vol.) y se burbujea argón durante 30 minutos para desplazar el oxígeno molecular. A continuación, se irradia con una lámpara tipo Hanovia de arco de mercurio de media presión y 450 W de potencia, utilizando un filtro tipo manga de vidrio pyrex, hasta que no se detecta producto de partida mediante CG/EM (3.5 horas). Para refrigerar la lámpara se emplea agua corriente que mantiene la temperatura en torno a 20 ºC.

El disolvente se evapora a presión reducida y el crudo de reacción resultante se trata con dietil éter (≈ 15 mL). El polímero precipitado se filtra sobre tierra de diatomeas. Después de purificación por columna cromatográfica de sílica (hexano/acetato de etilo 9:1) se obtiene el aminoéster 4v como un aceite incoloro y con un rendimiento del 75% (345 mg, 1.32 mmol).

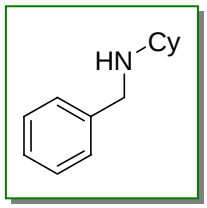
De igual forma, se prepara una disolución en etanol/acetona 70:30 (100 mL) del iminoéster 1w (380 mg, 1.5 mmol) y se irradia a través de filtro pyrex con una lámpara de mercurio de media presión tipo Hanovia (450 W) durante 3 horas (consumo total de producto

de partida). Se evaporan disolventes y el crudo de reacción se trata con dietil éter (≈ 15 mL) precipitando gran cantidad de material polimérico que se filtra en tierra de diatomeas.

El complejo crudo de reacción obtenido se purifica mediante columna cromatográfica de sílica (hexano/acetato de etilo 9:1). De esta forma, se obtienen únicamente los aminoalcoholes **5w** con un rendimiento global del 11% (49 mg, 0.16 mmol) producto de una reacción de fotoalquilación por adición de disolvente.

5.5.4. Caracterización de las aminas preparadas

- *N*-Bencilciclohexanamina (4b)



Masa molecular: 189.30

Formula empírica: $C_{13}H_{19}N$

Aspecto: aceite naranja

Rendimiento: 47%; Amberlite CG-50, NH_3/CH_3OH 0.28 M

^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 1.15-1.96 (m, 11H), 2.48-2.60 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 7.25-7.37 (m, 5H).

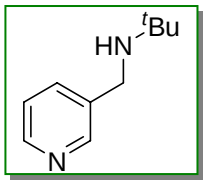
^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 25.0, 26.0, 33.0, 50.6, 56.1, 127.1, 128.6, 139.6.

CG-EM: 189, 146, 91.

EM-ES(+): 190.4 (M+1).

Análisis elemental (%):	calculado ($C_{13}H_{19}N$):	C, 82.48; H, 10.12; N, 7.40
	encontrado:	C, 82.02; H, 10.09; N, 7.36

- *N*- [(3-Piridil)metil]*tert*-butanamina (4d)



Masa molecular: 164.25

Formula empírica: $C_{10}H_{16}N_2$

Aspecto: aceite amarillo

Rendimiento: 65%; Amberlite CG-50, NH_3/CH_3OH 0.28 M

^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 1.19 (s, 9H), 1.53 (brs, 1H), 3.75 (s, 2H), 7.22-7.28 (m, 1H), 7.70- 7.73 (m, 1H), 8.48(m, 1H), 8.57 (m, 1H).

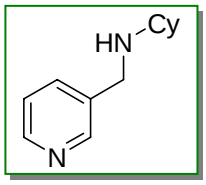
^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 29.2, 44.7, 51.1, 123.5, 136.1, 148.4, 149.9.

CG-EM: 163, 149, 92.

EM-ES (+): 165.2 (M+1).

Análisis elemental (%):	calculado ($C_{10}H_{16}N_2$):	C, 73.13; H, 9.82; N, 17.06
	encontrado:	C, 73.55; H, 9.75; N, 16.70

- *N*-[(3-Piridil)metil]ciclohexanamina (4e)



Masa molecular: 190.28

Formula empírica: $C_{12}H_{18}N_2$

Aspecto: aceite naranja

Rendimiento: 62%; Amberlite CG-50, NH_3/CH_3OH 0.28 M

^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 1.10-1.93 (m, 11H), 2.48 (m, 1H), 3.83 (s, 2H), 7.23-7.27 (m, 1H), 7.67-7.69 (m, 1H), 8.49-8.50 (m, 1H), 8.56 (m, 1H).

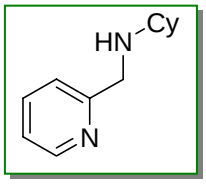
^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 25.1, 26.2, 33.8, 48.4, 56.4, 123.4, 135.8, 136.4, 148.4, 149.8.

CG-EM: 190, 147, 92.

EM-ES (+): 191.2 (M+1).

Análisis elemental (%):	calculado ($C_{12}H_{18}N_2$):	C, 75.74; H, 9.53; N, 14.72
	encontrado:	C, 75.51; H, 9.85; N, 15.05

- *N*-[(2-Piridil)metil]ciclohexanamina (4h)



Masa molecular: 190.28

Formula empírica: $C_{12}H_{18}N_2$

Aspecto: aceite naranja

Rendimiento: 46%; Amberlite CG-50, NH_3/CH_3OH 0.28 M

^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 1.10-1.97 (m, 11H), 2.50 (m, 1H), 3.94 (s, 2H), 7.15 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 8.56 (m, 1H).

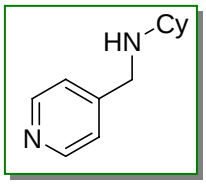
^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 25.2, 26.3, 33.6, 52.5, 56.8, 122.0, 122.5, 136.6, 149.3, 160.2.

CG-EM: 190, 147, 92.

EM-ES (+): 191.2 (M+1).

Análisis elemental (%):	calculado ($C_{12}H_{18}N_2$):	C, 75.74; H, 9.53; N, 14.72
	encontrado:	C, 75.61; H, 9.50; N, 14.73

- *N*-[(4-Piridil)metil]ciclohexanamina (4i)



Masa molecular: 190.28

Formula empírica: $C_{12}H_{18}N_2$

Aspecto: aceite naranja

Rendimiento: 55%; Amberlite CG-50, NH_3/CH_3OH 0.28 M

^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 1.02-1.93 (m, 11H), 2.46 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 7.27 (m, 2H), 8.54 (m, 2H).

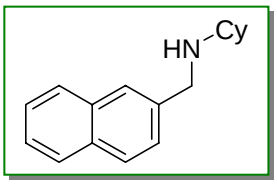
^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 25.1, 26.3, 33.7, 49.9, 56.4, 123.1, 150.0.

CG-EM: 190, 147, 92.

EM-ES (+): 191.2 (M+1).

Análisis elemental (%):	calculado ($C_{12}H_{18}N_2$):	C, 75.74; H, 9.53; N, 14.72
	encontrado:	C, 75.64; H, 9.52; N, 14.70

- *N*-[(2-Naftil)metil]ciclohexanamina (4j)



Masa molecular: 239.36

Formula empírica: $C_{17}H_{21}N$

Aspecto: aceite amarillo

Rendimiento: 47%; Amberlite CG-50, NH_3/CH_3OH 0.28 M

^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 0.91-1.98 (m, 11H), 2.49-2.55 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 7.41-7.53 (m, 3H), 7.70-7.82 (m, 4H).

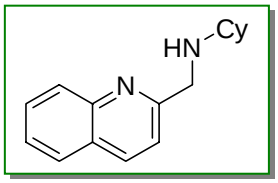
^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 25.2, 26.3, 33.8, 51.3, 56.3, 125.6, 126.1, 126.4, 126.7, 127.7, 127.8, 128.1, 132.7, 133.6, 138.7.

CG-EM: 239, 196, 141, 115, 98.

EM-ES(+): 240.3 (M+1).

Análisis elemental (%):	calculado ($C_{17}H_{21}N$):	C, 85.30; H, 8.84; N, 5.85
	encontrado:	C, 84.98; H, 8.81; N, 5.83

- *N*-[(2-Quinolil)metil]ciclohexanamina (4k)



Masa molecular: 240.34

Formula empírica: $C_{16}H_{20}N_2$

Aspecto: aceite naranja

Rendimiento: 50%; Amberlite CG-50, NH_3/CH_3OH 0.28 M

^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 1.24-2.02 (m, 11H), 2.61 (m, 1H), 4.17 (s, 2H), 7.44-8.18 (m, 6H).

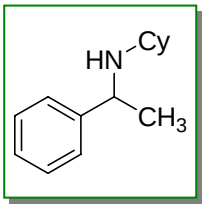
^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 25.1, 26.2, 33.4, 52.8, 57.1, 120.7, 126.2, 127.5, 127.7, 129.1, 129.6, 136.6, 147.8, 160.2.

CG-EM: 238, 195, 182, 157, 129, 77, 55.

EM-ES (+): 241.3 (M+1).

Análisis elemental (%):	calculado ($C_{16}H_{20}N_2$):	C, 79.96; H, 8.39; N, 11.66
	encontrado:	C, 80.15; H, 8.39; N, 11.46

- *N*-(1-Feniletil)ciclohexanamina (4m)



Masa molecular: 203.32

Formula empírica: $C_{14}H_{21}N$

Aspecto: aceite naranja

Rendimiento: 23%; Amberlite CG-50, NH_3/CH_3OH 0.28 M

^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 1.33 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.01-1.72 (m, 11H), 2.26 (m, 1H), 3.96 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.16-7.34 (m, 5H).

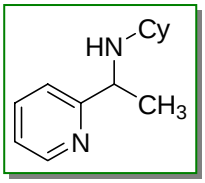
^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 14.2, 25.1, 25.4, 26.3, 33.3, 34.6, 53.8, 54.6, 126.5, 128.5, 146.4.

CG-EM: 203, 188, 160, 105, 77, 56.

EM-ES(+): 204.3 (M+1).

Análisis elemental (%):	calculado ($C_{14}H_{21}N$):	C, 82.70; H, 10.41; N, 6.89
	encontrado:	C, 82.34; H, 10.43; N, 6.87

- *N*-[1-(2'-Piridil)etil)]ciclohexanamina (4n)



Masa molecular: 204.31

Formula empírica: $C_{13}H_{20}N_2$

Aspecto: aceite naranja

Rendimiento: 58%; Amberlite CG-50, NH_3/CH_3OH 0.28 M

^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 1.02-1.98 (m, 11H), 1.36 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 2.23 (m, 1H), 4.03 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.12-7.16 (m, 1H), 7.27-7.31 (m, 1H), 7.61-7.66 (m, 1H), 8.54-8.57 (m, 1H).

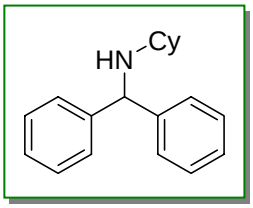
^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 23.6, 25.1, 25.3, 26.3, 33.4, 34.5, 54.3, 55.9, 121.3, 121.9, 136.5, 149.4, 165.5.

CG-EM: 203, 189, 161, 107, 97.

EM-ES (+): 205.3 (M+1).

Análisis elemental (%):	calculado ($C_{13}H_{20}N_2$):	C, 76.42; H, 9.87; N, 13.71
	encontrado:	C, 76.81; H, 9.68; N, 13.51

- *N*-(Bencidril)ciclohexanamina (4p)



Masa molecular: 265.39

Formula empírica: $C_{19}H_{23}N$

Aspecto: aceite incoloro

Rendimiento: 62%; columna de sílica, hexano/AcOEt 9:1

^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 1.06-1.94 (m, 11H), 2.36-2.42 (m, 1H), 5.03 (s, 1H), 7.16-7.39 (m, 10H).

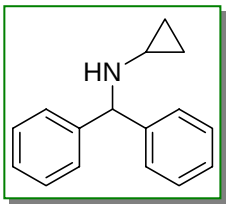
^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 25.2, 26.4, 34.1, 54.1, 63.8, 126.9, 127.5, 128.5, 144.9.

CG-EM: 265, 188, 167.

EM-ES(+): 266.2 (M+1).

Análisis elemental (%):	calculado ($C_{19}H_{23}N$):	C, 85.99; H, 8.74; N, 5.28
	encontrado:	C, 84.20; H, 8.70; N, 5.31

- *N*-(Bencidril)ciclopropanamina (4r)



Masa molecular: 223.31

Formula empírica: $C_{16}H_{17}N$

Aspecto: aceite incoloro

Rendimiento: 75%; columna de sílica, hexano/AcOEt 9:1

^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 0.38 (m, 4H), 1.98 (brs, 1H), 2.07 (m, 1H), 4.91 (s, 1H), 7.12-7.36 (m, 10 H).

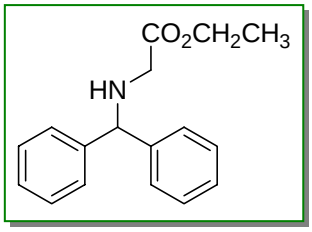
^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 6.8, 29.7, 67.3, 127.0, 127.5, 128.5, 144.3.

CG-EM: 223, 222, 167, 152.

EM-ES(+): 224.3 (M+1).

Análisis elemental (%):	calculado ($C_{16}H_{17}N$):	C, 86.05; H, 7.67; N, 6.27
	encontrado:	C, 85.88; H, 7.72; N, 6.40

- 2-(Bencidrilamino)acetato de etilo (4s)



Masa molecular: 269.34

Formula empírica: $C_{17}H_{19}NO_2$

Aspecto: aceite incoloro

Rendimiento: 61%; columna de sílica, hexano/AcOEt 9:1

^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 1.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.22 (brs, 1H), 3.37 (s, 2H), 4.17 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.88 (s, 1H), 7.18-7.47 (m, 10H).

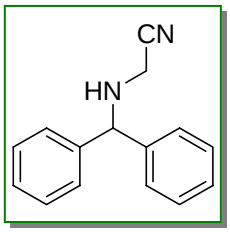
^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 14.3, 49.2, 60.8, 66.7, 127.3, 127.5, 128.6, 143.4, 172.6.

CG-EM: 269, 182, 167, 118, 91.

EM-ES (+): 270.2 (M+1).

Análisis elemental (%):	calculado ($C_{17}H_{19}NO_2$):	C, 75.81; H. 7.11; N, 5.20; O, 11.88
	encontrado:	C, 75.51; H, 7.33; N, 5.02; O, 12.14

- 2-(Bencidrilamino)acetonitrilo (4t)



Masa molecular: 222.29

Formula empírica: $C_{15}H_{14}N_2$

Aspecto: aceite incoloro

Rendimiento: 70%; columna de sílica, hexano/AcOEt 9:1

^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 1.95 (brs, 1H), 3.50 (s, 2H), 5.06 (s, 1H), 7.21-7.44 (m, 10H).

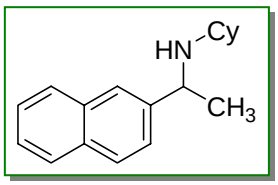
^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 35.4, 65.8, 117.7, 127.4, 127.8, 128.9, 141.9.

CG-EM: 222, 167, 145, 104, 67.

EM-ES (+): 223.4 (M+1).

Análisis elemental (%):	calculado ($C_{15}H_{14}N_2$):	C, 81.05; H, 6.35; N, 12.60
	encontrado:	C, 81.36; H, 6.52; N, 12.12

- *N*-[1-(2'-Naftil)etil]ciclohexanamina (4u)



Masa molecular: 253.38

Formula empírica: $C_{18}H_{23}N$

Aspecto: aceite naranja

Rendimiento: 52%; Amberlite CG-50, NH_3/CH_3OH 0.28 M

^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 1.01-1.12 (m, 5H), 1.40 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.53-1.72 (m, 5H), 2.03 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 4.13 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.41-7.47 (m, 3H), 7.71 (s, 1H), 7.74-7.83 (m, 3H).

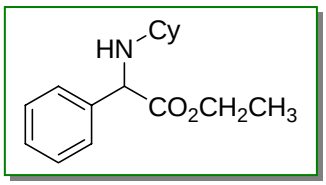
^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 25.2, 26.3, 33.4, 34.8, 53.9, 54.8, 125.0, 125.2, 125.5, 126.0, 127.8, 127.9, 128.3, 132.9, 133.6, 144.0.

CG-EM: 254, 238, 155, 98, 56, 41.

EM-ES(+): 254.4 (M+1).

Análisis elemental (%):	calculado ($C_{18}H_{23}N$):	C, 85.32; H, 9.15; N, 5.53
	encontrado:	C, 84.92; H, 9.11; N, 5.50

- 2-Ciclohexilamino-2-fenilacetato de etilo (4v)



Masa molecular: 261.36

Formula empírica: $C_{16}H_{23}NO_2$

Aspecto: aceite incoloro

Rendimiento: 62%; columna cromatográfica de sílica, hexano/AcOEt 9:1

^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 1.08-1.84 (m, 13H), 2.03 (brs, 1H), 2.33-2.37 (m, 1H), 4.08-4.22 (m, 2H), 4.51 (s, 1H), 7.26-7.39 (m, 5H).

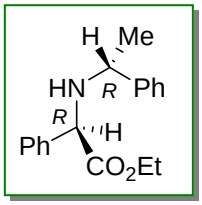
^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 14.2, 25.0, 26.2, 33.4, 33.6, 54.6, 61.2, 62.5, 127.4, 128.0, 128.8, 138.9, 173.8.

CG-EM: 260, 188, 106, 79.

EM-ES (+): 262.1 (M+1).

Análisis elemental (%):	calculado ($C_{16}H_{23}NO_2$):	C, 73.53; H, 8.87; N, 5.36; O, 12.24
	encontrado:	C, 73.23; H, 8.69; N, 5.47; O, 12.61

- (2*R,1'R*)-2-Fenil-2-(1'-feniletilamino)acetato de etilo [(*R*,*R*)-*4x*]



Masa molecular: 283.36

Formula empírica: $C_{18}H_{21}NO_2$

Aspecto: aceite incoloro

Rendimiento: 17%; columna de sílica, hexano/AcOEt 9:1

^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 1.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.39 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 2.25-2.40 (brs, 1H), 3.56 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.11-4.26 (m, 3H), 7.23-7.35 (m, 10H).

^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 14.3, 24.9, 56.7, 61.2, 63.1, 127.1, 127.2, 127.3, 128.0, 128.6, 128.7, 128.8, 138.7, 145.0, 173.9.

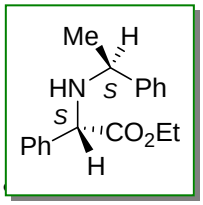
[α]$^{25}_D$ (c 0.49, MeOH) = -19.5

CG-EM: 283, 210, 105, 79.

EM-ES (+): 284.2 (M+1).

Análisis elemental (%):	calculado ($C_{18}H_{21}NO_2$):	C, 76.29; H, 7.47; N, 4.94; O, 11.29
	encontrado:	C, 76.00; H, 7.44; N, 4.91; O, 11.26

- (2*S,1'S*)-2-Fenil-2-(1'-feniletilamino)acetato de etilo [(*S*,*S*)-4y]



Masa molecular: 283.36

Formula empírica: $C_{18}H_{21}NO_2$

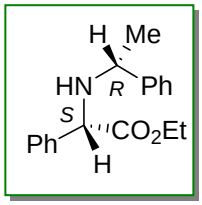
Aspecto: aceite incoloro

Rendimiento: 16%; columna de sílica, hexano/AcOEt 9:1

[α]$^{25}_D$ (c 0.49, MeOH) = +18.0

Análisis elemental (%):	calculado ($C_{18}H_{21}NO_2$):	C, 76.29; H, 7.47; N, 4.94; O, 11.29
	encontrado:	C, 76.05; H, 7.41; N, 4.96; O, 11.31

- (2*S,1'R*)-2-Fenil-2-(1'-feniletilamino)acetato de etilo [(*S*,*R*)-*4x*]



Masa molecular: 283.36

Formula empírica: $C_{18}H_{21}NO_2$

Aspecto: aceite incoloro

Rendimiento: 31%; columna de sílica, hexano/AcOEt 9:1

^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 1.13 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.34 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 2.30-2.50 (brs, 1H), 3.56 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.00-4.13 (m, 2H), 4.17 (s, 1H), 7.22-7.38 (m, 10H).

^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 14.1, 24.5, 54.8, 61.2, 62.8, 127.1, 127.3, 127.8, 128.1, 128.6, 128.7, 138.6, 144.8, 173.0.

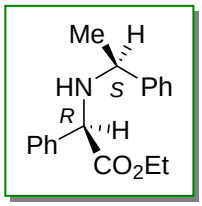
[α]$^{25}_D$ (c 0.50, MeOH) = + 130.6

CG-EM: 283, 210, 105, 79.

EM-ES (+): 284.3 (M+1).

Análisis elemental (%): calculado ($C_{18}H_{21}NO_2$): C, 76.29; H, 7.47; N, 4.94; O, 11.29
encontrado: C, 76.03; H, 7.43; N, 4.96; O, 11.24

- (2*R,1'S*)-2-Fenil-2-(1'-feniletilamino)acetato de etilo [(*R*,*S*)-4y]



Masa molecular: 283.36

Formula empírica: $C_{18}H_{21}NO_2$

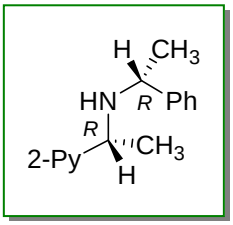
Aspecto: aceite incoloro

Rendimiento: 28%; columna de sílica, hexano/AcOEt 9:1

[α]$^{25}_D$ (c 0.50, MeOH) = -137.7

Análisis elemental (%): calculado ($C_{18}H_{21}NO_2$): C, 76.29; H, 7.47; N, 4.94; O, 11.29
encontrado: C, 76.08; H, 7.45; N, 4.92; O, 11.26

- (1*R*,1'*R*)-1-Fenil-*N*-[1'-(2''-piridil)etil]etanamina [(*R*,*R*)-4z]



Masa molecular: 226.32

Formula empírica: $C_{15}H_{18}N_2$

Aspecto: aceite incoloro

Rendimiento: 31%; Amberlite CG-50, NH_3/CH_3OH 0.28 M

^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 1.24-1.32 (m, 6H), 2.10 (m, 1H), 3.45 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.59 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 7.02-7.33 (m, 7H), 7.55-7.65 (m, 1H), 8.53-8.64 (m, 1H).

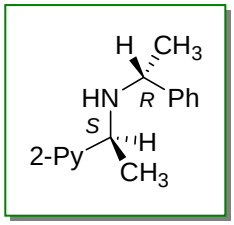
^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 23.5, 25.2, 55.8, 56.4, 122.1, 126.8, 127.0, 128.3, 128.5, 136.4, 145.6, 149.8, 164.8.

CG-EM: 211, 120, 107, 79, 44.

EM-ES (+): 227.3 (M+1).

Análisis elemental (%):	calculado ($C_{15}H_{18}N_2$):	C, 79.61; H, 8.02; N, 12.38
	encontrado:	C, 76.32; H, 7.99; N, 12.34

- (1*S*,1'*R*)-1-Fenil-*N*-[1'-(2''-piridil)etil]etanamina [(*S*,*R*)-4z]



Masa molecular: 226.32

Formula empírica: $C_{15}H_{18}N_2$

Aspecto: aceite incoloro

Rendimiento: 24%; Amberlite CG-50, NH_3/CH_3OH 0.28 M

^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 1.37-1.40 (m, 6H), 2.17 (m, 1H), 3.78-3.89 (m, 2H), 7.04-7.37 (m, 7H), 7.53-7.61 (m, 1H), 8.51-8.55 (m, 1H).

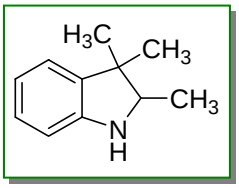
^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 22.1, 23.7, 55.3, 56.3, 121.4, 121.9, 126.8, 126.9, 128.5, 136.5, 145.9, 149.3, 164.7.

CG-EM: 211, 120, 107, 79, 44.

EM-ES (+): 227.3 (M+1).

Análisis elemental (%):	calculado ($C_{15}H_{18}N_2$):	C, 79.61; H, 8.02; N, 12.38
	encontrado:	C, 76.29; H, 7.98; N, 12.33

- 2,3,3-Trimetil-2,3-dihidro-1*H*-indol (4B)



Masa molecular: 161.24

Formula empírica: $C_{11}H_{15}N$

Aspecto: aceite naranja

Rendimiento: 15%; columna de sílica, hexano/AcOEt 9:1

^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 1.04 (s, 3H), 1.18 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.28 (s, 3H), 3.52 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.76-3.79 (brs, 1H), 6.61-6.64 (m, 1H), 6.72-6.77 (m, 1H), 6.99-7.04 (m, 1H), 7.26 (s, 1H).

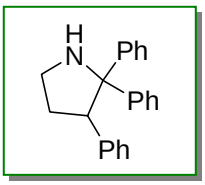
^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 15.3, 22.5, 26.3, 43.5, 65.3, 109.5, 119.0, 122.4, 127.3, 139.3, 149.4.

CG-EM: 161, 146, 131, 77.

EM-ES (+): 162.3 (M+1).

Análisis elemental (%):	calculado ($C_{11}H_{15}N$):	C, 81.94; H, 9.38; N, 8.69
	encontrado:	C, 82.32; H, 9.19; N, 8.49

- 2,2,3-Trifenilpirrolidina(4C)



Masa molecular: 299.41

Formula empírica: $C_{22}H_{21}N$

Aspecto: sólido blanco (p. f.: 80.7 ºC)

Rendimiento: 51%; columna de sílica, hexano/AcOEt 9:1

^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 2.18-2.34 (m, 2H), 3.08-3.12 (m, 1H), 3.36-3.41 (m, 1H), 3.25 (brs, 1H), 4.12-4.17 (m, 1H), 6.90-7.08 (m, 10H), 7.22-7.35 (m, 3H), 7.54-7.57 (m, 2H).

^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 33.2, 44.0, 52.9, 75.3, 126.0, 126.8, 127.2, 127.9, 128.2, 128.4, 129.4, 142.6, 144.5, 147.6.

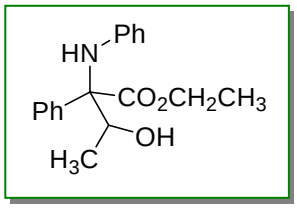
CG-EM: 299, 194, 135, 116, 91, 77.

EM-ES(+): 300.4 (M+1).

Análisis elemental (%):	calculado ($C_{22}H_{21}N$):	C, 88.25; H, 7.07; N, 4.68
	encontrado:	C, 88.61; H, 6.89; N, 4.50

5.5.5. Caracterización de los aminoalcoholes

- 3-Hidroxi-2-fenil-2-(fenilamino)butanoato de etilo (5w)



Masa molecular: 299.36

Formula empírica: $C_{18}H_{21}NO_3$

Aspecto: aceite amarillo

Rendimiento: 11%; columna de sílica, hexano/AcOEt 9:1

Se consiguió separar mediante columna cromatográfica cada par de diastereómeros, pero no se logró asignar la configuración absoluta de éstos. Cada par de diastereómeros se describe por el orden de elución en la columna.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 0.91 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.05 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 3.76 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.14 (m, 2H), 4.39 (m, 1H), 5.08 (brs, 1H), 6.56-6.59 (m, 2H), 6.68-6.73 (m, 1H), 7.02-7.08 (m, 2H), 7.31-7.36 (m, 3H), 7.43-7.47 (s, 2H).

^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 14.0, 17.2, 62.0, 70.8, 73.3, 116.3, 118.7, 127.8, 128.1, 128.6, 136.9, 145.8, 174.5.

EM-ES(+): 300.3 (M+1).

Análisis elemental (%):	calculado ($C_{18}H_{21}NO_3$):	C, 72.22; H, 7.07; N, 4.68; O, 16.03
	encontrado:	C, 72.17; H, 7.05; N, 4.66; O, 16.06

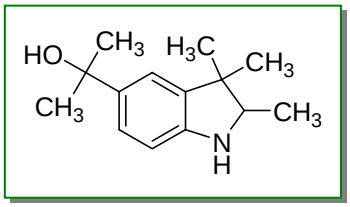
^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 1.07 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.20 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.70 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 4.16 (m, 3H), 5.1-5.3 (brs, 1H), 6.47-6.49 (m, 2H), 6.67-6.69 (m, 1H), 6.99-7.03 (m, 2H), 7.31-7.37 (m, 3H), 7.64-7.66 (s, 2H).

^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 14.1, 18.1, 61.7, 70.9, 74.5, 116.2, 118.6, 127.1, 127.8, 128.3, 137.2, 145.3, 172.6.

EM-ES(+): 300.3 (M+1).

Análisis elemental (%):	calculado ($C_{18}H_{21}NO_3$):	C, 72.22; H, 7.07; N, 4.68; O, 16.03
	encontrado:	C, 72.12; H, 7.05; N, 4.69; O, 16.01

- 2-(2',3',3',-indolin-5'-il)propan-2-ol (5B)



Masa molecular: 219.32

Formula empírica: $C_{14}H_{21}NO$

Aspecto: aceite naranja

Rendimiento: 7%

^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 1.04 (s, 3H), 1.18 (d, *J* = 5.1 Hz, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.57 (s, 6H), 1.65 (brs, 1H), 3.53 (q, *J* = 5.1 Hz, 1H), 6.54-6.70 (m, 1H), 7.11-7.15 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.26 (s, 1H).

^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 15.0, 22.3, 26.0, 31.7, 43.4, 65.4, 72.5, 108.6, 118.6, 123.2, 139.1, 139.8.

CG-EM: 186, 201, 146, 130, 77, 41.

EM-ES(+): 220.4 (M+1).

Análisis elemental (%):	calculado ($C_{14}H_{21}NO$):	C, 76.67; H, 9.65; N, 6.39; O, 7.29
	encontrado:	C, 76.58; H, 9.61; N, 5.98; O, 7.23

5.6. ESTEREOSELECTIVIDAD EN LA FOTORREDUCCIÓN DIRECTA DE CETIMINAS

5.6.1. Fotorreducción de cetiminas en presencia de alcoholes quirales

Irradiación en presencia de (-)-mentol

En un reactor de inmersión de 100 mL de capacidad se ponen 7.8 g (50.1 mmol) de (-)-mentol y se disuelven en hexano seco (15 mL). Sobre esta disolución se añaden 200 mg (1.0 mmol) de la cetimina 1n disuelta en la mínima cantidad de hexano seco. Se completa el volumen del reactor con hexano seco (100 mL), se burbujea argón durante media hora y se irradia con una lámpara Hanovia de 450 W y luz filtrada con vidrio pyrex. La reacción se mantiene hasta que se observa la desaparición de la imina de partida por resonancia magnética nuclear de protón (15 horas). La disolución se concentra a presión reducida y se filtra sobre sílica, eluyendo primero con dietil éter el (-)-mentol y, después, la amina 4n con CH_2Cl_2/NH_3 en CH_3OH 9:1. Ésta se purifica por columna de intercambio iónico (Amberlite CG-50, NH_3/CH_3OH 0.28 M), obteniéndose de esta forma con un rendimiento del 20% (40 mg, 0.2 mmol) y un exceso enantiomérico del 8%.

De manera analoga se procede para el iminoéster 1v. Así, se irradia una disolución en hexano seco de 260 mg (1 mmol) de este compuesto y 7.8 g (50.1 mmol) de (-)-mentol. Desafortunadamente, en este caso no es posible obtener puro el compuesto 4v tras filtración en sílica y posterior columna cromatográfica (hexano/acetato de etilo 20:1). Se obtienen 400 mg de una mezcla de aminoéster y (-)-mentol que no se puede separar.

Efecto de la temperatura en la enantioselectividad

Se disuelven 1.5 g (9.6 mmol) de (-)-mentol en hexano seco (5 mL) en un reactor de inmersión de 60 mL de capacidad, cuyo refrigerante se conecta a un baño recirculante que permite variar de forma controlada y mantener constante la temperatura de irradiación. Se

emplea una mezcla 60:40 de CH_3OH/H_2O para irradiar a 0 y -25 ºC (rango de 0 a -40 ºC). A continuación, se añaden 125 mg (0.62 mmol) de imina **1n** y se completa el volumen del reactor con hexano seco (60 mL). La irradiación se realiza con una lámpara de mercurio de media presión de 400 W filtrando la radiación con vidrio pyrex y se mantiene hasta consumo total de cetimina de partida (monitorizada por ^{1}H RMN). Se evaporan disolventes, se separa el (-)-mentol de la amina **4n** y se purifica de forma análoga a como se ha descrito a temperatura ambiente.

En las irradiaciones a bajas temperaturas la lámpara se introduce en el reactor instantes antes de conectarla, puesto que se forma hielo en las paredes del arco de descarga que pueden dañar el equipo una vez encendido, o incluso provocar que la lámpara no funcione. Asimismo, mientras el sistema se estabiliza es conveniente mantener la corriente de argón en la disolución.

Irradiación en presencia de (-)-8-fenilmentol

En un tubo de cuarzo se pone 1.0 g (4.3 mmol) de (-)-8-fenilmentol y la imina **1n** (50 mg, 0.25 mmol) y se disuelven en hexano seco (20 mL). En la irradiación se utiliza una lámpara Hanovia de 450 W de potencia y filtro pyrex. Se sigue ^{1}H RMN hasta que no se observa imina de partida (20 horas). Se concentra, se filtra sobre sílica para separar el alcohol quiral y se purifica la amina por columna de intercambio iónico (Amberlite CG-50, NH_3/CH_3OH 0.28 M) obteniéndose la amina **4n** con un rendimiento del 8% (4 mg, 0.02 mmol).

Determinación de los excesos enantioméricos

Se pesan 80 mg (0.41 mmol) de ácido (+)-mandélico acetilado en un matraz de 25 mL y se añaden 2 mL de $SOCl_2$. A continuación, se calienta hasta alcanzar la temperatura de reflujo (≈ 80 ºC) y se deja agitando durante 4 horas. Se evapora el exceso de cloruro de tionilo a presión reducida y en campana, quedando un aceite naranja que se disuelve en CH_2Cl_2 seco (10 mL) bajo atmósfera de argón. Sobre esta disolución se adiciona la amina **4n** (80 mg, 0.40 mmol) y trietilamina (80 µL, 0.57 mmol). Se deja reaccionar manteniendo la

agitación magnética durante 12 horas, se concentra y se extrae con acetato de etilo y con una disolución acuosa de $NaHCO_3$ al 5%. Después de columna flash en sílica (hexano/acetato de etilo 1:1) se obtiene una mezcla de las amidas diastereoméricas (*S*,*S*)-6x y (*R*,*S*)-6x. A partir de los valores de integración de las señales de protón registradas por RMN para esta mezcla, se cuantifica el exceso enatiomérico de la reacción de fotorreducción de la cetimina 1n en presencia de alcoholes quirales.

5.6.2. Fotorreducción de cetiminas quirales

Los iminoésteres 1x, 1y y la cetimina 1z que se utilizaron en este estudio se irradian de acuerdo a la metodología general descrita en el apartado 5.5.1 de este capítulo. En el estudio de la diastereoselectividad con la temperatura, como ya se ha señalado con anterioridad, se conecta el refrigerante a un baño recirculante para controlar la temperatura de reacción e irradiar a bajas temperaturas (0 y -20 ºC).

Reducción del aminoéster (*S*,*R*)-4x

El aminoéster puro (*S*,*R*)-4x (50 mg, 0.18 mmol) en THF seco (5 mL) se adiciona sobre una disolución en THF seco de $LiAlH_4$ (40 mg, 1.05 mmol) a 0 ºC. A continuación, se deja la disolución con agitación magnética a temperatura ambiente hasta que se observa por cromatografía de capa fina la formación del correspondiente aminoalcohol. Se añade a la mezcla de reacción con mucho cuidado y gota a gota agua (2 mL) y se extrae con acetato de etilo (3 x 15 mL). La fase orgánica se seca, se filtra, se concentra y se purifica por columna cromatográfica de sílica (hexano/acetato de etilo 1:1). Se obtiene el aminoalcohol (*S*,*R*)-5x con un rendimiento del 84% (38 mg, 0.15 mmol). A partir de los datos espectroscópicos recogidos en la bibliografía[7] para este compuesto se asignó la configuración absoluta de los aminoésteres (*R*,*R*)- 4x, (*S*,*R*)-4x, (*S*,*S*)- 4y y (*R*,*S*)-4y. Además, la configuración absoluta de (*S*,*R*)-5x se determinó inequívocamente por difracción de rayos X de monocristales obtenidos por evaporación lenta de una disolución del aminoalcohol en $CHCl_3$/hexano.

5.7. PRUEBAS MECANÍSTICAS

5.7.1. Reacción en medio ácido

En un reactor de inmersión se ponen 200 mg (1.0 mmol) de la cetimina **1n** y se disuelven en isopropanol (100 mL). A continuación, se añade 150 µL de HBF_4 en dietil éter (1.2 mmol). Para la irradiación se emplea una lámpara tipo Hanovia (450 W) y se prolonga hasta consumo total de imina de partida (5 horas). La reacción se sigue por CG/EM. Después se evapora el disolvente y el crudo de reacción se trata con dietil éter (≈ 15 mL) y se filtra en tierra de diatomeas. A continuación, se pasa por una columna cromatográfica de intercambio iónico (Amberlite CG-50, NH_3/CH_3OH 0.28 M) y se obtiene la amina **4n** junto con los aminoalcoholes **5n** (48 mg), los cuales no se han logrado separar de las aminas.

5.7.2. Desactivación de tripletes

Fotorreducción de aldiminas en presencia de TEA

Se añaden a cuatro tubos de cuarzo bajo atmósfera de argón (cerrados con un septum y papel parafilm) 18 mL a cada uno de ellos de una disolución de imina **1e** (118 mg, 0.73 mmol) en isopropanol seco (100 mL) previamente desoxigenada durante 30 minutos. A continuación, el primero se deja como blanco, al segundo se añaden 0.3 mL de TEA, al otro 100 µL de 1,3-pentadieno y finalmente al cuarto TEA (0.3 mL) y 1,3-pentadieno (100 µL). Posteriormente, a los cuatro se añade isopropanol seco hasta un volumen final de 20 mL. Los tubos se colocan en un reactor de "carrusel" y se irradia durante 3 horas con una lámpara de mercurio de 450 W y filtro vycor. Se cuantifica por CG/EM y se emplea una disolución de dodecano en isopropanol $8.78 \cdot 10^{-3}$ M como patrón interno.

[7] Higashiyama, K.; Inoue, H.; Yamauchi, T.; Takahashi, H., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1995, 111.

Desactivación de tripletes para cetiminas

Se prepara una disolución en isopropanol seco (200 mL) de la imina 1n (450 mg, 2.22 mmol). Antes de desoxigenar, se añaden 20 mL de la disolución a sendos tubos de cuarzo. Uno de ellos se deja abierto al aire y en el segundo se burbujea oxígeno molecular durante 30 minutos. A continuación, se preparan otros 6 tubos con 20 mL cada uno de ellos de la disolución inicial pero previamente desoxigenada durante media hora. A cinco de estos tubos se añaden 22, 66, 110, 220 y 440 µL de de 1,3- pentadieno, respectivamente, y el sexto se deja como blanco.

Los ocho tubos preparados se colocan en el reactor de "carrusel" y se irradian durante 7 horas con una lámpara de media presión de mercurio de 400 W de potencia y filtro pyrex. Posteriormente, se cuantifica para cada uno de ellos la cantidad de imina consumida y de amina formada mediante CG/EM, empleando una disolución de dodecano en isopropanol $8.78 \cdot 10^{-3}$ M como patrón interno.

Análogamente, para el iminoéster 1v se colocan en el reactor de "carrusel" ocho tubos con 20 mL cada uno de una disolución de dicho compuesto (650 mg, 2.5 mmol) en 150 mL de etanol seco. Uno de los tubos es el blanco, otro se deja abierto al aire, en un tercero se burbuja oxígeno molecular durante media hora, y en los cinco que quedan se añade 1,3-pentadieno (33, 99, 165, 330 y 660 µL, respectivamente). De nuevo, tras irradiar durante 2 horas empleando un filtro vycor, se analizan por CG/EM cada una de los tubos y se usa como patrón interno una disolución de dodecano en isopropanol.

5.7.3. Estimación de la energía de triplete de las cetiminas

A partir de una disolución en isopropanol seco (140 mL) de la imina 1n (410 mg, 2.0 mmol) previamente desoxigenada durante media hora, se preparan 6 tubos de cuarzo con 20 mL de dicha disolución cada uno, a los que previamente se adiciona 10 mmol de cada uno de los siguientes sensibilizadores, acetona (175 mg), acetofenona (365 mg), benzofenona (550 mg), bifenilo (465 mg) y 2-acetilnaftaleno (515 mg), respectivamente. Los tubos,

cerrados con un septum y papel parafilm, se colocan en un reactor de "carrusel" y se irradian con una lámpara de 400 W durante 2 horas. Para filtrar la radiación se emplea una disolución de corte preparada a partir de 650 g/L de $NaBr{\cdot}2H_2O$ y 3 g/L de $Pb(NO_3)_2$ (para $\lambda > 330$ nm, el valor de la transmitancia T > 60%)[8] situada en un reactor de inmersión de 50 mL de capacidad. Finalmente, se analizan cada uno de los tubos por CG/EM y se comprueba la formación o no de amina secundaria.

De forma similar se procede para el iminoéster **1v** (550 mg, 2.12 mmol en 130 mL de etanol seco). En este caso, se irradia empleando un filtro de corte de pyrex dado que este compuesto no absorbe a $\lambda > 290$ nm.

5.7.4. Fotoacoplamiento de aldiminas en presencia de sales de zinc

En un reactor de inmersión se disuelven 300 mg de la aldimina **1a** (1.9 mmol) y 110 mg de $Zn(Et_2CHCOO)_2$ (0.37 mmol) en isopropanol seco (60 mL). Se deja abierto al aire manteniendo la agitación magnética y se irradia con una lámpara de media presión de mercurio de 400 W de potencia y filtro pyrex. Pasadas 1.5 horas se extrae una muestra y se analiza mediante resonancia magnética nuclear de protón. A partir de los valores de integración de las señales correpondientes a la imina de partida y las 1,2-diaminas finales se obtiene el valor de la conversión química para ese tiempo.

Se prepara una disolución de imina **1a** (250 mg, 1.55 mmol) y $Zn(Et_2CHCOO)_2$ (92 mg, 0.31 mmol) en isopropanol seco (50 mL) y se burbujea con argón durante 10 minutos. A continuación, se toman 40 mL de esta disolución y se añaden a dos tubos de cuarzo (20 mL en cada uno) bajo atmósfera de argón (cerrados con septum y papel parafilm) y se desoxigena durante 10 minutos más. En uno de ellos, se añade 1,3-pentadieno en exceso (1 mL, 10.8 equiv.). A continuación, se irradia con una lámpara de media presión de mercurio

[8] Gould, I. R., *Handbook of Organic Photochemistry*, Ed: Scaiano, J. C, CRC Press Inc., Boca Raton (USA), 1989, Vol. 1, p. 48.

de 400 W de potencia y filtro pyrex durante una hora. De nuevo, se compara la conversión química para el blanco y en presencia de desactivador mediante resonancia magnética nuclear de protón, de forma análoga a la descrita en el párrafo anterior.

5.7.5. Evolución de los fotoproductos

De acuerdo al procedimiento general para la fotorreducción de iminas a aminas (ver apartado 5.5.1.), se prepara una disolución de imina **1e** (140 mg, 0.75 mmol) en 100mL de isopropanol seco. Se burbujea con argón durante 30 minutos y se irradia con una lámpara tipo Hanovia de 450 W y filtro vycor hasta que no se detecta imina de partida por CG/EM. A intervalos regulares de 30 minutos, y sin detener la irradiación, se extrae una muestra de 0.5 mL a través de una jeringilla conectada por una unión de teflón al reactor. Estas muestras se analizan por CG/EM utilizando con patrón interno una disolución de dodecano en isopropanol $8.78 \cdot 10^{-3}$ M.

5.7.6. Fotólisis de destello

Preparación de las muestras

Se prepara una disolución de la imina de tal manera que la disolución final tenga una absorbancia a la longitud de onda del láser entre 0.5 y 1.0. Los disolventes empleados son de máxima pureza (calidad HPLC). Para medir se emplean cubetas de fluorimetría de cuarzo de 3 mL de capacidad y provistas de un septum para poder cerrar herméticamente el sistema y trabajar en atmósfera inerte. Las disoluciones se burbujean con nitrógeno durante 20 minutos y se excitan con pulsos láser de 308 nm (láser excímero de Xe/Cl).

Desactivación de *N*-ciclohexilbenzaldimina con oxígeno

Se prepara una disolución de la imina **1b** en acetonitrilo extrapuro, siendo su absorbancia a 308 nm de 1.090. Se ponen 3 mL de esta disolución en una cubeta de cuarzo,

se burbujea nitrógeno durante 20 minutos para eliminar el oxígeno y finalmente se registra el espectro. A continuación, la muestra se abre al aire y se registra el espectro correspondiente. Finalmente, se purga durante 20 minutos con oxígeno molecular la disolución y se mide de nuevo el espectro. Este mismo experimento se llevó a cabo en hexano, dietil éter y THF extrapuro de forma análoga a la descrita en este punto.

Sensibilización de aldiminas con xantona, antraceno y 2,4,6-trifenilpirilio

Se prepara una disolución de xantona 3.8 x 10^{-4} M de tal manera que su absorbancia a 308 nm es de 0.775. Se ponen 3 mL de esta disolución en una cubeta de cuarzo, se burbujea nitrógeno durante 20 minutos para eliminar el oxígeno y se registra el espectro.

Por otro lado, se prepara una disolución de imina **1b** (143.1 mg/mL) en acetonitrilo extrapuro. De esta disolución se añaden alícuotas de 1 µL a la muestra de xantona anterior. Para cada adición se realiza el análisis de la muestra por fotólisis de destello (ver figura 3.6, p. 159). Los resultados se ajustan a funciones de tipo monoexponencial y se obtiene los valores recogidos en la tabla 5.3, a partir de los cuales se calcula la constante de inhibición de la xantona por la imina **1b**.

Tabla 5.3 Valores de la constante de desaparición.

[imina 1b]·10^3 M	K_D·10^6 s^{-1}
0.26	0.919
0.51	2.347
0.76	3.784
1.02	5.778
1.53	8.436
2.04	10.48

De forma analoga a la descrita para la xantona se realizan las pruebas con antraceno y 2,4,6-trifenilpirilio.

Estimación del valor de Φ_{cis}

En una cubeta de cuarzo se ponen 3 mL de una disolución de xantona de concentración conocida. Se burbujea nitrógeno durante 20 minutos para desplazar el oxígeno, se irradia con un láser de 355 nm (Nd/YAG) y se registra la señal característica a 610 mn de la xantona. A continuación, se añaden cantidades crecientes de una disolución de la imina **1b** hasta lograr desactivar totalmente la señal registrada inicialmente.

Igualmente, se adicionan 3 mL de la disolución de xantona anterior a una cubeta de cuarzo, se burbujea nitrógeno y se registra la señal a 610 nm. En este caso se añade poco a poco una disolución de naftaleno hasta que se observa la desactivación de la señal a 610 nm.

Por comparación entre la cantidad de imina y naftaleno necesaria para desactivar la misma cantidad de xantona se obtiene el valor del rendimiento cuántico de cruce intersistemas de la imina **1b**.

CONCLUSIONES

1. En el marco de las reacciones sensibilizadas de fotoacoplamiento de aldiminas en presencia de complejos metálicos, en primer lugar, se ha demostrado que las diaminas quirales *RR*,*SS* generadas fotoquímicamente se coordinan selectivamente al centro metálico, quedando libre en disolución el compuesto *meso*. Asimismo, se ha explicado la capacidad de los complejos de zinc como fotosensibilizadores eficaces en reacciones de fotoacoplamiento de aldiminas no heterocíclicas.

2. Como consecuencia de lo anterior, se ha desarrollado un nuevo método "one-pot" para la preparación y separación de las 1,2-diaminas a escala de gramo.

3. Igualmente, se han investigado los procesos de fotorreducción de iminas, tanto aldiminas como cetiminas, a aminas secundarias. Así, se ha demostrado que es posible modular la fotorreactividad de aldiminas y obtener, de esta manera, las aminas secundarias como producto mayoritario, en contra de las ideas establecidas en la bibliografía sobre la reactividad de estos sustratos. Además, el empleo de trietilamina en los procesos de fotorreducción de aldiminas ha permitido mejorar considerablemente el rendimiento de la reacción y, en consecuencia, el potencial sintético de la misma.

4. Se ha estudiado la selectividad de la reacción de fotorreducción directa a monoaminas. Cabe destacar la quimioselectividad que se observa para el grupo imino frente a otros grupos funcionales susceptibles de ser reducidos. En el caso particular de los iminoésteres quirales, además, se han obtenido los correspondientes α-aminoésteres con moderada diastereoselectividad.

5. En conjunto, el estudio que se ha realizado ha permitido desarrollar y generalizar la reacción de fotorreducción de iminas, la cual se plantea como una metodología alternativa para la síntesis de aminas secundarias más respetuosa con el medio ambiente.

6. Finalmente, para la reacción de fotorreducción de iminas se ha analizado el efecto del medio ácido, la evolución de los fotoproductos, los procesos de sensibilización-desactivación y se han utilizado técnicas instrumentales más modernas como la fotólisis de destello. Este estudio ha permitido elaborar una propuesta mecanística única para los procesos de fotorreducción de iminas (con o sin acoplamiento), donde se postula la formación de un intermedio radical cetilo a partir de un estado excitado triplete de la imina.

ANEXOS

A: Espectros de RMN seleccionados.

Páginas A1-A35

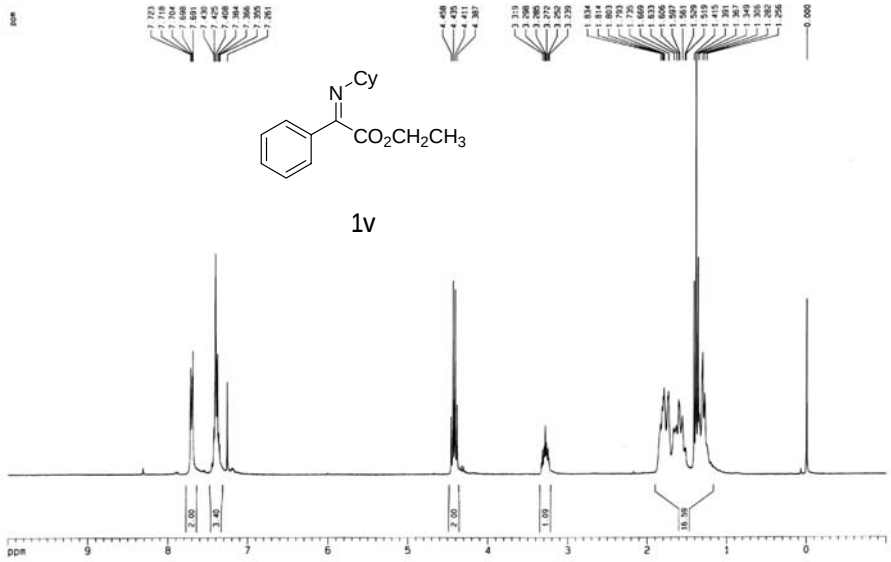
B: Estructura de Rayos X.

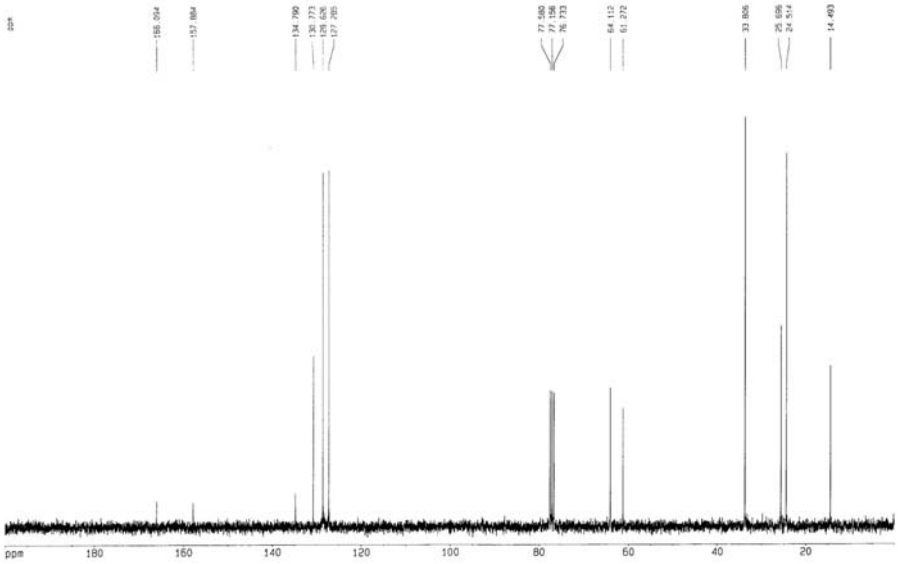
Páginas B1-B5

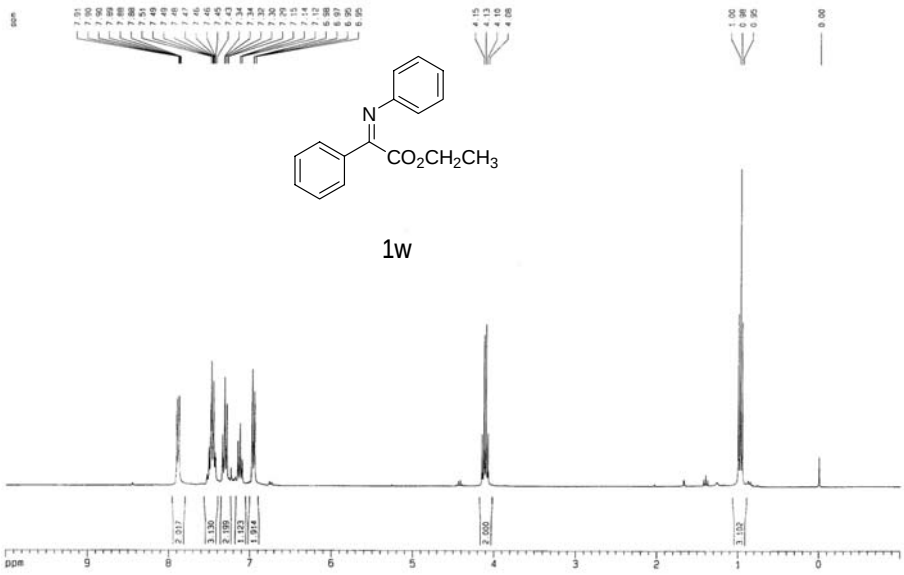
ANEXO A

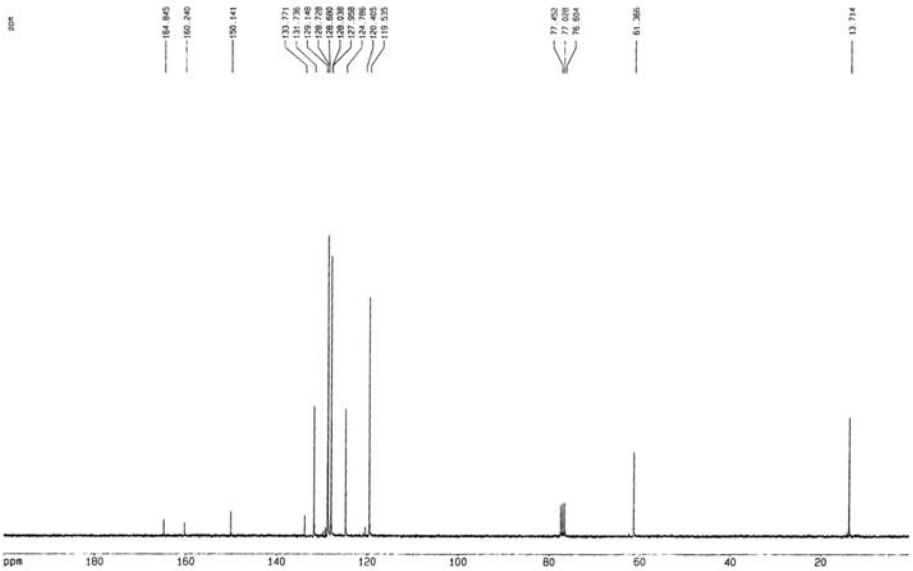
Espectros de resonancia magnética nuclear de protón y carbono-13 representativos de los compuestos preparados en esta memoria.

- iminoésteres 1v, 1w, 1x y 1y: A3 – A5.
- 1,2-diaminas 2a, 3a, 2b, 3b, 2f y 3f: A6 - A11.
- aminas secundarias derivadas de aldiminas 4b, 4d, 4e, 4h, 4i, 4j, y 4k: A12 - A18.
- aminas derivadas de cetiminas 4m, 4n, 4p, 4r, 4s, 4t, 4u y 4v: A19 - A26.
- aminas quirales (*R*,*R*)-4x, (*S*,*S*)-4y, (*S*,*R*)-4x, (*R*,*S*)-4y, (*R*,*R*)-4z y (*S*,*R*)-4z: A27 – A30.
- aminas cíclicas 1B y 1C: A31 – A32.
- aminoalcoholes 5w y 5B: A33 – A35.

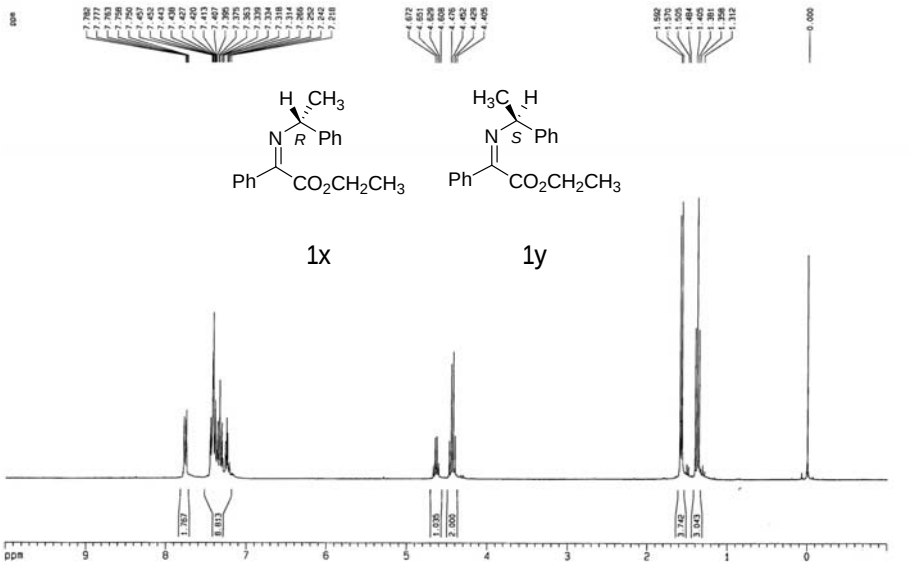

N
Cy
CO2CH2CH3
1v
ppm

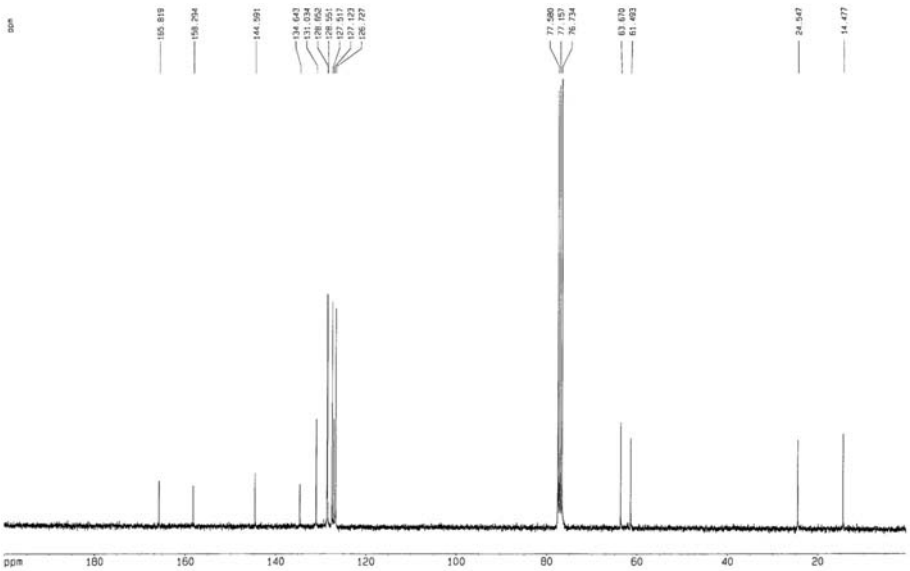

ppm

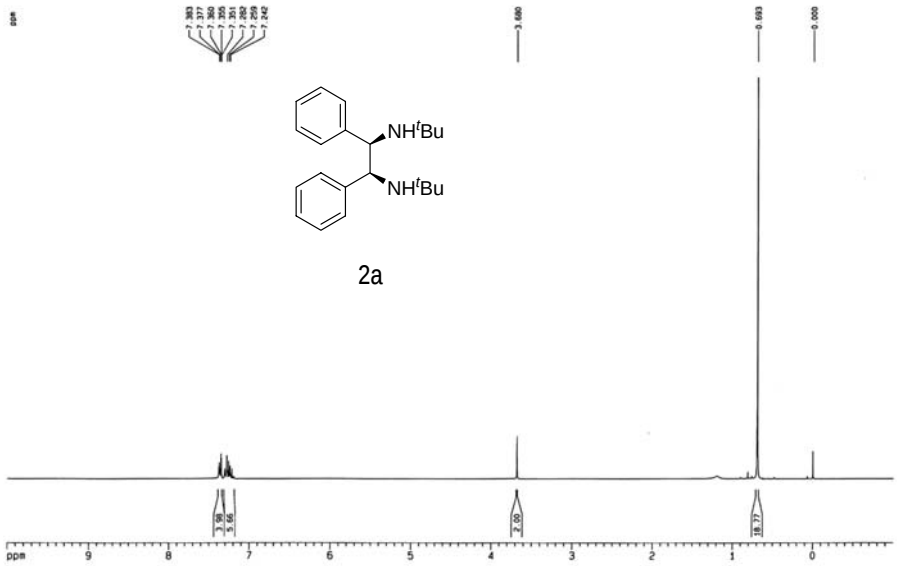


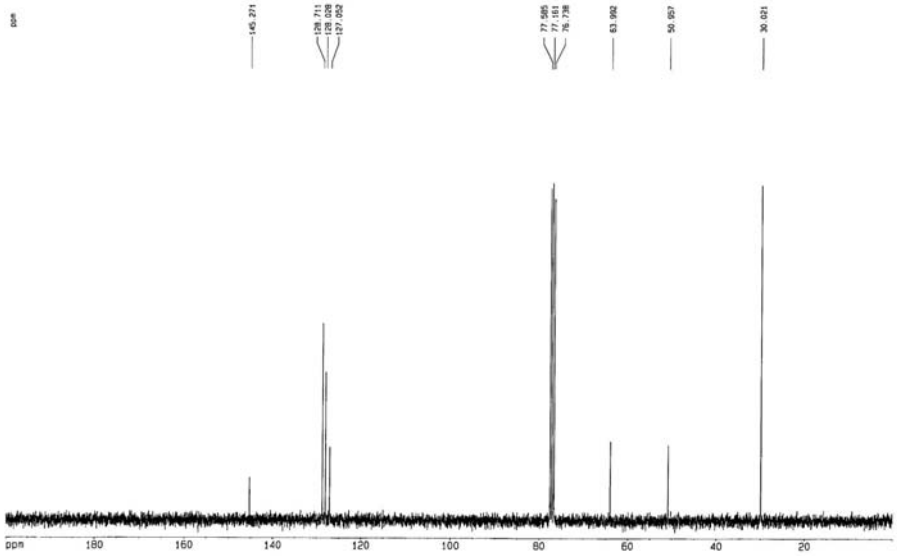


A4

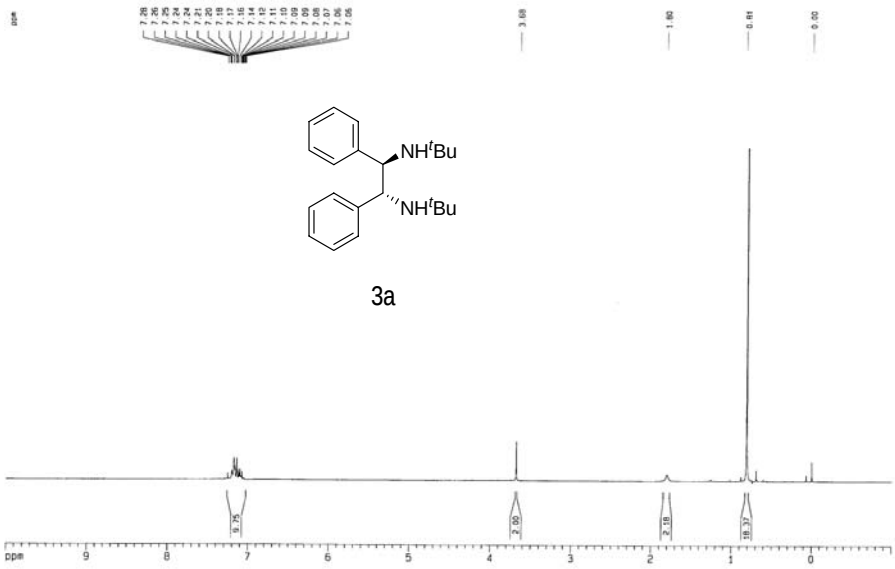

H CH3
N R Ph
Ph CO2CH2CH3
H3C H
N S Ph
Ph CO2CH2CH3
1x
1y
ppm

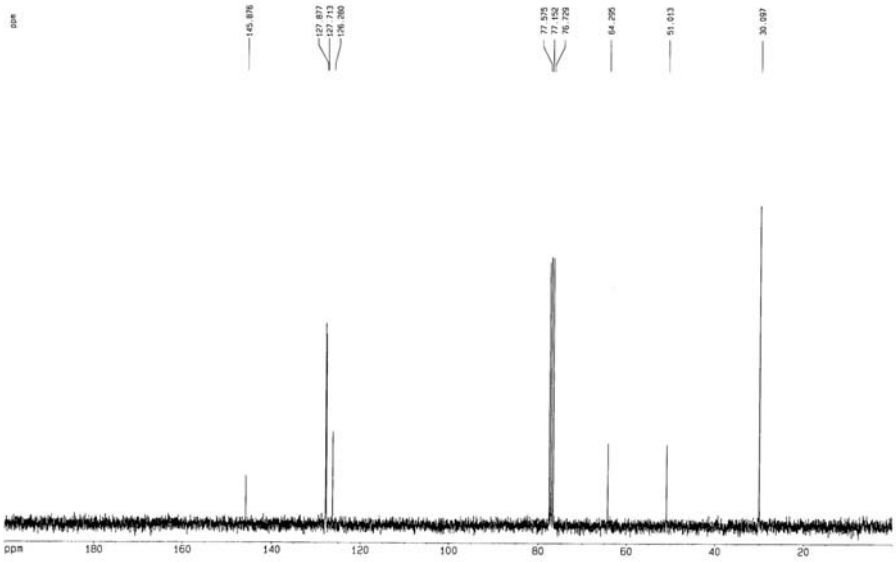

ppm

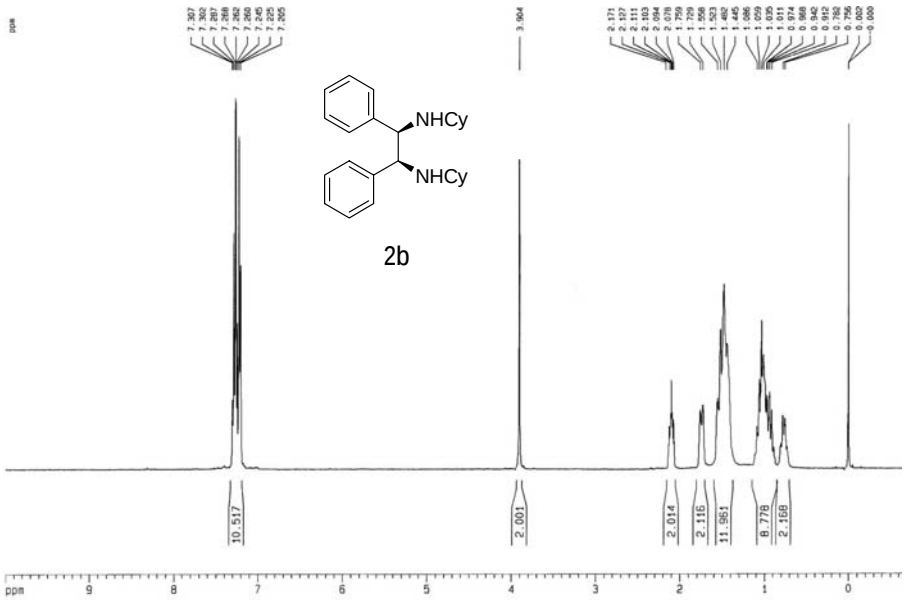


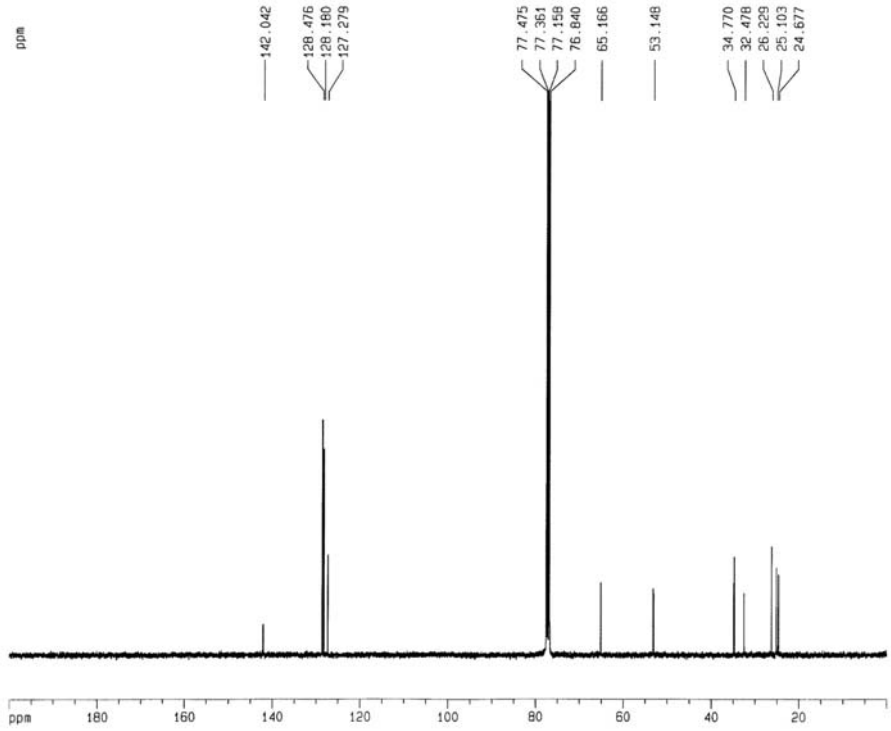


A6

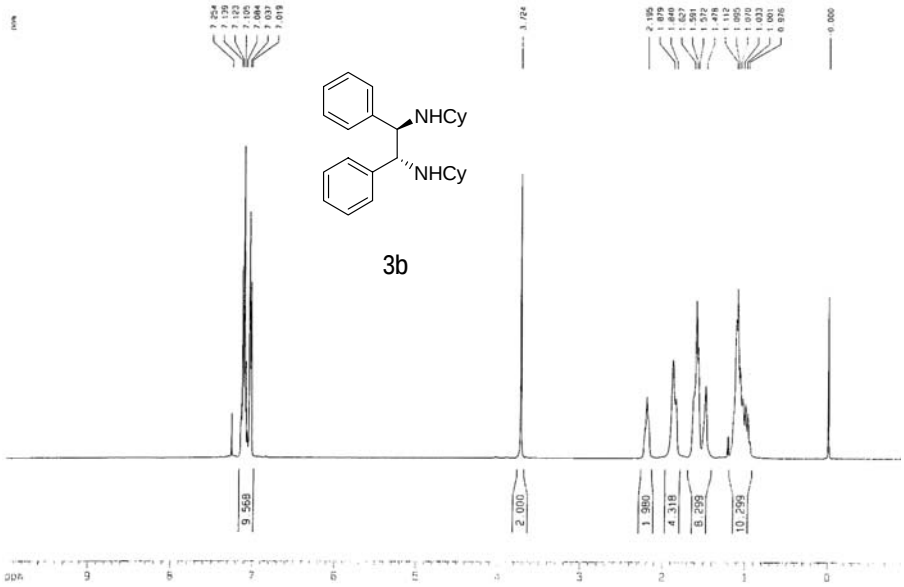

NH^{t}Bu
NH^{t}Bu
3a

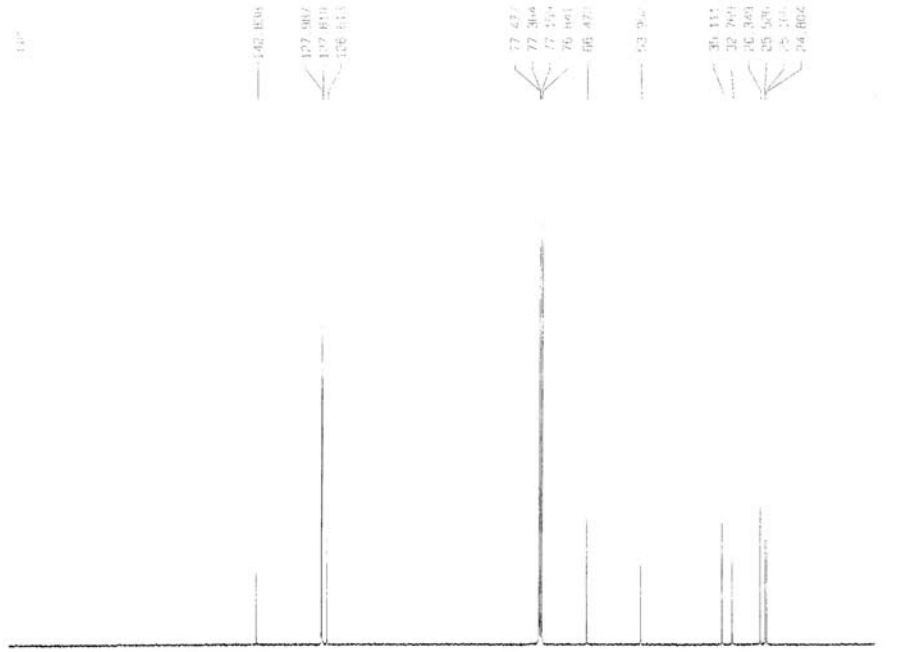


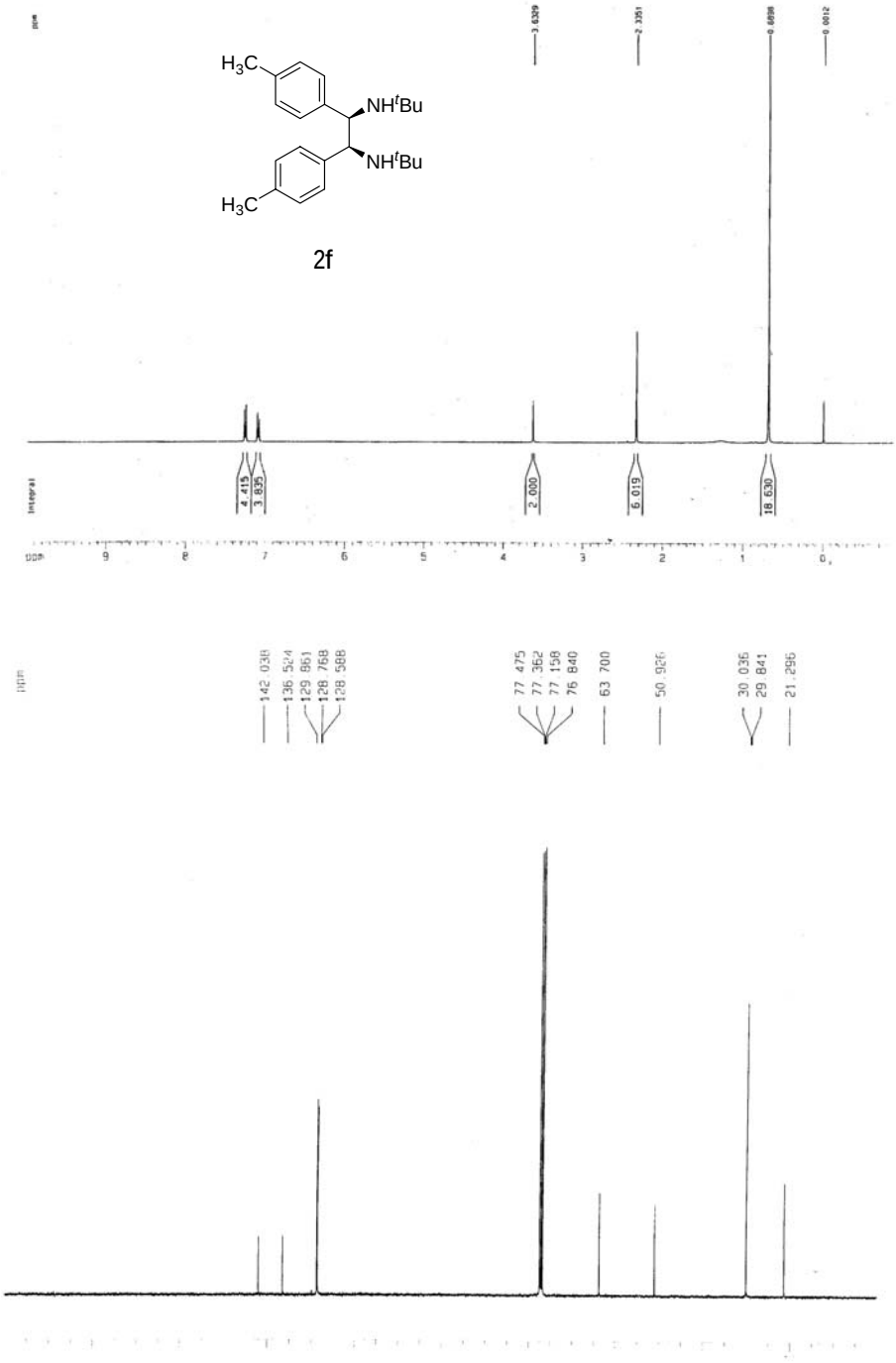

NHCy
NHCy
2b
3.904
10.517
2.001
2.014
2.116
11.961
8.778
2.168
ppm


142.042
128.476
128.180
127.279
77.475
77.361
77.158
76.840
65.166
53.148
34.770
32.478
26.229
25.103
24.677
ppm

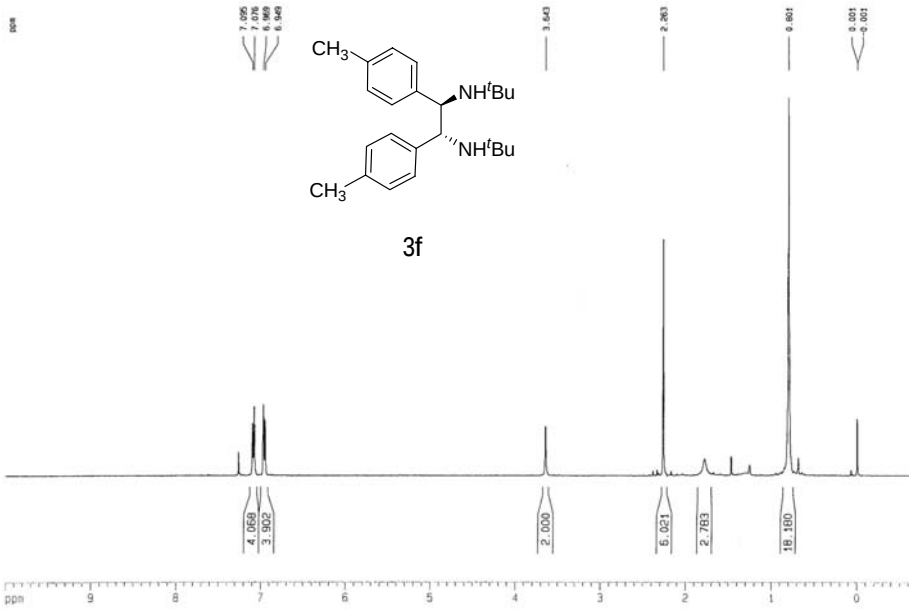
A8

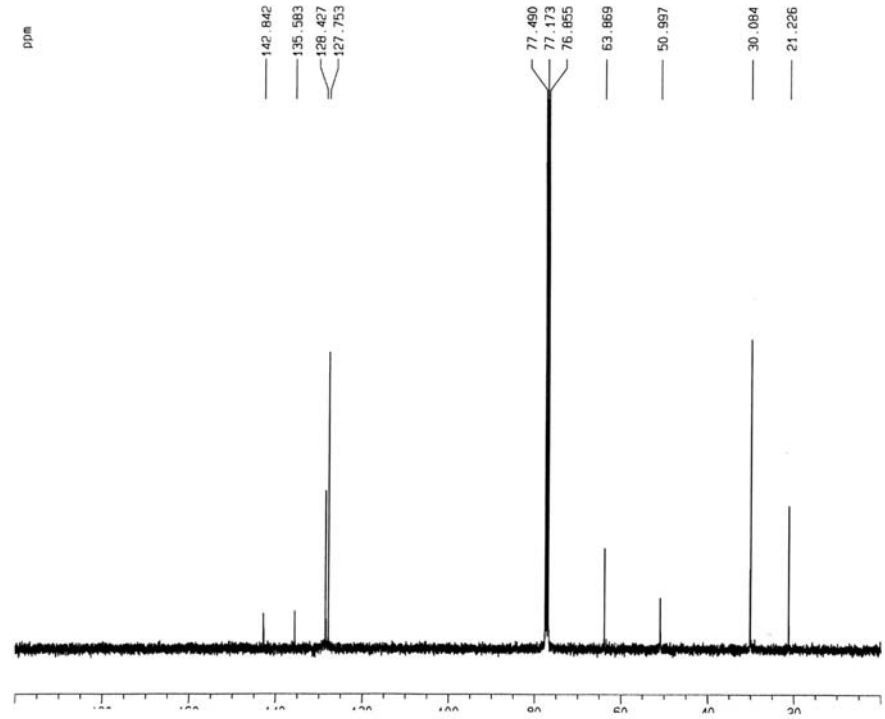

NHCy
NHCy
3b
9.568
2.000
1.980
4.318
8.299
10.299

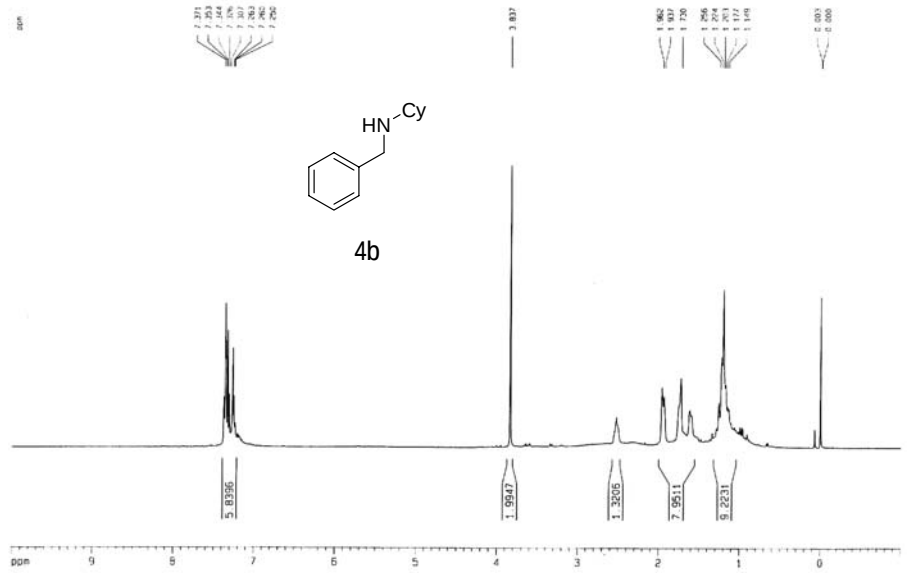


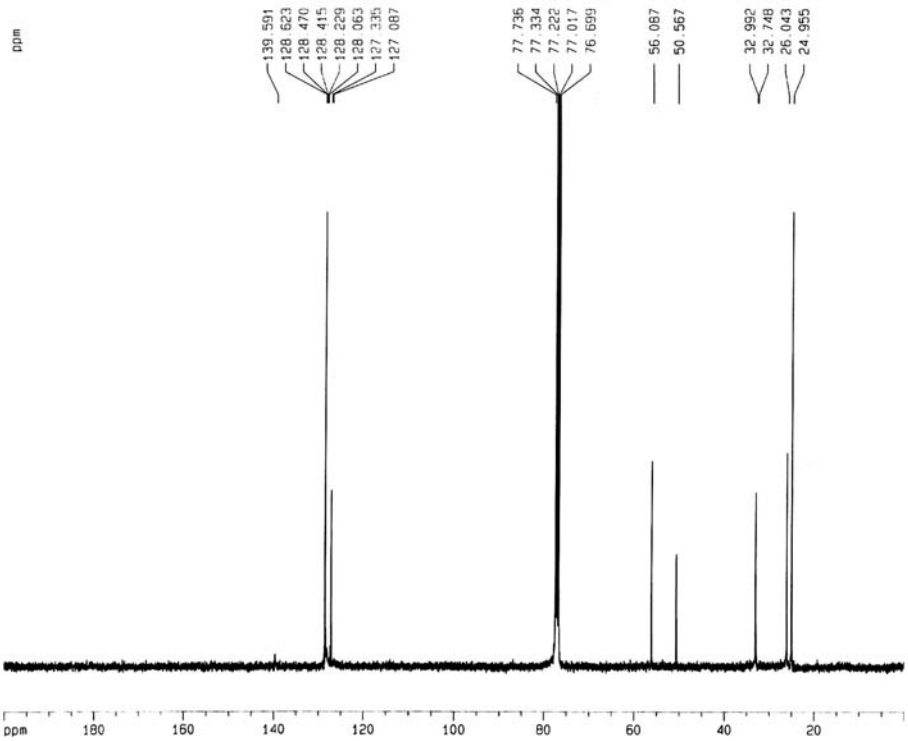

H3C
NHtBu
NHtBu
H3C
2f
4.415
3.895
2.000
6.019
18.630
142.038
136.524
129.861
128.768
128.588
77.475
77.362
77.158
76.840
63.700
50.926
30.036
29.841
21.296

A10

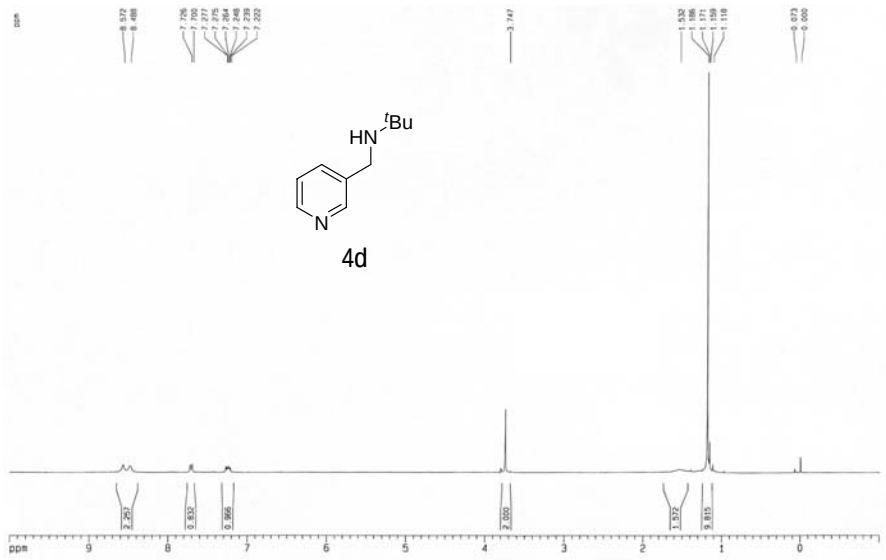

CH3
NHtBu
NHtBu
CH3
3f
7.095
7.076
6.949
6.945
3.543
2.263
0.801
0.001
-0.001
4.069
3.902
2.000
6.021
2.783
18.180
ppm
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0

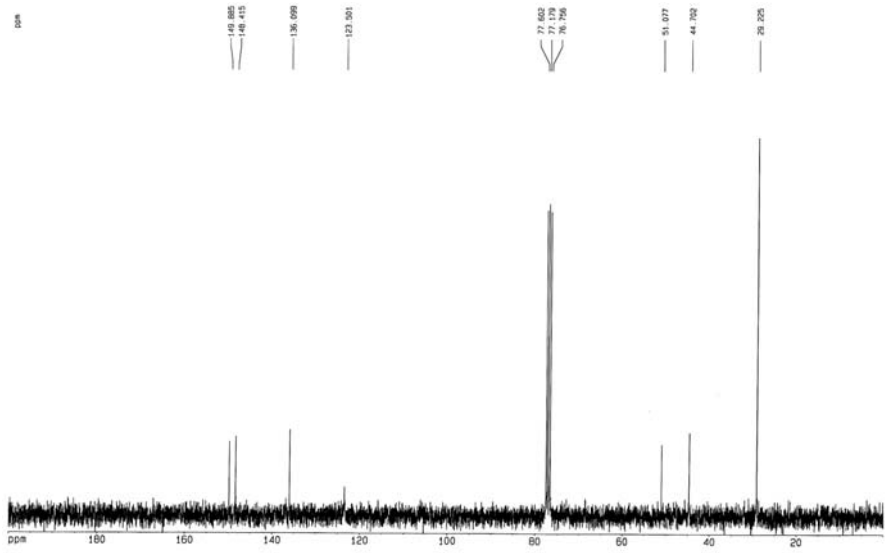

ppm
142.842
135.583
128.427
127.753
77.490
77.173
76.855
63.869
50.997
30.084
21.226

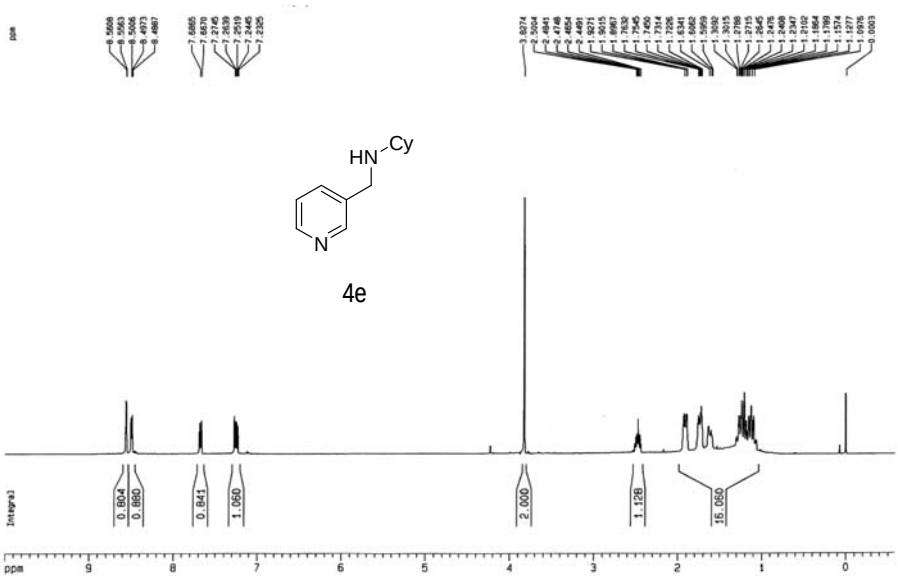

HN
Cy
4b
5.8396
1.9947
1.3206
7.9511
9.2231
ppm

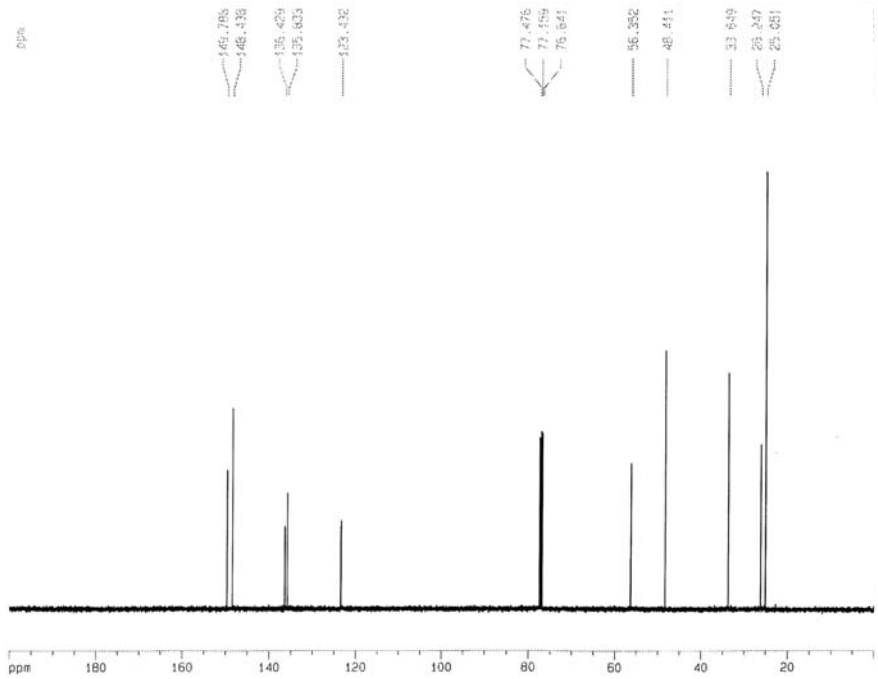

139.591
128.623
128.470
128.415
128.229
128.063
127.335
127.087
77.736
77.334
77.222
77.017
76.699
56.087
50.567
32.992
32.748
26.043
24.955
ppm

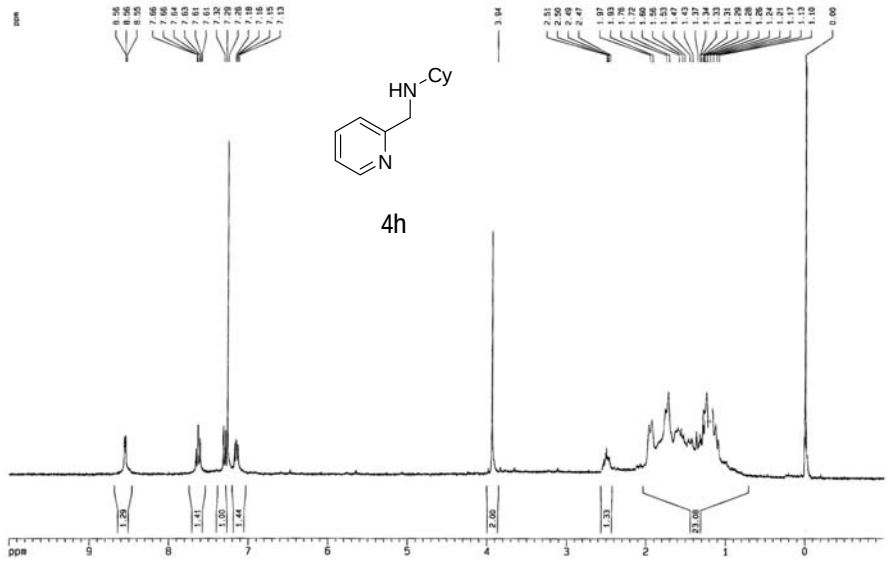
A12

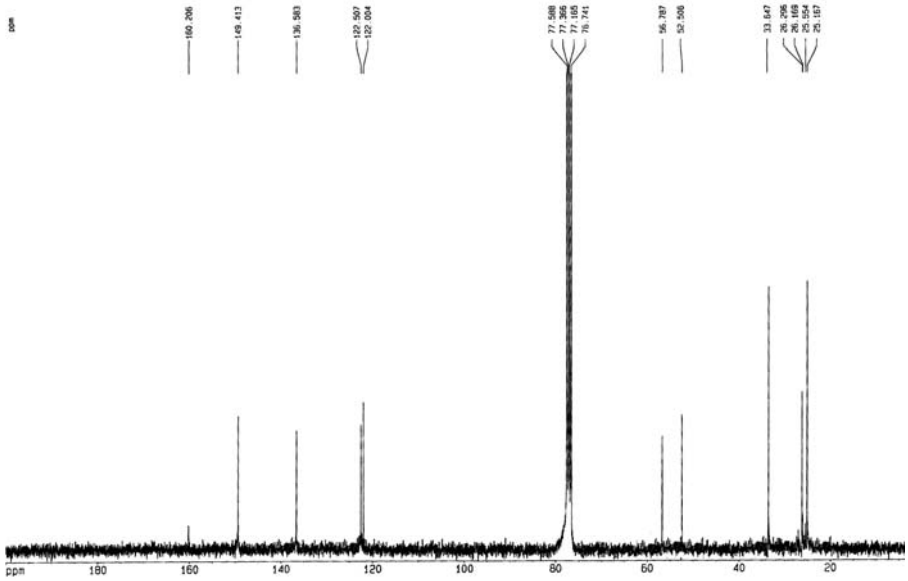

HN
tBu
N
4d
ppm

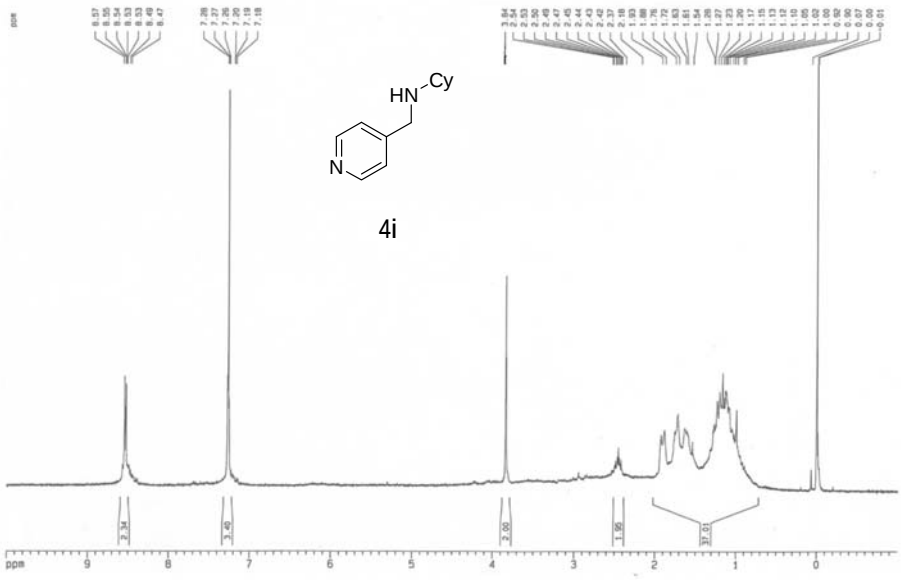

ppm

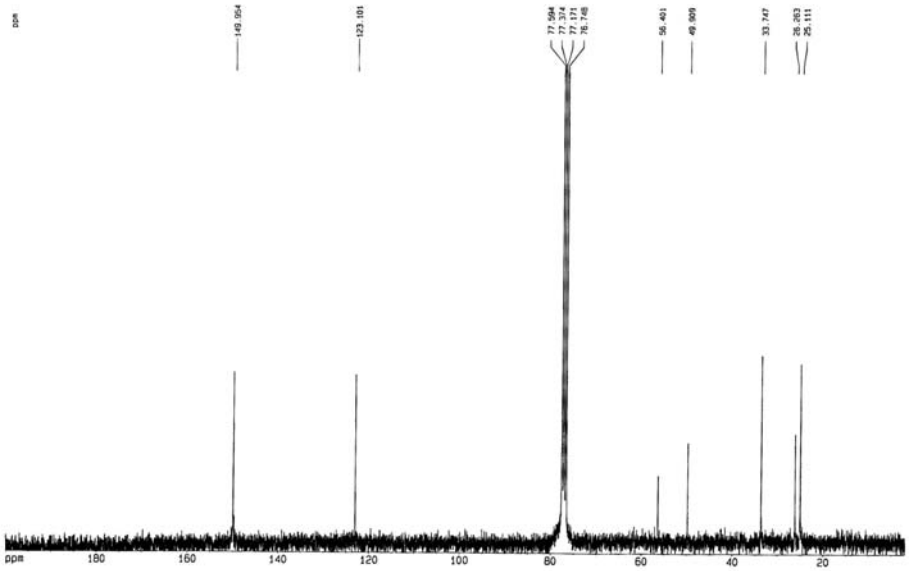

HN
Cy
N
4e
Integral
0.804
0.880
0.841
1.060
2.000
1.128
16.060
ppm
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0


ppm
180
160
140
120
100
80
60
40
20

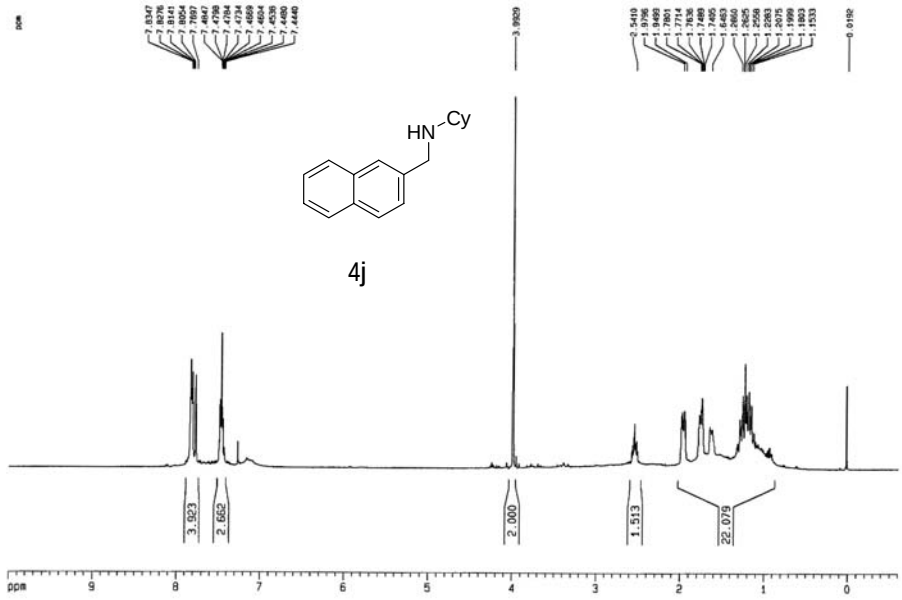

HN
Cy
N
4h
ppm

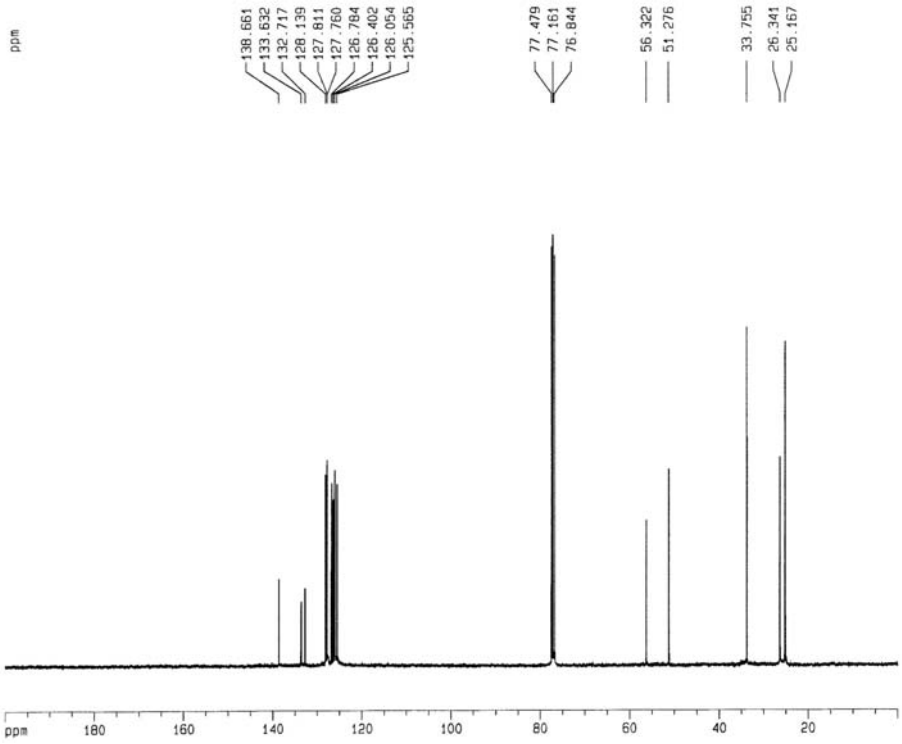

ppm

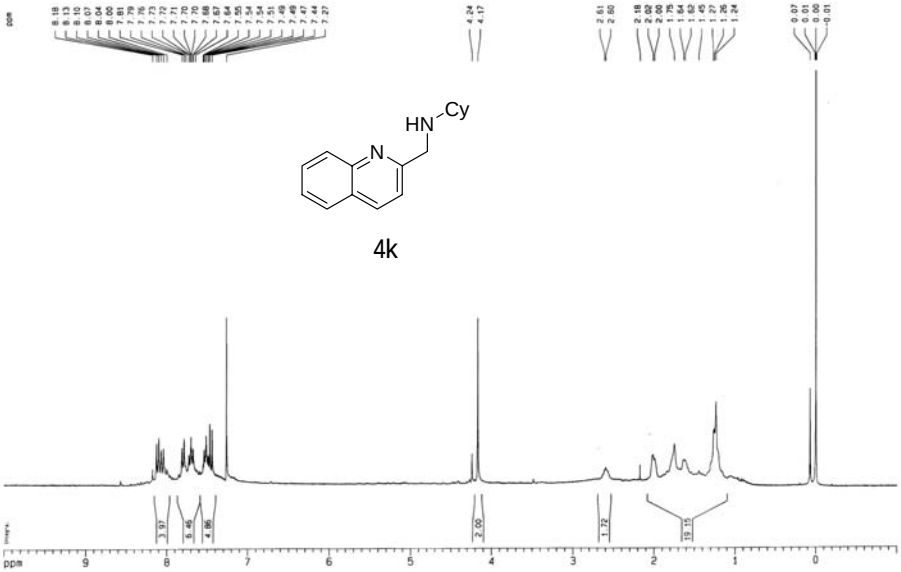

HN
Cy
N
4i
ppm

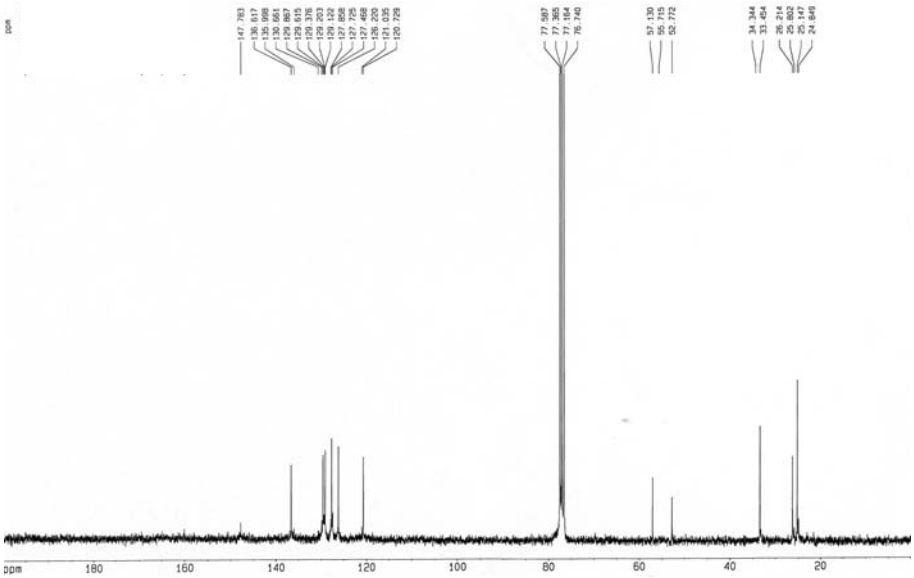

149.954
123.101
77.594
77.374
77.171
76.748
56.401
49.909
33.747
26.363
25.111
ppm

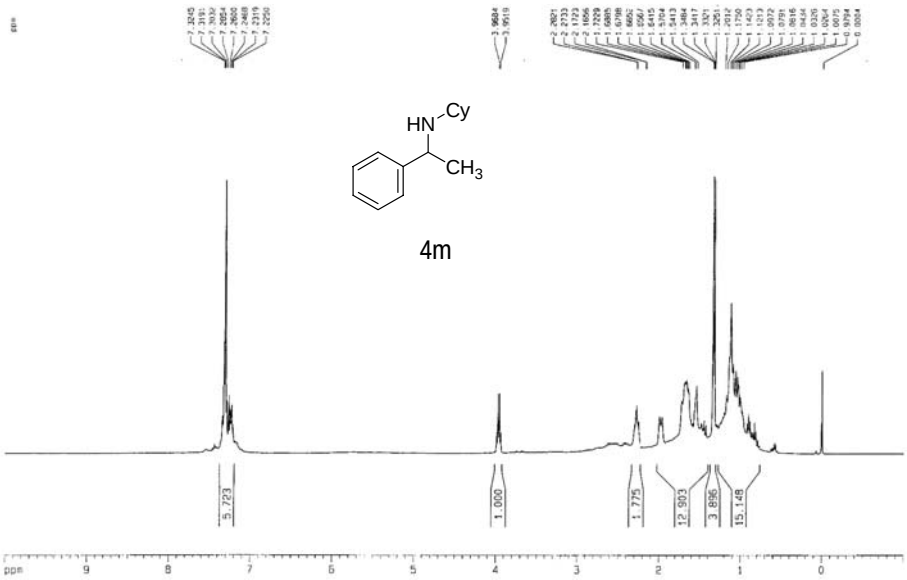
A16

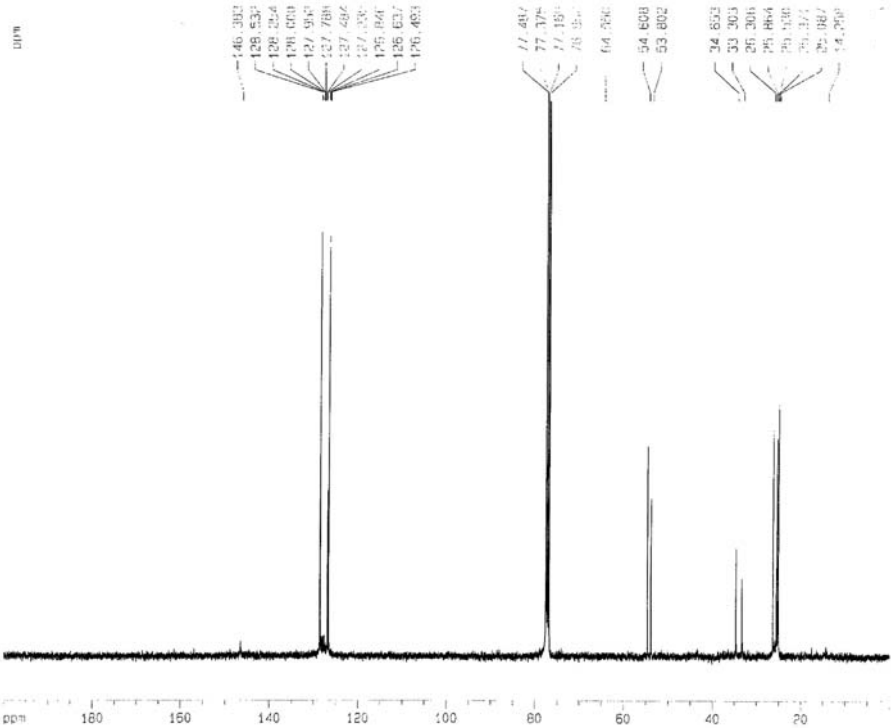

HN
Cy
4j
3.923
2.662
2.000
1.513
22.079
ppm

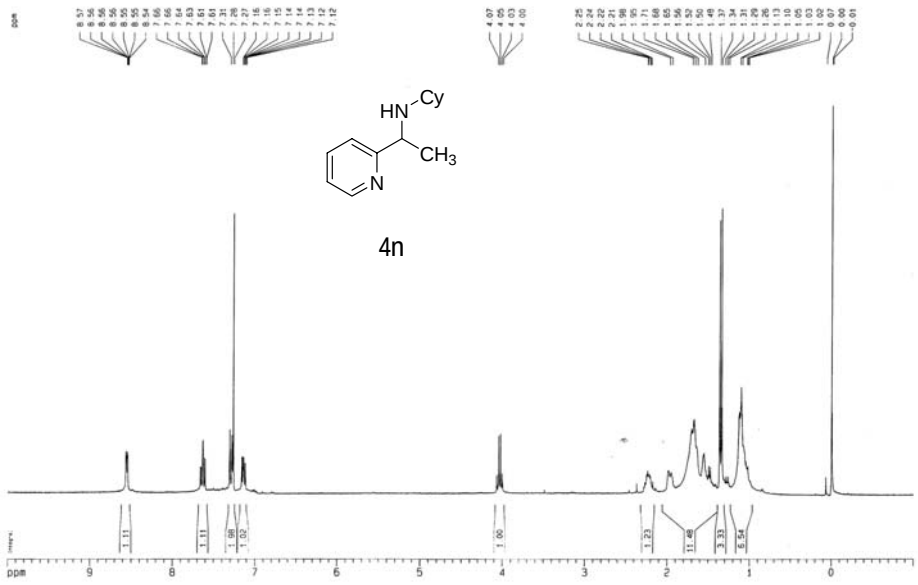

138.661
133.632
132.717
128.139
127.811
127.760
126.784
126.402
126.054
125.565
77.479
77.161
76.844
56.322
51.276
33.755
26.341
25.167
ppm

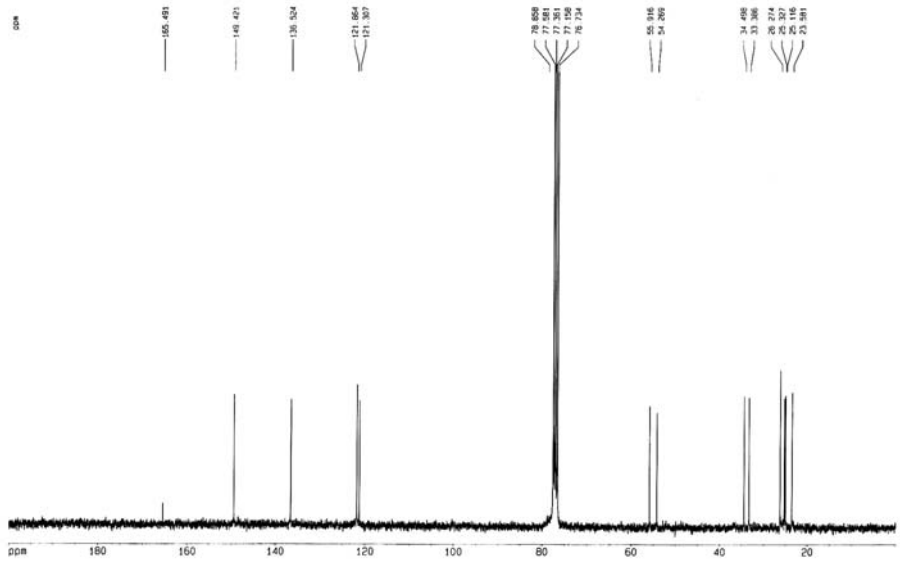

HN
Cy
N
4k

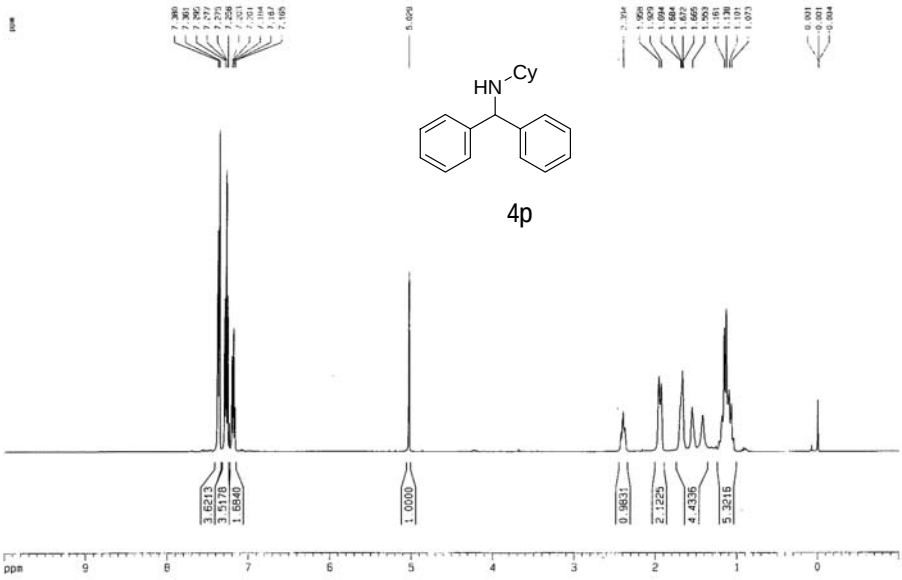


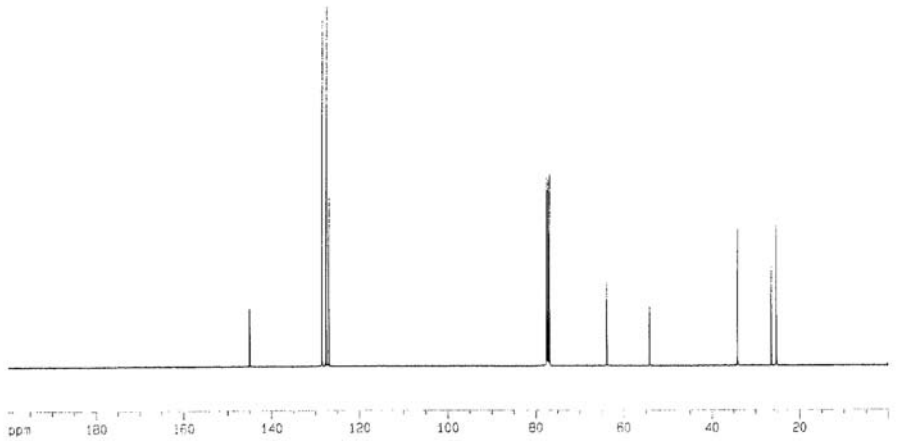

HN
Cy
CH3
4m
5.723
1.000
1.775
12.993
3.896
15.148
ppm
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0

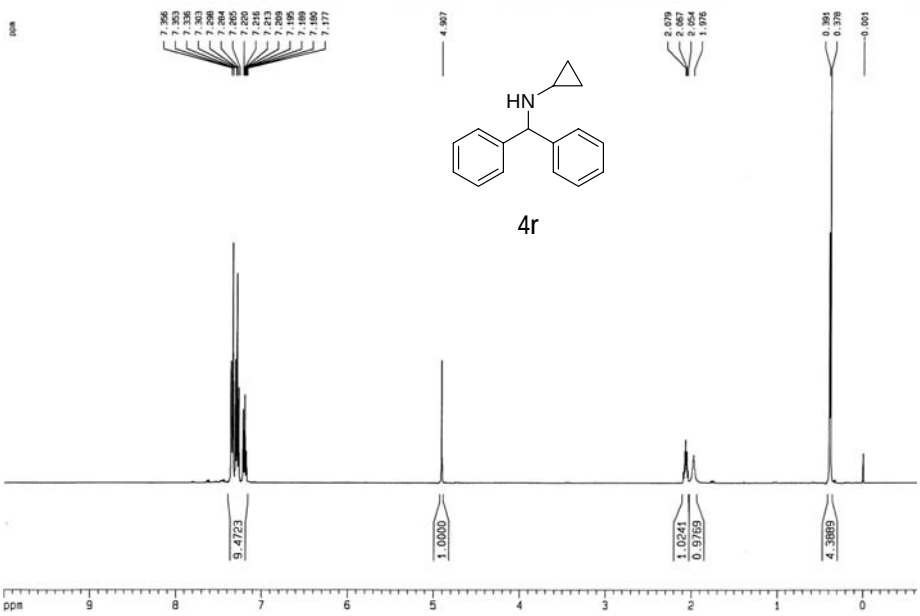

ppm
180
160
140
120
100
80
60
40
20

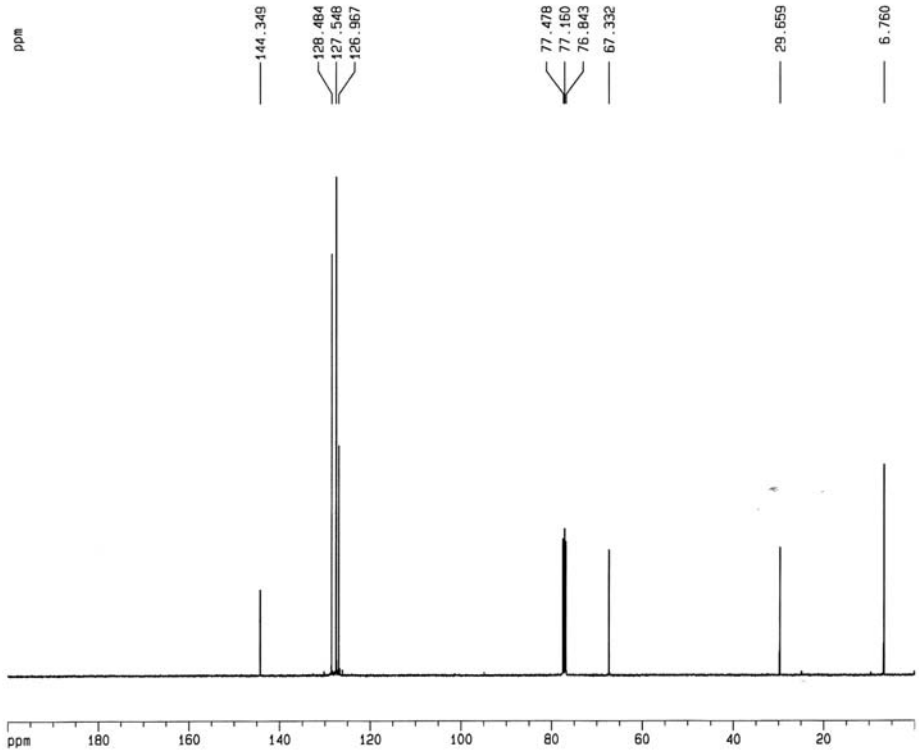

HN
Cy
CH3
N
4n
ppm


ppm

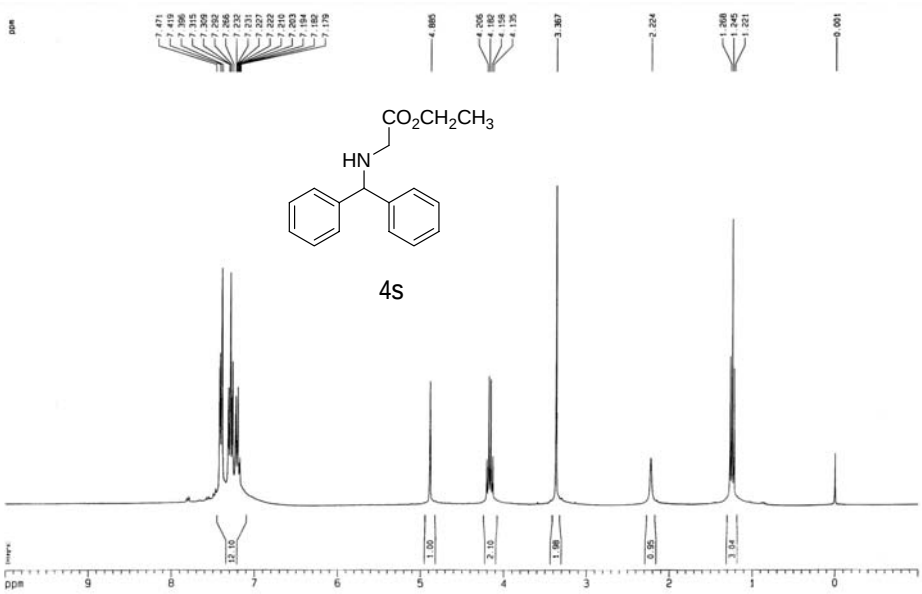

HN
Cy
4p
3.6213
3.5178
1.6840
1.0000
0.9831
2.1225
4.4336
5.3216
ppm
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0

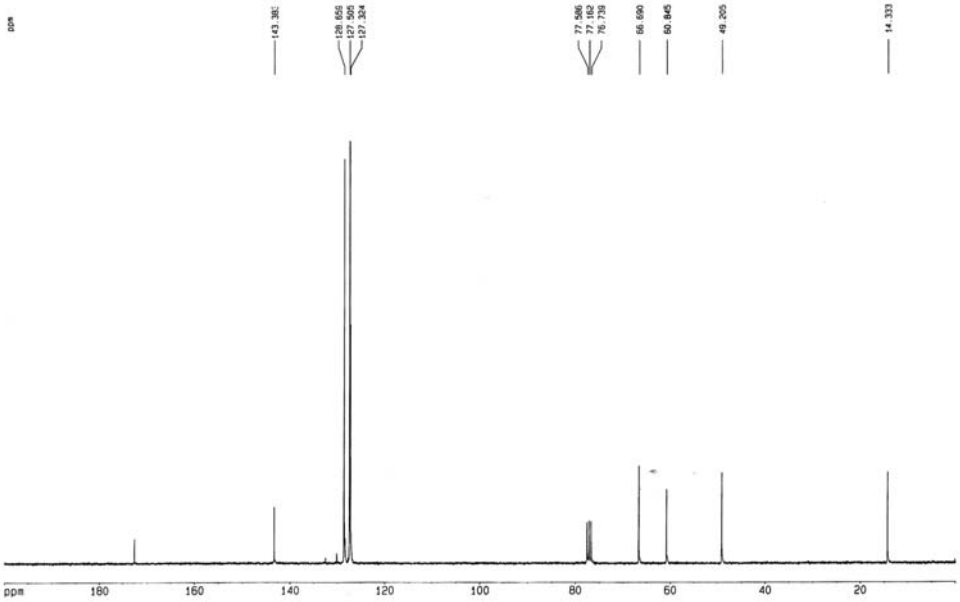

ppm
180
160
140
120
100
80
60
40
20

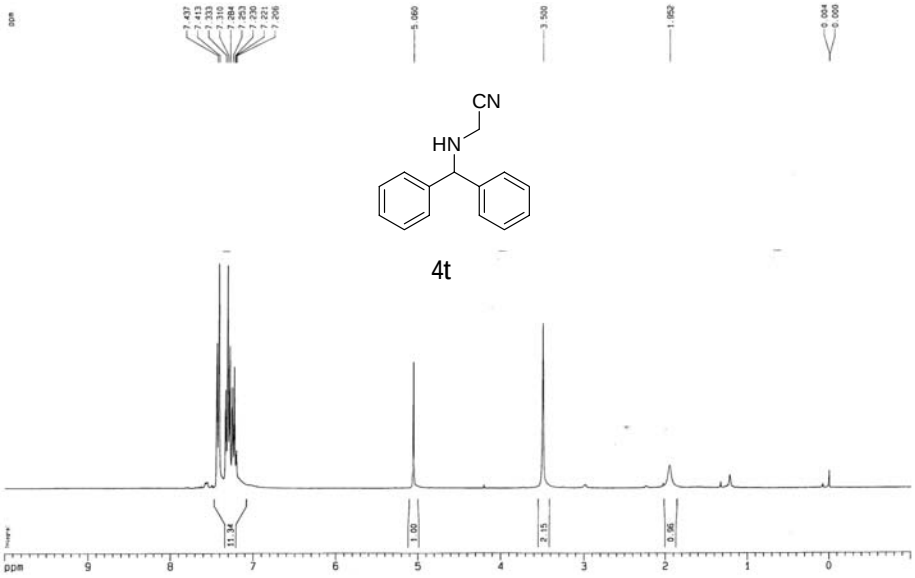

HN
4r
ppm
9.4723
1.0000
1.0241
0.9769
4.3889

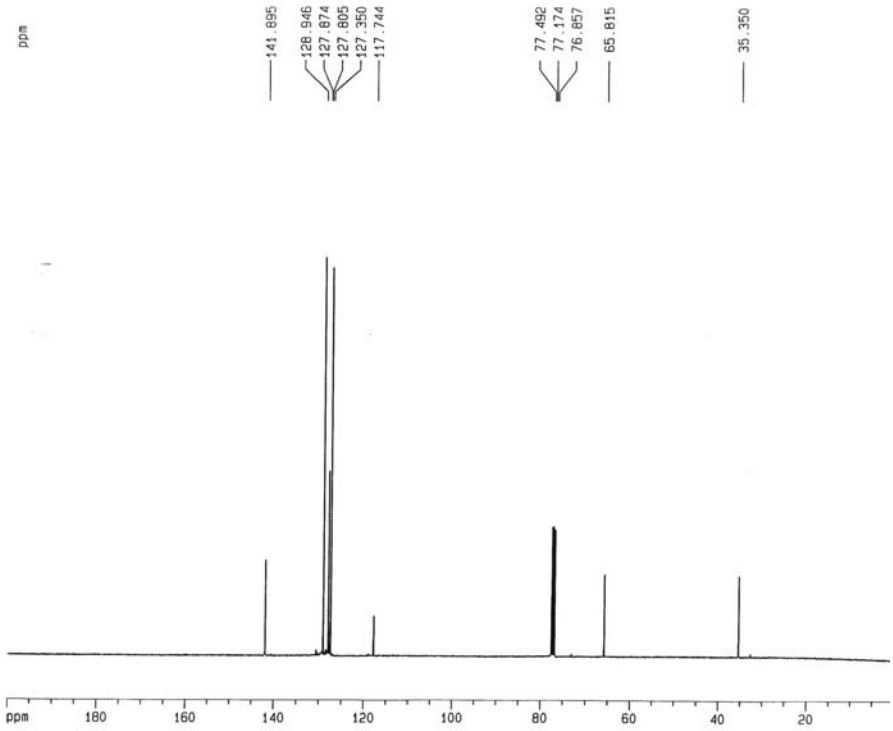

ppm
144.349
128.484
127.548
126.967
77.478
77.160
76.843
67.332
29.659
6.760

A22

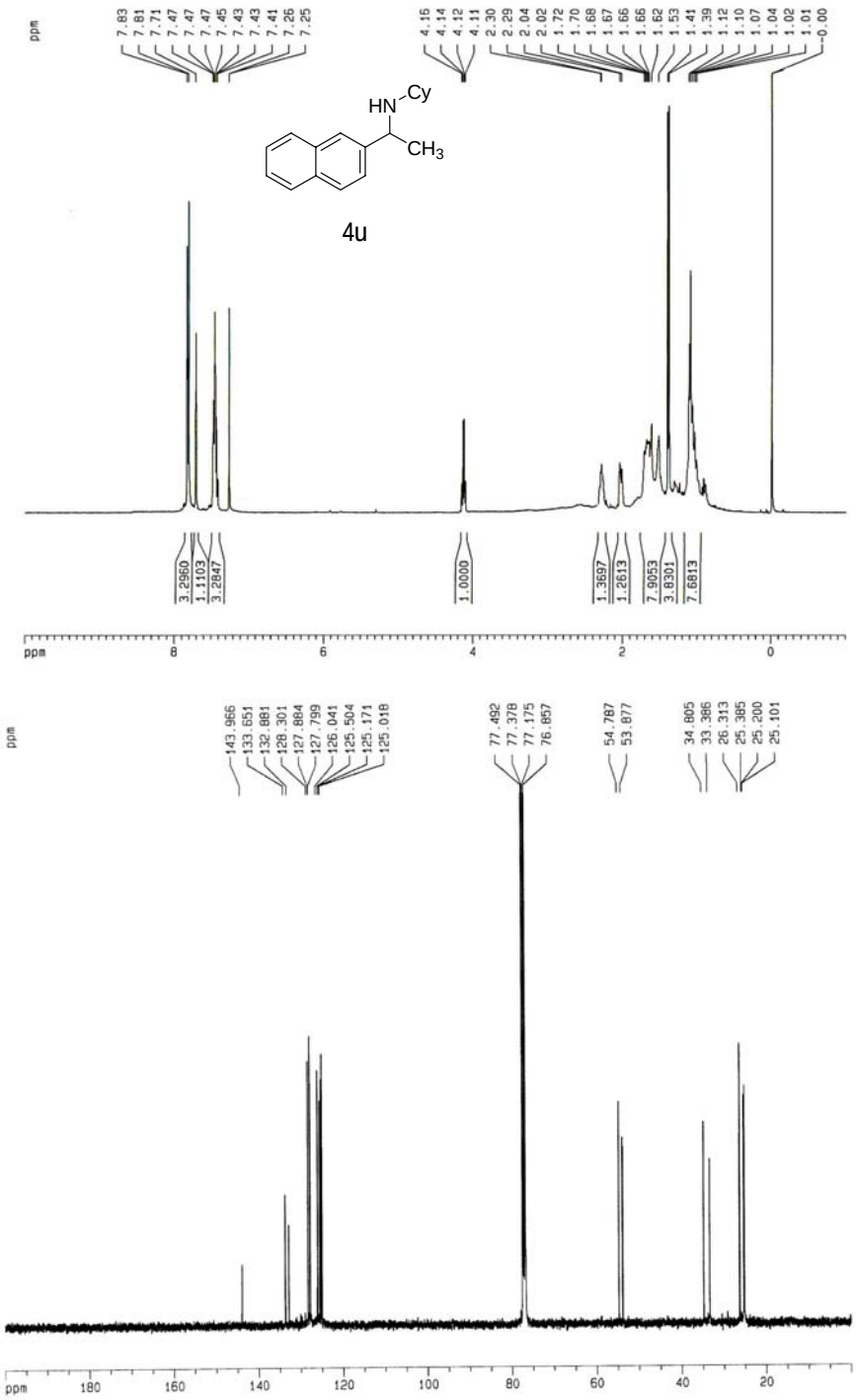

CO2CH2CH3
HN
4s
ppm

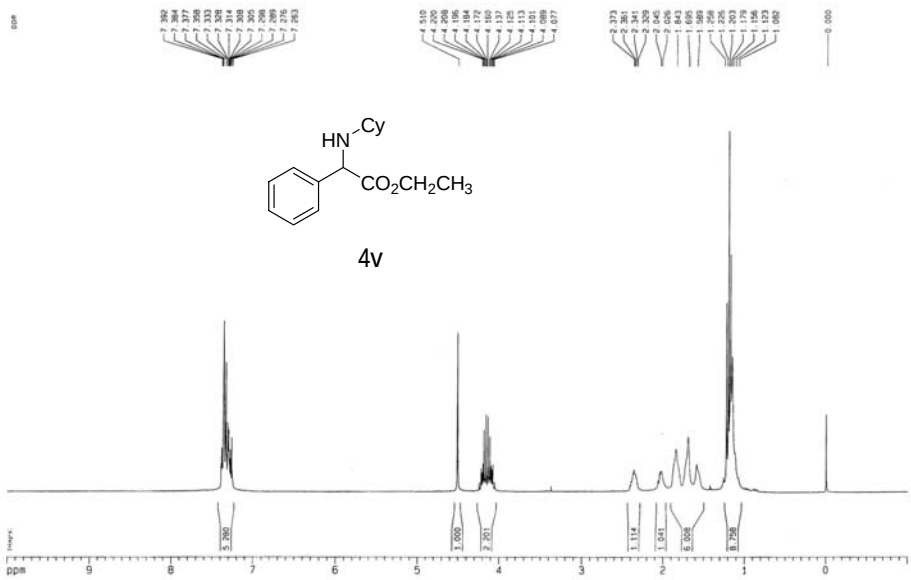

ppm

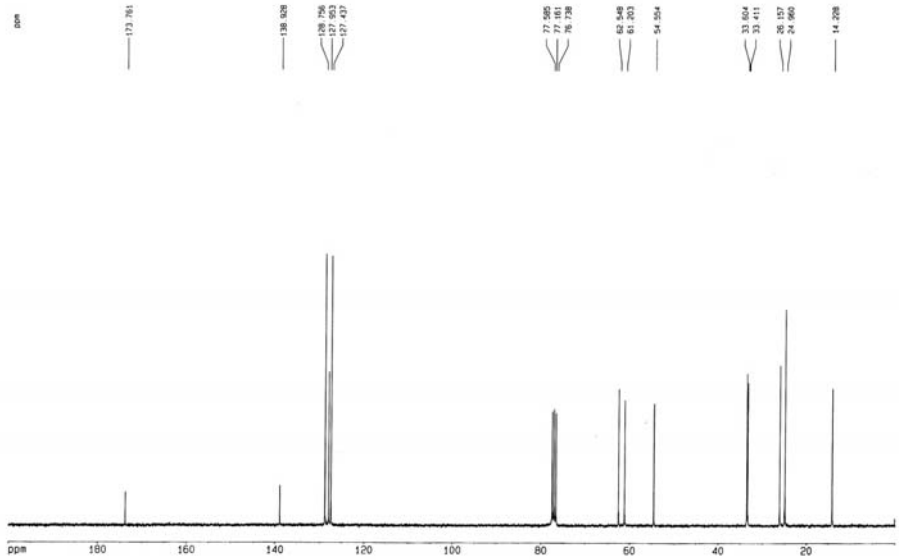

CN
HN
4t
ppm

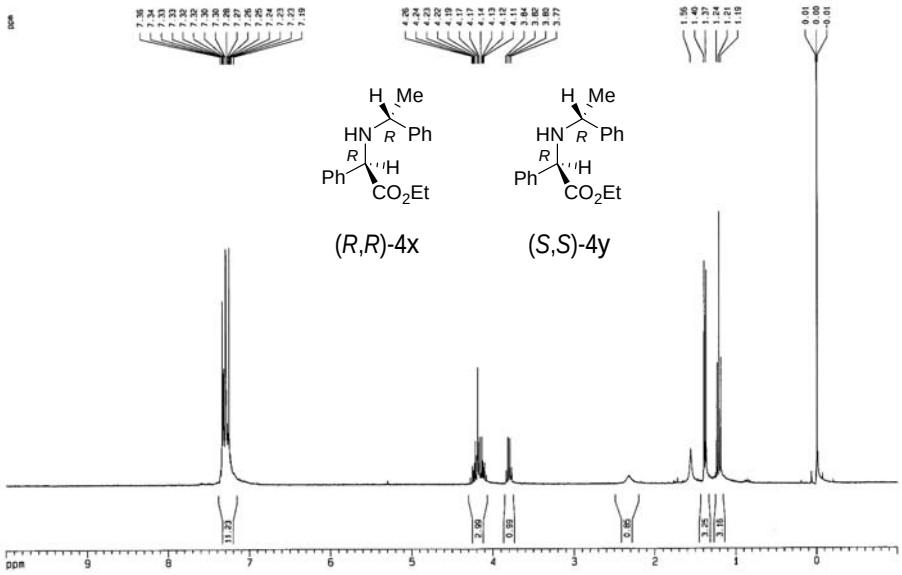

ppm
141.895
128.946
127.874
127.805
127.350
117.744
77.492
77.174
76.857
65.815
35.350

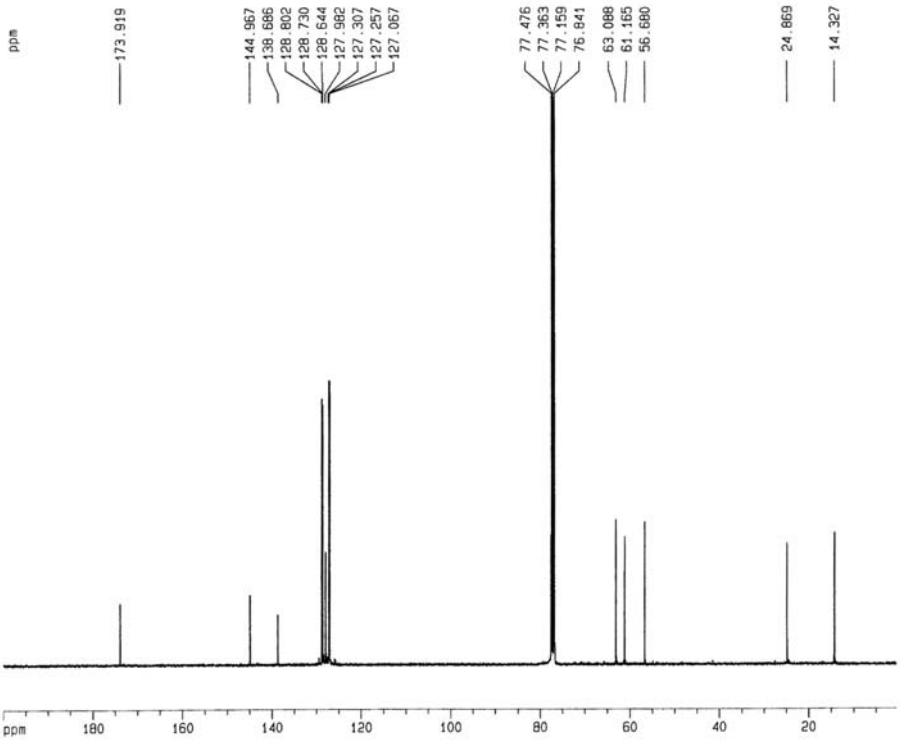
A24

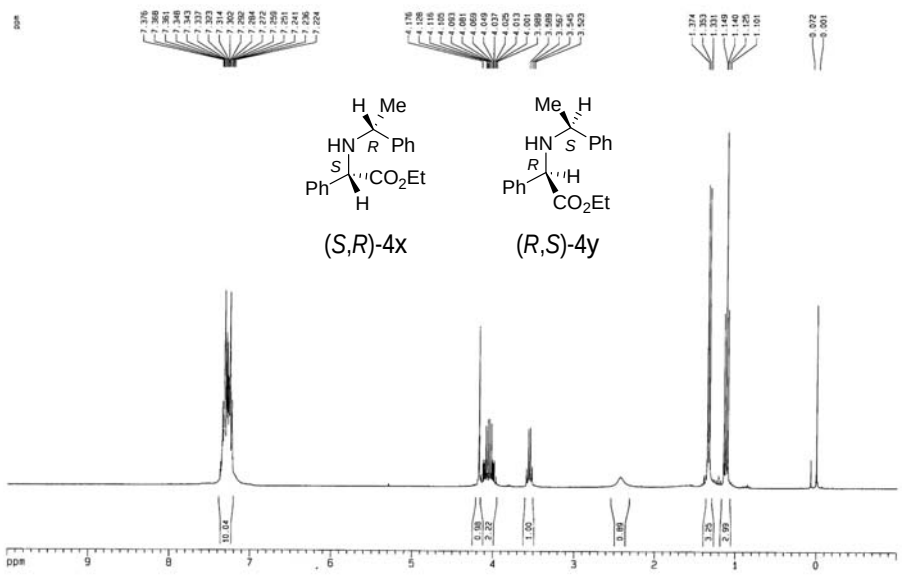

ppm
7.83
7.81
7.71
7.47
7.47
7.47
7.45
7.43
7.43
7.41
7.26
7.25
4.16
4.14
4.12
4.11
2.30
2.29
2.04
2.02
1.72
1.70
1.68
1.67
1.66
1.66
1.62
1.53
1.41
1.39
1.12
1.10
1.07
1.04
1.02
1.01
0.00
HN
Cy
CH3
4u
3.2960
1.1103
3.2847
1.0000
1.3697
1.2613
7.9053
3.8301
7.6813
ppm
8
6
4
2
0
143.966
133.651
132.881
128.301
127.884
127.799
126.041
125.504
125.171
125.018
77.492
77.378
77.175
76.857
54.787
53.877
34.805
33.386
26.313
25.385
25.200
25.101
ppm
180
160
140
120
100
80
60
40
20

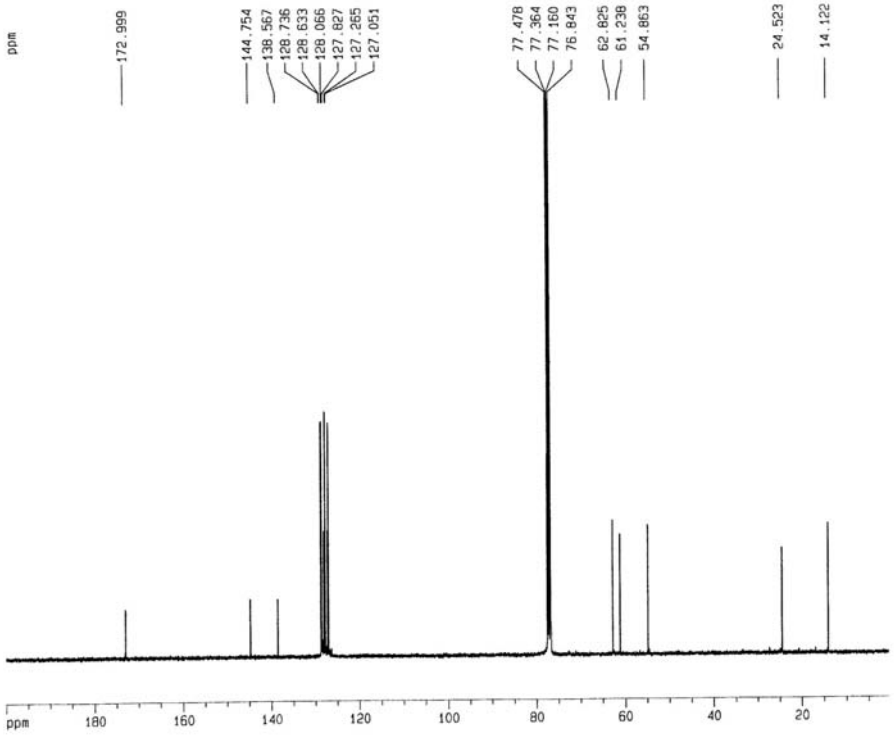

HN
Cy
$CO_2CH_2CH_3$
4v
ppm

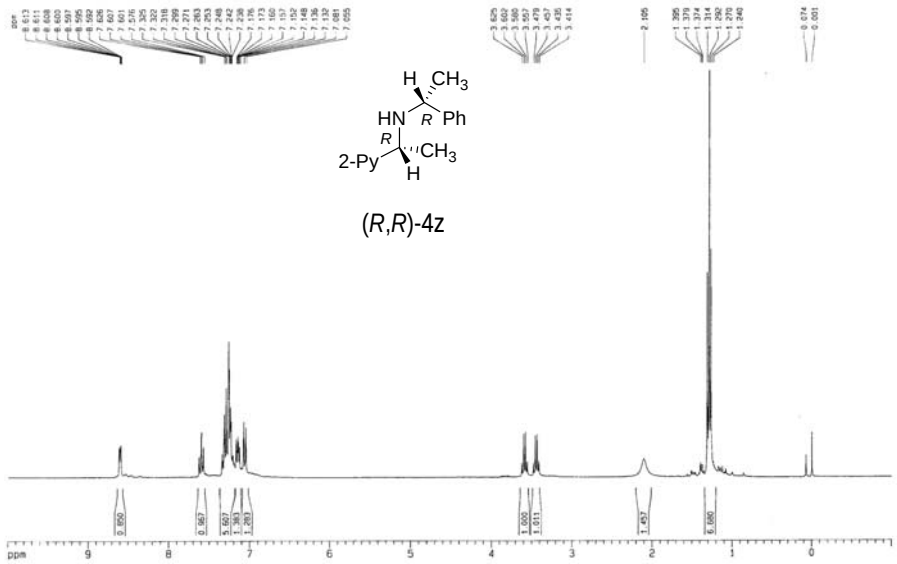

ppm

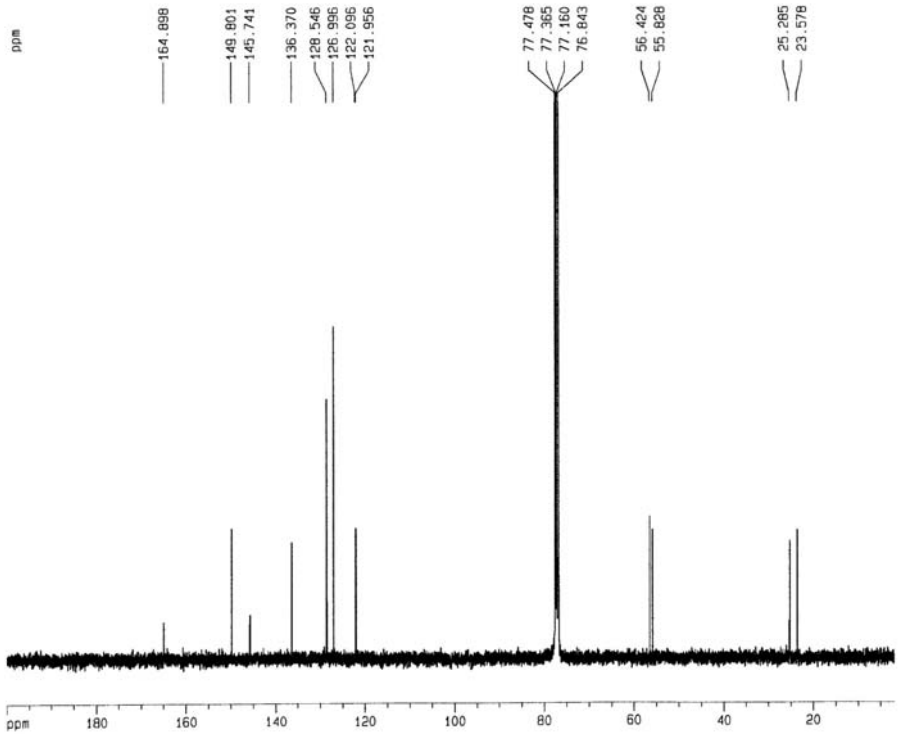

H Me
HN R Ph
R
Ph H
CO2Et
(R,R)-4x
H Me
HN R Ph
R
Ph H
CO2Et
(S,S)-4y
ppm

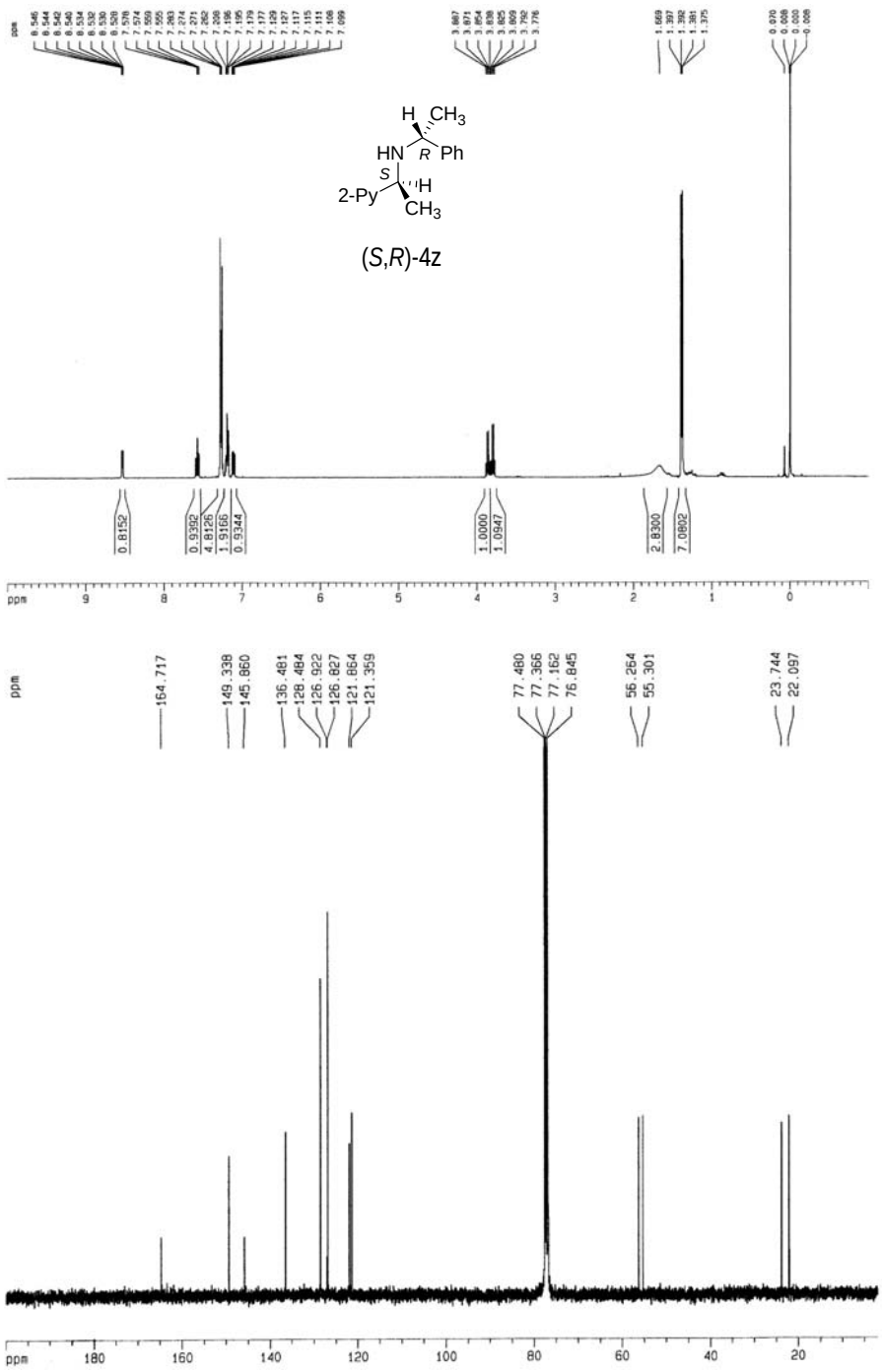

ppm
173.919
144.967
138.686
128.802
128.730
128.644
127.982
127.307
127.257
127.067
77.476
77.363
77.159
76.841
63.088
61.165
56.680
24.869
14.327

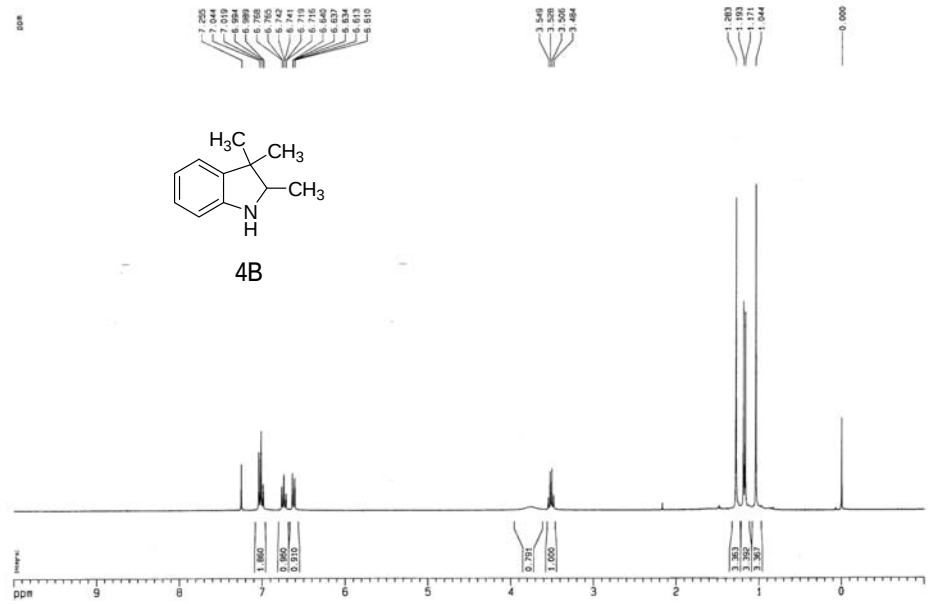

H Me
HN R Ph
S
Ph CO2Et
H
(S,R)-4x
Me H
HN S Ph
R
Ph H
CO2Et
(R,S)-4y
ppm

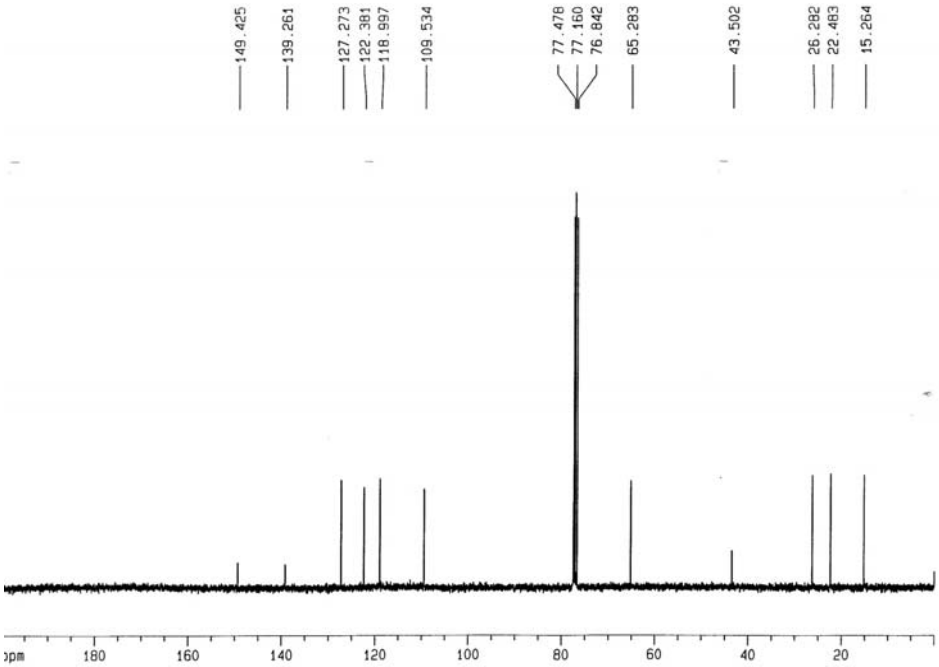

ppm
172.999
144.754
138.567
128.736
128.633
128.066
127.827
127.265
127.051
77.478
77.364
77.160
76.843
62.825
61.238
54.863
24.523
14.122

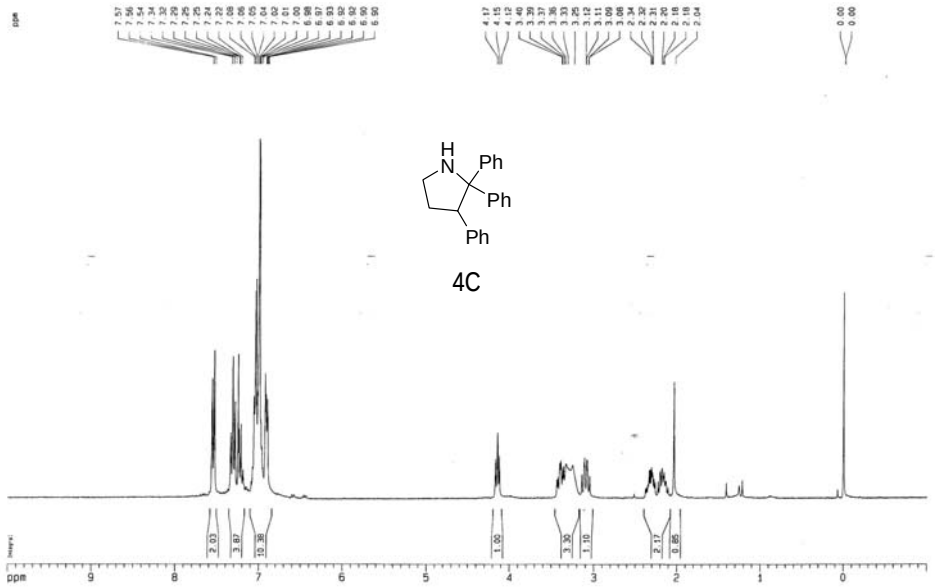

H
CH3
HN
R
Ph
R
2-Py
CH3
H
(R,R)-4z
ppm

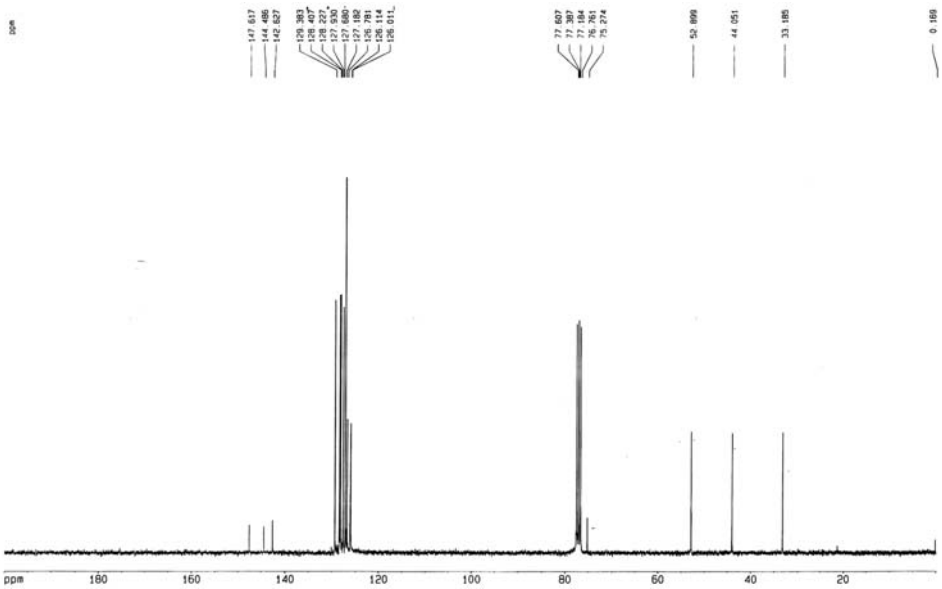

ppm
164.898
149.801
145.741
136.370
128.546
126.996
122.096
121.956
77.478
77.365
77.160
76.843
56.424
55.828
25.285
23.578
ppm


H CH3
HN R Ph
S
2-Py H
CH3
(S,R)-4z
0.8152
0.9392
4.8126
1.9166
0.9344
1.0000
1.0947
2.8300
7.0802
ppm
164.717
149.338
145.860
136.481
128.484
126.922
126.827
121.864
121.359
77.480
77.366
77.162
76.845
56.254
55.301
23.744
22.097

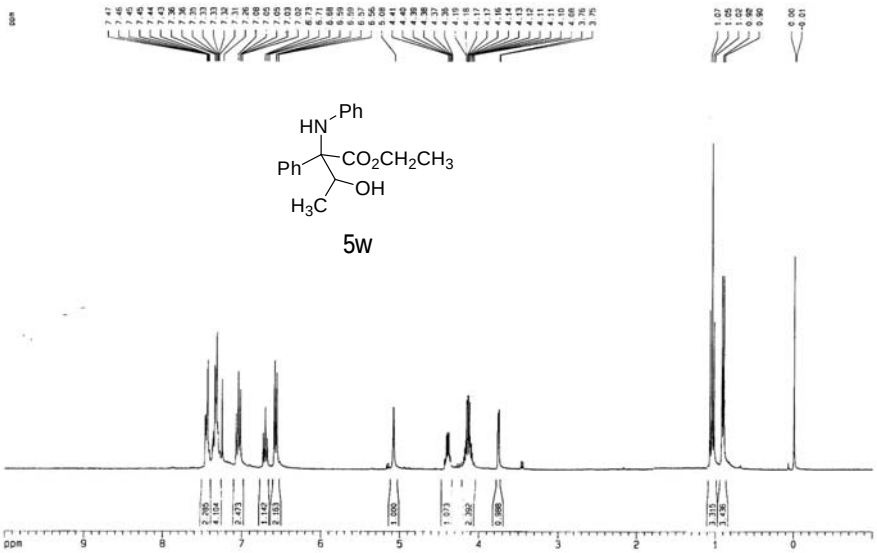

H3C
CH3
CH3
N
H
4B
ppm
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0

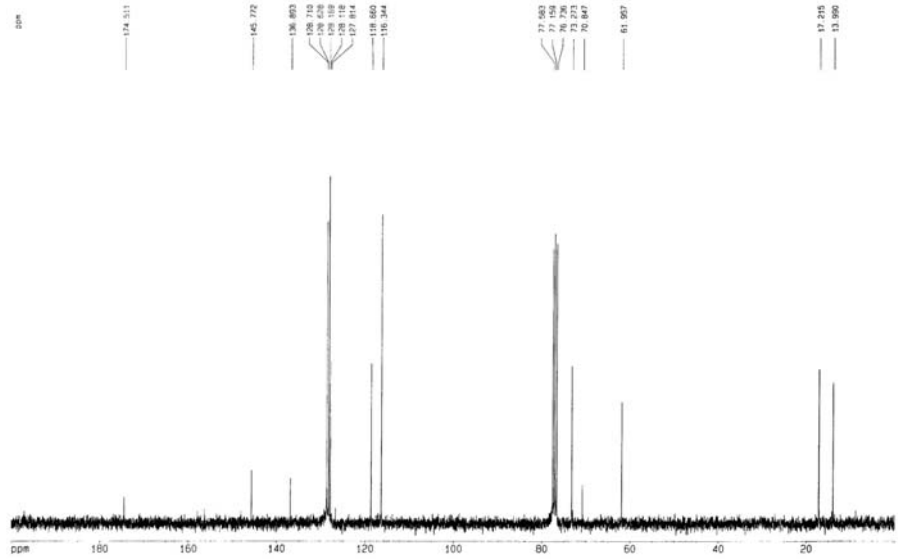

149.425
139.261
127.273
122.381
118.997
109.534
77.478
77.160
76.842
65.283
43.502
26.282
22.483
15.264
ppm
180
160
140
120
100
80
60
40
20

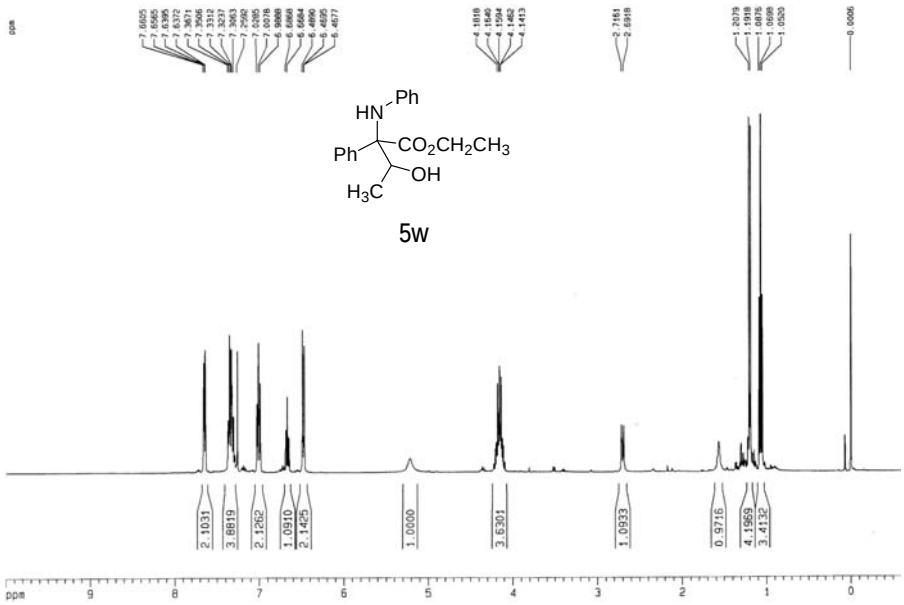


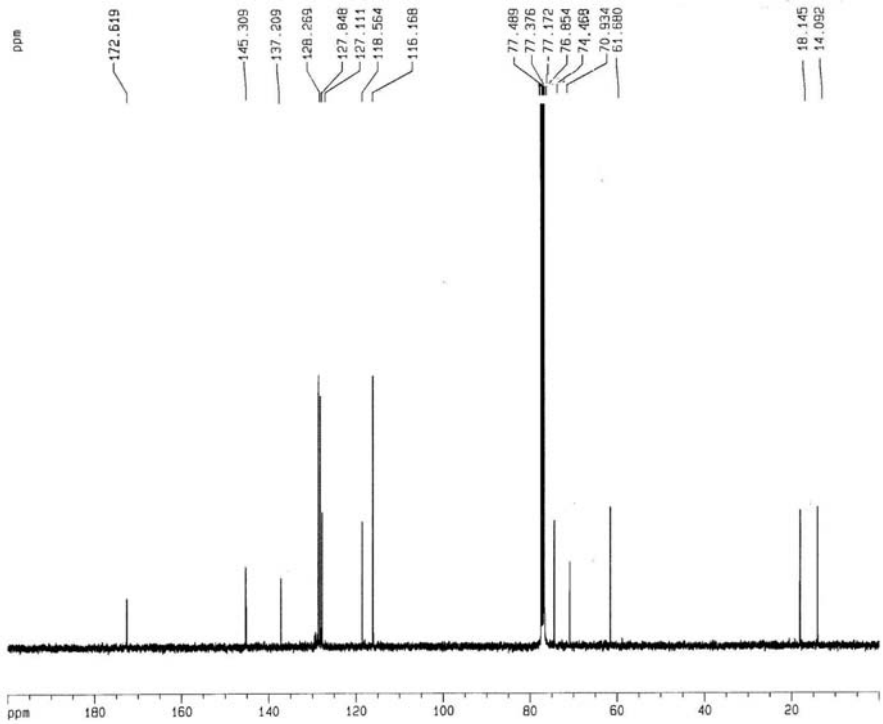


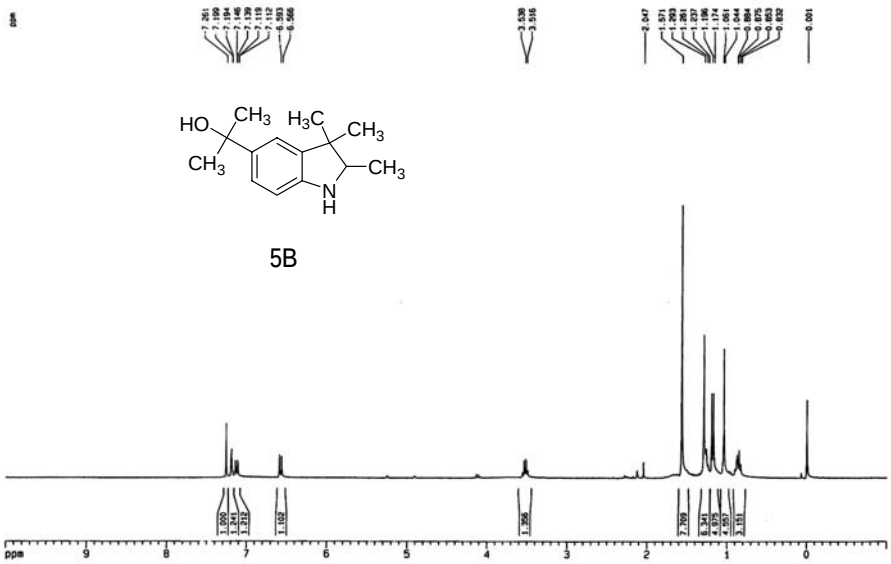
A32

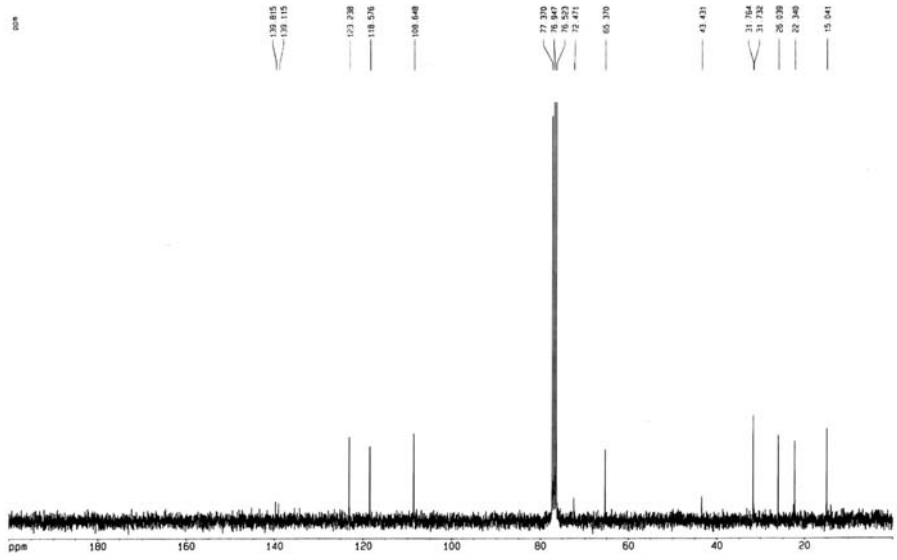

HN
Ph
Ph
CO2CH2CH3
OH
H3C
5w
ppm


ppm


HN
Ph
Ph
CO2CH2CH3
OH
H3C
5w
2.1031
3.8819
2.1262
1.0910
2.1425
1.0000
3.6301
1.0933
0.9716
4.1969
3.4132
ppm


172.619
145.309
137.209
128.269
127.848
127.111
118.564
116.168
77.489
77.376
77.172
76.854
74.469
70.934
61.680
18.145
14.092
ppm


HO
CH3
H3C
CH3
CH3
CH3
N
H
5B
ppm


ppm

ANEXO B

Análisis de la estructura molecular y cristalina del aminoalcohol (*2S*,*1'R*)-*N*-(*1'*-feniletilamino)-2-feniletanol [(*S*,*R*)-5x].

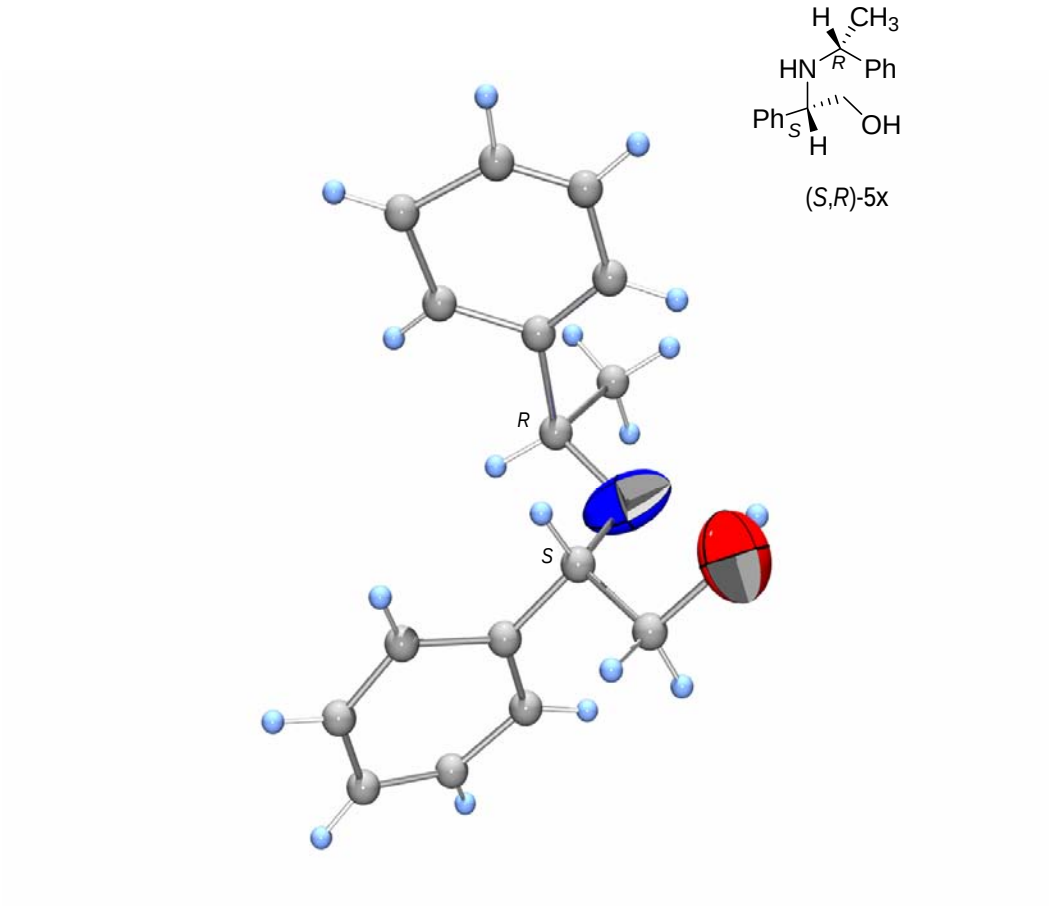


Figura B1. Representación gráfica realizada con el programa ORTEP-3 (Versión 1.08) a partir del archivo *cif* obtenido después del refino.

Datos del cristal

Fórmula	$C_{16}H_{19}NO$
Masa molecular	241.32
Aspecto del cristal	transparente, incoloro
Simetría	trigonal, P_{32}
Dimensiones de la celdilla unidad (Å,°)	a = 13.728(5)
	b = 13.728(5)
	c = 7.004(5)
	$\alpha = \beta$= 90.00 (5), γ = 120.00 (5)
Volumen de la celdilla unidad (Å^3)	1143.1(10)
Z	3
Densidad calculada (g·cm^{-3})	1.052
Coeficiente de absorción (mm^{-1})	0.065
F(000)	390

Datos experimentales

Radiación	Mo-K_α (λ = 0.71070 Å)
Tipo y rango de medida $\omega/2\theta$	($2.97 \leq 2\theta \leq 27.11$)
Temperatura (K)	293 (2)
Intervalos de h, k, l	$-17 \leq h \leq 17$, $-14 \leq k \leq 14$, $-6 \leq l \leq 8$
Número de reflexiones:	
medidas	2511
únicas	2511
Finalización hasta θ =27.11	99.6%

Coordenadas atómicas ($\cdot 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente ($Å^2 \cdot 10^3$) de los átomos distintos de hidrógeno.

átomo	x	y	z	U(eq)
C(1)	6050(11)	-695(9)	730(20)	97(5)
C(2)	6904(11)	-1334(10)	-1422(18)	78(3)
C(3)	5029(14)	-916(12)	1872(15)	85(4)
C(4)	6570(20)	-2202(13)	-3260(20)	135(8)
C(5)	6543(8)	459(10)	2(14)	69(3)
C(6)	6095(12)	785(12)	-1510(30)	103(5)
C(7)	6655(16)	1919(13)	-2070(30)	106(5)
C(8)	7490(20)	2779(16)	-1150(20)	121(7)
C(9)	7941(16)	2433(15)	350(30)	122(6)
C(10)	7542(15)	1352(15)	990(20)	103(5)
C(11)	7416(9)	-1835(8)	4(17)	68(3)
C(12)	8557(12)	-1153(13)	340(20)	92(4)
C(13)	9181(15)	-1419(15)	1850(30)	113(5)
C(14)	8360(12)	-2550(15)	2520(20)	98(4)
C(15)	7385(13)	-3146(10)	2140(40)	128(7)
C(16)	6848(10)	-2817(9)	970(19)	84(3)
N(1)	5837(11)	-1517(13)	-822(16)	102(4)
O(1)	4461(11)	-2111(10)	2710(30)	156(7)