



**TESIS DOCTORAL**

**EFFECTOS ESTÉRICOS, ELECTRÓNICOS Y ESTEREOELECTRÓNICOS EN  
EQUILIBRIOS ANOMÉRICOS Y TAUTOMÉRICOS**

**JUAN MANUEL GARRIDO ZOIDO**

**PROGRAMA DE DOCTORADO EN QUÍMICA SOSTENIBLE**

Conformidad del director:

JUAN CARLOS PALACIOS ALBARRÁN

REYES BABIANO CABALLERO

Esta tesis cuenta con la autorización del director y codirector de la misma y de la Comisión Académica del programa. Dichas autorizaciones constan en el Servicio de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad de Extremadura.

**2022**



## Agradecimientos

Infinitas gracias a mi familia y amigos, que siempre han apoyado y comprendido esta aventura, a pesar de sufrir mis ausencias para desarrollarla.

Quiero mostrar mi más sincero agradecimiento a todos los componentes del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Extremadura (sería más correcto llamarlos amigos, porque así es como los considero) y a mis compañeros en este viaje, que siempre me han animado y apoyado a lo largo de esta investigación.

Juan Carlos Palacios, muy especialmente a ti, gracias por tu infinita paciencia en tu tutorización y toda la atención prestada, por traspasarme tantos de los conocimientos atesorados a lo largo de tus años de veteranía, por aportar tu experiencia y tu esfuerzo en este proyecto y garantizar que saliera adelante con éxito. Ha sido un privilegio compartir contigo tantos momentos, reflexiones e ideas. Sin tu apoyo jamás habría llegado tan lejos.

Reyes, gracias por estar siempre pendiente de mi evolución, por implicarte y volcarte en aportar soluciones y propuestas originales y creativas cuando me quedaba atascado. Gracias por estar siempre disponible y dispuesto para ayudar.

Victoria, Pedro, Fernando. Gracias por todo vuestro apoyo dentro y fuera del laboratorio, por guiarme a través de los laberintos burocráticos y por conseguir con diligencia los recursos que necesitaba en la investigación.

Isabel, gracias por todo tu soporte en el departamento. Tu ayuda, que siempre aportas acompañada de una sonrisa y actitud positiva, ha sido invaluable.

José Luís, Martín y Rosario, gracias por ir interesándoos en mis avances. Gracias también a todos aquellos profesores de otras áreas, que continuamente han mostrado interés por cómo me iba a pesar de no tener una conexión directa con mi proyecto (por poner algunos ejemplos, que no son todos, Nunci, Eduardo, Emilio, Vicente, Paco, Antonio...)

A tantos y tantos compañeros de doctorado con los que he compartido laboratorio, despachos y agradables conversaciones, gracias. Juan, Nieves, Verónica, Noelia, Guillermo, Nuria, Pilar... También a aquellos alumnos de TFG y TFM con los que he tenido el placer de, en alguna u otra medida, colaborar y ayudar en su formación. Franklin, José Carlos, Ilham... Dicen que la mejor manera de aprender es enseñar, y yo he aprendido mucho de vosotros.

Se agradece también:

- Por el apoyo técnico y humano, al Servicio de Análisis Elemental y Molecular de los SAIUEx (Servicios de Apoyo a la Investigación de la Universidad de Extremadura, financiados por UEX, Junta de Extremadura, MICINN, FEDER y FSE).
- A la Doctora Anunciación Espinosa del departamento de Química Analítica de la Universidad de Extremadura por la realización de los espectros de fluorescencia.
- Al Dr. Mark E. Light, del Departamento de Química de la Facultad de Ciencias Naturales y Ambientales de Southampton, por la realización de los espectros de difracción de rayos X de monocristal.
- Al centro de Investigación, Innovación Tecnológica y Supercomputación (Cénits) de Extremadura por el uso del Supercomputador LUSITANIA.
- El apoyo financiero, durante el periodo de desarrollo de esta Tesis, de la Junta de Extremadura y del Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER), a través del Proyecto IB16167, y de las Ayudas a Grupos de Investigación Catalogados GR18015 y GR21039.





**RESUMEN**

**SUMMARY**



## Resumen

En la primera parte de esta Tesis Doctoral se ha estudiado tanto experimental como teóricamente la existencia de efectos electrónicos, estéricos, estereoelectrónicos y de disolvente en algunos heterociclos saturados de seis miembros; en concreto, el piperidin-3-ol, el morfolin-2-ol y sus 6-metil, 6-*terc*-butil y 5,5-dimetil derivados y algunos derivados del 2-hidroxitetrahidropirano, como la 2-amino-2-desoxi-D-glucopiranososa (D-glucosamina).

El estudio de la reacción de hidrólisis ácida de los acetales que conduce a la formación de los derivados del morfolin-2-ol, unido al hecho de haberse identificado y aislado algunos de sus intermedios, ha permitido proponer un mecanismo para esta hidrólisis. En este mecanismo primero se forma un hemiacetal cíclico, una 2-metoximorfolina, que posteriormente se hidroliza hasta el morfolin-2-ol. El control temporal de la reacción permite aislar el producto intermedio con rendimiento aceptable.

Se ha realizado un extenso análisis conformacional de todos estos productos determinando las preferencias experimentales en disolución y comparándolas con los resultados de los cálculos teóricos. Los datos obtenidos en el caso de las iminas y enaminas de la D-glucosamina coinciden completamente su comportamiento conocido en disolución.

Si estos derivados muestran una estructura de imina predomina extensamente el anómero con el grupo hidroxilo ecuatorial (anómero  $\beta$ ); en cambio, si adoptan una estructura de enamina lo hace el anómero con el hidroxilo axial anómero ( $\alpha$ ). Los cálculos muestran que el disolvente es responsable en gran medida del efecto antianomérico exhibido en disolución por estas iminas.

En la segunda parte se estudia la formación de derivados del xanteno por reacción del 2,4,6-trihidroxibenzaldehído con aminas alifáticas primarias. La reacción transcurre con la formación inicial de la base de Schiff con estructura enamínica, que se ioniza y se adiciona a otra molécula de enamina. La ciclación y deshidratación del producto intermedio genera el núcleo de xanteno. La reacción es totalmente general y admite la presencia de grupos funcionales que sean estables en medio básico, como alcoholes, éteres, hemiacetales, acetales o ésteres. Se han preparado más de 35 derivados de aminoalcoholes, aminoazúcares, aminociclodextrinas, éteres corona e incluso un derivado del radical libre TEMPO.

La formación de xantenos no tiene lugar con aminas aromáticas ni con aminoácidos. También se ha realizado un extenso estudio experimental y teórico de la reacción, identificando los tautómeros presentes en disolución.

Esta nueva reacción cumple con los estándares de la denominada Química Verde: se realiza a temperatura ambiente, sin catalizadores, en medios hidroalcohólicos, con gran economía atómica y el único subproducto de la reacción es agua.

En todos estos estudios hemos calculado las estabilidades relativas de las posibles especies participantes en las reacciones estudiadas y sus estados de transición. Para ello hemos utilizado

cálculos DFT a nivel B3LYP y M06-2X con el conjunto de bases 6-311G++(d,p). Inicialmente las geometrías se optimizaron en el vacío, pero también se determinó el efecto del disolvente simulando su efecto mediante métodos continuos (método SMD). En algún caso se aplicaron métodos discretos que consideran explícitamente las moléculas de disolvente en el cálculo y también métodos mixtos, en los que se aplican sucesivamente los dos anteriores.

## Summary

The first part of this Doctoral Thesis is both an experimental and theoretical study on the existence of electronic, steric, stereoelectronic, and solvent effects in some saturated six-membered heterocycles; namely, piperidin-2-ol, morpholin-2-ol, their 6-methyl, 6-*tert*-butyl, and 5,5-dimethyl analogs, along with some 2-hydroxytetrahydropyran derivatives, such as 2-amino-2-deoxy-D-glucopyranose (D-glucosamine).

The analysis of the acid hydrolysis of acetals leading to morpholin-2-ol derivatives, together with the identification and isolation of some intermediates, have allowed us to propose a mechanistic rationale for this hydrolysis. Thus, a cyclic hemiacetal is initially formed, i.e. a 2-methoxymorpholine, which undergoes further hydrolysis to morpholin-2-ol. By monitoring regularly the reaction progress, the intermediate product could be isolated in good yield.

A comprehensive conformational study on all the above-mentioned products has been undertaken, thereby determining the preferential structures in solution, which have been compared with those predicted by theoretical calculations. Data obtained for imines and enamines derived from D-glucosamine fully agree with the experimental behavior observed in solution.

When such compounds exhibit an imine structure, the anomer bearing the hydroxyl group in equatorial disposition ( $\beta$ -anomer) is preferentially formed; while enamines favor the formation of anomers placing axially the hydroxyl group ( $\alpha$ -form). The computational analysis evidences the key role played by the solvent, which accounts largely for the antianomeric effect shown by such imines in solution.

The second part of this Thesis deals with the formation of xanthenes by reaction of 2,4,6-trihydroxybenzaldehyde with primary aliphatic amines. This reaction involves the initial formation of an enamino Schiff base, which ionizes and adds to a second molecule of enamine. Subsequent cyclization and dehydration of the intermediate product affords the xanthenes nucleus. This transformation appears to be general and tolerates the presence of functional groups stable under basic conditions, like alcohols, ether, hemiacetals, acetals or esters. More than 35 derivatives from amino alcohols, amino sugars, amino cyclodextrins, crown ethers, and even a free radical (TEMPO) could be obtained.

Formation of xanthenes does not happen with aromatic amines or amino acids. Moreover, an extensive experimental and computational study has been carried out, thus enabling the identification of tautomers present in solution.

It is pertinent to emphasize that this synthetic protocol meets the green chemistry principles: it is conducted at room temperature, without catalysts, in hydroalcoholic media, and proceeds with high atom economy, the only side product being water. In all cases, the relative stability of all potential species involved has been determined, along with the corresponding transition structures. To that end, DFT calculations have been undertaken with both B3LYP and M06-2X hybrid functionals using the 6-

311G++(d,p) basis set. Geometries were first optimized in the gas phase, and then with continuous solvation using the SMD method. Discrete solvation was also occasionally explored by explicitly incorporating solvent molecules, together with hybrid protocols that combined sequentially the two solvation models.

## Abreviaturas

$^1\text{H}$ RMN	Resonancia magnética nuclear de protones
$^{13}\text{C}$ RMN	Resonancia magnética nuclear de carbono 13
Ar	Aril
Bu	Butil
DFT	Density functional theory
DHB	2,4-Dihidroxibenzaldehído
DMSO	Dimetilsulfóxido
Et	Etil
FT-IR	Espectroscopía de infrarrojos por transformada de Fourier
HR-MS	Espectrometría de masas de alta resolución
Me	Metil
<i>o</i>	orto
<i>p</i>	para
p.f.	punto de fusión
Ph	Fenil
ppm	Partes por millón
RMN	Resonancia magnética nuclear
SMD	Solvation Model based on Density
THA	2,4,6-Trihidroxiacetofenona
THB	2,4,6-Trihidroxibenzaldehído
TMS	Tetrametilsilano
TRIS	<i>tris</i> (hidroximetil)aminometano
TS	Estado de transición
u.m.a.	Unidades de masa atómica
XED	Xanteno enamina down
XEU	Xanteno enamina up





<b>Resumen</b>	
<b>Introducción</b>	<b>1</b>
<b>1. PRIMERA PARTE</b>	<b>9</b>
<b>1.1 Antecedentes</b>	<b>10</b>
<b>1.2 Nuevas investigaciones</b>	<b>19</b>
1.2.1 <i>Síntesis de derivados del piperidín-3-ol.</i>	19
1.2.2 <i>Antecedentes sobre la síntesis del morfolin-2-ol y derivados.</i>	21
1.2.3 <i>Síntesis de 2-hidroximorfolinas.</i>	24
1.2.4 <i>Formación del núcleo de morfolina. Mecanismo de la hidrólisis ácida.</i>	36
1.2.5 <i>Síntesis de la 5,5-dimetil-2-metoximorfolina.</i>	39
1.2.6 <i>Deuteración de C-3 en el anillo de morfolina</i>	39
1.2.7 <i>Equilibrio anomérico en 2-hidroximorfolinas.</i>	43
1.2.8 <i>Síntesis del 6-metil y del 6-terc-butilmorfolin-2-ol.</i>	47
1.2.9 <i>Conclusiones al estudio del piperidin-3-ol y del morfolin-2-ol y derivados.</i>	51
1.2.10 <i>Bases de Schiff de la 2-amino-2-desoxi-D-glucopiranososa.</i>	52
<b>1.3 Cálculos teóricos</b>	<b>55</b>
1.3.1 <i>Análisis de la molécula de piperidin-3-ol.</i>	55
1.3.2 <i>Análisis conformacional de N-acetilpiperidin-3-ol.</i>	77
1.3.3 <i>Análisis del morfolin-2-ol.</i>	79
1.3.4 <i>Análisis de la 2-metilenamino-2,3,4-tridesoxi-d-fucopiranososa.</i>	90
1.3.5 <i>Análisis de la 2-desoxi-2-metilenamino-d-glucopiranososa.</i>	99
1.3.6 <i>Estudio teórico de enaminoxantenos de la D-glucosamina.</i>	104
<b>1.4 Bibliografía</b>	<b>107</b>

<b>2. SEGUNDA PARTE</b>	<b>113</b>
<b>2.1 Antecedentes</b>	<b>115</b>
2.1.1 Estructura de las bases de Schiff derivadas de ortohidroxiarilaldehídos.	115
2.1.2 Influencia del carácter electrónico de los sustituyentes sobre el equilibrio tautomérico imina-enamina. Estructura de las salicilidéniminas en disolución.	115
2.1.3 Predicción y control de la estructura en el diseño de nuevas bases de Schiff.	119
<b>2.2 Nuevas investigaciones</b>	<b>121</b>
2.2.1 Síntesis de enaminoxantenos.	121
2.2.2 Mecanismo de formación de iminoxantenos.	149
2.2.3 Estructura de los enaminoxantenos. RMN dinámica.	152
2.2.4 Tautomerización en los enaminoxantenos.	158
2.2.5 Isomería E/Z en los enaminoxantenos.	162
<b>2.3 Estudio teórico de la formación de enaminoxantenos y sus equilibrios tautoméricos</b>	<b>165</b>
2.3.1 Bases de Schiff derivadas de DHB y THB.	165
2.3.2 Estudio teórico de la reacción de formación de los enaminoxantenos.	170
2.3.3 Etapas del mecanismo de formación de enaminoxantenos.	191
<b>2.4 Bibliografía</b>	<b>205</b>
<b>3. PARTE EXPERIMENTAL</b>	<b>213</b>
<b>3.1 Metodologías</b>	<b>213</b>
<b>3.2 Reactivos y disolventes</b>	<b>217</b>
<b>3.3 Síntesis de productos de la primera parte.</b>	<b>218</b>
<b>3.4 Síntesis de productos de la segunda parte.</b>	<b>227</b>

<b>3.5 Bibliografía</b>	<b>235</b>
<b>4. CONCLUSIONES</b>	<b>237</b>
<b>Apéndice: datos de difracción de rayos x</b>	<b>247</b>

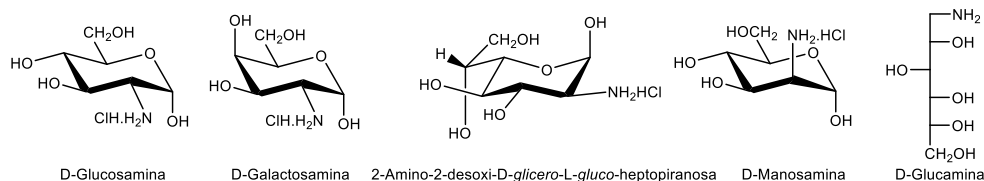
## *Índice*

# INTRODUCCIÓN

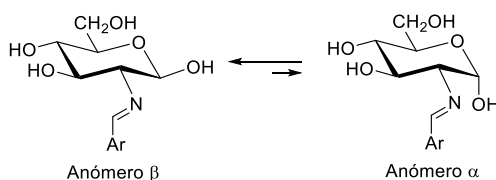
## INTRODUCCIÓN

## Efectos estéricos, electrónicos y estereoelectrónicos en equilibrios anoméricos y tautoméricos

Los carbohidratos son los compuestos orgánicos más importantes en términos de producción global;<sup>1</sup> sin embargo hay un grupo de sustancias, derivadas de carbohidratos, que han sido poco utilizadas en síntesis. Estas son los aminoazúcares y los aminopolioles derivados de ellos. La utilización de la reactividad diferencial entre los grupos amino e hidroxílicos de las 2-amino-2-desoxialdosas y los 1-amino-1-desoxi-D-alditales permiten reacciones sin el uso de grupos protectores y la mayoría son materias de partida accesibles en grandes cantidades y procedentes de fuentes renovables. Todo ello, unido a su biodegradabilidad, los hace sustratos sintéticamente atractivos para diversos fines. Por eso, durante mucho tiempo nuestra actividad se ha centrado en la reactividad de 2-amino-2-desoxialdosas, como la D-glucosamina, D-galactosamina, D-manosamina y 2-amino-2-desoxi-D-*glicero*-L-*gluco*-heptosa, y de 1-amino-1-desoxialditales, como la D-glucamina y sus *N*-etil y *N*-octil derivados.<sup>2</sup>



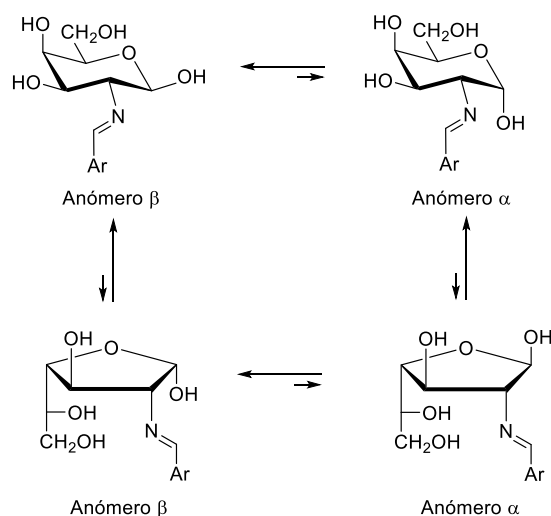
La condensación de estas 2-amino-2-desoxialdosas con aldehídos aromáticos genera las correspondientes bases de Schiff, cuyos equilibrios tautoméricos, anoméricos y de anillo-cadena abierta hemos estudiado tanto teórica como experimentalmente en dos Tesis Doctorales anteriores.<sup>3,4</sup> Del estudio del equilibrio de mutarrotación en disolución en DMSO se desprende que en las iminas derivadas de la D-glucosamina y de la 2-amino-2-desoxi-D-*glicero*-L-*gluco*-heptosa predomina extensamente el anómero con el grupo hidroxilo ecuatorial (anómero  $\beta$ ) (Esquema 1).



**Esquema 1.** Equilibrio anomérico en iminas de la D-glucosamina.

## INTRODUCCIÓN

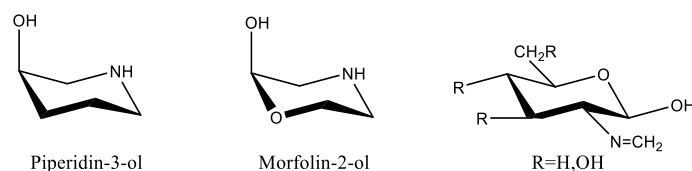
En cambio, las iminas de la D-galactosamina muestran también las iminas furanósicas de configuraciones anoméricas  $\beta$  y  $\alpha$ . En ambos casos el anómero  $\beta$  es el más estable, a pesar de que el efecto anomérico debería favorecer al anómero  $\alpha$  (Esquema 2).<sup>4</sup>



**Esquema 2.** Equilibrio anomérico en iminas de la D-galactosamina.

Basándonos en cálculos teóricos hemos mostrado que el efecto antianomérico exhibido en disolución por estas iminas es consecuencia por una parte de la inhibición del efecto exoanomérico en el anómero  $\alpha$ , al establecerse un enlace de hidrógeno intramolecular entre el hidroxilo anomérico y el nitrógeno imínico, y por otra del efecto del disolvente, que al aumentar su polaridad estabiliza cada vez más al anómero  $\beta$ .<sup>4,5</sup>

Dentro de este contexto y como continuación de estas investigaciones, hemos desarrollado los trabajos que se describen en la presente Tesis Doctoral, la cual consta de dos partes bien diferenciadas. En el Primer Capítulo, se estudia cómo los efectos estéricos, electrónicos y estereoelectrónicos afectan a los equilibrios conformacional, anomérico y tautomérico en piperidin-3-ol, diversos derivados del morfolin-2-ol y bases de Schiff de 2-amino-2-desoxialdosas y aldehídos aromáticos.



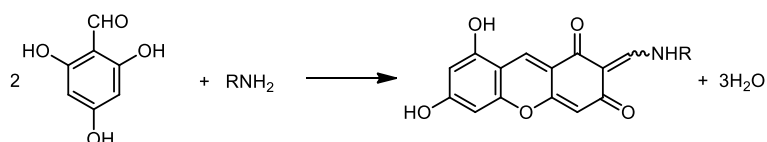
Algunas aplicaciones perseguidas en la bibliografía para estos compuesto incluyen su utilización como intermedios en la síntesis de medicamentos,<sup>6</sup> como componente en lubricantes,<sup>7</sup> agentes antifúngicos<sup>8</sup> y como materia prima para preparar moduladores del canal de potasio para el tratamiento y prevención de diversos trastornos,<sup>9</sup> en síntesis de derivados de purinas (para agentes antitumorales)<sup>10</sup> y en la de derivados inhibidores de la LRRK2 quinasa



## INTRODUCCIÓN

(útiles en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson).<sup>11</sup> El enantiómero 2*S*-morfolín-2-ol puede ser utilizado en la síntesis de compuestos inhibidores de la CDK quinasa.<sup>12</sup>

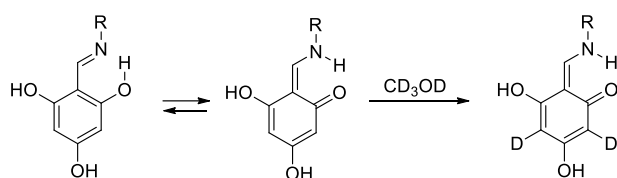
En el Segundo Capítulo, se aborda una nueva reacción de formación de derivados xanténicos por autocondensación de bases de Schiff derivadas del 2,4,6-trihidroxibenzaldehído (THB) con aminas alifáticas (Esquema 3).



**Esquema 3.** Formación de xantenos por autocondensación de THB con aminas alifáticas.

Descubrimos esta reacción al intentar preparar bases de Schiff de THB con D-glucosamina. El paso clave en esta reacción parece ser la tautomerización de dichas bases a su forma enamínica, lo que provoca una alteración de la aromaticidad del anillo bencénico y, por tanto, de su reactividad.

La alteración de la aromaticidad durante la interconversión tautomérica entre las estructuras fenol-imina y ceto-enamina de las saliciliminas puede generar una reactividad anormal del fragmento aromático. Así, por ejemplo, la conversión tautomérica inicial a la forma cetoenamina es responsable del intercambio H/D no catalizado a temperatura ambiente en el disolvente CD<sub>3</sub>OD a pH neutro; es decir, la forma de cetoenamina permite que las reacciones de sustitución aromática electrófila se desarrollen más fácilmente.<sup>13</sup>



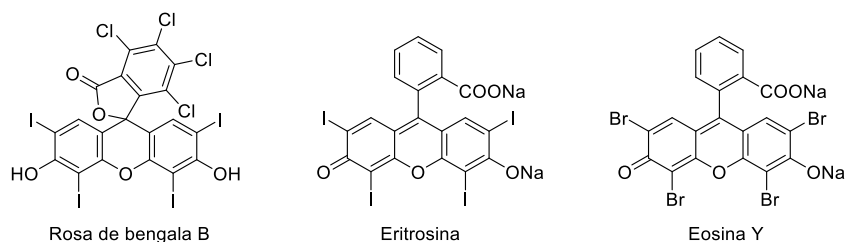
**Esquema 4.** Intercambio H/D a través de enaminas.

Otro ejemplo de esta reactividad anómala es la autocondensación de bases de Schiff del 2,4,6-trihidroxibenzaldehído con aminas primarias, que da lugar a las enaminas derivadas del xanteno, que estudiamos en la segunda parte de esta Tesis Doctoral.

Los derivados de xanteno constituyen una clase importante de compuestos heterocíclicos presentes en productos naturales bioactivos y productos farmacéuticos que exhiben una amplia gama de actividades farmacéuticas y biológicas, desde antimicrobianos hasta antioxidantes.<sup>14</sup> Las propiedades fluorescentes de los xantenos los hacen adecuados agentes de señalización<sup>15</sup> que pueden ser explotados en aplicaciones tecnológicas como la preparación de tintes estables para láser,<sup>16</sup> sensores fluorescentes,<sup>17</sup> fluoróforos de etiquetado de proteínas,<sup>18</sup> junto con imágenes biomoleculares<sup>19</sup> y terapia fotodinámica (TFD).<sup>20</sup> Esta

## INTRODUCCIÓN

terapia, basada en la interacción de un fármaco fotosensibilizante con la irradiación de luz visible, genera especies citotóxicas que promueven la apoptosis o necrosis del tejido enfermo *in situ*. La TFD se ha utilizado en el tratamiento de diversas patologías, y especialmente enfermedades asociadas con el crecimiento anormal de tejido, mediante el cual los medicamentos que contienen sensibilizantes se activan con la luz para matar células cancerosas.<sup>21</sup> El desarrollo de fármacos para la TFD es un área importante de investigación debido a su creciente uso en aplicaciones médicas. Algunos colorantes de xanteno, como el rosa de bengala B, la eritrosina y la eosina Y, se han propuesto como candidatos para la TFD.



Además, con objeto de realizar una interpretación de los resultados obtenidos, en todos estos trabajos hemos realizado cálculos teóricos DFT;<sup>22</sup> usando el programa Gaussian09<sup>23</sup> para determinar estabilidades relativas de las posibles especies participantes y los estados de transición implicados en las reacciones estudiadas. Para ello, se optimizaron las geometrías en el vacío, sin ninguna restricción geométrica, con los métodos B3LYP y M06-2X,<sup>24</sup> y el conjunto de bases 6-31G(d,p)<sup>25</sup> y 6-311G(d,p).<sup>26</sup> También se ha determinado el efecto del disolvente, simulándolo mediante métodos continuos (método SMD).<sup>27</sup>

La descripción de toda la investigación antes citada queda recogida en el apartado de Nuevas Investigaciones (Primer y Segundo Capítulo), ofreciéndose también unos pequeños antecedentes antes de cada capítulo. A continuación, los datos experimentales y estructurales pueden encontrarse en la Parte Experimental, finalizando con las Conclusiones más destacadas alcanzadas.

La bibliografía se ofrece individualmente en cada capítulo.

## INTRODUCCIÓN

### Bibliografía

- <sup>1</sup> (a) F. W. Lichtenhaler, S. Mondel, *Pure & Appl. Chem.*, **1997**, *69*, 1853-1866; (b) J. H. Clark, F. E. I. Deswarte ed., *Introduction to Chemicals from Biomass*, Wiley, **2008**.
- <sup>2</sup> (a) M. Ávalos; R. Babiano, P. Cintas, J. L. Jiménez, M. E. Light, J. C. Palacios, E. M. S. Pérez, *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 661-672; (b) M. Ávalos; R. Babiano, P. Cintas, A. Gómez-Carretero, J. L. Jiménez, M. Lozano, A. L. Ortiz, J. C. Palacios, A. Pinazo, *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, 5656-5669; (c) R. F. Martínez, M. Ávalos, R. Babiano, P. Cintas, J. L. Jiménez, M. E. Light, J. C. Palacios, E. M. S. Pérez, *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 6377-6386; (d) E. Matamoros, P. Cintas, M. E. Light, Juan C. Palacios, *Org. Biomol. Chem.*, **2019**, *17*, 10209-10222; (e) E. Matamoros, P. Cintas, J. C. Palacios, *New J. Chem.*, **2021**, *45*, 4365-4386.
- <sup>3</sup> E. M. S. Pérez. “*Estudios conformacionales y estereoelectrónicos en iminas derivadas de 2-amino-2-desoxialdosas*”, Tesis Doctoral, Universidad de Extremadura, **2006**.
- <sup>4</sup> E. Matamoros “*Condensación de aminopolioles y aminoazúcares con aldehídos y cetonas aromáticas. Equilibrios anoméricos y tautoméricos*”, Tesis Doctoral, Universidad de Extremadura, **2016**.
- <sup>5</sup> J. C. Palacios, resultados no publicados.
- <sup>6</sup> H. Peng, **(2016)**. *Method for synthesizing 2-hydroxymorpholine hydrochloride* Wuxi Qianhao Biopharm Co., Ltd., Peop. Rep. China.
- <sup>7</sup> M. Ding, J. Zhang, & W. Zhang, **(2017)**. *Fully synthetic cutting fluid* Tianjin Kaier Dewei Industrial Preparation Co., Ltd., Peop. Rep. China.
- <sup>8</sup> J. M. Bueno, J. Chicharro Gonzalo, J. Coteron, J. C. Cuevas, J. M. Fiandor, & A. Mallo, **(1999)**. *Preparation and formulation of morpholino ether analogs of sordarin, sordaricin, and zofimarin for use as antifungal agents* Glaxo Wellcome S.A., Spain.
- <sup>9</sup> B. L. Eriksen, M. Gustafsson, C. Hougaard, T. A. Jacobsen, M. R. Jefson, J. Klein, . . . G. F. Keaney, **(2017)**. *Preparation of cycloalkylamino nitrogen heterocycles as potassium channel modulators for the treatment and prevention of disorders* Cadent Therapeutics, Inc., USA.
- <sup>10</sup> T. Suzuki, H. Satoh, T. Matsuno, K. Saitoh, S. Ohta, M. Masuda, . . . T. Kayou, **(2010)**. *Preparation of purine derivatives as antitumor agents* Zenyaku Kogyo Kabushikikaisha, Japan.
- <sup>11</sup> X. Ding, Q. Liu, Y. Sang, L. P. Stasi, Z. Wan, B. Zhao, & C. M. Edge, **(2015)**. *Pyrrolo[2,3,d]piperidin-2-amine derivatives as LRRK2 kinase inhibitors and their preparation, pharmaceutical compositions and use in the treatment of parkinson's disease* GlaxoSmithKline Intellectual Property Development Limited, UK; GlaxoSmithKline China R&D Company Limited.
- <sup>12</sup> B. Liu, Y. Zhang, L. Nie, S. Bai, M. Guan, X. Li, & C. Cheng, **(2016)**. *6-[2-(pyridinyl-2-ylamino)pyrimidin-4-yl]imidazole compounds as CDK inhibitors and their preparation* Sunshine Lake Pharma Co., Ltd., Peop. Rep. China.
- <sup>13</sup> S. H. M. Mehr, K. Fukuyama, S. Bishop, F. Lelj, M. J. MacLachlan, *J. Org. Chem.*, **2015**, *80*, 5144-5150.
- <sup>14</sup> (a) C. Spatafora, V. Barresi, V. M. Bhusainahalli, S. Di Micco, N. Musso, R. Riccio, G. Bifulco, D. Condorelli and C. Tringali, *Org. Biomol. Chem.*, **2014**, *12*, 2686-2701. (b) S. Naseem, M. Khalid, M. N. Tahir, M. A. Halim, A. A. C. Braga, M. M. Naseer and Z. Shafiq, *J. Mol. Struct.*, **2017**, *1143*, 235-244. (c) E. F. Llama, C. del Campo, M. Capo and M. Anadon, *Eur. J. Med. Chem.*, **1989**, *24*, 391-396. (d) T. Nishiyama, T. Ishida, K. Nakatani, T. Ishimaru, T. Yamamura, *J. Jpn. Oil Chem. Soc.*, **1995**, *44*, 960-965.

## INTRODUCCIÓN

- <sup>15</sup> A. de Silva, H. Q. N. Gunaradne, T. Gunnlaugsson, A. J. M. Huxley, C. P. McCoy, J. T. Rademacher and T. E. Rice, *Chem. Rev.*, **1997**, *97*, 1515-1566.
- <sup>16</sup> (a) M. Ahmad, T. A. King, D. K. Ko, B. H. Cha and J. Lee, *J. Phys. D. Appl. Phys.*, **2002**, *35*, 1473-1476. (b) S. De, S. Das and A. Girigoswami, *Spectrochim. Acta*, **2005**, *61A*, 1821-1833.
- <sup>17</sup> X. Chen, T. Pradhan, F. Wang, J. S. Kim and J. Yoon, *Chem. Rev.*, **2012**, *112*, 1910-1956.
- <sup>18</sup> V. I. Martynov, A. A. Pakhomov, N. V. Popova, I. E. Deyev, A. G. Petrenko, *Acta Nat.*, **2016**, *8*, 33-46.
- <sup>19</sup> A. Bekaert, J. Andrieux and M. Plat, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 2805-2806.
- <sup>20</sup> A. P. Castano, T. N. Demidova and M. R. Hamblin, *Photodiagnosis Photodyn. Ther.*, **2005**, *2*, 1-23.
- <sup>21</sup> (a) D. E. J. G. J. Dolmans, D. Fukumura and R. K. Jain, *Nat. Rev. Cancer*, **2003**, *3*, 380-387. (b) J. P. Tardivo, A. Del Giglio, L. H. Paschoal and M. S. Baptista, *Photomed. Laser Surg.*, **2006**, *24*, 528-531. (c) E. Paszko, C. Ehrhardt, M. O. Senge, D. P. Kelleher and J. V. Reynolds, *Photodiagnosis Photodyn. Ther.*, **2011**, *8*, 14-29.
- <sup>22</sup> (a) R. G. Parr, W. Yang, *Density-functional theory of atoms and molecules*; Oxford Univ. Press: Oxford, **1989**; (b) J.K. Abanowski, J. W. Andzelm, Eds. *Density Functional Methods in Chemistry*; Springer-Verlag: New York, **1991**; (c) J. Andzelm, E. Wimmer, *J. Chem. Phys.*, **1992**, *96*, 1280-1303; (d) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, **1992**, *96*, 2155-60; (e) P. M. W. Gill, B. G. Johnson, J. A. Pople, M. Frisch, *J. Chem. Phys. Lett.*, **1992**, *197*, 499-505; (f) G. E. Scuseria, *J. Chem. Phys.*, **1992**, *97*, 7528-7530; (g) C. Sosa, C. Lee, *J. Chem. Phys.*, **1993**, *98*, 8004-8011; (h) P. J. Stephens, F. J. Devlin, M. J. Frisch, C. F. Chabalowski, *J. Phys. Chem.*, **1994**, *98*, 11623-11627.
- <sup>23</sup> Gaussian 09, Revision A.1, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery Jr, J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2009**.
- <sup>24</sup> Y. Zhao, D. G. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.*, **2008**, 215-241.
- <sup>25</sup> (a) C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B*, **1988**, *37*, 75; (b) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, **1993**, *98*, 5648-5652.
- <sup>26</sup> (a) A. D. McLean, G. S. Chandler, *J. Chem. Phys.*, **1980**, *72*, 5639-5648. (b) K. Raghavachari, J. S. Binkley, R. Seeger, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.*, **1980**, *72*, 650-654.
- <sup>27</sup> A. V. Marenich, C. J. Cramer, D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. B*, **2009**, *113*, 6378-6396.

# **1. PRIMERA PARTE**



## 1.1 ANTECEDENTES.

# 1. CAPITULO PRIMERO

## 1.1. ANTECEDENTES.

Las iminas o bases de Schiff son compuestos conocidos desde el principio de la química orgánica sintética, y se preparan fácilmente por condensación de aminas primarias con aldehídos o cetonas; se forma inicialmente una carbinolamina, que posteriormente se deshidrata generando un doble enlace carbono-nitrógeno.<sup>1</sup> El fragmento quiral de carbohidrato de estas iminas quirales se ha empleado como inductor quiral en síntesis asimétricas.<sup>2</sup> Así, por ejemplo, se han utilizado glicosilaminas O-protegidas en versiones asimétricas<sup>3</sup> de reacciones de Strecker,<sup>4</sup> Ugi,<sup>5</sup> Mannich,<sup>6</sup> tipo Mannich,<sup>7</sup> tándem Mannich-Michael,<sup>8</sup> hetero-Diels-Alder,<sup>9</sup> adiciones organometálicas<sup>10</sup> y reacción de Staudinger.<sup>11</sup> Estas bases de Schiff pueden ser preparadas fácilmente por condensación de glicosilaminas protegidas con el correspondiente aldehído.<sup>5,12,13</sup> La glicosilimina derivada de un tioazúcar se ha utilizado en la síntesis estereoselectiva de  $\alpha$ -aminoácidos y de péptidos.<sup>14</sup> Las iminas derivadas de carbohidratos son intermedios de reacción en la formación de glicosilaminas<sup>15,16</sup> y, por consiguiente, en sus reacciones de mutarrotación.<sup>17</sup>

Iminas derivadas de azúcares se han utilizado también en el reconocimiento de aminoácidos naturales mediante fluorescencia y espectroscopía de absorción. Así, la valoración de la salicilidenimina de la D-glucosamina con los 20 aminoácidos naturales provoca en el caso de los aminoácidos aromáticos una gran intensidad fluorescente, haciendo posible reconocer a estos aminoácidos en concentraciones de 1.5-3 ppm mediante el encendido de la fluorescencia.<sup>18</sup> El autoensamblaje de complejos 1:1 de iminas de azúcares y L-aminoácidos enlazados por puentes de hidrógeno forma nanofibras a través de interacciones  $\pi$ - $\pi$ ,<sup>19</sup> ya que son las interacciones no covalentes las que gobiernan estos procesos de autoensamblaje.

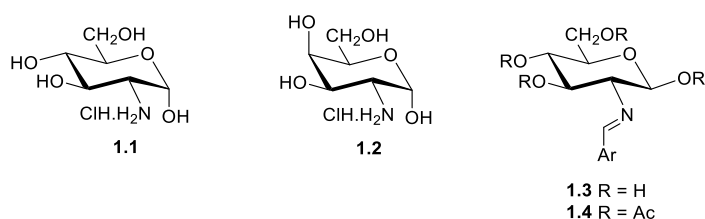
El autoensamblaje molecular de sistemas biocompatibles es un objetivo interesante en la investigación actual, debido tanto a sus aplicaciones en materiales como en las ciencias clínicas. Así, trabajos de reconocimiento de cationes  $M^{2+}$  en disolución y de reconocimiento selectivo de  $Cu^{2+}$  en buffer HEPES están basados en conjugados glicoimínicos.<sup>20</sup> Además, varios iminoconjugados de la D-galactosa, D-lactosa, D-ribosa y D-glucosamina, que son considerados análogos de estados de transición en algunas reacciones de importancia bioquímica, son potentes inhibidores de glicosidasas.<sup>21</sup>

Las primeras iminas derivadas de 2-amino-2-desoxialdosas fueron descritas por Irvine y *col.* en 1913.<sup>22</sup> Sus síntesis transcurrían con elevados rendimientos, generando productos insolubles, que por hidrólisis permitían recuperar el aminoazúcar de partida. Por ello, se consideró que la formación del salicilidén derivado era un método apropiado para aislar D-glucosamina (**1.1**) de mezclas de procedencia natural o sintética.<sup>22a</sup> Posteriormente, y con el

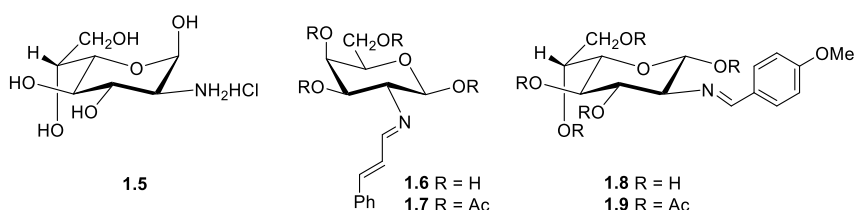
## 1.1 ANTECEDENTES.

mismo fin, se aislaron algunas iminas derivadas de la D-glucosamina y de la D-galactosamina (**1.2**), a partir de los hidrolizados de polisacáridos de la albúmina de huevo,<sup>23</sup> de la *Bacteria dysenteriae*<sup>24</sup> o de la  $\beta$ -heparina,<sup>25</sup> y de la trehalosamina, a partir de un cultivo de *Streptomyces*.<sup>22</sup>

También se han preparado algunos per-O-acetildrivados, aunque las estructuras descritas a veces son contradictorias.<sup>23, 25, 27-30</sup> No obstante, en 1967 Wacker y Fritz preparan una serie de iminas (**1.3**) derivadas de la D-glucosamina y sus per-O-acetildrivados (**1.4**) y mediante <sup>1</sup>H NMR demuestran que estos últimos presentan anomería  $\beta$ .<sup>31</sup> Presumiblemente, las iminas de partida deben de tener la misma estereoquímica.



Una secuencia sintética similar ha sido aplicada a otras 2-amino-2-desoxialdosas, como **1.2** y la 2-amino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glicero-L-gluco-heptopiranososa (**1.5**), obteniéndose los cinnamalderivados **1.6** y **1.7**<sup>32</sup> y los anisalderivados **1.8** y **1.9**,<sup>33</sup> respectivamente; todos con anomería  $\beta$ . Sin embargo, en algunos casos se ha propuesto una anomería  $\alpha$  para iminas derivadas de la D-glucosamina y para sus acetildrivados.<sup>29,34</sup>



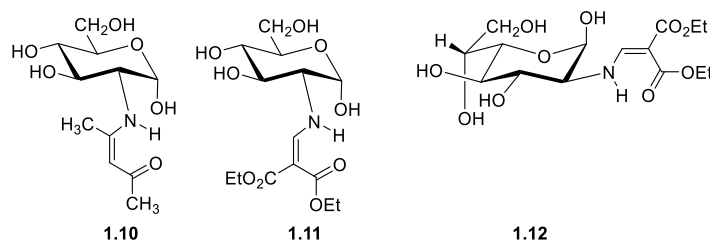
La formación de iminas de azúcar ha mostrado ser una estrategia apropiada para la protección de grupos amino libres,<sup>30b,32,33,35</sup> habiéndose empleado muy exitosamente en la síntesis total de diversos antibióticos aminoglicosídicos.<sup>36</sup> Con estos fines, las iminas O-protegidas han sido preparadas por reacción de aldehídos con aminoazúcares O-protegidos<sup>37</sup> o con las fosfiniminas correspondientes.<sup>38</sup>

Algunos derivados de la 2-amino-2-desoxi-D-glucopiranososa (**1.1**) en disolución se presentan principal o exclusivamente bajo la forma anomérica  $\alpha$ , con el hidroxilo anomérico axial; por ejemplo, enaminas como **1.10**, **1.11** o **1.12** procedentes de la condensación de **1.1** o **1.5** con acetilacetona o etoximetilénmalonato de dietilo. Otros derivados se muestran como una mezcla de las formas  $\alpha$  y  $\beta$ , en las que la primera suele predominar ampliamente; esto ocurre



### 1.1 ANTECEDENTES.

por ejemplo en las disoluciones acuosas de los clorhidratos de **1.1** y **1.5**. Estos comportamientos pueden explicarse por la presencia del efecto anomérico, que favorecería el predominio de compuestos con el hidroxilo anomérico axial. Pero como hemos visto, desde hace tiempo se ha descrito un tipo de productos en los que predomina la forma anomérica  $\beta$ , con el hidroxilo anomérico ecuatorial: son las iminas derivadas de **1.1** y **1.2** con aldehídos aromáticos y la imina **1.8** procedente de **1.5**. Estos derivados han sido utilizados ampliamente no sólo para proteger el grupo amino sino también para gobernar la configuración anomérica de las 2-amino-2-desoxialdosas.



A estos derivados imínicos el efecto anomérico parece no afectarles. Cómo es lógico suponer que este debe actuar también en las iminas, aparentemente el comportamiento anomérico que estas exhiben parece obedecer a un efecto contrario al anomérico y de una intensidad similar o mayor. Se pueden proponer varias hipótesis para tratar de explicar este comportamiento anomérico anómalo: a) el anómero ecuatorial es el más insoluble y es el que cristaliza formando la red cristalina más estable; b) que la existencia de un puente de hidrógeno intramolecular entre el hidroxilo anomérico y el nitrógeno básico de la agrupación imínica altere la estabilidad relativa de ambos anómeros; c) la existencia de efectos estéricos generados por el volumen de los restos arílicos unidos al carbono imínico que favorezcan al anómero ecuatorial; d) que el disolvente estabilice con preferencia a un anómero más que al otro; e) que exista algún efecto estereoelectrónico desconocido que sea responsable de dicha diferencia de estabilidad.

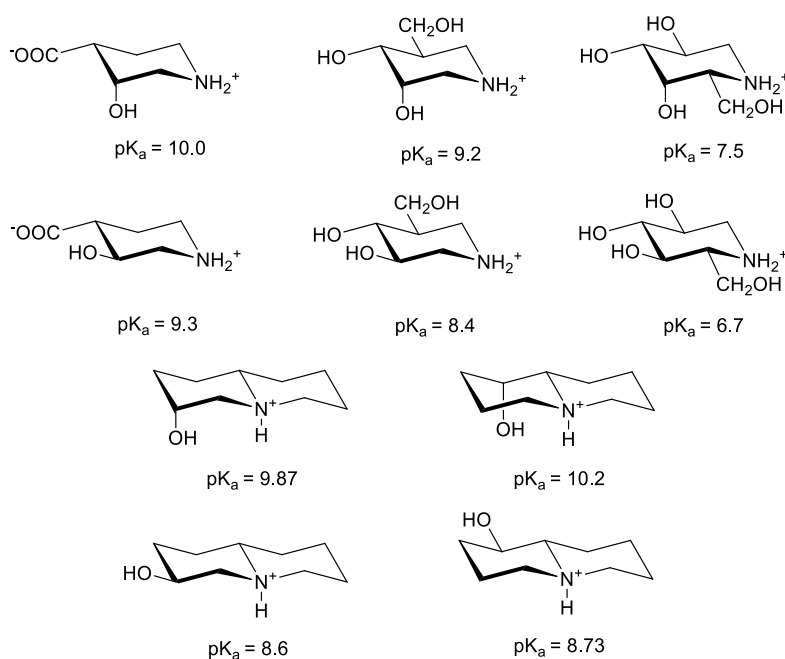
El estudio de los factores que gobiernan las preferencias conformacionales e interacciones en los heterociclos saturados de seis miembros siempre ha despertado un gran interés.<sup>39</sup> Tanto los factores estéricos, ampliamente estudiados en ciclohexanos monosustituídos, como los factores estereoelectrónicos, juegan un papel importante en las conformaciones preferentes adoptadas y en sus equilibrios. Puesto que muchas biomoléculas y compuestos bioactivos contienen anillos heterocíclicos alifáticos, el estudio de la influencia e interrelación de estos efectos en sistemas sencillos genera valiosos conocimientos sobre su estructura y conformación y, por consiguiente, sobre sus propiedades y su reactividad. Así, el estudio computacional del oxano (o tetrahidropirano), del 1,3-dioxano<sup>40</sup> y de sus tioanálogos,<sup>41</sup> o de la piperidina o de la hexahidropirimidina<sup>42</sup> ha arrojado valiosa información sobre el papel

### 1.1 ANTECEDENTES.

de los efectos no enlazantes o estéricos y de los efectos estereoelectrónicos, como el efecto anomérico, el efecto *gauche* y el efecto Perlin.<sup>43</sup>

Los heterociclos hidroxilados como el 2-hidroxitetrahidropirano, la 2-hidroxipiperidina, el 2-hidroxi-1,3-dioxano y la 2-hidroxihexahidropirimidina se han utilizado para estudiar la naturaleza tanto del efecto anomérico como del exoanomérico.<sup>42a,44</sup> Incluso se ha estudiado el 2-aminotetrahidropirano y su forma protonada para tratar de determinar si efecto anomérico inverso es o no real.<sup>44</sup> Sin embargo, no se ha prestado mucha atención a la influencia que grupos en posiciones no anoméricas ejercen sobre el centro anomérico.

Bols y *col.* han llevado a cabo un extenso trabajo sintético sobre piperidinas polihidroxiladas,<sup>45</sup> ya que a este tipo de productos pertenecen algunos importantes inhibidores de glicosidasas. Han encontrado que la disposición de los hidroxilos, axial o ecuatorial, ejerce una influencia apreciable sobre la basicidad de estas piperidinas.<sup>46,47</sup> Observan que estos compuestos son más ácidos si un hidroxilo no contiguo al átomo de nitrógeno piperidínico (es decir, en posiciones 3 o 4) está en una disposición ecuatorial; en otras palabras, un hidroxilo tiene un poder atractor de electrones mayor cuando está en una disposición ecuatorial que cuando lo está axial. En el caso de hidroxilos en posición 3 ( $\beta$ ) la diferencia de  $pK_a$  es de  $\sim 0.8$  unidades; mientras que en posición 4 ( $\gamma$ ) es sólo de  $\sim 0.4$  unidades. Algunos ejemplos del primer caso se muestran en la Figura 1.1.



**Figura 1.1.** Valores de  $pK_a$  de piperidinas hidroxiladas epímeras (25 °C).

El átomo de flúor, por tamaño y electronegatividad, es el que mejor mimetiza a un grupo hidroxilo; por ello, se ha descrito un efecto similar cuando es un átomo de flúor el que

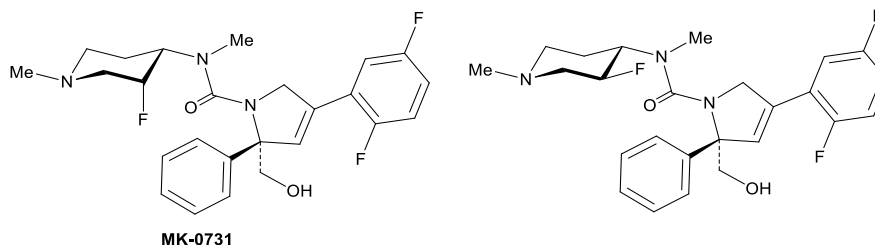
### 1.1 ANTECEDENTES.

ocupa el lugar del hidroxilo en el anillo de piperidina. En la orientación axial, el enlace C-F es antiparalelo al enlace N<sup>+</sup>-H en el sustrato protonado, lo que da como resultado un pK<sub>a</sub> relativo más alto que el sistema ecuatorial (Figura 1.2).<sup>48</sup>

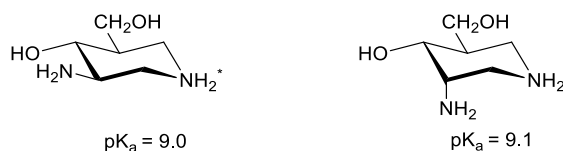


**Figura 1.2.** Valores de pK<sub>a</sub> de piperidinas fluoradas epímeras.

Este comportamiento ha sido utilizado en el diseño del fármaco MK-0731. La colocación del flúor en una ubicación estratégica ( $\beta$ -fluoración), metabólicamente benigna, en el anillo de piperidina, permite modular el pK<sub>a</sub> del nitrógeno para proporcionar a MK-0731 un perfil *in vitro* e *in vivo* optimizado para el tratamiento de ciertos tumores, mostrando una potencia superior que su epímero con el átomo de flúor ecuatorial.<sup>48</sup>



En contraste con los ejemplos anteriores, la orientación de un grupo amino apenas produce cambios en la acidez (Fig. 1.3).



**Figura 1.3.** Valores de pK<sub>a</sub> de piperidinas aminadas epímeras (25 °C).

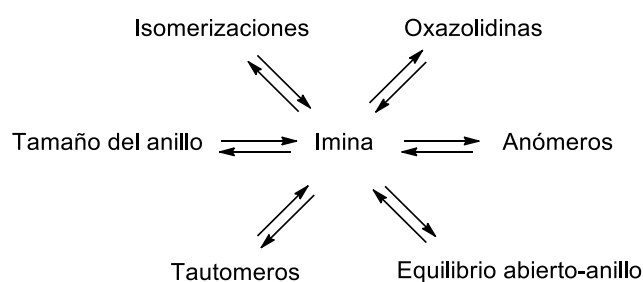
Estos efectos estereoelectrónicos, responsables de los cambios de basicidad observados en piperidinas, podrían estar relacionados o ser responsables, al menos en parte, de la preferencia anomérica  $\beta$  de las iminas derivadas de 2-aminoaldosas; ya que la distancia y disposición espacial entre el hidroxilo anomérico y el nitrógeno imínico es similar a la del nitrógeno y el hidroxilo piperidínicos de los compuestos representados en la Fig. 1.2.

Por ello, en dos Tesis Doctorales anteriores<sup>49,50</sup> llevamos a cabo una completa determinación estructural de nuevas iminas sintetizadas por nosotros, así como de una escogida representación de las ya descritas en la literatura y realizado un estudio de su

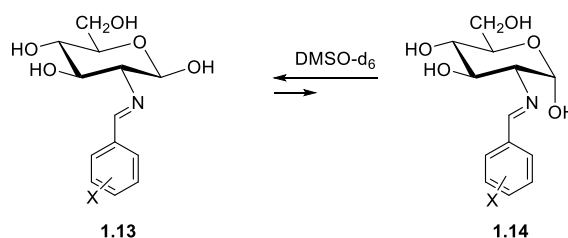
### 1.1 ANTECEDENTES.

mutarrotación. Esta puede tener su origen, no solo en la existencia de un equilibrio anomérico, sino que también pueden participar otros fenómenos: equilibrios tautoméricos, variación del tamaño del anillo del azúcar, equilibrios conformacionales, reordenamientos, reacciones con el disolvente, formación de heterociclos, etc. (Esquema 1.1).

Encontramos que todas las iminas de la D-glucosamina con benzaldehídos diversamente sustituidos muestran anomería  $\beta$  en disolución; es decir, tienen el hidroxilo anomérico ecuatorial. Llevamos a cabo un seguimiento temporal de las iminas con anomería  $\beta$  en disolución en DMSO- $d_6$  para determinar cuál de los anómeros es más estable en el equilibrio. Al dejarlas estar en disolución en DMSO- $d_6$  se estableció un equilibrio en el que predominaba ampliamente el anómero  $\beta$ .<sup>50</sup> (Esquema 1.2).



**Esquema 1.1.** Causas posibles de la mutarrotación en iminas de aminoazúcar.

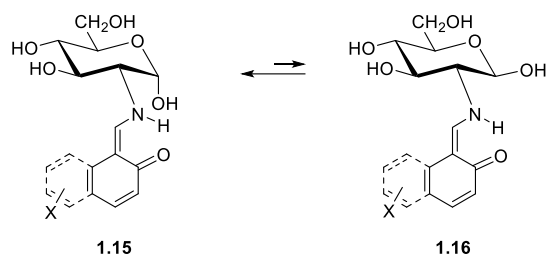


**Esquema 1.2**

La proporción resultante del anómero  $\alpha$  no supera en ningún caso el 15%. La composición de la disolución en el equilibrio permanece estable sin apenas alterarse tras más de dos meses a temperatura ambiente, aunque se observa una leve descomposición en los productos de partida. También pudimos aislar varias iminas con anomería  $\alpha$  en estado sólido; sin embargo, en disolución se transformaron mayoritariamente en el anómero  $\beta$ .

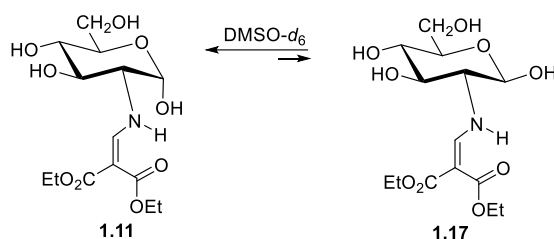
En contraste, las bases de Schiff derivadas de orto-hidroxibenzaldehídos o de orto-hidroxinaftaldehídos, que adoptan una estructura de enamina presentando un puente de hidrógeno intramolecular, muestran en sus espectros de RMN que en el equilibrio los anómeros  $\alpha$  son predominantes (Esquema 1.3).<sup>4</sup>

## 1.1 ANTECEDENTES.



Esquema 1.3

En todas las enaminas derivadas de 2-amino-2-desoxialdosas el par de electrones del nitrógeno está comprometido en un sistema extensamente deslocalizado, que lo incapacita para interactuar con el hidroxilo anomérico. Así, por ejemplo, la enamina  $\alpha$  1.11, derivada de la D-glucosamina con etoximetilnamalonato de dietilo, tras su equilibración con su anómero  $\beta$  (1.17) en DMSO- $d_6$  presenta una extensa preferencia por el primero (Esquema 1.4).



Esquema 1.4

Parece evidente que la ausencia de la interacción electrónica desestabilizante es la responsable de que sea ahora el efecto anomérico el que dicte la preferencia anomérica.

De este estudio se extrajeron las siguientes conclusiones<sup>49,50</sup>:

- 1) Los derivados de aldehídos aromáticos carbo o heterocíclicos, mono o policíclicos, sin grupos hidroxilos en *orto*, presentan estructura de imina y el anómero ecuatorial predomina sobre el axial.
- 2) Los derivados de aldehídos aromáticos monocíclicos carbo o heterocíclicos con un grupo hidroxilo en *orto* presentan estructura de imina y de nuevo predomina el anómero ecuatorial, con la excepción de los derivados del piridoxal en los que predomina el anómero axial.
- 3) Los derivados de aldehídos aromáticos policíclicos con un grupo hidroxilo en *orto*:
  - a. Si adoptan una estructura de enamina, predomina el anómero axial.
  - b. En caso contrario, adoptan estructura de imina y predomina el ecuatorial.

Este estudio también puso de manifiesto la gran importancia del efecto del disolvente en el equilibrio anomérico. Cuando en el cálculo se tiene en cuenta el efecto del disolvente,

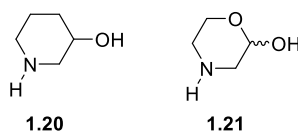
### 1.1 ANTECEDENTES.

sobre todo introduciéndolo como moléculas discretas, se observa que el anómero  $\beta$  se estabiliza en mayor extensión que el  $\alpha$ , volviéndose el más estable. En la figura 1.4 se muestran las estructuras optimizadas de los anómeros  $\alpha$  y  $\beta$  de la imina procedente del benzaldehído y la D-glucosamina, rodeados de seis moléculas de agua que interactúan con los grupos hidroxílicos y el nitrógeno imínico.<sup>50</sup> El anómero  $\beta$  es el más estable.



**Figura 1.4.** Estructuras optimizadas de los hexahidratos de **1.18** y **1.19** (X=H).

En la presente Tesis Doctoral hemos llevado a cabo un estudio del piperidin-3-ol (**1.20**) como molécula modelo, lo que nos permite explorar la posibilidad de formación de enlaces de hidrógeno intramoleculares y qué influencia pueden tener en el equilibrio conformacional. Después estudiamos el morfolin-2-ol (**1.21**) y algunos de sus derivados, en los que además es factible la existencia del equilibrio anomérico. Mientras que **1.20** es comercial, los derivados de **1.21** los hemos tenido que sintetizar.

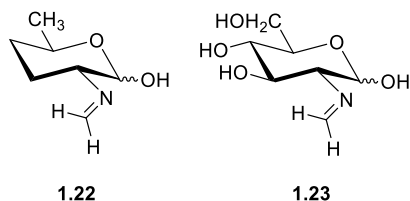


Numerosas patentes muestran algunas aplicaciones perseguidas en la bibliografía para estos compuestos, incluyendo su utilización como intermedios en la síntesis de medicamentos<sup>51</sup>, como componente en lubricantes<sup>52</sup>, agentes antifúngicos<sup>53</sup> y como materia prima para preparar moduladores del canal de potasio para el tratamiento y prevención de diversos trastornos,<sup>54</sup> en síntesis de derivados de purinas (como agentes antitumorales)<sup>55</sup> y en la de derivados inhibidores de la LRRK2 quinasa (útiles en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson).<sup>56</sup> El enantiómero 2S-morfolín-2-ol puede ser utilizado en la síntesis de compuestos inhibidores de la CDK quinasa.<sup>57</sup>

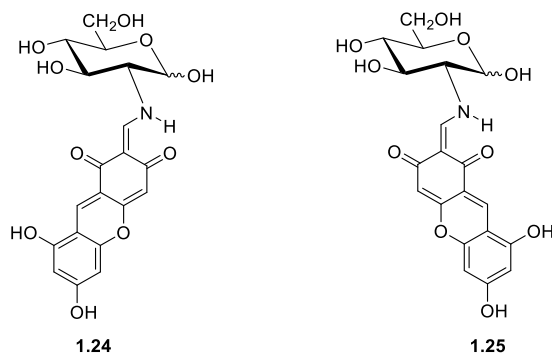
A continuación, examinaremos moléculas relacionadas con las iminas de la D-glucosamina. La primera es la hipotética molécula de 2-metilenamino-2,3,4-tridesoxi-D-fucopiranososa (**1.22**), en la que se ha reducido el fragmento imínico a su mínima expresión, para comprobar si la ausencia de grupos aromáticos unidos a él y de grupos hidroxílicos en el resto

## 1.1 ANTECEDENTES.

de la molécula tiene algún efecto apreciable en el equilibrio anomérico. Después hemos extendido este análisis a la 2-desoxi-2-metilenamino-D-glucopiranososa (**1.23**), en la que están presentes los grupos hidroxílicos en los carbonos C-3, C-4 y C-6, para observar el efecto que pueden ejercer en la estabilidad de los anómeros.



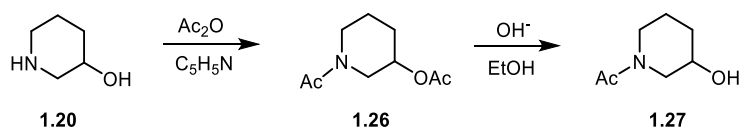
Y hemos finalizado este estudio con una molécula real, los xantenos derivados de la D-glucosamina **1.24** y **1.25**, cuya preparación se describe en la segunda parte de esta Tesis Doctoral. Esta molécula podría existir con estructura imínica o enamínica y además presentar anomerías  $\alpha$  y  $\beta$ .



## 1.2. NUEVAS INVESTIGACIONES.

### 1.2.1 Síntesis de derivados del piperidin-3-ol.

El piperidin-3-ol que hemos utilizado es de origen comercial y a partir de él, por tratamiento con anhídrido acético y piridina, hemos preparado *N*-acetil-3-acetoxipiperidina (**1.26**). Posteriormente, hemos llevado a cabo una desacetilación con NaOH en etanol y hemos obtenido *N*-acetilpiperidin-3-ol (**1.27**) (Esquema 1.5). En las condiciones utilizadas se produce una transesterificación del grupo acetato con el etanol, pero no se altera la agrupación amida.



Esquema 1.5

### 1.2.1 Síntesis de derivados del piperidin-3-ol.

Los espectros de IR permiten diferenciar fácilmente ambas estructuras; el espectro de **1.26** muestra una absorción a  $1732\text{ cm}^{-1}$ , causado por el carbonilo de éster, y otra a  $1637\text{ cm}^{-1}$ , típica de una amida terciaria, y la ausencia de absorciones por encima de  $3000\text{ cm}^{-1}$ . En cambio, en el espectro de **1.27** está ausente la señal de acetato y presenta una absorción ancha, centrada en  $3371\text{ cm}^{-1}$  causada por el hidroxilo y, por supuesto, la absorción del grupo amida ( $1612\text{ cm}^{-1}$ ) (Figura 1.5).

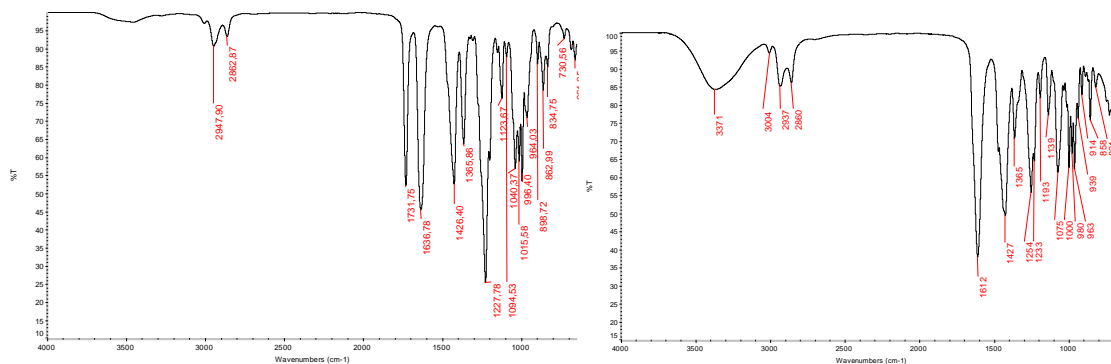


Figura 1.5. Espectros FT-IR de **1.26** (izquierda) y de **1.27** (derecha).

Los espectros de RMN también están de acuerdo con las estructuras propuestas. La característica más interesante por resaltar es la presencia de un número doble de las señales esperadas: En las Figuras 1.6 y 1.7 se muestran como ejemplo los espectros de protones y carbono-13 de **1.26**.

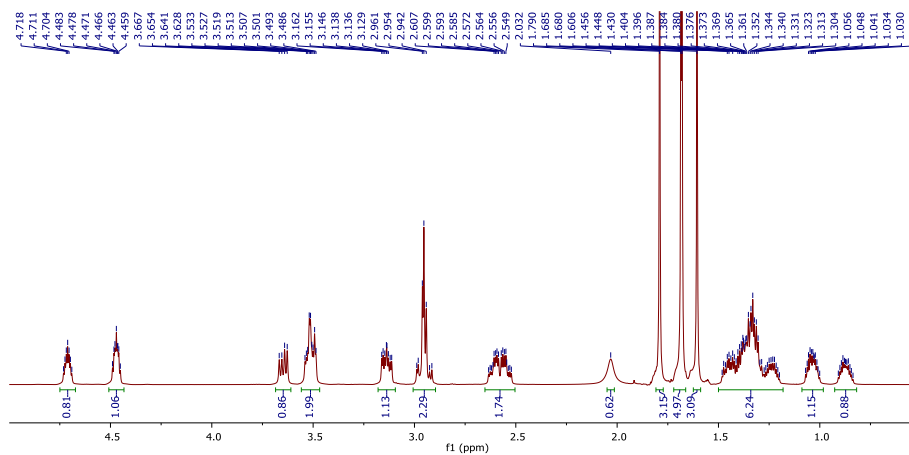


Figura 1.6. Espectro  $^1\text{H}$  RMN de **1.26** en benceno- $d_6$ .



### 1.2.1 Síntesis de derivados del piperidin-3-ol.

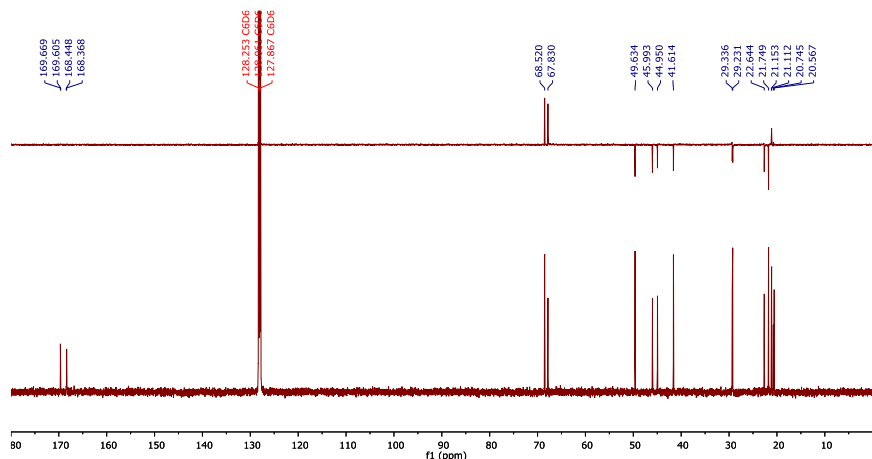


Figura 1.7. Espectro  $^{13}\text{C}$  RMN de **1.26** en benceno- $d_6$ .

El origen de esta duplicidad se debe a la agrupación acetamido, que presenta isomería *s-Z* (o *s-cis*) y *s-E* (o *s-trans*) alrededor del enlace de amida (Esquema 1.6).



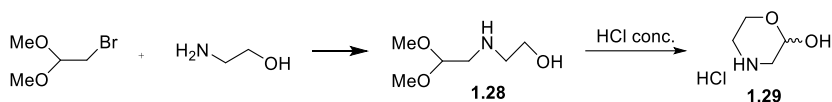
Esquema 1.6

La integración de señales permitió determinar las proporciones de los estereoisómeros: para el producto minoritario de **1.26** es de 45% en benceno y de 41% en cloroformo, y para **1.27** es de 43% en benceno y de 38% en cloroformo.

### 1.2.2 Antecedentes sobre la síntesis del morfolin-2-ol y derivados.

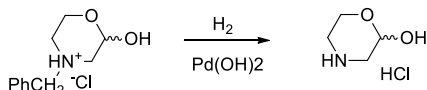
Para realizar un análisis del comportamiento conformacional y del equilibrio anomérico en derivados del morfolín-2-ol necesitamos sintetizarlos. Para el propio morfolin-2-ol (**1.21**) utilizamos un método descrito previamente para prepararlo bajo la forma de clorhidrato.<sup>58</sup> El procedimiento consiste inicialmente en calentar 2-bromo-1,1-dimetoxietano con 2-aminoetanol en un disolvente orgánico. Originalmente se utilizó benceno como disolvente, aunque más recientemente se ha publicado una patente donde se utiliza dioxano como medio de reacción.<sup>59</sup> Se aísla como intermedio de reacción el 2-[(2,2-dimetoxietil)amino]etanol (**1.28**) que, tras someterlo a hidrólisis con ácido clorhídrico, genera la estructura cíclica hemiacetálica del clorhidrato de **1.21** (**1.29** en Esquema 1.7).

### 1.2.2 Antecedentes sobre la síntesis del morfolin-2-ol y derivados.



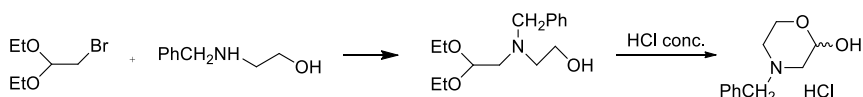
Esquema 1.7

También se han llevado a cabo modificaciones de este proceso; por ejemplo, sintetizando el *N*-bencilmorfolin-2-ol, y posteriormente eliminando el grupo bencilo por hidrogenación catalítica<sup>60,61</sup> (Esquema 1.8).



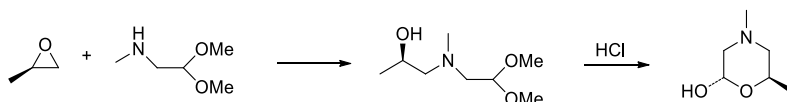
Esquema 1.8

Se han utilizado varios métodos para preparar *N*-bencilmorfolin-2-ol o sus derivados. Un ejemplo utiliza el *N*-bencil-2-aminoetanol como materia de partida y la posterior hidrólisis del intermedio formado<sup>60-63</sup> (Esquema 1.9).



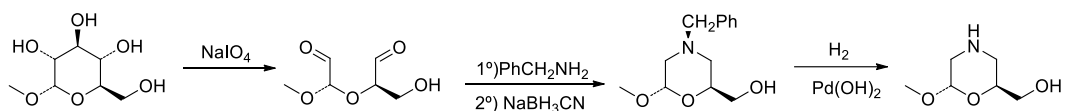
Esquema 1.9

Otro procedimiento utiliza el acoplamiento de un epóxido con un aminoacetal seguida de hidrólisis<sup>64</sup> (Esquema 1.10).



Esquema 1.10

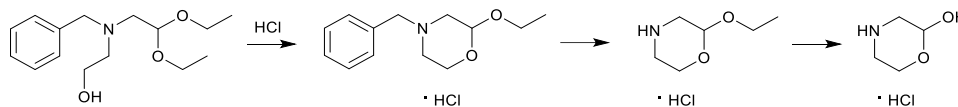
Burland y *col.*<sup>65</sup> también utilizan el grupo bencilo, que después eliminan, en la síntesis de derivados de **1.21** (Esquema 1.11). En este caso construyen el anillo de morfolina por aminación reductiva del dialdehído generado en la oxidación con metaperyodato del  $\alpha$ -metil-D-glucósido y bencilamina.



Esquema 1.11

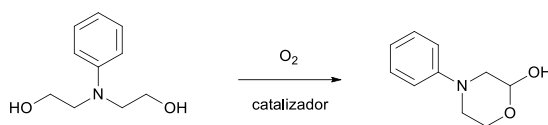
### 1.2.2 Antecedentes sobre la síntesis del morfolin-2-ol y derivados.

En otras ocasiones también se sintetiza un O-alquil derivado de **1.21**, que posteriormente, al tratarse de un acetal, se hidroliza en medio ácido<sup>60,61</sup> (Esquema 1.12)



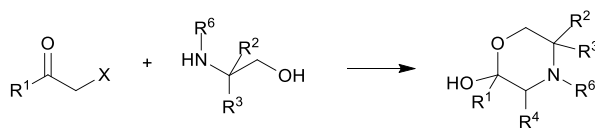
Esquema 1.12

Otros investigadores utilizan catalizadores para formar el núcleo del morfolin-2-ol por oxidación de dialcoholes<sup>66-69</sup> (Esquema 1.13).



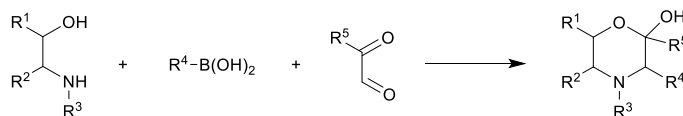
Esquema 1.13

Un método genérico para sintetizar derivados de morfolin-2-ol utiliza compuestos carbonílicos activados en α con aminoalcoholes<sup>72</sup> (Esquema 1.14).



Esquema 1.14

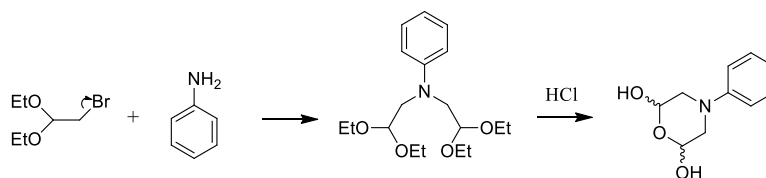
Otras fuentes sintetizan derivados con diversos sustituyentes de 2-hidroximorfolinas, mediante reacciones boro-mannich en un solo paso de tres componentes, utilizando un 1,2-aminoalcohol, un ácido organobórico y un derivado del glioxal<sup>73</sup> (Esquema 1.15).



Esquema 1.15

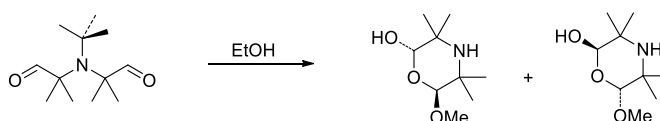
También se han preparado morfolin-2,6-dioles mediante la reacción recogida en el esquema RT, forzando la introducción de dos moléculas de bromoacetaldehído dietilacetal en la amina primaria<sup>74</sup> (Esquema 1.16)

### 1.2.2 Antecedentes sobre la síntesis del morfolin-2-ol y derivados.



Esquema 1.16

Una síntesis similar la llevan a cabo Banert y *col.*<sup>75</sup> al preparar un azapentanodial, por oxidación de dioles heterocíclicos con tetraacetato de plomo, que cicla perdiendo el grupo *terc*-butilo que porta el átomo de nitrógeno, probablemente debido a la gran tensión estérica a la que se encuentra sometido (Esquema 1.17).



Esquema 1.17

Estos antecedentes, que no son exhaustivos, nos dan una visión del interés que existe en este tipo de derivados.

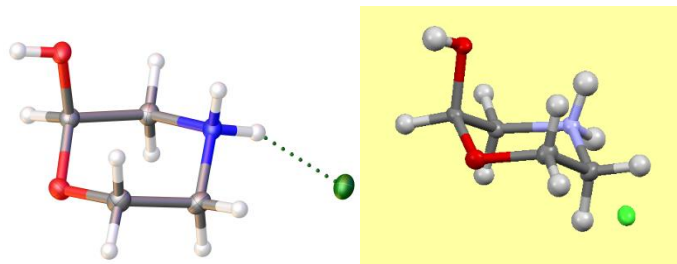
### 1.2.3 Síntesis de 2-hidroximorfolinas.

**Síntesis del morfolin-2-ol y sus derivados.** Como ya indicamos anteriormente, para preparar el morfolin-2-ol (**1.21**) utilizamos el método descrito previamente por Shibata,<sup>58</sup> que lo aísla en forma de clorhidrato (Esquema 1.7).

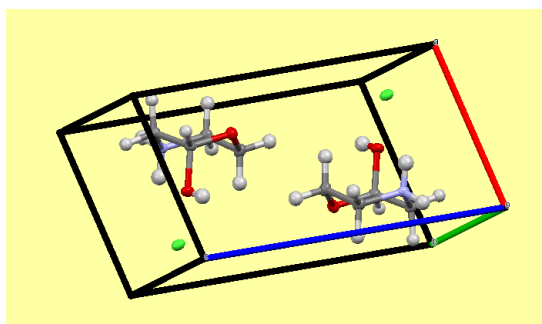
La determinación de la estructura por difracción de rayos X de monocristal muestra la estructura cíclica hemiacetálica de seis miembros que se crea (Figura 1.8), similar a la que forman las aldopiranosas. Se genera así un centro quiral, por lo que el producto obtenido es una mezcla racémica. En la figura 1.8 se muestra la estructura del enantiómero con estereoquímica *R* y en la figura 1.9 se muestran ambos enantiómeros en la celdilla unidad del cristal.

El paralelismo con las aldopiranosas es total y, además de la estructura hemiacetálica, el anillo de seis miembros adopta la conformación silla <sup>2</sup>C<sub>5</sub>, equivalente a la <sup>1</sup>C<sub>4</sub> de aquellas. Además, el grupo hidroxilo adopta una disposición axial. Para poder mantener una comparativa paralela con las aldopiranosas, en la discusión que sigue sobre **1.21** y sus derivados consideraremos a estos como si fueran azúcares modificados.

### 1.2.3 Síntesis de 2-hidroximorfolinas.

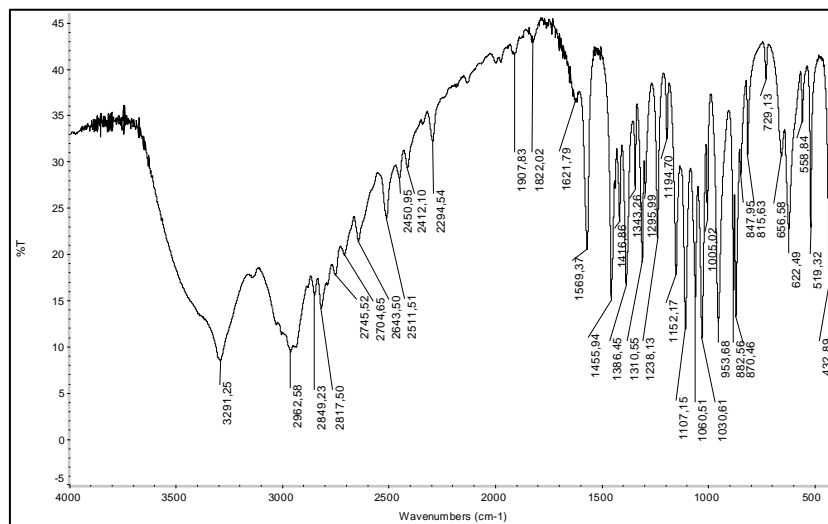


**Figura 1.8.** Estructura de difracción de rayos X de **1.29**. Elipsoides térmicos dibujados con un nivel de probabilidad del 50 %.



**Figura 1.9.** Celdilla unidad con los dos enantiómeros de **1.29**.

El espectro FTIR muestra las señales típicas de una sal de amonio entre 3500-2200  $\text{cm}^{-1}$  (Figura 1.10).

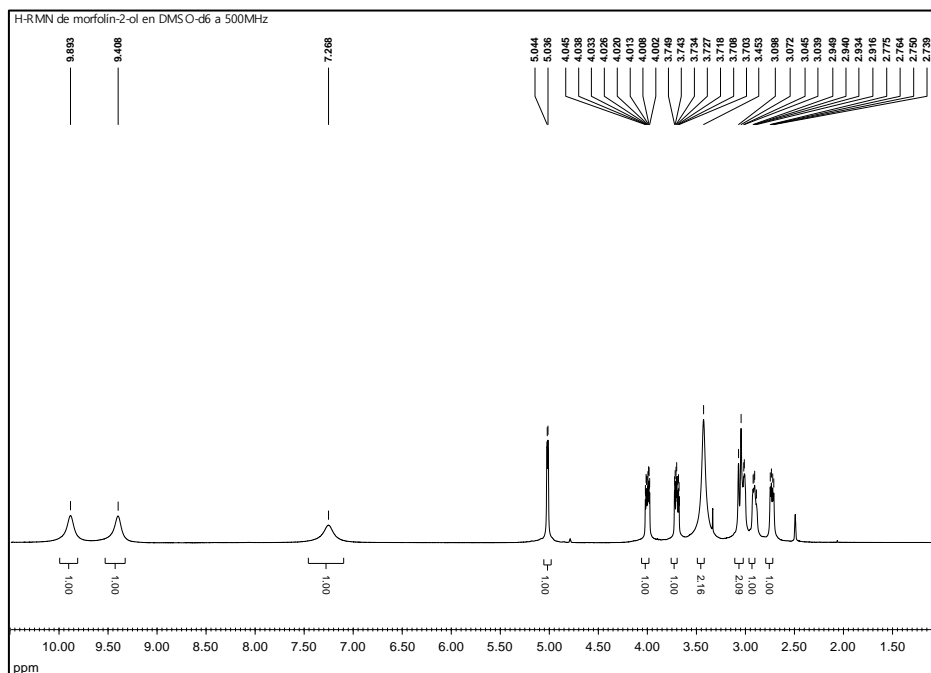


**Figura 1.10.** Espectro FT-IR del clorhidrato de **1.21** (**1.29**).

Los espectros de protones en  $\text{DMSO-}d_6$  y en  $\text{D}_2\text{O}$  son similares. El primero muestra las señales de los dos NH por encima de 9 ppm, la diferencia de desplazamiento químico indica la distinta disposición de estos protones: uno axial y otro ecuatorial. A campo más alto se

### 1.2.3 Síntesis de 2-hidroximorfolinas.

encuentra el protón del hidroxilo a ~7,3 ppm (Figura 1.11). El mayor desplazamiento de los protones NH se debe a la existencia de la carga positiva sobre el átomo de nitrógeno.



### 1.2.3 Síntesis de 2-hidroximorfolinas.

El protón del carbono que soporta el grupo hidroxilo aparece a ~5 ppm y el carbono C-2 lo hace a ~89 ppm (figura 1.12), valores muy próximos a los mostrados por los protones y carbonos anoméricos de las aldopiranosas. La posición del resto de los carbonos refleja la electronegatividad de los átomos a los que están unidos.

Los protones de cada grupo metileno son diastereotópicos, por lo que presentan desplazamientos químicos distintos. Esto queda bien reflejado en el espectro HMQC del producto en D<sub>2</sub>O (Figura 1.13). La diferencia de desplazamiento que presentan es mayor cuanto más cerca del centro quiral se encuentran; así, en D<sub>2</sub>O para los protones de C-6  $\Delta\delta$  ~0.45 ppm, para C-3  $\Delta\delta$  ~0.24 ppm y para C-5  $\Delta\delta$  ~0.07 ppm.

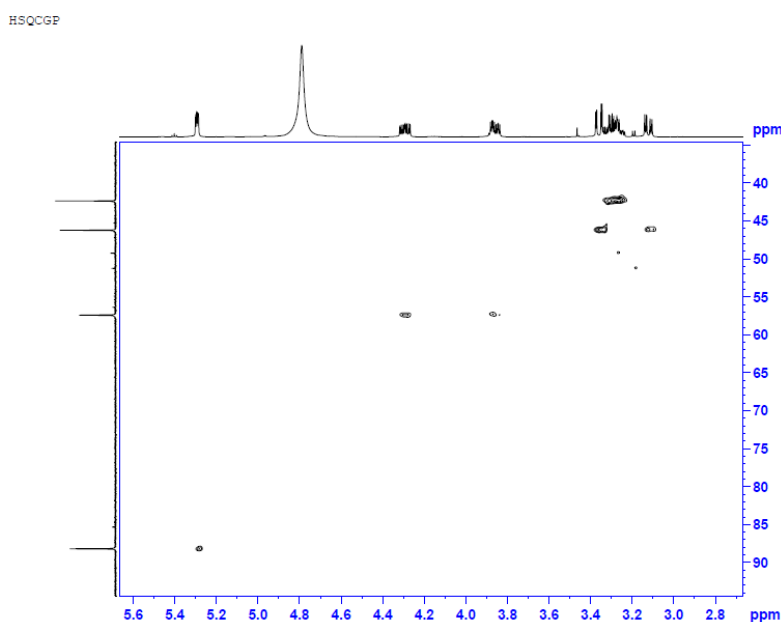
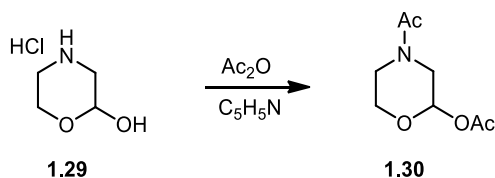


Figura 1.13. Espectro HMQC en D<sub>2</sub>O del clorhidrato de **1.21**.

Por acetilación convencional de **1.29** se preparó el diacetilado **1.30** (Esquema 1.18). Sus datos espectroscópicos confirman la estructura asignada, mostrando las bandas de absorción de éster y de amida terciaria en el espectro IR (Figura 1.14).



Esquema 1.18

### 1.2.3 Síntesis de 2-hidroximorfolinas.

Al igual que ocurría con **1.26**, todas las señales aparecen duplicadas en los espectros de RMN, nuevamente debido a la rotación restringida del enlace de amida (Figura 1.15 y Esquema 1.19).

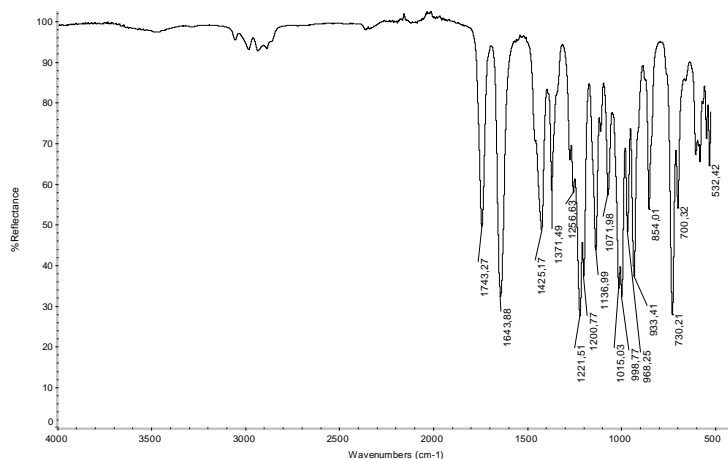


Figura 1.14. Espectro FT-IR de **1.30**.

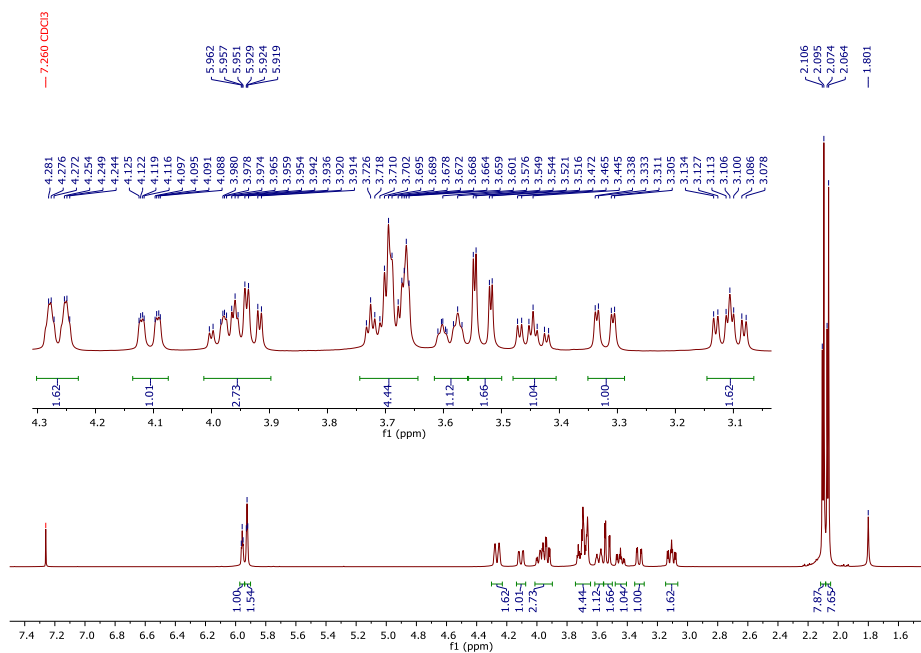
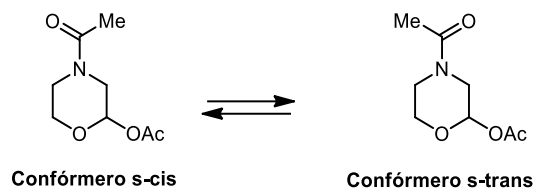


Figura 1.15. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN de **1.30** en  $\text{CDCl}_3$ .

La proporción entre ambos rotámeros se midió por integración de señales en el espectro de protones en  $\text{CDCl}_3$ , presentándose el mayoritario un porcentaje del 62%.



### 1.2.3 Síntesis de 2-hidroximorfolinas.



Esquema 1.19

Es interesante observar en el espectro HMQC la gran diferencia de desplazamiento químico que presentan los protones diastereotópicos de los grupos metileno de **1.30** (Figura 1.16).

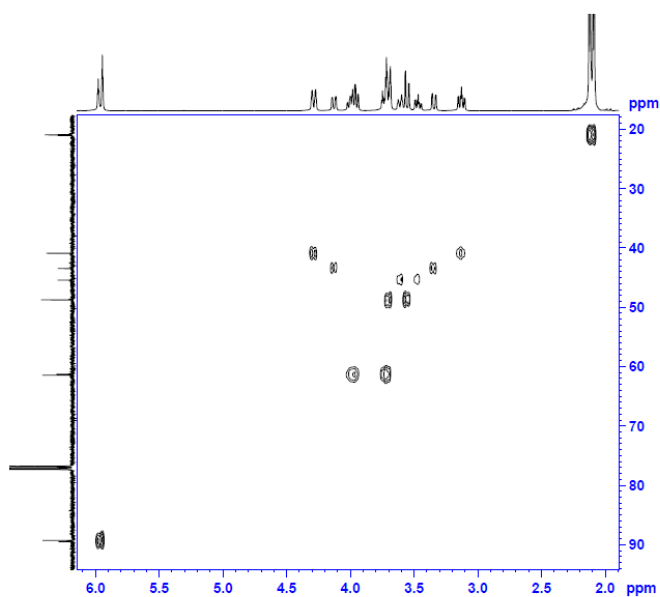
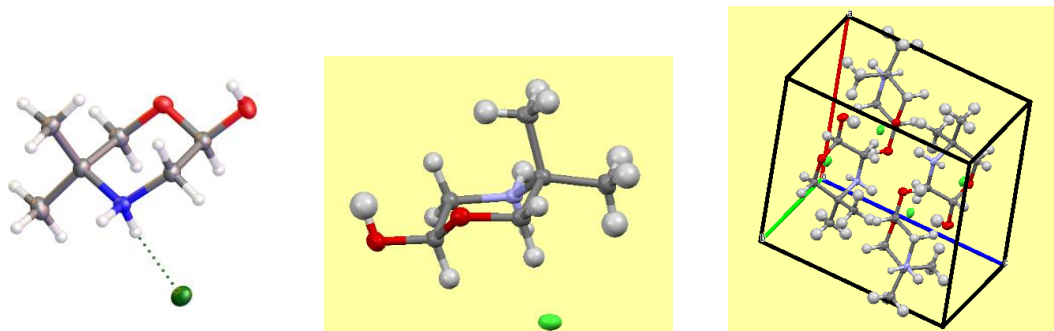


Figura 1.16. Espectro HMQC de **1.30** en  $\text{CDCl}_3$ .

**Síntesis del 5,5-dimetilmorfolin-2-ol y sus derivados** De forma similar a la síntesis de **1.29** hemos preparado **1.31**, un clorhidrato de su 5,5-dimetil derivado **1.32**, con un rendimiento del 51%, cuya estructura determinada por difracción de rayos X se muestra en la figura 1.17. Cuatro moléculas ocupan la celdilla unidad, pero en todas ellas el hidroxilo anomérico se dispone ecuatorialmente (anómero  $\beta$ ) en una conformación  ${}^5C_2$  (Figura 1.17).

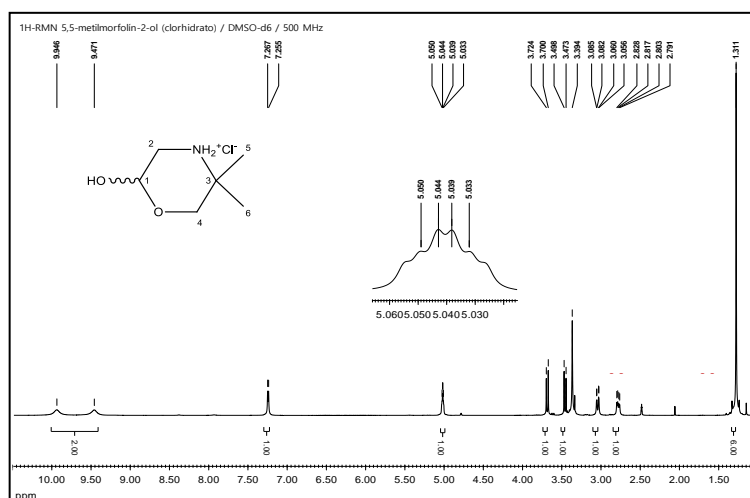
### 1.2.3 Síntesis de 2-hidroximorfolinas.



**Figura 1.17.** Estructura de difracción de rayos X del clorhidrato 1.31 (izquierda), conformación del anillo en estado sólido (centro) y contenido de la celdilla unidad (derecha). Elipsoides térmicos dibujados con un nivel de probabilidad del 50 %.

El espectro de FT-IR es similar al de **1.29**, así como los espectros de protones y carbono-13 (Figuras 1.18 y 1.19).

Las constantes de acoplamiento del protón anomérico son pequeñas ( $J_{2,3}$  3,0 Hz,  $J_{2,3'}$  5,5 Hz), indicando una disposición axial del hidroxilo (anómero  $\alpha$ ).



**Figura 1.18.** Espectro de  $^1\text{H}$  RMN de **1.31** en  $\text{DMSO-}d_6$ .

### 1.2.3 Síntesis de 2-hidroximorfolinas.

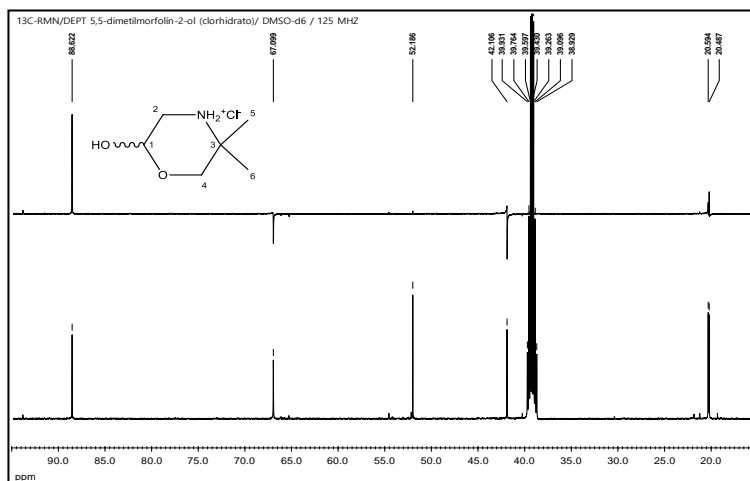
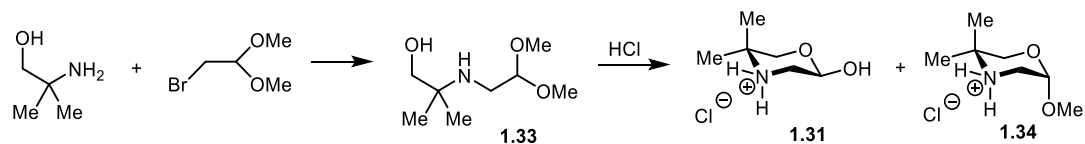


Figura 1.19. Espectro de <sup>13</sup>C RMN de **1.31** en DMSO-d<sub>6</sub>.

Durante la etapa de la hidrólisis del intermedio **1.33**, además de **1.31** se aisló el metilglicósido **1.34** (clorhidrato), con un rendimiento bajo, del 18% (Esquema 1.20).



Esquema 1.20

Su estructura en estado sólido, determinada por difracción de rayos X muestra que la molécula adopta una conformación de silla (<sup>5</sup>C<sub>2</sub>) con el grupo metoxilo dispuesto en posición axial (anómero α) (Figura 1.20).

Los datos espectroscópicos de **1.34** son muy parecidos a los de **1.31**. El espectro IR es el típico de una sal de amonio, mostrando una banda ancha y compleja entre 3500-2300 cm<sup>-1</sup>, y presenta intensas absorciones entre 1126-1011 cm<sup>-1</sup>, causadas por los enlaces C-O (Fig. 1.21).

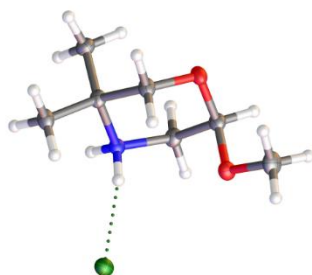
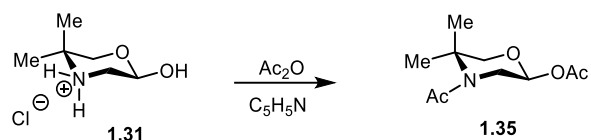


Figura 1.20. Estructura de difracción de rayos X de **1.34**. Elipsoides térmicos dibujados con un nivel de probabilidad del 50 %.



### 1.2.3 Síntesis de 2-hidroximorfolinas.



Esquema 1.21

Al presentar un enlace de amida, podríamos esperar que las señales en estos espectros aparecieran duplicadas, debido a la posible existencia de isomería *Z/E* alrededor de este enlace, como ocurría con **1.26** y **1.30**. Sin embargo, tanto en  $\text{CDCl}_3$ , como en  $\text{DMSO}-d_6$  o  $\text{D}_2\text{O}$  no se observó duplicidad de señales. (Figura 1.23).

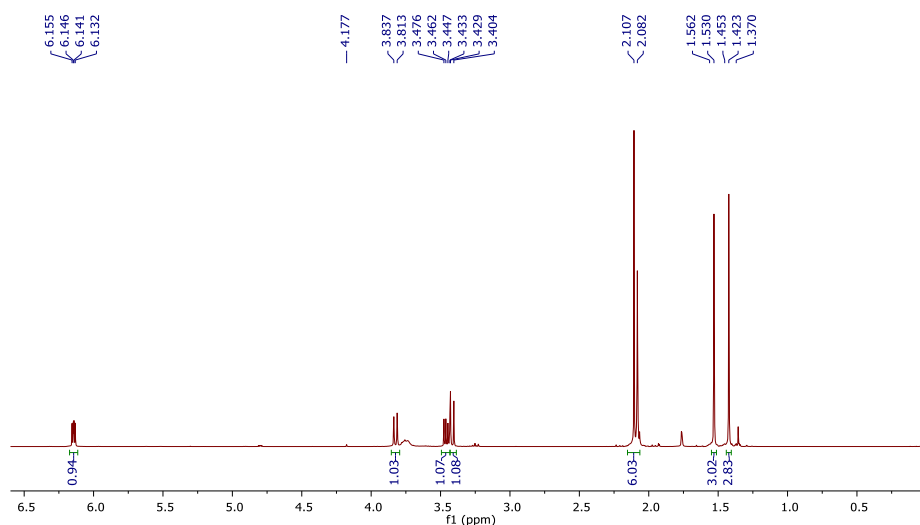


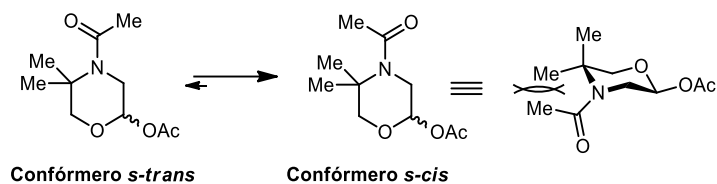
Figura 1.23. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN de **1.35** en  $\text{CDCl}_3$ .

Las señales de uno de los grupos metileno del heterociclo aparecen muy ensanchadas; este comportamiento es típico en moléculas que están implicadas en un equilibrio conformacional. Cuando el espectro de protones se registró a aproximadamente  $+50\text{ }^\circ\text{C}$  o a  $-50\text{ }^\circ\text{C}$  las señales se afinaron, pero no se observaron señales nuevas.

Es evidente que en este caso estamos ante un único estereoisómero. Probablemente se trata del rotámero *s-trans*, en el que están ausentes las tensiones estéricas que se producirían en el rotámero *s-cis* entre el metilo del grupo acetamido y los *gem*-dimetilo en C-5 (Esquema 1.22).

En el rotámero *s-trans* es el átomo de oxígeno carbonílico y no el grupo metilo el que se dispone entre los metilos del grupo *gem*-dimetilo. Efectos similares a estos los hemos descrito con anterioridad en heterociclos de cinco miembros en los que el carbono contiguo al grupo acetamido es cuaternario.

### 1.2.3 Síntesis de 2-hidroximorfolinas.



Esquema 1.22. Rotámeros de 1.35.

El protón anomérico presenta dos constantes de acoplamiento; una grande ( $J_{2,3}$  7,0 Hz), indicando una disposición antiperiplana, y otra más pequeña ( $J_{2,3}$  4,5 Hz), acorde con una disposición *gauche*. Estos valores demuestran que el grupo acetato se dispone ecuatorialmente (anómero  $\beta$ ). Sin embargo, estos valores son algo distintos de los esperados para una conformación silla ideal (~9 Hz y ~2,5 Hz, respectivamente), indicando que la conformación silla de 1.35 debe estar deformada, como consecuencia directa de la planaridad del enlace de amida. Esta variación en la magnitud de las constantes de acoplamiento por deformación de la silla también se observa en las constantes de acoplamiento del protón anomérico de 1.31 (Figura 1.18). Es evidente que el grupo acetato se dispone ecuatorialmente porque así se minimizan las interacciones estéricas.

Para asegurarnos que no se formaba ningún otro compuesto durante la reacción de acetilación, decidimos seguirla mediante registros temporales de  $^1\text{H}$  RMN. Utilizamos piridina- $d_5$  y anhídrido trifluoroacético- $d$ , con objeto de simplificar al máximo las señales de los protones en el espectro. En la Figura 1.24 se recopila esta secuencia.

La reacción transcurre con gran limpieza y se puede comprobar cómo al final de la reacción está presente un único producto (1.36) en el medio de reacción, el anómero  $\beta$  ( $J_{2,3}$  4,5 Hz y  $J_{2,3'}$  9,0 Hz) (Figura 1.25).

### 1.2.3 Síntesis de 2-hidroximorfolinas.

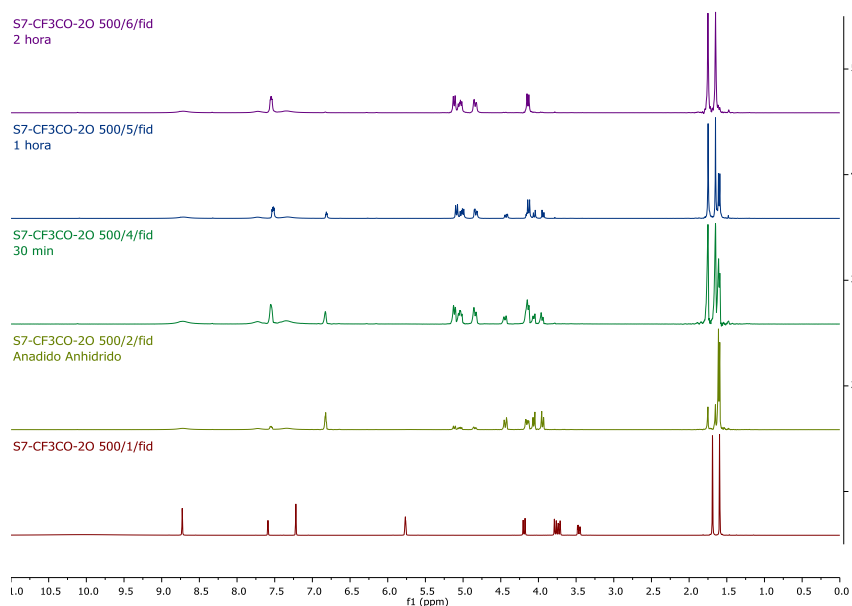


Figura 1.24. Registro temporal de la reacción de trifluoroacetilación de **1.31**.

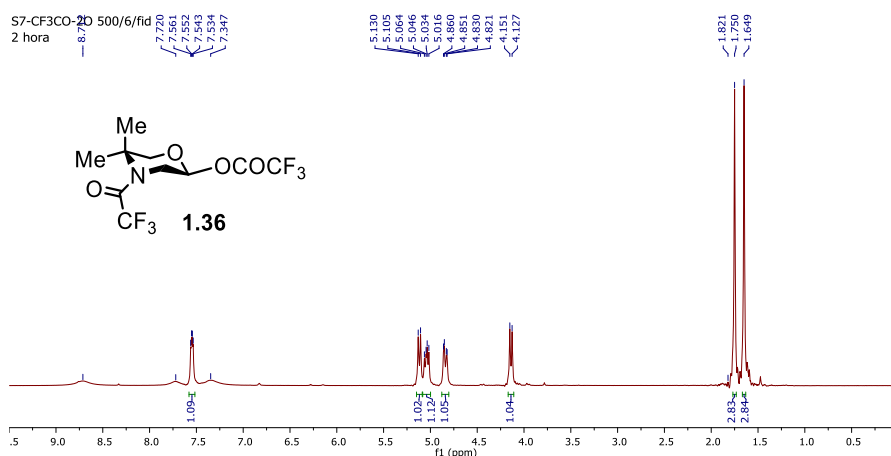
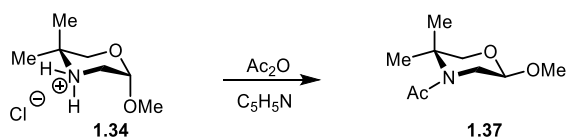


Figura 1.25. Reacción de trifluoroacetilación de **1.31** a las dos horas (**1.36**).

De forma análoga, la acetilación de **1.34** condujo al monoacetil derivado **1.37** (Esquema 1.23). El espectro de protones en  $\text{CDCl}_3$  es casi idéntico al de **1.35**, con la salvedad de las señales correspondientes a los sustituyentes de ambos carbonos anoméricos (Figura 1.26).



Esquema 1.23

### 1.2.3 Síntesis de 2-hidroximorfolinas.

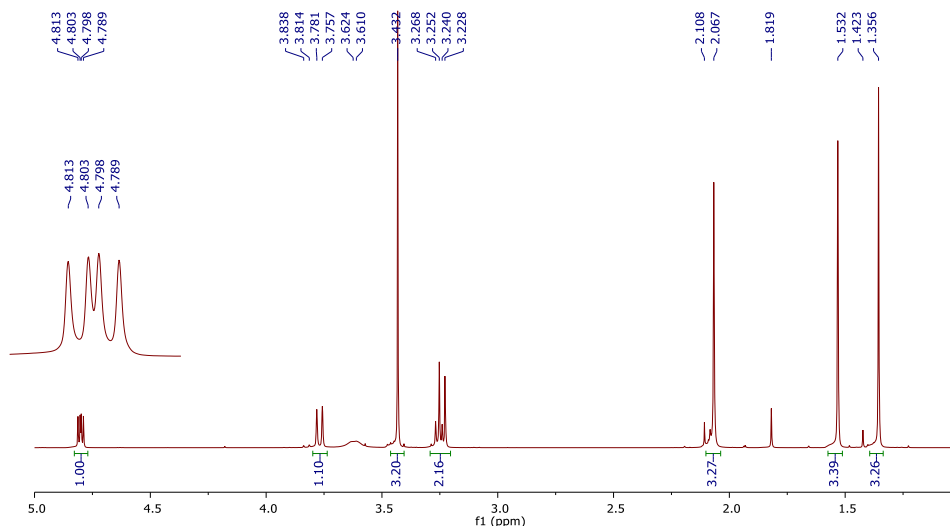


Figura 1.26. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN de **1.37** en  $\text{CDCl}_3$ .

Las constantes de acoplamiento del protón anomérico indican una disposición ecuatorial del grupo metoxilo (anómero  $\beta$ ). Sin embargo, sus valores intermedios, ( $J_{2,3}$  5,0 Hz y  $J_{2,3'}$  7,0 Hz en  $\text{CDCl}_3$ ;  $J_{2,3}$  5,0 Hz y  $J_{2,3'}$  7,5 Hz en  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $J_{2,3}$  -5,0 Hz y  $J_{2,3'}$  -7,0 Hz en  $\text{D}_2\text{O}$ ) nos indican una vez más que la molécula adopta una conformación de silla deformada.

Resulta interesante comprobar que en los espectros de **1.36** y de **1.37** tampoco aparecen duplicadas las señales, demostrando que sólo está presente el rotámero *s-trans* del enlace de amida.

### 1.2.4 Formación del núcleo de morfolina. Mecanismo de la hidrólisis ácida.

Inicialmente el aislamiento del metóxiderivado **1.34** nos pareció extraño, ya que, teniendo en cuenta el mecanismo aceptado para el transcurso de la hidrólisis de acetales comunes, se debería haber formado solamente **1.37**. En el Esquema 1.24 se muestra el posible mecanismo de hidrólisis ácida específica por el que se hidrolizaría el acetal **1.33**.

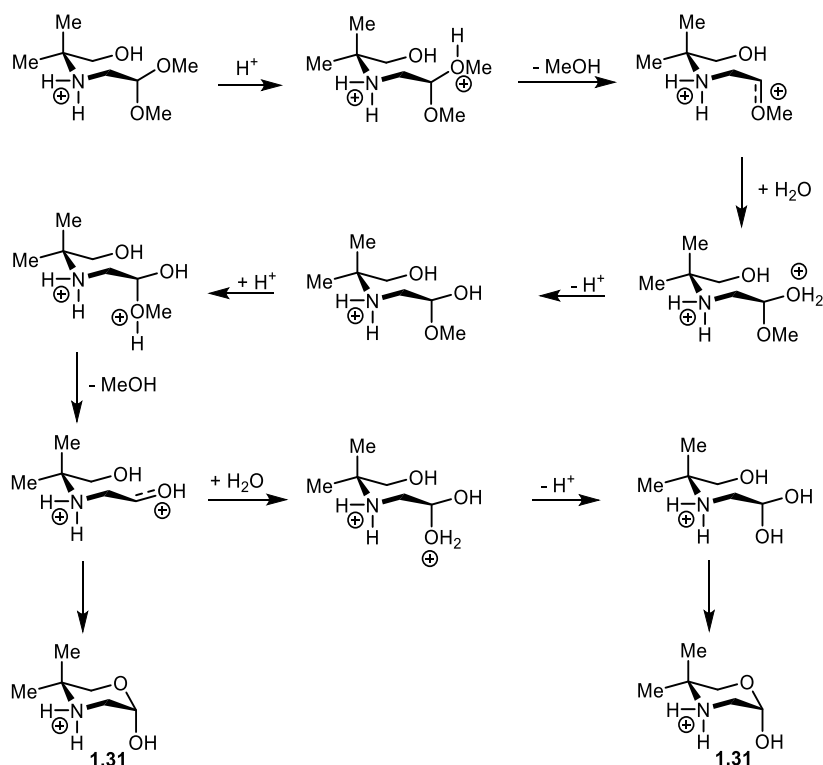
La aparición de **1.34** podría ser debida a la reacción de **1.31** con el metanol que se libera durante la hidrólisis de **1.33**. Esta idea es poco satisfactoria, sobre todo porque el metanol formado se dispersaría por el medio de reacción que es fundamentalmente agua. Esto llevaría a que por cuestiones estadísticas la cantidad de **1.34** formado fuera muy escasa. Sin embargo, la cantidad aislada de **1.34** no es despreciable.

Decidimos monitorizar la reacción haciendo registros secuenciales de espectros de  $^1\text{H}$  RMN. Así, a una disolución de **1.33** en  $\text{D}_2\text{O}$  se añadió ácido clorhídrico deuterado y después se



#### 1.2.4 Formación del núcleo de morfolina. Mecanismo de la hidrólisis ácida.

realizaron sucesivos registros espectrales para seguir la evolución de la reacción. Para controlar la variación de señales que puede tener lugar, en la Figura 1.27 se recogen los espectros en D<sub>2</sub>O de **1.31** y **1.34**. Las diferencias de desplazamiento químico son suficientes para poder seguir con comodidad la aparición o desaparición de sus señales durante el transcurso de la hidrólisis.



Esquema 1.24. Posible mecanismo de hidrólisis del acetal **1.33**.

El resultado obtenido se recoge en la Figura 1.28. Podemos apreciar que el acetal de partida desaparece apenas adicionado el DCI, pues en el primer registro ya no se observan las señales correspondientes a **1.33**. Inicialmente, las señales detectadas pertenecen fundamentalmente a **1.34**; aunque se observa una pequeña cantidad de **1.33**. En el transcurso del tiempo **1.34** se va transformándose en **1.31**. Al cabo de una hora predomina ampliamente y la hidrólisis es prácticamente completa a las 24 horas.

### 1.2.4 Formación del núcleo de morfolina. Mecanismo de la hidrólisis ácida.

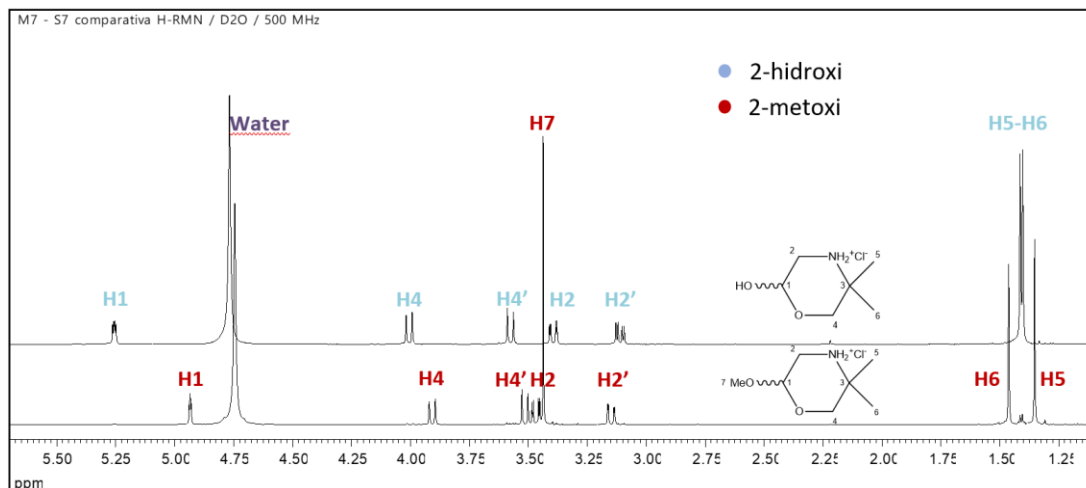


Figura 1.27. Comparación de las señales de 1.31 y 1.34 en D<sub>2</sub>O.

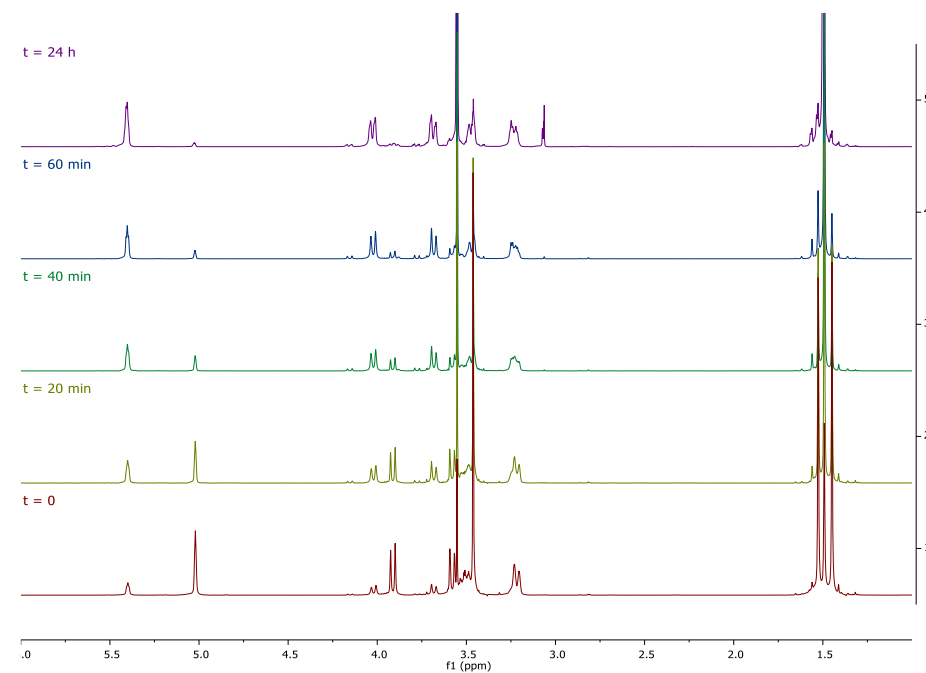
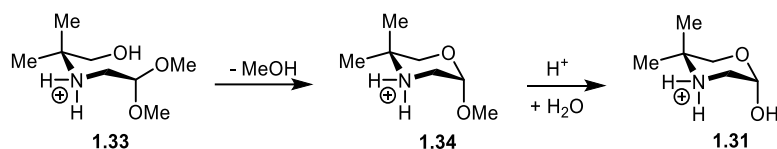


Figura 1.28. Registros temporales de la reacción de hidrólisis de 1.33.

La reacción transcurre con absoluta limpieza, ya que no se detecta ningún otro producto en el medio de reacción, a excepción del metanol liberado en la hidrólisis.

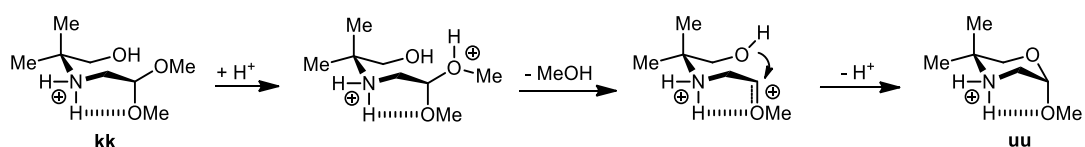
En contra de lo esperado, la conclusión que se extrae de estos experimentos es que 1.34 es el producto inicialmente formado, de forma muy rápida, quién posteriormente sufre una hidrólisis más lenta a 1.31 (Esquema 1.25)

#### 1.2.4 Formación del núcleo de morfolina. Mecanismo de la hidrólisis ácida.



Esquema 1.25. Secuencia de transformaciones en la hidrólisis de 1.33.

El mecanismo recogido en el Esquema 1.24 podría ser fácilmente modificado para explicar esta secuencia. Sin embargo, **1.31** se forma con una estereoquímica muy definida, lo que también podría ser consecuencia del mecanismo que sigue la hidrólisis. La intervención del grupo amino protonado sobre el grupo metoxilo axial, que es el más cercano, podría ser la explicación (Esquema 1.26).



Esquema 1.26. Posible asistencia intramolecular del grupo amonio en la formación de 1.34.

Es evidente que podría proponerse otras alternativas a los mecanismos anteriormente propuestos. Para asegurar si en estos actúa o no la inversión de anillo, necesitaríamos obtener un morfolin-2-ol que porte un grupo muy voluminoso en C-5 (por ejemplo, *terc*-butilo), que ancle la conformación de silla.

#### 1.2.5 Síntesis de la 5,5-dimetil-2-metoximorfolina.

Los resultados anteriores sugieren una posible y ventajosa síntesis de **1.34**, simplemente controlando el tiempo de hidrólisis y la temperatura a la que transcurre. Por tanto, procedimos a llevar a cabo la hidrólisis de **1.33**, enfriando el medio de reacción a 0 °C, añadiendo DCl concentrado y deteniendo la reacción inmediatamente mediante la adición de NaOH para neutralizar la presencia de ácido (debemos recordar que los acetales son estables en medio básico y no se hidrolizan). Aplicando este procedimiento, tras el aislamiento, se obtuvo **1.34** con rendimiento del 41%.

#### 1.2.6 Deuteración de C-3 en el anillo de morfolina.

Descubrimos otro fenómeno interesante cuando secuenciamos una disolución básica de **1.31**, la señal de los protones de C-3 disminuía gradualmente hasta desaparecer. Era obvio

### 1.2.6 Deuteración de C-3 en el anillo de morfolina.

que se estaba produciendo un intercambio de estos protones por átomos de deuterio. Para confirmar esta observación y poner a punto una síntesis de **1.31** deuterado en C-3 (**1.31-d<sub>2</sub>**), hicimos un estudio controlado de dicha reacción de intercambio. El resultado se muestra en la Figura 1.29.

La adición a una disolución de **1.31** en D<sub>2</sub>O de NaOD en exceso provocó una gran variación de los desplazamientos químicos de todos los protones. La señal de los protones de C-3 decreció paulatinamente, hasta desaparecer completamente al cabo de unas 14 horas. La adición de HCl para acidificar la disolución permitió recuperar el espectro inicial de **1.31**, al que sólo le faltaba la señal de los protones que se habían intercambiado (registro superior en la Figura 1.29). Este resultado ponía de manifiesto que, salvo por la deuteración, **1.31** no había sufrido ninguna transformación (Esquema 1.27).

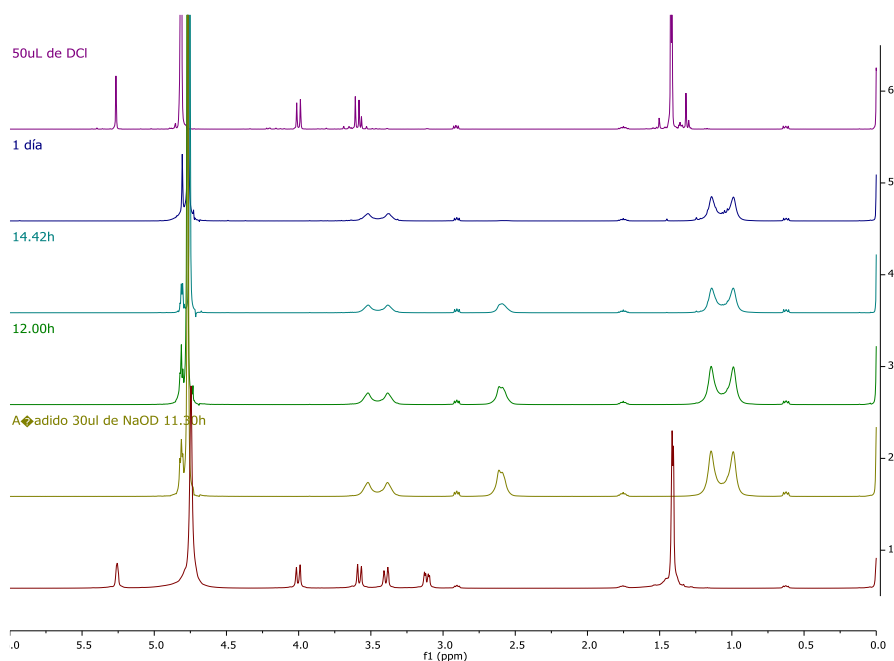
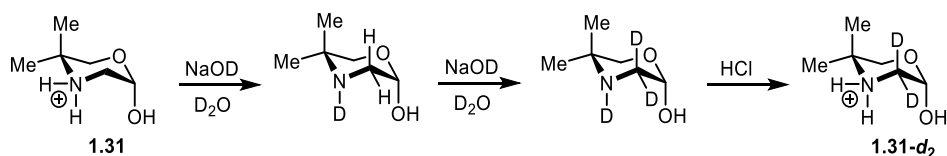


Figura 1.29. Secuenciación de la deuteración de **1.31** en medio básico (<sup>1</sup>H RMN).



Esquema 1.27. Deuteración de **1.31** en medio básico (NaOD).

### 1.2.6 Deuteración de C-3 en el anillo de morfolina.

Con estos resultados procedimos a diseñar una síntesis viable de **1.31-d<sub>2</sub>**. Disolvimos **1.31** en NaOD y, una vez transcurrido el tiempo oportuno (24 h), se acidificó la disolución con HCl y se aisló **1.31-d<sub>2</sub>** por cristalización fraccionada; obteniéndose con un rendimiento del 53%.

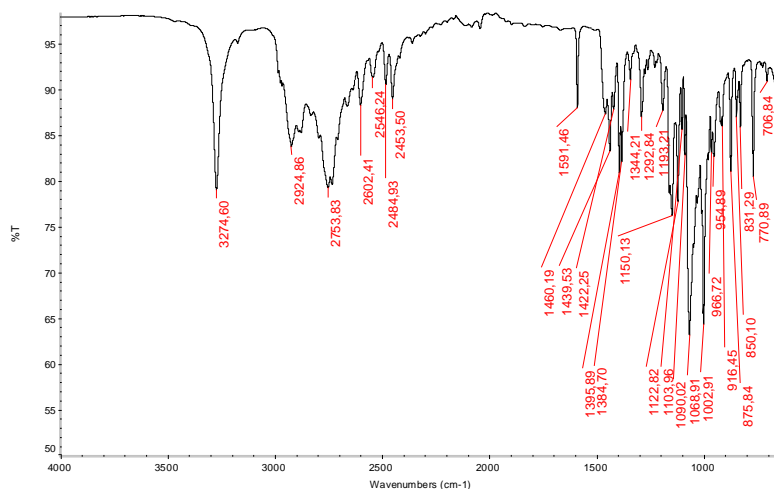


Figura 1.30. Espectro FT-IR de **1.31-d<sub>2</sub>**.

Los datos espectrales confirmaron la deuteración. El espectro IR muestra las señales debidas a los enlaces C-D desplazadas a menores número de ondas, de  $\sim 2900\text{ cm}^{-1}$  hasta  $\sim 2700\text{ cm}^{-1}$ , mientras se mantienen las absorciones debidas a N-H en  $\sim 3275\text{ cm}^{-1}$  (Figura 1.30).

El espectro de protones de **1.31-d<sub>2</sub>** es idéntico al de **1.31**, salvo por la ausencia casi total de los protones intercambiados (Figura 1.31).

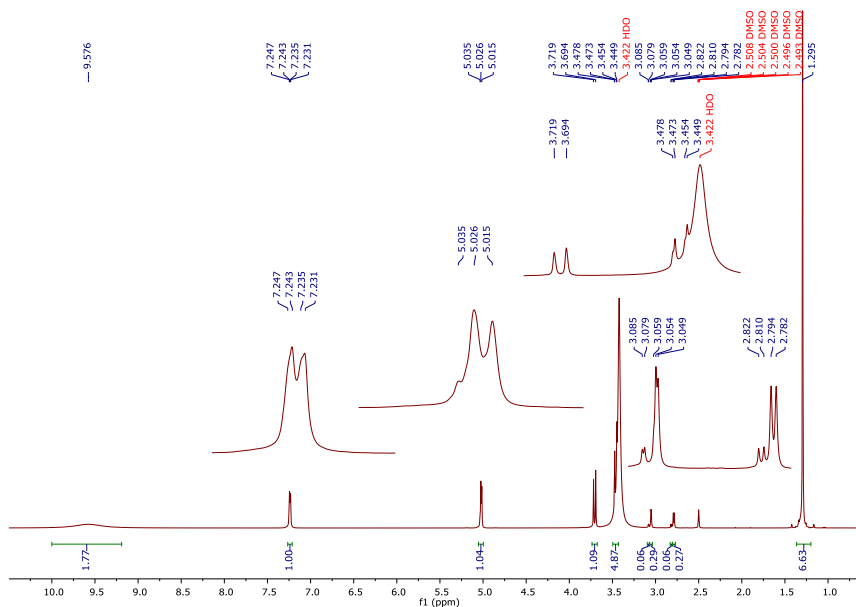


Figura 1.31. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN de **1.31-d<sub>2</sub>**.

### 1.2.6 Deuteración de C-3 en el anillo de morfolina.

El espectro de carbono-13 también muestra la casi total desaparición de la señal del carbono que porta los átomos de deuterio. Cuando se intensifican las señales, se comprueba que en realidad ha sido sustituida por la débil señal de un quintuplete: esta es la señal esperada para el acoplamiento de un grupo metileno deuterado ( $2nI+1=5$ , donde  $I=1$  para dos átomos de deuterio). (Figura 1.32).

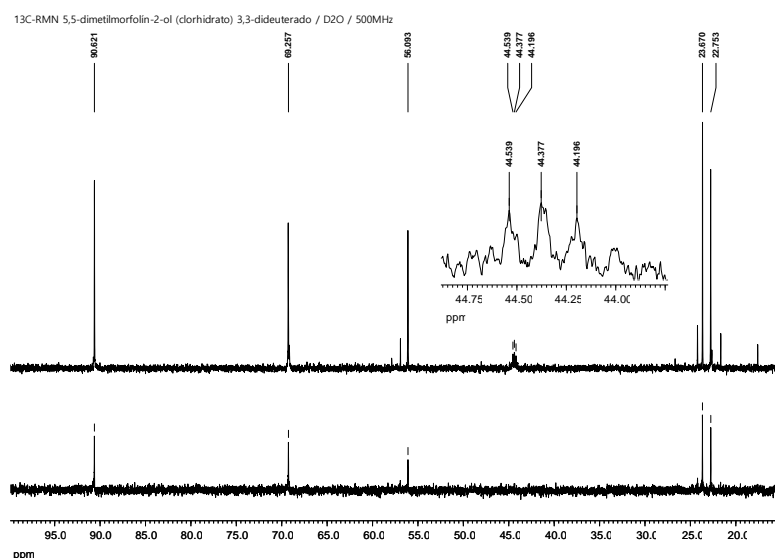
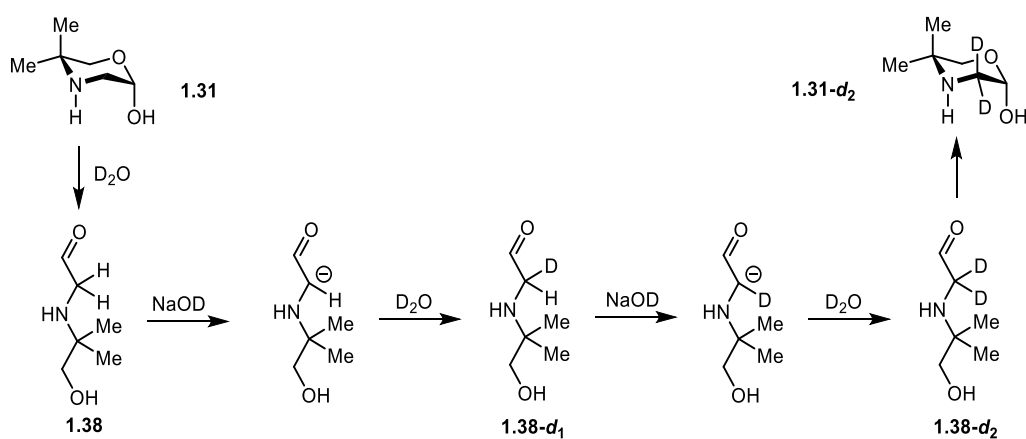


Figura 1.32. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN de **1.31-d<sub>2</sub>**.

El mecanismo de deuteración de **1.31** debe tener lugar a través de la forma de cadena abierta, de esa forma el carbonilo de aldehído vuelve ácidos a los protones en C-3 y puede estabilizar la formación de un carbanión. Es decir, la deuteración debe de ocurrir a través de la enolización de **1.38** (Esquema 1.28).

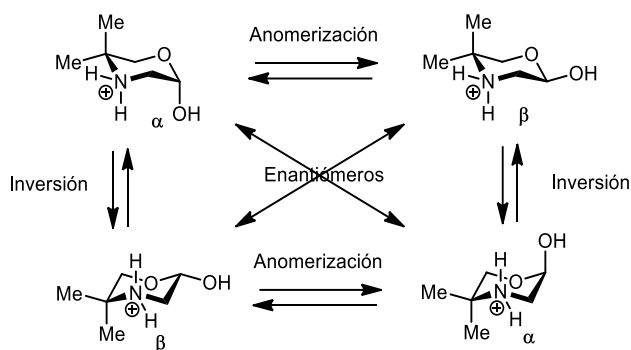


Esquema 1.28. Mecanismo de deuteración de **1.31** en NaOD.

### 1.2.7 Equilibrio anomérico en 2-hidroximorfolinas.

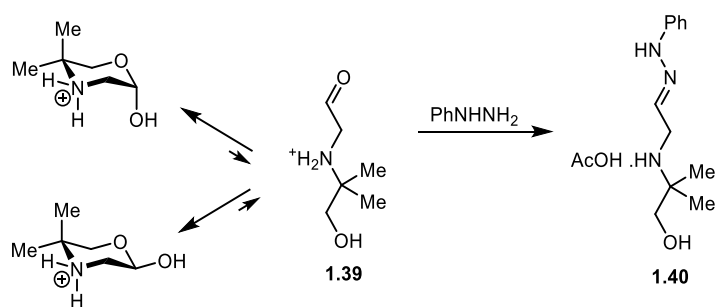
### 1.2.7 Equilibrio anomérico en 2-hidroximorfolinas.

En las disoluciones de los clorhidratos de morfolin-2-ol (**1.29**) y de su 5,5-dimetilderivado (**1.31**) se podría establecer un equilibrio entre los anómeros  $\alpha$  y  $\beta$  y, teniendo en cuenta además la conformación adoptada por la silla ( ${}^5C_2$  ó  ${}^2C_5$ ), podrían existir hasta cuatro estereoisómeros distintos. Es decir, dos parejas de enantiómeros que son diastereoisoméricos entre sí (Esquema 1.29).



Esquema 1.29. Equilibrios estereoisoméricos de **1.31**.

Cada anómero se convertiría en el enantiómero del otro anómero por inversión de la silla:  ${}^5C_2\text{-}\alpha \leftrightarrow {}^2C_5\text{-}\beta$  y  ${}^5C_2\text{-}\beta \leftrightarrow {}^2C_5\text{-}\alpha$ . Por otro lado, la interconversión entre anómeros no enantioméricos puede realizarse a través de un intermedio de cadena abierta (Esquema 1.30). De hecho, por tratamiento de **1.31** con fenilhidracina se obtuvo la correspondiente fenilhidrazona en forma de sal acética (**1.40**). Obviamente, la reacción debe de transcurrir a través del aldehído intermedio **1.39**.



Esquema 1.30

Los datos espectroscópicos (IR y RMN) confirmaron la estructura de **1.40** y también confirmaron que, en disolución, tanto en  $\text{DMSO-}d_6$  como en  $\text{D}_2\text{O}$ , la anomería  $\alpha$  mostrada por **1.29** y **1.31** no presentó cambios a lo largo del tiempo, ni siquiera calentando la disolución a  $80^\circ\text{C}$ ; lo que demuestra la ausencia de un posible equilibrio anomérico (Figura 1.33)

### 1.2.7 Equilibrio anomérico en 2-hidroximorfolinas.

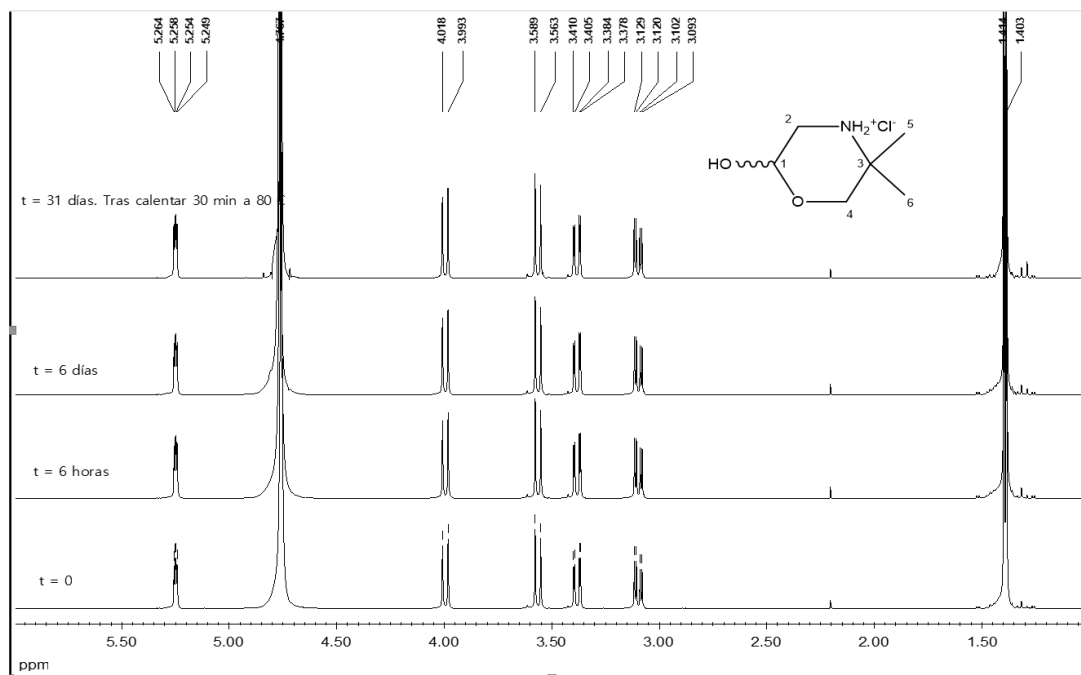
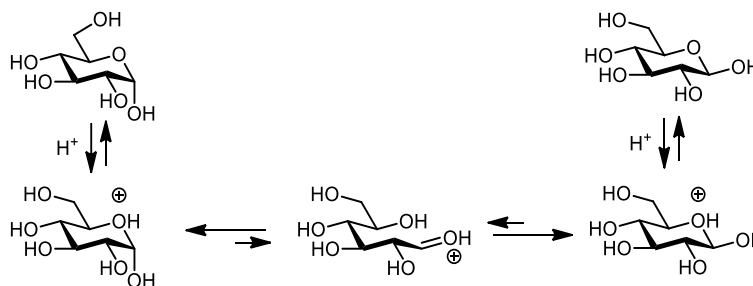


Figura 1.33. Registro temporal de  $^1\text{H}$  RMN de **1.29** en  $\text{D}_2\text{O}$ .

Este comportamiento anómalo debe tener su origen en el propio mecanismo de anomerización. Es sabido que el equilibrio anomérico o de mutarrotación en aldosas está sometido a catálisis ácida específica (Esquema 1.31).

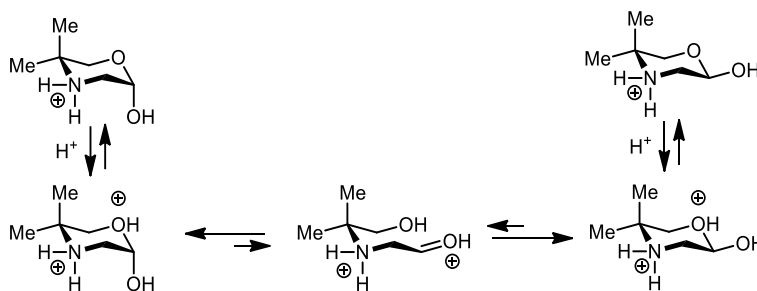


Esquema 1.31

Sin embargo, en el mecanismo homólogo, tanto **1.29** como **1.31** poseen un nitrógeno protonado, cuya carga debe de inhibir la formación de intermedios protonados en el átomo de oxígeno del anillo, debido a la fuerte repulsión electrostática que se debe establecer entre ambas cargas positivas (Esquema 1.32).

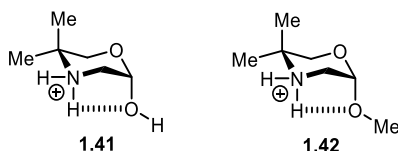


### 1.2.7 Equilibrio anomérico en 2-hidroximorfolinas.



Esquema 1.32

Otra posibilidad que explicaría que sólo se detecte al anómero  $\alpha$  podría residir en una interacción electrostática y/o formación de un puente de hidrógeno entre el NH axial y el átomo de oxígeno del hidroxilo o metoxilo anomérico (1.41 y 1.42).



Cualquiera de estas interacciones anclaría la disposición axial del sustituyente del carbono anomérico, impidiendo la inversión del anillo, y permitiría que actuara la acción estabilizante del efecto exoanomérico. En estas condiciones el anómero  $\alpha$  siempre sería más estable que el anómero  $\beta$ , en el cuál la interacción con el grupo amonio sería imposible.

Finalmente, podría suceder que una vez que un anómero  $\alpha$  se transforme en el anómero  $\beta$ , éste sufra una rápida inversión de anillo y se convierta en el anómero  $\alpha$  enantiomérico del primero. Como ambos mostrarían las mismas señales en el espectro de RMN, aparentemente nada habría ocurrido.

Curiosamente, como base libre en NaOH 1.34 sigue manteniendo de forma exclusiva una disposición axial del metoxilo (anómero  $\alpha$ ), ya que el protón anomérico presenta constantes de acoplamiento pequeñas con los hidrógenos en C-3 ( $J_{2,3}$  2,5 Hz,  $J_{2,3'}$  4,0 Hz). Estas constantes de acoplamiento indican que el protón anomérico se encuentra en una disposición *gauche* con respecto los protones vecinales; lo cual sólo es posible cuando el átomo de hidrógeno anomérico se dispone ecuatorialmente, bisectando el ángulo H-C-H del carbono contiguo (Figura 1.34).

### 1.2.7 Equilibrio anomérico en 2-hidroximorfolinas.

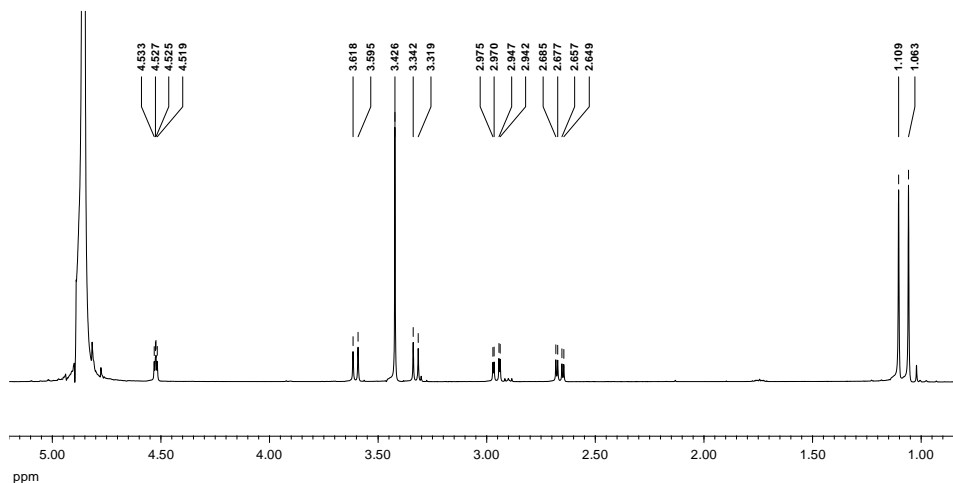
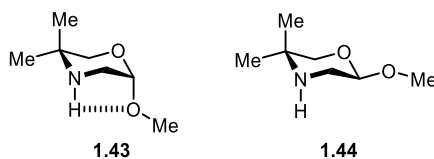


Figura 1.34. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN de **1.34** en NaOD tras 24 hrs disuelto.

Al desaparecer la carga del grupo amonio ya no podemos invocar la interacción electrostática como motivo de la exclusividad anomérica  $\alpha$ , pero puede mantener un puente de hidrógeno intramolecular (**1.43**, que por razones geométricas no puede ser muy poderoso) y además presentar el estabilizante efecto anomérico; ambos efectos ausentes en el anómero  $\beta$  (**1.44**).



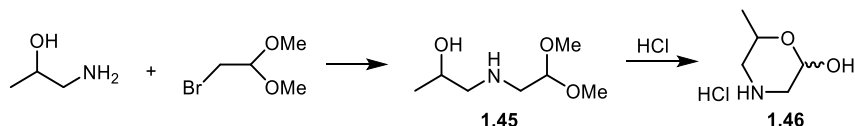
Para distinguir entre todas estas opciones hemos iniciado la síntesis de derivados del morfolin-2-ol que porten un grupo muy voluminoso en C-5, para que fije la conformación silla del heterociclo e impida la inversión del anillo y, por otro lado, que tras la anomerización y posterior inversión del anillo la estructura del producto formado ya no pueda ser enantiomérica de la inicial.

No obstante, el comportamiento conformacional anteriormente descrito de los derivados acilados de **1.31** y **1.34** (**1.35**, **1.36** y **1.37**) apoya la existencia de ambas interacciones (electrostática y del puente de hidrógeno). En estos derivados no pueden estar presentes y, por tanto, los sustituyentes anoméricos adoptan una disposición ecuatorial, la estéricamente más favorable.

### 1.2.8 Síntesis del 6-metil y del 6-terc-butilmorfolin-2-ol.

#### 1.2.8 Síntesis del 6-metil y del 6-terc-butilmorfolin-2-ol.

El mismo procedimiento utilizado para la síntesis de **1.29** se aplicó para sintetizar el 6-metilmorfolin-2-ol (**1.46**), usando como material de partida el 1-amino-2-propanol. Primero se obtuvo el 1-[(2,2-dimetoxietil)amino]propan-2-ol (**1.45**), que se aisló por destilación fraccionada a vacío y, posteriormente, se hidrolizó con ácido clorhídrico, formándose **1.46** (Esquema 1.33).



Esquema 1.33

Los datos espectroscópicos de **1.45** están en total consonancia con su estructura y los de **1.46** son completamente paralelos a los mostrados por **1.29**. Además, la difracción de rayos X de monocristal confirmó su estructura cíclica hemiacetálica (Figura 1.35). De nuevo el anillo adopta una disposición  ${}^5C_2$ , pero ahora el hidroxilo mantiene una disposición ecuatorial.

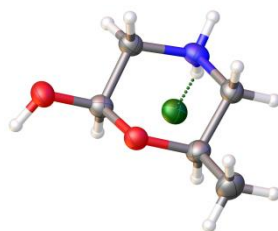


Figura 1.35. Estructura de difracción de rayos X del clorhidrato de **1.46**. Elipsoides térmicos dibujados con un nivel de probabilidad del 50 %.

Sin embargo, ahora la existencia de un grupo metilo en C-5 hace más difícil la inversión del anillo, ya que este grupo adopta siempre una disposición ecuatorial, que es la que menos impedimentos estéricos crea. Una consecuencia de ello es que es posible el estudio del equilibrio anomérico. Así, los espectros de  ${}^1H$  y  ${}^{13}C$  RMN en  $DMSO-d_6$  muestran las señales correspondientes a protones y carbonos de ambos anómeros y el espectro HMQC permitió asignar la correspondencia entre ellos (Figuras 1.36 y 1.37).

La señal a campo más bajo en el espectro de protones (5,20 ppm) se muestra como un singlete ancho, lo que indica que contiene constantes de acoplamiento muy pequeñas con los protones del carbono vecino ( $J_{2,3}$  y  $J_{2,3'}$  < 3 Hz). En consecuencia, se trata de la señal del protón anomérico  $\alpha$  (ecuatorial). La correspondiente señal del anómero  $\beta$  (4,98 ppm) presenta una constante de acoplamiento grande ( $J_{2,3}$  < 9,5 Hz,  $J_{2,3'}$  < 2,5 Hz), indicando una relación antiperiplana con uno de los protones vecinos (Figura 1.38)



### 1.2.8 Síntesis del 6-metil y del 6-*tert*-butilmorfolin-2-ol.

Aunque en este registro el anómero  $\beta$  es el mayoritario, encontrándose en una proporción del 83%, esta cifra debe de ser tomada con cautela porque en DMSO- $d_6$  los equilibrios anoméricos se alcanzan muy lentamente. Tras un tiempo a temperatura ambiente la proporción final del anómero  $\beta$  fue del 60%. No obstante, llevamos a cabo registros secuenciales aumentando la temperatura para promover la interconversión de anómeros, pero tras alcanzar la temperatura de 82 °C la proporción de estos se mantuvo inalterable (Figura 1.39).

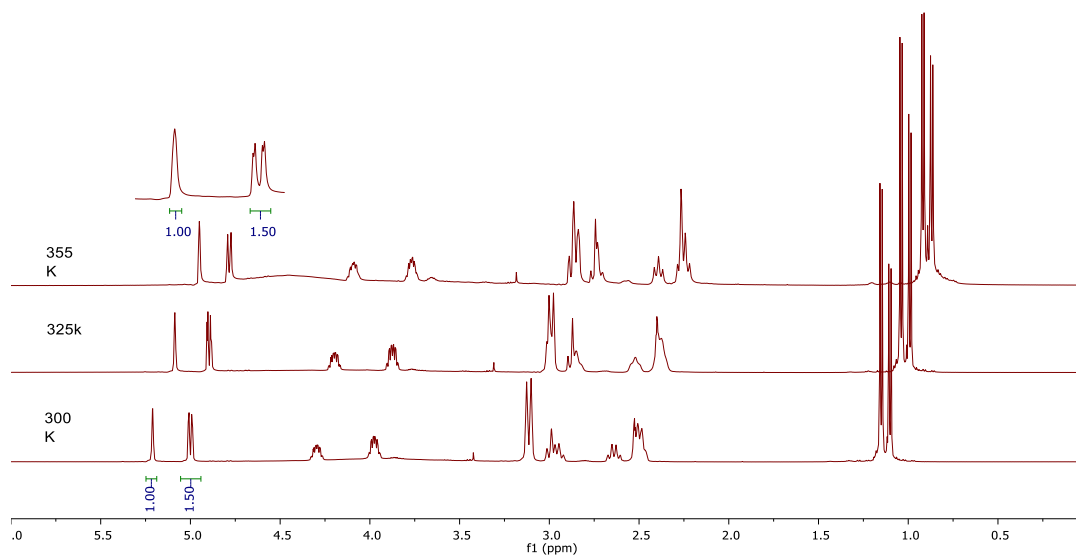
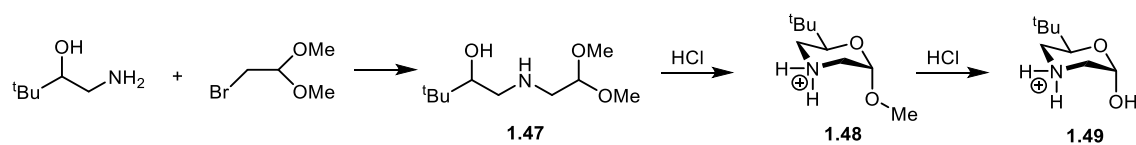


Figura 1.39. Registros de temperatura variable de **1.46** en DMSO- $d_6$ .

También iniciamos la síntesis del 6-*tert*-butilmorfolin-2-ol (**1.49**); para ello hicimos reaccionar el bromoacetaldehído dimetilacetal con *tert*-leucinol, obteniendo el intermedio **1.47** (Esquema 1.34).



Esquema 1.34

Al igual que ocurría con la hidrólisis de **1.28**, la disolución de **1.47** en DCI concentrado produce fundamental o exclusivamente el 2-metoxiderivado (**1.48**), que se hidroliza rápidamente a **1.49**. Al cabo de 30 minutos la hidrólisis es prácticamente total (Figura 1.40) y 24 horas más tarde apenas hay cambios.

### 1.2.8 Síntesis del 6-metil y del 6-terc-butilmorfolin-2-ol.

El registro al cabo de 2 días muestra que la reacción de hidrólisis transcurre con gran limpieza, ya que los únicos productos detectados son los dos anómeros de **1.49** (Figura 1.41). Por integración de señales comprobamos que en el equilibrio su proporción es de 61:39 ( $\alpha$ : $\beta$ ).

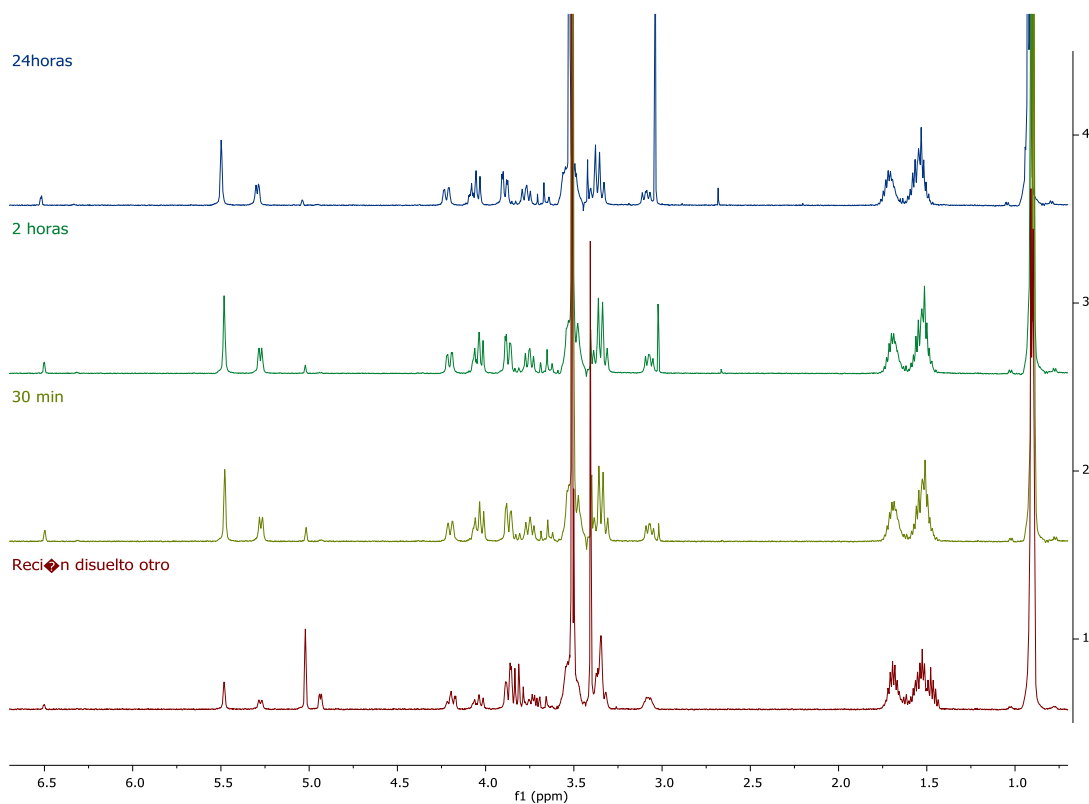


Figura 1.40. Seguimiento temporal de la hidrólisis de **1.47** en DCl concentrado.

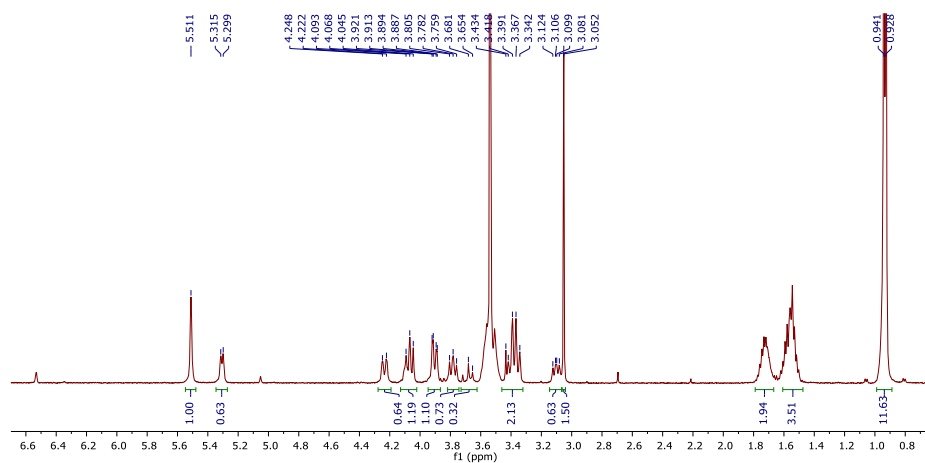
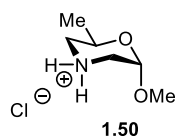


Figura 1.41. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN tras 48h de iniciada la hidrólisis de **1.47**.

### 1.2.8 Síntesis del 6-metil y del 6-terc-butilmorfolin-2-ol.

Cuando se volvió a analizar la reacción de formación de **1.46**, pudimos comprobar que también se formaba el glicosil derivado **1.50**, que pudo identificarse a través de sus datos espectroscópicos, coincidentes con los de **1.34**.

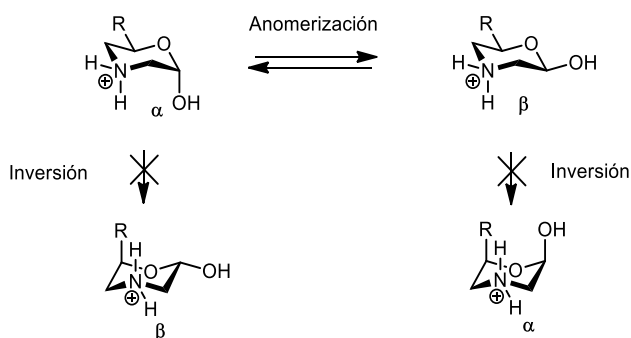


### 1.2.9. Conclusiones al estudio del piperidin-3-ol y del morfolin-2-ol y derivados.

Aunque el estudio de la anomerización del morfolin-2-ol y sus derivados aún no puede darse por acabado, podemos extraer provisionalmente algunas conclusiones:

1º) En compuestos en los que la anomerización conduce a estructuras enantioméricas tras la inversión del anillo, no es posible detectar el equilibrio anomérico (Esquema 1.29).

2º) En compuestos en los que la anomerización conduce a estructuras diastereoisoméricas, antes o después de la inversión del anillo o en las que la inversión del anillo es difícil o imposible, el equilibrio anomérico puede establecerse y analizarse (Esquema 1.35, R= metil, *terc*-butil).



3º) No obstante, en disolución siempre predomina mayoritaria o exclusivamente el anómero  $\alpha$  cuando se trata de los clorhidratos o de las bases libres.

4º) En los derivados acilados en el nitrógeno predomina mayoritaria o exclusivamente el anómero  $\beta$ .

En la introducción del presente capítulo (apartado 2.1) indicamos que en las bases de Schiff derivadas de 2-amino-2-desoxialdosas que adoptan una estructura de imina, el anómero

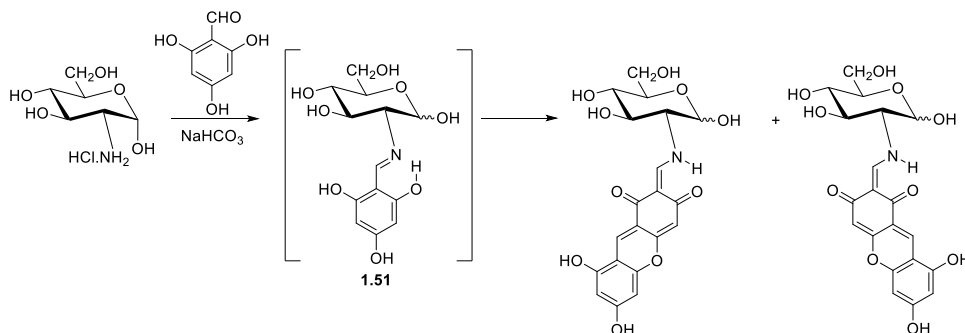
### 1.2.9. Conclusiones al estudio del piperidin-3-ol y del morfolin-2-ol y derivados.

predominante era el  $\beta$ , y lo atribuíamos a la conjunción de dos efectos: un efecto estereoelectrónico, la inhibición del efecto exoanomérico en el anómero  $\alpha$ , y el efecto del disolvente, ambos favoreciendo al anómero  $\beta$ .

A la luz de los resultados alcanzados hasta ahora, podemos afirmar que en el caso de 2-aza-2-desoxialdopiranosas y moléculas con una estructura relacionada no actúa este efecto estereoelectrónico antianomérico y se puede establecer una interacción electrostática estabilizante entre el grupo amonio y el hidroxilo axial y/o un puente de hidrógeno intramolecular, por lo que el anómero  $\alpha$  vuelve a ser el más estable.

### 1.2.10 Bases de Schiff de la 2-amino-2-desoxi-D-glucopiranosas.

Como contrapartida hemos escogido como molécula final a una base de Schiff formada por reacción de la D-glucosamina, con 2,4,6-trihidroxibenzaldehído, que se presenta bajo la estructura de dos derivados xanténicos isómeros. Como mostraremos en la segunda parte de esta Tesis Doctoral, inicialmente se forma la correspondiente base de Schiff (**1.51**), que en las condiciones de reacción autocondensa y cicla generando el núcleo xanténico (Esquema 1.36).

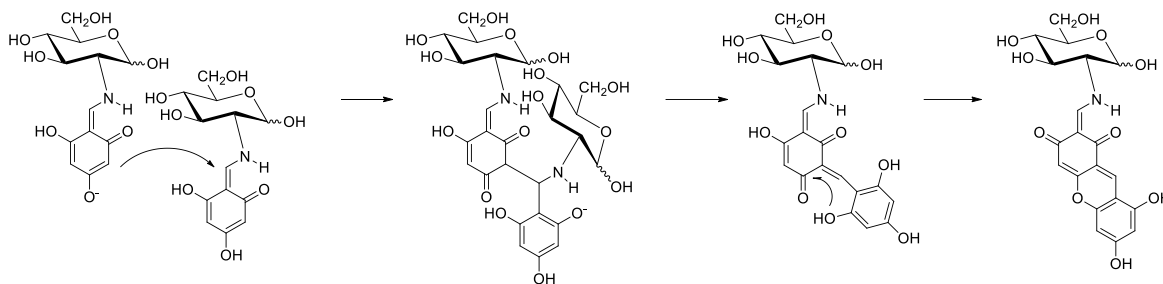


Esquema 1.36

En el Esquema 1.37 se muestra de forma simplificada el mecanismo de formación propuesto para su formación, que se estudiará detenidamente más adelante. El producto aislado en esta reacción ya había sido descrito en una Tesis Doctoral anterior,<sup>50</sup> realizada en nuestro Departamento, pero al que se había asignado la estructura incorrecta **1.51**.



### 1.2.10 Bases de Schiff de la 2-amino-2-desoxi-D-glucopiranosas.



Esquema 1.37. Mecanismo de formación de los derivados xanténicos.

La estructura de enaminoxanteno se sustenta fundamentalmente en los datos espectroscópicos. Así, el espectro de infrarrojos presenta bandas anchas entre  $3600\text{-}2400\text{ cm}^{-1}$ , debidas a los grupos hidroxilo, y de enlaces C-O entre  $1140\text{-}1000\text{ cm}^{-1}$ . Las señales más significativas aparecen a  $\sim 1643\text{ cm}^{-1}$ , muy intensa para ser debida a un enlace C=N de imina, pero la esperada para un grupo carbonilo, y otra aún más intensa a  $1590\text{ cm}^{-1}$ , ambas típicas de una estructura de enamina (Figura 1.42).<sup>57</sup>

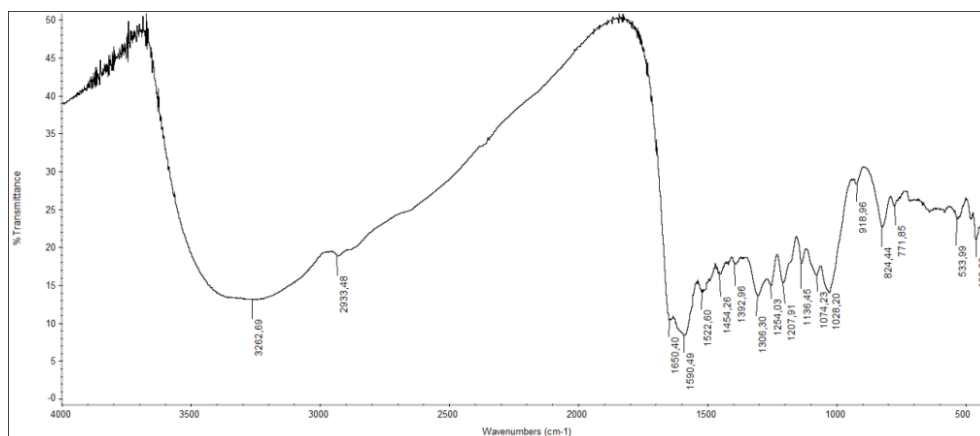


Figura 1.42. Espectro IR de 1.15.

Los datos espectroscópicos de RMN son más definitivos. El espectro de <sup>1</sup>H-RMN muestra dos compuestos mayoritarios con estructura de enamina (**E** y **Z**; Figura 1.43). Presenta a 11.49 ppm y 11.41 ppm dos dobles dobletes, y dos dobletes, a 8.23 ppm y 8.20 ppm, correspondientes a los grupos NH y =CH del sistema enamínico, respectivamente. Los dos dobletes a 5.17 ppm y a 5.15 ppm y sus bajas constantes de acoplamiento  $J_{1,2}$ , 3.0 y 3.5 Hz, muestran una relación *gauche* entre protones vecinales, por lo que corresponden a protones con anomería  $\alpha$ . Su proporción relativa, determinada por integración de las señales, es de  $\sim 3:2$ .

### 1.2.10 Bases de Schiff de la 2-amino-2-desoxi-D-glucopiranosas.

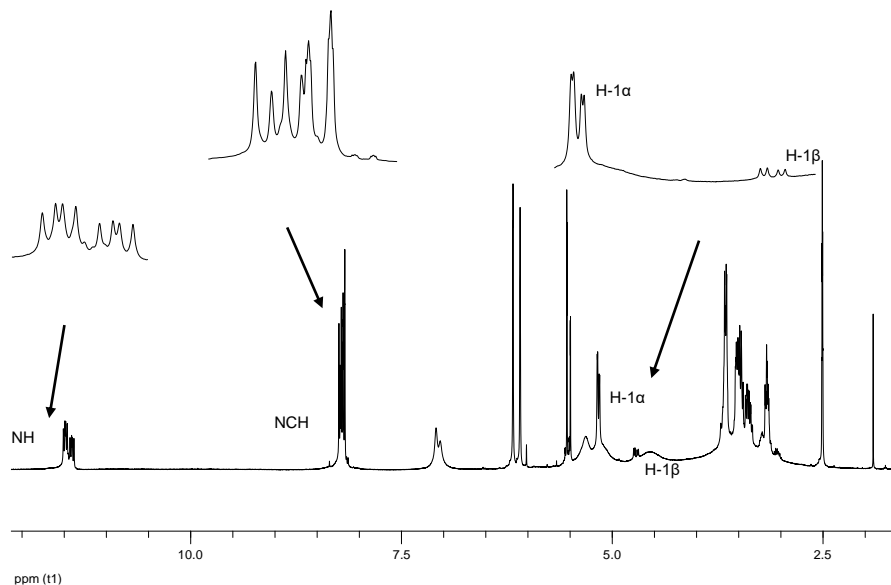


Figura 1.43. Espectro de  $^1\text{H}$  NMR de **1.33** y **1.43**.

En el espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN (Figura 1.44) estos compuestos mostraron, además de las señales correspondientes al anillo de piranosas (todas por debajo de 100 ppm), las señales típicas del núcleo de xanteno (ver apartado 2.3, segunda parte).

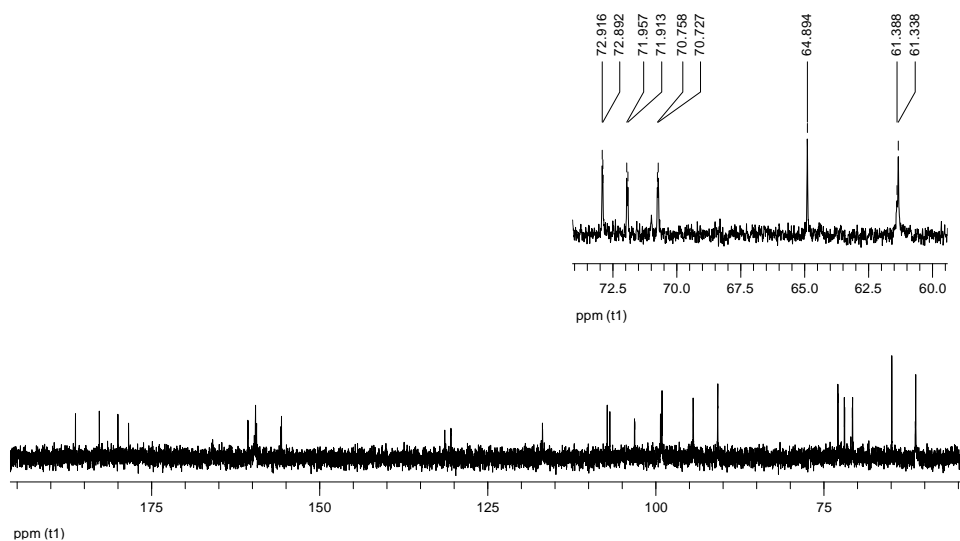


Figura 1.44. Espectro de  $^{13}\text{C}$  NMR de **1.33** y **1.43**.

Con el tiempo, también se detectó la presencia de dos isómeros minoritarios con una proporción relativa entre ambos de  $\sim 1:1$ . Sus protones anoméricos aparecen a  $\sim 4.70$  ppm (**1.33** y **1.43**). Se trata de anómeros  $\beta$ , ya que presentaron valores elevados de  $J_{1,2}$  ( $>7.7$  Hz), indicando una relación antiperiplana con los protones vecinales. Su estructura, aunque no definitivamente probada debe ser de enamina, debido a la casi coincidencia de los desplazamientos químicos de protones y carbonos.

**1.2.10 Bases de Schiff de la 2-amino-2-desoxi-D-glucopiranosa.**

En el equilibrio anomérico que se establece en DMSO- $d_6$  la proporción entre los anómeros  $\alpha$  y  $\beta$ , medida en el espectro de  $^1\text{H}$  RMN, es aproximadamente de 68:32.

**1.2.10 Bases de Schiff de la 2-amino-2-desoxi-D-glucopiranososa.**

### 1.3 CÁLCULOS TEÓRICOS.

Hemos llevado a cabo un análisis mediante cálculos teóricos sobre el piperidin-3-ol y la 2-hidroxi morfolina y sus derivados para tratar de justificar los resultados experimentales y comprobar si las conclusiones alcanzadas se sostienen a la luz de los datos teóricos.

#### 1.3.1 Análisis de la molécula de piperidin-3-ol.

La molécula de piperidin-3-ol es uno de los sistemas heterocíclicos saturados más simples que pueden estudiarse con la característica de existir la posibilidad de formación de un puente de hidrógeno intramolecular entre el protón de un grupo OH y un nitrógeno.<sup>76</sup>

**Inicio del análisis.** En primer lugar, optimizamos las siguientes estructuras (Figura 1.45) en busca de sus mínimos energéticos para comparar las energías relativas. El ángulo H-C-O-H se considera en el plano del papel. Antes de introducirlas en los cálculos se realizó una optimización por el método semiempírico PM3 con la base 3-21G. En las dos primeras el grupo OH está dispuesto axial y en las dos siguientes está ecuatorial.

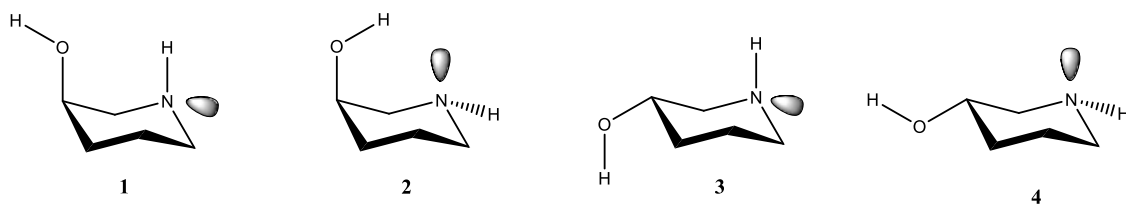


Figura 1.45

Se han escogido para que en todas ellas la conformación del anillo sea una  ${}^3C_6$  (idéntica a una  ${}^1C_4$ ) y sea más fácil preparar la entrada para los cálculos. Es evidente que las conformaciones **1** y **2** poseen una configuración R en C-3, mientras que a **3** y **4** les corresponde una configuración S. Sin embargo, las especies con configuraciones R y S de esta molécula tienen una serie de equivalencias energéticas que permiten que no tengamos que estudiarlas por separado. Así, la inversión de los anillos de **1-2** da lugar a los conformeros **5-6** (Figura 1.46) que son los enantiómeros de **3-4**, respectivamente.

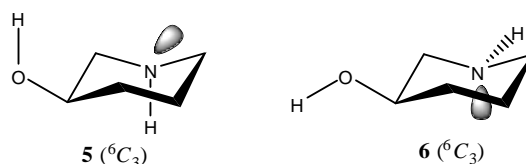


Figura 1.46

La inversión del anillo de **1** da lugar a **6**, enantiómero de **4** (Figura 1.47).

### 1.3.1 Análisis de la molécula de piperidin-3-ol.

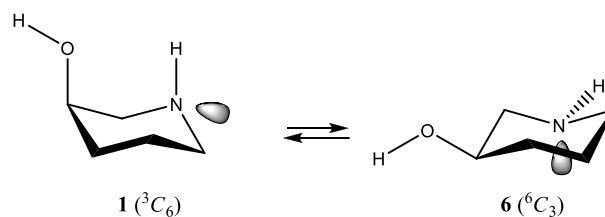


Figura 1.47

Y la inversión del anillo de **2** produce **5**, el enantiómero de **3** (Figura 1.48).

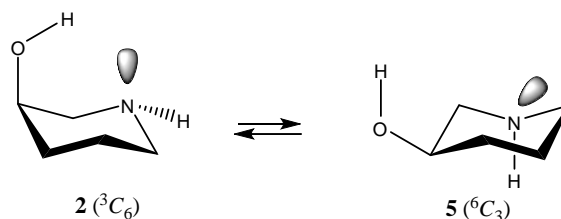


Figura 1.48

Como los enantiómeros poseen los mismos parámetros geométricos, éstas últimas estructuras son energéticamente idénticas a las formas silla invertidas de las primeras; así quedan cubiertas todas las posibilidades conformacionales del piperidin-3-ol. Por ello, en lo que sigue, nos referiremos a los cálculos realizados con **3-4**, pero al compararlos con **1-2** consideraremos que conformacionalmente es como si estuviéramos hablando de **5-6**.

La figura 1.49 muestra las estructuras que se obtuvieron de la optimización con el método B3LYP/6-311+G\*\* como las más estables y la tabla 1.1 indica sus energías relativas.

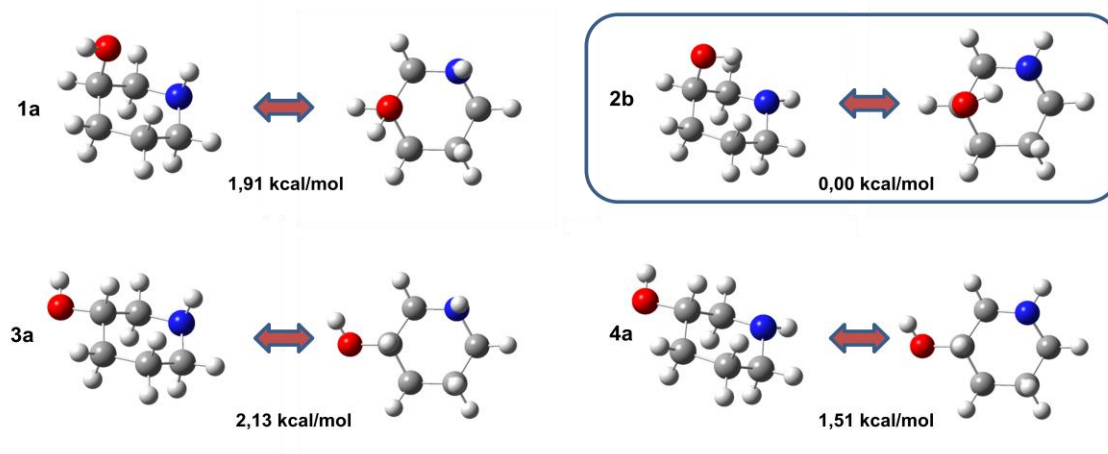
**Tabla 1.1.** Energías obtenidas en las optimizaciones de las conformaciones de partida **1-4**.<sup>a</sup>

	$G^\circ$ <sup>b</sup>	$G^\circ$ <sup>c</sup>	$\Delta G^\circ$ <sup>c</sup>
<b>1</b> → <b>(1a)</b>	-327,22128746	-205334,4665	1,91
<b>2</b> → <b>(2b)</b>	-327,22432637	-205336,3734	<b>0,00</b>
<b>3</b> → <b>(3a)</b>	-327,22093112	-205334,2429	2,13
<b>4</b> → <b>(4a)</b>	-327,22192480	-205334,8664	1,51

<sup>a</sup> B3LYP/6-311+G\*\* en fase gaseosa; <sup>b</sup> En Hartree; <sup>c</sup> En kcal/mol.

Las estructuras optimizadas de **1-4** (**1a**, **2b**, **3a** y **4a**) se visualizan en perspectiva y en alzado para apreciar mejor los ángulos diedros H-C-O-H. Enmarcamos la que resulta ser más estable, la optimización de **2**.

### 1.3.1 Análisis de la molécula de piperidín-3-ol.



**Figura 1.49.** Estructuras resultantes de las optimizaciones de **1-4** y energías relativas.

Observamos que:

- La estructura **2b** debe de presentar menos impedimento estérico que la estructura **1a**, también con una disposición axial del grupo –OH, y se vería favorecida por la presunta formación de un puente de hidrógeno.
- La estructura optimizada **2b** es más estable que cualquiera de las estructuras que contienen el OH en posición ecuatorial, a pesar de que en **2b** el OH se encuentra en posición axial. La responsable podría ser la posible existencia del puente de hidrógeno.
- En el resto de las estructuras, como era previsible, se ha encontrado un mínimo de energía en posiciones no eclipsadas del grupo OH.

La mayor estabilidad de **4a** frente a **3a**, cuya única diferencia entre ellas es la inversión del N, puede justificarse porque en la última el protón del NH se encuentra axial, generando interacciones repulsivas 1,3-diaxiales o *gauche*, ausentes cuando el NH se dispone ecuatorialmente.

**Estudio conformacional de las estructuras 1-4.** Se continuó el estudio realizando un análisis rotacional del grupo OH, localizando así todos los mínimos de energía que se encuentran cuando se completa un giro de 360°. Se partió de las estructuras optimizadas **1a**, **2b**, **3a** y **4a**, tomando como referencia el ángulo diedro H-C-O-H (pero con un ángulo inicial para el cálculo de  $\theta = 0^\circ$ ). Las estructuras que se muestran en las siguientes figuras 1.50 a 1.54 son las resultantes de realizar la optimización total de los mínimos de energía encontrados, una vez liberada la molécula de las restricciones prefijadas para cada ángulo diedro en el análisis rotacional.

### 1.3.1 Análisis de la molécula de piperidin-3-ol.

**Análisis conformacional de 1.** En la figura 1.50 se muestra el diagrama rotacional obtenido para el piperidin-3-ol partiendo de la conformación optimizada **1a** y variando el ángulo diedro H-C-O-H a intervalos de 15° desde 0°. Se incluyen las representaciones de las tres conformaciones estables obtenidas y sus energías relativas en kcal/mol respecto de **2b**.

Como puede observarse, estas conformaciones se corresponden aproximadamente con las tres disposiciones alternadas posibles para el enlace OH, a ángulos diedros de ~70°, ~180° y ~300°. La primera es la más estable y se corresponde con **1a**.

La conformación con  $\theta \sim 180^\circ$  es la menos estable de las tres, ello es debido a que el hidrógeno del hidroxilo se proyecta hacia el interior del anillo heterocíclico, generando interacciones estéricas con los hidrógenos axiales de C-5 y del NH. En cambio, las otras dos presentan estabilidades similares, siendo algo más estable la conformación con  $\theta \sim 70^\circ$ .

Podría pensarse que la mayor estabilidad de **1a** y **1c** también podría deberse a un puente de hidrógeno intramolecular entre el NH y el oxígeno del OH. En la aproximación NBO (Natural Bond Orbital) el enlace de hidrógeno es considerado como una interacción entre un orbital natural ocupado no enlazado del átomo aceptor  $n_A$  y el orbital antienlazante no ocupado del enlace DH,  $\sigma_{DH}^*$ . Sin embargo, el análisis NBO de **1a** y **1c** no ha podido mostrar si hay alguna estabilización debida a la interacción entre los pares de electrones solitarios del oxígeno y un orbital sigma antienlazante del grupo NH (Fig. 1.51 y Tabla 1.2).

Las interacciones más importantes implican a los enlaces que están dispuestos en anti con respecto a los pares de electrones libres del oxígeno (entradas 4 y 6 para **1a** y entradas 5 y 6 para **1c**); es decir, el par no enlazante del oxígeno se deslocaliza principalmente sobre el orbital antienlazante de los enlaces antiperiplanares a dicho par.<sup>77</sup> Este tipo de interacciones hiperconjugativas entre los pares no enlazantes de los oxígenos con un enlace C-H antiperiplanar (axial) se pone de manifiesto en el conocido efecto Perlin.<sup>78</sup> En el efecto Perlin normal las interacciones hiperconjugativas dominantes del tipo  $n_O \rightarrow \sigma_{C-H_{ax}}^*$  alargan y debilitan los enlaces C-H axiales conduciendo a valores menores de la constante de acoplamiento CH ( $^1J_{CH}$ ).



1.3.1 Análisis de la molécula de piperidin-3-ol.

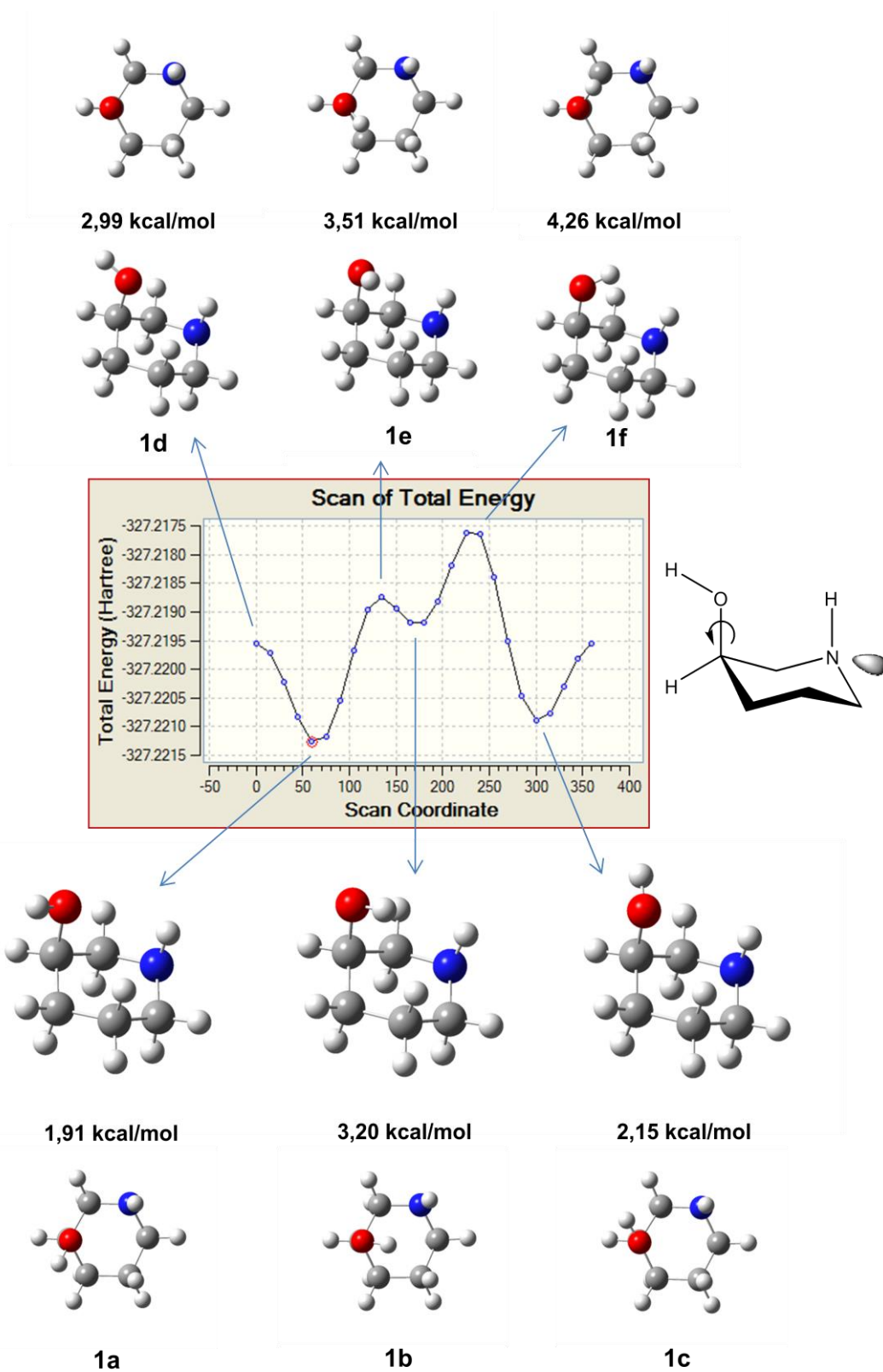
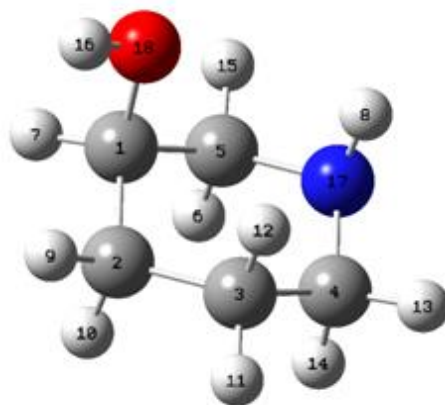


Figura 1.50. Diagrama rotacional del piperidin-3-ol con el grupo OH y el hidrógeno del NH axiales. Se representa Energía (en Hartree) versus ángulo diedro H-C-O-H.

### 1.3.1 Análisis de la molécula de piperidín-3-ol.



**Figura 1.51.** Numeración de los átomos de **1** y **2** para la identificación de las interacciones NBO.

**Tabla 1.2.** Energías perturbacionales de segundo orden (cálculo NBO de energías de estabilización) para **1a**, **1b**, **1c**, **2a** y **2b** (kcal/mol).

Entrada	Donor i	Aceptor j ( $\sigma^*$ )	$n_D \rightarrow \sigma^*_{X-Y}$	1a	1b	1c	2a	2b
1	LP(1) O18	C1-C2	$n_O \rightarrow \sigma^*_{C-C}$	1,39	1,97	0,86	1,36	
2	LP(1) O18	C1-C5	$n_O \rightarrow \sigma^*_{C-C}$	0,94	0,69	0,93	0,94	2,49
3	LP(1) O18	C1-H7	$n_O \rightarrow \sigma^*_{C-H}$	0,60	2,55	0,93	0,72	1,91
4	LP(2) O18	C1-C2	$n_O \rightarrow \sigma^*_{C-C}$	4,84	4,13		5,32	7,54
5	LP(2) O18	C1-C5	$n_O \rightarrow \sigma^*_{C-C}$		6,41	5,64		2,37
6	LP(2) O18	C1-H7	$n_O \rightarrow \sigma^*_{C-H}$	6,82		5,72	6,80	1,48
7	LP(1) N17	C4-H14	$n_N \rightarrow \sigma^*_{C-H_{ax}}$	2,19	2,73	2,10	8,37	7,44
8	LP(1) N17	C5-H6	$n_N \rightarrow \sigma^*_{C-H_{ax}}$	2,20	2,74	2,15	8,42	7,69
9	LP(1) N17	O18-H16	$n_N \rightarrow \sigma^*_{O-H}$					1,41
10	LP(1) N17	C1-C5	$n_N \rightarrow \sigma^*_{C-C}$	7,56	7,39	7,54	1,33	1,67
11	LP(1) N17	C3-C4	$n_N \rightarrow \sigma^*_{C-C}$	7,24	7,40	6,96	1,24	1,22

No obstante, inicialmente no puede descartarse la existencia del puente de hidrógeno, pues una débil energía de estabilización debida al mismo podría estar despreciándose en el análisis NBO. Sin embargo, la distancia medida entre el oxígeno y el hidrógeno en **1a** (2,710 Å) y en **1c** (2,779 Å) es demasiado grande (Tabla 1.3) y el ángulo OHN demasiado pequeño para poder formar un puente de hidrógeno (ver más adelante).

### 1.3.1 Análisis de la molécula de piperidin-3-ol.

**Tabla 1.3.** Parámetros de posibles enlaces de hidrógeno para **1a** y **1c**. Las distancias son medidas en Å y los ángulos en grados. (A nivel B3LYP/6-311+G\*\* en fase gas)

Comp.	d(N-H)	d(H...O)	d(O...N)	∠(OHN)
<b>1a</b>	1,015	2,710	2,969	94,6
<b>1c</b>	1,016	2,779	3,033	94,5

**Análisis conformacional de 2.** Cuando se parte de **2b** se obtiene un perfil conformacional algo distinto, que se muestra en la figura 1.52. En él podemos ver que sólo presenta dos mínimos y que la conformación de mínima energía ( $\theta \sim 200^\circ$ ) corresponde precisamente a **2b**.

La menor estabilidad del mínimo **2a**, a un valor de  $\theta \sim 70^\circ$ , comparada con la de **2b** es debida, fundamentalmente, a la ausencia del puente de hidrógeno. Curiosamente a  $\theta \sim 300^\circ$  no se encuentra un tercer mínimo sino un punto de inflexión.

Hemos realizado un análisis NBO para determinar las interacciones estabilizantes de segundo orden en las que intervienen los pares de electrones de los átomos de nitrógeno y de oxígeno de **2a** y **2b** (Tabla 1.2). En **2b** el par de electrones del nitrógeno muestra dos interacciones importantes con los orbitales  $\sigma^*$  de los enlaces C4-H y C5-H ( $\sim 7,5$  kcal/mol), ambos axiales. Además, dicho análisis sugiere una estabilización debida a la interacción entre el par de electrones solitarios del nitrógeno (como donador) y el orbital sigma antienlazante del grupo OH,  $\sigma_{OH}^*$ , (como aceptor). Esta interacción es la responsable del enlace intramolecular por puente de hidrógeno N...H, siendo el valor de dicha estabilización de 1,41 kcal/mol.

**Análisis conformacional de 3 y 4.** En las figuras 1.53 y 1.54 podemos ver los perfiles obtenidos a partir de las conformaciones **3a** y **4a**, respectivamente. Ambos perfiles muestran tres mínimos relativos correspondientes a las tres disposiciones alternadas del grupo hidroxilo.

Los dos perfiles son muy similares en forma y energía, lo que permite concluir que la disposición del NH, axial o ecuatorial, tiene escasa influencia cuando el hidroxilo se encuentra en posición ecuatorial. No obstante, se debe remarcar que las energías obtenidas para los conformeros de **4** son algo más pequeñas que las mostradas por los de **3**, por tener el hidrógeno del NH en disposición ecuatorial.

1.3.1 Análisis de la molécula de piperidin-3-ol.

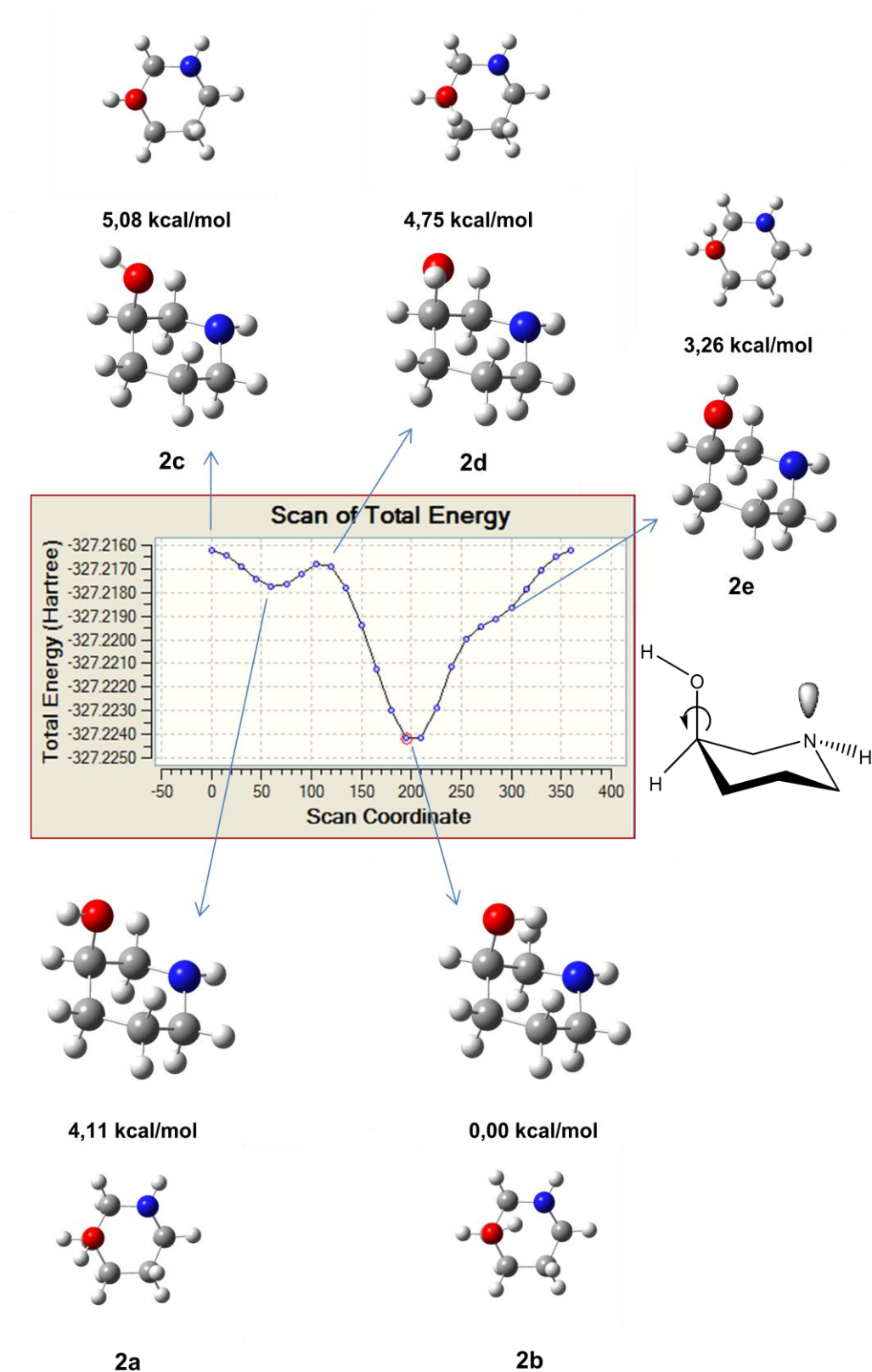


Figura 1.52. Diagrama rotacional del piperidin-3-ol con el grupo OH axial y el hidrógeno del NH ecuatorial. Se representa Energía (en Hartree) versus ángulo diedro H-C-O-H.

1.3.1 Análisis de la molécula de piperidin-3-ol.

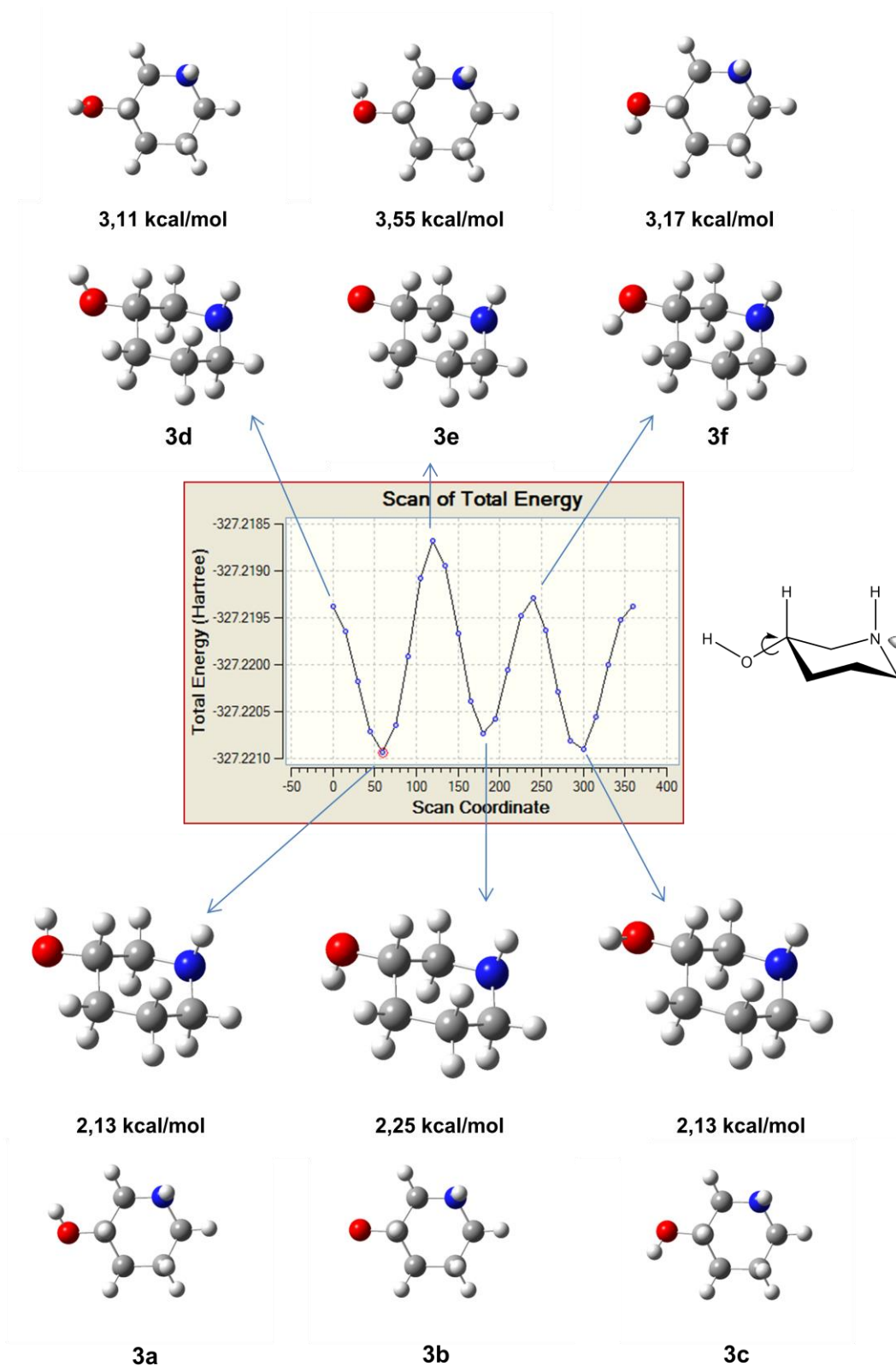


Figura 1.53. Diagrama rotacional del piperidin-3-ol con el grupo OH ecuatorial y el hidrógeno del NH axial. Se representa Energía (en Hartree) versus ángulo diedro H-C-O-H.

1.3.1 Análisis de la molécula de piperidin-3-ol.

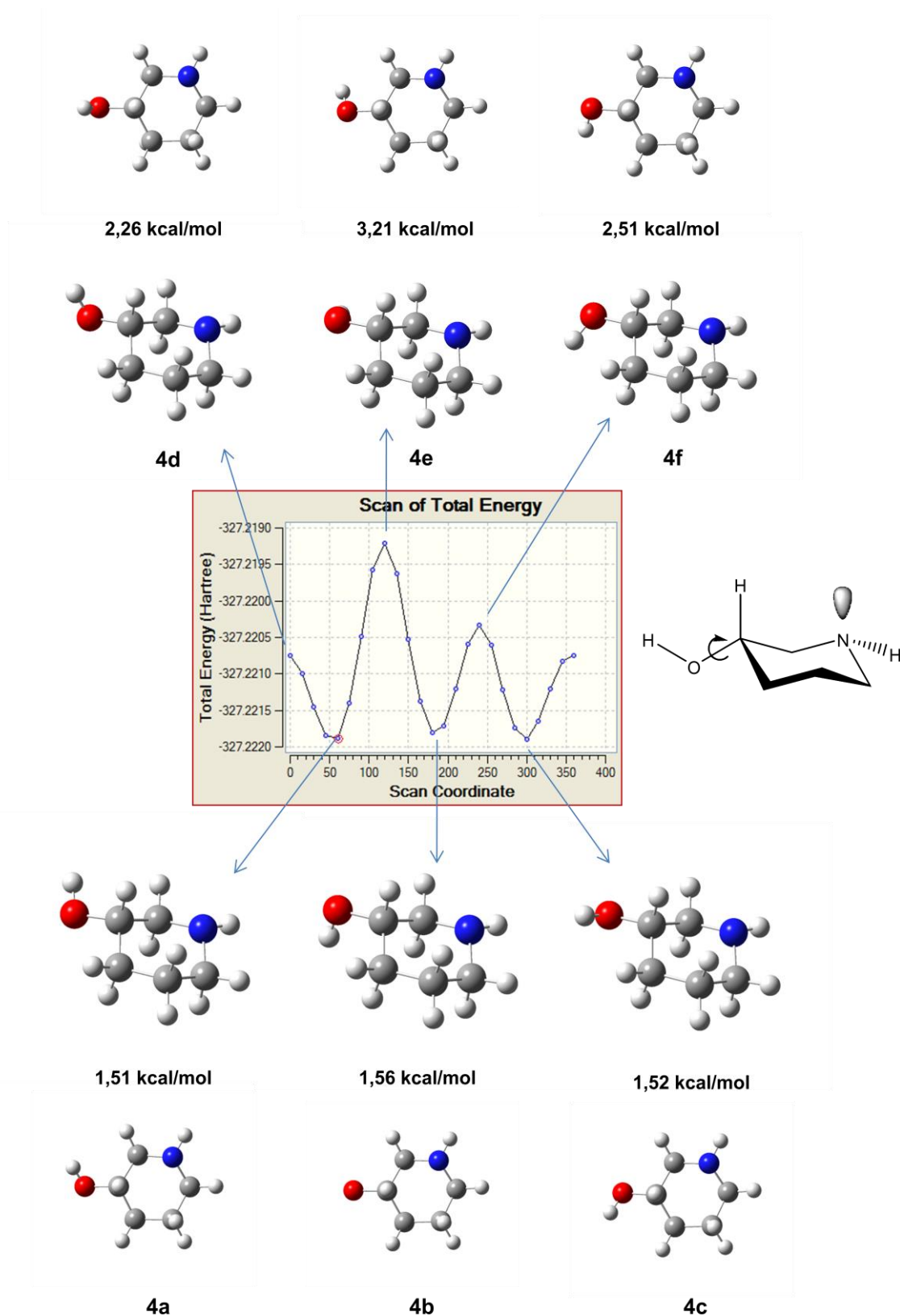


Figura 1.54. Diagrama rotacional del piperidin-3-ol con el grupo OH y el hidrógeno del NH ecuatoriales. Se representa Energía (en Hartree) versus ángulo diedro H-C-O-H.



### 1.3.1 Análisis de la molécula de piperidín-3-ol.

**Análisis conformacional en presencia de disolventes.** Como indicamos anteriormente, se realizó una optimización de la geometría y un cálculo de su energía a las estructuras de todos los mínimos indicados en las figuras anteriores, considerando la molécula aislada en el vacío, y realizamos también un cálculo NBO.

Después se calcularon las energías considerando la molécula disuelta en agua ( $\epsilon = 80$ ) y en DMSO ( $\epsilon = 47$ ). La tabla 1.4 recoge las energías relativas obtenidas. En dicha tabla también se muestran, para cada una de las estructuras, las distancias del enlace O-H. Algunos de los mínimos obtenidos ya se avanzaron en la tabla 1.1.

**Tabla 1.4.** Energías relativas obtenidas en las optimizaciones de los mínimos encontrados en el análisis rotacional.<sup>a,b</sup>

	Fase gaseosa	Agua	DMSO	d (O-H) <sup>c</sup>
<b>1a</b>	1,91	0,73	0,72	0,9624
<b>1b</b>	3,20	1,08	1,08	0,9627
<b>1c</b>	2,15	0,66	0,65	0,9627
<b>2a</b>	4,11	1,47	1,48	0,9624
<b>2b</b>	<b>0,00</b>	0,94	0,90	0,9674
<b>3a</b>	2,13	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>	0,9629
<b>3b</b>	2,25	0,04	0,04	0,9638
<b>3c</b>	2,13	0,19	0,19	0,9628
<b>4a</b>	1,51	0,12	0,11	0,9626
<b>4b</b>	1,56	0,10	0,09	0,9637
<b>4c</b>	1,52	0,33	0,32	0,9623

<sup>a</sup> B3LYP/6-311+G\*\*; <sup>b</sup> En kcal/mol; <sup>c</sup> En angstrom (Å).

Como habíamos observado, **2b** es la estructura optimizada más estable a pesar de tener el hidroxilo en disposición axial, y esto lo atribuimos a la formación de un puente de hidrógeno intramolecular que la estabilizaría. El ángulo O-H-N tiene un valor de 113,1° y el ángulo diedro C-O-H---N es de 8,8°.

La prueba definitiva de la formación del puente de hidrógeno vino dada por el análisis NBO aplicado a la estructura **2b**. Como ya indicamos anteriormente, el valor de la estabilización de la interacción  $n_N \rightarrow \sigma^*_{O-H}$  es de 1,41 kcal/mol.

Este bajo valor para la estabilidad del puente de hidrógeno se debe a que, en este caso, formaría un anillo de cinco miembros, mucho menos favorable energéticamente que los puentes de hidrógeno que forman anillos de seis, ya que los parámetros geométricos de aquellos están lejos de ser los ideales. Así, por ejemplo, en la tabla 1.5 se recogen los datos geométricos del enlace de hidrógeno de **2b** y se comparan con los correspondientes valores típicos de puentes de hidrógeno de seis miembros, como los que presentan los compuestos **7** y **8** (véase figura 1.56).<sup>79</sup>

### 1.3.1 Análisis de la molécula de piperidin-3-ol.

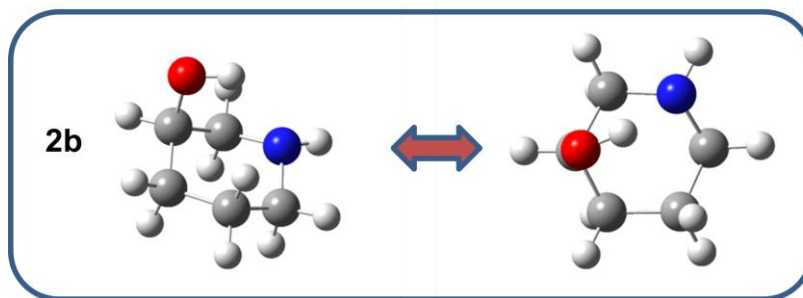


Figura 1.55. Estructura optimizada más estable (**2b**) del piperidin-3-ol.

Tabla 1.5. Parámetros de enlaces de hidrógeno para los compuestos **2b**, **7** y **8**. Las distancias son medidas en Å y los ángulos en grados.

Comp.	$d(\text{O-H})$	$d(\text{H}\cdots\text{N})$	$d(\text{O}\cdots\text{N})$	$\angle(\text{OHN})$	$E(\text{NBO})^a$
<b>2b</b> <sup>b</sup>	0,967	2,330	2,852	113,1	1,41
<b>7</b> <sup>c</sup>	~0,99	1,8-1,7	~2,6	~147	-----
<b>8</b> <sup>d</sup>	1,0-0,9	1,7-1,6	~2,6	~150	-----

<sup>a</sup>En kcal/mol. <sup>b</sup>A nivel B3LYP/6-311+G\*\* en fase gas. <sup>c</sup>A nivel M06-2X/6-311++G\*\* en fase gas. <sup>d</sup>Datos de rayos X en estado sólido.

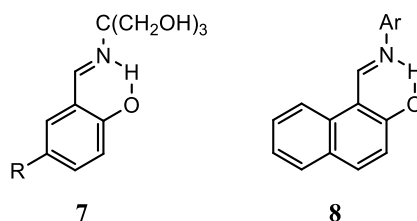


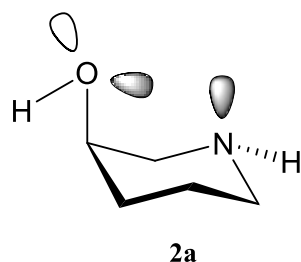
Figura 1.56. Moléculas que forman puentes de hidrógeno de 6 miembros con valores típicos.

Se observa que las distancias entre el hidrógeno hidroxílico y el nitrógeno,  $\text{H}\cdots\text{N}$ , y entre los átomos donadores,  $\text{O}\cdots\text{N}$ , son significativamente mayores que las distancias equivalentes exhibidas por **7** y **8**; en cambio, el ángulo OHN es mucho más pequeño. Como consecuencia el enlace por puente de hidrógeno es muy débil.

No obstante, el valor de 1,41 kcal/mol de la interacción NBO no parece suficiente para justificar una preferencia de 4,11 kcal/mol de **2b** sobre **2a**. Parte de este valor puede deberse a una interacción repulsiva que se establece en **2a** entre el par de electrones del nitrógeno y un par de electrones del oxígeno (Figura 1.57)



### 1.3.1 Análisis de la molécula de piperidín-3-ol.



**Figura 1.57**

Esto se ve apoyado por el efecto del disolvente, ya que es de esperar que los efectos electrostáticos disminuyan considerablemente. Así, en los cálculos de la molécula en agua y en DMSO **3a** pasa a ser la estructura más estable (con una diferencia de  $\sim 0,94$  kcal/mol con respecto a **2a**). El puente de hidrógeno se ha roto, ya que la naturaleza de este tipo de enlace es fundamentalmente una atracción electrostática y solo los puentes de hidrógeno muy fuertes muestran un apreciable carácter covalente.<sup>80</sup>

La conformación **2b** muestra una disposición geométrica entre el nitrógeno y el hidroxilo como la que muestran en el anómero axial de las iminas de 2-aminoaldosas, mientras que las conformaciones **4a**, **4b** y **4c** representarían la correspondiente disposición en el anómero ecuatorial.

Es evidente que en el vacío **2b** es más estable que **4a**, **4b** y **4c** en  $\sim 1,53$  kcal/mol, lo que sugiere que el anómero  $\alpha$  de las iminas de aminoazúcares debería ser más estable que el  $\beta$ . Pero en presencia de disolventes de moderada o alta polaridad las conformaciones **4a**, **4b** y **4c** se estabilizan en mayor extensión que **2b**, siendo **4a** y **4b** más estables en disolución en aproximadamente  $\sim 0,8$  kcal/mol.

Se puede extraer una conclusión interesante del efecto provocado por el disolvente: Es posible que dicho efecto sea responsable, al menos en parte, de la mayor estabilidad de las iminas  $\beta$  de las 2-aminoaldosas en disolución.

Los resultados alcanzados cuando los cálculos se realizaron a nivel M06-2X/6-311G++(d,p) fueron similares. Los diagramas rotacionales calculados en fase gaseosa se recogen en las Figuras 1.58, 1.59, 1.60 y 1.61 y las estabilidades relativas de los distintos conforméromos en la Tabla 1.6.

El conforméromo más estable a nivel M06-2X/6-311G++(d,p) es **P2-b**, en el que el grupo NH está dispuesto ecuatorialmente, permitiendo que el hidroxilo axial forme con él un puente de hidrógeno intramolecular.

1.3.1 Análisis de la molécula de piperidin-3-ol.

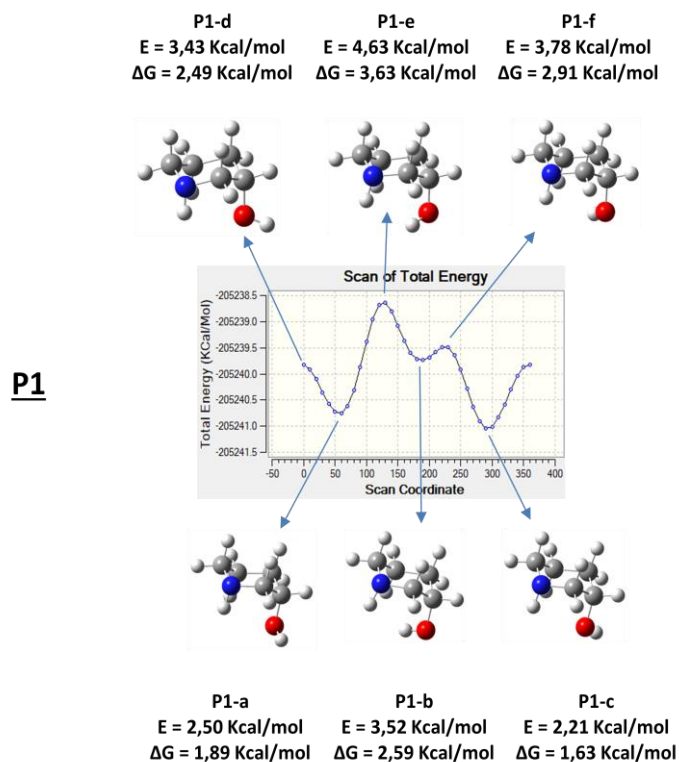


Figura 1.58. Diagrama rotacional del giro del hidroxilo axial con NH axial [M06-2X/6-311G++(d,p)].

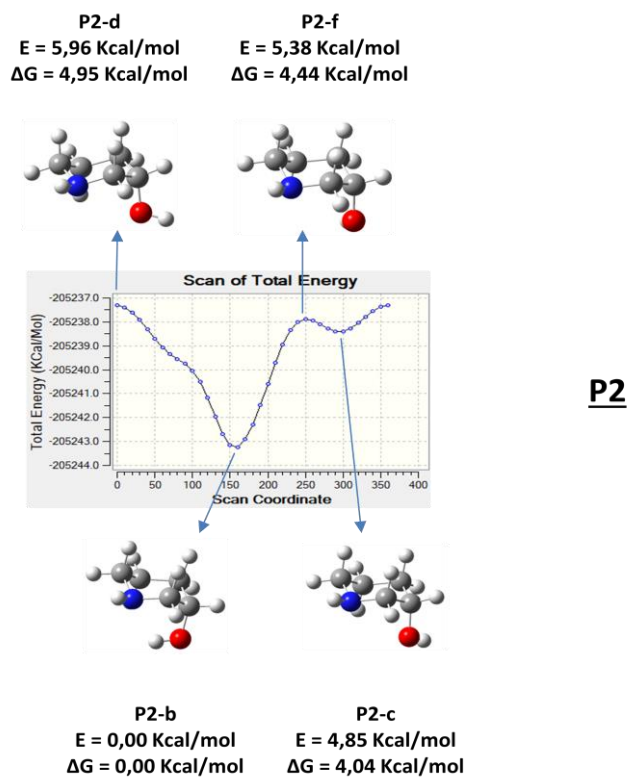


Figura 1.59. Diagrama rotacional del giro del hidroxilo axial con NH ecuatorial [M06-2X/6-311G++(d,p)].

1.3.1 Análisis de la molécula de piperidin-3-ol.

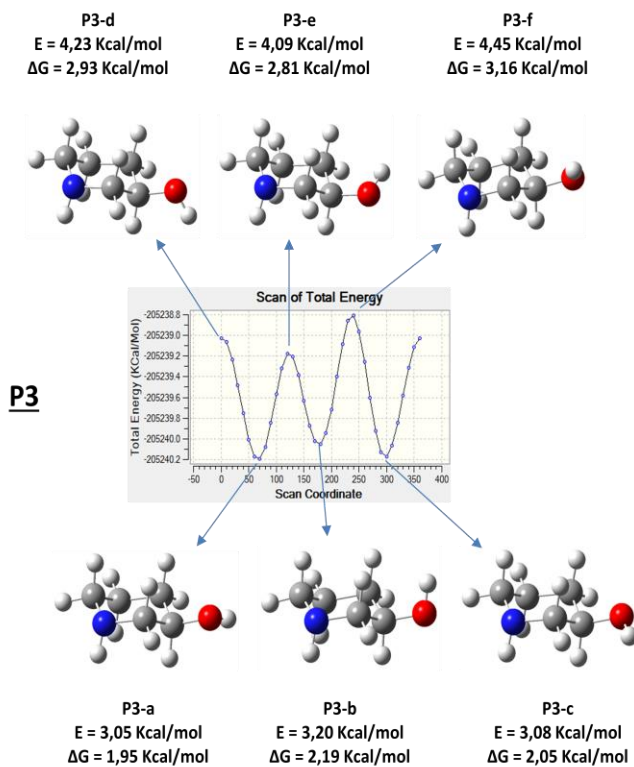


Figura 1.60. Diagrama rotacional del giro del hidroxilo ecuatorial con NH axial [M06-2X/6-311G++(d,p)].

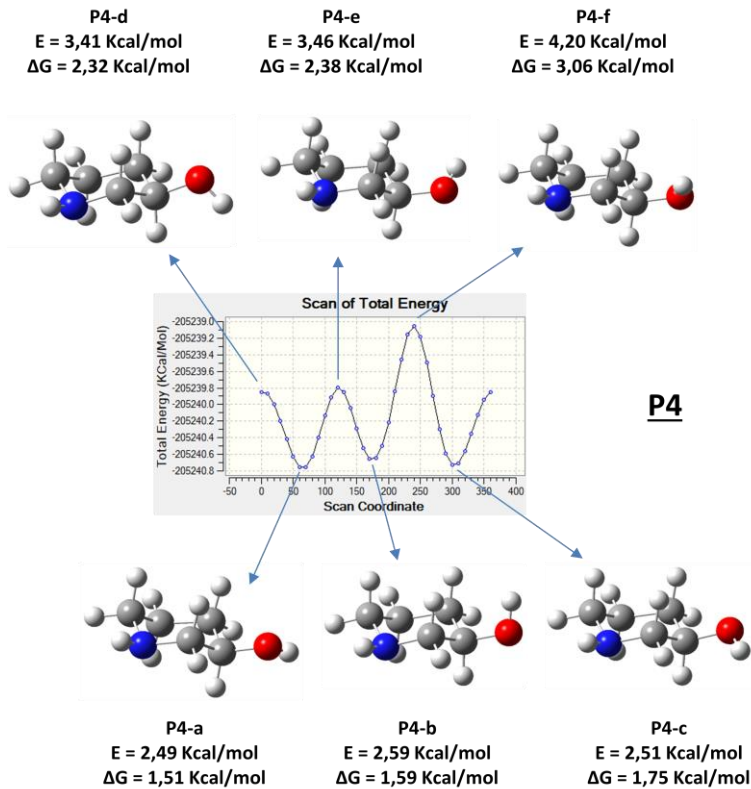


Figura 1.61. Diagrama rotacional del giro del hidroxilo ecuatorial con NH ecuatorial [M06-2X/6-311G++(d,p)].

1.3.1 Análisis de la molécula de piperidin-3-ol.

Tabla 1.6. Energías libres (kcal/mol) de los puntos estacionarios (mínimos y máximos) de los diagramas rotacionales del piperidin-3-ol en fase gaseosa.<sup>a</sup>

	Disposición OH,NH	Ángulo HOCH <sup>b</sup>	$\mu$ <sup>c</sup>	$\Delta E^\circ$	$\Delta H^\circ$	$\Delta S^\circ$	$\Delta G^\circ$
P1-a	ax,ax	57,741	1,1601	2,50	2,26	1,433	1,89
P1-b	ax,ax	185,64	1,7115	3,52	3,13	2,011	2,59
P1-c	ax,ax	293,03	2,5249	2,21	1,99	1,424	1,63
P2-b	ax-eq	156,614	2,8920	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>	0,209	<b>0,00</b>
P2-c	ax-eq	294,137	2,1486	4,85	4,51	1,788	4,04
P3-a	eq,ax	67,258	2,6913	3,05	2,53	2,162	1,95
P3-b	eq,ax	177,603	1,6536	3,20	2,73	2,018	2,19
P3-c	eq,ax	298,077	1,5194	3,08	2,58	2,005	2,05
P4-a	eq,eq	65,351	1,4810	2,49	2,07	2,087	1,51
P4-b	eq,eq	174,29	2,5589	2,59	2,16	2,106	1,59
P4-c	eq,eq	303,308	1,5954	2,51	2,15	1,575	1,75
P1-d	ax,ax	357,45	2,2380	3,43	2,48	0,17	2,49
P1-e	ax,ax	126,837	0,8397	4,63	3,61	0,139	3,63
P1-f	ax,ax	225,549	2,2627	3,78	2,85	0,00	2,91
P2-d	ax-eq	359,862	2,1885	5,96	4,95	0,229	4,95
P2-f	ax-eq	250,805	2,3609	5,38	4,42	0,144	4,44
P3-d	eq,ax	2,034	2,4564	4,23	3,08	0,701	2,93
P3-e	eq,ax	122,902	2,4587	4,09	2,92	0,593	2,81
P3-f	eq,ax	237,808	1,0545	4,45	3,28	0,611	3,16
P4-d	eq,eq	3,83	0,9343	3,41	2,39	0,431	2,32
P4-e	eq,eq	121,799	2,3327	3,46	2,40	0,304	2,38
P4-f	eq,eq	239,331	2,4801	4,20	3,11	0,386	3,06

<sup>a</sup> M06-2X/6-311G++(d,p); <sup>b</sup> En °; <sup>c</sup> En Debyes.

En la figura 1.62 se recogen los diagramas rotacionales a nivel M06-2X/6-311G++(d,p) en presencia de distintos disolventes y en la Tabla 1.7 las correspondientes estabilidades relativas de los distintos conformeros.

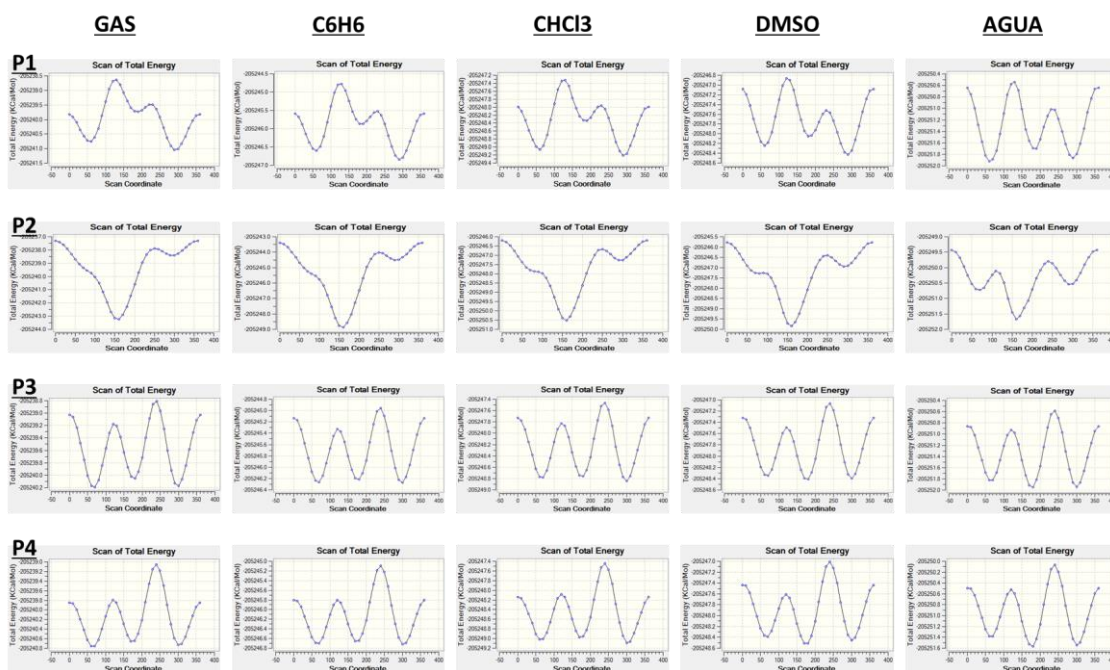


Figura 1.62. Diagramas rotacionales del giro del hidroxilo en distintos disolventes [M06-2X/6-311G++(d,p)].

### 1.3.1 Análisis de la molécula de piperidin-3-ol.

Es interesante ver que **P2-b** sigue siendo el más estable en los disolventes con bajas constantes dieléctricas ( $\epsilon_{\text{benceno}}$  2,3,  $\epsilon_{\text{cloroformo}}$  4,8,  $\epsilon_{\text{DMSO}}$  46,7). Sin embargo, es **P3-c** el que se vuelve el más estable al aumentar la polaridad del medio ( $\epsilon_{\text{agua}}$  80,1), disponiéndose ecuatorialmente el grupo hidroxilo. Estos son los mismos resultados que encontramos anteriormente, cuando realizamos los cálculos a nivel B3LYP/6-311G++(d,p).

**Tabla 1.7.** Energías libres (kcal/mol) de los puntos estacionarios (mínimos y máximos) de los diagramas rotacionales del piperidin-3-ol en diversos disolventes.<sup>a</sup>

	Benceno			Cloroformo			DMSO			Agua		
	$\mu^b$	$\Delta G^\circ$	$\Delta \text{Solv.}$	$\mu^b$	$\Delta G^\circ$	$\Delta \text{Solv.}$	$\mu^b$	$\Delta G^\circ$	$\Delta \text{Solv.}$	$\mu^b$	$\Delta G^\circ$	$\Delta \text{Solv.}$
P1-a	1,3121	1,77	-5,84	1,4401	1,26	-8,30	1,5698	1,24	-7,48	1,7096	0,16	-11,17
P1-b	1,8819	2,26	-6,14	2,1006	1,65	-8,60	2,1325	1,37	-8,32	2,467	0,50	-11,97
P1-c	2,8934	1,58	-5,80	3,2325	1,03	-8,17	3,5167	1,06	-7,38	3,8583	0,14	-10,82
P2-b	3,2800	<b>0,00</b>	-5,63	3,5663	<b>0,00</b>	-7,26	3,8579	<b>0,00</b>	-6,58	4,1723	0,93	-8,42
P2-c	2,5623	3,73	-6,10	2,9452	2,93	-8,87	3,3764	2,55	-8,53	3,8708	1,28	-12,13
P3-a	3,0665	1,53	-6,07	3,4137	0,89	-8,59	3,7068	0,74	-8,16	4,0729	0,07	-11,64
P3-b	1,8668	1,67	-6,17	2,0445	1,01	-8,71	2,1708	0,74	-8,36	2,4049	0,13	-11,90
P3-c	1,7049	1,64	-6,1	1,9085	1,02	-8,67	2,0999	0,85	-8,22	2,2495	<b>0,00</b>	-11,77
P4-a	1,6858	1,26	-5,94	1,8224	0,83	-8,26	2,0405	0,80	-7,62	2,2899	0,64	-10,63
P4-b	2,8877	1,35	-6,00	3,2073	0,92	-8,31	3,5061	0,66	-7,86	3,9068	0,68	-10,91
P4-c	1,7695	1,43	-5,98	1,8971	1,00	-8,36	2,0497	0,89	-7,72	2,1579	0,7	-10,81
P1-d	2,5414	2,46	-5,76	2,8195	1,89	-8,16	3,0639	2,12	-7,25	3,3595	1,22	-10,80
P1-e	0,8526	3,25	-6,13	0,8731	2,56	-8,69	0,8052	2,29	-8,23	1,0699	1,36	-11,91
P1-f	2,6082	2,54	-6,04	2,8936	1,92	-8,48	3,1818	1,76	-8,04	3,5315	0,86	-11,53
P2-d	2,5947	4,62	-6,09	3,0018	3,72	-8,89	3,4474	3,45	-8,48	3,9378	2,20	-12,13
P2-f	2,7517	4,05	-6,14	3,1151	3,21	-8,79	3,4787	2,87	-8,52	3,9411	1,88	-11,93
P3-d	2,7750	2,49	-6,11	3,0762	1,83	-8,71	3,3731	1,62	-8,29	3,6617	0,86	-11,84
P3-e	2,8063	2,34	-6,15	3,1067	1,75	-8,66	3,3458	1,48	-8,32	3,6797	0,84	-11,75
P3-f	1,1345	2,73	-6,15	1,1546	2,13	-8,66	1,1808	1,93	-8,26	1,2786	1,10	-11,78
P4-d	0,9922	2,07	-5,96	1,0211	1,59	-8,30	0,9992	1,63	-7,59	1,1370	1,42	-10,65
P4-e	2,6406	2,10	-6,01	2,9160	1,67	-8,29	3,1684	1,52	-7,81	3,5369	1,41	-10,73
P4-f	2,7821	2,73	-6,04	3,0469	2,24	-8,40	3,2898	2,03	-7,95	3,573	1,77	-11,02

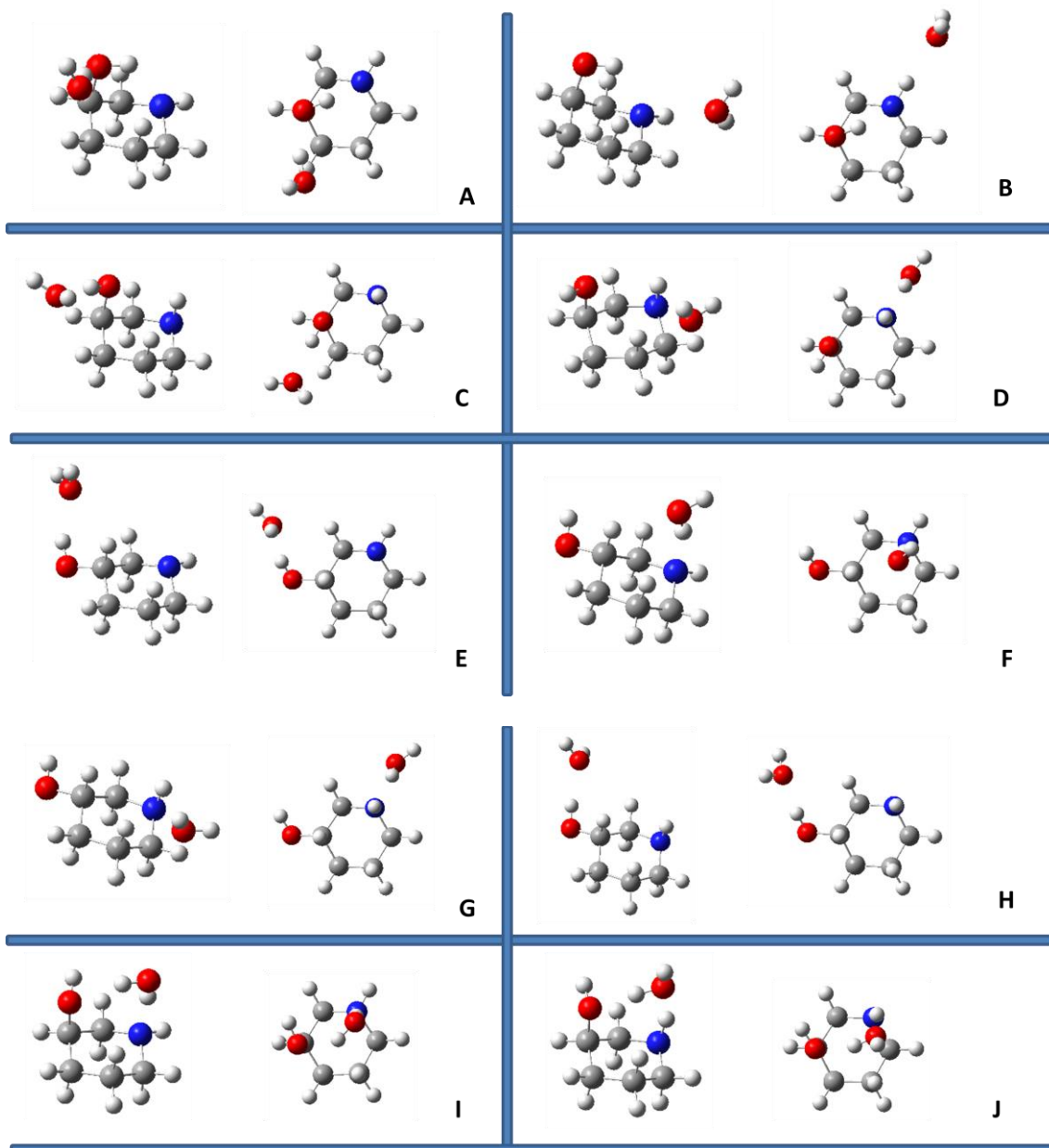
<sup>a</sup> M06-2X/6-311G++(d,p); <sup>b</sup> En Debyes.

Sin embargo, el método SMD utilizado para simular el efecto del disolvente tiene algunas limitaciones importantes, la principal es que no puede tener en cuenta los efectos derivados del establecimiento de puentes de hidrógeno intermoleculares, que pueden conducir a alteraciones importantes en la estabilidad relativa de las especies en disolución. Por ello, decidimos realizar un estudio incluyendo en el cálculo moléculas discretas de disolvente. Generalmente, las moléculas consideradas pueden disponerse e interactuar de distintas formas con una molécula dada, esto suele implicar utilizar métodos estadísticos para localizar

### 1.3.1 Análisis de la molécula de piperidin-3-ol.

todos los posibles mínimos. Sin embargo, este estudio está fuera del alcance que se persigue en esta Tesis Doctoral. Por consiguiente, lo que hemos hecho ha sido situar las moléculas próximas a los puntos más interesantes (OH y NH) y dejar que el cálculo minimice y optimice las asociaciones formadas. Posteriormente, estudiamos el efecto del disolvente sometiendo a estas asociaciones a un cálculo con el método SMD.

Empezamos introduciendo una molécula, que obviamente interaccionaría con el hidroxilo o con el grupo NH. Los mínimos encontrados se recogen en la Figura 1.63.



**Figura 1.63.** Mínimos encontrados en las especies monohidratadas del piperidin-3-ol [M06-2X/6-311G++(d,p)].

### 1.3.1 Análisis de la molécula de piperidin-3-ol.

En la Tabla 1.8 se muestran las energías relativas a las especies monohidratadas. En fase gaseosa la más estable es la que mantiene una disposición axial del hidroxilo con posibilidad de formar un puente de hidrógeno con el átomo de nitrógeno. Sin embargo, en presencia de un disolvente polar, agua, las especies más estables son **D** y **G**, que mantienen al grupo NH axial. La posibilidad de formar un puente de hidrógeno intramolecular ha desaparecido. Ya vimos que estos puentes de hidrógeno, en caso de existir, deben de ser muy débiles y como su naturaleza es fundamentalmente electrostática, la presencia de un medio con constante dieléctrica alta ( $\epsilon_{\text{H}_2\text{O}} = 80$ ) lo puede anular por completo.

**Tabla 1.8.** Energías relativas de los monohidratos del piperidin-3-ol.<sup>a</sup>

Monohidratos	$\Delta G^\circ$ <sup>b</sup>	$\Delta G^\circ$ <sup>c</sup>
A	0,0	1,39
B	4,40	4,77
C	4,11	1,69
D	1,32	0,19
E	4,45	2,02
F	1,28	0,70
G	2,91	0,0
H	4,80	1,27
I	0,93	0,37
J	2,18	1,00

<sup>a</sup> M06-2X/6-311G++(d,p), en kcal/mol; <sup>b</sup> En fase gaseosa; <sup>c</sup> En agua (método SMD).

El siguiente paso consistió en introducir una segunda molécula de agua en cada una de las especies monohidratada anteriores. Las estructuras de los mínimos encontrados se recogen en la Figura 1.64 y sus estabilidades relativas en la Tabla 1.9.

En la especie más estable en el vacío (**Iw2**) los dos hidrógenos de una molécula de agua establecen puentes de hidrógeno con los átomos de oxígeno y de nitrógeno, haciendo que el hidroxilo se disponga axial mientras el NH se sitúe ecuatorialmente. En presencia de agua como disolvente cambian las estabilidades relativas. En el dihidrato más estable (**EF**) se establece un puente similar, pero ahora son las dos moléculas de agua los que lo forman, permitiendo que el grupo hidroxílico se disponga ecuatorialmente.

Finalmente, introducimos una tercera molécula de agua y encontramos los mínimos recogidos en la Figura 1.65 y sus estabilidades relativas en la Tabla 1.10.



1.3.1 Análisis de la molécula de piperidin-3-ol.

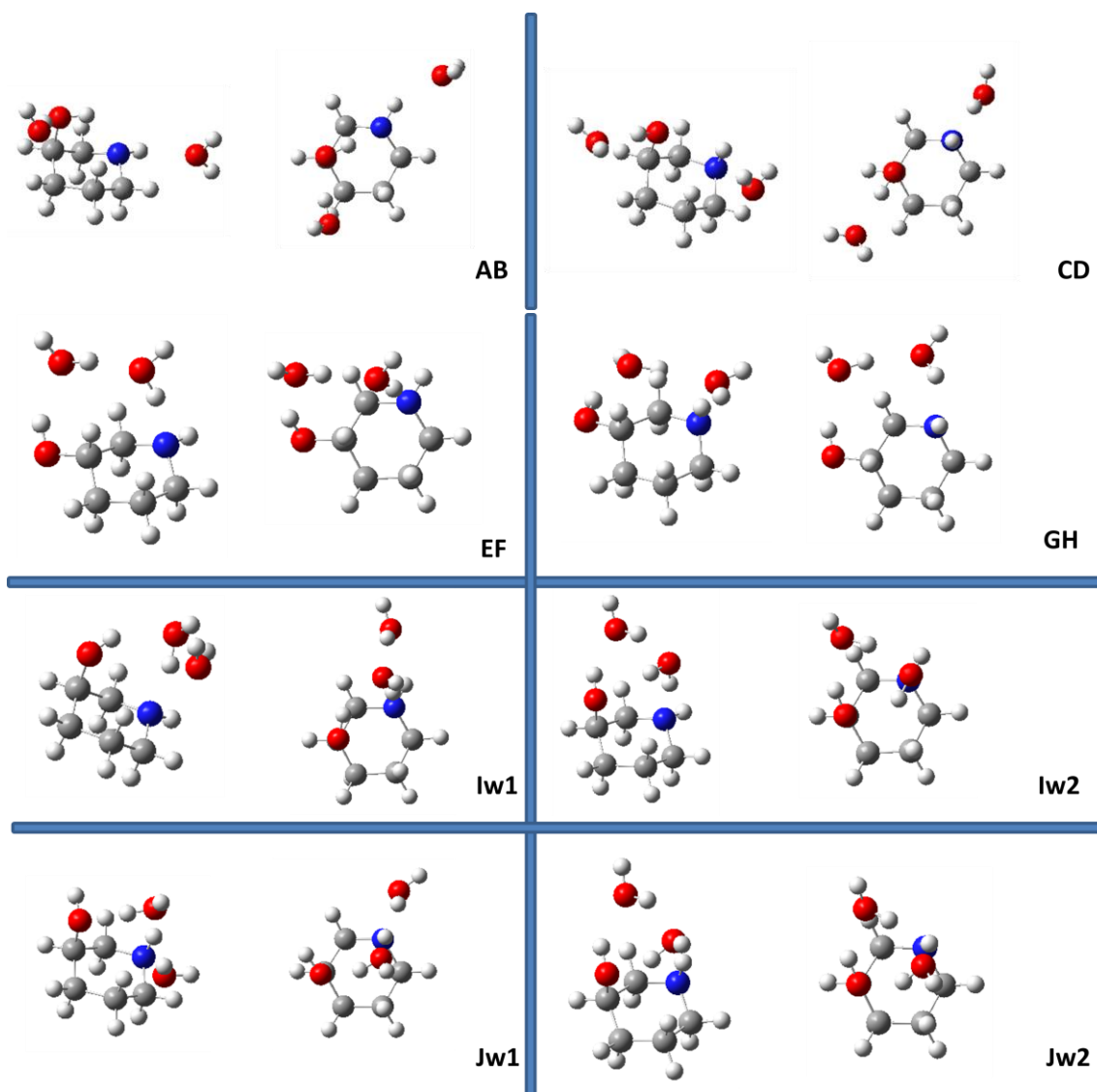


Figura 1.64. Mínimos encontrados en las especies dihidratadas del piperidin-3-ol [M06-2X/6-311G++(d,p)].

Tabla 1.9. Energías relativas de los dihidratos del piperidin-3-o.<sup>a</sup>

Dihidratos	$\Delta G^{\circ b}$	$\Delta G^{\circ c}$
AB	10,32	5,12
CD	8,99	2,31
EF	1,09	<b>0,0</b>
GH	6,95	4,45
lw1	3,15	4,56
lw2	<b>0,0</b>	1,58
Jw1	6,99	2,06
Jw2	3,77	1,99

<sup>a</sup> M06-2X/6-311G++(d,p), en kcal/mol; <sup>b</sup> En fase gaseosa; <sup>c</sup> En agua (método SMD).



### 1.3.1 Análisis de la molécula de piperidin-3-ol.

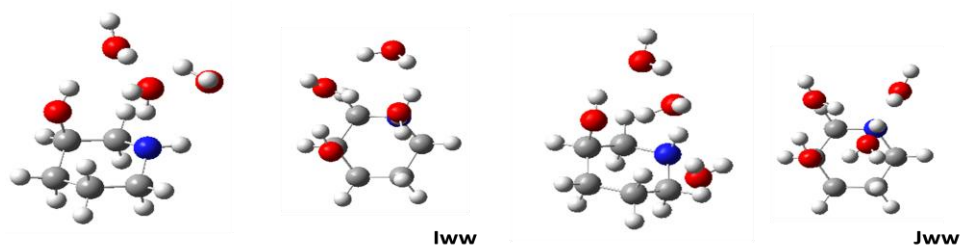


Figura 1.65. Mínimos de energía de los trihidratos del piperidin-3-ol.

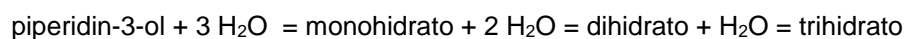
En este caso, la estructura más estable es la misma en ambos disolventes, aunque la diferencia de estabilidad casi desaparece. En **lww** las tres moléculas de agua se enlazan un puente entre los átomos de oxígeno y de nitrógeno.

Tabla 1.10. Energías relativas de los trihidratos del piperidin-3-ol.<sup>a</sup>

Trihidratos	$\Delta G^\circ$ <sup>b</sup>	$\Delta G^\circ$ <sup>c</sup>
<b>lww</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>
<b>Jww</b>	4,12	0,41

<sup>a</sup> M06-2X/6-311G++(d,p), en kcal/mol; <sup>b</sup> En fase gaseosa; <sup>c</sup> En agua (método SMD).

Sin embargo, no podemos comparar directamente las energías de las especies mono, di y trihidratadas con el piperidin sin hidratar. Para poder compararlos entre sí, es necesario considerar moléculas de agua adicionales, tres para el piperidin-3-ol, dos para los monohidratos y una para los dihidratos. Las reacciones a comparar serían las siguientes:



Por tanto, las estabildades relativas se obtendrán con las ecuaciones:

$$\Delta\Delta G^\circ = \Delta G^\circ_{\text{piper.}} + 3 \Delta G^\circ_{\text{H}_2\text{O}} - \Delta G^\circ_{\text{trihidr.}}$$

$$\Delta\Delta G^\circ = \Delta G^\circ_{\text{monohidr.}} + 2 \Delta G^\circ_{\text{H}_2\text{O}} - \Delta G^\circ_{\text{trihidr.}}$$

$$\Delta\Delta G^\circ = \Delta G^\circ_{\text{dihidr.}} + \Delta G^\circ_{\text{H}_2\text{O}} - \Delta G^\circ_{\text{trihidr.}}$$

En la Tabla 1.11 se recogen los valores resultantes.

Los valores de la tabla ponen de manifiesta la estabilización de las estructuras al adicionar sucesivamente las moléculas de agua que se unen al piperidin-3-ol, aproximadamente 10 kcal/mol por molécula de agua enlazada; por tanto, las especies más estables son las trihidratadas.

1.3.1 Análisis de la molécula de piperidín-3-ol.

Tabla 1.11. Estabilidades relativas del piperidín-3-ol y sus mono, di y trihidratos.<sup>a,b</sup>

Estructura hidratada	$\Delta G^\circ$ <sup>c</sup>	$\Delta G^\circ$ <sup>d</sup>	$\Delta\Delta G^\circ$
Piperidín-3-ol 1m1	-556,3350808	-349.105,55	35,48
Piperidín-3-ol 1m2	-556,3329973	-349.104,24	36,78
Piperidín-3-ol 1m3	-556,3346223	-349.105,26	35,76
Piperidín-3-ol 2m1	-556,3385996	-349.107,76	33,27
Piperidín-3-ol 2m3	-556,3308784	-349.102,91	38,11
Piperidín-3-ol 3m1	-556,3336916	-349.104,68	36,35
Piperidín-3-ol 3m2	-556,3334985	-349.104,56	36,47
Piperidín-3-ol 3m3	-556,3337322	-349.104,70	36,32
Piperidín-3-ol 4m1	-556,3345942	-349.105,24	35,78
Piperidín-3-ol 4m2	-556,3344724	-349.105,17	35,86
Piperidín-3-ol 4m3	-556,3346344	-349.105,27	35,76
A	-556,3522511	-349.116,32	24,70
B	-556,345233	-349.111,92	29,10
C	-556,3457051	-349.112,22	28,81
D	-556,3501408	-349.115,00	26,03
E	-556,345154	-349.111,87	29,15
F	-556,3502068	-349.115,04	25,98
G	-556,3476061	-349.113,41	27,62
H	-556,3445989	-349.111,52	29,50
I	-556,3507698	-349.115,39	25,63
J	-556,3487788	-349.114,14	26,88
AB	-556,3592	-349.120,68	20,34
CD	-556,3613269	-349.122,02	19,01
EF	-556,3739103	-349.129,91	11,11
GH	-556,3645753	-349.124,06	16,97
lw1	-556,3706359	-349.127,86	13,16
lw2	-556,3756489	-349.131,01	10,02
Jw1	-556,364508	-349.124,01	17,01
Jw2	-556,3696347	-349.127,23	13,80
lww	-556,3916147	-349.141,02	0,0
Jww	-556,385054	-349.136,91	4,12

<sup>a</sup> M06-2X/6-311G++(d,p), en kcal/mol; <sup>b</sup> En agua (método SMD); <sup>c</sup> En Hartrees; <sup>d</sup> En kcal/mol.

### 1.3.2. Análisis conformacional de *N*-acetilpiperidin-3-ol.

Lo más interesante del estudio conformacional realizado al *N*-acetilpiperidin-3-ol (lo identificaremos como **M**) es la determinación de las estabildades relativas de los diastereoisómeros *s-cis* y *s-trans*, consecuencia de la rotación restringida del grupo acetamido, y de la barrera a la rotación de dicho enlace.

En las Figuras 1.66 y 1.67 se recogen las estructuras optimizadas de los máximos y mínimos encontrados en la superficie de energía potencial de la rotación.

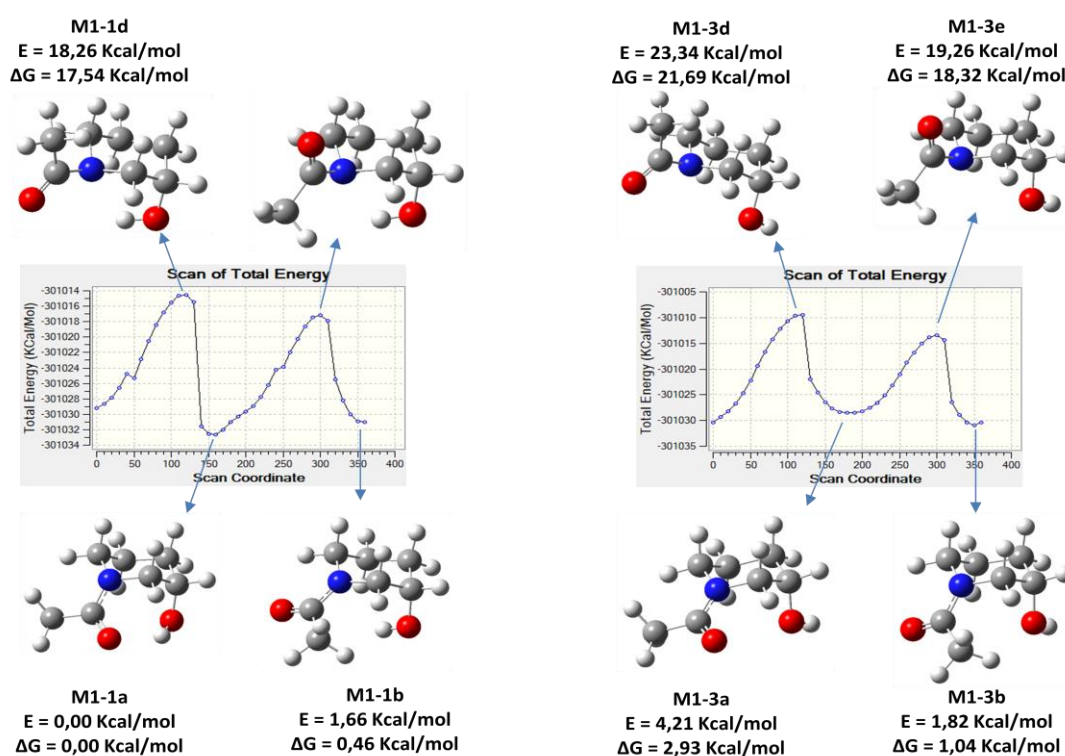


Figura 1.66. Diagrama rotacional del enlace de amida con el hidroxilo axial [M06-2X/6-311G++(d,p)].

En la Tabla 1.12 se recogen las estabildades relativas calculadas para los máximos y mínimos del diagrama rotacional del enlace de amida.

El confórmero más estable es el **M1-1a**, que tiene la posibilidad de formar un enlace de hidrógeno entre el hidroxilo y el oxígeno carbonílico del enlace de amida. Este enlace forma un ciclo de siete miembros, por lo que debe de ser débil.

### 1.3.2. Análisis conformacional de N-acetilpiperidin-3-ol.

A partir de los valores de la Tabla 1.12 puede observarse que los rotámeros del enlace de amida tienen, en general, estabilidades muy parecidas; lo que está de acuerdo con las proporciones similares observadas para ambos en los espectros de RMN. Estos resultados se mantienen cuando se considera el efecto del disolvente (Tabla 1.13).

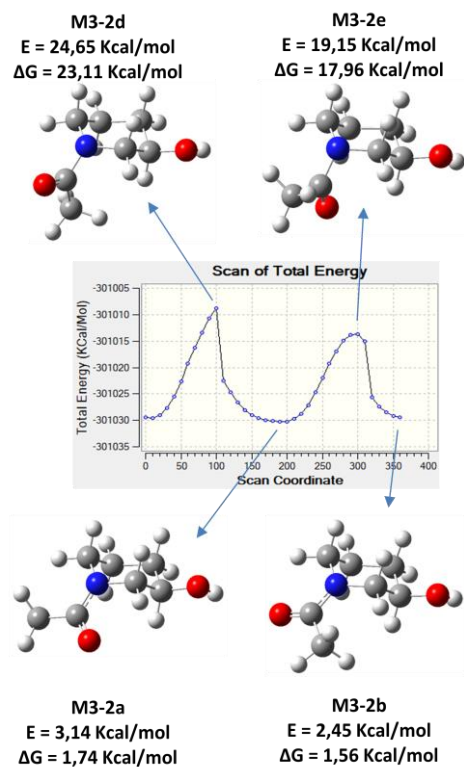


Figura 1.67. Diagrama rotacional del enlace de amida con el hidroxilo ecuatorial [M06-2X/6-311G++(d,p)].

Tabla 1.12. Estabilidades relativas máximos y mínimos del diagrama rotacional del enlace de amida.<sup>a,b</sup>

	Disposición OH	Ángulo HOCH	$\mu$	$\Delta G^\circ$
M1-1a	ax	95,16	3,9768	0,00
M1-1b	ax	180,67	3,4788	0,46
M1-3a	ax	300,06	5,3062	2,93
M1-3b	ax	285,50	4,8242	1,04
M3-2a	eq	60,32	4,9672	1,74
M3-2b	eq	68,12	3,3828	1,56
M1-1d	ax	156,78	4,5738	17,54
M1-1e	ax	159,10	1,3591	15,05
M1-3d	ax	296,93	5,0786	21,69
M1-3e	ax	298,31	2,6298	18,32
M3-2d	eq	66,19	4,8585	23,11
M3-2e	eq	60,19	1,4258	17,96

<sup>a</sup> M06-2X/6-311G++(d,p), en fase gaseosa; <sup>b</sup> En kcal/mol.

### 1.3.2. Análisis conformacional de N-acetilpiperidin-3-ol.

**Tabla 1.13.** Estabilidades relativas máximos y mínimos del diagrama rotacional del enlace de amida en distintos disolventes.<sup>a,b</sup>

		Benceno	Cloroformo	DMSO	Agua
Conform.	Ángulo HOCH	$\Delta G^\circ$	$\Delta G^\circ$	$\Delta G^\circ$	$\Delta G^\circ$
M1-1a	97,935	0,00	0,00	0,46	0,14
M1-1b	172,608	0,00	0,06	0,00	0,04
M1-3a	295,699	1,71	1,40	1,15	0,45
M1-3b	286,327	0,50	0,21	0,41	0,13
M3-2a	63,415	0,73	0,32	0,16	0,51
M3-2b	67,476	0,69	0,62	0,58	0,00
M1-1d	157,979	16,79	17,18	16,46	18,08
M1-1e	159,702	14,80	15,66	15,55	17,71
M1-3d	295,179	20,13	20,23	18,44	18,47
M1-3e	297,745	17,78	17,73	17,59	18,03
M3-2d	66,179	22,09	21,87	20,95	21,61
M3-2e	62,028	18,04	18,41	18,84	19,39

<sup>a</sup> M06-2X/6-311G++(d,p); <sup>b</sup> En kcal/mol.

Tanto en la Tabla 1.12 como en la 1.13 se han listado las estabilidades relativas de los máximos encontrados en la rotación de la agrupación de amida. Estos máximos son los estados de transición en dichos giros, ya que muestran una y sólo una frecuencia imaginaria. Por tanto, la diferencia de energía con los mínimos contiguos define la energía de activación o barrera energética a la rotación. Los valores en fase gaseosa son superiores a las 15 kcal/mol y pueden llegar hasta 23 kcal/mol. En disolución el intervalo es parecido.

Estos elevados valores de la barrera a la rotación significan que la interconversión a temperatura ambiente entre los conformeros *s-cis* y *s-trans* es lenta a temperatura ambiente y justifica que ambos puedan observarse de forma independiente en los espectros de RMN.

### 1.3.3 Análisis del morfolin-2-ol.

La siguiente molécula que se ha estudiado, es el morfolin-2-ol. Esta molécula es similar a la de piperidin-3-ol con la diferencia de que tiene un oxígeno adyacente al carbono que contiene el grupo alcohol. A priori los resultados deberían ser similares al análisis anterior, si bien es de esperar que haya algunas diferencias debido a las posibles interacciones estereoelectrónicas que pudieran surgir entre los dos oxígenos de la molécula; bien sean interacciones estabilizantes, debidas a efectos anoméricos y/o exoanoméricos, o bien interacciones desestabilizantes, por repulsiones entre pares de electrones libres.

El análisis se ha realizado siguiendo la misma sistemática que la utilizada para el piperidin-3-ol; por ello, ahora realizaremos una descripción abreviada del mismo.

### 1.3.3. Análisis del morfolin-2-ol.

También aquí partimos de un set inicial de conformaciones: **9-12** (Fig. 1.68). Realizamos las optimizaciones pertinentes y luego el análisis rotacional del hidroxilo partiendo de dichas estructuras optimizadas. Omitiremos la tabla de energías de la primera optimización debido a su redundancia con la tabla final de resultados.

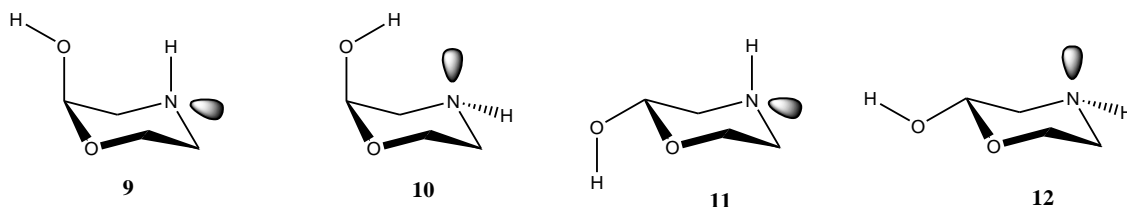


Figura 4.2.1

De nuevo, hemos estudiado a **11** y **12**, en lugar de los confórmers de silla invertida de **9** y **10**, ya que la inversión del anillo de **9** produce **13**, enantiómero de **12**, y la inversión del anillo de **10** produce **14**, el enantiómero de **11** (Figura 1.69).

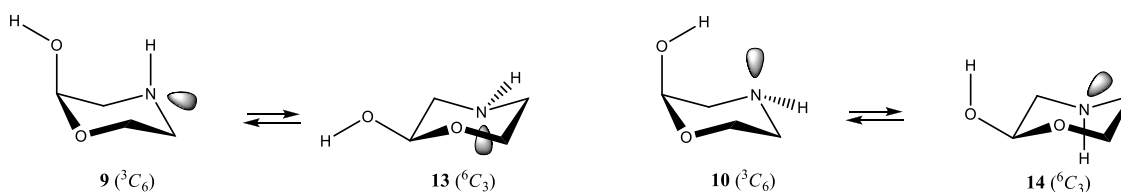
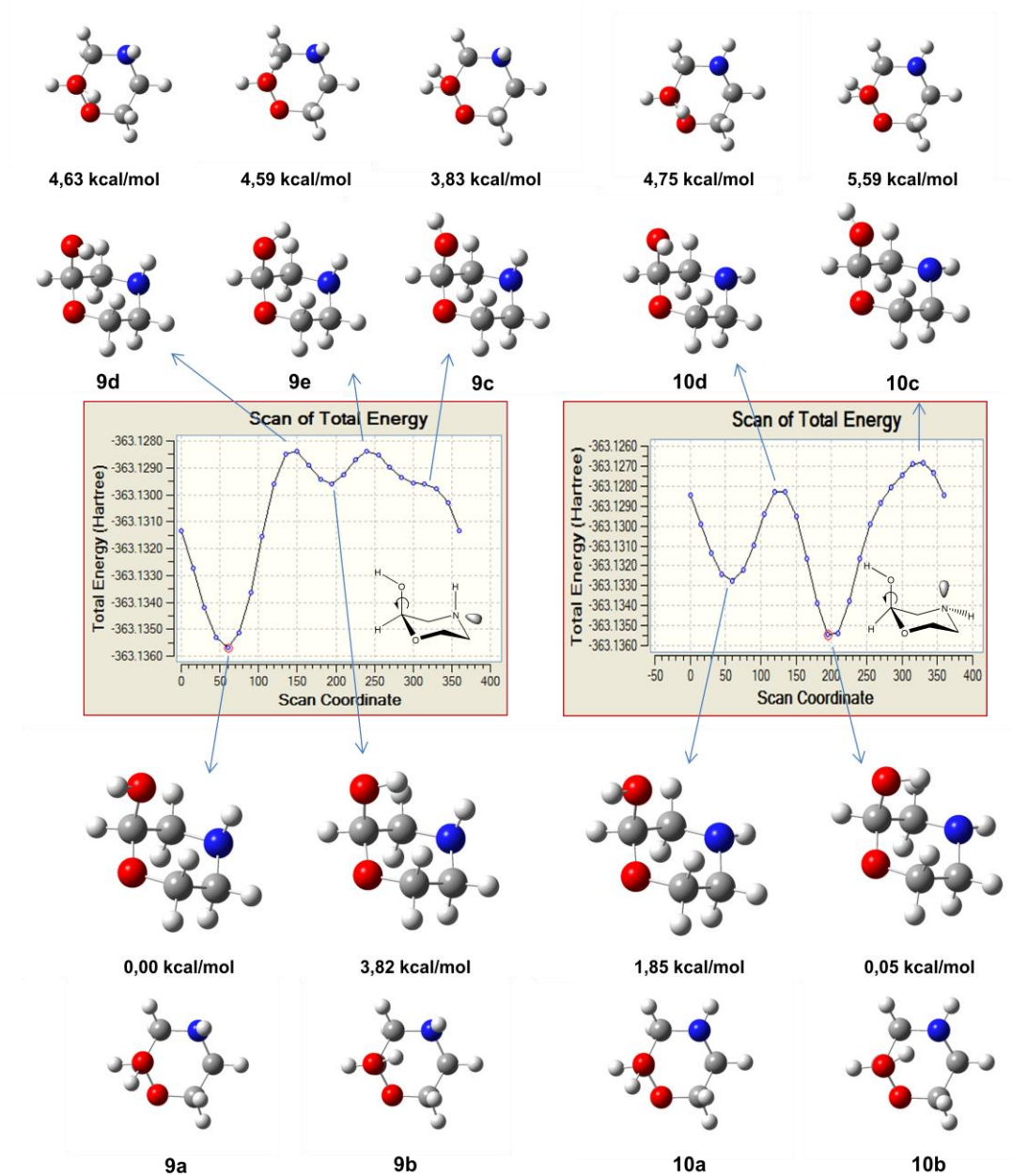


Figura 1.69

Los resultados del análisis rotacional del grupo hidroxilo (ángulo diedro H-C-O-H) en las estructuras comentadas (vistas en perspectiva y en alzado) se presentan en las figuras 1.70 y 1.71 y en la tabla 1.14. Al igual que en diagramas anteriores, se representa la energía en Hartrees frente al ángulo de rotación (desde 0° hasta 360°, en incrementos de 15°).

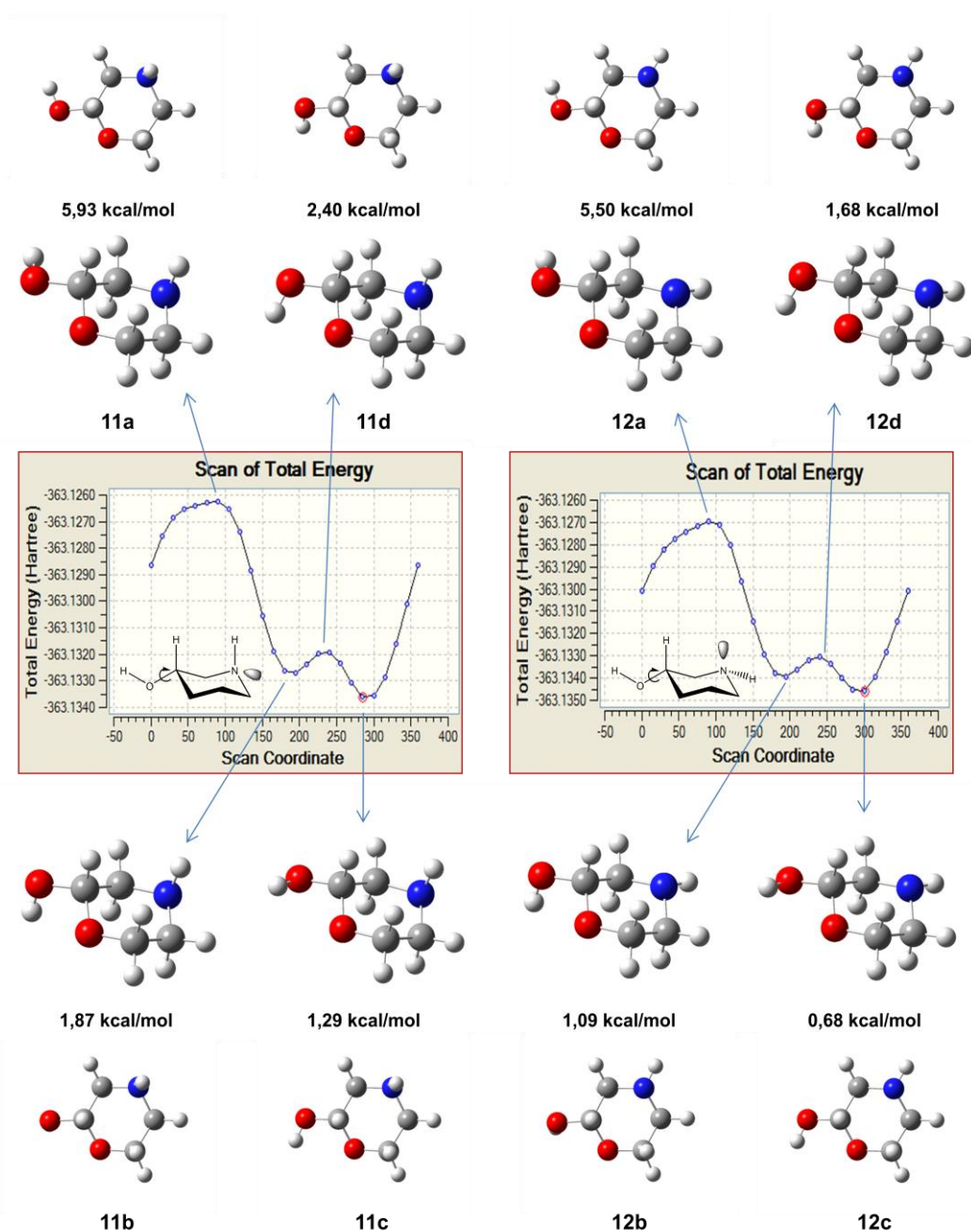
### 1.3.3. Análisis del morfolin-2-ol.



**Figura 1.70.** Diagramas rotacionales del morfolin-2-ol con el grupo OH axial y el hidrógeno del NH axial (9) y ecuatorial (10). Se representa Energía (en Hartree) versus ángulo diedro H-C-O-H.



### 1.3.3. Análisis del morfolin-2-ol.



**Figura 1.71.** Diagramas rotacionales del morfolin-2-ol con el grupo OH ecuatorial y el hidrógeno del NH axial (11) y ecuatorial (12). Se representa Energía (en Hartree) versus ángulo diedro H-C-O-H.

Los valores de la tabla 1.14 son la resultante de un balance de efectos estéricos, estereoelectrónicos, repulsión de pares de electrones y puentes de hidrógeno, así como del efecto que ejerce el disolvente.



### 1.3.3. Análisis del morfolin-2-ol.

**Tabla 1.14.** Energías relativas obtenidas en las optimizaciones de los mínimos encontrados en el análisis rotacional.<sup>a,b</sup>

	Fase gaseosa	Agua	DMSO	D (O-H) <sup>c</sup>
<b>9a</b>	<b>0,00</b>	0,07	0,04	0,9639
<b>9b</b>	3,82	0,98	0,99	0,9636
<b>10a</b>	1,85	0,88	0,87	0,9639
<b>10b</b>	0,05	0,93	0,90	0,9682
<b>11b</b>	1,87	0,11	0,11	0,9652
<b>11c</b>	1,29	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>	0,9645
<b>12b</b>	1,09	0,46	0,44	0,9651
<b>12c</b>	0,68	0,36	0,34	0,9639

<sup>a</sup> B3LYP/6-311+G\*\*; <sup>b</sup> En kcal/mol; <sup>c</sup> En angstrom (Å).

Se aprecian diversas diferencias con respecto a los resultados encontrados para la 3-hidroxipiperidina. En todos los casos al realizar el análisis conformacional sólo se encontraron dos mínimos. En el caso de **9** y **10**, que tienen el hidroxilo axial, los mínimos aparecen en el perfil conformacional a ángulos de torsión de  $\sim 60^\circ$  y  $\sim 190^\circ$  y en lugar de un mínimo a  $\sim 310^\circ$  encontramos un máximo. Para **11** y **12**, con el hidroxilo ecuatorial, los mínimos aparecen a ángulos de  $\sim 180^\circ$  y  $\sim 300^\circ$ , mientras que ahora se encuentra un máximo a  $\sim 60^\circ$ .

La aparición de estos máximos **9-12** es un fenómeno ya conocido y puesto de manifiesto en cálculos anteriores sobre el efecto anomérico. Así, Wolfe y col., en un estudio computacional sobre el comportamiento conformacional del fluorometanol, encuentran que cuando el átomo de flúor está en una disposición antiperiplana con respecto al grupo hidroxílico, en lugar de un mínimo (como correspondería a una disposición alternada) encuentran un máximo, superior en energía a los máximos correspondientes a las conformaciones eclipsadas. Según los autores de este trabajo el resultado es consecuencia de la disposición adoptada por el enlace carbono-flúor, que bisecta a los orbitales difusos de los pares de electrones libres del átomo de oxígeno (Fig. 1.72).<sup>81</sup> Trabajos posteriores de Roohi y col. confirmaron este resultado en el fluorometanol<sup>82</sup> y en su tioanálogo, el fluorometanotiol.<sup>83</sup>

### 1.3.3. Análisis del morfolin-2-ol.

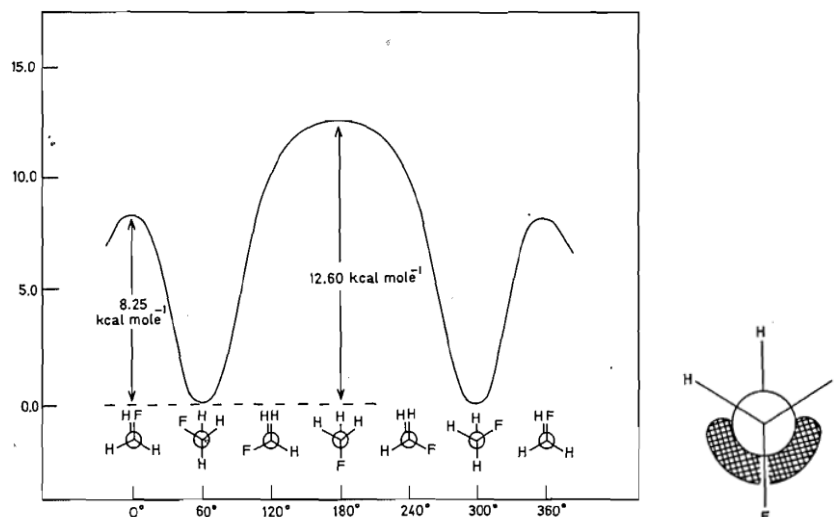


Figura 1.72. Diagrama rotacional del fluorometanol y pares de electrones difusos del átomo de oxígeno.

En los máximos **9c**, **10c**, **11a** y **12a** tiene lugar una situación similar, ya que el enlace polar endocíclico C2-O bissecta a los pares de electrones del oxígeno hidroxílico. En la Fig. 1.73 se recogen las conformaciones de **9c**, **10c**, **14a** y **13a** (los dos últimos enantiómeros de **11a** y **12a**, respectivamente) y algunas de sus interacciones estereoelectrónicas: efectos anoméricos e interacciones repulsivas entre los pares de electrones de los átomos de oxígeno.

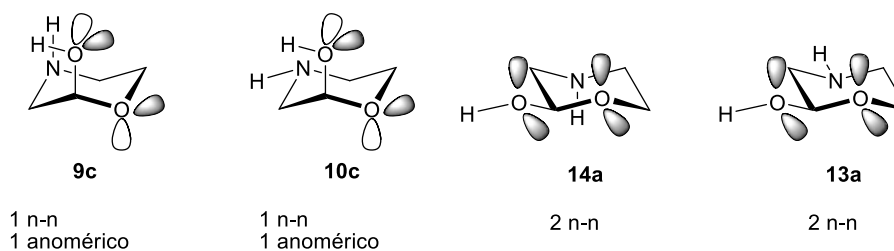


Figura 1.73. Interacciones estereoelectrónicas en las conformaciones de **9c**, **10c**, **14a** y **13a**.

El análisis NBO (tabla 1.15, Fig. 1.74) muestra que las interacciones perturbacionales de segundo orden más intensas ( $>11$  kcal/mol) son debidas al efecto anomérico (entrada 3) y al exoanomérico (entrada 11). Le siguen las interacciones de pares de electrones libres de los átomos de oxígeno o de nitrógeno con orbitales sigma antienlazantes antiperiplanos,  $n_D \rightarrow \sigma^*_X$ - $\gamma_{app}$  ( $<7,5$  kcal/mol).

### 1.3.3. Análisis del morfolin-2-ol.

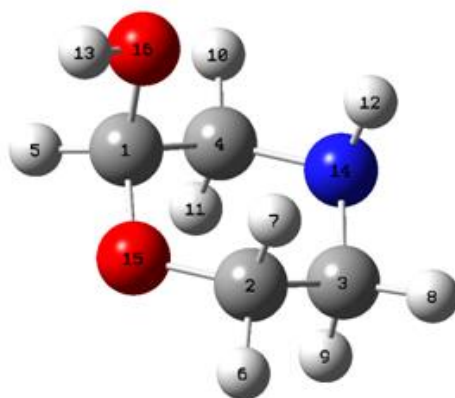


Figura 1.74. Numeración de los átomos de **9** y **10** para la identificación de las interacciones NBO.

Tabla 1.15. Energías perturbacionales de segundo orden (cálculo NBO de energías de estabilización) para **9a**, **9b**, **10a** y **10b** (kcal/mol).<sup>a</sup>

Entrada	Donor i	Aceptor j ( $\sigma^*$ )	$n_D \rightarrow \sigma^*_{X-Y}$	9a	9b	10a	10b
1	LP(1) O15	C1-C4	$n_O \rightarrow \sigma^*_{C-Capp}$	2,13	2,11	2,20	1,75
2	LP(1) O15	C2-C3	$n_O \rightarrow \sigma^*_{C-Capp}$	1,67	1,85	1,46	1,91
3	LP(2) O15	C1-O16	$n_O \rightarrow \sigma^*_{C-O}$	13,52	13,15	13,42	11,67
4	LP(2) O15	C1-C4	$n_O \rightarrow \sigma^*_{C-C}$	3,64	3,33	3,69	3,92
5	LP(2) O15	C2-C3	$n_O \rightarrow \sigma^*_{C-C}$	3,54	3,68	3,93	3,84
6	LP(2) O15	C2-H7	$n_O \rightarrow \sigma^*_{C-Hax}$	6,61	7,20	6,24	7,05
7	LP(1) O16	C1-C4	$n_O \rightarrow \sigma^*_{C-C}$	0,89	2,65	0,88	2,75
8	LP(1) O16	C1-H5	$n_O \rightarrow \sigma^*_{C-H}$	1,31	2,40	1,41	1,96
9	LP(2) O16	C1-C4	$n_O \rightarrow \sigma^*_{C-C}$		2,53		1,76
10	LP(2) O16	C1-H5	$n_O \rightarrow \sigma^*_{C-H}$	5,34	0,66	5,33	1,47
11	LP(2) O16	C1-O15	$n_O \rightarrow \sigma^*_{C-O}$	11,45	14,59	12,07	16,05
12	LP(1) N14	C3-H9	$n_N \rightarrow \sigma^*_{C-Hax}$	2,26	2,87	8,04	7,15
13	LP(1) N14	C4-H11	$n_N \rightarrow \sigma^*_{C-Hax}$	2,37	2,88	7,98	7,41
14	LP(1) N14	O16-H13	$n_N \rightarrow \sigma^*_{O-H}$				1,43
15	LP(1) N14	C1-C4	$n_N \rightarrow \sigma^*_{C-C}$	7,24	7,22	1,16	1,62
16	LP(1) N14	C2-C3	$n_N \rightarrow \sigma^*_{C-C}$	6,80	6,76	1,14	1,09

<sup>a</sup> B3LYP/6-311+G\*\*.

El análisis NBO también indica que la interacción responsable del enlace intramolecular por puente de hidrógeno  $N \cdots HO$  en **10b** es de 1,43 kcal/mol; prácticamente idéntica a la encontrada en la conformación **2b** de la 3-hidroxipiperidina, al igual que los parámetros geométricos de dicho enlace, lo que explica su debilidad (Tabla 1.16).

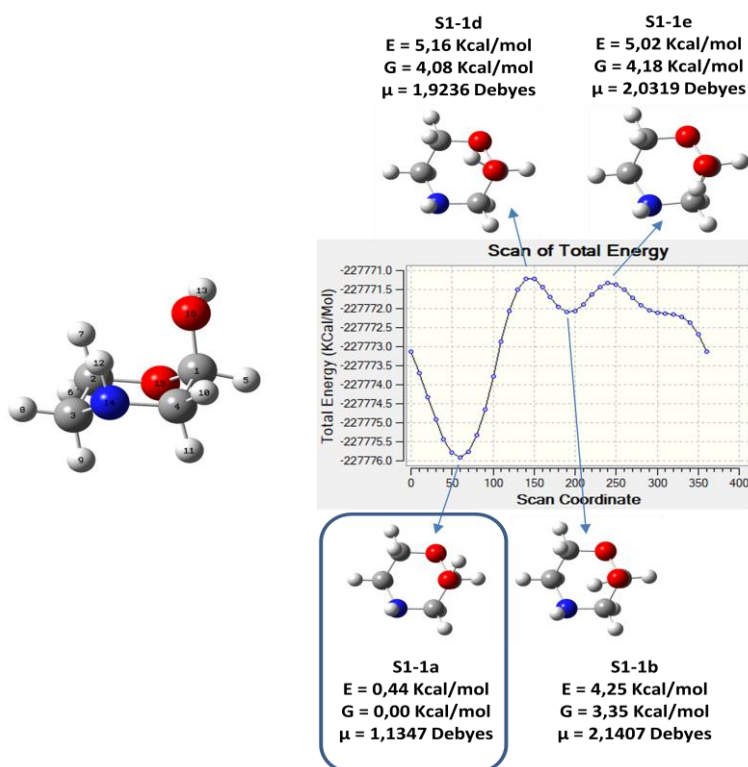
### 1.3.3. Análisis del morfolin-2-ol.

**Tabla 1.16.** Parámetros del enlace de hidrógeno de **10b** (medidas en Å, grado y kcal/mol)<sup>a</sup>.

Comp.	d(O-H)	d(H...N)	d(O...N)	∠(OHN)	E(NBO)
<b>10b</b>	0,968	2,323	2,837	112,5	1,43

<sup>a</sup> B3LYP/6-311+G\*\*

Cuando realizamos el mismo estudio con cálculos utilizando el método M06-2X/6-311G++(d,p), los resultados encontrados fueron prácticamente los mismos (Figuras 1.75, 1.76, 1.77 y 1.78).



**Figura 1.75.** Diagramas rotacionales del giro del hidroxilo axial con NH axial del morfolin-2-ol (M06-2X/6-311G++(d,p)).

1.3.3. Análisis del morfolin-2-ol.

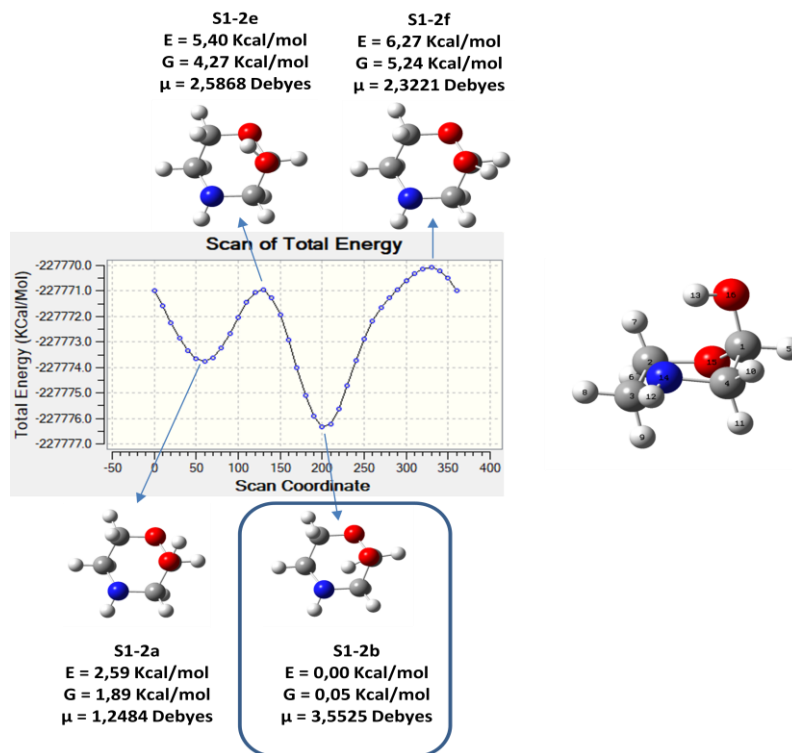
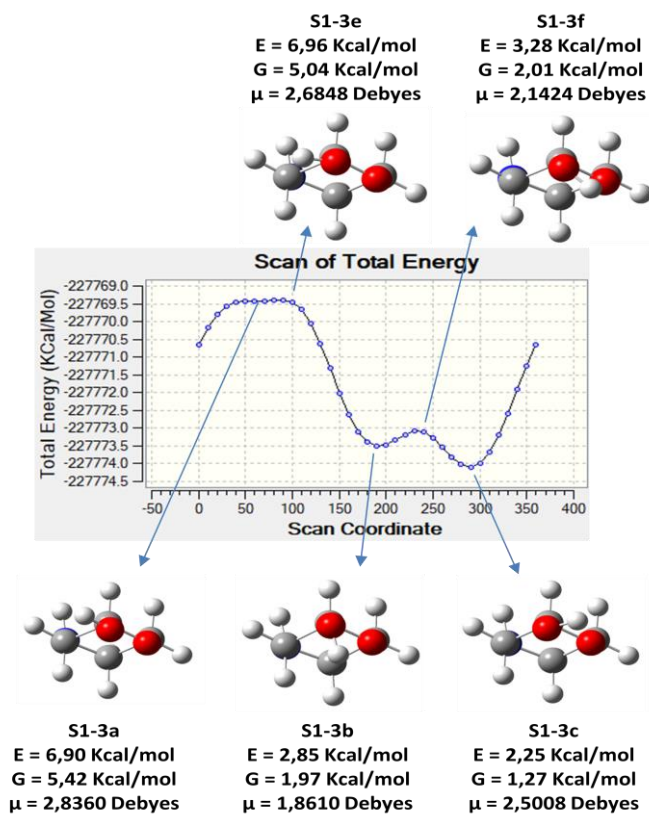
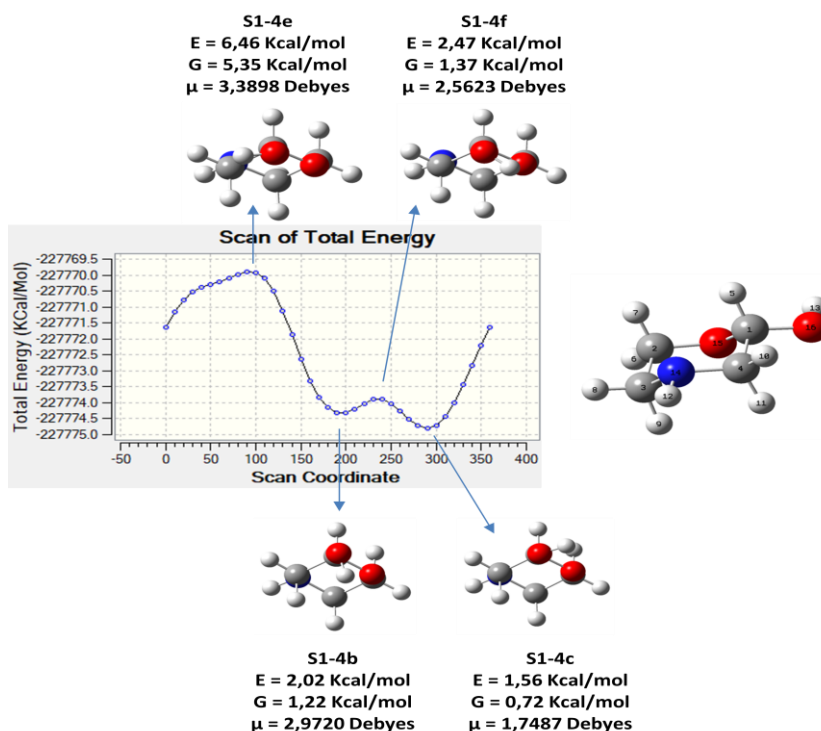


Figura 1.76. Diagrama rotacional del giro del hidroxilo axial con NH ecuatorial del morfolin-2-ol (M06-2X/6-311G++(d,p)).



### 1.3.3. Análisis del morfolin-2-ol.

**Figura 1.77.** Diagrama rotacional del giro del hidroxilo ecuatorial con NH axial del morfolin-2-ol (M06-2X/6-311G++(d,p)).



**Figura 1.78.** Diagrama rotacional del giro del hidroxilo ecuatorial con NH ecuatorial del morfolin-2-ol (M06-2X/6-311G++(d,p)).

En la Tabla 1.17 se recogen los valores de estabilidad relativa en fase gaseosa de los puntos estacionarios (máximos y mínimos) encontrados en las superficies de energía potencial de los diagramas rotacionales.

**Tabla 1.17.** Energías relativas de los máximos y mínimos de los diagramas rotacionales.<sup>a</sup>

	$\Delta E^{\circ b}$	$\Delta S^{\circ c}$	$\Delta H^{\circ b}$	$\Delta G^{\circ b}$
<b>S1-max1d</b>	5,2	0,4	4,1	4,1
<b>S1-max1e</b>	5,0	0,0	4,1	4,2
<b>S1-max2d</b>	5,4	0,4	4,3	4,3
<b>S1-max2f</b>	6,3	0,2	5,2	5,2
<b>S1-max3e</b>	7,0	4,6	6,3	5,0
<b>S1-max3f</b>	3,3	0,6	2,1	2,0
<b>S1-max4e</b>	6,5	0,3	5,3	5,4
<b>S1-max4f</b>	2,5	0,3	1,4	1,4
<b>S1-min1a</b>	0,4	1,3	0,3	0,0
<b>S1-min1b</b>	4,3	1,9	3,8	3,4
<b>S1-min2a</b>	2,6	1,5	2,2	1,9
<b>S1-min2b</b>	0,0	0,2	0,0	0,1
<b>S1-min3a</b>	6,9	3,2	6,3	5,4
<b>S1-min3b</b>	2,9	1,8	2,4	2,0
<b>S1-min3c</b>	2,3	2,0	1,7	1,3

### 1.3.3. Análisis del morfolin-2-ol.

<b>S1-min4b</b>	2,0	1,7	1,6	1,2
<b>S1-min4c</b>	1,6	1,8	1,2	0,7

<sup>a</sup> M06-2X/6-311G++(d,p); <sup>b</sup> En kcal/mol; <sup>c</sup> En cal/(mol.K)

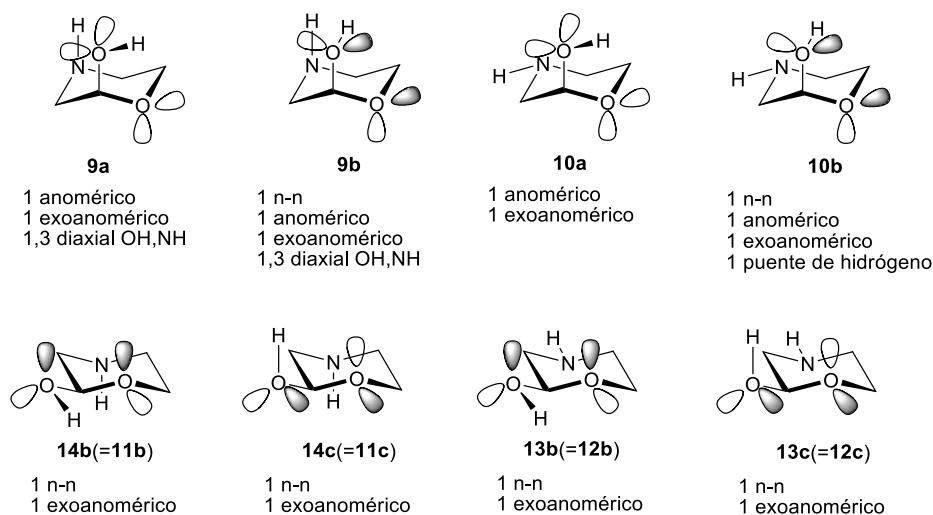
Las interacciones NBO más importantes correspondieron a los efectos anomérico y exoanomérico (entradas 2 y 4) (Tabla 1.18).

**Tabla 1.18.** Energías perturbacionales de segundo orden (NBO).<sup>a,b</sup>

Entrada	Donor i	Aceptor j	$n_D \rightarrow \sigma^*_{X-Y}$	1a	1b	2a	2b	3a	3b	3c	4b	4c
1	LP(1) O15	C1-O16	$n_O \rightarrow \sigma^*_{C-O}$	0,57		0,55	0,86	5,21	5,06	4,97	5,08	4,96
2	LP(2) O15	C1-O16	$n_O \rightarrow \sigma^*_{C-O}$	15,70	15,26	15,66	13,61					
3	LP(1) O16	C1-O15	$n_O \rightarrow \sigma^*_{C-O}$	0,66		0,62		5,36	0,82	0,84	0,95	0,75
4	LP(2) O16	C1-O15	$n_O \rightarrow \sigma^*_{C-O}$	13,53	17,54	14,39	19,32		11,77	12,07	11,08	12,12
5	LP(1) N14	H13-O16	$n_N \rightarrow \sigma^*_{O-H}$				2,15					

<sup>a</sup> M06-2X/6-311G++(d,p); <sup>b</sup> En kcal/mol.

En la Fig. 1.79 se resumen las interacciones más importantes que se establecen en las conformaciones más estables de **9**, **10**, **13** y **14** (los dos últimos enantiómeros de **11a** y **12a**, respectivamente).



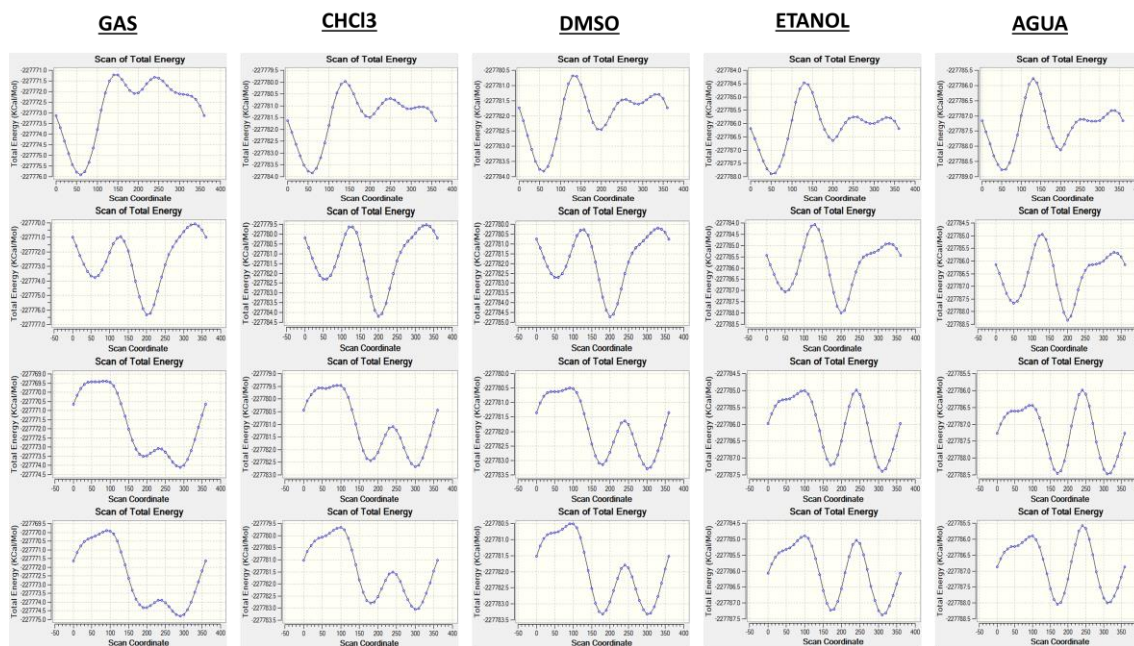
**Figura 1.79.** Interacciones más importantes en las conformaciones estables de **9**, **10**, **13** y **14**.

**Análisis conformacional en presencia de disolventes.** Consultando la tabla 1.14 vemos que en el vacío **9a** es igual de estable que **10b** (el análogo de **2b**), aunque el primero no se puede enlazar intramolecularmente por puente de hidrógeno. Al igual que ocurría con la 3-

### 1.3.3. Análisis del morfolin-2-ol.

hidroxipiperidina, vemos que el efecto de ambos disolventes es prácticamente idéntico, invirtiéndose el orden de estabilidad y, mientras **9a** sigue siendo la conformación más estable junto con **11c**, **10b** se desestabiliza en casi una kcal/mol.

Cuando tuvimos en cuenta en el cálculo M06-2X/6-311G++(d,p) el efecto del disolvente (método SMD), encontramos que las preferencias conformacionales variaban muy poco (Figura 1.80).



**Figura 1.80.** Diagramas rotacionales del giro del hidroxilo en distintos disolventes (M06-2X/6-311G++(d,p)).

De nuevo observamos que las conformaciones en las que el hidroxilo se dispone ecuatorial se hacen, en general, tan estables o más que aquéllas en las que está dispuesto axialmente.

### 1.3.4 Análisis de la 2-metilenamino-2,3,4-tridesoxi-d-fucopiranososa.

Antes de analizar nuestra molécula objetivo, una imina derivada de la D-glucosamina, lo hemos hecho con una versión simplificada: los anómeros  $\alpha$  y  $\beta$  de la 2-metilenamino-2,3,4-tridesoxi-D-fucopiranososa (**15** y **16**, respectivamente). En ella hemos eliminado todos los grupos hidroxilo menos el anomérico, se ha mantenido un grupo metilo ecuatorial sobre C-5 y no se han incluido sustituyentes sobre el carbono del grupo metilenimino. De esta forma los cálculos son más sencillos y se eliminan las interferencias que en la interpretación de los resultados



### 1.3.4 Análisis de la 2-metilenamino-2,3,4-tridesoxi-d-fucopiranosas.

podrían generar tantos grupos activos. La conformación del anillo es una  ${}^4C_1$  como la que presentan las 2-amino-2-desoxialdosas de la serie D.

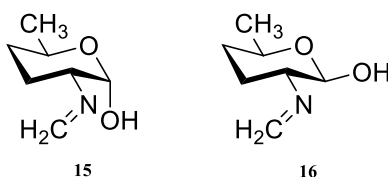


Figura 1.81

Ahora, en el estudio de la 2-metilenamino-2,3,4-tridesoxi-D-fucopiranosas, nos encontramos con un problema nuevo que no teníamos en las dos moléculas estudiadas anteriormente, el grupo metilénamino puede rotar libremente alrededor del enlace C2-N, por lo que conviene conocer como varía la estabilidad de la molécula con la disposición relativa que puede adoptar esta agrupación. Por ello, tras realizar las optimizaciones preliminares de **15** y **16** y partiendo de ellas, procedimos al análisis rotacional del grupo imínico, previo al análisis rotacional del grupo hidroxílico. Los resultados encontrados se recogen en las figuras 1.82, 1.83 y 1.84, así como en la Tabla 1.19.

La rotación del enlace imínico de **15** conduce a tres mínimos relativos a ángulos de  $\sim 0^\circ$ ,  $\sim 120^\circ$  y  $\sim 240^\circ$ , correspondiéndose con las tres conformaciones en las que se eclipsan el grupo  $N=CH_2$  y los otros tres enlaces en los que participa C2. Muy probablemente el motivo de estas preferencias se encuentre en la disposición antiperiplana del par de electrones del nitrógeno con respecto a los otros enlaces de C2. En estas disposiciones geométricas el par de electrones del nitrógeno puede interactuar eficazmente con los orbitales  $\sigma^*$  de los otros enlaces, generando interacciones  $n_N \rightarrow \sigma^*_{C2-\gamma_{app}}$ . Así, en la conformación **15Na**, la más estable de las tres, la interacción  $n_N \rightarrow \sigma^*_{C2-H_{ax}}$  es análoga al efecto Perlin y, según el análisis NBO, tiene un valor de 6,43 kcal/mol. Esta interacción asegura en la conformación **15Na** cierta rigidez conformacional y que el ángulo H-C-N=C sea de  $\sim 0^\circ$ ; además, los efectos estéricos son menores que en las conformaciones con ángulos de  $\sim 120^\circ$ , **15Nb** (interacciones con los dos hidrógenos de C3), y de  $\sim 240^\circ$ , **15Nc** (interacciones con el hidrógeno y el hidroxilo sobre C1).

1.3.4 Análisis de la 2-metilenamino-2,3,4-tridesoxi-d-fucopiranososa.

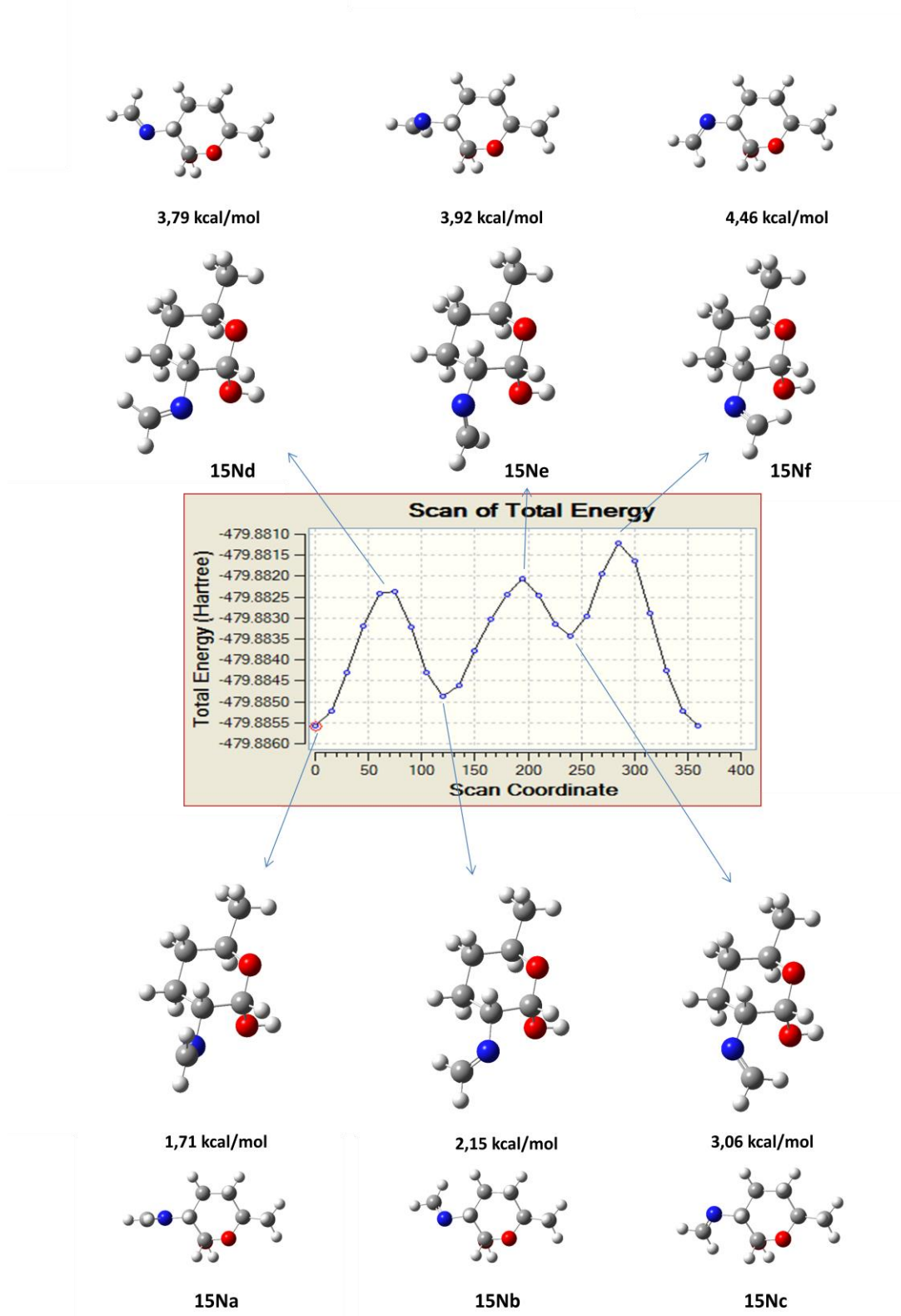
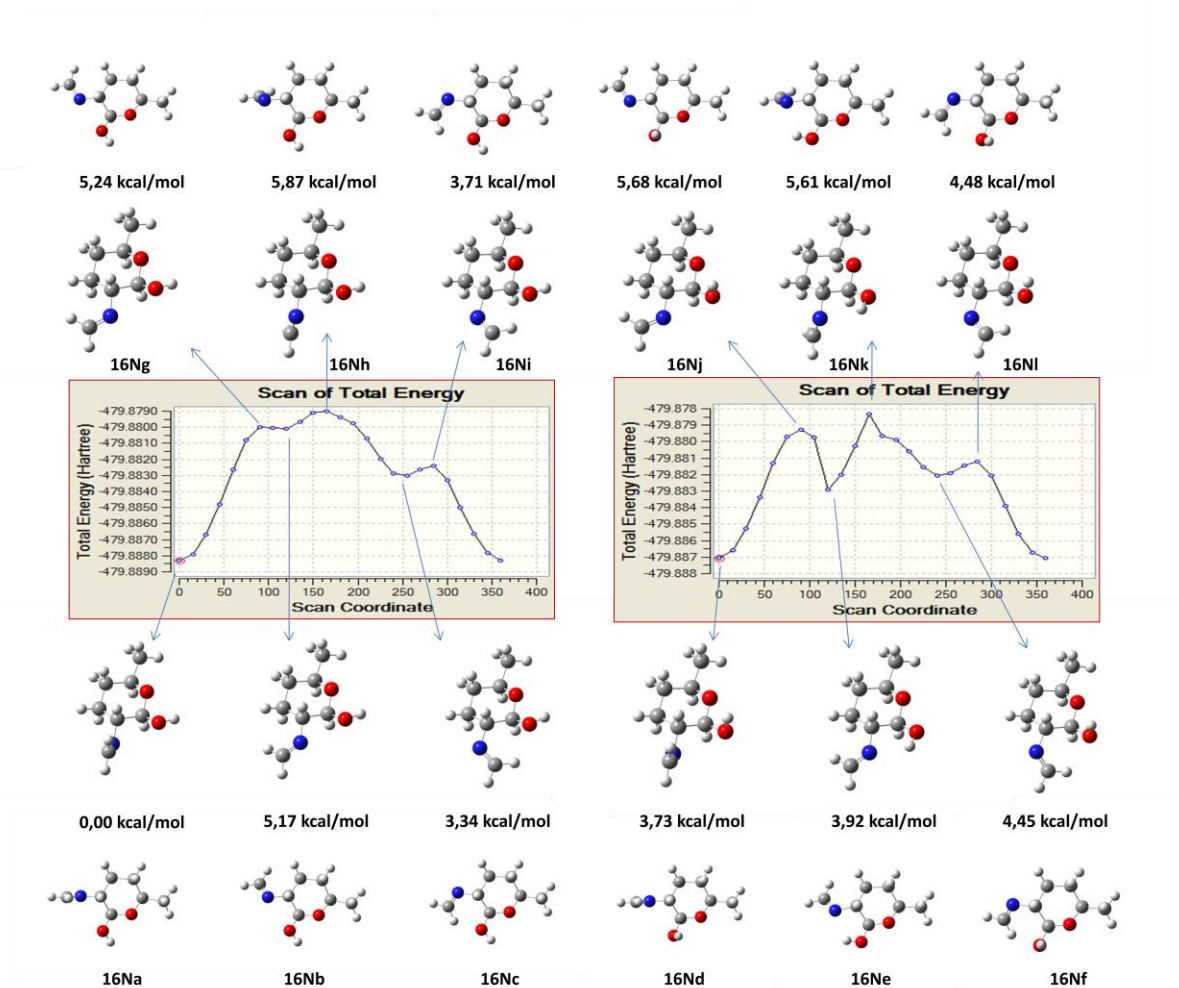


Figura 1.82. Diagrama rotacional del grupo imínico de 15. Se representa Energía (en Hartree) versus ángulo diedro H-C-N=C.

### 1.3.4 Análisis de la 2-metilenamino-2,3,4-tridesoxi-d-fucopiranosas.

La rotación de la agrupación imínica en el anómero  $\beta$ , **16**, condujo también a tres mínimos, a valores del ángulo H-C-N=C similares a los encontrados para **15**: a  $\sim 0^\circ$ , **16Na**, a  $\sim 120^\circ$ , **16Nb**, y a  $\sim 240^\circ$ , **16Nc**. De ellos, el primero es significativamente más estable que los otros dos (Fig. 1.83). A resultados similares se llega si se parte de otras conformaciones iniciales con distinta orientación del hidroxilo (Fig. 1.83, resultados **16Nd**, **16Ne** y **16Nf**)



**Figura 1.83.** Diagrama rotacional del grupo imínico de **16** partiendo de dos diferentes conformaciones del grupo OH. Se representa Energía (en Hartree) versus ángulo diedro H-C-N=C.

**Tabla 1.19.** Energías relativas de los mínimos encontrados en el análisis rotacional de la agrupación imínica (A nivel B3LYP/6-311+G\*\* en fase gas)

Estructura optimizada	15Na	15Nb	15Nc	16Na	16Nb	16Nc	16Nd	16Ne	16Nf
Energía relativa (kcal/mol)	1,71	2,15	3,06	0,00	5,17	3,34	0,78	3,38	3,92

### 1.3.4 Análisis de la 2-metilenamino-2,3,4-tridesoxi-d-fucopiranososa.

Así, hemos podido comprobar que las conformaciones más estables encontradas para **15** y **16** son **15Na**, **16Na** y **16Nd**, en las que la disposición relativa del grupo imínico con respecto al anillo de azúcar coincide con la determinada experimentalmente, en estado sólido y en disolución, para las iminas de la 2-amino-2-desoxialdosas, tanto derivadas de aldehídos aromáticos<sup>84,85</sup> como de cetonas alifáticas<sup>84,86</sup> (ver apartado 1.1). Es decir, el par de electrones del nitrógeno se dispone antiperiplano con respecto al hidrógeno de C2, paralelo por tanto a los hidrógenos axiales del anillo piranósico.

A continuación, partiendo de las estructuras optimizadas de **15** y **16** y con un ángulo H-C-N=C de 0° para fijar la conformación más estable del grupo imínico, procedimos al análisis rotacional del grupo hidroxílico anomérico, partiendo de un ángulo H-C-O-H de 0°, a intervalos de 15°. Los resultados encontrados se recogen en la tabla 1.20 así como en las figuras 1.84 y 1.85.

**Tabla 1.10.** Energías relativas de los mínimos encontrados en el análisis rotacional de la agrupación hidroxílica.<sup>a,b</sup>

	<b>Fase gaseosa</b>	Agua	DMSO	D (O-H) <sup>c</sup>
<b>15Oa</b>	<b>0,00</b>	2,40	2,37	0,9684
<b>15Oc</b>	2,30	1,14	1,16	0,9633
<b>16Oa</b>	0,59	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>	0,9639
<b>16Ob</b>	1,37	0,37	0,08	0,9653
<b>16Oc</b>	2,99	1,20	1,21	0,9636

<sup>a</sup> B3LYP/6-311+G\*\*; <sup>b</sup> En kcal/mol; <sup>c</sup> En angstrom (Å).

También se realizó un análisis NBO de los mínimos encontrados, recogiéndose una selección de las perturbaciones de segundo orden en la Tabla 1.21.

1.3.4 Análisis de la 2-metilenamino-2,3,4-tridesoxi-d-fucopiranososa.

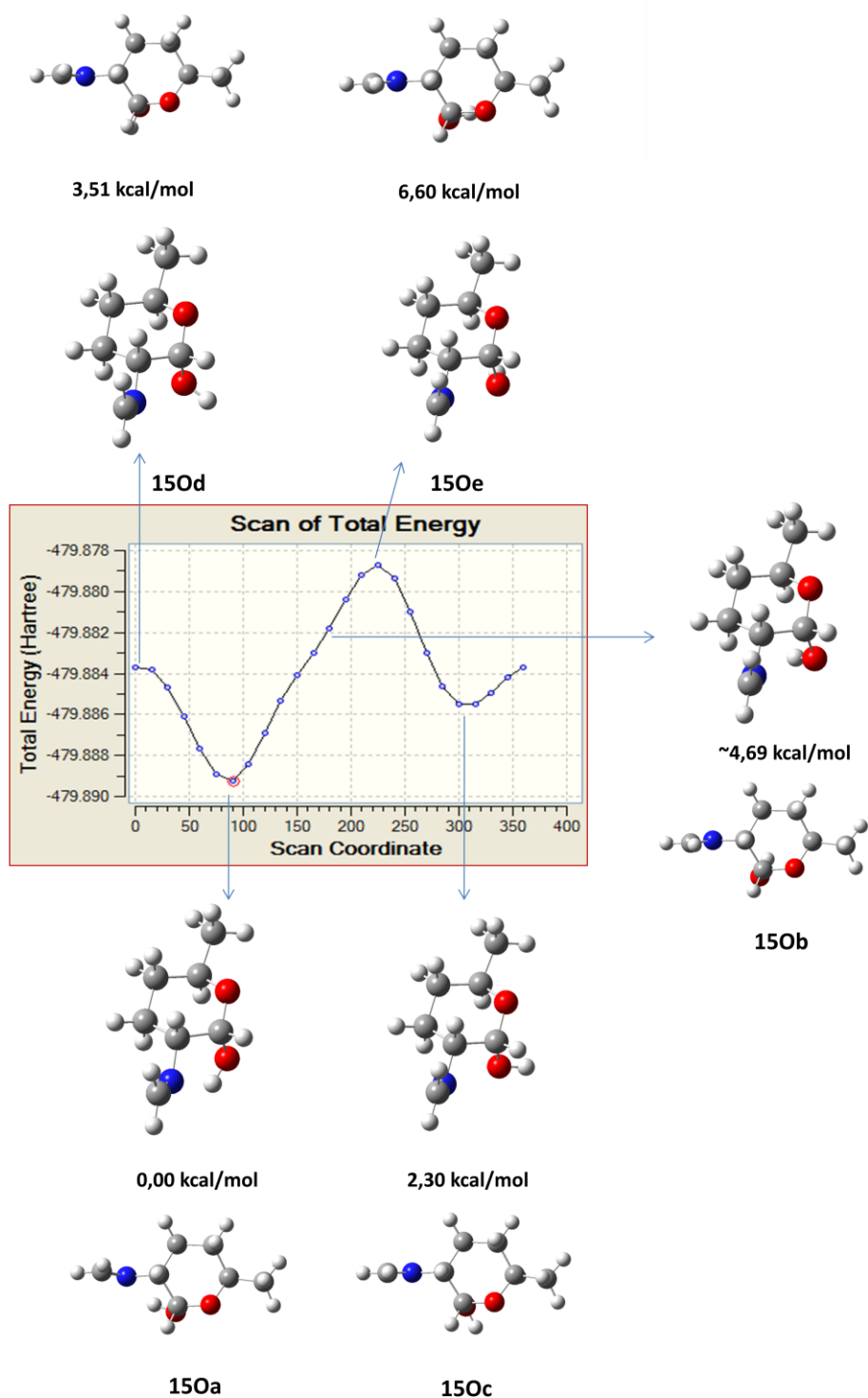


Figura 1.84. Diagrama rotacional de 15. Se representa Energía (Hartree) versus ángulo diedro H-C-O-H.

1.3.4 Análisis de la 2-metilenamino-2,3,4-tridesoxi-d-fucopiranosas.

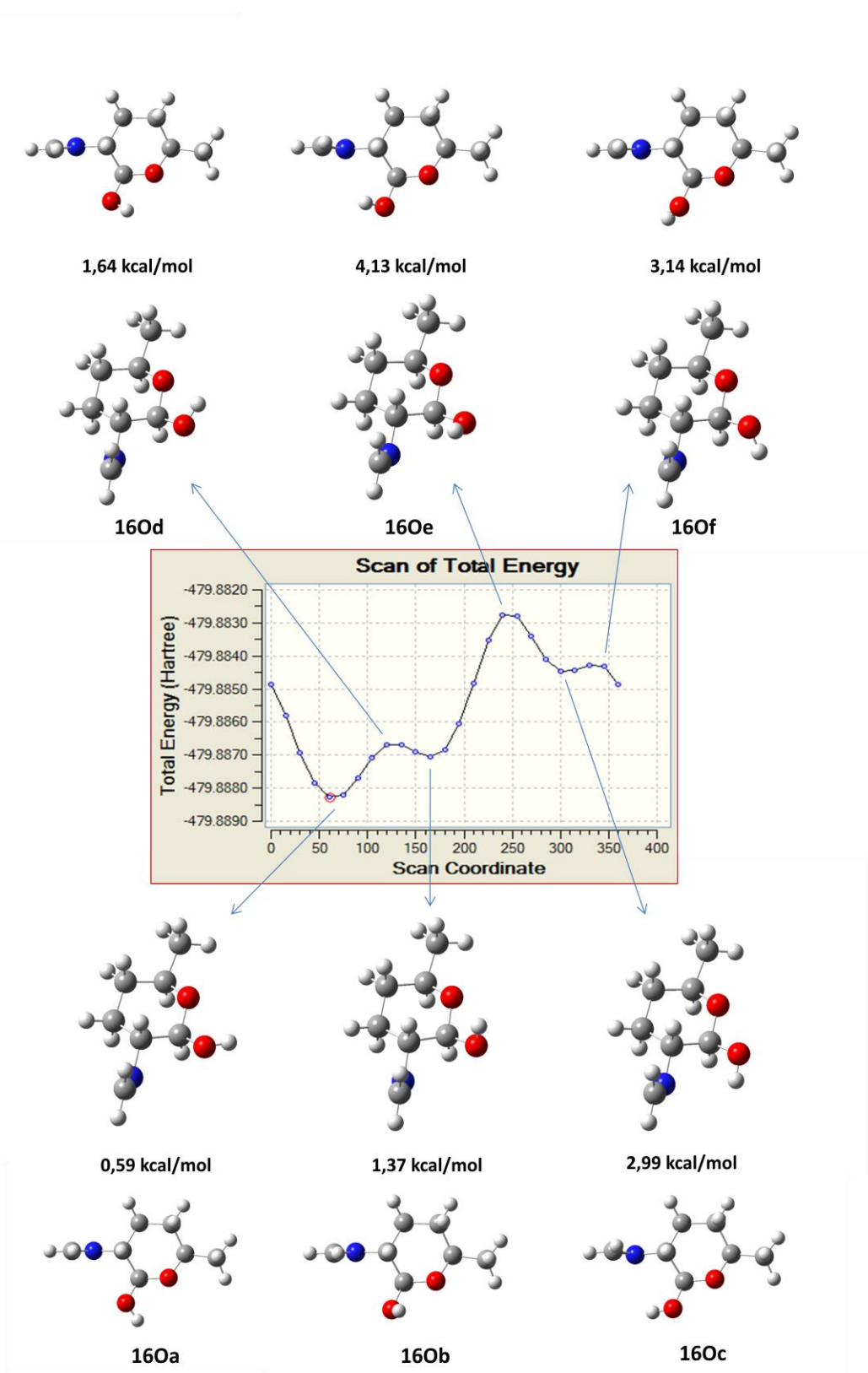


Figura 1.85. Diagrama rotacional de 16. Se representa Energía (Hartree) versus ángulo diedro H-C-O-H.

### 1.3.4 Análisis de la 2-metilenamino-2,3,4-tridesoxi-d-fucopiranos.

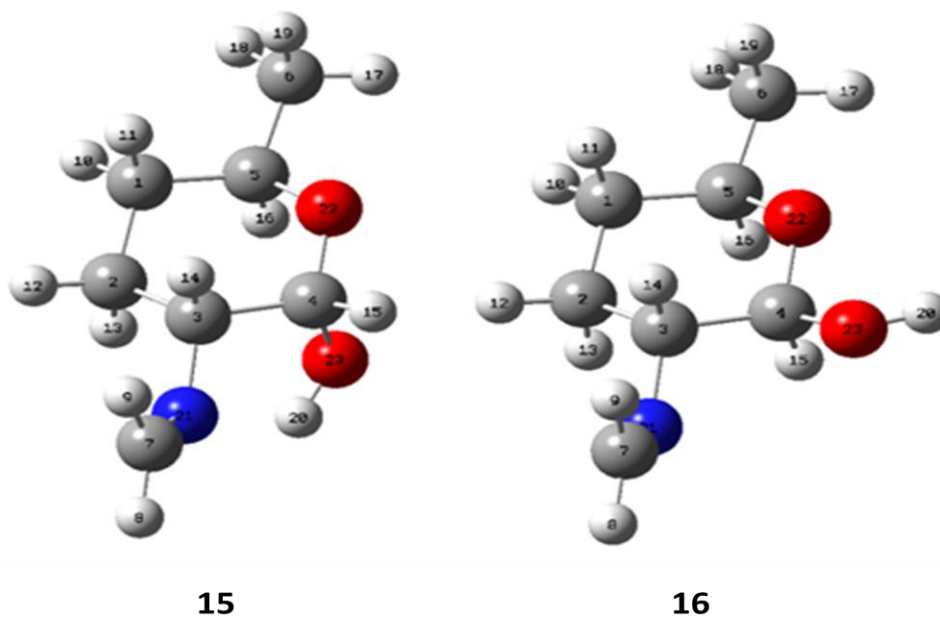


Figura 1.86. Numeración de los átomos de **15** y **16** para la identificación de las interacciones NBO

Tabla 1.21. Energías perturbacionales de segundo orden (cálculo NBO de energías de estabilización) para **150a**, **150c**, **160a**, **160b** y **160c** (kcal/mol).<sup>a</sup>

Entrada	Donor i	Aceptor j ( $\sigma^*$ )	$n_D \rightarrow \sigma^*_{X-Y}$	<b>150a</b>	<b>150c</b>	<b>160a</b>	<b>160b</b>	<b>160c</b>
<b>1</b>	LP(1) N21	C3-H14	$n_N \rightarrow \sigma^*_{C-Hax}$	6,01	6,43	6,45	6,85	6,11
<b>2</b>	LP(1) N21	C7-H9	$n_N \rightarrow \sigma^*_{C-Capp}$	10,68	11,44	10,84	11,08	10,85
<b>3</b>	LP(1) N21	O23-H20	$n_N \rightarrow \sigma^*_{O-H}$	2,09				
<b>4</b>	LP(1) O22	C1-C5	$n_O \rightarrow \sigma^*_{C-Capp}$	1,42	1,55	0,72	1,02	0,90
<b>5</b>	LP(1) O22	C3-C4	$n_O \rightarrow \sigma^*_{C-Capp}$	1,88	1,63	0,63	0,82	0,61
<b>6</b>	LP(1) O22	C4-O23	$n_O \rightarrow \sigma^*_{C-O}$	0,87	0,99	3,83	4,02	3,82
<b>7</b>	LP(2) O22	C1-C5	$n_O \rightarrow \sigma^*_{C-C}$	4,22	4,06	5,32	5,01	5,37
<b>8</b>	LP(2) O22	C3-C4	$n_O \rightarrow \sigma^*_{C-C}$	4,99	4,48	5,83	5,46	6,26
<b>9</b>	LP(2) O22	C4-O23	$n_O \rightarrow \sigma^*_{C-Oapp}$	12,35	12,14			
<b>10</b>	LP(2) O22	C5-H16	$n_N \rightarrow \sigma^*_{C-Hax}$	5,81	5,99	5,34	5,63	5,61
<b>11</b>	LP(1) O23	C3-C4	$n_N \rightarrow \sigma^*_{C-C}$	2,86	0,95	1,07	1,46	
<b>12</b>	LP(1) O23	C4-O22	$n_N \rightarrow \sigma^*_{C-O}$	2,06			0,94	3,52
<b>13</b>	LP(2) O23	C3-C4	$n_N \rightarrow \sigma^*_{C-C}$	1,71			6,00	7,09
<b>14</b>	LP(2) O23	C4-H15	$n_N \rightarrow \sigma^*_{C-H}$	8,58	4,66	6,33		5,31
<b>15</b>	LP(2) O23	C4-O22	$n_N \rightarrow \sigma^*_{C-O}$	3,16	13,08	11,08	8,76	0,50

<sup>a</sup> B3LYP/6-311+G\*\*.



### 1.3.4 Análisis de la 2-metilenamino-2,3,4-tridesoxi-d-fucopiranos.

En el análisis rotacional del hidroxilo de **15** solo se han encontrado dos máximos, a  $\sim 90^\circ$ , **150a**, y a  $\sim 310^\circ$ , **150c**. El primero es el más estable, presentando una disposición apropiada para que el hidroxilo pueda formar un puente de hidrógeno con el átomo de nitrógeno. El análisis NBO de **150a** muestra que la interacción  $n_N \rightarrow \sigma^*_{O23-H2O}$ , implicada en la formación del puente de hidrógeno, es de 2,09 kcal/mol (entrada 3, tabla 1.21). Su debilidad es consecuencia de los parámetros geométricos poco favorables del mismo (Tabla 1.22).

**Tabla 1.22.** Parámetros del enlace de hidrógeno de **150a** (medidas en Å, grado y kcal/mol).<sup>a</sup>

Comp.	d(O-H)	d(H...N)	d(O...N)	∠(OHN)	E(NBO)
<b>150a</b>	0,968	2,186	2,751	116,0	2,09

<sup>a</sup> B3LYP/6-311+G\*\*.

Tanto **150a** como **150c** presentan un efecto anomérico apreciable  $>12$  kcal/mol (entrada 9, Tabla 1.21) y **150c**, además, un efecto exoanomérico de  $\sim 13$  kcal/mol (entrada 15).

En contraste, en el análisis rotacional del hidroxilo de **16** se han encontrado los tres máximos esperados, a  $\sim 60^\circ$ , **160a**, a  $\sim 170^\circ$ , **160b** y a  $\sim 300^\circ$ , **160c**; ninguna de las estructuras correspondientes presenta efecto anomérico (entrada 9). Las dos primeras son las más estables y presentan una disposición del hidroxilo que permite la existencia de un efecto exoanomérico; en cambio, en la tercera esto no es posible (entrada 15).

Consultando la Tabla 1.21 puede constatar que en la estructura de todos los mínimos encontrados para **15** y **16** en la rotación del hidroxilo, el par de electrones del átomo de nitrógeno interacciona fuertemente con los enlaces  $\sigma^*$  de los enlaces C-H antiperiplanos (entradas 1 y 2), anclando la conformación del grupo imínico alrededor del enlace C-N; en perfecto acuerdo con los resultados encontrados en el análisis de la rotación del enlace C-N (Fig. 1.82 y 1.83).

El resto de perturbaciones NBO importantes implican a los pares de electrones de los dos oxígenos hemiacetálicos en interacciones con enlaces antiperiplanos a los mismos, sean enlaces C-C (entradas 7 y 8) o enlaces C-H (entradas 10 y 14).

**Análisis conformacional en presencia de disolventes.** Según se desprende de los datos recogidos en la tabla 1.20, en fase gaseosa el confórmero **150a** es el más estable, pero en presencia de un disolvente polar lo es el confórmero **160a**. Es decir, aunque el anómero  $\alpha$  (hidroxilo axial) es intrínsecamente el más estable, en disolución se invierte la estabilidad y se vuelve más estable el anómero  $\beta$  (hidroxilo ecuatorial).



### 1.3.4 Análisis de la 2-metilenamino-2,3,4-tridesoxi-d-fucopiranos.

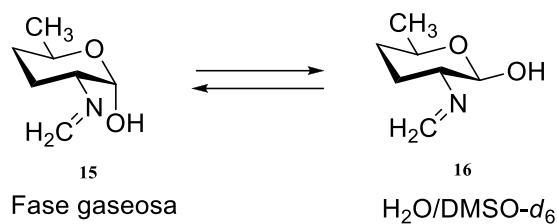
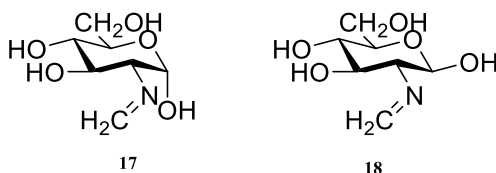


Figura 1.87.

Este es el comportamiento experimentalmente observado en las iminas derivadas de 2-amino-2-desoxialdosas.

### 1.3.5 Análisis de la 2-desoxi-2-metilenamino-d-glucopiranos.

El estudio de la 2-desoxi-2-metilenamino-D-glucopiranos se realizó de forma similar al de la 2-metilenamino-2,3,4-trideoxy-D-fucopiranos; al igual que en esta, hemos considerado los dos anómeros,  $\alpha$  y  $\beta$  (**17** y **18**, respectivamente). Sin embargo, hemos simplificado el análisis al no estudiar las posibles conformaciones asociadas a la rotación del grupo hidroximetilénico en C5, ni las correspondientes a la rotación de los grupos hidroxílicos en C3 y C4, ya que esperábamos que no influieran demasiado en la estabilidad.



Además, teniendo en cuenta los resultados encontrados en el estudio de la 2-metilenamino-2,3,4-trideoxy-D-fucopiranos, no hemos estudiado la rotación del grupo imínico y admitiremos que en los conformeros más estables la agrupación imínica adopta una disposición en la que el par de electrones solitario del nitrógeno se dispone antiparalelo con respecto al hidrógeno en C2.

El resultado del análisis realizado al rotar el hidroxilo anomérico en **17** y **18** se recoge en las Fig. 1.88 y 1.89 y en la tabla 1.23.

1.3.5 Análisis de la 2-desoxi-2-metilenamino-d-glucopiranososa.

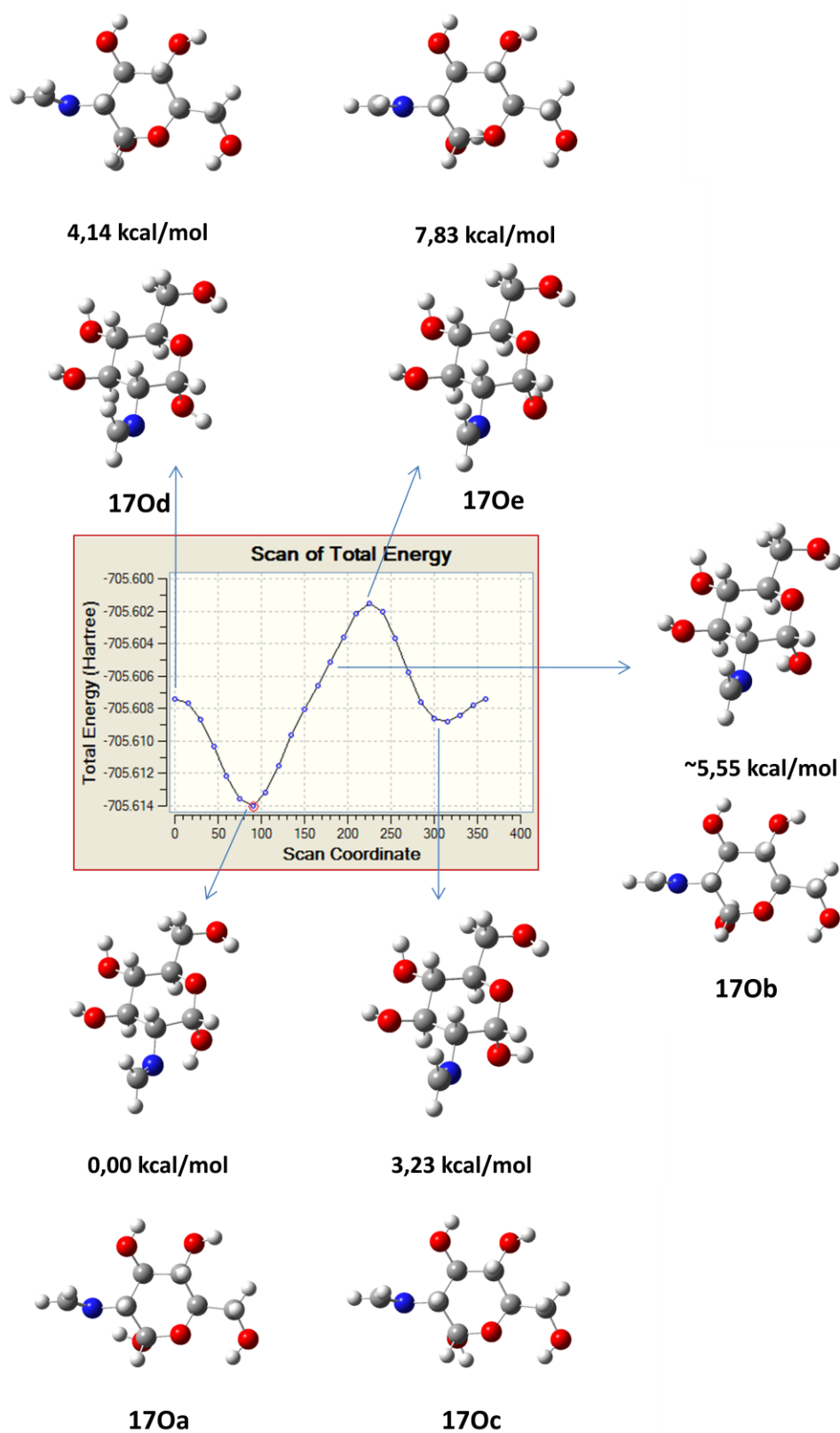


Figura 1.88. Diagrama rotacional de 17. Se representa Energía (Hartree) versus ángulo diedro H-C-O-H.

1.3.5 Análisis de la 2-desoxi-2-metilenamino-d-glucopiranososa.

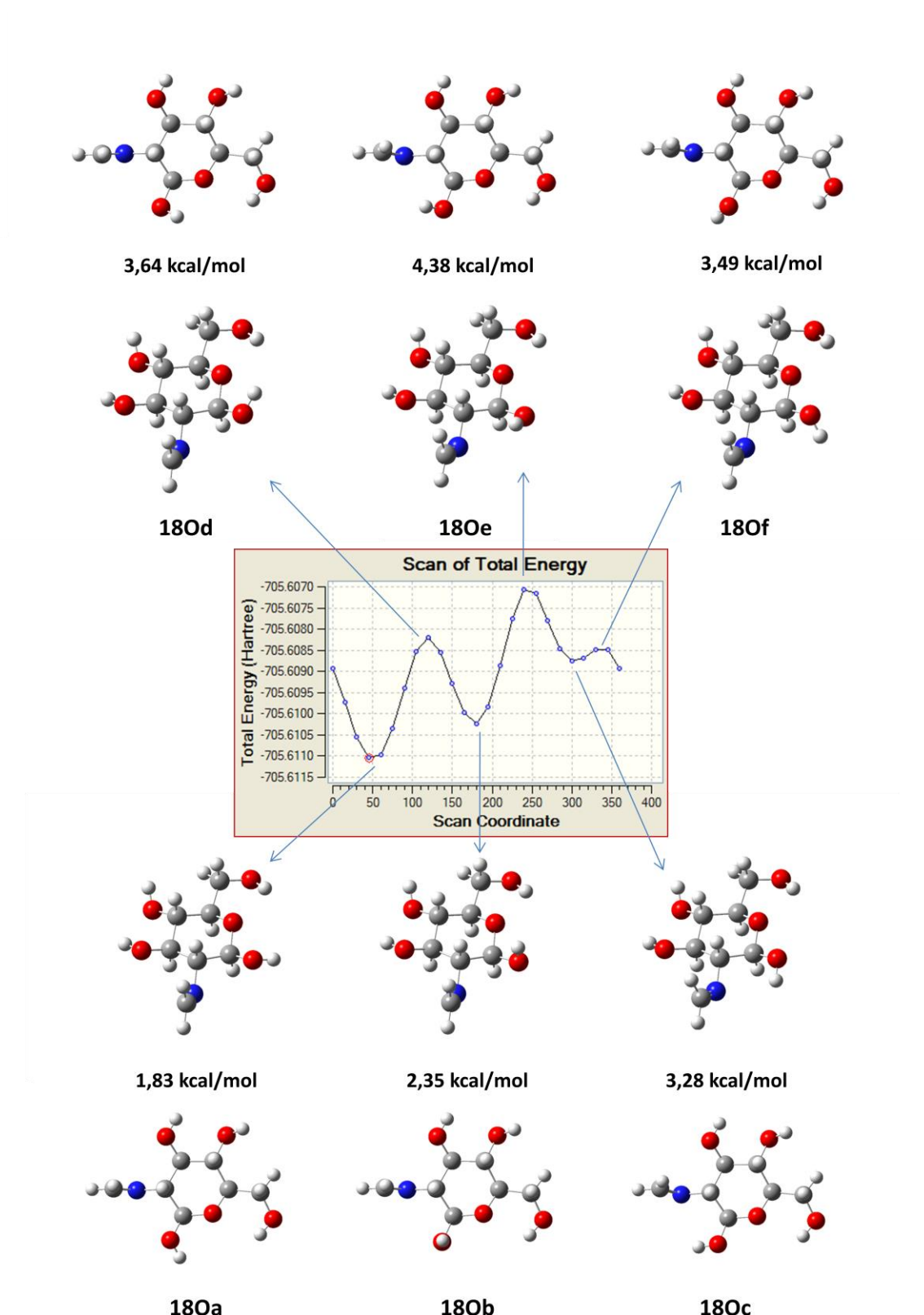


Figura 1.89. Diagrama rotacional de 18. Se representa Energía (Hartree) versus ángulo diedro H-C-O-H.

### 1.3.5 Análisis de la 2-desoxi-2-metilenamino-d-glucopiranososa.

**Tabla 1.23.** Energías relativas de los mínimos encontrados en el análisis rotacional de la agrupación hidroxílica <sup>a,b</sup>

	Fase gaseosa	Agua	DMSO	Distancia O-H
<b>170a</b>	<b>0,00</b>	3,25	3,19	0,9700
<b>170c</b>	3,23	1,49	1,49	0,9633
<b>180a</b>	1,83	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>	0,9632
<b>180b</b>	2,35	0,05	0,06	0,9653
<b>180c</b>	3,28	2,17	2,16	0,9643

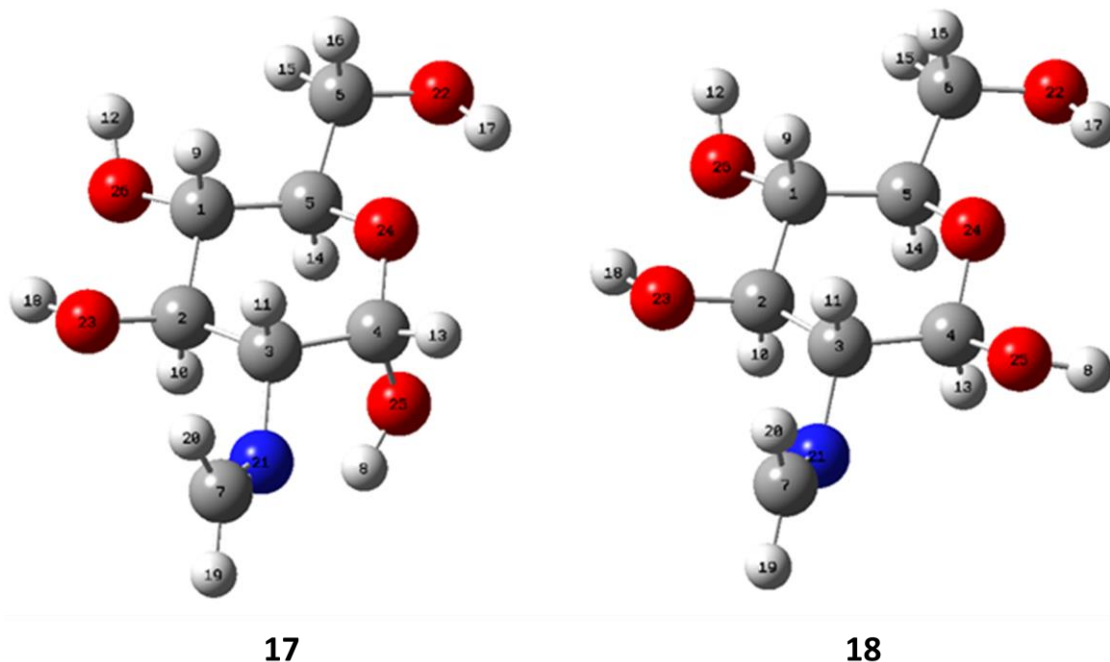
<sup>a</sup> B3LYP/6-311+G\*\*; <sup>b</sup> En kcal/mol.

También se realizó un análisis NBO de los mínimos encontrados, recogiendo una selección de las perturbaciones de segundo orden en la Tabla 1.24 y considerándose la numeración de los átomos según la figura 1.90.

**Tabla 1.24.** Energías perturbacionales de segundo orden (cálculo NBO de energías de estabilización) para **170a**, **170c**, **180a**, **180b** y **180c** (kcal/mol).

Entrada	Donor i	Aceptor j ( $\sigma^*$ )	$n_D \rightarrow \sigma^*_{X-Y}$	170a	170c	180a	180b	180c
<b>1</b>	LP(1) N21	C3-H11	$n_N \rightarrow \sigma^*_{C-Hax}$	5,62	6,42	6,53	6,93	5,62
<b>2</b>	LP(1) N21	C7-H20	$n_N \rightarrow \sigma^*_{C-Capp}$	10,09	11,00	10,49	10,67	10,34
<b>3</b>	LP(1) N21	O25-H8	$n_N \rightarrow \sigma^*_{O-H}$	2,80				
<b>4</b>	LP(1) O22	C1-C5	$n_O \rightarrow \sigma^*_{C-Capp}$	0,82	0,96			
<b>5</b>	LP(1) O22	C3-C4	$n_O \rightarrow \sigma^*_{C-Capp}$	1,60	1,30	0,60	0,60	
<b>6</b>	LP(1) O22	C4-O25	$n_O \rightarrow \sigma^*_{C-O}$	0,93	1,14	3,55	3,55	3,52
<b>7</b>	LP(2) O22	C1-C5	$n_O \rightarrow \sigma^*_{C-C}$	4,89	4,74	5,70	5,70	5,86
<b>8</b>	LP(2) O22	C3-C4	$n_O \rightarrow \sigma^*_{C-C}$	4,86	4,44	5,32	5,32	6,00
<b>9</b>	LP(2) O22	C4-O25	$n_O \rightarrow \sigma^*_{C-Oapp}$	11,23	10,74			
<b>10</b>	LP(2) O22	C5-H14	$n_N \rightarrow \sigma^*_{C-Hax}$	5,44	5,75	5,02	5,02	5,19
<b>11</b>	LP(1) O23	C3-C4	$n_N \rightarrow \sigma^*_{C-C}$	3,13	0,97	0,96	2,22	
<b>12</b>	LP(1) O23	C4-O24	$n_N \rightarrow \sigma^*_{C-O}$	1,97				3,20
<b>13</b>	LP(2) O23	C3-C4	$n_N \rightarrow \sigma^*_{C-C}$	1,51			4,62	7,01
<b>14</b>	LP(2) O23	C4-H13	$n_N \rightarrow \sigma^*_{C-H}$	8,83	4,43	4,54		5,77
<b>15</b>	LP(2) O23	C4-O24	$n_N \rightarrow \sigma^*_{C-O}$	3,72	14,28	14,13	12,70	

### 1.3.5 Análisis de la 2-desoxi-2-metilenamino-d-glucopiranososa.



**Figura 1.90.** Numeración de los átomos de **17** y **18** para la identificación de las interacciones NBO.

El análisis de todos los datos obtenidos permite concluir que, de una forma general, estos son paralelos con los que habíamos encontrado para **15** y **16**.

El perfil conformacional obtenido para **17** es idéntico al obtenido para **15** (ver Fig. 1.84). El conformero más estable es **170a** y presenta un puente de hidrógeno del hidroxilo con el átomo de nitrógeno. Según el análisis NBO la interacción  $n_N \rightarrow \sigma^*_{O25-H8}$  es de 2,80 kcal/mol, algo superior a la encontrada para **15a**. Los parámetros geométricos de dicho enlace se recogen en la tabla 1.25.

**Tabla 1.25.** Parámetros del enlace de hidrógeno de **170a** (medidas en Å, grado y kcal/mol).

Comp.	$d(O-H)$	$d(H \cdots N)$	$d(O \cdots N)$	$\angle(OHN)$	$E(NBO)$
<b>170a</b>	0,970	2,143	2,723	117,0	2,80

**Análisis conformacional en presencia de disolventes.** Al igual que ocurría con las iminas **15** y **16**, los datos recogidos en la tabla 4.4.2 indican que en fase gaseosa (constante dieléctrica nula) el conformero  $\alpha$  es el más estable (**170a**). Sin embargo, los conformeros  $\beta$ , **180a** y **180b**, pasan a ser los más estables en presencia de disolventes polares.

### 1.3.5 Análisis de la 2-desoxi-2-metilenamino-d-glucopiranosas.

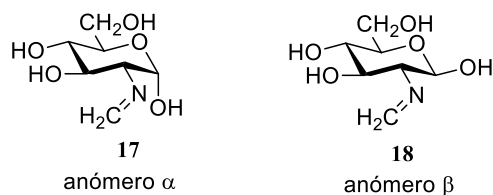


Figura 1.91.

Esta inversión de estabilidad entre la imina  $\alpha$  y la imina  $\beta$  cuando se pasa de un entorno de constante dieléctrica nula (vacío) a otro de constante dieléctrica apreciable (DMSO,  $\epsilon=47$ ; H<sub>2</sub>O,  $\epsilon=80$ ) está de acuerdo con el hecho experimental, ampliamente comprobado,<sup>84,85</sup> de que el anómero  $\beta$  de las ariliminas derivadas de 2-amino-2-desoxialdosas (**20**) sea el predominante en disolución en DMSO-*d*<sub>6</sub>. (Fig. 1.92).



Figura 1.92. Equilibración de anómeros de ariliminas de la D-glucosamina.

Que esta interconversión tiene lugar con facilidad en DMSO-*d*<sub>6</sub> se pudo demostrar experimentalmente al comprobar que la imina  $\alpha$  **21**, aislada en la reacción de la D-glucosamina con el 2,4,6-trimetilbenzaldehído, se equilibraba lentamente a lo largo de varios días con el anómero  $\beta$  **22**, predominando este último en disolución extensamente (~87:23,  $\beta$ : $\alpha$ ).<sup>84</sup>

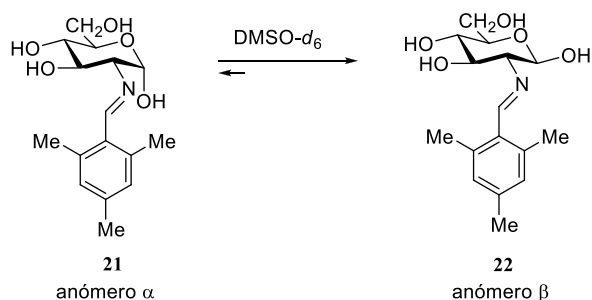


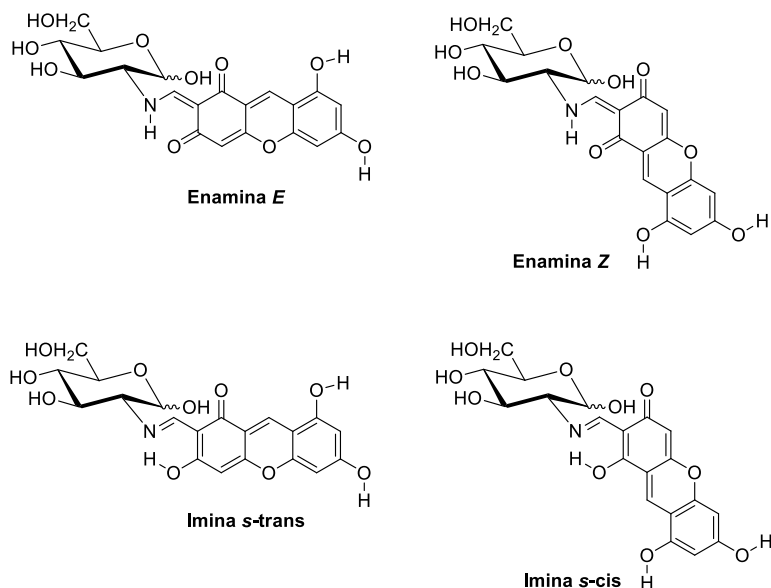
Figura 1.92. Equilibración de los anómeros **21** y **22**.

### 1.3.6 Estudio teórico de enaminoxantenos de la D-glucosamina.

Hemos llevado a cabo un estudio teórico, calculando la estabilidad relativa de los anómeros  $\alpha$  y  $\beta$  de las enaminas *Z/E* y también de las correspondientes estructuras imínicas *s-trans* y *s-cis* de un xanteno de la D-glucosamina. Los puentes de hidrógeno intramoleculares,

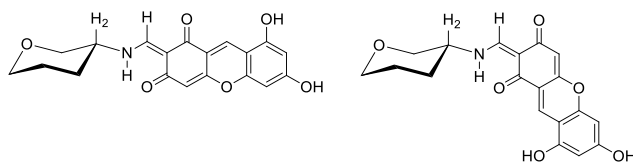
### 1.3.6 Estudio teórico de enaminoxantenos de la D-glucosamina.

en estas últimas, mantienen una estereoquímica relativa alrededor del enlace C2-C10, análoga a la que presentan sus isómeros enamínicos (Figura 1.93).



**Figura 1.93.** Enaminas *Z/E* e iminas *s-trans/s-cis* calculadas.

La disposición relativa entre el anillo de piranosa y el núcleo xanténico queda determinada por las grandes constantes de acoplamiento entre los protones H-2, NH y =CH ( $J_{H_2,NH} \sim 9,5$  Hz;  $J_{NH,=CH} \sim 14,0$  Hz), que indican una disposición antiperiplana entre ellos (Figura 1.94). Estas son las conformaciones adoptadas para llevar a cabo el cálculo de estabilidades.



**Figura 1.94.** Conformación preferente en disolución de los enaminoxantenos de la D-glucosamina.

El cálculo de las estructuras optimizadas se realizó primero a nivel B3LYP y, posteriormente, las estructuras correspondientes a los mínimos de energía encontrados se volvieron a optimizar, sin ninguna restricción geométrica, utilizando un nivel M06-2X/6-311G++(d,p). Estas estructuras finales se muestran en la figura 1.95 y las estabilidades relativas obtenidas se recogen en la Tabla 1.26.

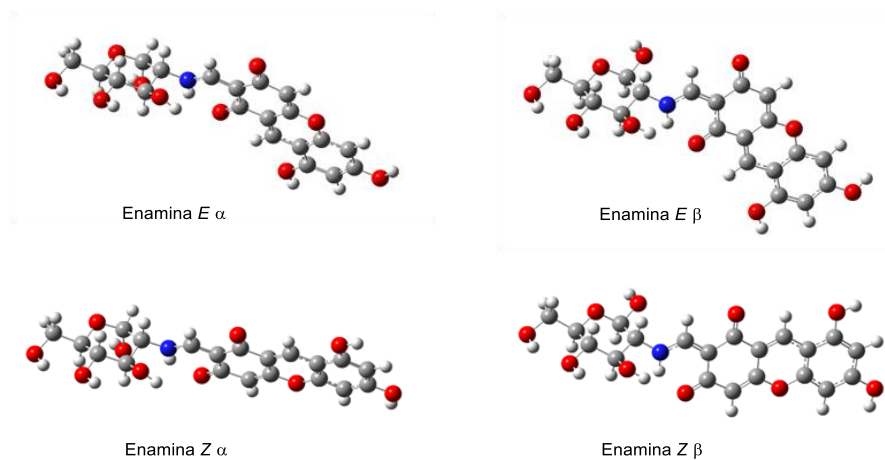
### 1.3.6 Estudio teórico de enaminoxantenos de la D-glucosamina.

**Tabla 1.26.** Estabilidades relativas de enaminas e iminas de la figura 1.93.<sup>a</sup>

Xanteno	Anom.	Fase gaseosa <sup>b</sup>		DMSO <sup>b</sup>		Fase gaseosa <sup>c</sup>		DMSO <sup>c</sup>	
		$\Delta E^\circ$	$\Delta G^\circ$	$\Delta E^\circ$	$\Delta G^\circ$	$\Delta E^\circ$	$\Delta G^\circ$	$\Delta E^\circ$	$\Delta G^\circ$
Enamina E	$\beta$	2.55	1.59	1.66	0.91	3.30	2.85	2.07	1.91
	$\alpha$	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Enamina Z	$\beta$	3.38	2.87	1.90	1.39	3.93	3.49	2.17	2.20
	$\alpha$	0.52	0.43	0.30	-0.06	0.21	0.26	-0.03	0.02
Imina s-cis	$\beta$	6.10	5.30	7.16	6.07	6.16	6.15	7.35	6.47
	$\alpha$	6.43	6.09	7.82	7.03	6.03	5.74	7.55	7.15
Imina s-trans	$\beta$	8.24	7.23	8.92	7.23	7.83	7.08	8.66	7.72
	$\alpha$	8.79	8.28	9.86	8.14	7.83	7.51	9.07	8.59

<sup>a</sup> En kcal/mol, <sup>b</sup> B3LYP/6-31G(d,p), <sup>c</sup> M06-2X/6-311G++(d,p).

Los resultados en ambos niveles de cálculo son bastante parecidos y las conclusiones que se alcanzan las mismas. Nos fijaremos en los resultados obtenidos en presencia de DMSO, ya que es el disolvente en el que han obtenido los datos espectroscópicos. Resulta interesante comprobar que las estructuras enamínicas son apreciablemente más estables que las imínicas en  $\sim 4$  a  $8$  kcal/mol, por lo que serán las únicas detectadas experimentalmente. Entre las estructuras de enamina, el anómero  $\alpha$  es más estable que el anómero  $\beta$  en  $\sim 2$  kcal/mol, de nuevo en perfecta concordancia con los resultados experimentales.

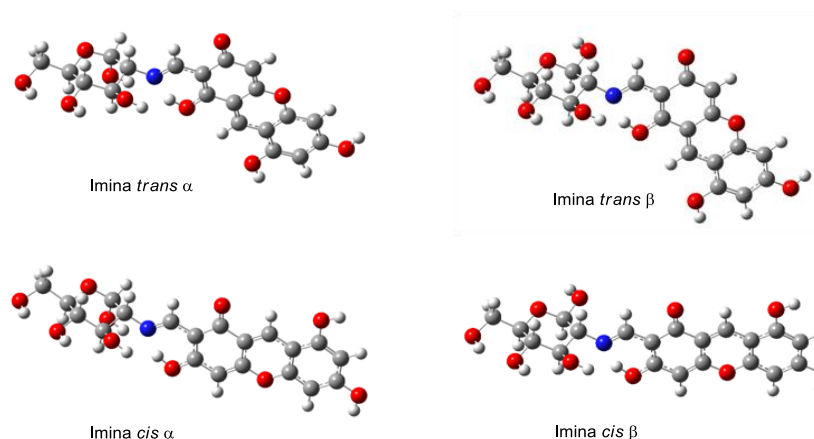


**Figura 1.95.** Estructuras optimizadas de las enaminas *Z/E* y anómeros  $\alpha/\beta$ .

Los cálculos también indican que en caso de adoptar una estructura de imina, el anómero  $\beta$  sería el más estable ( $\sim 0,8$  kcal/mol) (Figura 1.96).

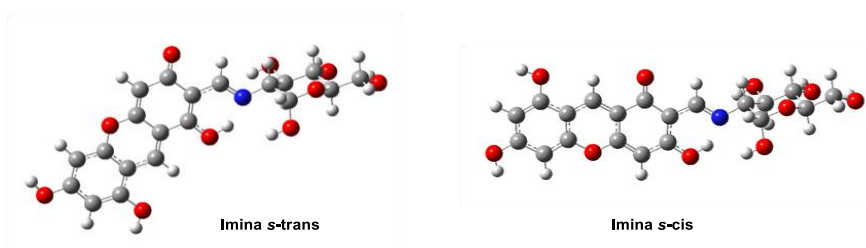


### 1.3.6 Estudio teórico de enaminoxantenos de la D-glucosamina.



**Figura 1.96.** Estructuras optimizadas de las iminas *cis/trans* y anómeros  $\alpha/\beta$ .

Precisamente este es el comportamiento experimental, totalmente general, de las bases de Schiff con estructura de imina derivadas de 2-amino-2-desoxialdopiranosas.<sup>50</sup> Como ya avanzamos con anterioridad, la diferencia de comportamiento sería debida a la existencia de un efecto anomérico inverso en las iminas. El establecimiento de un enlace de hidrógeno entre hidroxilo anomérico y el nitrógeno imínico en el anómero  $\alpha$  sería la causa de la inhibición del efecto exoanomérico, ya que este puente de hidrógeno fija la conformación del hidroxilo en una disposición en la que dicho efecto no puede existir. En la figura 1.97 se muestran las estructuras encontradas a través del cálculo para los anómeros  $\alpha$  de las iminas *s-cis* y *s-trans*.



**Figura 1.97.** Puentes de hidrógeno intramoleculares en las iminas  $\alpha$ .

En cambio, este fenómeno estereoelectrónico sí puede estar presente en el caso del anómero  $\beta$ .

## 1.4 BIBLIOGRAFÍA.

- <sup>1</sup> Y. Ezuri, S. Maruo, K. Miyazaki, T. Seto, N. Yamada, M. Sugiyama, M. Itoh, T. Nakamura *Agric. Biol. Chem.* **1989**, 53, 1421-1422.
- <sup>2</sup> K. Daigo, Y. Inamori, T. Takemoto *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, 34, 2243-2246.
- <sup>3</sup> H. H. Dale, J. London *Pharmacol* **1914**, 6, 147-190.

#### 1.4 BIBLIOGRAFÍA.

- <sup>4</sup> J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers “*Organic Chemistry*”, Oxford University Press, **2001**, 1407-1408.
- <sup>5</sup> (a) T. Masuda *Chem. Pharm. Bull.* **1956**, *4*, 375; (b) T. Masuda *Chem. Pharm. Bull.* **1957**, *5*, 136; (c) S. Kuwada, T. Masuda, T. Kishi, M. Asai, *J. Vitaminol.* **1958**, *4*, 217-225.
- <sup>6</sup> (a) I. Takeda, S. Hayakawa *Agr. Biol. Chem.* **1968**, *32*, 873-878; (b) W. S. McNutt, I. Takeda *Biochemistry* **1969**, *8*, 1370-1376; (c) I. Takeda *Hakko Kyokaiishi* **1969**, *27*, 305.
- <sup>7</sup> (a) A. Suzuki, M. Goto *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1971**, *44*, 1869-1872; (b) A. Suzuki, M. Goto *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1972**, *45*, 2198-2199.
- <sup>8</sup> D. T. Coxon, A. M. C. Davies, G. R. Fenwick, R. Self *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 495-498.
- <sup>9</sup> M. E. Tate, J. G. Ellis, A. Kerr, J. Tempe, K. E. Murray, K. J. Shaw *Carbohydr. Res.* **1982**, *104*, 105-120.
- <sup>10</sup> (a) J. G. Ellis, M. M. Ryder, M. E. Tate *Mol. Gen. Genet.* **1984**, *195*, 466-473; (b) W. S. Chilton, A. M. Stomp, V. Beringue, H. Bouzar, V. Vaudequin-Dransart, A. Petit, Y. Dessaux *Phytochemistry* **1995**, *40*, 619-628.
- <sup>11</sup> S. B. Hong, S. K. Farrand *J. Bacteriol.* **1996**, *178*, 2427-2430.
- <sup>12</sup> (a) H. Tsukiura, M. Hanada, K. Saito, K. Fujisawa, T. Miyaki, H. Koshiyama, H. Kawaguchi *J. Antibiot.*, **1976**, *29*, 1137-1146; (b) M. Konishi, S. Kamata, T. Tsuno, K. Numata, H. Tsukiura, T. Naito, H. Kawaguchi *J. Antibiot.*, **1976**, *29*, 1152-1162.
- <sup>13</sup> P. Meng, Y. Guo, Q. Zhang, J. Hou, F. Bai, P. Geng, G. Bai *Carbohydr. Res.* **2011**, *346*, 1898-1902.
- <sup>14</sup> (a) W. R. C. Crimmin *J. Chem. Soc.* **1957**, 2828-2844; (b) Y. Ezuri, S. Maruo, K. Miyazaki, T. Seto, N. Yamada, M. Sugiyama, M. Itoh, T. Nakamura *Agric. Biol. Chem.*, **1989**, *53*, 1421-1422.
- <sup>15</sup> (a) F. Kagan, US Pat. N° 2.808.403 (**1957**); (b) F. Kagan, US Pat. N° 2.870.139 (**1959**).
- <sup>16</sup> H. Kelkenberg, *Tens. Surf. Det.*, **1988**, *25*, 8-13.
- <sup>17</sup> J. Klein, W. Behrens, M. Kunz, GER Pat. N° 3625931 (**1988**); EU Pat. N° 0 255 033 (**1987**).
- <sup>18</sup> A. R. Ling, D. R. Nanji, *J. Chem. Soc.*, **1922**, 121, 1682-1688.
- <sup>19</sup> R. B. Flint, P. L. Saltzberg, U.S. Patent 2,016,962-3, (**1935**).
- <sup>20</sup> R. B. Hint, P. I. Salzberg, US Pat. N° 2016962 (**1935**).
- <sup>21</sup> M. Kunz, *Carbohydrates as Organic Raw Materials*, Eds., F.W. Lich Lichtenthaler VCH, Weinheim, **1991**, 134.
- <sup>22</sup> (a) R. Bognár, P. Herczegh *Org. Prep. Proc. Int.* **1975**, *7*, 111-115; (b) J. E. Hodge, C. E. Rist *J. Am. Chem. Soc.*, **1953**, *75*, 316-322.
- <sup>23</sup> (a) R. Kuhn, I. Birkofer *Ber.*, **1938**, *71*, 621; (b) F. Weygand. *Ber.*, **1940**, *73*, 1278.
- <sup>24</sup> (a) F. Weigand, *Ber.* **1940**, *73*, 1259; (b) *ibidem*, 1278.

#### 1.4 BIBLIOGRAFÍA.

- <sup>25</sup> R. J. Koenig, S. H. Blobstein, A. Cerami *J. Biol. Chem.* **1977**, *252*, 2992-2997.
- <sup>26</sup> S. M. Poling, R. D. Plattner, D. Weisleder *J. Agric. Food Chem.*, **2002**, *50*, 1318-1324.
- <sup>27</sup> F. W. Holly, E. W. Peel, R. Mozingo, K. Folkers *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 5416-5418.
- <sup>28</sup> F. Kagan, M. A. Rebenstorf, R. V. Heinzelman *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 3541-3544.
- <sup>29</sup> (a) J. K. N. Jones, M. B. Perry, J. C. Turner *Can. J. Chem.* **1962**, *40*, 503-510; (b) W. A. Szarek, J. K. N. Jones *Can. J. Chem.* **1964**, *42*, 20-24.
- <sup>30</sup> J. C. Norrild, C. Pedersen, J. Defaye *Carbohydr. Res.* **1996**, *291*, 85-98.
- <sup>31</sup> M. M. Pompipon, R. L. Bugianesi, T. Y. Shen *Carbohydr. Res.*, **1980**, *82*, 135-140.
- <sup>32</sup> T. Yoshida, Y. C. Lee, *Carbohydr. Res.* **1994**, *251*, 175-186.
- <sup>33</sup> (a) R. C. Bernotas, R. V. Cube, *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 1209-1212; (b) E. S. Underbakke, Y. Zhu, L. L. Kiessling *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 9823-9826 o *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9677-9680.
- <sup>34</sup> a) R. W. Grabner, B. H. Landis, M. G. Scaros, R. J. Rutter, US Pat. N° 5401645 (**1995**); b) R. W. Grabner, B. H. Landis, P. T. Wang, M. L. Prunier, M. G. Scaros, US Pat. N° 5602013 (**1997**); c) R. W. Grabner, B. H. Landis, P. T. Wang, M. L. Prunier, M. G. Scaros, US Pat. N° 5610039 (**1997**); d) R. W. Grabner, B. H. Landis, P. T. Wang, M. G. Scaros, R. J. Rutter, US Pat. N° 5695969 (**1997**); e) R. W. Grabner, B. H. Landis, P. T. Wang, M. L. Prunier, M. G. Scaros, US Pat. N° 5916784 (**1999**); f) R. W. Grabner, B. H. Landis, P. T. Wang, M. L. Prunier, M. G. Scaros, US Pat. N° 6552176 B2 (**2003**); g) U. Kampfen, E. M. Urban, C. Jessen, M. Clausen, US N° 2009/0155862 A1 (**2009**).
- <sup>35</sup> (a) E. Mitts, R. M. Hix *J. Am. Chem. Soc.*, **1944**, *66*, 483-486; (b) A. Mohammad, H. S. Olcott *J. Am. Chem. Soc.*, **1947**, *69*, 969-971.
- <sup>36</sup> P. K. Singh, S. G. Jones, G. R. Gale, M. M. Jones, A. B. Smith, L. M. Atkins *Chem.-Biol. Interactions*, **1990**, *74*, 79-91.
- <sup>37</sup> M. M. Jones, P. K. Singh, S. G. Jones, C. R. Mukundan, J. A. Banton, G. R. Gale, L. M. Atkins, A. B. Smith *Chem. Res. Toxicol.* **1991**, *4*, 27-34.
- <sup>38</sup> A. Wagenaar, J. B. F. N. Engberts *Tetrahedron* **2007**, *63*, 10622-10629.
- <sup>39</sup> B. Schuur, A. Wagenaar, A. Hoeres, E. H. J. Hoeres *Carbohydr. Res.* **2004**, *339*, 1147-1153.
- <sup>40</sup> J. M. Pestman, K. R. Terpstra, M. C. A. Stuart, H. A. van Doren, A. Brisson, R. M. Kellogg, J. B. F. N. Engberts *Langmuir* **1997**, *13*, 6857-6860.
- <sup>41</sup> J. Klein, M. Kunz, L. Guderjahn *Can. J. Chem.* **1995**, *73*, 1941-1947.
- <sup>42</sup> J. E. Hodge *Adv. Carbohydr. Chem.* **1995**, *10*, 169-205.
- <sup>43</sup> L. M. Jampolsky, H. M. Wuest *J. Org. Chem.* **1946**, *68*, 1777-1778.
- <sup>44</sup> H. Scholz, US Pat. N° 4180523 (**1978**).
- <sup>45</sup> S. Hase, S. Hara, Y. Matsushima, *J. Biochem.* **1979**, *85*, 217-220.

#### 1.4 BIBLIOGRAFÍA.

- <sup>46</sup> P. Latge, I. Rico, A. Lattes, L. Godefroy FR Pat. N° 2.661,413 (1991).
- <sup>47</sup> P. D. Hoagland, P. E. Pfeffer, K. M. Valentine *Carbohydr. Res.* **1979**, *74*, 135-143.
- <sup>48</sup> C. D. Cox, P. J. Coleman, M. J. Breslin, D. B. Whitman, R. M. Garbaccio, M. E. Fraley, C. A. Buser, E. S. Walsh, K. Hamilton, M. D. Schaber, R. B. Lobell, W. Tao, J. P. Davide, R. E. Diehl, M. T. Abrams, V. J. South, H. E. Huber, M. Torrent, T. Prueksaritanont, C. Li, D. E. Slaughter, E. Mahan, C. Fernández-Metzler, Y. Yan, L. C. Kuo, N. E. Kohl, and G- D. Hartman, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4239-4252.
- <sup>49</sup> E. Pérez. “Estudios conformacionales y estereoelectrónicos en iminas derivadas de 2-amino-2-desoxialdosas”, Tesis Doctoral, Universidad de Extremadura, **2006**.
- <sup>50</sup> E. Matamoros. “Condensación de aminopoliololes y aminoazúcares con aldehídos y cetonas aromáticas. Equilibrios anoméricos y tautoméricos”, Tesis Doctoral, Universidad de Extremadura, **2016**.
- <sup>51</sup> Peng, H. (2016). *Method for synthesizing 2-hydroxymorpholine hydrochloride* Wuxi Qianhao Biopharm Co., Ltd., Peop. Rep. China.
- <sup>52</sup> Ding, M., Zhang, J., & Zhang, W. (2017). *Fully synthetic cutting fluid* Tianjin Kaier Dewei Industrial Preparation Co., Ltd., Peop. Rep. China.
- <sup>53</sup> Bueno, J. M., Chicharro Gonzalo, J., Coteron, J., Cuevas, J. C., Fiandor, J. M., & Mallo, A. (1999). *Preparation and formulation of morpholino ether analogs of sordarin, sordaricin, and zofimarin for use as antifungal agents* Glaxo Wellcome S.A., Spain.
- <sup>54</sup> Eriksen, B. L., Gustafsson, M., Hougaard, C., Jacobsen, T. A., Jefson, M. R., Klein, J. Keane, G. F. (2017). *Preparation of cycloalkylamino nitrogen heterocycles as potassium channel modulators for the treatment and prevention of disorders* Cadent Therapeutics, Inc., USA.
- <sup>55</sup> Suzuki, T., Satoh, H., Matsuno, T., Saitoh, K., Ohta, S., Masuda, M., Kayou, T. (2010). *Preparation of purine derivatives as antitumor agents* Zenyaku Kogyo Kabushikikaisha, Japan.
- <sup>56</sup> Ding, X., Liu, Q., Sang, Y., Stasi, L. P., Wan, Z., Zhao, B., & Edge, C. M. (2015). *Pyrrolo[2,3,d]piperidin-2-amine derivatives as LRRK2 kinase inhibitors and their preparation, pharmaceutical compositions and use in the treatment of parkinson's disease* GlaxoSmithKline Intellectual Property Development Limited, UK; GlaxoSmithKline China R&D Company Limited.
- <sup>57</sup> Liu, B., Zhang, Y., Nie, L., Bai, S., Guan, M., Li, X., & Cheng, C. (2016). *6-[2-(pyridinyl-2-ylamino)pyrimidin-4-yl]imidazole compounds as CDK inhibitors and their preparation* Sunshine Lake Pharma Co., Ltd., Peop. Rep. China.
- <sup>58</sup> Shibata, K., I. *Shizuoka Yakka Daigaku Kaigaku 5-Shunen Kinen Rombunshu*, **1958**, 149-152.
- <sup>59</sup> Jung, F. H., & Pasquet, G. R. (2003). *Preparation of substituted quinazoline derivatives as inhibitors of aurora kinases* AstraZeneca AB, Swed.; AstraZeneca UK Limited.
- <sup>60</sup> M. Nicola, G. Gaviraghi, M. Pinza, G. Pifferi *J. Heterocyclic. Chem.*, **1981**, *18*, 825-828.

#### 1.4 BIBLIOGRAFÍA.

- <sup>61</sup> Peng, H. (2016). *Method for synthesizing 2-hydroxymorpholine hydrochloride* Wuxi Qianhao Biopharm Co., Ltd., Peop. Rep. China.
- <sup>62</sup> F. Loftus *Synthetic Comm.*, **1980**, *10*, 59-73.
- <sup>63</sup> H. Petride, A. Corbu, O. Costan, C. Antoneta Florea, V. Marin, A. Petride, E. Șerban *Revue Roumaine de Chimie*, **2005**, *50*, 633-640.
- <sup>64</sup> J. M. Bueno, J. M. Fiandor, A. Mallo, EP1228048A1, Glaxo Wellcome SA, BASF Enzymes LLC
- <sup>65</sup> P. A. Burland, H. M. I. Osborn, A. Turkson, *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 5679-5692.
- <sup>66</sup> (a) E. Lagerspets, E. Valbonetti, A. Eronen, T. Repo, *Mol. Catalysis*, **2012**, *509*, 111637; (b) E. Lagerspets, D. Abba, J. Sharratt, A. Eronen, T. Repo, *Mol. Catalysis*, **2022**, *520*, 112167.
- <sup>67</sup> Easton, N. R.; Cassidy, D. R.; Dillard, R. D. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 448.
- <sup>68</sup> W. Y. Su, C. L. LeBas, A. C. Kopecky, J. F. Knifton, *Tetrahedron Letters*, **1992**, *33*, 871-874.
- <sup>69</sup> Wang, Z., Lin, X., Luck, R. L., Gibbons, G., Fang, S., *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 2643-2648.
- <sup>70</sup> Berree, F., Debache, A., Marsac, Y., Carboni, B., *Tetrahedron Letters*, **2001**, *42*, 3591-3594.
- <sup>71</sup> Berree, F., Debache, A., Marsac, Y., Collet, B., Girard-Le Bleiz, P., Carboni, B., *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 4027-4037.
- <sup>72</sup> Bannister, R. M. (2010). *Preparation of hydroxymorpholines and their use for the treatment of inflammatory disorders and pain* Biocopea Limited, UK.
- <sup>73</sup> N. R. Candeias, R. Paterna, P. M. S. D., P. M. P. Góis, *J. Chem. Educ.*, **2012**, *89*, 799-802.
- <sup>74</sup> F. J. L. Aparicio, *An. Quim.*, **1986**, *82C*, 32-36.
- <sup>75</sup> K. Banert, M. Heck, A. Ihle, E. Michael, R. Weber, *Synthesis*, **2020**; *52*, 3801-3810.
- <sup>76</sup> J. M. Locke, R. L. Crumbie, R. Griffith, T. D. Bailey, S. Boyd, J. D. Roberts *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 4156.
- <sup>77</sup> I. V. Alabugin, K. M. Gilmore, P. W. Peterson *Comput. Mol. Sci.*, **2011**, *1*, 109, revisión sobre interacciones hiperconjugativas.
- <sup>78</sup> A. S. Perlin, B. Casu *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 2921.
- <sup>79</sup> J. C. Palacios, resultados sin publicar
- <sup>80</sup> (a) P. Gilli, V. Bertolasi, V. Ferretti, G. Gilli *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 909; (b) G. Gilli, P. Gilli *J. Mol. Struct.*, **2000**, *552*, 1.
- <sup>81</sup> S. Wolfe, A. Rauk, L. M. Tel, I. G. Csizmadia *J. Chem. Soc., B*, **1971**, 136.
- <sup>82</sup> H. Roohi, A. Ebrahimi *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*, **2005**, *726*, 141.
- <sup>83</sup> H. Roohi, A. Ebrahimi *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*, **2006**, *772*, 65.

#### 1.4 BIBLIOGRAFÍA.

- <sup>84</sup> E. M. S. Pérez Rosa, “Tesis Doctoral: *Estudios conformacionales y estereoelectrónicos en iminas derivadas de 2-amino-2-desoxialdosas*”, Universidad de Extremadura, **2006**.
- <sup>85</sup> M. Ávalos, R. Babiano, P. Cintas, J. L. Jiménez, J. C. Palacios, J. Fuentes, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1990**, *1*, 495.
- <sup>86</sup> E. M. S. Pérez Rosa, M. Ávalos, R. Babiano, P. Cintas, M. E. Light, J. L. Jiménez, J. C. Palacios, A. Sancho *Carbohydr. Res.*, **2010**, *345*, 23.
- <sup>86</sup> E

## **2. SEGUNDA PARTE**



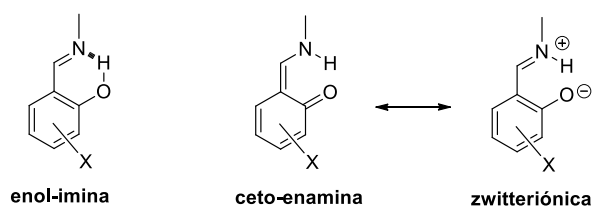


## 2. SEGUNDA PARTE

### 2.1. ANTECEDENTES.

#### 2.1.1 Estructura de las bases de Schiff derivadas de orto-hidroxiaril-aldehídos.

Resulta ampliamente conocido que los derivados del salicilaldehído pueden presentarse bajo varias estructuras tautoméricas: fenolimínica, cetoamínica o zwitteriónica. En realidad, las dos últimas son estructuras límite de un sistema resonante, pero con frecuencia suele considerarse aquella que se ajusta mejor a la estructura real, comparando los valores de las distancias de enlace experimentales con las esperadas para cada forma canónica límite.



La mayoría de las iminas derivadas de salicilaldehídos y alquil o ariliminas poseen una estructura de imina,<sup>1-4</sup> pero una búsqueda bibliográfica mostró que, en estado sólido, algunos de estos derivados tienen estructura de enamina, aun cuando suponga la pérdida de aromaticidad del anillo benzénico. Las hay que proceden de aminas alifáticas<sup>1,5</sup>, otras de aminas aromáticas<sup>4,6,7</sup> y también se han encontrado algunos casos en los que a la imina se adjudica una estructura zwitteriónica.<sup>3,8,9</sup>

En estos compuestos existe un fuerte puente de hidrógeno intramolecular entre el nitrógeno imínico y el oxígeno en *orto*. Todos los casos en los que el hidroxilo ocupa una posición distinta a *orto* con respecto al grupo aldehídico tienen estructura fenolimínica.<sup>10-13</sup> La presencia de este enlace de hidrógeno resulta indispensable para que los tautómeros se puedan interconvertir por transferencia del átomo de hidrógeno.

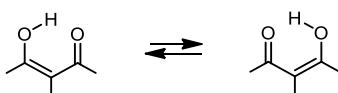
La forma de imina suele predominar en fase gaseosa o en disolución, mientras que la forma de enamina adopta una estructura fundamentalmente zwitteriónica en estado cristalino, y se estabiliza considerablemente, debido a la presencia de interacciones electrostáticas y enlaces de hidrógeno intermoleculares.

#### 2.1.2 Influencia del carácter electrónico de los sustituyentes sobre el equilibrio tautomérico imina-enamina. Estructura de las salicilidéniminas en disolución.

Las bases de Schiff derivadas de salicilaldehídos presentan un fuerte puente de hidrógeno intramolecular ( $\sim 10-20 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ ).<sup>14</sup> Parece lógico considerar que la posición que ocupa el átomo de hidrógeno, unido covalentemente al oxígeno en las fenoliminas o al

**2.1.2 Influencia del carácter electrónico de los sustituyentes sobre el equilibrio tautomérico imina-enamina. Estructura de las salicilidénimas en disolución.**

nitrógeno en las cetoenaminas, depende de la basicidad relativa de ambos átomos y, así, el átomo de hidrógeno se unirá preferentemente al átomo más básico. Por lo tanto, la transferencia del protón se puede interpretar como una reacción ácido-base intramolecular entre un dador y un aceptor.<sup>2</sup> Este enlace de hidrógeno será tanto más fuerte cuanto menor sea la diferencia de basicidad en disolución ( $\Delta pK_a$ ) o de afinidad protónica en fase gaseosa ( $\Delta PA$ ), por lo que se le conoce como “principio de igualación de  $pK_a/PA$ ” ( $\Delta pK_a$  ó  $\Delta PA \approx 0$ ).<sup>15,16</sup> Un ejemplo notable lo encontramos en el malondialdehído, para quién la transferencia del protón intramolecularmente ligado de la forma enólica cíclica y la deslocalización conducen a una estructura que es idéntica a la inicial (Esquema 2.1).



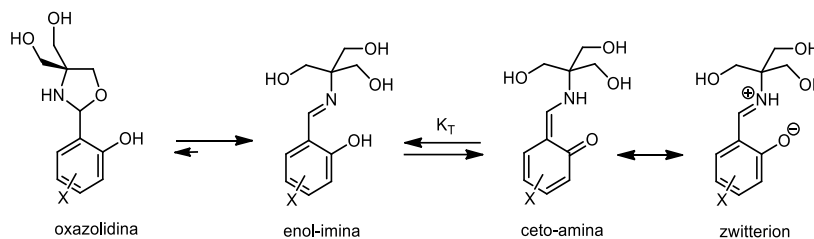
**Esquema 2.1**

Resulta obvio que  $\Delta pK_a = 0$ , formándose un enlace de hidrógeno muy fuerte (15-25 kcal·mol<sup>-1</sup>). En cambio, entre un alcohol y una cetona  $\Delta pK_a \approx 21-25$ , resultando el establecimiento de un enlace muy débil (4-5 kcal·mol<sup>-1</sup>).<sup>15</sup>

En las bases de Schiff procedentes de salicilaldehídos ambos centros básicos también se encuentran conectados por un espaciador  $\pi$ -conjugado; es decir, una insaturación perteneciente a un anillo aromático. Este tipo especial de sistema tautomérico recibe el nombre de “puente de hidrógeno asistido por resonancia”.<sup>14</sup> Como ambos extremos no son iguales  $\Delta pK_a \neq 0$ , y el puente de hidrógeno resultante es más débil (2-15 kcal·mol<sup>-1</sup>) que el del malondialdehído.

Existen diversas publicaciones sobre el efecto que ejercen los sustituyentes en el desplazamiento químico de los átomos de hidrógeno y de carbono de la agrupación imínica;<sup>17-20</sup> sin embargo, se han realizado escasos o nulos estudios sobre la cuantificación del efecto de los sustituyentes sobre las estructuras de imina-enamina que adoptan las bases de Schiff. Por eso, recientemente hemos realizado un estudio de este tipo sobre bases de Schiff formadas por salicilaldehídos y *tris*(hidroximetil)aminometano (TRIS).<sup>1</sup> Sus equilibrios tautoméricos dependen de varios factores internos como son su estructura, sustituyentes y enlace de hidrógeno intramolecular, así como de factores externos como la temperatura, luz y disolvente.<sup>14</sup> Para hacer más fácil dicho análisis, en este estudio se mantuvo constantes todos los factores, con la excepción de los sustituyentes del anillo aromático de salicilaldehído.<sup>1</sup> La amina elegida fue TRIS, porque su geometría elimina la interferencia de posibles conformaciones y las correspondientes alteraciones electrónicas que pueden causar. Aunque estos compuestos pueden presentar isomería de cadena abierta-oxazolidina,<sup>1</sup> la formación de esta última es casi indetectable (Esquema 2.2).

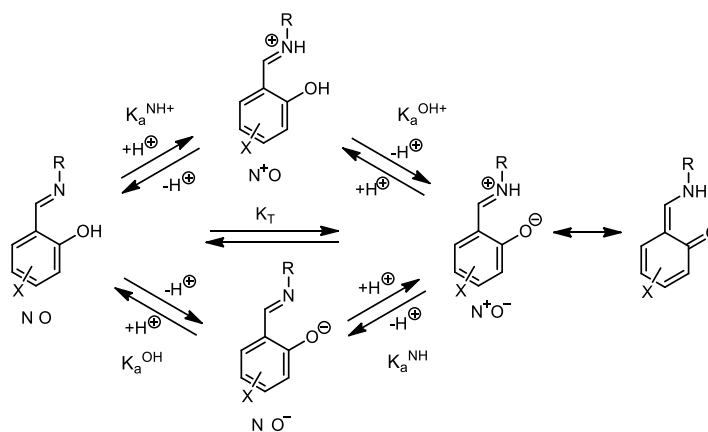
**2.1.2 Influencia del carácter electrónico de los sustituyentes sobre el equilibrio tautomérico imina-enamina. Estructura de las salicilidénimas en disolución.**



**Esquema 2.2**

En estado sólido, todas las bases de Schiff formadas por condensación de salicilaldehídos y TRIS que se han descrito muestran una estructura cetoenamínica, con independencia de los sustituyentes que porta el anillo aromático.<sup>1,21-26</sup> En disolución se establece un equilibrio dinámico con la forma enolimínica, que está gobernado por el efecto electrónico de los sustituyentes, entre otros factores.

En el esquema 2.3 se muestran los equilibrios relacionados con la tautomería fenolimínica-cetoamínica.



**Esquema 2.3**

Las constantes de disociación ácida de estos equilibrios se definen mediante las siguientes expresiones:

$$K_a^{OH} = \frac{[NO^-][H^+]}{[NO]}, \quad K_a^{NH} = \frac{[NO^-][H^+]}{[N^+O^-]} \quad [2.1]$$

$$K_a^{NH+} = \frac{[NO][H^+]}{[N^+O]}, \quad K_a^{OH+} = \frac{[N^+O^-][H^+]}{[N^+O]}$$

Y, por consiguiente, la constante del equilibrio tautomérico  $K_T$  vendrá definida como:

**2.1.2 Influencia del carácter electrónico de los sustituyentes sobre el equilibrio tautomérico imina-enamina. Estructura de las salicilidénimas en disolución.**

$$K_T = \frac{[N^+O^-]}{[NO]} = \frac{K_a^{OH}}{K_a^{NH}} = \frac{K_a^{OH+}}{K_a^{NH+}} \quad [2.2]$$

Podemos considerar los efectos electrónicos que los sustituyentes ejercen sobre el hidroxilo fenólico y sobre el nitrógeno imínico. Si las agrupaciones fenólica e imínica actuaran independientemente, podríamos cuantificar el efecto de los sustituyentes sobre cada una de ellas mediante las ecuaciones de Hammett [2.3] y [2.4], respectivamente,

$$\log K_a^{OH} = \rho^{OH} \sigma_x^{OH} + a \quad [2.3]$$

$$\log K_a^{NH} = \rho^{NH} \sigma_x^{NH} + b \quad [2.4]$$

Operando con estas ecuaciones y la forma logarítmica de la ecuación [2.2] obtenemos la expresión [2.5], donde  $c = a - b$ .

$$\log K_T = \log K_a^{OH} - \log K_a^{NH} = \rho^{OH} \sigma_x^{OH} - \rho^{NH} \sigma_x^{NH} + c \quad [2.5]$$

Si aceptamos la hipótesis de que  $\rho^{OH} \approx \rho^{NH} \approx \rho$ , ya que ambos sistemas están integrados en el mismo sistema electrónico  $\pi$ , podemos simplificar la ecuación [2.5] a la [2.6].

$$\log K_T = \rho(\sigma_x^{OH} - \sigma_x^{NH}) + c = \rho \sigma_{ef} + c \quad [2.6]$$

La diferencia  $\sigma_{ef} = \sigma_x^{OH} - \sigma_x^{NH}$ , representa el efecto neto o efectivo que sobre todo el sistema tautomérico cíclico deslocalizado ejerce el sustituyente X. Para sustituyentes en la posición 5,  $\sigma_x^{OH} = \sigma_{para}^x$  y en la posición 4,  $\sigma_x^{OH} = \sigma_{meta}^x$  y en la posición 4,  $\sigma_x^{NH} = \sigma_{para}^x$  y en la posición 5,  $\sigma_x^{NH} = \sigma_{meta}^x$ .

Cuando existen varios sustituyentes, se puede utilizar la ecuación [2.7].

$$\log K_T = \rho(\sum \sigma_i^{OH} - \sum \sigma_i^{NH}) + c = \rho \sigma_{ef}^T + c \quad [2.7]$$

Ahora  $\sum \sigma_{ef} = \sum \sigma_i^{OH} - \sum \sigma_i^{NH}$  y  $c$  es una constante, en principio, distinta de cero, ya que los extremos del sistema tautomérico son distintos.

Para los derivados de TRIS se encontró que  $c = 0$  ( $c = 0.0025$ ); sin embargo, para sustituyentes aromáticos  $c$  puede tener un valor distinto de cero.<sup>1</sup> Si  $\sum \sigma_x^{OH} \leq \sum \sigma_x^{NH}$ , entonces

### 2.1.2 Influencia del carácter electrónico de los sustituyentes sobre el equilibrio tautomérico imina-enamina. Estructura de las salicilidénimas en disolución.

$\sigma_{ef} \leq 0$ ,  $K_T < 1$  y predomina la estructura de imina; en cambio, si  $\sum \sigma_x^{OH} \geq \sum \sigma_x^{NH}$ , entonces  $\sigma_{ef} \geq 0$ ,  $K_T > 1$  y predomina la estructura de enamina.<sup>1</sup>

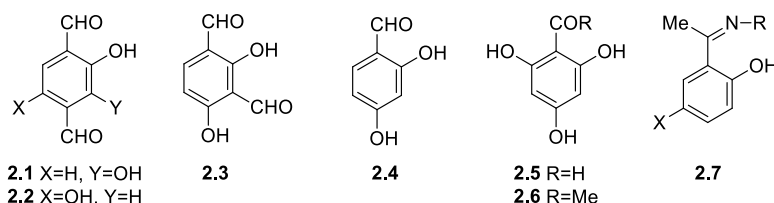
Debido a la diferente actuación de un sustituyente en una u otra posición, los valores de  $\sigma_{ef}$  en las posiciones 3 y 5 se invierten al pasar a las posiciones 4 y 6, con la consiguiente variación en la estructura adoptada en disolución. Esto queda reflejado en el drástico efecto que ejercen algunos sustituyentes; por ejemplo, el grupo metoxi en la posición 3 ó 5 conduce a estructuras de imina, pero en posición 4 genera una estructura de enamina.

Por lo tanto, el carácter electrónico de un sustituyente y la posición que ocupa con respecto al sistema tautomérico son responsables directos de la estructura de imina o enamina que adoptan los salicilidén derivados.<sup>1</sup>

También hemos realizado un estudio similar al anterior en derivados de salicilaldehídos y anilinas;<sup>27</sup> en este caso concluimos que en el equilibrio tautomérico nunca predomina una estructura cetoenamínica porque  $c > 0.5$ , lo que hace prácticamente imposible que la constante de tautomerización sea superior a 1 ( $K_T \leq 1$ ).<sup>27</sup>

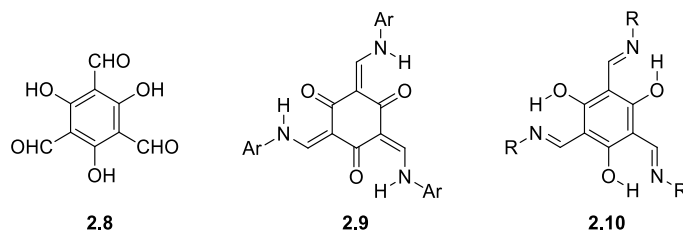
### 2.1.3 Predicción y control de la estructura en el diseño de nuevas bases de Schiff.

Estos resultados permiten realizar predicciones sobre la estructura predominante en disolución de bases de Schiff ya publicadas o de nuevas sustancias de síntesis. Por ejemplo, las iminas derivadas del 2,3-dihidroxibenceno-1,4-dicarbaldéhid (2.1,  $\sigma_{ef} = -0.58$ ) y del 2,5-dihidroxibenceno-1,4-dicarbaldéhid (2.2,  $\sigma_{ef} = -0.58$ ) tienen una estructura de imina en disolución, como corresponde a un valor de  $\sigma_{ef} < 0$ , mientras que las del 2,4-dihidroxibenceno-1,3-dicarbaldéhid (2.3,  $\sigma_{ef} = 0.58$ ) muestran una estructura de enamina ( $\sigma_{ef} > 0$ ).<sup>28</sup> También podemos predecir que las bases de Schiff del 2,4-dihidroxibenzaldehído (2.4, DHB) y del 2,4,6-trihidroxibenzaldehído (2.5, THB) deben de presentar siempre una estructura de enamina ( $\sigma_{ef}$  0.51 y 1.02, respectivamente). En principio, lo mismo podría esperarse de la 2,4,6-trihidroxiacetofenona (2.6, THA), ya que en el único estudio realizado sobre el efecto electrónico de los sustituyentes en el equilibrio tautomérico de iminas de la D-glucamina con 2-hidroxiacetofenonas [2.7, R=D-glucó-CH<sub>2</sub>(CHOH)<sub>5</sub>H] el valor encontrado para c fue prácticamente nulo ( $c \sim 0.09$ ).<sup>29</sup>

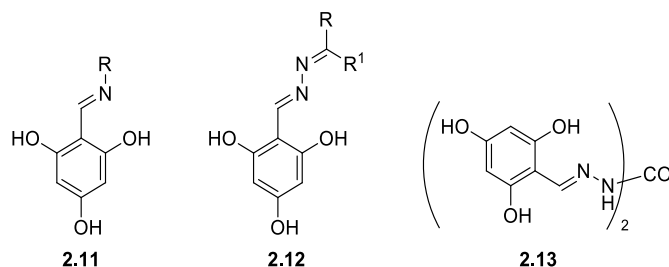


### 2.1.3 Predicción y control de la estructura en el diseño de nuevas bases de Schiff.

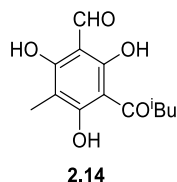
Mientras que las bases de Schiff del 2,4,6-trihidroxibenceno-1,3,5-tricarbaldehído (**2.8**,  $\sigma_{\text{ef}} = 1.16$ ) con aminas aromáticas siempre presentan estructura de enamina (**2.9**),<sup>28,30,31</sup> lo que podría ser consecuencia de la disposición de los tres grupos hidroxilo en posiciones 2, 4 y 6 como en **2.5**, las derivadas de la hidroxilamina, hidracina e hidrazidas la presentan de imina (**2.10**, R= OH, OBn, NH<sub>2</sub>, NHCO<sup>t</sup>Bu).<sup>31</sup>



También las correspondientes bases de Schiff de la reacción del THB con aminas aromáticas bencénicas (**2.11**, R=aril)<sup>32</sup> o heterocíclicas (**2.11**, R=heterociclo)<sup>33</sup>, hidroxilamina (**2.11**, R=OH), hidracina (**2.11**, R=NH<sub>2</sub>, **2.12**),<sup>34</sup> hidracinas sustituidas (**2.11**, R=NHAr),<sup>35</sup> hidrazidas (**2.11**, R=NHCOR<sup>1</sup>),<sup>36,37</sup> (tio)semicarbazida (**2.11**, R=NHCONH<sub>2</sub> ó NHCSNH<sub>2</sub>),<sup>37,38</sup> ditiocarbazidas (**2.11**, R=NHCSS-R<sup>1</sup>)<sup>39</sup> y carbohidrazida (**2.13**)<sup>40</sup> en disolución muestran una estructura de imina exclusivamente.

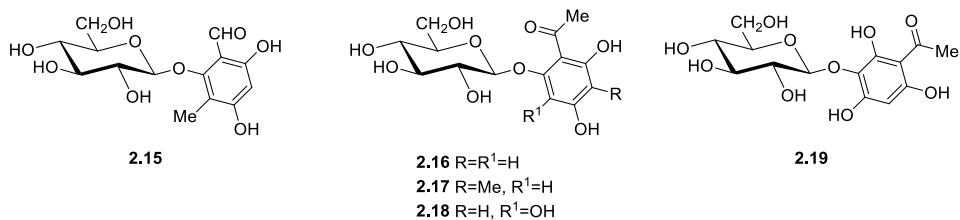


Las estructuras de THB y THA han sido encontradas en productos naturales, como el grandinol (**2.14**),<sup>41</sup> incluyendo derivados de glucósidos y precursores de chalconas, flavonoides, antocianinas y xantenos.<sup>42</sup>



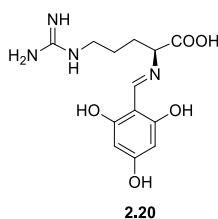
Así, por ejemplo, los formil- y acetilfloroglucinolmeroterpenoides son metabolitos secundarios típicos de los géneros *Eucalyptus*<sup>43</sup> y *Psidium*.<sup>44</sup> Como el floroglucinol glucósido eucalmainósido **2.15**, aislado de los frutos frescos de *Eucalyptus maidenii*,<sup>45</sup> **2.16** de *Artemisia stolonifera*,<sup>46</sup> **2.15** y **2.17** de *Eucalyptus gomphocephala*,<sup>47</sup> **2.18** de *Lawsonia inermis* y **2.19** de *Polygonum multiflorum*.<sup>48</sup>

### 2.1.3 Predicción y control de la estructura en el diseño de nuevas bases de Schiff.



Por eso no es de extrañar que el THB se forme transitoriamente en la degradación térmica de antocianos al ácido 2,4,6-trihidroxibenzoico.<sup>49</sup>

No hemos encontrado antecedentes sobre bases de Schiff derivadas de THB y aminas alifáticas, con la excepción de la base Schiff de la L-arginina (**2.20**), que presenta estructura de imina confirmada por métodos espectrales.<sup>50</sup>



Sin embargo, como demostramos en esta Tesis Doctoral, la reacción de THB con aminas alifáticas primarias (con la excepción anteriormente indicada) conduce a enaminas derivadas del xanteno.

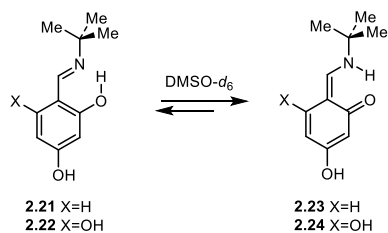
## 2.2. NUEVAS INVESTIGACIONES.

### 2.2.1 Síntesis de enaminoxantenos.

Nuestro estudio estaba inicialmente dirigido a confirmar si las bases de Schiff de los salicilaldehídos **2.4** y **2.5** con aminas alifáticas primarias presentarían estructura de cetoenamina en disolución, ya que sus valores de  $\sigma_{ef}$  (0,51 y 1,02, respectivamente) predicen que esta debería de ser la estructura predominante. Las iminas elegidas fueron las resultantes de su reacción con *terc*-butilamina (**2.21** y **2.22**).

Como era de esperar, la condensación de **2.4** con la *terc*-butilamina condujo a la correspondiente base de Schiff. Este producto ya había sido obtenido con anterioridad y la difracción de rayos X de monocristal mostró que presentaba una estructura de enamina (**2.23**) en estado sólido, mientras que en disolución en DMSO se ha sugerido una estructura de imina (**2.21**).<sup>51</sup>

### 2.2.1 Síntesis de enaminoxantenos.



Esquema 2.4

Es cierto que, en el espectro de  $^1\text{H}$  RMN en  $\text{DMSO-}d_6$ , la señal singlete del hidrógeno  $\text{HC}=\text{N}$  parece apoyar una estructura de imina (Figura 2.1); sin embargo, la señal de C2 en el espectro de carbono aparece a 168 ppm (Figura 2.2). Este desplazamiento químico, intermedio entre el mostrado por estructuras imínicas (155 ppm) y enamínicas (180 ppm), indica que ninguna de ellas predomina<sup>1</sup> y que se encuentran en un rápido equilibrio tautomérico (Esquema 2.4); siendo el valor experimental de  $\delta_{\text{C}2}$  el valor promediado para ambas estructuras  $[(155+180)/2=167.5 \text{ ppm}]$ .

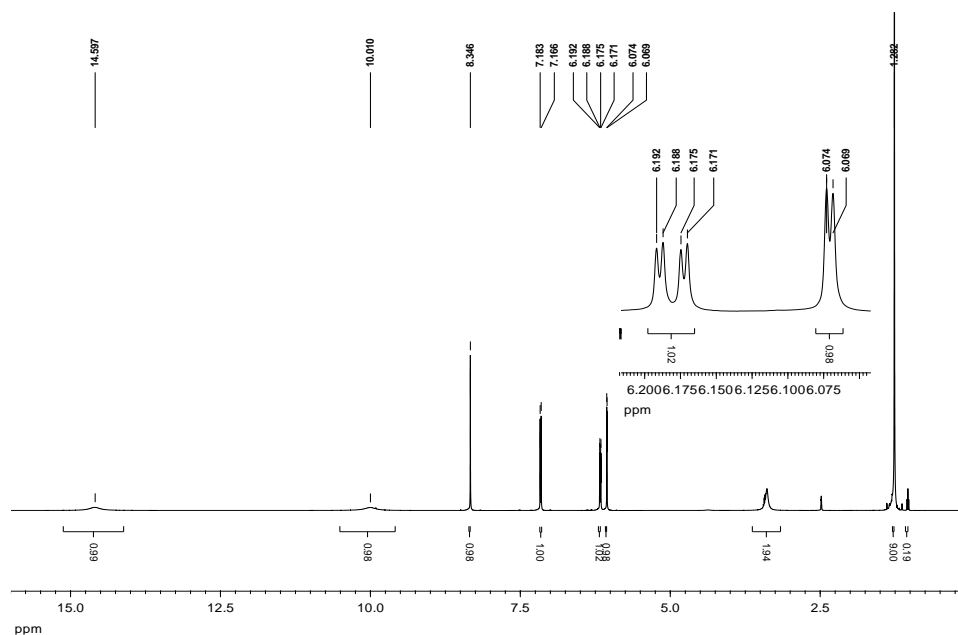


Figura 2.1. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN de 2.21.

El protón que forma el puente de hidrógeno intramolecular presenta una señal muy ensanchada a 14,6 ppm. Este elevado desplazamiento químico indica que se trata de un puente de hidrógeno fuerte. En esta Tesis Doctoral consideraremos que la fortaleza de dichos enlaces se puede clasificar de la siguiente forma: débil -4 kcal/mol, fuerte -4 a -15 kcal/mol y muy fuerte -15 a -40 kcal/mol.<sup>52</sup> El otro grupo fenólico aparece a ~10 ppm.



### 2.2.1 Síntesis de enaminoxantenos.

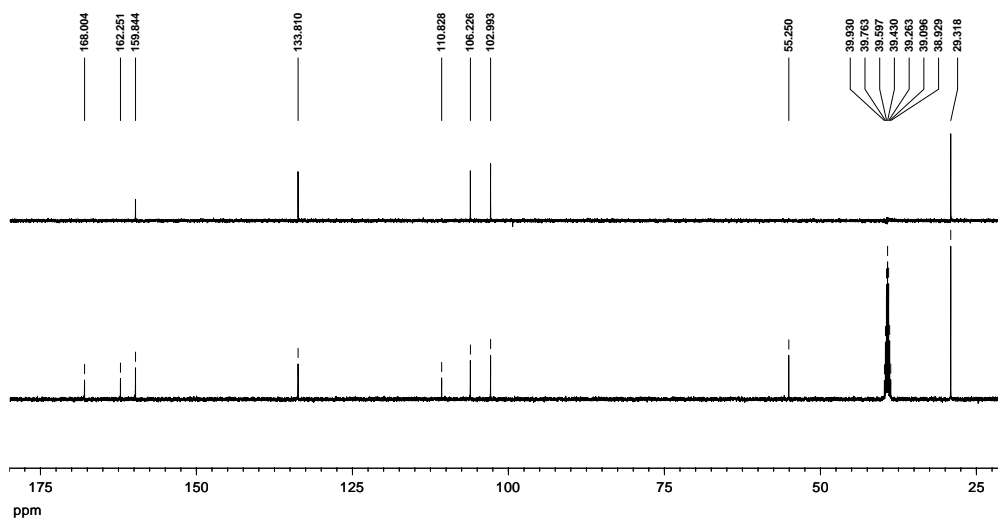


Figura 2.2. Espectro de <sup>13</sup>C RMN y DEPT de **2.21**.

Cuando realizamos la condensación de **2.5** con un exceso de *tert*-butilamina (relación molar 1:3) se separó inmediatamente un sólido amarillo brillante al que asignamos inicialmente la estructura **2.22** (o **2.24**), ya que el espectro de masas de alta resolución (Figura 2.3) mostró un pico con relación carga/masa de 210.1119, que se corresponde con el ión [M+H]<sup>+</sup> de **2.22**.



Figura 2.3. Espectro de masas de alta resolución del sólido amarillo (**2.22**).

Sin embargo, un estudio espectroscópico cuidadoso mostró que su estructura era más compleja. Así, en el espectro de <sup>1</sup>H RMN (Figura 2.4) se observan las señales correspondientes a **2.22**, pero la integración de los protones *tert*-butílicos resultó ser el doble de la esperada.

En el espectro de <sup>13</sup>C RMN (Figura 2.5) también se observa duplicidad en los carbonos correspondientes al grupo *tert*-butilo.

Una explicación razonable de estos hechos sería suponer que se forma una sal (**2.25**) entre la imina **2.22** y una molécula de *tert*-butilamina, o bien un complejo por formación de un puente de hidrógeno intermolecular (Esquema 2.5).

2.2.1 Síntesis de enaminoxantenos.

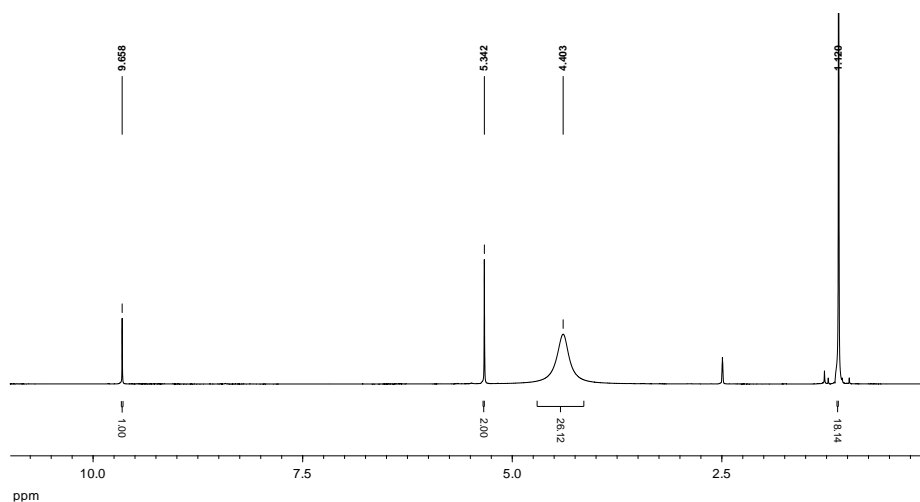


Figura 2.4. Espectro  $^1\text{H}$  RMN del sólido amarillo (2.22).

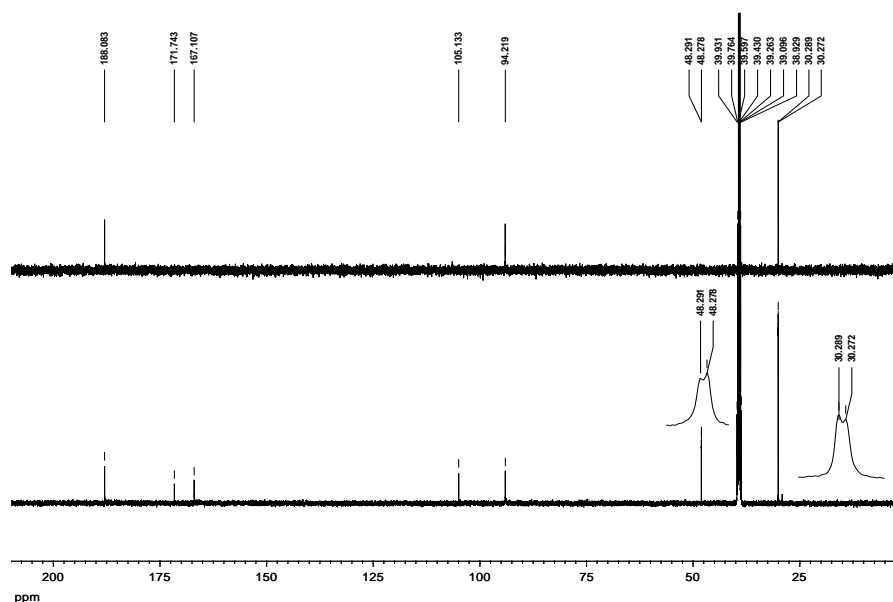
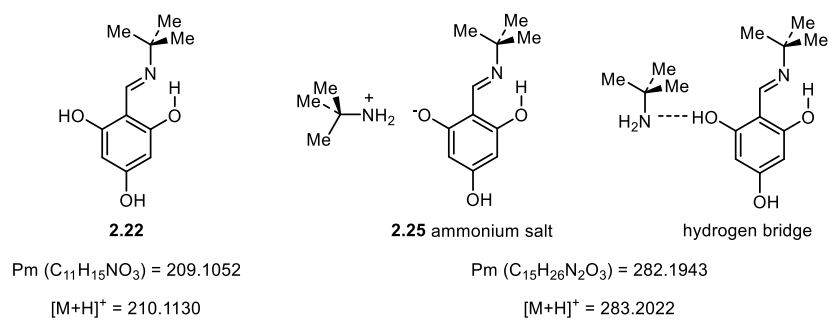


Figura 2.5. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN y DEPT del sólido amarillo (2.22).



Esquema 2.5

### 2.2.1 Síntesis de enaminoxantenos.

Ambas opciones explicarían la débil unión de la segunda molécula de *tert*-butilamina, que se pierde al disolver y registrar el espectro de masas de alta resolución, mostrando sólo el pico  $[M+H]^+$  a  $m/z = 210$  u.m.a, en lugar de a 283 u.m.a. Sin embargo, el espectro IR (Figura 2.6) muestra una señal intensa y compleja entre  $3200\text{ cm}^{-1}$  y  $2100\text{ cm}^{-1}$ , que es la zona característica donde absorben las sales de amonio.<sup>53</sup>

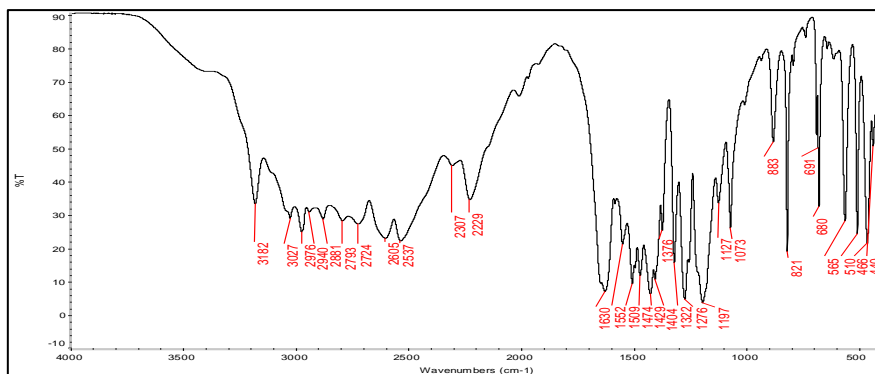
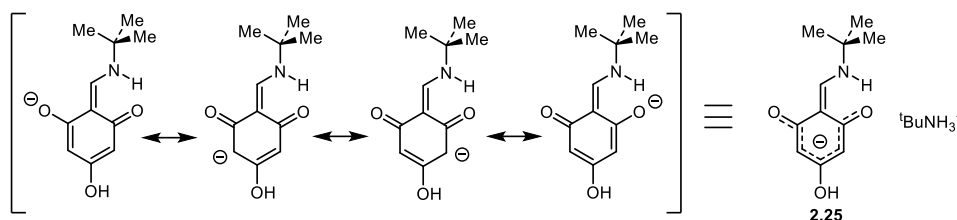


Figura 2.6. Espectro de FT-IR del sólido amarillo (2.22).

A través de los espectros de RMN no resulta fácil distinguir entre ambas opciones. El parecido desplazamiento químico de los carbonos fenólicos (172 y 167 ppm) permite suponer que estas funciones químicas son similares y próximas a un grupo carbonilo. Esto también estaría de acuerdo con la formación de una sal, ya que la carga se deslocalizaría a lo largo de un extenso sistema conjugado, volviendo similares a las dos funciones oxigenadas en posiciones *orto* 2.25 (Esquema 2.6).

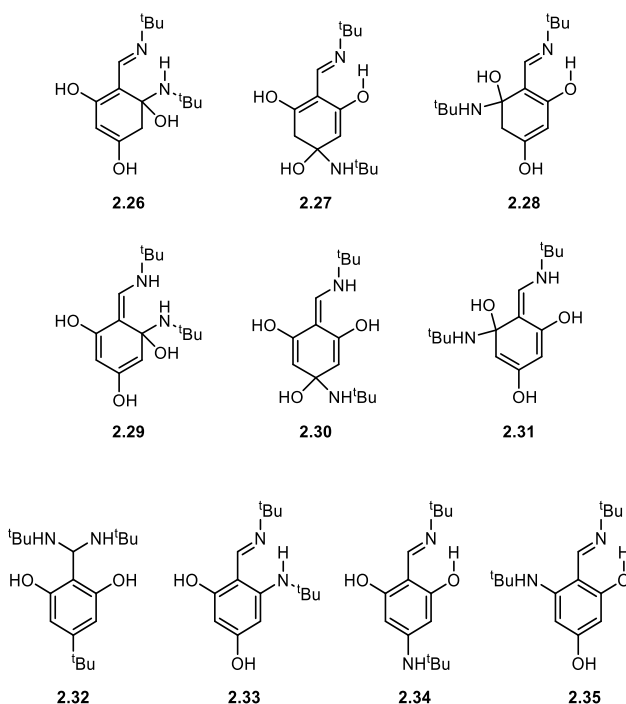


Esquema 2.6

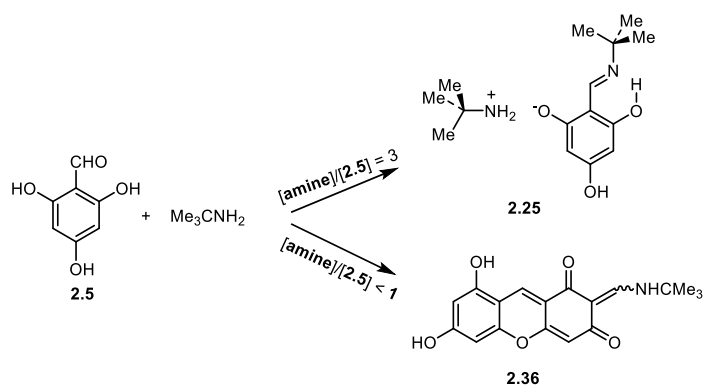
Se descarta que la segunda molécula de *tert*-butilamina esté unida covalentemente a un carbonilo potencial (2.26 a 2.31) o al enlace imínico (2.32), porque implicaría la existencia de carbonos saturados, con valores de desplazamiento químico mucho menores que 167 ppm ( $\delta_c < 100$  ppm). Además, en el espectro DEPT no se observa la presencia de grupos metileno.

El resultado del espectro de masas también descarta que se haya producido una sustitución en el anillo aromático (2.33 a 2.35).

### 2.2.1 Síntesis de enaminoxantenos.



Cuando la condensación del THB con *tert*-butilamina se realizó en proporción molar 1:1, la reacción transcurrió de una forma muy distinta. El medio de reacción se oscureció muy pronto, tomando un fuerte color rojo oscuro, y se separó un sólido del mismo color, que contrasta fuertemente con el color amarillo claro de **2.25**, y para el que se propone la estructura del enaminoxanteno **2.36**.



Esquema 2.7

El espectro de <sup>1</sup>H RMN del producto rojo bruto obtenido en la condensación del THB con *tert*-butilamina mostró un número cuatro veces superior de las señales esperadas para **2.22** (Figura 2.7). Parecía observarse la presencia de cuatro productos: dos mayoritarios y otros dos en menor proporción.

También el espectro de <sup>13</sup>C RMN mostró un número de señales aproximadamente cuatro veces superior al esperado (Figura 2.8).



## 2.2.1 Síntesis de enaminoxantenos.

Cuando se registró el espectro de masas de alta resolución al producto rojo, el pico molecular presentó un único valor de  $m/z = 328,1170$ , muy superior al mostrado por **2.22**, y que corresponde a la fórmula empírica  $C_{18}H_{18}NO_5$  ( $[M+H]^+$ ,  $m/z = 328,1185$ ) (Figura 2.9).

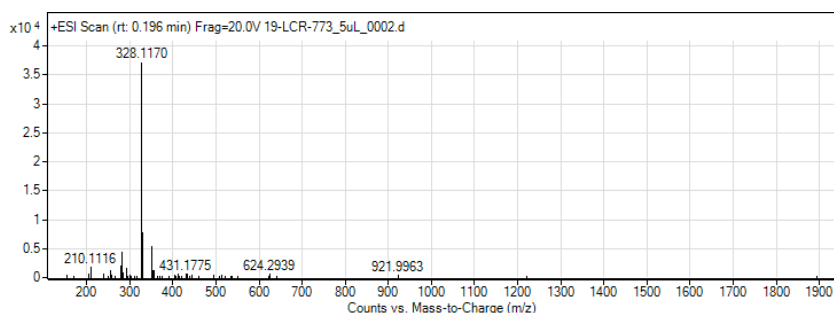


Figura 2.9. Espectro de masas de alta resolución del condensado rojo.

El tratamiento del compuesto rojo con metanol eliminó los productos minoritarios, mostrando señales sólo para dos compuestos, estando todas las señales duplicadas (Figura 2.10). Ambos compuestos deben ser isómeros no sólo por la similitud de los desplazamientos químicos de los protones, sino porque el espectro de masas sólo muestra una señal para  $[M+H]^+$ . La proporción entre ellos, determinada por integración de señales, fue de 57:43; es decir, se forman casi en la misma proporción.

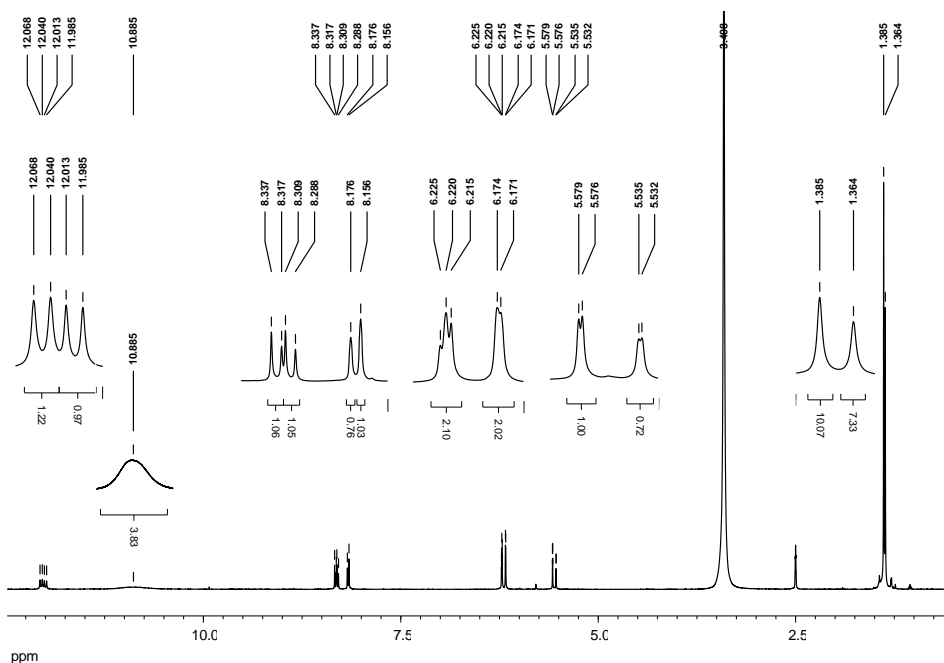


Figura 2.10. Espectro de  $^1H$  RMN del condensado rojo purificado.

Esta conclusión se confirma al estudiar el espectro de  $^{13}C$  RMN (Figura 2.11). El número de señales contabilizadas en dicho espectro corresponden a 31 carbonos; pero

### 2.2.1 Síntesis de enaminoxantenos.

teniendo en cuenta que las señales de los metilos del grupo *terc*-butilo corresponden a tres carbonos y que la señal a 94,26 ppm es doble, el número total de carbonos asciende a 36, el doble de los contenidos en la fórmula empírica encontrada por espectrometría de masas.

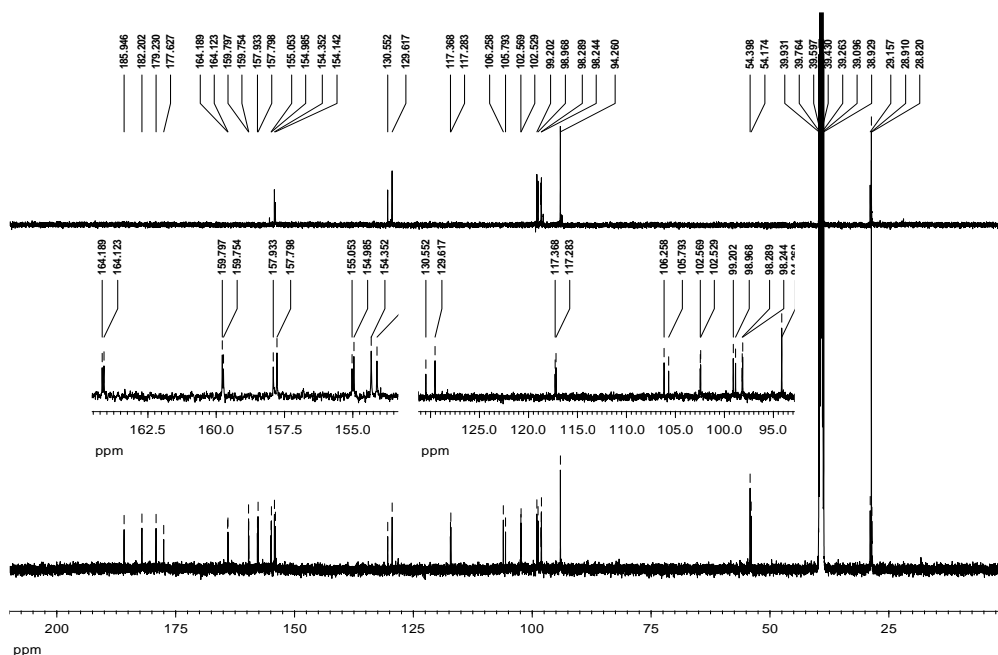


Figura 2.11. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN y DEPT del condensado rojo purificado.

El número de carbonos (18) de la fórmula empírica sugiere que en la estructura de cada isómero del nuevo compuesto deben participar dos moléculas de **2.5** y una de *terc*-butilamina ( $2\text{THB} + {}^t\text{BuNH}_2, 2 \times 7\text{C} + 4\text{C} = 18\text{C}$ ).

El producto es fluorescente y su espectro de fluorescencia se muestra en la figura 2.12. Se observa un espectro de excitación con un máximo a 227 nm y su espectro de emisión con el máximo a 349 nm.

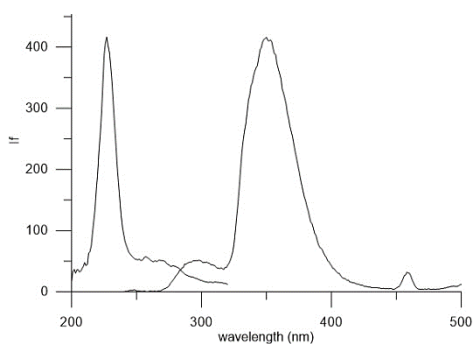
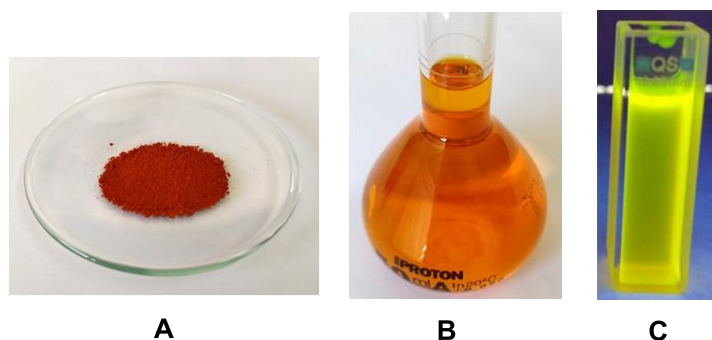


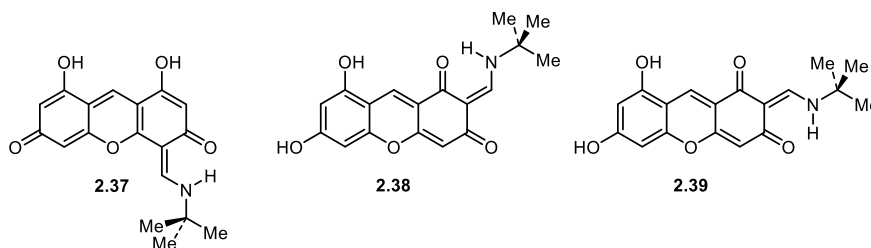
Figura 2.12. Espectro de fluorescencia del xanteno **2.36** (concentración: 1 ppm en metanol).

### 2.2.1 Síntesis de enaminoxantenos.

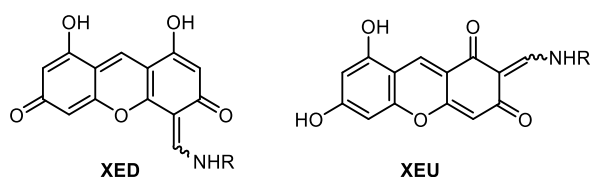


**Figura 2.13** Enaminoxanteno **2.36**: A) xanteno en estado sólido; B) disolución en metanol (c: 1 ppm en metanol); y C) su fluorescencia a la luz solar.

De todos estos datos y del comportamiento químico de **2.5** concluimos que las estructuras para ambos compuestos podrían ser dos de las ceto-enaminas **2.37-2.39**. La extensa conjugación que muestra cualquiera de estas estructuras explicaría el intenso color rojo del producto formado, así como su fluorescencia. No obstante, más adelante veremos que la estructura **2.37** se pudo descartar como consecuencia de los resultados obtenidos en experimentos de RMN dinámica.



En lo que resta del estudio de estos derivados, y con objeto de abreviar la escritura, para referirnos a estructuras como **2.37** utilizaremos el acrónimo XED (xanteno enamina down), mientras que para las estructuras tipo **2.38** y **2.39** utilizaremos el acrónimo XEU (xanteno enamina up).



**Aminas primarias sencillas.** La reacción es totalmente general. Así, por ejemplo, por reacción de **2.5** con aminas primarias alifáticas se obtuvieron los correspondientes xantenos (Tabla 2.1).



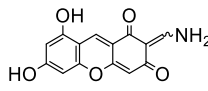
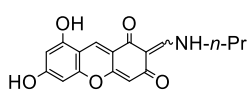
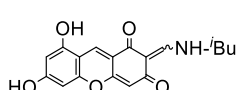
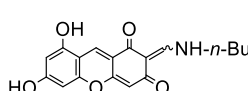
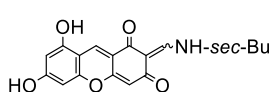
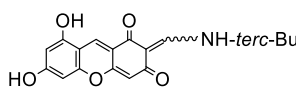
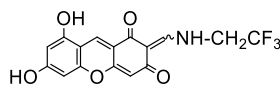
### 2.2.1 Síntesis de enaminoxantenos.

Las reacciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente en un disolvente hidroxílico: etanol, metanol o mezclas hidroalcohólicas. En estas condiciones las reacciones suelen ser lentas y requieren de uno a varios días para completarse. Bajo calentamiento la reacción transcurre más rápido, pero aparecen más subproductos. Para determinar las condiciones de reacción se llevaron a cabo varios experimentos con relaciones molares amina-THB 1:1 y 1:2. En general, la relación estequiométrica 1:2 condujo a mejores resultados.

Los productos se suelen separar como sólidos insolubles y los rendimientos van desde moderados a excelentes. Cuando permanecen solubles, se elimina el disolvente hasta sequedad y se trata el residuo con acetona, disolvente que solubiliza los reactivos remanentes, pero en el que suelen ser insolubles los enaminoxantenos.


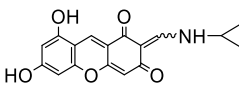
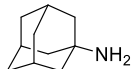
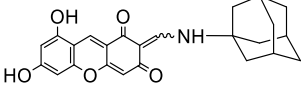
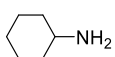
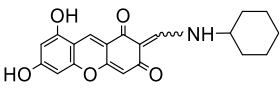
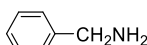
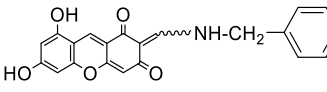
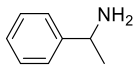
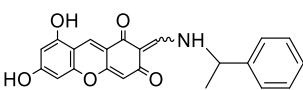
Los enaminoxantenos formados son sólidos fuertemente coloreados, de color rojo, cuya tonalidad va desde rojo-anaranjado a rojo oscuro (rojo Burdeos) y, a veces, casi negro. Suelen ser insolubles en agua, acetona y éter etílico, y con solubilidad variable, aunque generalmente baja, en metanol, etanol y DMSO.

**Tabla 2.1.** Enaminoxantenos **2.36** y **2.40-2.45**.

Entrada	Amina	pK <sub>a</sub> <sup>a</sup>	Producto
1	NH <sub>3</sub>	9,21	 <b>2.40</b>
2	<i>n</i> -Pr-NH <sub>2</sub>	10,53	 <b>2.41</b>
3	<i>i</i> Pr-NH <sub>2</sub>	10,63	 <b>2.42</b>
4	<i>n</i> -Bu-NH <sub>2</sub>	10,59	 <b>2.43</b>
5	<i>sec</i> -Bu-NH <sub>2</sub>	10,56	 <b>2.44</b>
6	<i>terc</i> -Bu-NH <sub>2</sub>	10,59	 <b>2.36</b>
7	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	4,7 <sup>b</sup>	 <b>2.45</b>

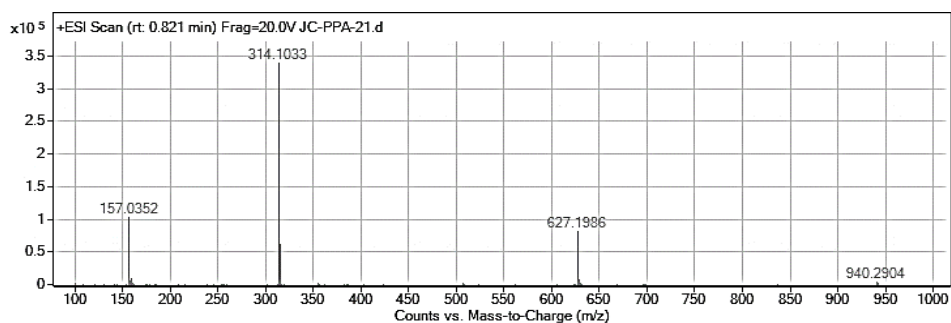
## 2.2.1 Síntesis de enaminoxantenos.

**Tabla 2.1 (continuación).** Enaminoxantenos **2.46-2.50**.

Entrada	Amina	$pK_a^a$	Producto
8		9.10	 <b>2.46</b>
9		10.58	 <b>2.47</b>
10		10.64	 <b>2.48</b>
11		9.34	 <b>2.49</b>
12		9.73	 <b>2.50</b>

La autocondensación de THB a xantenos no tuvo lugar cuando la reacción se llevó a cabo en éter etílico (aunque se puede formar la correspondiente base de Schiff), ni en benceno (incluso utilizando la trampa de destilación Dean-Stark para separar el agua que se forma), poniendo de manifiesto la necesidad de que el medio de reacción sea polar o hidroxílico para que transcurra la reacción.

Todos los nuevos enaminoxantenos muestran la señal  $[M+H]^+$  en sus espectros de masas de alta resolución, y también suelen presentar una señal más débil del dímero  $[M_2+H]^+$  e incluso la correspondiente al ión del trímero  $[M_3+H]^+$ , como ocurre con el espectro de **2.41**:  $[M+H]^+$   $m/z$  314.1033 (calculado 314.1028);  $[M_2+H]^+$   $m/z$  627.1986 (calculado 627.1979) y  $[M_3+H]^+$   $m/z$  940.2904 (calculado 904.2929) (Figura 2.14).



**Figura 2.14.** Espectro de masas de alta resolución de **2.41**.

## 2.2.1 Síntesis de enaminoxantenos.

Los espectros de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  RMN presentan las señales típicas del fragmento xanténico por encima de 5 ppm (Figura 2.15) y 90 ppm (Figura 2.16), respectivamente.

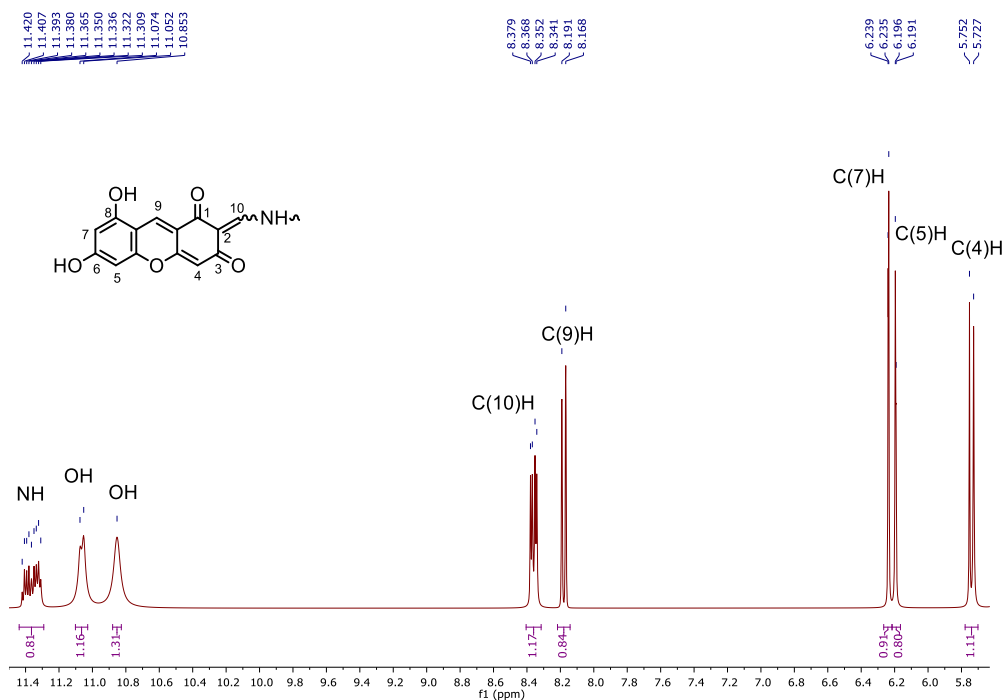


Figura 2.15. Señales características del núcleo xanténico en el espectro de  $^1\text{H}$  RMN.

Si el fragmento carbonado procedente de la amina es saturado, sus señales aparecerán por debajo de esos valores del desplazamiento químico. Si existen insaturaciones (dobles y triples enlaces o anillos aromáticos), sus señales aparecerán mezcladas con las procedentes del núcleo de xanteno.

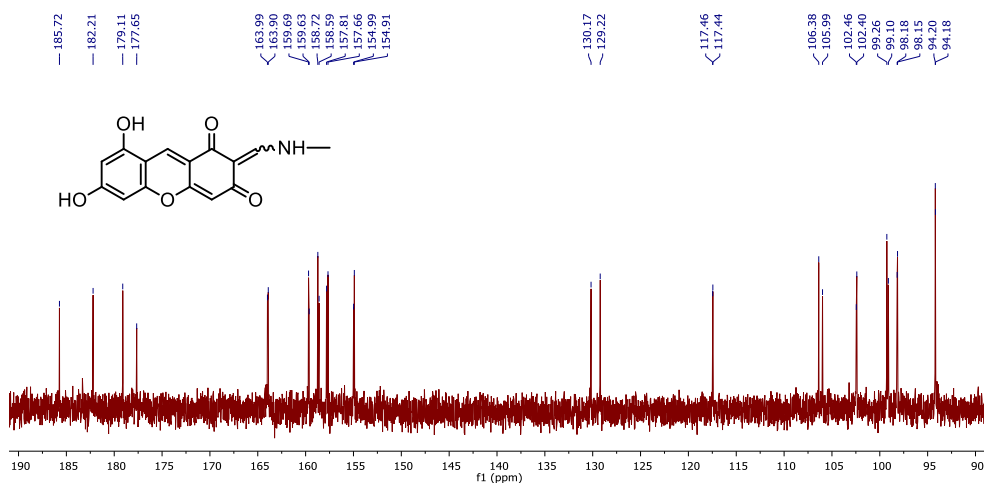


Figura 2.16. Señales características del núcleo xanténico en el espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN.

### 2.2.1 Síntesis de enaminoxantenos.

Las aminas recogidas en la Tabla 2.1 muestran grupos aromáticos (entradas 11-12) y el anillo fuertemente tensionado de ciclopropilamina (entrada 8). Los efectos estéricos no parecen ejercer efecto apreciable en el desarrollo de la reacción, como muestran las entradas 6 y 9.

**Aminoalcoholes.** La reacción de formación de enaminoxantenos es compatible con la presencia de otras agrupaciones atómicas o funciones químicas. Así, en la Tabla 2.2 se recogen los enaminoxantenos obtenidos por reacción con diversos aminoalcoholes sencillos y en la Tabla 2.3 con aminoalcoholes que portan agrupaciones aromáticas.

**Tabla 2.2.** Enaminoxantenos derivados de aminoalcoholes alifáticos.

Entrada	Amina	Producto	
1			<b>2.51</b>
2			<b>2.52</b>
3			<b>2.53</b>
4			<b>2.54</b>
5			<b>2.55</b>

**Tabla 2.3.** Enaminoxantenos derivados de aminoalcoholes aromáticos.

Entrada	Amina	Producto	
1			<b>2.56</b>
4			<b>2.57</b>

## 2.2.1 Síntesis de enaminoxantenos.

De nuevo, las entradas 3-5 de la Tabla 2.2 muestran que la condensación del THB a enaminoxanteno no está impedida por efectos estéricos.

Los datos espectroscópicos confirman las estructuras enaminoxanténicas. Como ejemplo, en las figuras 2.17 y 2.18 se muestran los espectros de protones y carbono de **2.56**.

Estos enaminoxantenos podrían utilizarse en reconocimientos quirales en espectroscopía de RMN, al igual que ocurre con otros derivados del aminoalcohol **2.57**.<sup>54</sup>

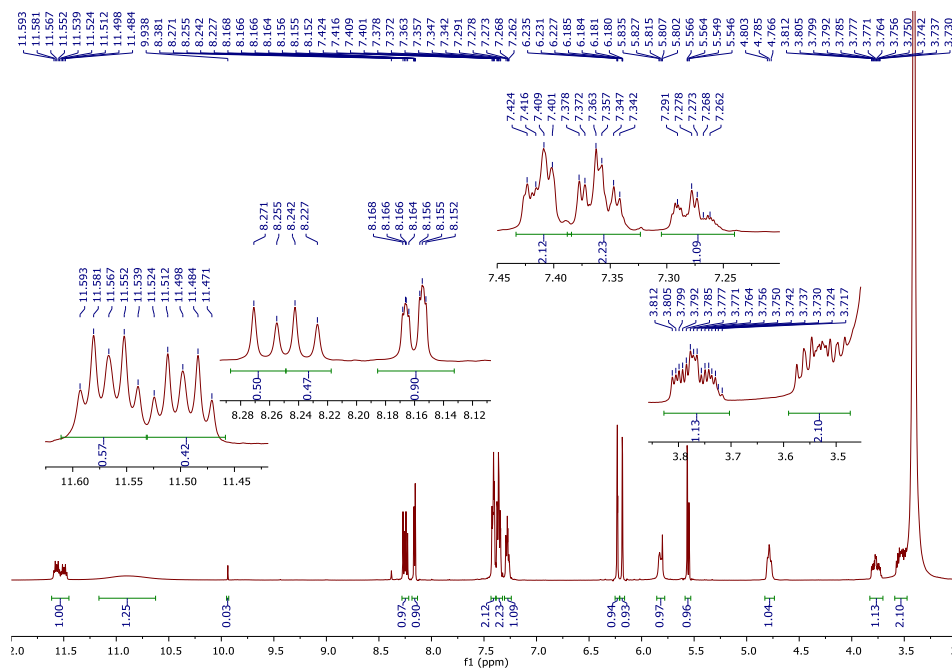


Figura 2.17. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN de **2.56**.

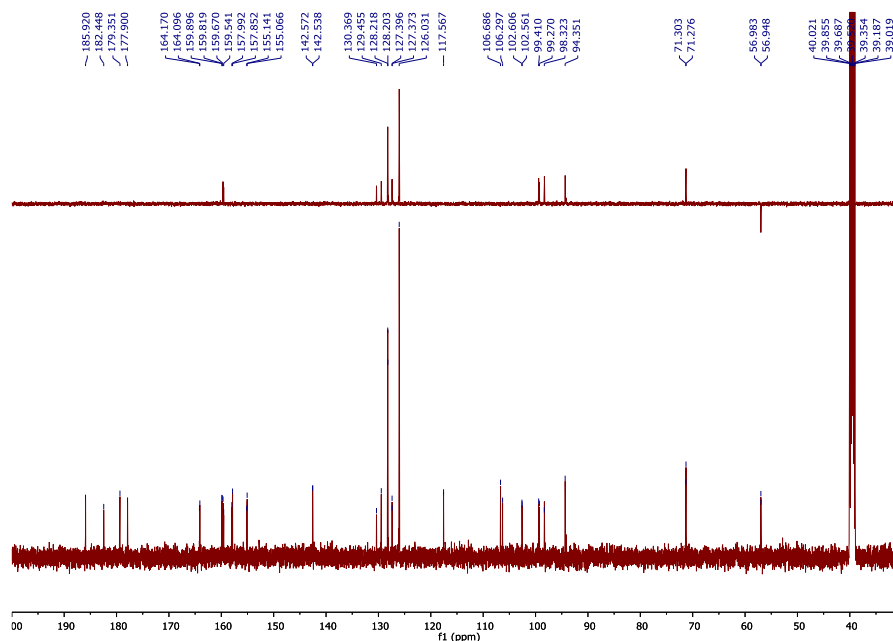
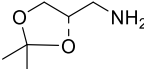
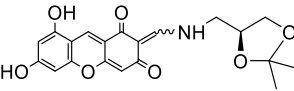
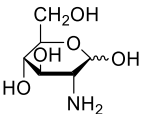
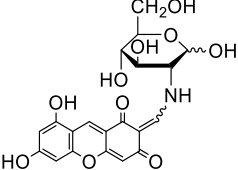
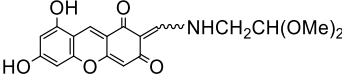


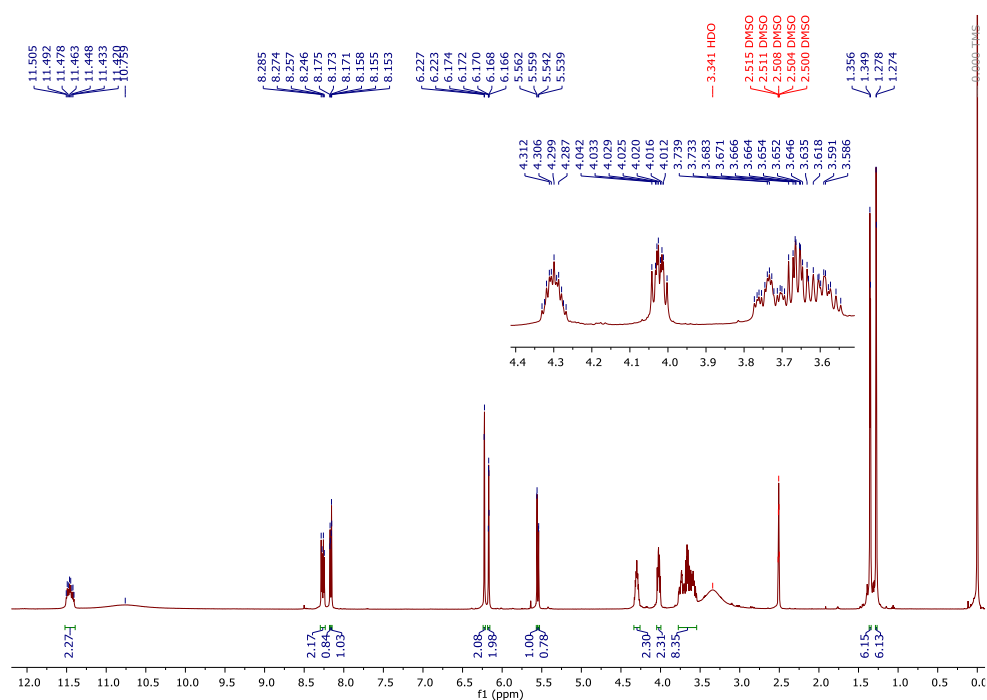
Figura 2.18. Espectros de  $^{13}\text{C}$  RMN y DEPT de **2.56**.

## 2.2.1 Síntesis de enaminoxantenos.

**Aminoalcoholes derivados de carbohidratos.** Los casos registrados en la tabla 2.4 muestran enaminoxantenos derivados de aminopoliolios y aminoaldosas, libres o protegidos en forma de acetales o hemiacetales. Al transcurrir la reacción en medio básico las agrupaciones hemiacetálicas o acetálicas no son afectadas (Figuras 2.19 y 2.20).

**Tabla 2.4.** Enaminoxantenos derivados de aminoazúcares.

Entrada	Amine	Producto
1		 <b>2.58</b>
2		 <b>2.59</b>
3	$\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OMe})_2$	 <b>2.60</b>



**Figura 2.19.** Espectro de  $^1\text{H}$  RMN de **2.58**.

## 2.2.1 Síntesis de enaminoxantenos.

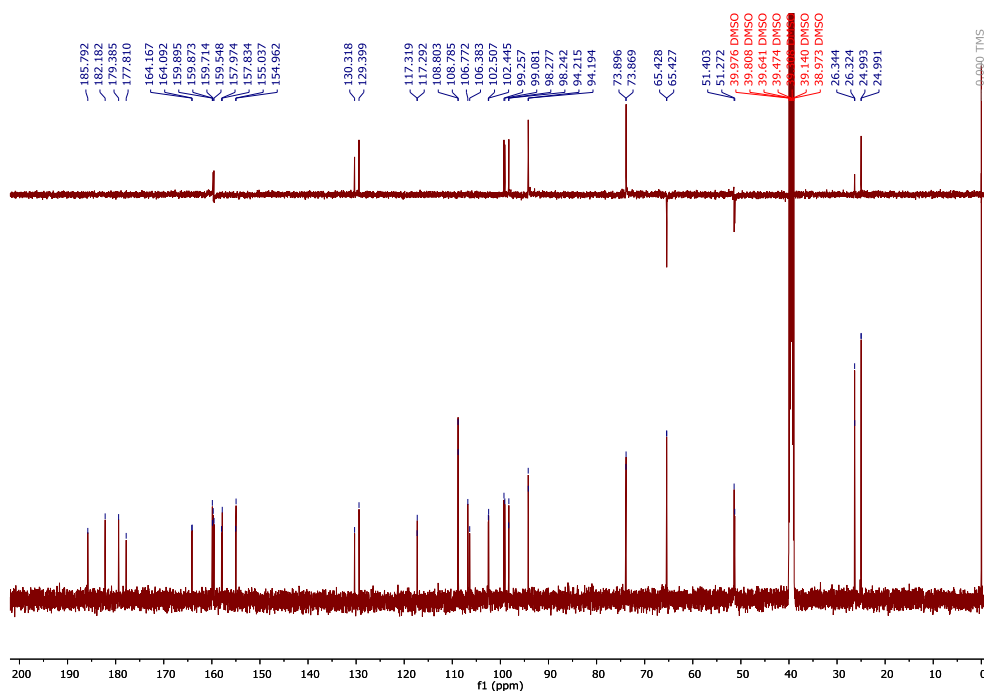
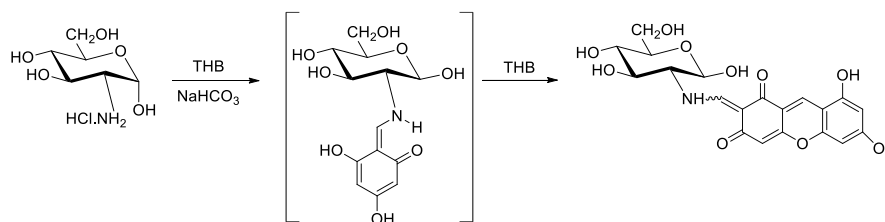


Figura 2.20. Espectros de  $^{13}\text{C}$  RMN y DEPT de **2.58**

La reacción con D-glucosamina (entrada 2, **2.59**) es especialmente interesante, la reacción transcurre en un medio hidroalcohólico, a través de la formación de la correspondiente base de Schiff, que debe tener estructura de enamina, pero que no se aísla (Esquema 2.8).

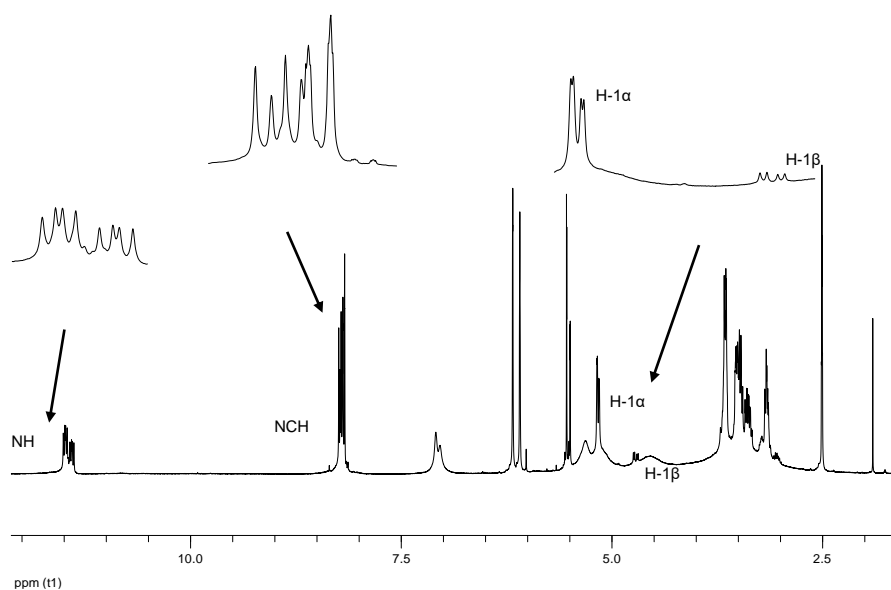


Esquema 2.8

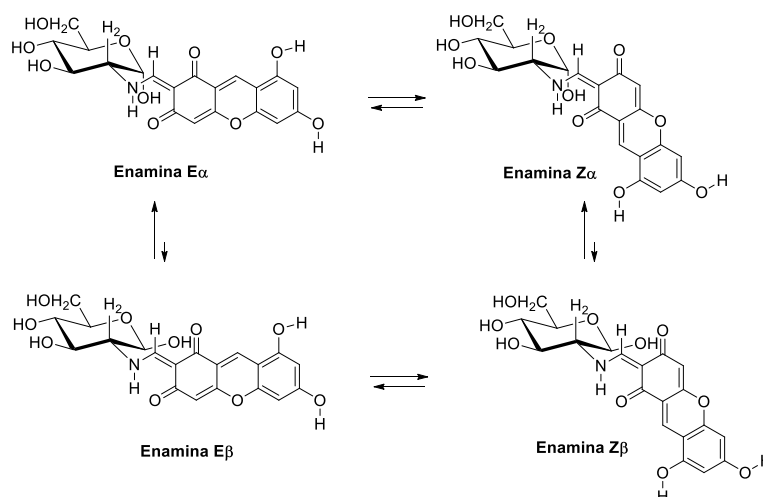
El espectro de  $^1\text{H}$  RMN muestra que en esta reacción se genera una mezcla *E/Z* de enaminoxantenos con anomerías  $\alpha$  y  $\beta$  (Figura 2.21, Esquema 2.9).

Las grandes constantes de acoplamiento medidas,  $J_{2,\text{NH}}$  (9.2 Hz) y  $J_{=\text{CH},\text{NH}}$  (14.0 Hz), indican una disposición antiperiplanar entre estos protones y, por tanto, una conformación preferente en disolución como la mostrada en el Esquema 2.9.

### 2.2.1 Síntesis de enaminoxantenos.



**Figura 2.21.** Espectro de  $^1\text{H}$  RMN de la mezcla de anómeros en equilibrio del enaminoxanteno derivado de la D-glucosamina.



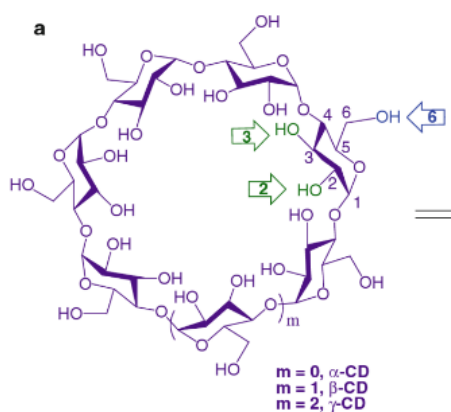
**Esquema 2.9.** Equilibrio anomérico y estereoisomérico entre las enaminas derivadas de la D-glucosamina.

En la mezcla predominan extensamente los anómeros  $\alpha$  (68 %). Estos productos ya habían sido descritos con anterioridad, pero con una estructura errónea.<sup>27</sup>

**Xantenos derivados de aminociclodextrinas.** Las ciclodextrinas son estructuras cíclicas formadas por unidades de  $\beta$ -D-glucopiranosas, unidas por el carbono anomérico al hidroxilo en posición 4 de otra molécula. Según el número de unidades de D-glucopiranosas que forman estos ciclos reciben el nombre de  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ -ciclodextrinas (6, 7 y 8, respectivamente) (Figura 2.22).

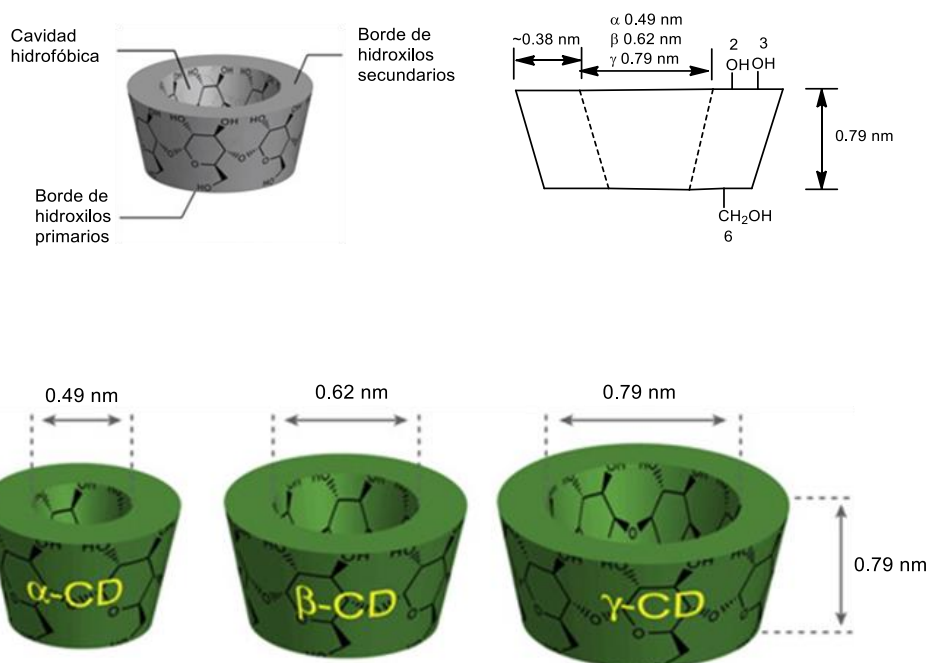


### 2.2.1 Síntesis de enaminoxantenos.



**Figura 2.22.** Estructura de las moléculas de  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ -ciclodextrinas.

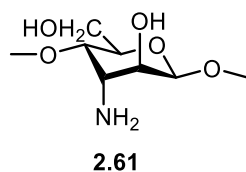
Las ciclodextrinas forman una estructura troncocónica truncada ahuecada. Su exterior es hidrofílico, debido a la interacción de diversos grupos hidroxílicos con moléculas de agua, y su interior una cavidad hidrofóbica. Debido a ello, forma una cápsula tórica que puede alojar en su interior a una diversidad de moléculas, generalmente hidrofóbicas, permitiendo su solubilización. Su tamaño es mayor cuantas más unidades de D-glucopiranososa la conforman (Figura 2.23).



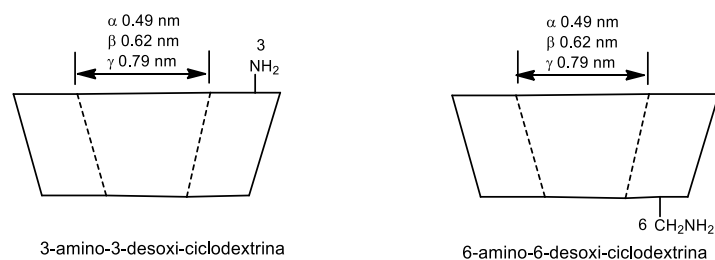
**Figura 2.23.** Representación esquemática de la forma tórica de las moléculas de  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ -ciclodextrina

Sin embargo, debido al método seguido en su preparación, la stereoquímica de los carbonos 2 y 3 en las 3-amino-3-desoxiciclodextrinas está invertida con respecto a los correspondientes carbonos de la D-glucopiranososa. Es decir, la unidad que contiene el grupo amino es un resto de 3-amino-3-desoxi- $\beta$ -D-altropiranososa (2.61).

### 2.2.1 Síntesis de enaminoxantenos.

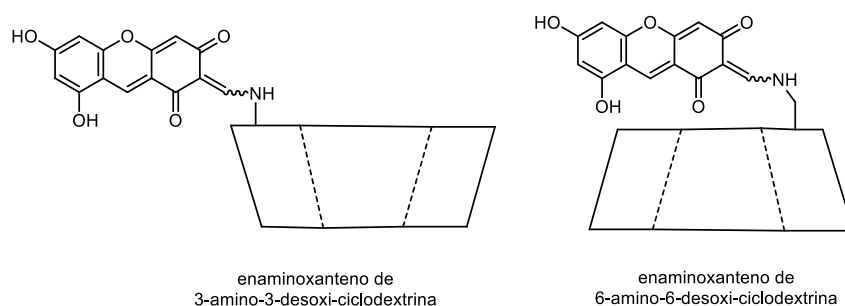


En las 3-amino-3-desoxiciclodextrinas el grupo amino del carbono 3 está situado en el borde de la entrada más ancha de la cápsula, mientras que en las 6-amino-6-desoxiciclodextrinas lo está en el borde de la entrada más estrecha (Figura 2.24).



**Figura 2.24.** Representación esquemática de las  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  y 6-aminociclodextrinas.

Las propiedades ópticas y fluorescentes de la agrupación xanténica en las aminociclodextrinas abre la posibilidad de utilizarlos en nuevos estudios de inclusión y de reconocimiento molecular con opciones de encendido/apagado de la fluorescencia (Figura 2.25).



**Figura 2.25**

Hemos llevado a cabo la reacción de las 3-amino-3-desoxiciclodextrinas  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$  con THB, en una mezcla de etanol-agua para poder solubilizar los reactivos. Los correspondientes enaminoxantenos se aislaron, como sólidos rojos, tras evaporación total del disolvente y posterior tratamiento del residuo obtenido con acetona, disolvente en el que son insolubles los productos, pero soluble el THB. Como ejemplo en la figura 2.26 se muestra el espectro de protones del xanteno procedente de la 3-amino-3-desoxiciclodextrina  $\alpha$ .

## 2.2.1 Síntesis de enaminoxantenos.

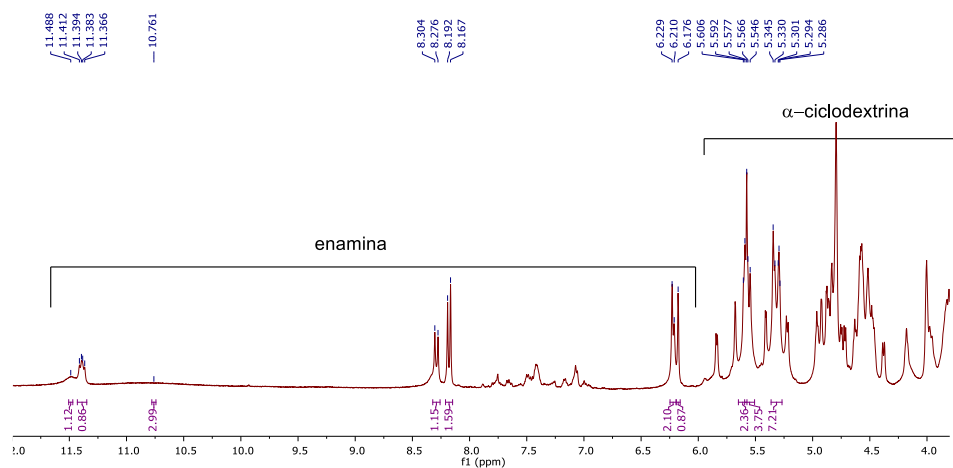


Figura 2.26. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN del xanteno procedente de la 3-amino-3-desoxiciclodextrina  $\alpha$ .

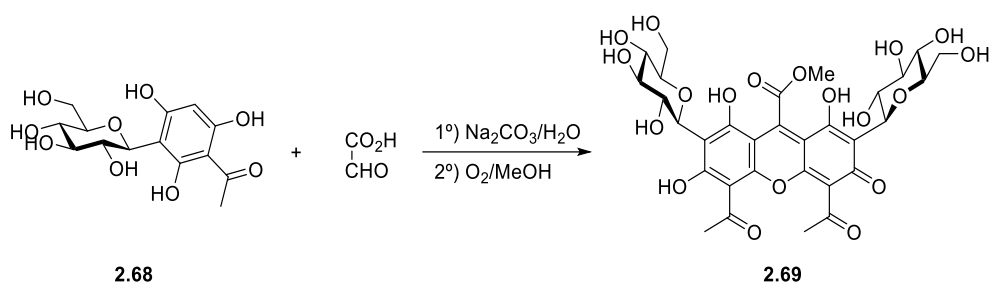
Tabla 2.5. Enaminoxantenos derivados de 3-amino-3-desoxi-  $\alpha$ ,  $\beta$ , y  $\gamma$ -ciclodextrinas.

Entrada	Amina	Producto
1		
2		
3		

### 2.2.1 Síntesis de enaminoxantenos.

Pueden observarse las señales del grupo NH enamínico a ~11,39 ppm y 8,29 ppm ( $J_{\text{NH,=CH}}$  14,0 Hz) y las típicas señales aromáticas del núcleo xanténico a ~8,18 ppm y ~6,21 ppm, que demuestran la unión del fragmento xanténico a la molécula de  $\alpha$ -ciclodextrina.

Los derivados xanténicos suelen ser poco solubles, por lo que su unión a fragmentos polialcohólicos, como los procedentes de ciclodextrinas u otros derivados de carbohidratos, resulta una estrategia apropiada para solubilizarlos. Así, un ejemplo distinto al uso de fragmentos ciclodextrínicos es la reciente síntesis del colorante rojo con estructura xanténica **2.69**, cuya solubilidad se debe a la presencia de dos fragmentos de D-glucosa en la molécula (Esquema 2.10).<sup>55</sup>



Esquema 2.10

Los nuevos enaminoxantenos son solubles en agua, lo que unido a su fluorescencia los hace muy interesantes como colorantes o moléculas sonda. Ya con anterioridad se habían sintetizado colorantes xanténicos; como, por ejemplo, con la rodamina y la fluoresceína, unidos a ciclodextrinas a través de un puente de éster o amida para activar o desactivar la fluorescencia. Así, el grupo de Ueno<sup>56</sup> publicó del primer ejemplo de ciclodextrina unida a un colorante de xanteno basado en la modificación del resto carboxílico del fluoróforo y el de Harada<sup>57</sup> sintetizó la primera CD modificada con rodamina; mientras que Hasegawa y col.<sup>58</sup> prepararon ciclodextrinas marcadas con rodamina para fines biológicos. Sintetizaron dos  $\beta$ -ciclodextrinas fluorescentes diferentes y demostraron su utilidad como nuevas sondas fluorogénicas para controlar el pH de las células HeLa.

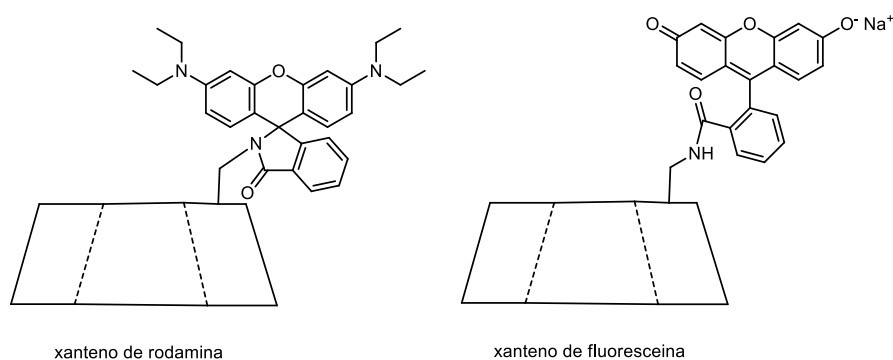
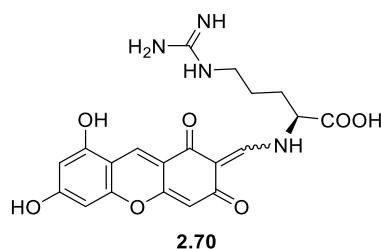


Figura 2.27. Derivados xanténicos de 6-amino-6-desoxi-ciclodextrina  $\beta$ .

### 2.2.1 Síntesis de enaminoxantenos.

El grupo de Fang diseñó un sensor radiométrico para detectar iones de mercurio en medios acuosos, algunos fluidos biológicos y células vivas basado en una  $\beta$ -ciclodextrina modificada con rodamina.<sup>59</sup> Más recientemente, Malanga y col<sup>60</sup> utilizando 6-monoamino- $\beta$ -ciclodextrina y colorantes económicos disponibles en el mercado, prepararon ciclodextrinas unidas a restos de rodamina y fluoresceína (Figura 2.27).

**Xantenos de aminoácidos y sus derivados.** También queríamos estudiar la reacción con aminoácidos naturales y algunos de sus derivados. Como indicamos en los antecedentes, la reacción de THB con L-arginina conduce a la imina **2.20**<sup>50</sup> y no al enaminoxanteno **2.70**.



Los experimentos iniciales de reacción directa de THB con aminoácidos naturales, di- o tripéptidos (glicina, glicilglicina, glicilglicilglicina, etc.) fueron negativos. La tabla 2.6 recoge los valores de  $pK_a$  del grupo  $\alpha$ -amino de los aminoácidos comunes, así como el  $pK_a$  de los sustituyentes de la cadena lateral.

**Tabla 2.6.** Valores de  $pK_a$  de aminoácidos.

Aminoácido	$pK_a^a$	$pK_a^b$	$pK_a^c$	$pI^d$
Glicina	2,3	9,8		6,1
Alanina	2,4	9,9		6,0
Valina	2,3	9,7		6,0
Leucina	2,4	9,7		6,0
Isoleucina	2,4	9,8		6,0
Fenilalanina	1,8	9,3		5,5
Triptófano	2,4	9,4		5,9
Cisteína	2,0	10,7	8,4	5,1
Tirosina	2,2	9,2	10,5	5,7
Lisina	2,2	9,1	10,5	9,7
Arginina	2,2	9,0	12,5	10,8
Histidina	1,8	9,3	6,0	7,6

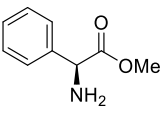
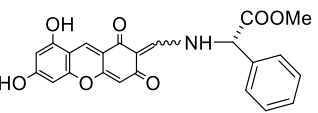
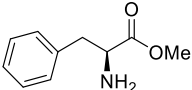
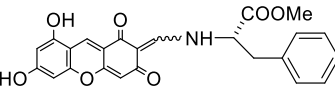
<sup>a</sup> Grupo carboxílico, <sup>b</sup> Grupo  $\alpha$ -amino, <sup>c</sup> Cadena lateral, <sup>d</sup> Punto isoeléctrico.

### 2.2.1 Síntesis de enaminoxantenos.

Puede observarse que todos los  $pK_a$  del grupo  $\alpha$ -amino son superiores a 9,0; es decir, valores similares a los de otras aminas alifáticas, por lo que, en principio, la reacción de formación de xantenos debería de ser una reacción factible. Es muy probable que la presencia de la agrupación ácida carboxílica ( $pK_a < 2,4$ ) inhiba la reacción de autocondensación del THB (ver más adelante sobre el mecanismo de la reacción). De hecho, la forma predominante a pH neutro para los aminoácidos es la forma de zwitterion neutro (ver valores de pI en la tabla 2.6).

Para comprobarlo, llevamos a cabo la reacción con los ésteres metílicos o etílicos de algunos aminoácidos. Ahora las reacciones transcurrieron sin problemas, formándose los enaminoxantenos correspondientes que se recogen en la Tabla 2.7.

**Tabla 2.7.** Enaminoxantenos de ésteres metílicos de aminoácidos.

Entrada	Amina	Producto
1		 2.71
2		 2.72

Para llevar a cabo la reacción de THB con los ésteres de aminoácidos necesitamos partir de las bases libres. Estas se obtuvieron por tratamiento de los correspondientes clorhidratos comerciales con una disolución acuosa saturada de carbonato o bicarbonato sódico. En algunos casos, el aminoéster libre es insoluble y se separa como un sólido, que se aísla por filtración. En los demás casos, la fase acuosa se extrae con cloroformo, que tras evaporación rinde un residuo, líquido o sólido, que se usó posteriormente sin purificación previa. La condensación con THB se llevó a cabo, al igual que otras aminas, en etanol absoluto, separándose generalmente el enaminoxanteno como un sólido insoluble, de color rojo intenso (Figura 2.28).

La reacción con el éster etílico de la cisteína resultaba especialmente interesante, ya que es conocido que los aminotioles forman con facilidad tiazolidinas;<sup>61</sup> por lo que a partir de la enamina inicial **2.73** podrían formarse las tiazolidinas **2.74** y/o **2.75** (Esquema 2.11). Sin embargo, el espectro de  $^1\text{H}$  RMN muestra señales acordes con la estructura abierta **2.73**.

Una excepción al comportamiento que hemos descrito para los ésteres de aminoácidos lo encontramos en el éster metílico del triptófano (**2.76**). En lugar del correspondiente xantenoderivado (**2.77**) obtuvimos la imina **2.78** (Esquema 2.12).

## 2.2.1 Síntesis de enaminoxantenos.

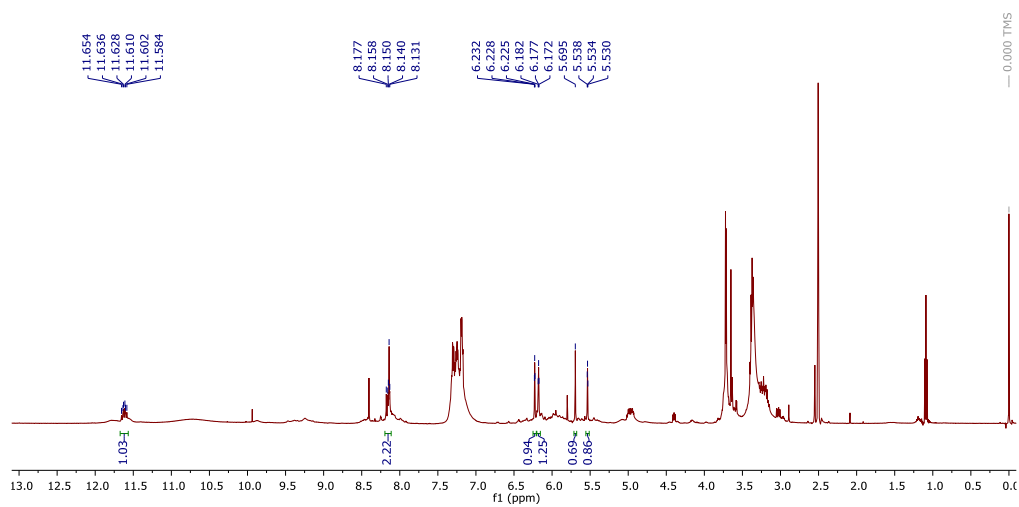
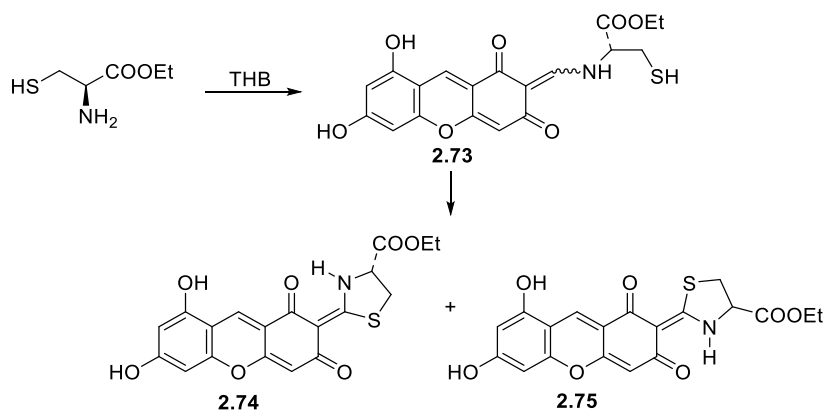
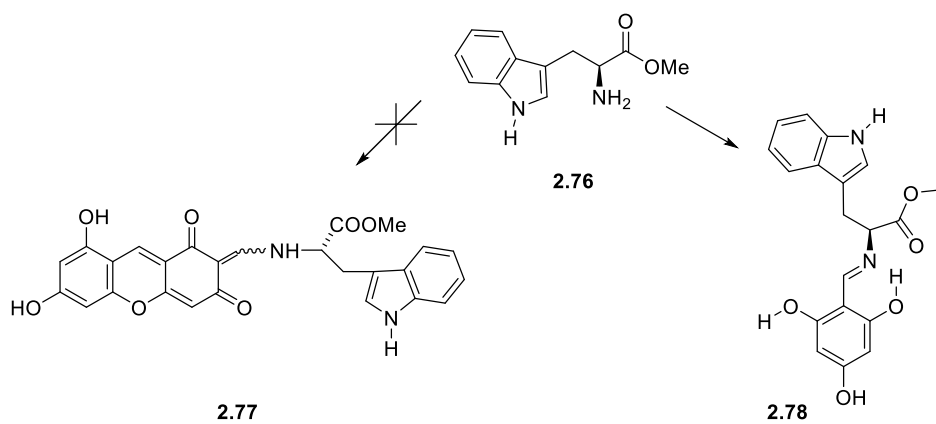


Figura 2.28. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN de 2.72.



Esquema 2.11



Esquema 2.12

## 2.2.1 Síntesis de enaminoxantenos.

Los espectros de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  RMN muestran un número de señales coincidentes con una molécula formado por un resto de triptófano y otro de THB (Figuras 2.29 y 2.30).

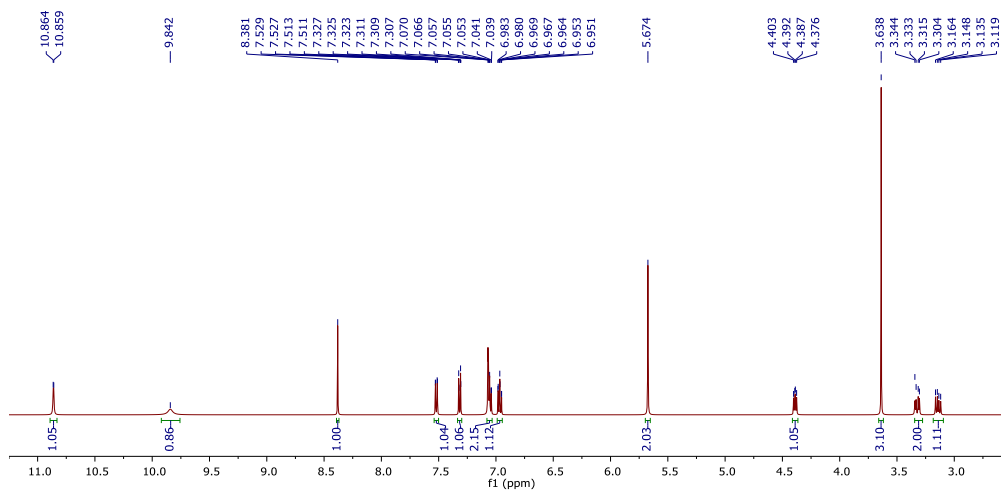


Figura 2.29. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN de **2.78**.

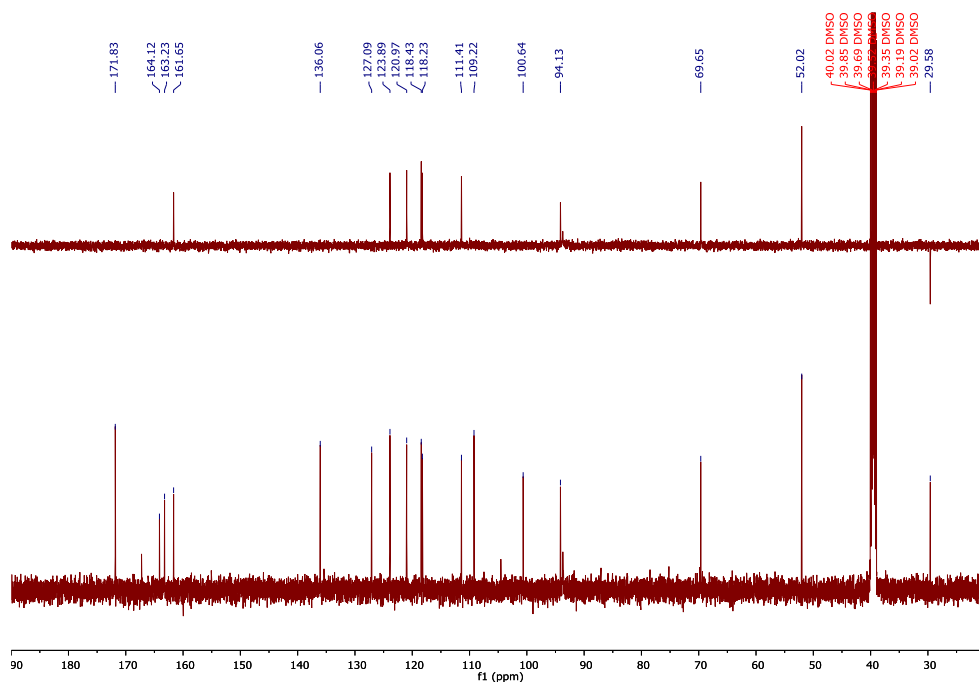
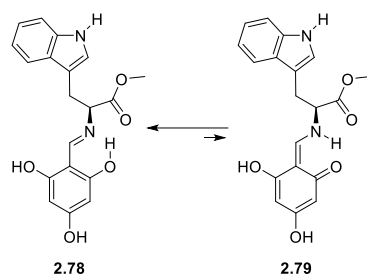


Figura 2.30. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN de **2.78**.

La presencia de una señal singlete a 8.38 ppm y otra a 164.12 ppm, demuestran que en el equilibrio tautomérico el producto con estructura de imina (**2.78**) predomina sobre el de enamina (**2.79**) (Esquema 2.13). Este comportamiento es paralelo al descrito en la reacción de L-arginina con THB (**2.20**).



### 2.2.1 Síntesis de enaminoxantenos.



Esquema 2.13

**Otras aminas.** Las Tablas 2.8 y 2.9 recogen los derivados enaminoxanténicos de diversas aminas, algunas de notable importancia biológica, como la tiramina, la dopamina y la triptamina (Entradas 3-5, Tabla 2.8) (Figura 2.31).

Tabla 2.8. Derivados enaminoxanténicos de diversas aminas.

Entrada	Amina	Producto
1		
2		
3		
4		
5		
6		

Los aminoalcoholes comerciales **2.80** (Tabla 2.8, entrada 1), con disposición *cis*, y su isómero *trans*, tienen estructuras rígidas, con grupos amino e hidroxilo en disposiciones *cis* y *trans*, respectivamente. Por ello, se han usado en la preparación de versátiles agentes solvatantes quirales, útiles en el reconocimiento quiral y la enantiodiferenciación de derivados de aminoácidos mediante espectroscopia de RMN.<sup>54</sup> Los correspondientes xanteno-derivados podrían utilizarse con los mismos fines.

## 2.2.1 Síntesis de enaminoxantenos.

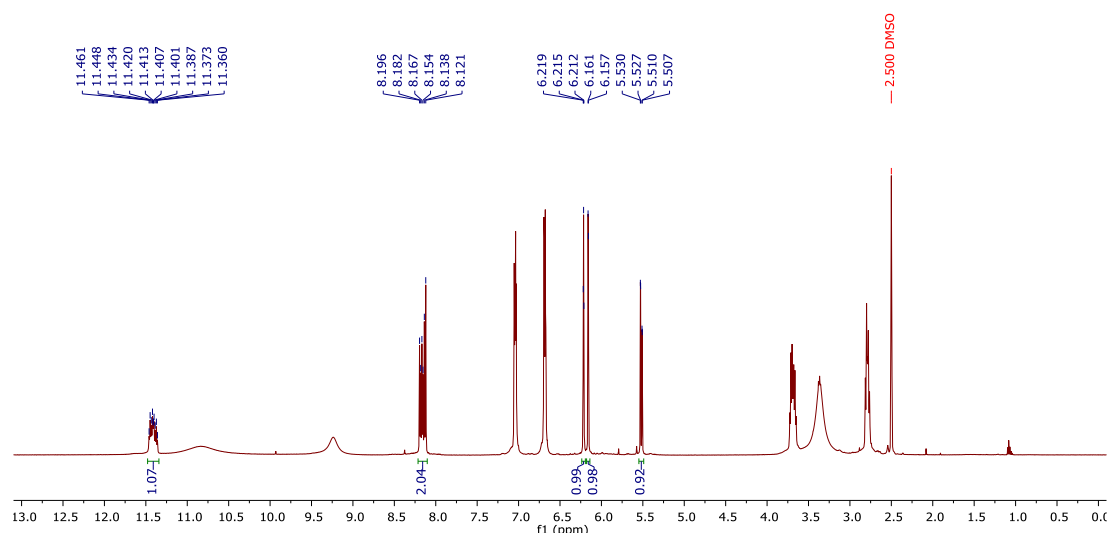


Figura 2.31. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN del xanteno de tiramina (**2.82**)

En claro contraste con el éster metílico del triptófano, que formaba la correspondiente imina, la triptamina forma el correspondiente enaminoxanteno (Figura 2.32).

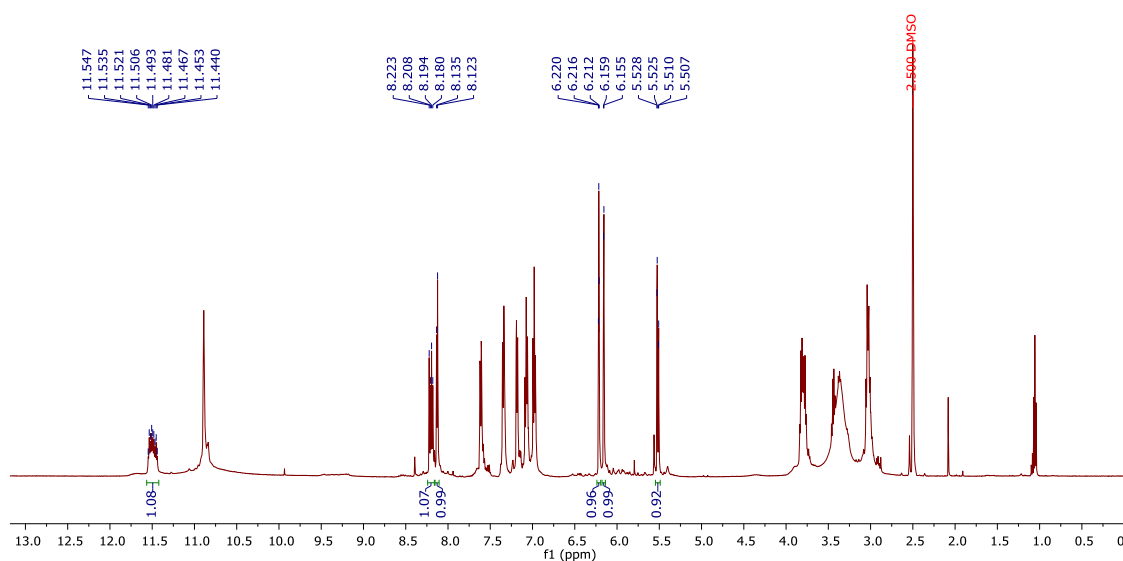


Figura 2.32. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN del xanteno de triptamina (**2.84**)

La reacción con la 2-aminometil-15-corona-5 permitió aislar el correspondiente enaminoxanteno (**2.86**), cuyo espectro de  $^1\text{H}$  RMN se muestra en la figura 2.33.

También obtuvimos el derivado xanténico del radical estable 4-aminoTEMPO, aunque aún estamos tratando de identificarlo espectroscópicamente, a través del registro de su espectro de resonancia de espín electrónico (Tabla 2.9).

## 2.2.1 Síntesis de enaminoxantenos.

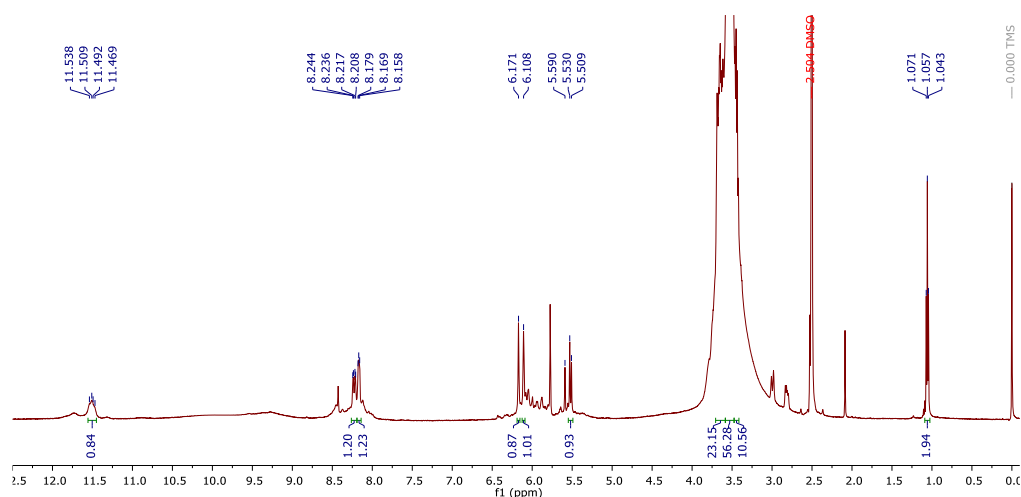


Figura 2.33. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN de **2.86**.

Tabla 2.9.

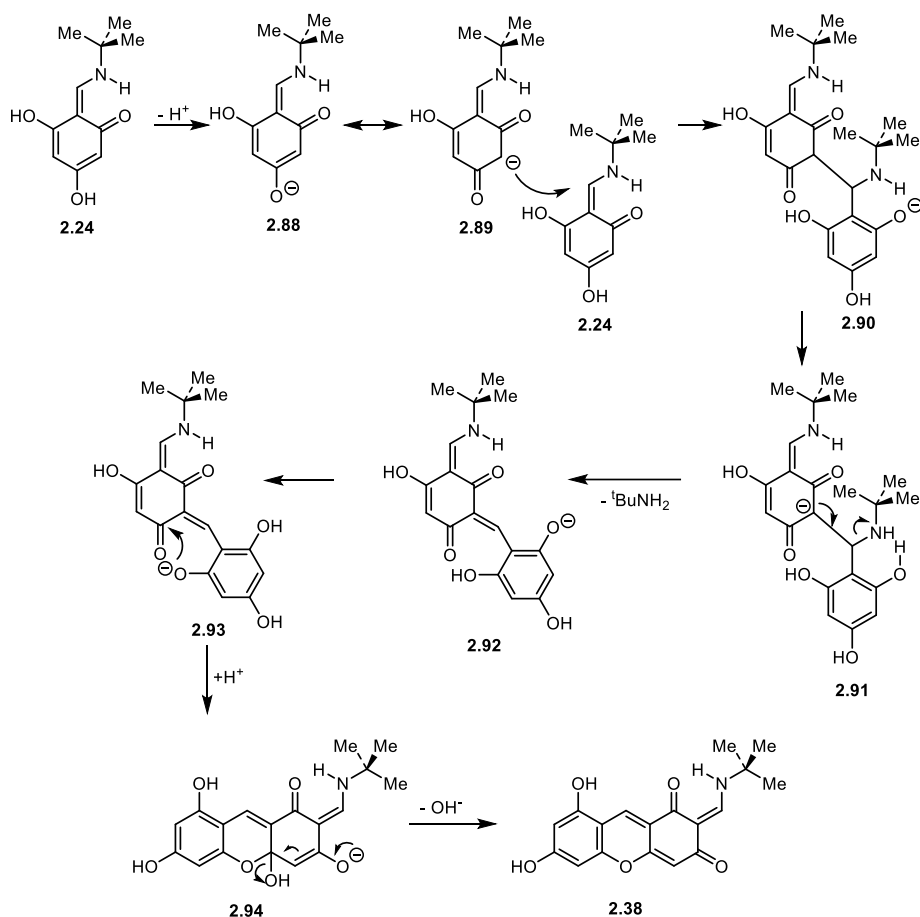
Entrada	Amina	$\text{pK}_a^a$	Producto
1		-	
2		-	

El primero de ellos inaugura una familia de derivados que pueden complejar distintos cationes, de nuevo con la posibilidad de encendido/apagado de la fluorescencia. El segundo es un ejemplo de una molécula doblemente marcada, por un núcleo xanténico y un electrón desapareado, que puede detectarse por resonancia de spin electrónico.

## 2.2.2 Mecanismo de formación de iminoxantenos.

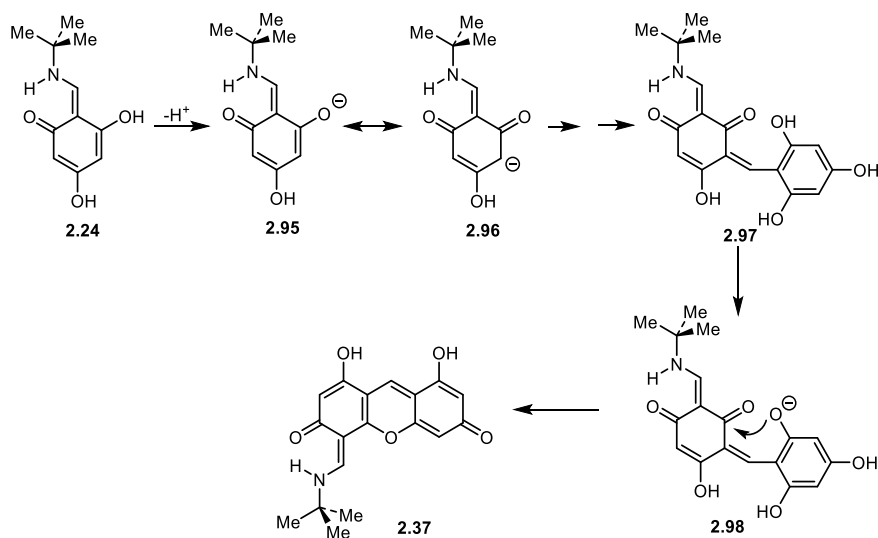
Se pueden proponer mecanismos de formación similares para cada uno de los posibles compuestos **2.37-2.39**. Así, por ejemplo, la formación de **2.38**, podría tener lugar según se recoge en el esquema 2.14.

## 2.2.2 Mecanismo de formación de iminoxantenos.



**Esquema 2.14.** Mecanismo sugerido para la autocondensación de las bases de Schiff de THB

La enamina **2.24** puede actuar como un compuesto  $\beta$ -dicarbonílico. El anión **2.88/2.89**, formado en la ionización en medio básico (la *tert*-butilamina es una base fuerte,  $\text{pK}_a = 10.55$ )<sup>62</sup> de la enamina **2.24**, se enlaza con otra molécula de **2.24** mediante una adición de Mannich (adiciones similares son conocidas, pero suelen necesitar catálisis metálica, por ejemplo, manganeso)<sup>63</sup> o una adición conjugada de Michael.



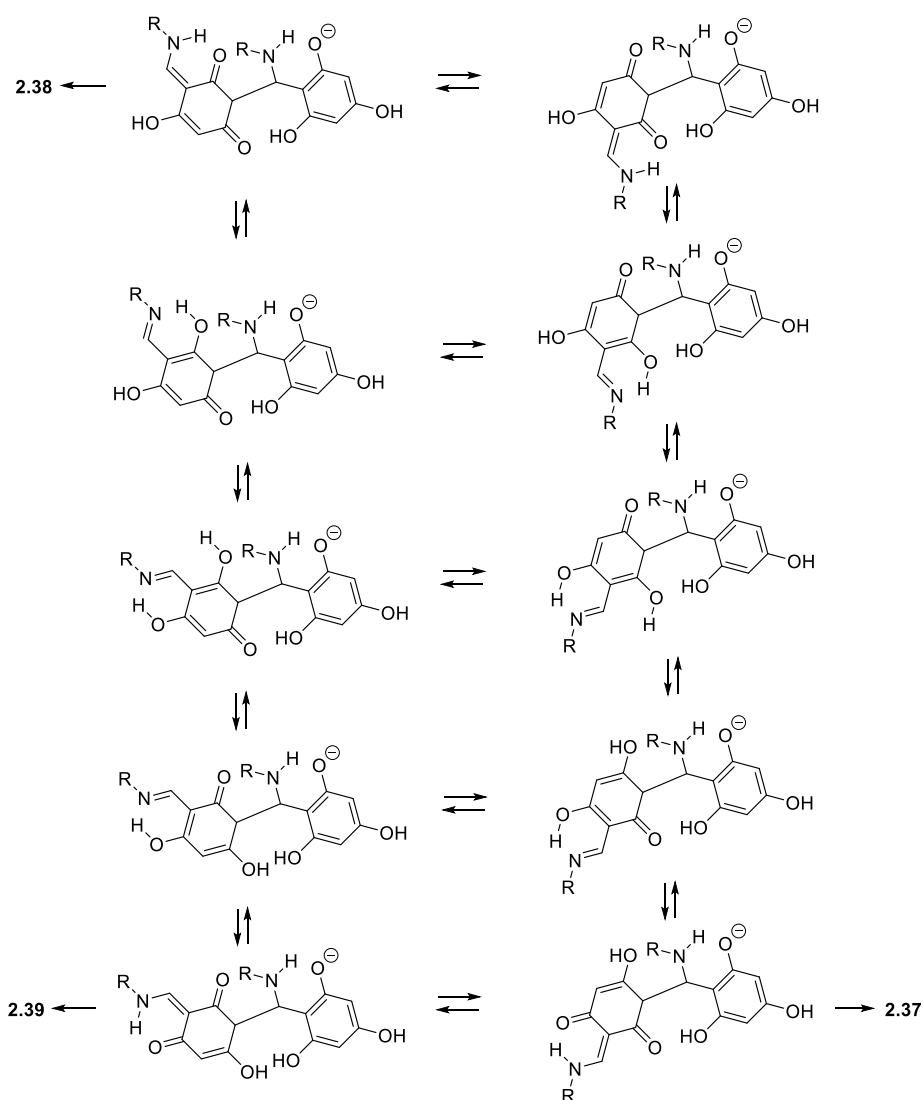
**Esquema 2.15.** Mecanismo sugerido para la formación de **2.37**.

## 2.2.2 Mecanismo de formación de iminoxantenos.

El dímero **2.91** evoluciona con pérdida de *tert*-butilamina para dar **2.92**, quien sufre una ciclación y deshidratación generando **2.38**. Hay que tener en cuenta que tautómeros distintos a los representados podrían intervenir en el mecanismo.

De forma similar se podría formar **2.37** (Esquema 2.15).

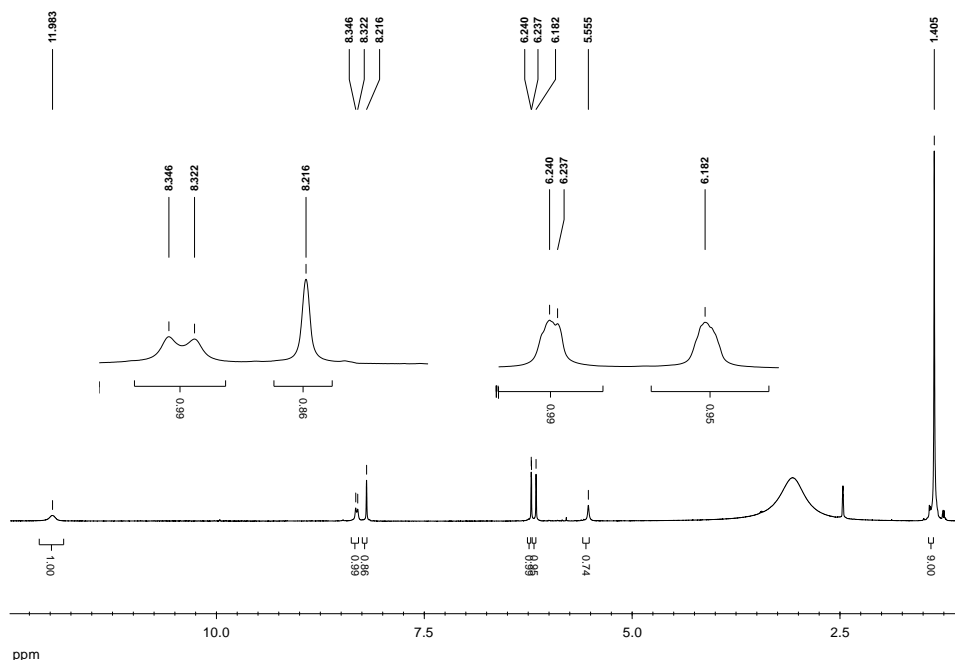
En realidad, en ambos esquemas de reacción se muestran los intermedios **2.92** y **2.97** que pueden interconvertirse entre sí por diversas tautomerizaciones, como se muestra en el esquema 2.16.



Esquema 2.16

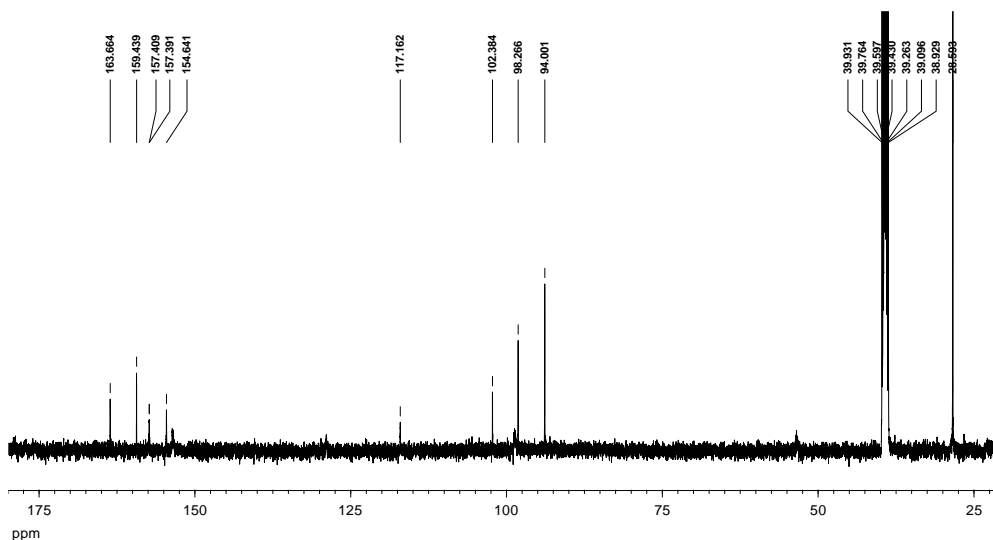
### 2.2.3 Estructura de los enaminoxantenos. RMN dinámica.

Para distinguir entre las estructuras **2.37-2.39**, decidimos llevar a cabo experimentos de RMN dinámica en los que se fue registrando secuencialmente sus espectros de  $^1\text{H}$  RMN a temperaturas cada vez más elevadas. Se pudo observar como el colapso de las señales simplificó el espectro, reduciendo su número a la mitad a partir de 360 K (Figura 2.34).



**Figura 2.34.** Espectro de  $^1\text{H}$  RMN de la base de Schiff de THB y *tert*-butilamina en  $\text{DMSO-}d_6$  a 380 K.

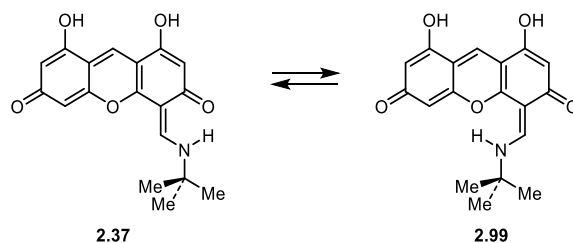
Lo mismo ocurrió con el espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN que a 370 K mostró un solo grupo de señales (Figura 2.35); algunas de ellas se presentan débiles y ensanchadas, comportamiento típico en sistemas que se encuentran en equilibrio dinámico.



**Figura 2.35.** Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN de la base de Schiff de THB y *tert*-butilamina en  $\text{DMSO-}d_6$  a 370 K.

### 2.2.3 Estructura de los enaminoxantenos. RMN dinámica.

Este colapso de señales en los espectros de RMN indica la existencia de un rápido equilibrio entre las dos especies más abundantes presentes y nos permitió descartar la estructura **2.37**, ya que esta estructura, aunque puede presentar dos isómeros enamínicos interconvertibles (Esquema 2.17), no serían tan estables como los que formaría la pareja **2.38** y **2.39**.



Esquema 2.17

Por consiguiente, concluimos que las estructuras de los dos isómeros que componen el condensado rojo deben ser **2.38** y **2.39**. Los desplazamientos químicos encontrados en los espectros de protones y de  $^{13}\text{C}$  están de acuerdo con estas estructuras. En la figura 2.36 se indica la numeración de ambas moléculas.

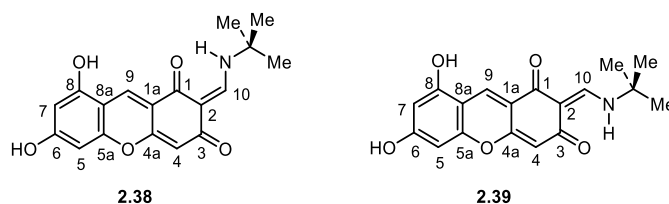
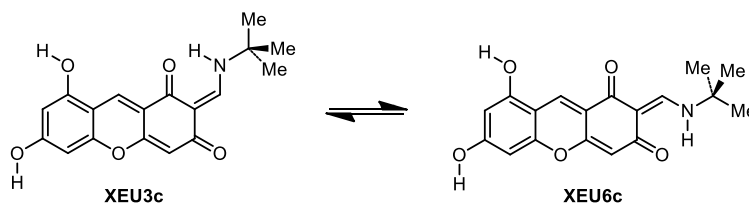


Figura 2.36. Numeración de **2.38** y **2.39**.

Como veremos más adelante, los cálculos teóricos con *tert*-butilamina muestran una mayor probabilidad de tener como estructuras prioritarias las mostradas en el esquema 2.18:



Esquema 2.18

Hemos realizado un detallado estudio espectroscópico de los xantenos derivados de la *tert*-butilamina y de la *n*-butilamina y comprobado que todos los datos obtenidos, fundamentalmente de los espectros de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  RMN, son coherentes con las estructuras propuestas. Como ejemplo, analizaremos las asignaciones realizadas en los espectros del segundo (Figuras 2.37 y 2.38) y nos referiremos a sólo uno de los conformeros como referencia (**XEU3c**), ya que los espectros de ambos serán muy similares.

### 2.2.3 Estructura de los enaminoxantenos. RMN dinámica.

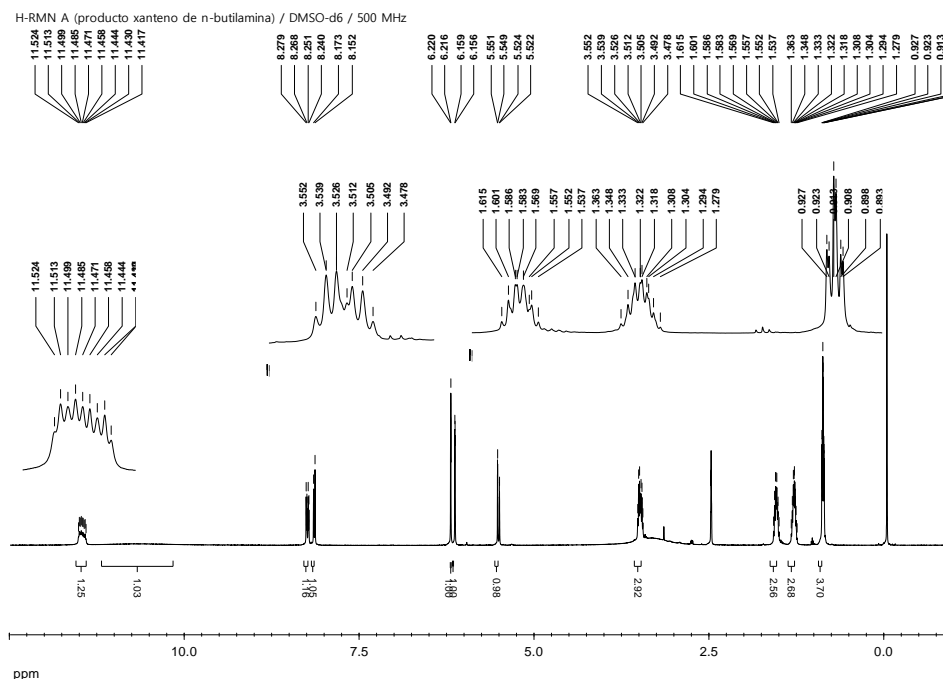


Figura 2.37. Espectro de <sup>1</sup>H RMN de 2.43.

Ya indicamos con anterioridad que las señales a ~ 11,5 ppm pertenecen a los grupos NH y que su multiplicidad es consecuencia de la estructura de enamina que presentan. Su alto desplazamiento químico es debido a la existencia de un fuerte puente de hidrógeno intramolecular. Los protones con los que están acoplados los NH son los siguientes en mostrar los desplazamientos químicos más altos, a ~ 8.3 ppm. Ambos tipos de protones muestran una elevada constante de acoplamiento ( $J_{\text{NH,CH}}$  14.0 Hz), que indica que ambos protones se encuentran en una disposición antiperiplana. Los protones de los grupos hidroxilo se localizan en un abultamiento muy ancho a ~10,65 ppm. A campo algo más bajo aparecen los protones de los carbonos puente (C9) a ~8,1 ppm. En el intervalo 6,3-6,1 ppm lo hacen los protones de los carbonos 4 y 5, y a ~5,5 ppm los protones situados en los carbonos 7.

Las señales situadas en el intervalo 186-177 ppm muestran valores típicos de carbonos carbonílicos en sistemas conjugados del tipo de las quinonas;<sup>64</sup> mientras que las señales por debajo de 4 ppm (<sup>1</sup>H) y de 60 ppm (<sup>13</sup>C) corresponden al grupo *n*-butilo y al disolvente. Se identifican por sus integrales y los acoplamientos entre protones vecinales.

Para completar la identificación del resto de carbonos e hidrógenos utilizamos espectros bidimensionales. El espectro COSY (Figura 2.39) muestra que sólo existen acoplamientos entre los protones del resto de *n*-butilo y los protones =CH y NH de la agrupación enamínica.



### 2.2.3 Estructura de los enaminoxantenos. RMN dinámica.

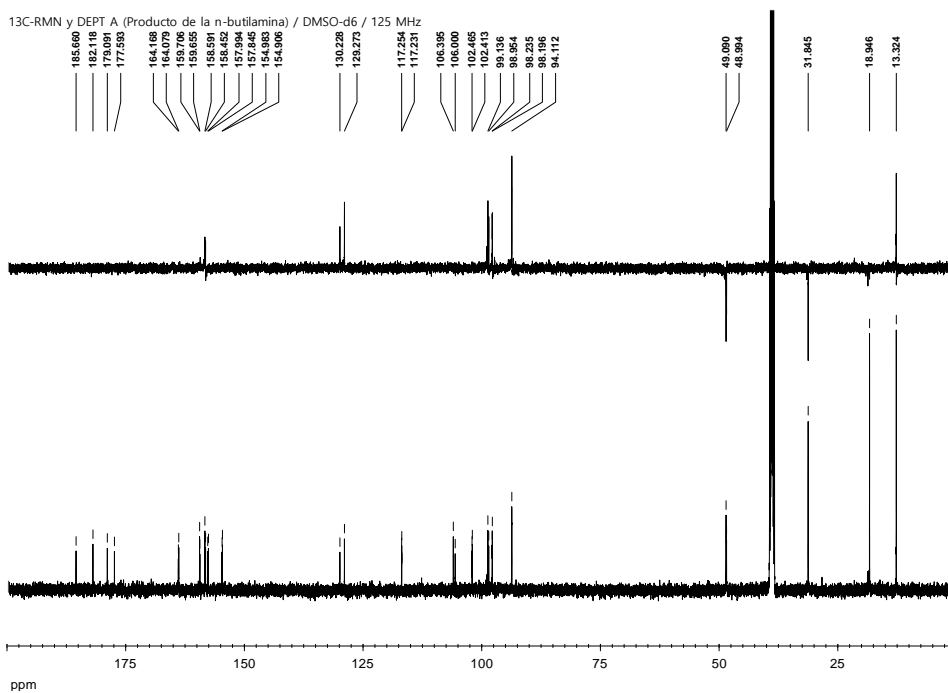


Figura 2.38. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN de 2.43.

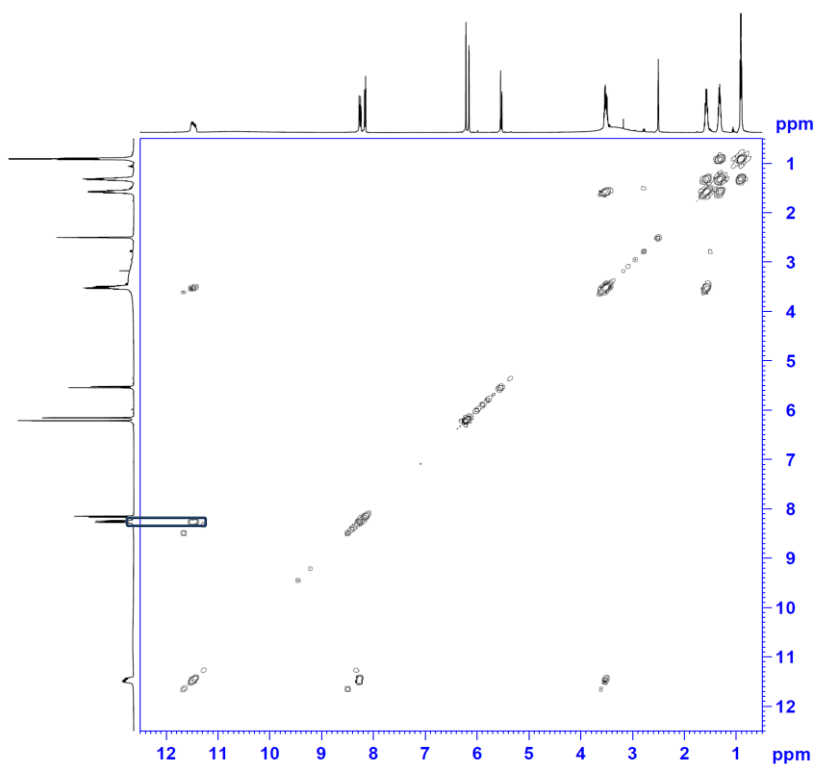


Figura 2.39. Espectro COSY de 2.43.

El espectro HSQC permite asociar a cada protón con el carbono al que se haya unido (Figura 2.41), permitiendo una fácil asignación de estos. La señal identificada como correspondiente al NH se confirma porque no tiene ninguna correspondencia en este espectro. Las señales del grupo *n*-butilo se asignan fácilmente (Figura 2.40).

### 2.2.3 Estructura de los enaminoxantenos. RMN dinámica.

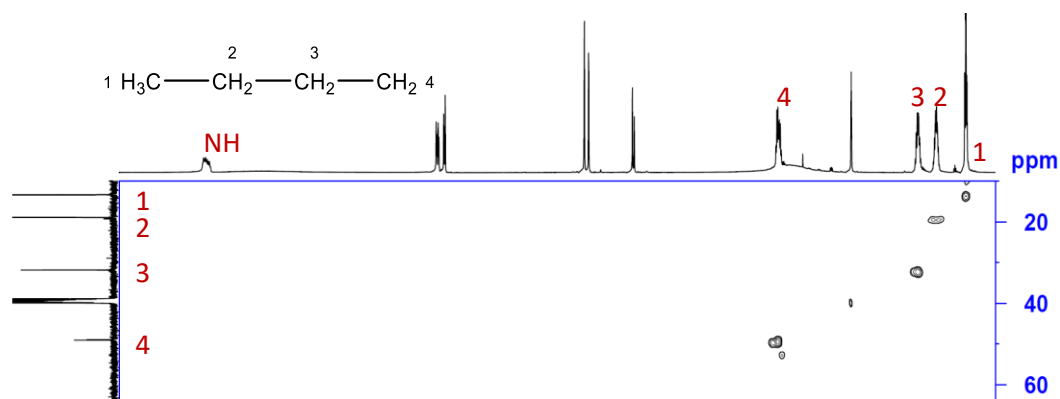


Figura 2.40. Detalle del espectro HSQC.

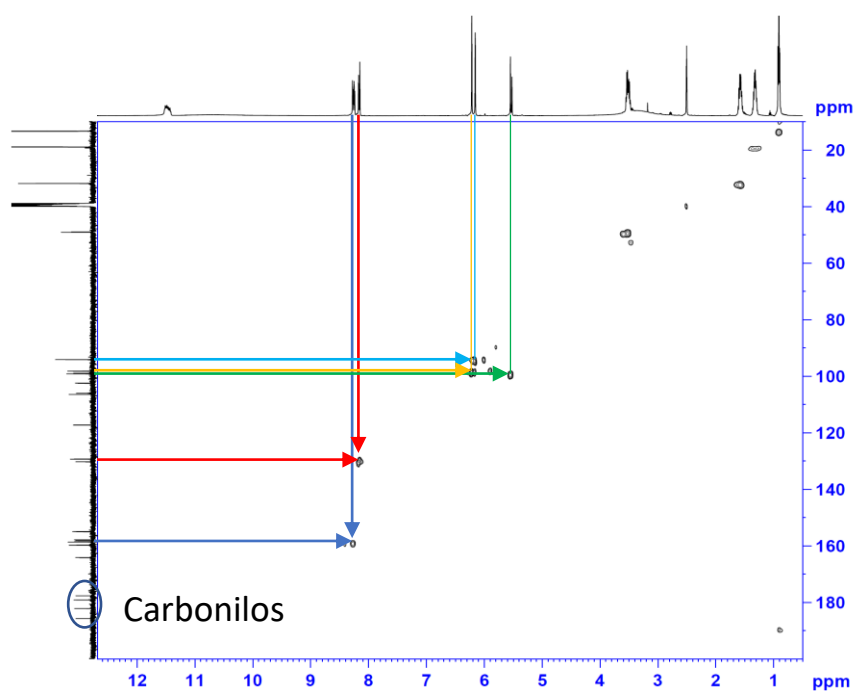


Figura 2.41. Espectro HSQC de 2.43.

Sin embargo, la asignación de los carbonos correspondientes al núcleo de xanteno, pudo realizarse mediante un detallado estudio de su espectro HMBC (Figura 2.42), que permite la correlación de carbonos con protones próximos no unidos directamente a ellos.

En la ampliación del espectro de HMBC de 2.43 se destacan algunas correlaciones entre las señales de algunos protones y carbonos (Figura 2.43).

Como resultado de este estudio, en la figura 2.44 se muestra la asignación de los desplazamientos químicos de los protones y carbonos de los enaminoxantenos.

2.2.3 Estructura de los enaminoxantenos. RMN dinámica.

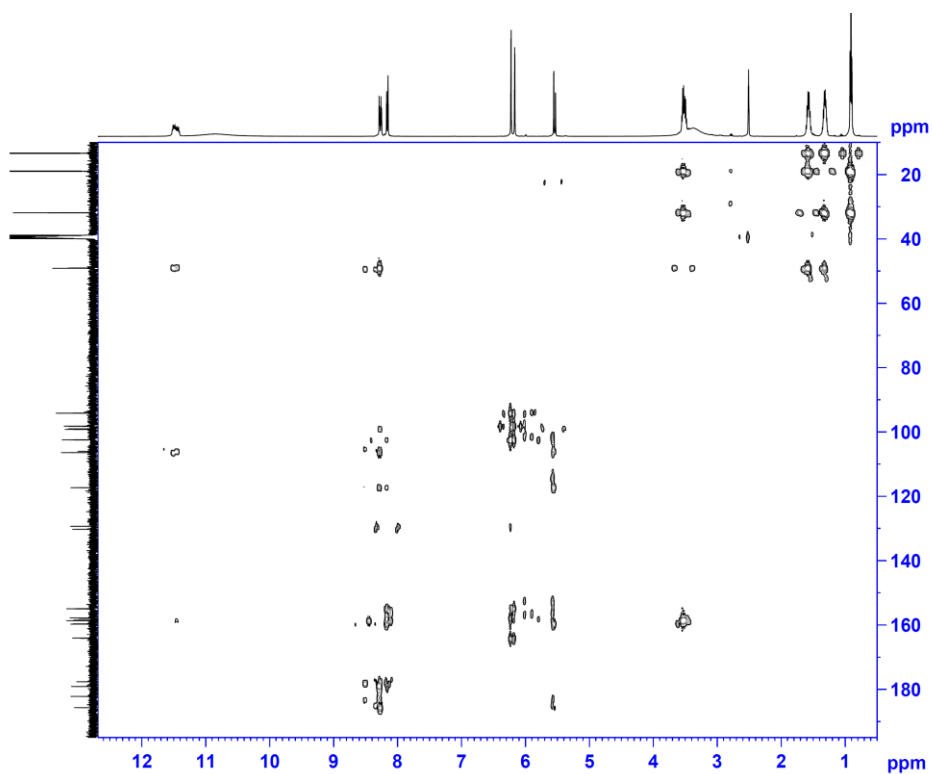


Figura 2.42. Espectro HMBC de 2.43.

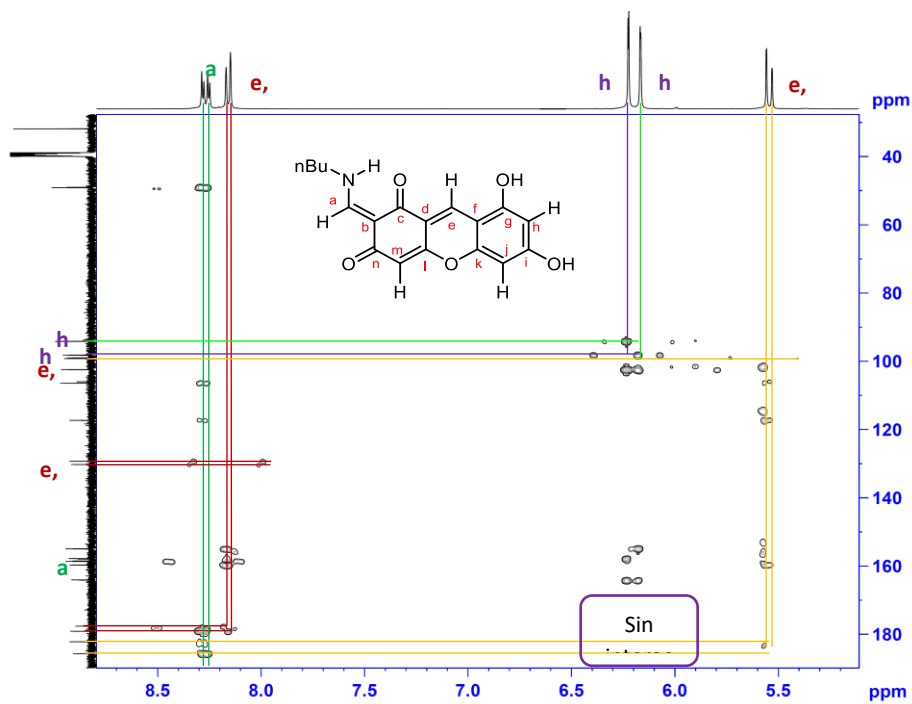
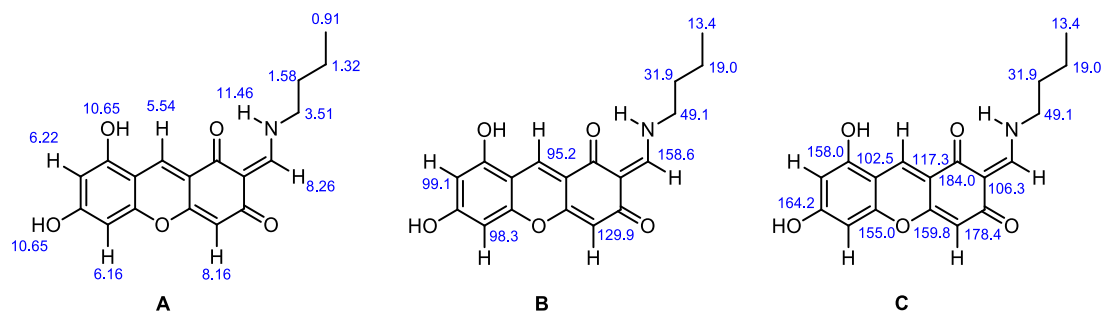


Figura 2.43. Ampliación del espectro HMBC de 2.43.

### 2.2.3 Estructura de los enaminoxantenos. RMN dinámica.



**Figura 2.44.** Asignaciones de protones (A), carbonos portadores de hidrógeno (B) y carbonos cuaternarios (C).

Las dos especies registradas en los espectros de RMN presentan desplazamientos químicos similares, como se puede comprobar en la Tabla 2.10, donde se recogen sus datos espectroscópicos. La casi coincidencia de las señales indica que se trata de dos estructuras casi idénticas.

**Tabla 2.10.** Desplazamientos químicos<sup>a</sup> y constantes de acoplamiento<sup>b</sup> de los tautómeros de **2.43**.<sup>c</sup>

	NH	OH	OH	=CHN	C4-H	C7-H	C5-H	C9-H
<b>Mayoritario</b>	11,50dt	~ 11-10		8,27d	8,15s	6,22s	6,16s	5,55d
<b>Minoritario</b>	11,44dt	~ 11-10		8,25d	8,17s	6,22s	6,16s	5,52d

	NCH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	<i>J</i> <sub>NH,=CH</sub>	<i>J</i> <sub>NH,CH<sub>2</sub></sub>	<i>J</i> <sub>CH<sub>2</sub>,CH<sub>2</sub></sub>	<i>J</i> <sub>CH<sub>2</sub>,CH<sub>3</sub></sub>
<b>Mayoritario</b>	3,53c	1,58m	1,32t	0,91t	14,0	7,0	7,5	7,5
<b>Minoritario</b>	3,50c	1,58m	1,32t	0,91t	14,0	7,0	7,5	7,5

<sup>a</sup> En ppm, <sup>b</sup> En Hz, <sup>c</sup> En DMSO-*d*<sub>6</sub> a 298 K.

Otros enaminoxantenos presentan datos similares, como ejemplo tenemos los datos procedentes de **2.41** en la tabla 2.11.

**Tabla 2.11.** Desplazamientos químicos<sup>a</sup> y constantes de acoplamiento<sup>b</sup> de los tautómeros de **2.41**.<sup>c</sup>

	NH	OH	OH	=CHN	C4-H	C7-H	C5-H	C9-H
<b>Mayoritario</b>	11,47dt	10,94s	10,74s	8,26d	8,14s	6,22s	6,17s	5,55d
<b>Minoritario</b>	11,43dt	10,96s	10,74s	8,25d	8,16s	6,22s	6,17s	5,52d

	NCH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	<i>J</i> <sub>NH,=CH</sub>	<i>J</i> <sub>NH,CH<sub>2</sub></sub>	<i>J</i> <sub>CH<sub>2</sub>,CH<sub>2</sub></sub>	<i>J</i> <sub>CH<sub>2</sub>,CH<sub>3</sub></sub>
<b>Mayoritario</b>	3,49c	1,60m	0,88t	14,0	7,0	7,5	7,5
<b>Minoritario</b>	3,46c	1,59m	0,87t	14,0	7,0	7,5	7,5

<sup>a</sup> En ppm, <sup>b</sup> En Hz, <sup>c</sup> En DMSO-*d*<sub>6</sub> a 298 K.

### 2.2.4 Tautomerización en los enaminoxantenos.

El registro de los espectros de <sup>1</sup>H RMN en DMSO-*d*<sub>6</sub> de los enaminoxantenos al cabo de 24 horas disuelto, muestra la presencia de dos nuevos productos. Sus protones presentan desplazamientos químicos similares a los de los enaminoxantenos observados en la disolución recién preparada. Las constantes de acoplamiento elevadas entre los grupos NH y C(10)H,

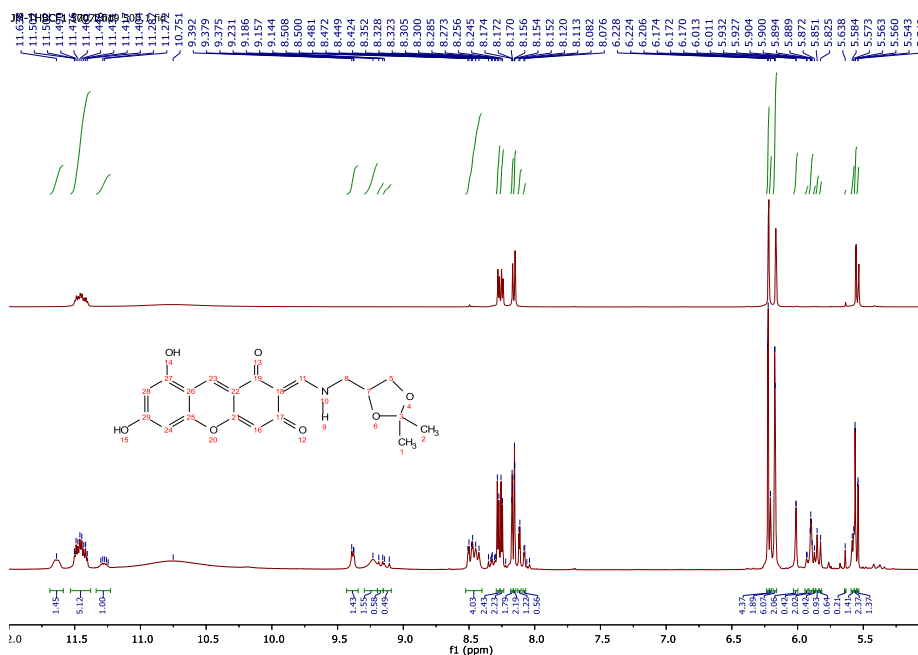
## 2.2.4 Tautomerización en los enaminoxantenos.

$J_{\text{NH,CH}}$  13,5 Hz y 12,5 Hz, indican que se trata de estructuras enamínicas. Por lo tanto, debe de tratarse de otros dos tautómeros distintos.

Las proporciones relativas entre ellos se calcularon a partir de la integración de señales en el espectro de  $^1\text{H}$  RMN, utilizando la ecuación [2.8]:

$$\% \text{XEU}_{xy} = I_{\text{XEU}_{xy}} \cdot 100 / (I_{\text{XEU}_{6b}} + I_{\text{XEU}_{6c}} + I_{\text{XEU}_{3b}} + I_{\text{XEU}_{3c}}) \quad [2.8]$$

donde los términos  $I_{\text{XEU}_{xy}}$  corresponden a los valores de integración de las señales correspondientes a los distintos tautómeros. Los valores obtenidos se recogen en las tablas 2.12 y 2.13 para **2.58** y **2.41**, respectivamente.



**Figura 2.45.** Comparación de los espectros de  $^1\text{H}$  RMN de **2.58** recién disuelto (arriba) y a las 24 horas, en  $\text{DMSO}-d_6$  (abajo).

En estas Tablas también se recogen los resultados del cálculo de la estabilidad relativa entre tautómeros, mediante la expresión [2.9]:

$$\Delta G^\circ = -RT \ln K_{\text{eq}} \quad [2.9]$$

donde  $K_{\text{eq}}$  es la constante de equilibrio entre dos tautómeros dados. Introduciendo los valores de la constante de los gases perfectos,  $R$ , y la temperatura,  $27^\circ\text{C}$  ( $300\text{ K}$ ), se obtiene la expresión [2.10], que es la que hemos utilizado en nuestros cálculos.

$$\Delta G^\circ (\text{kcal/mol}) = -0.6 \ln K_{\text{eq}} \quad [2.10]$$

En las Tablas se han incluidos los valores de estabilidad relativa entre los cuatro tautómeros más estables. Los cálculos teóricos muestran que estos tautómeros son **XEU6b**, **XEU6c**, **XEU3b** y **XEU3c** (ver apartado 2.4, sobre cálculos teóricos).

## 2.2.4 Tautomerización en los enaminoxantenos.

$$\Delta G^\circ \text{ (kcal/mol)} = -0.6 \ln K_{\text{eq}}^{\text{XEUxy}} = -0.6 \ln \left( \frac{[\text{XEUxy}]}{[\text{XEU6c}]} \right) \quad [2.11]$$

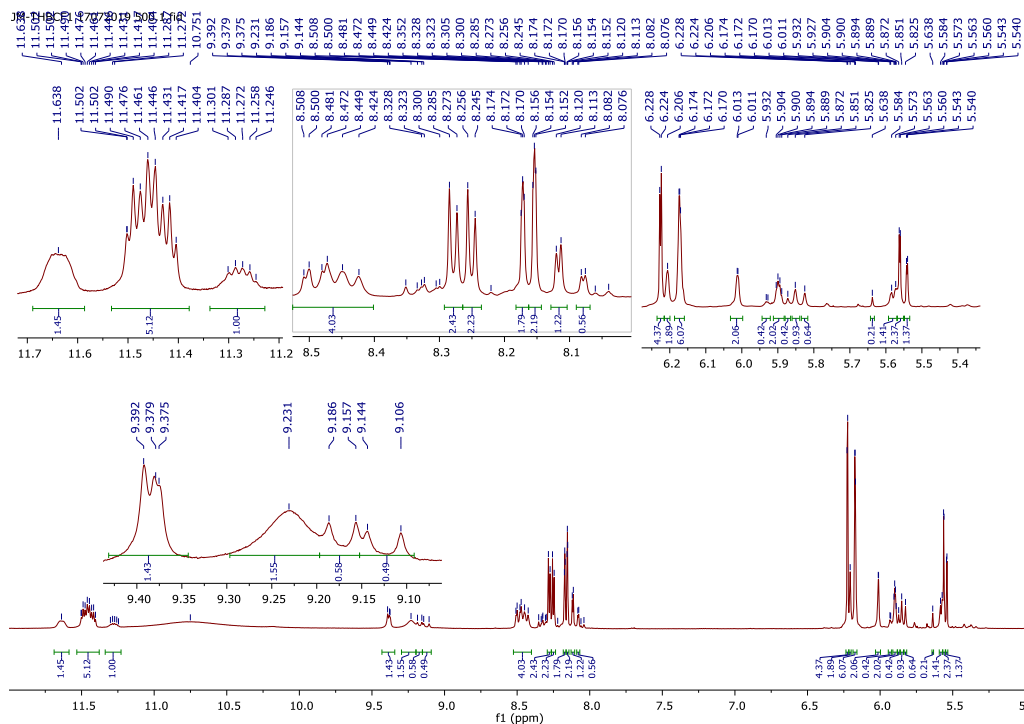
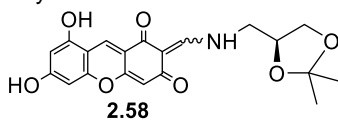


Figura 2.46. Ampliación del espectro de  $^1\text{H}$  RMN de **2.58** (24 horas disuelto en  $\text{DMSO}-d_6$ ).

Tabla 2.12. Proporciones y estabilidades relativas de los tautómeros de **2.58**.<sup>a</sup>



Tautómero	XEU6b	XEU6c	XEU3c	XEU3b
$\delta$ (ppm) <sup>a</sup>	11,64	11,45	11,45	11,28
Proporción <sup>b</sup>	19,2	34,1	33,5	13,2
$\Delta G^\circ \text{ exp.}^{\text{c,d}}$	0,3	0,0	0,0	0,6

<sup>a</sup> Datos de  $^1\text{H}$  RMN a 500 MHz en  $\text{DMSO}-d_6$ ; <sup>b</sup> En %; <sup>c</sup> Estabilidad relativa a partir de datos de RMN; <sup>d</sup> En kcal/mol.

De forma análoga, en la Tabla 2.13 se recogen los datos experimentales de los tautómeros en equilibrio del enaminoxanteno derivado de la *n*-propilamina (**2.41**), que se extraen de su espectro de  $^1\text{H}$  RMN (Figura 2.47).

## 2.2.4 Tautomerización en los enaminoxantenos.

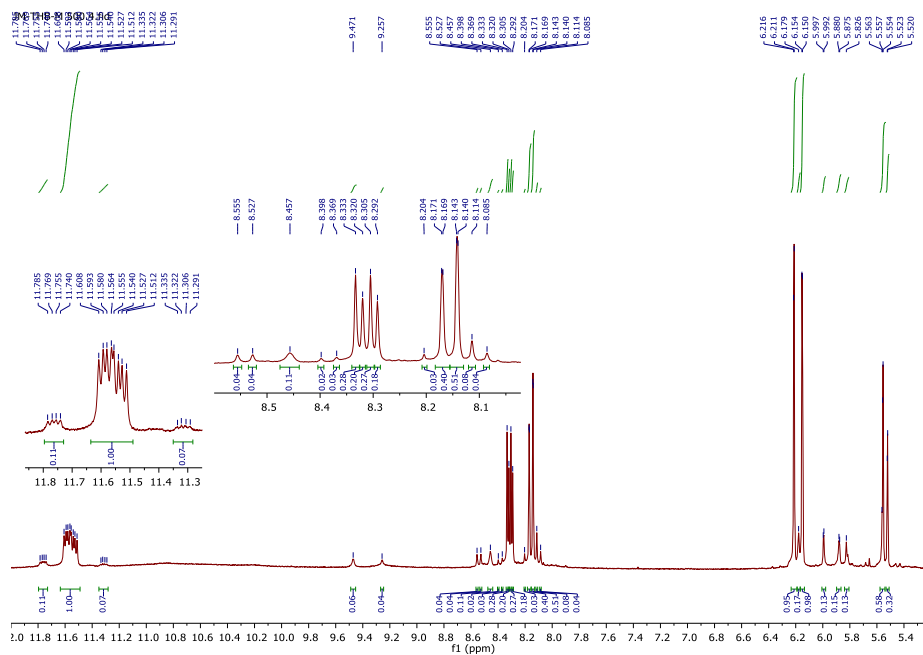
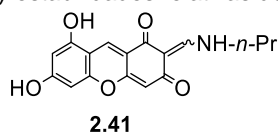


Figura 2.47. Ampliación del espectro de  $^1\text{H}$  RMN de **2.41** (24 horas disuelto en  $\text{DMSO}-d_6$ ).

Tabla 2.13. Proporciones y estabilidades relativas de los tautómeros de (**2.41**).<sup>a</sup>

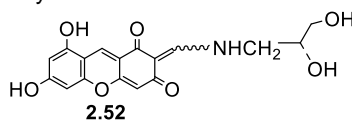


Tautómero	XEU6b	XEU6c	XEU3b	XEU3c
$\delta$ (ppm) <sup>a</sup>	11,62	11,59	11,54	11,31
Proporción <sup>b</sup>	9.3	43.4	41.4	5.9
$\Delta G^\circ$ exp. <sup>c,d</sup>	0.9	0.0	0.0	1.2

<sup>a</sup> Datos de  $^1\text{H}$  RMN a 500 MHz en  $\text{DMSO}-d_6$ ; <sup>b</sup> En %; <sup>c</sup> Estabilidad relativa a partir de datos de RMN; <sup>d</sup> En kcal/mol.

Resultados análogos se encuentran para otros enaminoxantenos, como por ejemplo el derivado del 3-amino-1,2-propanodiol (**2.52**) (Tabla 2.14)

Tabla 2.14. Proporciones y estabilidades relativas de los tautómeros de (**2.52**).<sup>a</sup>

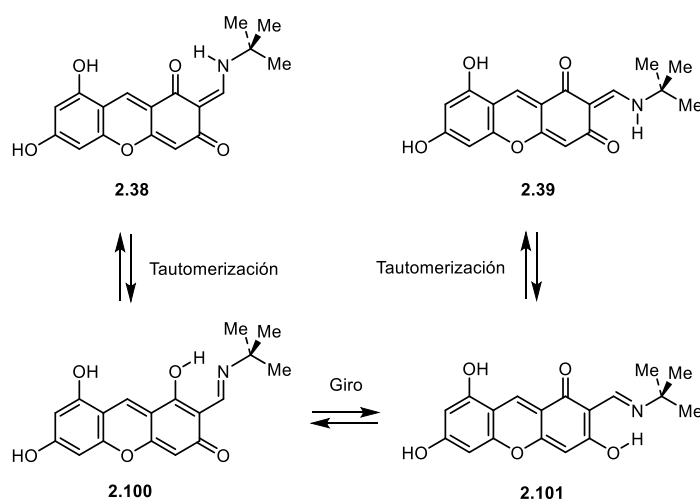


Tautómero	XEU6b	XEU6c	XEU3b	XEU3c
$\delta$ (ppm) <sup>a</sup>	11,66	11,49	11,43	11,29
Proporción <sup>b</sup>	12.7	45.5	32.7	9.1
$\Delta G^\circ$ exp. <sup>c,d</sup>	0.8	0.0	0.2	1.0

<sup>a</sup> Datos de  $^1\text{H}$  RMN a 500 MHz en  $\text{DMSO}-d_6$ ; <sup>b</sup> En %; <sup>c</sup> Estabilidad relativa a partir de datos de RMN; <sup>d</sup> En kcal/mol.

2.2.5 Isomería *E/Z* en los enaminoxantenos.

La transformación entre **2.38** y **2.39** no puede tener lugar por giro del doble enlace NC=C, ya que el coste energético sería muy elevado. No obstante, en este caso se puede imaginar un proceso que podría ser energéticamente factible. Para que estas estructuras puedan interconvertirse, primero deben tautomerizarse a la forma enol-imínica (**2.100** o **2.101**), girar alrededor del enlace sencillo, rompiendo el puente de hidrógeno intramolecular, y volver a tautomerizarse a la forma ceto-enamínica, restableciéndose el puente de hidrógeno. Los equilibrios que deben tener lugar quedan recogidos en el Esquema 2.19.



Esquema 2.19

Por tanto, hemos recurrido a experimentos de temperatura variable para calcular la barrera de energía a la isomerización *E-Z* de **2.38** y **2.39** y determinar la factibilidad energética del proceso, obteniendo indirectamente una estimación de la fortaleza del puente de hidrógeno intramolecular (Figura 2.48).

Es conocido que la constante de velocidad del proceso para señales no acopladas de dos especies químicas en equilibrio y con idéntica población, a la temperatura de coalescencia ( $T_c$ ), viene dada por el inverso de la vida media:

$$k = 1/\tau = \pi\Delta\theta/2^{1/2} \quad [2.12]$$

Donde  $\Delta\theta$  representa la diferencia de frecuencia (en Hz) entre las señales a una temperatura lejana a la de coalescencia.<sup>65</sup> Por otro lado, según la teoría del estado de transición, la constante microscópica de velocidad de cualquier proceso elemental viene dada por la expresión:<sup>66</sup>

$$k = (k_B T_c / h) \exp(-\Delta G^\ddagger / RT) \quad [2.13]$$

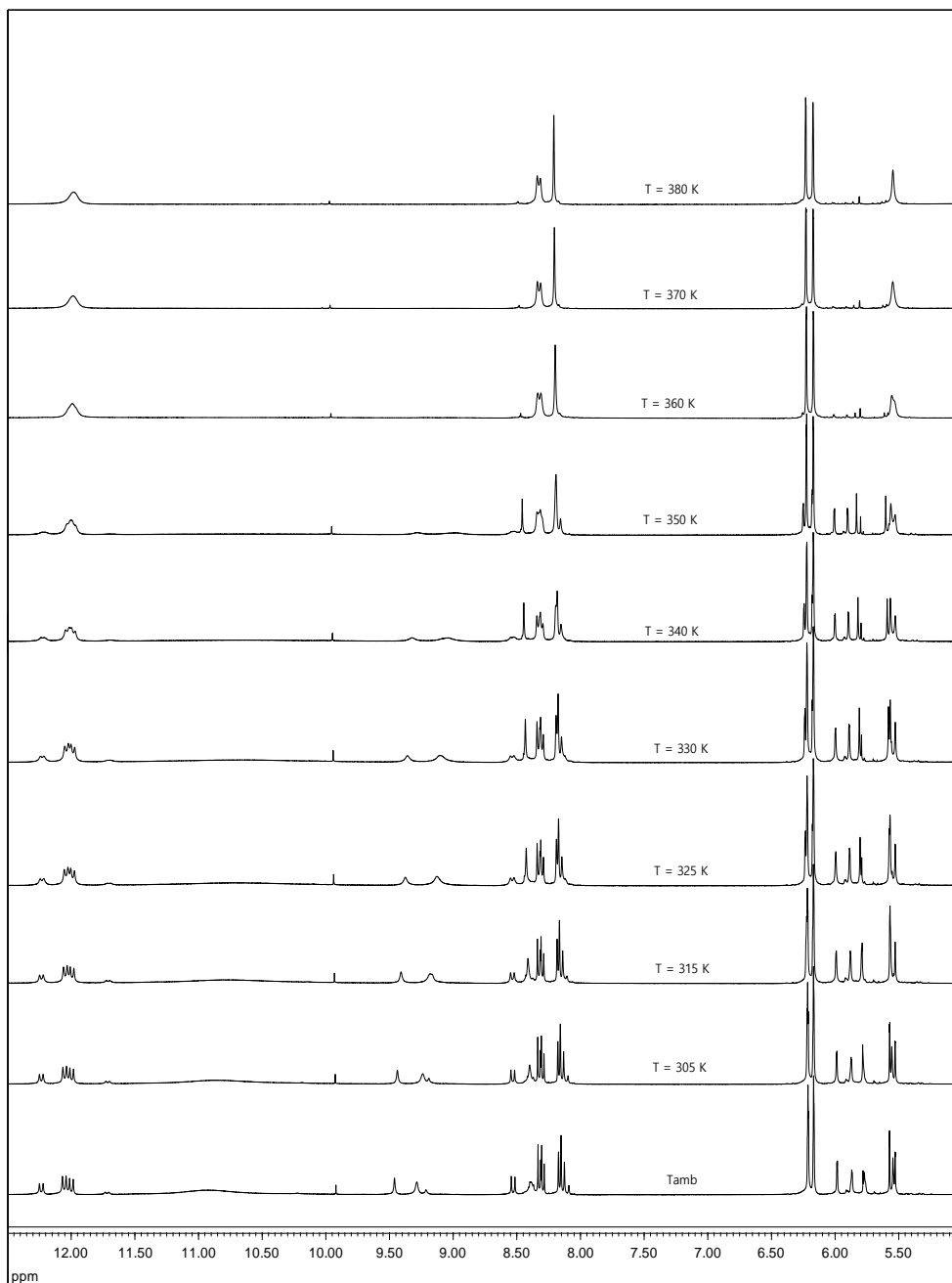
donde  $R$ ,  $k_B$  y  $h$  son las constantes de los gases perfectos, Boltzmann y Planck, respectivamente. Combinando ambas ecuaciones e introduciendo el valor de las constantes



### 2.2.5 Isomería E/Z en los enaminoxantenos.

universales, se obtiene la expresión que hemos utilizado para calcular la barrera de la interconversión:

$$\Delta G^\ddagger \text{ (kcal/mol)} = 1.99T_c[22.62 + \ln(T_c/\Delta\theta)] \quad [2.14]$$

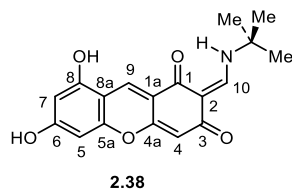


**Figura 2.48.** Espectros de <sup>1</sup>H RMN a temperatura variable de la base de Schiff roja de THB y *tert*-butilamina en DMSO-*d*<sub>6</sub>

En la Tabla 2.15 se recogen los datos correspondientes a las señales cuya coalescencia se ha observado (Figura 2.48).

## 2.2.5 Isomería E/Z en los enaminoxantenos.

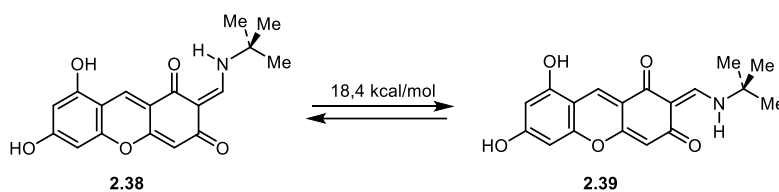
**Tabla 2.15.** Barrera de energía a la interconversión de **2.38/2.39**.



Señal	Localiz.	$\Delta\delta^a$	$\Delta\vartheta^b$	$T_c^c$	$T_c^d$	$\Delta G^{\neq e}$
NH	enamina	0,055	27,5	87	360	18,1
=CH	C10	0,029	14,5	87	360	18,5
CH	C9	0,020	10,0	77	350	18,2
CH	C7	0,044	22,0	97	370	18,7

<sup>a</sup> En ppm; <sup>b</sup> En Hz; <sup>c</sup> En °C; <sup>d</sup> En K; <sup>e</sup> En kcal/mol (1 cal/mol = 4.184 J).

A partir de estas experiencias hemos podido calcular la barrera de energía de la transformación mutua de **2.38** y **2.39**. Los valores obtenidos para la coalescencia de las distintas señales están comprendidos entre 18,1 y 18,7 kcal/mol, siendo el valor medio de  $\Delta G^{\neq}$  ~18,4 kcal/mol (Esquema 2.20).



**Esquema 2.20**

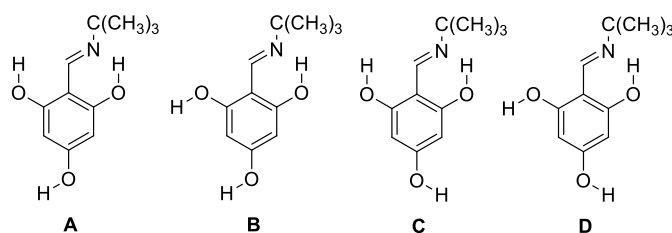
Este valor, aunque elevado, no impide la interconversión lenta entre **2.38** y **2.39** a temperatura ambiente (serían necesarias al menos 24 kcal/mol para que la interconversión no ocurra).<sup>67</sup>

## 2.3 ESTUDIO TEÓRICO DE LA FORMACIÓN DE ENAMINOXANTENOS Y SUS EQUILIBRIOS TAUTOMÉRICOS.

Hemos llevado a cabo cálculos teóricos para tratar de justificar los resultados obtenidos. Los cálculos teóricos DFT<sup>68</sup> (Gaussian09 program<sup>69</sup>) se han realizado a nivel M06-2X/6-311G++(d,p)<sup>70,71</sup> y se simuló el efecto del disolvente utilizando el método SMD.<sup>72</sup> En algunos casos se realizó un análisis NBO de las interacciones estabilizantes de segundo orden.

## 2.3.1 Bases de Schiff derivadas de DHB y THB.

**Estabilidad de tautómeros.** Con el fin de obtener información sobre la transformación imina-enamina hemos calculado las estabilidades relativas de los tautómeros de las iminas derivadas de la *terc*-butilamina **2.21** y **2.22** (Esquema 2.4). Como **2.22** posee tres grupos hidroxilo puede presentar distintos confórmeros según se dispongan espacialmente dichos grupos. Para seleccionar el más estable, calculamos todas las posibles disposiciones **A-D** (Esquema 2.21).



Esquema 2.21

Además, hemos calculado el efecto que el disolvente tendría sobre estas disposiciones. Los datos termodinámicos obtenidos a 298.15 K se recogen en la tabla 2.16. La estructura más estable en el vacío es la **A**, pero en presencia de disolvente (DMSO y agua), se iguala con la **B**. En los cálculos siguientes adoptamos para los hidroxilos de **2.22** la disposición espacial que tienen en la estructura **A**.

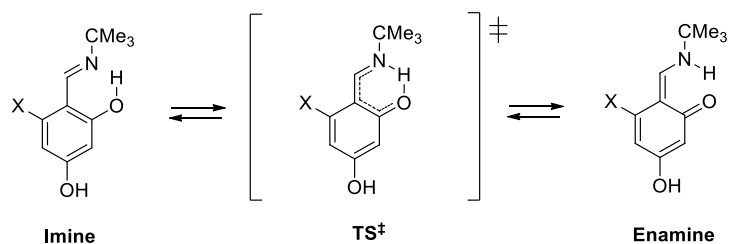
Tabla 2.16. Energías relativas electrónica, entálpica y de Gibbs en el vacío de **2.22**.<sup>a</sup>

Estruc.	Vacío			DMSO			Agua		
	$\Delta E$	$\Delta H$	$\Delta G$	$\Delta E$	$\Delta H$	$\Delta G$	$\Delta E$	$\Delta H$	$\Delta G$
<b>A</b>	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
<b>B</b>	1,3	1,2	0,9	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1	0,0
<b>C</b>	3,6	3,4	3,4	2,3	2,3	2,0	2,0	1,9	2,1
<b>D</b>	3,9	3,8	3,7	2,3	2,3	2,0	2,0	1,9	2,0

<sup>a</sup> M06-2X/6-311G++(d,p), in kcal/mol.

**Equilibrio tautomérico.** Hemos calculado las energías relativas del estado de transición correspondientes a la interconversión imina/enamina en fase gaseosa (Esquema 2.22).

### 2.3.1 Bases de Schiff derivadas de DHB y THB.



Esquema 2.22

En la Tabla 2.17 se han recopilado los resultados encontrados para los pares **2.21/2.23** y **2.22/2.24** y también se recogen las frecuencias de vibración imaginarias (en  $\text{cm}^{-1}$ ) de los puntos silla de los estados de transición (Figura 2.49). El componente principal de los modos de estas frecuencias imaginarias es el estiramiento O-H, como se esperaría para estas reacciones de transferencia de protones. Los cálculos muestran que en todos los casos la estructura de fenolimina es más estable que la de cetoenamina. Las barreras de interconversión entre las estructuras de imina y enamina en fase gaseosa son lo suficientemente bajas,  $\Delta G^\ddagger < 4$  kcal/mol, para que su interconversión sea muy fácil y rápida a temperatura ambiente.

Tabla 2.17 Energías relativas electrónica, entálpica y de Gibbs en fase gaseosa.<sup>a</sup>

Comp.	Subst. X	Imina					TS <sup>‡</sup>			Enamina		
		$\Delta E$	$\Delta H$	$\Delta G$	$\Delta E^\ddagger$	$\Delta H^\ddagger$	$\Delta G^\ddagger$	$\tilde{\nu}^{\ddagger b}$	$\Delta E$	$\Delta H$	$\Delta G$	
<b>2.21/2.23</b>	H	0.0	0.0	0.0	5.9	3.1	3.7	-772.8	8.9	4.9	4.2	
<b>2.22A/2.24</b>	OH	0.0	0.0	0.0	4.0	1.3	1.7	-945.9	2.5	2.8	2.4	

<sup>a</sup> M06-2X/6-311G++(d,p), En kcal/mol, <sup>b</sup> En  $\text{cm}^{-1}$ .

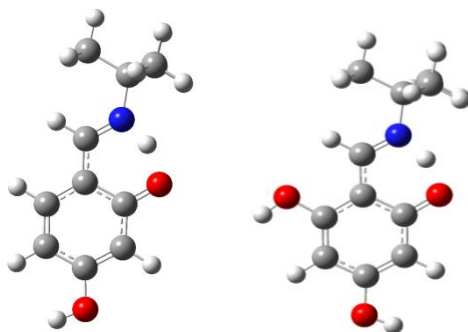


Figura 2.49. Estructura de los estados de transición de la tautomerización de **2.21** y **2.22**.

De los datos de la tabla se concluye que la entalpía y la energía libre de Gibbs encontradas para los estados de transición son algo más bajas que las encontradas para la estructura de enamina. Por tanto, las energías de activación en sentido endotérmico, es decir, cuando pasan de enamina a imina, son negativas ( $-1,8$  kcal/mol  $\leq \Delta H^\ddagger \leq 0,0$  kcal/mol,  $-0,7$  kcal/mol  $\leq \Delta G^\ddagger \leq 0,0$  kcal/mol). Las tautomerizaciones de **2.21** y **2.22** se caracterizan no solo por barreras de baja energía ( $< 4$  kcal/mol) sino también por frecuencias imaginarias elevadas en el punto de silla de la superficie de energía potencial. Estas altas frecuencias provocan una fuerte caída en la energía del punto cero (ZPE). Al sumar las correcciones térmica y ZPE a la

### 2.3.1 Bases de Schiff derivadas de DHB y THB.

energía electrónica se produce una marcada disminución de la energía interna y, por tanto, de la entalpía y de la energía libre de Gibbs en el punto silla. Esto genera un efecto variacional, que conduce a valores negativos de  $\Delta H^\ddagger$  y  $\Delta G^\ddagger$ , cambiando sus valores máximos con respecto al punto silla.<sup>73</sup> Valores negativos para la barrera de energía ( $\Delta H^\ddagger$  y  $\Delta G^\ddagger$ ) han sido descritos en otras transferencias de hidrógeno intramolecular en sistemas no simétricos<sup>74</sup> como los malondialdehídos<sup>75</sup> y sus mono y diaza derivados (aminoacroleínas y vinamidinas, respectivamente),<sup>76</sup> hidrazonas heterocíclicas de gopipol<sup>71</sup> y en iminas derivadas de salicilaldehídos<sup>1</sup> y de 2-hidroxiacetofenonas.<sup>29</sup>

Es interesante resaltar que en trabajos recientes se ha criticado la bondad de este tipo de cálculos; porque sus autores concluyeron que la precisión de los cálculos DFT actuales no es suficiente para predecir la estructura más estable, ya que la diferencia de energía entre estos tautómeros es muy pequeña ( $< 5 \text{ kJ/mol} = 1,2 \text{ kcal/mol}$ ) y, por tanto, cercana a los límites de precisión de los cálculos *ab initio* y DFT.<sup>78</sup>

**Energía del enlace de hidrógeno.** La presencia en el espectro de protones de señales a  $\sim 14,5 \text{ ppm}$  para el protón fenólico significa que está involucrado en un fuerte enlace de hidrógeno intramolecular. La fuerza de este enlace de hidrógeno ( $E_{\text{HB}}$  en kcal/mol) se puede estimar empíricamente usando la correlación de Schaefer,<sup>79</sup> expresada en la ecuación:

$$\Delta\delta = (-0.4 \pm 0.2) - E_{\text{HB}} \quad [2.15]$$

donde  $\Delta\delta$  en ppm mide la diferencia entre el desplazamiento químicos del O-H ( $\delta_{\text{exp}}$ ) en **2.21-2.22** y en el fenol ( $\delta 4.29$ ). Como  $\Delta\delta = \delta_{\text{exp}} - 4.29$ , se obtiene la ecuación [2.16]:

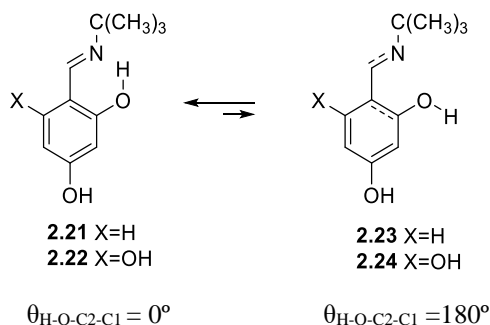
$$E_{\text{HB}} = -\delta_{\text{exp}} + 3.89 \pm 0.2 \quad [2.16]$$

La energía del puente de hidrógeno intramolecular de **2.21** arroja un valor de  $-11,2 \text{ kcal/mol}$  en DMSO. El correspondiente valor de **2.22** no se pudo determinar ya que su espectro de  $^1\text{H}$  RMN no presentó la señal del grupo OH/NH.

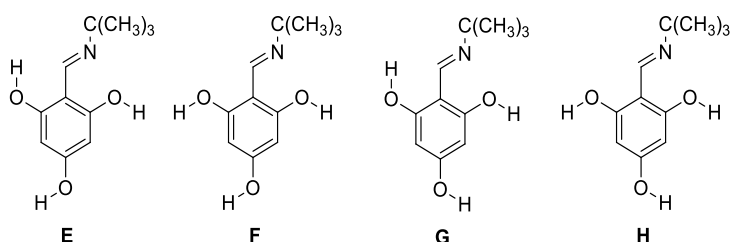
La fortaleza del puente de hidrógeno también se puede determinar a través de cálculos teóricos; para ello se comparan las energías calculadas para las estructuras con puentes de hidrógeno de **2.21-2.22** y las correspondientes estructuras sin puentes de hidrógeno (**2.23-2.24**), en las que el enlace fenólico se ha girado  $180^\circ$  ( $\theta_{\text{H-O-C2-C1}}$ ). Esta metodología solo se puede aplicar a las estructuras de imina (Esquema 2.23).

En la tabla 2.18 se recogen los resultados obtenidos, en la que se han incluido las cuatro posibles disposiciones de los grupos hidroxilo de **2.22** (Esquema 2.24).

### 2.3.1 Bases de Schiff derivadas de DHB y THB.



Esquema 2.23



Esquema 2.24

Tabla 2.18. Energías relativas electrónica, entálpica y de Gibbs<sup>a</sup>

Comp.	Estruc.	X	Vacío			DMSO			Agua		
			$\Delta E$	$\Delta H$	$\Delta G$	$\Delta E^\ddagger$	$\Delta H^\ddagger$	$\Delta G^\ddagger$	$\Delta E$	$\Delta H$	$\Delta G$
2.21 <sup>b</sup>	97	H	14,1	14,0	12,8						
2.22 <sup>c</sup>	98E	OH	15,6	15,7	15,1	13,6	13,4	12,2	9,5	10,0	9,0
2.22 <sup>c</sup>	98F	OH	16,6	16,5	15,2	12,4	11,9	12,5	8,4	8,1	8,8
2.22 <sup>c</sup>	98G	OH	16,4	16,4	15,9	13,7	13,6	12,5	9,6	10,1	9,1
2.22 <sup>c</sup>	98H	OH	16,4	16,3	14,9	12,3	11,9	12,5	8,3	8,8	7,9

<sup>a</sup> kcal·mol<sup>-1</sup>; <sup>b</sup> energías referidas a 2.23 (Tabla 2.17); <sup>c</sup> energías referidas a 2.22A (Tabla 2.17).

De estos datos se extraen los valores de energía de los enlaces de hidrógeno intramoleculares, que se recogen en la tabla 2.19.

Tabla 2.19. Energía del enlace de hidrógeno intramolecular de 2.21 y 2.22<sup>a</sup>

Comp.	Fase gaseosa	DMSO	Agua
	$\Delta G$	$\Delta G$	$\Delta G$
2.21 <sup>b</sup>	12,8		
2.22A <sup>c</sup>	14,9	12,5	7,9
2.22B <sup>c</sup>	14,3	12,3	8,8
2.22C <sup>c</sup>	12,5	10,5	7,0
2.22D <sup>c</sup>	11,4	10,2	7,0

<sup>a</sup> En kcal·mol<sup>-1</sup>.

Es evidente la apreciable desestabilización de la estructura de imina al romperse el puente de hidrógeno. El análisis NBO muestra que esta estabilidad surge de la interacción

### 2.3.1 Bases de Schiff derivadas de DHB y THB.

entre el par de electrones del átomo de nitrógeno imínico (LP) y el orbital sigma antienlazante ( $\sigma^*$ ) del enlace hidroxílico (Esquema 2.21, Tabla 2.20). Esta interacción está ausente en las estructuras no enlazadas.

**Tabla 2.20.** Interacciones estabilizantes del puente de hidrógeno (NBO) en **2.22**.<sup>a</sup>

Confórmero	Interacción	Fase gas.	DMSO	Agua
<b>A</b>	LP N $\rightarrow\sigma^*$ O-H	36,01	44,36	46,05
<b>B</b>	LP N $\rightarrow\sigma^*$ O-H	34,85	43,67	45,63
<b>C</b>	LP N $\rightarrow\sigma^*$ O-H	34,33	46,66	48,24
<b>D</b>	LP N $\rightarrow\sigma^*$ O-H	33,04	45,95	47,97

<sup>a</sup> En kcal/mol

De los datos anteriores se extraen los valores de la energía de estos puentes, que se recogen en la tabla 2.21.

**Tabla 2.21.** Energía de los puentes de hidrógeno intramoleculares de **2.21** y **2.22**<sup>a</sup>

Comp.	Fase gaseosa	DMSO	Agua
	$\Delta G$	$\Delta G$	$\Delta G$
<b>2.24</b> <sup>b</sup>	12,8		
<b>2.22A</b> <sup>c</sup>	14,9	12,5	7,9
<b>2.22B</b> <sup>c</sup>	14,3	12,3	8,8
<b>2.22C</b> <sup>c</sup>	12,5	10,5	7,0
<b>2.22D</b> <sup>c</sup>	11,4	10,2	7,0

<sup>a</sup> In kcal·mol<sup>-1</sup>.

Es evidente que el puente de hidrógeno se debilita apreciablemente al aumentar la polaridad del disolvente; reduciéndose hasta casi la mitad en agua. La disposición relativa de los hidroxilos de **2.22** puede generar una diferencia de hasta 3,5 kcal/mol en el vacío, pero esta también se hace menor en disolventes cada vez más polares. No obstante, incluso considerando el valor más pequeño obtenido, estamos ante puentes de hidrógeno fuertes.

Sin embargo, este método no es aplicable al enlace de hidrógeno NH...O de las enaminas **2.21-2.23**. Por ello, hemos cuantificado la energía del enlace de hidrógeno ( $E_{HB}$  en kcal/mol) de estos compuestos a través de una relación empírica (Eq. [2.17]),<sup>80</sup> desarrollada a partir de datos de enlaces de hidrógeno intramoleculares en enol-aldehídos y enolimas derivados del malonaldehído y del salicilaldehído, que se expresa como:

$$E_{HB} \text{ (kcal/mol)} = -5.554 \times 10^5 \exp(-4.12d_{D...A}) \quad [2.17]$$

donde  $d_{D...A}$  representa la distancia, medida calculada teóricamente (en Å), entre los átomos del donante (D) y el aceptor (A) involucrados en esa interacción no covalente.

Los resultados se recogen en la tabla 18. Ambas formas enamínicas presentan valores similares, ~12 kcal/mol, mientras que los valores de las formas imínicas están muy próximos, aunque algo más bajos, a los recogidos en la tabla 2.21. El valor mostrado por **2.24** (-10.9

### 2.3.1 Bases de Schiff derivadas de DHB y THB.

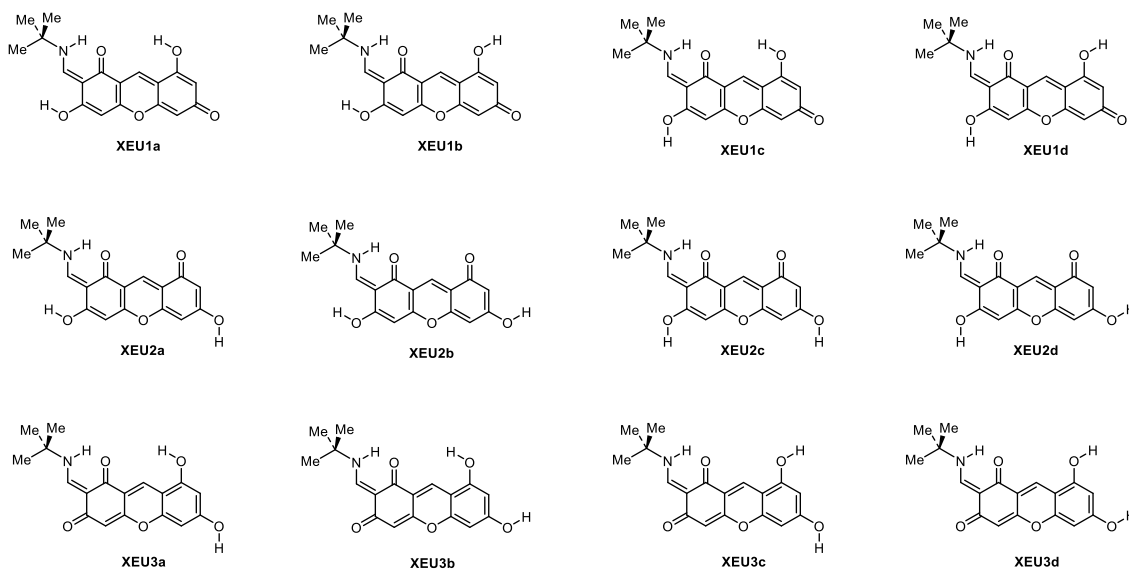
kcal/mol) es prácticamente coincidente con el determinado por la relación de Schaefer<sup>79</sup> (-11.2 kcal/mol). En definitiva, se trata de enlaces de hidrógeno muy fuertes.

### 2.3.2 Estudio teórico de la reacción de formación de los enaminoxantenos.

#### **Estabilidad relativa de isómeros, tautómeros y confórmers con estructura de enamina.**

Llevamos a cabo un estudio similar a los anteriores sobre la estabilidad relativa de los enaminas *Z* y *E*. Para ello, como modelo hemos escogido a las bases de Schiff derivadas de la *tert*-butilamina **2.38** y **2.39** (Esquema 2.18) a los que llamaremos **XEU** (Xanteno enamina up) y de sus correspondientes tautómeros imínicos **2.100** y **2.101** (Esquema 2.19) a los que llamaremos **XIU** (xanteno imina up).

Hemos calculado las estabildades relativas de todos los tautómeros y confórmers con estructura de enamina *Z*, **XEU1a-XEU3d**, optimizando sus estructuras tanto en fase gaseosa como en presencia de los disolventes DMSO y etanol (Método SMD).



Los resultados se recogen en la Figura 2.50 y en la Tabla 2.22.

De forma análoga, se han calculado todos los tautómeros y confórmers con estructura de enamina *E*, **XEU4a-XEU6d**.



### 2.3.2 Estudio teórico de la reacción de formación de los enaminoxantenos.

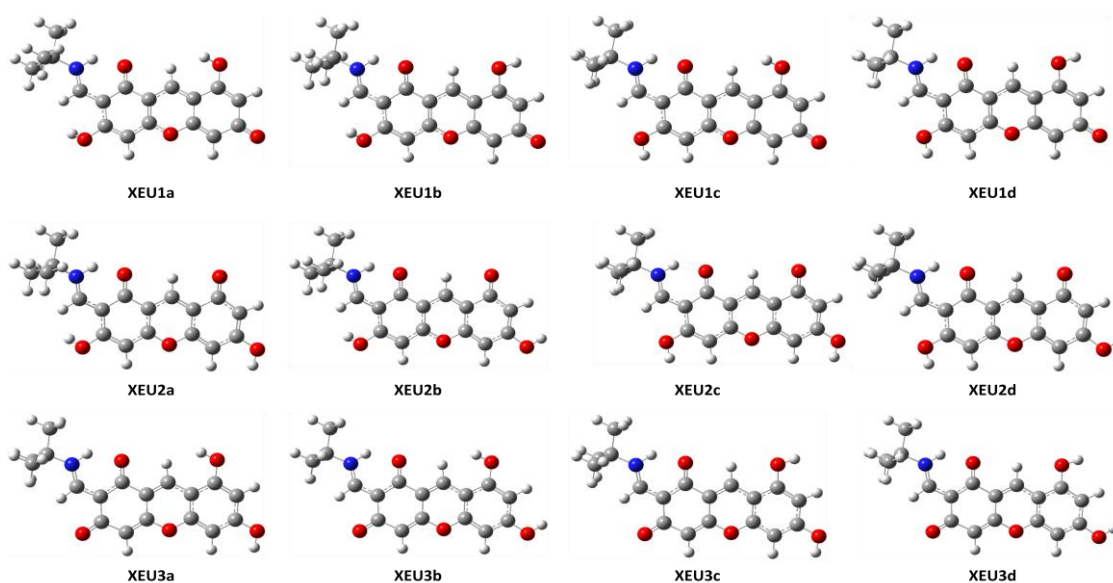
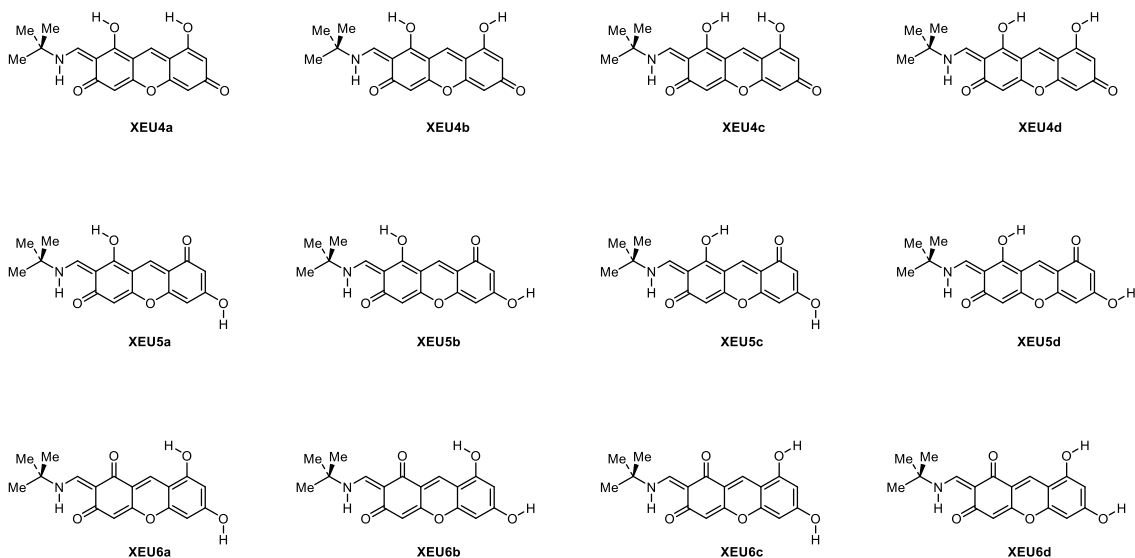


Figura 2.50. Estructuras optimizadas en el vacío de los tautómeros **XEU1a-XEU3d**.



Y las estructuras optimizadas se muestran en la Figura 2.51 y los resultados se recogen en la Tabla 2.22.

De los resultados recogidos en la tabla 2.22, se puede comprobar que las estructuras más estables en fase gaseosa corresponden a los tautómeros **XEU6a-XEU6d** de la enamina de estereoquímica *E* y, algo menos estables, **XEU3a-XEU3d** para los tautómeros de estereoquímica *Z*; aunque la diferencia es muy pequeña, menor de 1 kcal/mol; es decir, del mismo orden de magnitud que el orden de error del método de cálculo. Los demás tautómeros son apreciablemente menos estables, aunque en presencia de disolventes (DMSO, etanol) se reduce algo la diferencia. No obstante, las estabildades relativas en presencia de disolvente son cualitativamente similares a las encontradas en fase gaseosa. En DMSO, disolvente en el

### 2.3.2 Estudio teórico de la reacción de formación de los enaminoxantenos.

que se registraron los espectros de RMN, las especies más estables son **XEU6c/XEU6d** y **XEU3c/XEU3d**.

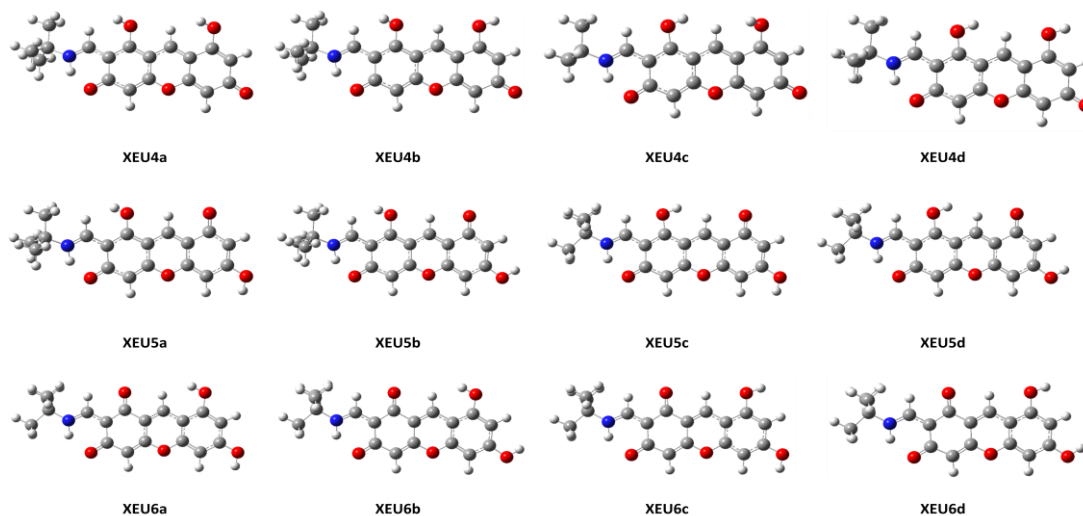


Figura 2.51. Estructuras optimizadas en el vacío de los tautómeros XEU4a-XEU6d.

Tabla 2.22. Estabilidades relativas (kcal/mol) de los tautómeros de las enaminas 2.38 y 2.39.

	Molécula aislada				DMSO				EtOH			
Energías relativas	$\Delta E$ (kcal/mol)	$\Delta S$ (cal/(mol·K))	$\Delta H$ (kcal/mol)	$\Delta G$ (kcal/mol)	$\Delta E$ (kcal/mol)	$\Delta S$ (cal/(mol·K))	$\Delta H$ (kcal/mol)	$\Delta G$ (kcal/mol)	$\Delta E$ (kcal/mol)	$\Delta S$ (cal/(mol·K))	$\Delta H$ (kcal/mol)	$\Delta G$ (kcal/mol)
Min-XEU1a	17,1	1,3	16,8	17,3	11,3	1,6	10,9	11,2	11,0	5,8	10,6	10,6
Min-XEU1b	14,0	1,4	13,5	14,0	9,1	1,7	8,6	8,9	8,6	4,2	8,1	8,6
Min-XEU1c	11,7	0,4	11,6	12,3	7,9	0,8	7,7	8,2	7,2	1,6	7,0	8,2
Min-XEU1d	8,7	0,5	8,5	9,2	5,7	1,0	5,5	5,9	4,9	5,1	4,6	4,7
Min-XEU2a	16,3	1,6	15,8	16,2	10,1	0,2	9,6	10,4	9,2	0,5	9,2	10,8
Min-XEU2b	14,3	0,8	13,9	14,5	9,4	0,6	8,9	9,5	8,6	0,0	8,6	10,3
Min-XEU2c	11,3	0,6	10,9	11,6	6,7	1,1	6,4	6,9	5,9	2,6	5,6	6,5
Min-XEU2d	9,1	0,0	8,9	9,8	6,0	0,6	5,7	6,3	5,3	1,6	5,2	6,3
Min-XEU3a	1,2	1,1	1,2	1,8	1,6	1,1	1,6	2,1	1,8	2,7	1,8	2,7
Min-XEU3b	1,2	1,4	1,1	1,6	1,6	1,0	1,5	2,0	1,8	2,1	1,8	2,9
Min-XEU3c	0,0	0,8	0,0	0,6	0,0	0,0	0,0	0,8	0,0	3,7	0,0	0,6
Min-XEU3d	1,0	1,6	0,8	1,2	0,1	0,0	0,1	0,8	0,1	3,0	0,2	0,9
Min-XEU4a	21,4	1,2	20,9	21,4	14,1	1,6	13,6	13,9	13,5	3,2	13,1	13,8
Min-XEU4b	17,6	1,5	17,0	17,4	11,6	1,5	11,1	11,5	10,8	2,4	10,6	11,5
Min-XEU4c	19,3	2,0	18,7	18,9	13,4	2,7	12,9	12,9	12,5	2,3	12,3	13,2
Min-XEU4d	14,1	6,3	13,6	12,6	10,2	4,3	9,8	9,3	9,3	6,0	9,0	8,9
Min-XEU5a	19,3	1,8	18,6	18,9	12,6	1,4	12,1	12,4	11,7	1,4	11,4	12,6
Min-XEU5b	17,4	1,2	16,8	17,3	11,9	1,1	11,4	11,8	11,1	2,2	10,7	11,7
Min-XEU5c	14,9	5,0	14,2	13,5	11,5	2,2	11,3	11,4	10,5	4,6	10,1	10,4
Min-XEU5d	13,1	4,8	12,4	11,9	10,9	2,7	10,5	10,5	10,0	4,2	9,5	10,0
Min-XEU6a	1,0	4,0	0,9	0,6	1,9	3,5	1,8	1,5	2,0	4,1	2,0	2,4
Min-XEU6b	1,0	3,8	0,9	0,6	1,9	4,3	1,7	1,2	2,0	3,5	1,9	2,6
Min-XEU6c	0,0	2,9	0,0	0,0	0,3	2,9	0,3	0,2	0,3	4,8	0,0	0,3
Min-XEU6d	0,9	3,6	0,9	0,7	0,4	3,9	0,4	0,0	0,4	6,9	0,4	0,0

<sup>a</sup> En kcal/mol, <sup>b</sup> En cal/(mol·K).

A efectos comparativos, también hemos calculado las estabilidades relativas de los tautómeros y confómeros **XED3a-XED4d**, de estereoquímica *E*, en fase gaseosa y en presencia de los disolventes DMSO y etanol. Las estructuras optimizadas se recogen en la Figura 2.52 y sus energías relativas en la Tabla 2.23.

2.3.2 Estudio teórico de la reacción de formación de los enaminoxantenos.

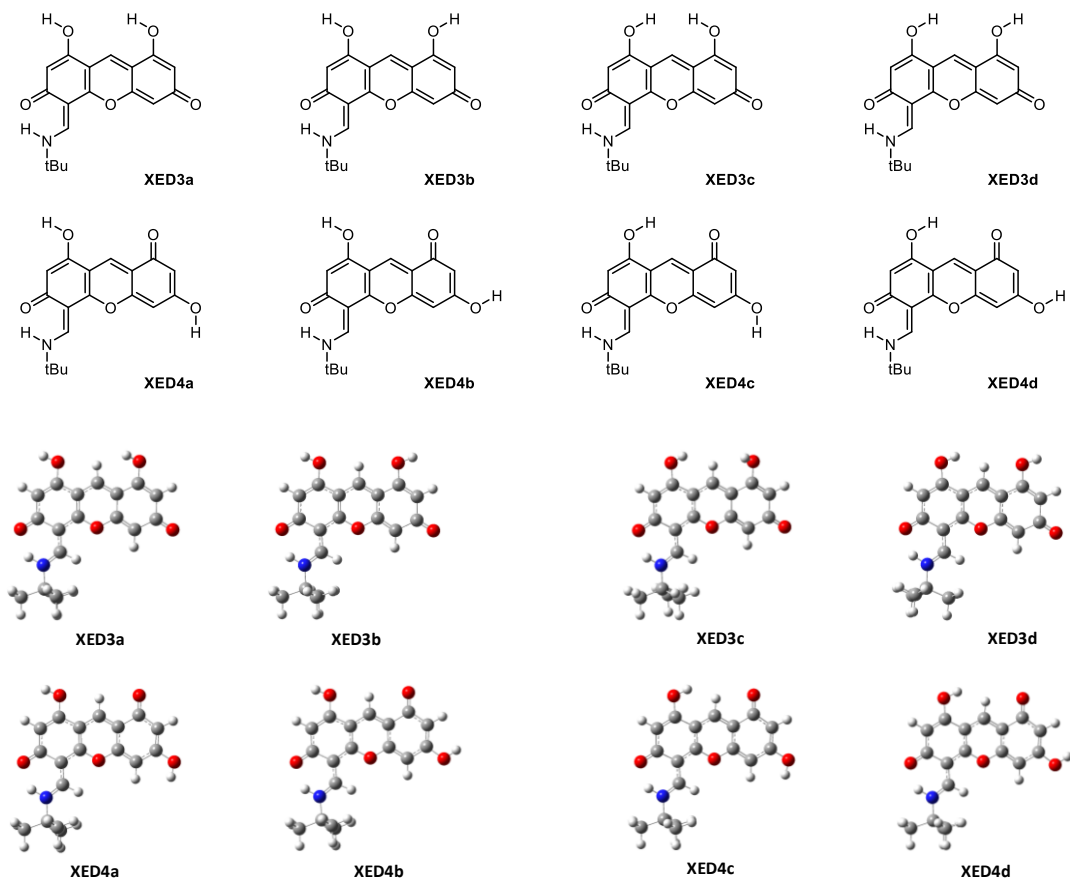
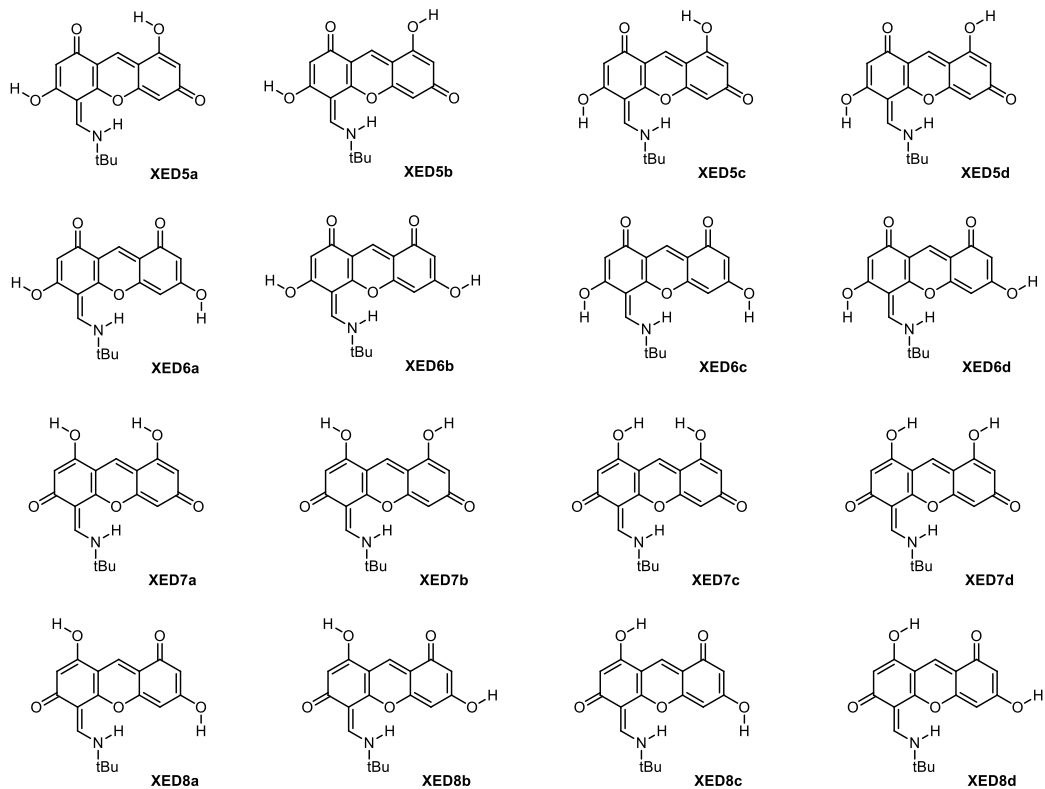
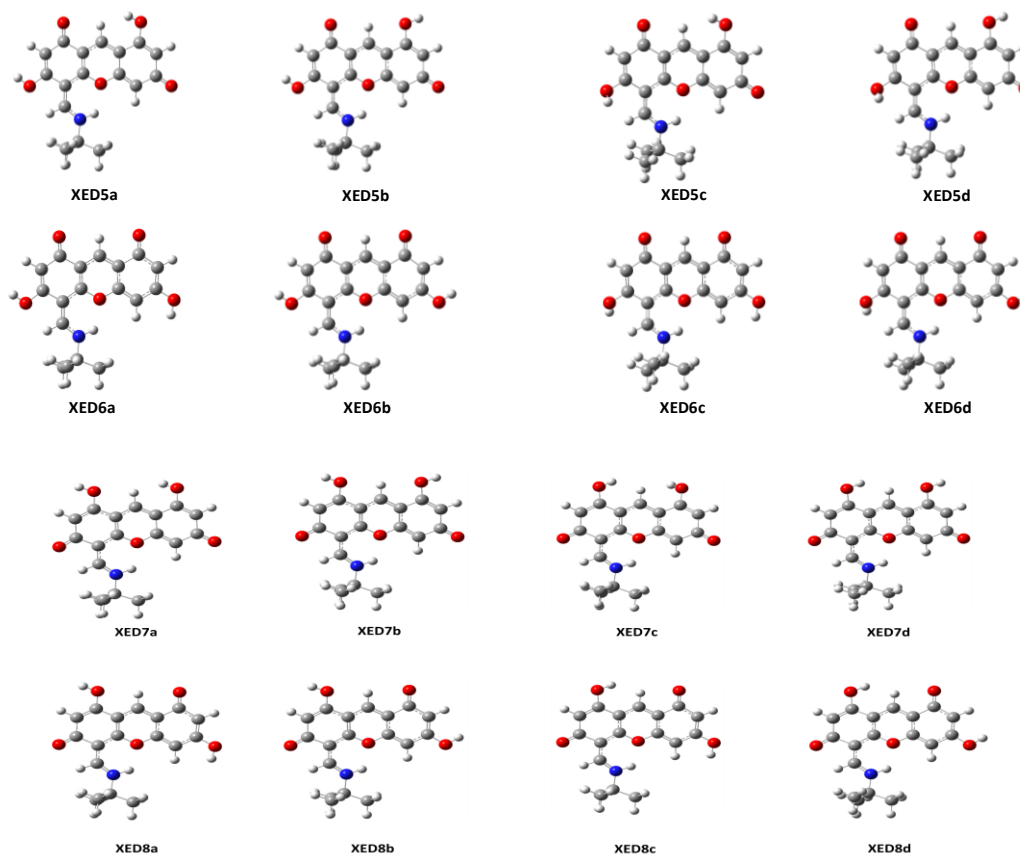


Figura 2.52. Estructuras optimizadas en el vacío de los tautómeros XED3a-XED4d.



### 2.3.2 Estudio teórico de la reacción de formación de los enaminoxantenos.

Así mismo, se calcularon todos los tautómeros **XED5a-XED8d**, con estereoquímica *E*. Los resultados se recogen en la Figura 2.53 y se listan en la Tabla 2.23.



**Figura 2.53.** Estructuras optimizadas en el vacío de los tautómeros **XED5a-XED8d**.

Los datos de la Tabla 2.23 muestran que las enamimas **XED3a-XED4d** son bastante más estables que las enaminas **XED5a-XED8d**, probablemente como consecuencia del enlace de hidrógeno intramolecular que presentan las primeras, en el que está implicado un carbonilo, es más fuerte que el mostrado por las segundas, que lo hace con un oxígeno saturado.

#### ***Estabilidad relativa de isómeros, tautómeros y conformeros con estructura de imina.***

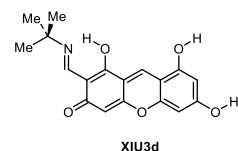
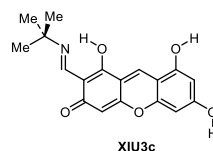
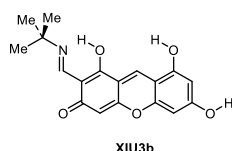
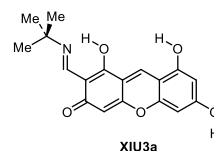
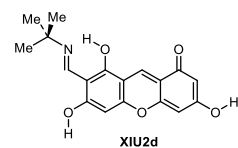
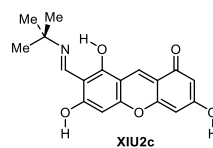
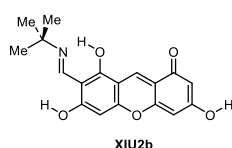
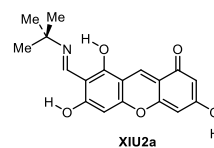
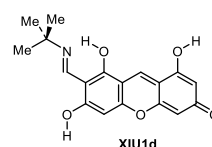
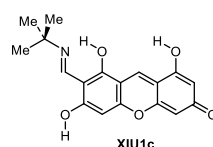
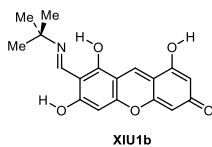
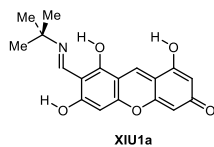
Como las estructuras de imina están implicadas en la transformación de las enaminas *Z/E*, también hemos realizado un estudio de sus estabildades relativas. Teniendo en cuenta los resultados anteriores, ahora sólo hemos considerado las estructuras **XIU1a-XIU3d**, de estereoquímica *s-cis*, y las estructuras **XIU4a a XIU6d**, de estereoquímica *s-trans*.

Tabla 2.23

## Molécula aislada

## DMSO

Energías relativas	$\Delta E$ (kcal/mol)	$\Delta S$ (cal/(mol·K))	$\Delta H$ (kcal/mol)	$\Delta G$ (kcal/mol)	$\Delta E$ (kcal/mol)	$\Delta S$ (cal/(mol·K))	$\Delta H$ (kcal/mol)	$\Delta G$ (kcal/mol)
Min-XED3a	3,7	3,6	3,7	3,6	2,5	4,9	2,2	2,0
Min-XED3b	0,0	3,3	0,0	0,0	0,0	4,0	0,1	0,2
Min-XED3c	8,4	2,5	7,9	8,1	5,7	5,1	5,5	5,2
Min-XED3d	3,1	2,5	3,1	3,4	2,2	5,5	1,9	1,5
Min-XED4a	2,8	3,8	2,3	2,1	1,0	4,6	0,6	0,5
Min-XED4b	0,3	2,8	0,0	0,1	0,3	4,3	0,0	0,0
Min-XED4c	5,2	4,1	4,5	4,3	3,4	5,5	3,0	2,6
Min-XED4d	2,8	3,1	2,3	2,3	2,7	5,7	2,3	1,9
Min-XED5a	9,4	4,0	9,3	9,1	6,4	7,3	6,3	5,4
Min-XED5b	6,6	5,5	6,5	5,8	4,1	5,8	4,1	3,6
Min-XED5c	15,6	4,0	15,7	15,5	10,6	6,4	10,7	10,0
Min-XED5d	12,8	2,3	12,9	13,2	8,4	4,8	8,6	8,4
Min-XED6a	11,2	5,1	10,9	10,3	5,4	6,8	5,3	4,5
Min-XED6b	8,3	3,5	8,1	8,1	4,6	6,0	4,6	4,1
Min-XED6c	17,5	2,0	17,6	18,0	9,7	4,1	9,9	9,9
Min-XED6d	14,5	1,3	14,7	15,3	8,9	4,2	9,0	9,0
Min-XED7a	8,9	2,7	8,9	9,1	6,2	7,8	6,0	5,0
Min-XED7b	5,1	2,2	5,1	5,5	3,7	0,0	3,0	4,3
Min-XED7c	13,9	3,6	14,0	13,9	9,5	7,4	9,3	8,3
Min-XED7d	9,0	3,7	9,2	9,1	6,4	7,9	6,2	5,2
Min-XED8a	8,6	4,6	8,3	7,9	4,6	6,7	4,4	3,7
Min-XED8b	5,7	3,5	5,5	5,5	3,8	6,2	3,7	3,1
Min-XED8c	11,4	4,9	11,3	10,8	7,2	6,9	6,9	6,1
Min-XED8d	8,6	3,7	8,6	8,5	6,4	6,7	6,1	5,4

<sup>a</sup> En kcal/mol, <sup>b</sup> En cal/(mol·K).

En la Tabla 2.24 se recogen los resultados numéricos obtenidos en el cálculo, tanto en fase gaseosa como en DMSO, y en la figura 2.56 se muestran las estructuras optimizadas en fase gaseosa.

2.3.2 Estudio teórico de la reacción de formación de los enaminoxantenos.

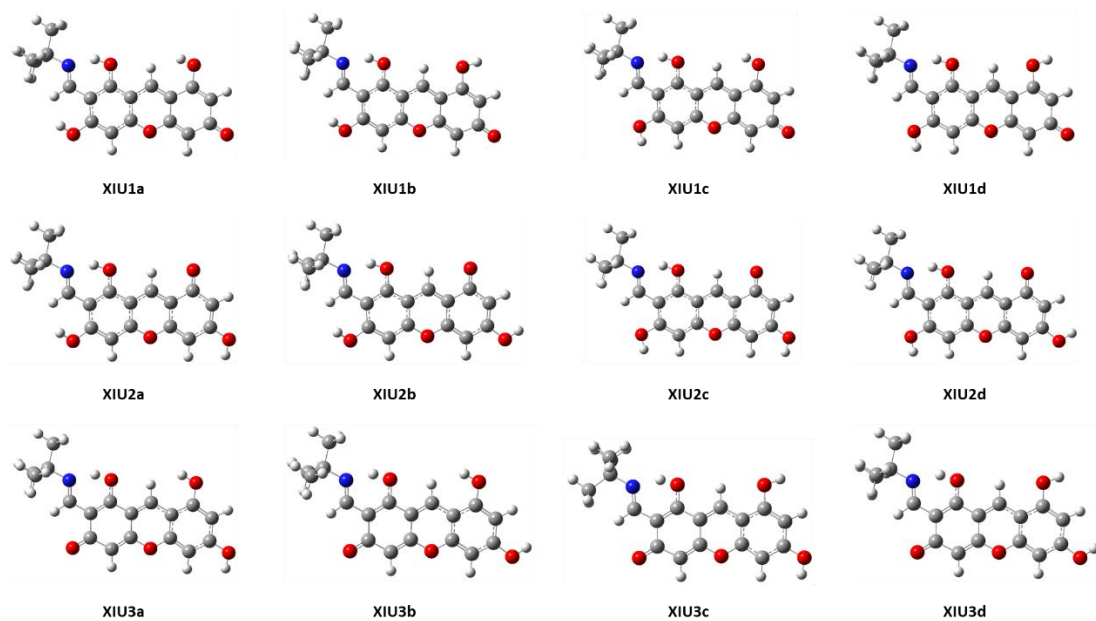
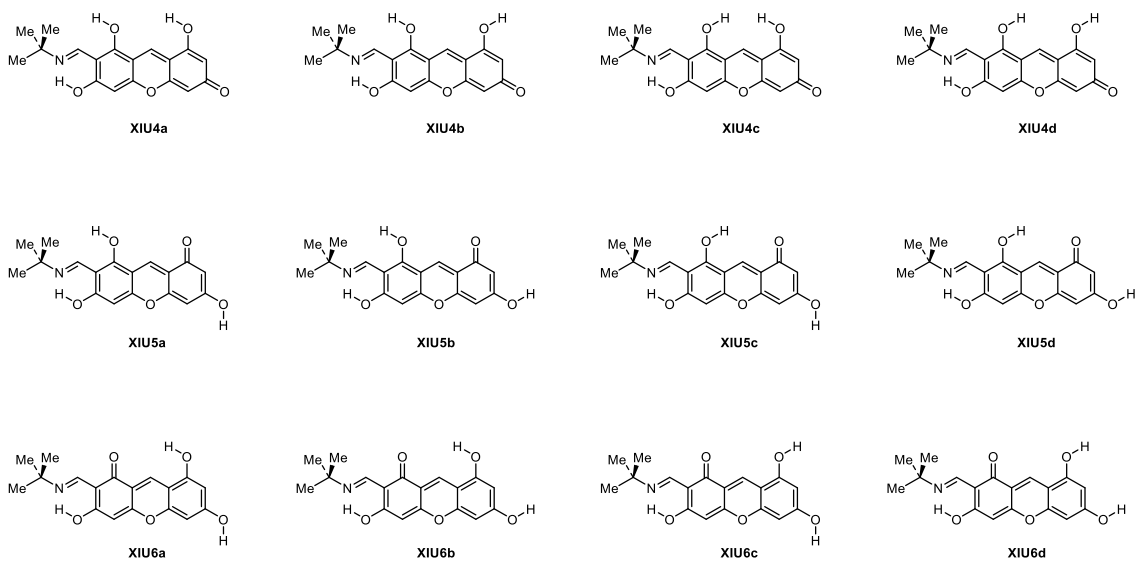


Figura 2.54. Estructuras optimizadas en el vacío de los tautómeros XIU1a-XIU3d.



De forma paralela a los resultados encontrados para los enaminoxantenos, las estructuras más estables corresponden a las iminas **XIU6a-XIU6d** y, sólo algo menos estables, a las **XIU3a-XIU3d**.

### 2.3.2 Estudio teórico de la reacción de formación de los enaminoxantenos.

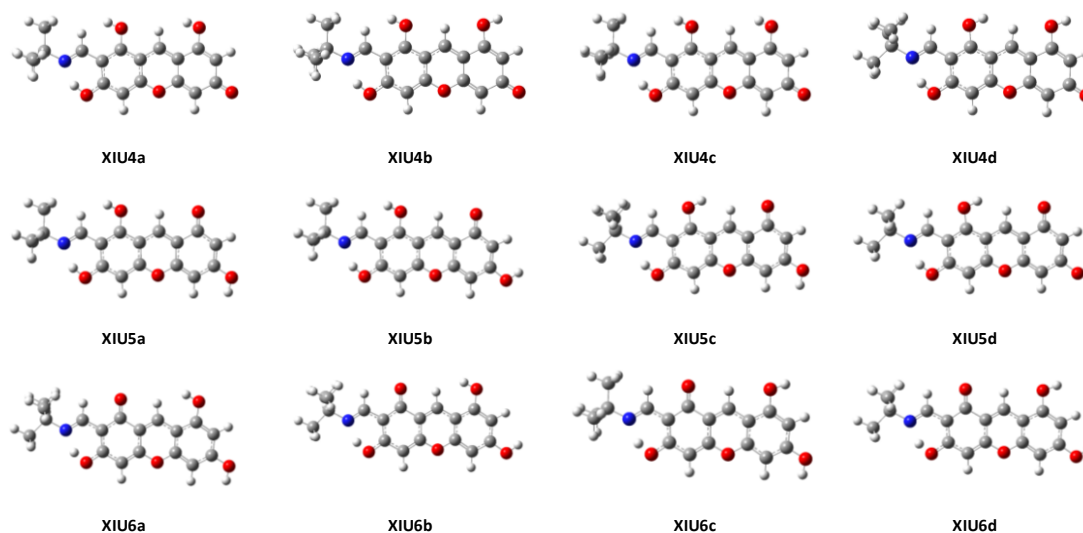


Figura 2.56. Estructuras optimizadas en el vacío de los tautómeros XIU4a-XIU6d.

Tabla 2.24.

Energías relativas	Molécula aislada				DMSO			
	$\Delta E$ (kcal/mol)	$\Delta S$ (cal/(mol·K))	$\Delta H$ (kcal/mol)	$\Delta G$ (kcal/mol)	$\Delta E$ (kcal/mol)	$\Delta S$ (cal/(mol·K))	$\Delta H$ (kcal/mol)	$\Delta G$ (kcal/mol)
Min-XIU1a	11,6	2,0	11,5	11,2	8,1	4,6	7,7	7,8
Min-XIU1b	7,9	1,5	8,0	7,8	5,6	2,6	5,3	6,0
Min-XIU1c	7,6	4,9	7,6	6,4	5,7	3,1	5,6	6,1
Min-XIU1d	4,1	2,0	4,3	4,0	3,2	3,2	3,3	3,8
Min-XIU2a	10,2	2,0	10,2	9,9	6,9	2,7	6,5	7,2
Min-XIU2b	8,2	1,4	8,2	8,1	6,1	2,5	5,7	6,4
Min-XIU2c	6,7	2,7	6,7	6,1	4,5	3,3	4,4	4,9
Min-XIU2d	4,5	1,8	4,6	4,4	3,7	2,7	3,7	4,4
Min-XIU3a	3,2	3,4	3,1	2,3	2,4	0,7	2,3	3,5
Min-XIU3b	3,2	2,8	3,1	2,5	2,4	0,7	2,3	3,5
Min-XIU3c	0,6	0,0	0,8	1,0	0,5	0,0	0,5	1,9
Min-XIU3d	2,4	1,6	2,4	2,2	0,6	0,1	0,6	2,0
Min-XIU4a	11,5	2,5	11,8	11,4	7,8	3,5	7,9	8,3
Min-XIU4b	7,6	2,6	7,9	7,4	5,2	3,6	5,3	5,7
Min-XIU4c	11,5	2,4	11,8	11,4	7,8	3,5	7,9	8,3
Min-XIU4d	7,0	6,2	7,1	5,5	5,8	2,9	5,9	6,5
Min-XIU5a	9,5	1,8	9,7	9,5	6,4	2,6	6,5	7,1
Min-XIU5b	7,6	1,6	7,8	7,6	5,6	2,4	5,7	6,5
Min-XIU5c	7,7	4,8	7,6	6,5	6,8	4,0	6,8	7,1
Min-XIU5d	5,8	4,2	5,8	4,8	6,0	4,4	6,1	6,2
Min-XIU6a	1,9	1,7	1,7	1,4	2,5	4,7	2,2	2,3
Min-XIU6b	1,8	1,7	1,5	1,3	2,4	2,7	2,2	2,9
Min-XIU6c	0,0	0,9	0,0	0,0	0,0	0,4	0,0	1,4
Min-XIU6d	1,6	1,5	1,4	1,2	0,8	7,2	0,7	0,0

<sup>a</sup> En kcal/mol, <sup>b</sup> En cal/(mol·K).

**Estabilidad relativa de estructuras de imina frente a las de enamina.** Para poder comparar las estabildades relativas de los isómeros *Z/E* con estructura enamínica **XEU** con los de estructura **XED** y con las estructuras iminicas **XIU**, hemos recopilado en la tabla 2.25 las estabildades relativas de las especies más estables de cada tipo (Figura 2.57).

### 2.3.2 Estudio teórico de la reacción de formación de los enaminoxantenos.

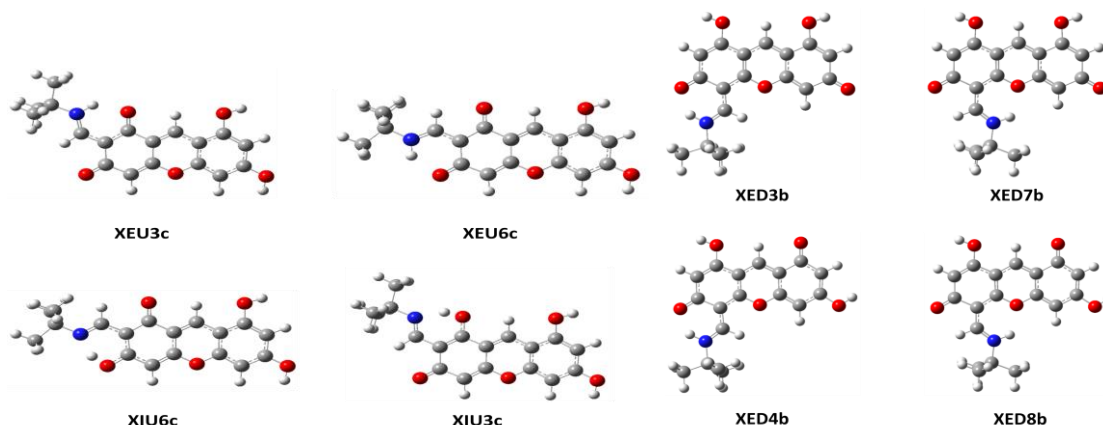


Figura 2.57.

La estabilidad relativa sigue el orden XEU>XIU>XED. Las estructuras XEU son bastante más estables que las correspondientes estructuras imínicas XIU ( $\Delta\Delta G^\circ \sim 6$  kcal/mol) y aún más estables que las enaminas *Z*-XED ( $\Delta\Delta G^\circ \sim 9$  kcal/mol) y las enaminas *E*-XED ( $\Delta\Delta G^\circ \sim 15$  kcal/mol).

Tabla 2.25.

	$\Delta E^a$	$\Delta H^a$	$\Delta S^b$	$\Delta G^a$
Min-XEU3c	0,0	0,0	1,0	0,6
Min-XEU6c	0,0	0,0	3,1	0,0
Min-XIU3c	6,7	5,8	0,6	6,6
Min-XIU6c	6,0	5,0	0,0	6,0
Min-XED3b	9,8	9,6	3,3	9,6
Min-XED4b	10,1	9,6	2,8	9,7
Min-XED7b	14,9	14,7	2,2	15,0
Min-XED8b	15,5	15,2	3,5	15,0

<sup>a</sup> En kcal/mol, <sup>b</sup> En cal/(mol·K).

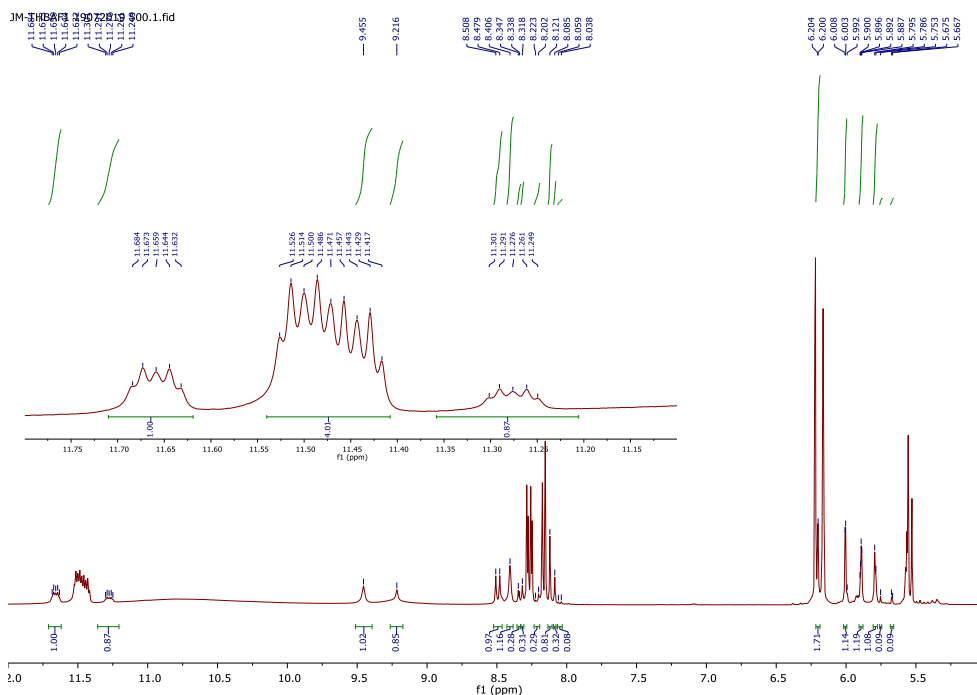
Estas grandes diferencias de estabilidad justifican que los productos obtenidos experimentalmente adopten las estructuras de los enaminoxantenos **2.73** y **2.74**, pero no la de **2.100** y **2.101**; conclusión a la que habíamos llegado ya, a través de los experimentos de RMN dinámica.

**Tautómeros en disolución.** A la luz de los datos anteriores podemos afirmar que los dos compuestos observados en los espectros de RMN son, muy probablemente, **XEU3c** y **XEU6c** o **XEU3d** y **XEU6d**, poseyendo estabilidades prácticamente iguales. Sin embargo, ya comentamos con anterioridad que tras un tiempo en disolución en DMSO-*d*<sub>6</sub>, se aprecian nuevas señales, correspondientes a nuevos isómeros con estructura de enamina. Así, en la figura 2.58 se muestra el espectro de <sup>1</sup>H RMN de **2.36** después de 24 horas disuelto en DMSO-*d*<sub>6</sub>.



### 2.3.2 Estudio teórico de la reacción de formación de los enaminoxantenos.

Al igual que ocurría con **2.58** y **2.41** (Figuras 2.45 y 2.47), se observa la aparición de dos nuevos tautómeros. La diferencia entre los desplazamientos químicos de las señales de los NH en los dos tautómeros mayoritarios ( $\Delta\delta \sim 0,06$  ppm) es apreciablemente menor que para los dos minoritarios ( $\Delta\delta \sim 0,4$  ppm).



**Figura 2.58.** Espectro de  $^1\text{H}$  RMN de **2.36** (24 horas disuelto en  $\text{DMSO}-d_6$ ).

En la figura 2.59 se muestran más ampliaciones del espectro, destacando las señales de los nuevos tautómeros que han aparecido.

Para identificar mejor las señales en la figura 2.60 se muestra el espectro diferencia de  $^1\text{H}$  RMN, en el que se han restado las señales de los tautómeros mayoritarios. Ahora se observan señales para los dos nuevos tautómeros minoritarios; que adoptan la estructura de enamina, ya que las señales doblete de los protones NH a 11,66 ppm y 11,28 ppm, y de los protones  $=\text{CH}$  enamínicos a 8,49 ppm y 8,33 ppm presentan constantes de acoplamiento muy elevadas ( $J_{\text{CH,NH}} \sim 14.5$  Hz). Por integración de las señales, las proporciones halladas entre ellos son similares, 54:46.

En la Tabla 2.26 se recogen algunos datos espectroscópicos de  $^1\text{H}$  RMN de las cuatro especies detectadas. Se observa que todas ellas presentan desplazamientos químicos muy similares,

### 2.3.2 Estudio teórico de la reacción de formación de los enaminoxantenos.

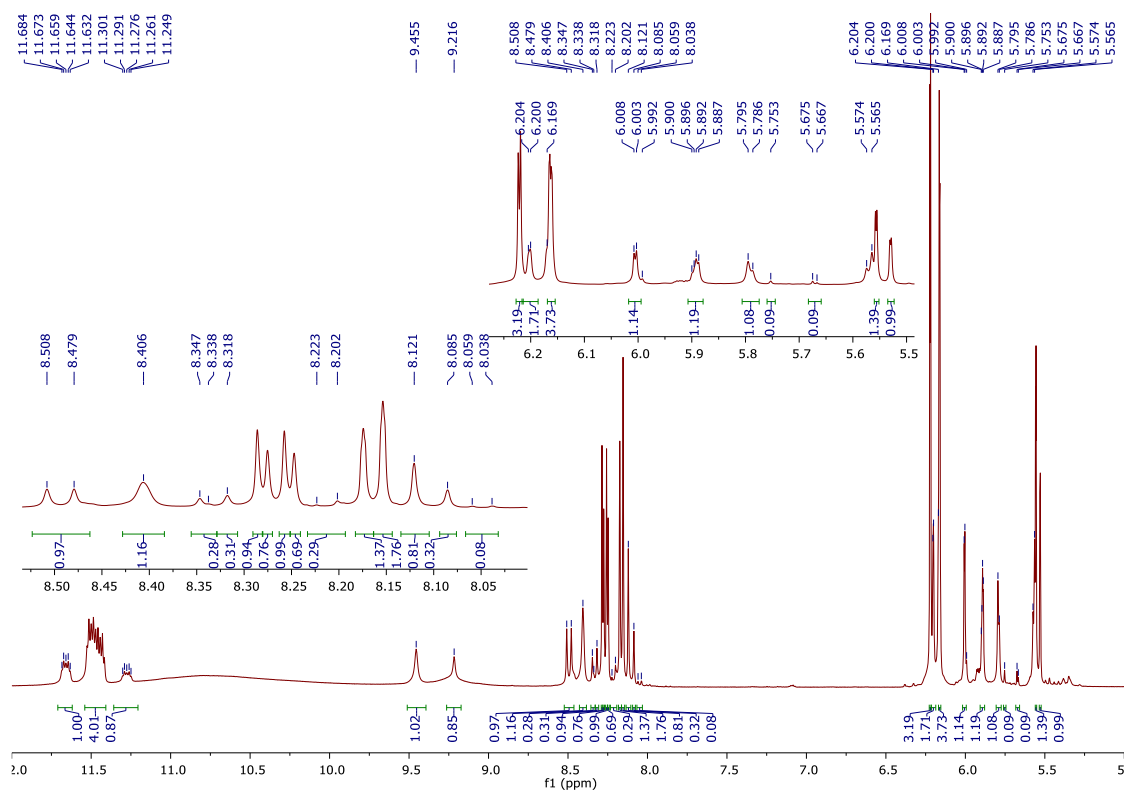


Figura 2.59. Ampliaciones del espectro de  $^1\text{H}$  RMN de **2.36** (24 horas disuelto en  $\text{DMSO}-d_6$ ).

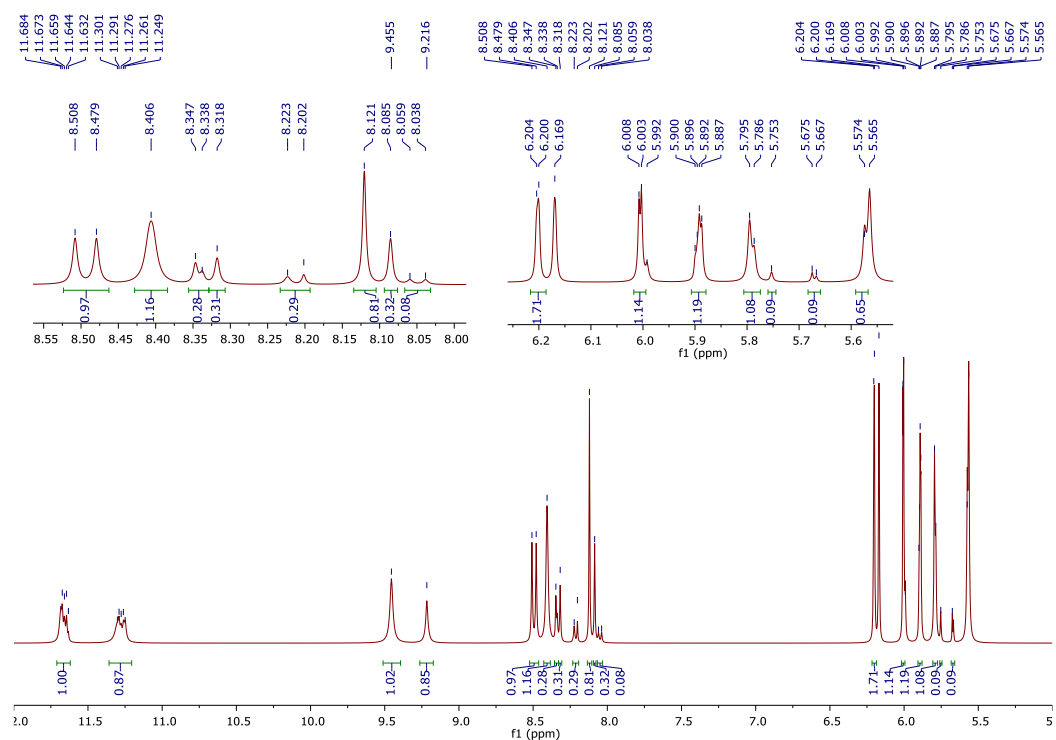


Figura 2.60. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN de los tautómeros minoritarios de **2.36**.

### 2.3.2 Estudio teórico de la reacción de formación de los enaminoxantenos.

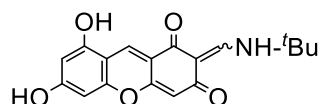
**Tabla 2.26.** Datos espectroscópicos de <sup>1</sup>H RMN de los cuatro tautómeros de **2.36**.<sup>a</sup>

		NH	OH	OH	=CHN	C4-H	C7-H	C5-H	C9-H
Mayoritarios	<b>XEU6c</b>	11,50dt	~ 11-10		8,27d	8,15s	6,22s	6,16s	5,55d
	<b>XEU3c</b>	11,44dt	~ 11-10		8,25d	8,17s	6,22s	6,16s	5,52d
Minoritarios	<b>XEU6b</b>	11,66dt	9,46s	8,41s	8,49d	8,12s	6,20s	6,00s	5,89d
	<b>XEU3b</b>	11,28dt	9,22s		8,33d	8,09s	6,20s	6,00s	5,79d

<sup>a</sup> Datos de <sup>1</sup>H RMN a 500 MHz en DMSO-*d*<sub>6</sub>.

Además, se aprecian señales posiblemente de otros dos tautómeros más, con constantes de acoplamiento altas, aunque menores que las anteriormente citadas ( $J_{=CH,NH} \sim 10.5$  Hz), y en una proporción ~3:1 (76:24) entre ellos.

En la Tabla 2.27 se recogen las proporciones relativas de los tautómeros y los resultados del cálculo de la estabilidad relativa entre ellos, y, a efectos comparativos, los valores de estabilidad relativa entre los cuatro tautómeros más estables: **XEU6b**, **XEU6c**, **XEU3b** y **XEU3c**; determinados mediante los cálculos M06-2X/6-311G++(d,p), anteriormente descritos, y en DMSO (disolvente en el que se registraron los espectros), tomando al tautómero más estable (**XEU6c**) como referencia para estos cálculos.



**Tabla 2.27.** Proporciones y estabilidades relativas de los tautómeros de **2.36**.<sup>a</sup>

Confórmero	<b>XEU6b</b>	<b>XEU6c</b>	<b>XEU3c</b>	<b>XEU3b</b>
$\delta$ (ppm) <sup>a</sup>	11,66	11,50	11,44	11,28
Proporción <sup>b</sup>	16.7	41.3	31.2	10.9
$\Delta G^\circ$ exp. <sup>c,d</sup>	0.5	0.0	0.2	0.8
$\Delta G^\circ$ calc. <sup>d,e</sup>	1.0	0.0	0.6	1.8

<sup>a</sup> Datos de <sup>1</sup>H RMN a 500 MHz en DMSO-*d*<sub>6</sub>; <sup>b</sup> En %; <sup>c</sup> Estabilidad relativa a partir de datos de RMN; <sup>d</sup> En kcal/mol; <sup>e</sup> A partir de cálculos M06-2X/6-311G++(d,p), en DMSO.

Teniendo en cuenta el margen de error del método de cálculo (~ 1 kcal/mol), puede observarse que la concordancia entre los valores experimentales y los calculados es bastante buena.

Que todos ellos son tautómeros se pone de manifiesto porque al subir la temperatura los espectros se simplifican, mostrando un único grupo de seis o siete señales, características del núcleo enaminoxanténico.

Como se puede observar en los espectros de **2.58**, al pasar de 27 °C (300 K) a 107 °C (380 K), la velocidad de transformación entre tautómeros se hace tan rápida, que las señales de todos ellos se funden en un solo grupo de señales promediadas (Figura 2.61).

### 2.3.2 Estudio teórico de la reacción de formación de los enaminoxantenos.

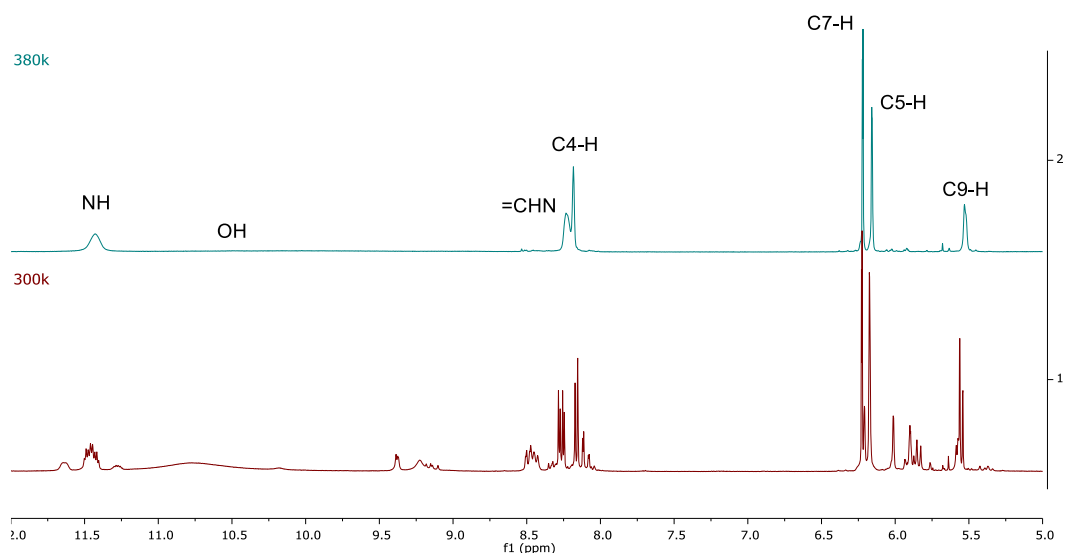
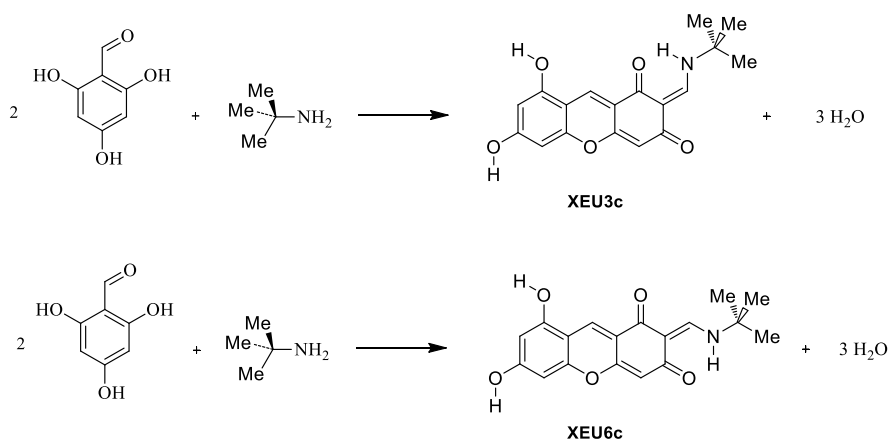


Figura 2.61. Variación de la composición tautomérica de **2.58** con la temperatura.

**Termodinámica de la reacción global.** Para comprobar la viabilidad energética hemos realizado un estudio de la reacción global de formación de los enaminoxantenos (Esquema 2.25):



Esquema 2.25

Tras determinar las energías libres de formación de los reactivos y de los productos en la reacción de formación de los enaminoxantenos, hemos utilizado las siguientes expresiones para calcular la variación de energía libre de la reacción global:

$$\Delta\Delta G^{\circ} = \sum \Delta G^{\circ}_i \text{ Productos} - \sum \Delta G^{\circ}_j \text{ Reactivos} \quad [2.18]$$

$$\sum \Delta G^{\circ}_j \text{ Reactivos} = 2\Delta G^{\circ}_{\text{THB}} + \Delta G^{\circ}_{\text{terc-butilamina}} \quad [2.19]$$

$$\sum \Delta G^{\circ}_i \text{ Productos} = \Delta G^{\circ}_{\text{enaminoxanteno}} + 3\Delta G^{\circ}_{\text{agua}} \quad [2.20]$$

### 2.3.2 Estudio teórico de la reacción de formación de los enaminoxantenos.

$$\Delta\Delta G^\circ = 2\Delta G^\circ_{\text{THB}} + \Delta G^\circ_{\text{terc-butilamina}} - (\Delta G^\circ_{\text{enaminoxanteno}} + 3\Delta G^\circ_{\text{agua}}) \quad [2.21]$$

Los resultados se recogen en la Tabla 2.28, tanto para la reacción en el vacío como en presencia de etanol, disolvente en el que transcurren estas reacciones.

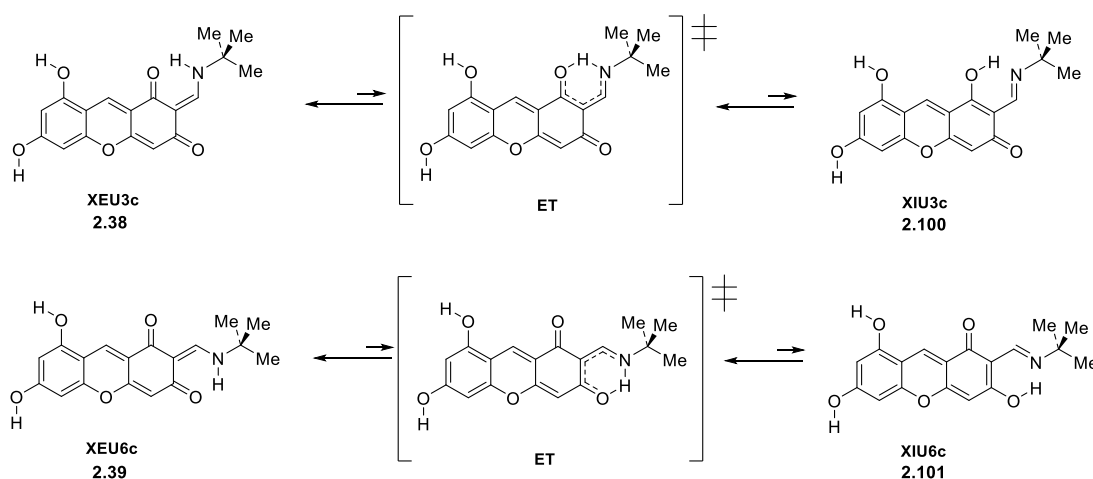
Los cálculos muestran que la reacción global es exotérmica, ~30 kcal/mol en etanol, que es el disolvente en el que se han llevado a cabo la mayor parte de las reacciones. Estos datos justifican la viabilidad termodinámica de la reacción completa.

**Tabla 2.28.** Energías libres de la reacción global.<sup>a</sup>

	Tautómero:	$\Delta G^\circ_{\text{Reactivos}}^b$	$\Delta G^\circ_{\text{Productos}}^c$	$\Delta\Delta G^\circ^d$
Fase gaseosa	XEU3C	-850813.4236	-850826.7325	-13.309
Fase gaseosa	XEU6C	-850813.4236	-850827.3775	-13.954
Etanol	XEU3C	-850850.7196	-850880.3695	-29.650
Etanol	XEU6C	-850850.7196	-850880.6669	-29.947

<sup>a</sup> En kcal/mol; <sup>b</sup> Ecuación [2.19]; <sup>c</sup> Ecuación [2.20]; <sup>d</sup> Ecuación [2.21].

**Tautomería cetoenamínica-fenolimínica.** Hemos llevado a cabo un estudio similar sobre la facilidad de transformación de las estructuras cetoenamínicas de **2.38** y **2.39** con sus correspondientes tautómeros fenolimínicos **2.100** y **2.101**, respectivamente, en fase gaseosa.



**Esquema 2.26.** Equilibrios tautoméricos cetoenamínico-fenolimínico.

Los resultados se recogen en la tabla 2.29 y en las figuras 2.62 y 2.63 se muestran las estructuras optimizadas.

**Tabla 2.29.** Energías relativas electrónica, entálpica y de Gibbs en fase gaseosa.<sup>a</sup>

### 2.3.2 Estudio teórico de la reacción de formación de los enaminoxantenos.

Comp.	Imina			ET <sup>‡</sup>				Enamina		
	$\Delta E$	$\Delta H$	$\Delta G$	$\Delta E^{\ddagger}$	$\Delta H^{\ddagger}$	$\Delta G^{\ddagger}$	$\bar{\nu}^{\ddagger b}$	$\Delta E$	$\Delta H$	$\Delta G$
<b>2.100/2.38</b>	5.9	5.2	6.4	7.3	3.7	4.6	-1074.6	0.0	0.0	0.6
<b>2.101/2.39</b>	5.3	4.4	5.3	6.4	3.1	4.4	-1025.5	0.0	0.0	0.0

<sup>a</sup> En kcal·mol<sup>-1</sup>, <sup>b</sup> Frecuencia imaginaria en cm<sup>-1</sup>.

Los resultados indican que, en fase gaseosa, las enaminas **2.38** y **2.39** son más estables que sus formas imínicas **2.100** y **2.101**, que es el resultado experimental;

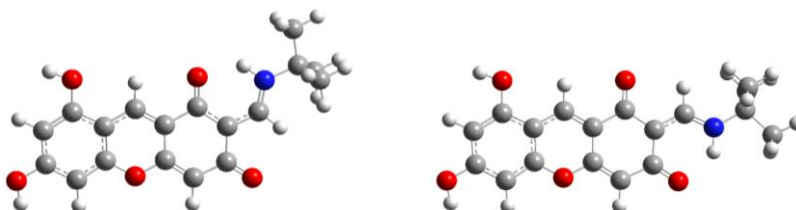


Figura 2.62. Estructuras optimizadas en el vacío de las cetoenaminas **2.38** y **2.39**.

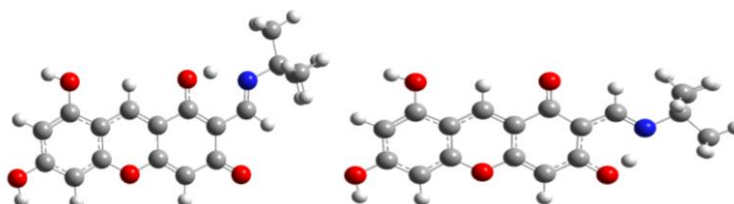


Figura 2.63. Estructuras optimizadas en el vacío de las fenoliminias **2.100** y **2.101**.

Sin embargo, estos resultados podrían ser distintos a los esperados en disolución, por lo que también hemos realizado cálculos de las estabilidades de los tautómeros teniendo en cuenta el efecto de disolventes de polaridad creciente: etanol ( $\epsilon=24$ ), DMSO ( $\epsilon=47$ ) y agua ( $\epsilon=82$ ) (Tabla 2.30).

Tabla 2.30. Energías relativas electrónica, entálpica y de Gibbs en el vacío.<sup>a</sup>

Comp.	Etanol			DMSO			Agua		
	$\Delta E$	$\Delta H$	$\Delta G$	$\Delta E$	$\Delta H$	$\Delta G$	$\Delta E$	$\Delta H$	$\Delta G$
<b>2.38</b>	-0.3	0.0	0.3	-0.3	-0.3	0.6	0.0	0.0	0.0
<b>2.100</b>	8.8	7.6	8.6	8.0	6.8	8.0	9.8	8.2	8.8
<b>2.39</b>	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.5	0.2	0.0
<b>2.101</b>	8.5	7.3	8.5	7.6	6.3	7.5	9.5	8.1	8.6

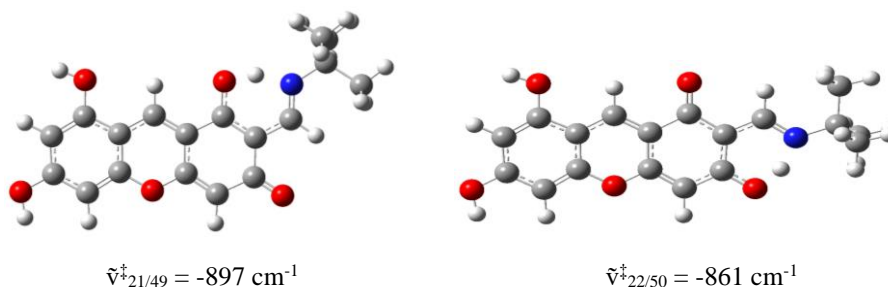
<sup>a</sup> En kcal·mol<sup>-1</sup>.

Se puede comprobar que, en todos los casos, son las formas enamínicas significativamente más estables que las imínicas, en total acuerdo con los resultados experimentales.

**Termodinámica del equilibrio tautomérico.** Los datos de la Tabla 2.29 muestran que las entalpías y energías libres de activación son muy bajas, por lo que los procesos de tautomerización deben transcurrir muy rápidamente, no solo a temperatura ambiente sino

### 2.3.2 Estudio teórico de la reacción de formación de los enaminoxantenos.

incluso a temperaturas muy bajas. La Figura 2.64 muestra las estructuras de los estados de transición involucrados en estas transformaciones, que se caracterizan por sus correspondientes frecuencias imaginarias.



**Figura. 2.64** Estados de transición y frecuencias imaginarias en las tautomerizaciones de **2.38/2.39** y **2.100/2.101**. en DMSO.

Las enaminas **2.38** y **2.39**, además de tautomerizarse, pueden interconvertirse entre sí, aunque la reacción debe ser muy lenta a temperatura ambiente. Anteriormente hemos visto que a unos 360 K (87 °C) la interconversión entre **2.38** y **2.39** se vuelve tan rápida que las señales colapsan, reduciéndose su número a la mitad en los espectros de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  RMN. Sin embargo, en el espectro de  $^{13}\text{C}$  a 370 K (Figura 2.65) se observan algunas señales ensanchadas, comportamiento típico en sistemas que se están interconvirtiendo. Como ya se comentó, la determinación de la barrera a esta isomerización, mediante experiencias de RMN dinámica, arroja un valor de  $\sim 18,4$  kcal/mol.

Los parámetros termodinámicos calculados de todas las transformaciones involucradas en la isomerización entre **2.38** y **2.39** se muestran en el ciclo termodinámico de la Figura 2.65. Teniendo en cuenta las diferencias de estabilidad entre cada par **2.38/2.100** y **2.39/2.101** en DMSO (disolvente en el que se registraron los espectros de RMN), podemos escribir la Ecuación [2.22]:

$$\Delta G_{\text{isom}2.38 \leftrightarrow 2.39}^{\ddagger} = \Delta G_{2.38-2.39}^0 + \Delta G_{\text{taut}2.38 \rightarrow 2.100}^0 + \Delta G_{\text{rot}2.100 \leftrightarrow 2.101}^{\ddagger} = \Delta G_{\text{rot}2.01 \leftrightarrow 2.100}^{\ddagger} + \Delta G_{\text{taut}2.39 \rightarrow 2.101}^0 \quad [2.22]$$

$$\Delta G_{\text{rot}2.38 \leftrightarrow 2.39}^{\ddagger} = \Delta G_{\text{isom}2.38 \leftrightarrow 2.39}^{\ddagger} - \Delta G_{\text{taut}2.38 \rightarrow 2.100}^0 - \Delta G_{2.38-2.39}^0 = 18.4 - 6.6 - 0.8 = 11.0 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1} \quad [2.23]$$

$$\Delta G_{\text{rot}2.39 \leftrightarrow 2.38}^{\ddagger} = \Delta G_{\text{isom}2.38 \leftrightarrow 2.39}^{\ddagger} - \Delta G_{\text{taut}2.39 \rightarrow 2.101}^0 = 18.4 - 6.0 = 12.4 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1} \quad [2.24]$$

Por lo tanto, la barrera estimada para la interconversión entre **2.38** y **2.39** debe de ser de  $\sim 11-12$  kcal mol $^{-1}$  (Figura 2.65).

Podemos realizar un cálculo similar partiendo de los otros dos tautómeros relativamente estables: **XIU1D** y **XIU4d**, procediendo de forma similar.

### 2.3.2 Estudio teórico de la reacción de formación de los enaminoxantenos.

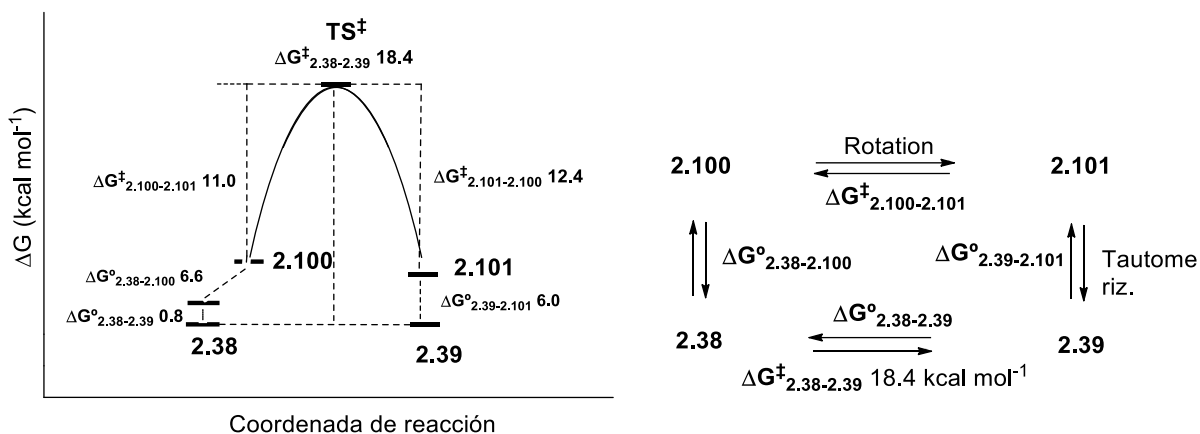


Figura 2.65. Parámetros termodinámicos en la interconversión 2.38/2.39.

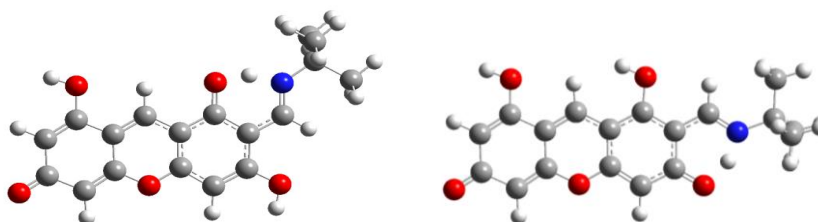


Figure 2.66. Estados de transición en las tautomerizaciones de XEU1D/XIU1D y XEU4D/XIU4D.

A partir de las relaciones termodinámicas mostradas en la Figura 2.67 se deducen las siguientes ecuaciones:

$$\Delta G^{\ddagger}_{\text{isomXEU1d} \leftrightarrow \text{XEU4d}} = \Delta G^{\circ}_{\text{tautXEU1d} \rightarrow \text{XIU1d}} + \Delta G^{\ddagger}_{\text{rotXIU1d} \leftrightarrow \text{XIU4d}} = \Delta G^{\ddagger}_{\text{rotXIU4d} \leftrightarrow \text{XIU1d}} + \Delta G^{\circ}_{\text{tautXEU4d} \rightarrow \text{XIU4d}} + \Delta G^{\circ}_{\text{XEU1d} \rightarrow \text{XEU4d}} \quad [2.25]$$

En DMSO  $\Delta G^{\circ}_{\text{XIU1d}} \approx \Delta G^{\circ}_{\text{XIU4d}}$  y, por tanto,  $\Delta G^{\ddagger}_{\text{rotXIU1d} \leftrightarrow \text{XIU4d}} \approx \Delta G^{\ddagger}_{\text{rotXIU4d} \leftrightarrow \text{XIU1d}}$ ;  $\Delta G^{\ddagger}_{\text{rotXIU1d} \leftrightarrow \text{XIU4d}} = \Delta G^{\ddagger}_{\text{isomXEU1d} \leftrightarrow \text{XEU4d}} - \Delta G^{\circ}_{\text{XEU4d} \rightarrow \text{XIU4d}} = 18.4 - 6.2 = 12.2 \text{ kcal/mol}$  [2.26]

$$\Delta G^{\ddagger}_{\text{rotXIU4d} \leftrightarrow \text{XIU1d}} = \Delta G^{\ddagger}_{\text{isomXEU1d} \leftrightarrow \text{XEU4d}} - \Delta G^{\circ}_{\text{XEU4d} \rightarrow \text{XIU4d}} - \Delta G^{\circ}_{\text{XEU1d} \rightarrow \text{XEU4d}} = 18.4 - 2.4 - 3.7 = 12.3 \text{ kcal/mol} \quad [2.27]$$

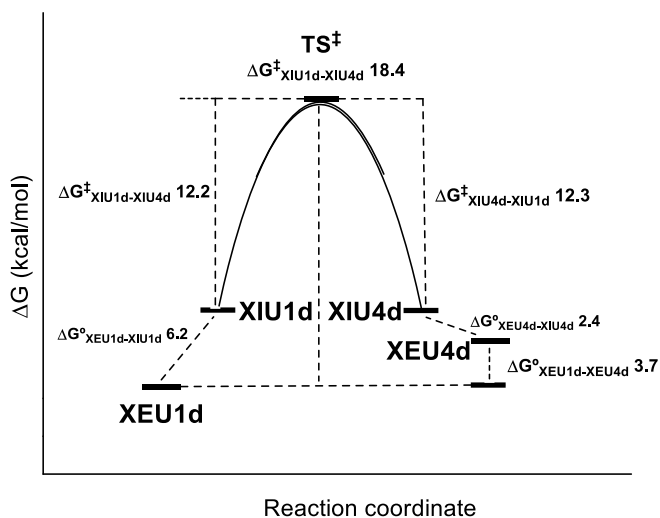


Figure 2.67. Parámetros termodinámicos en la interconversión de XED1d/XED4d.

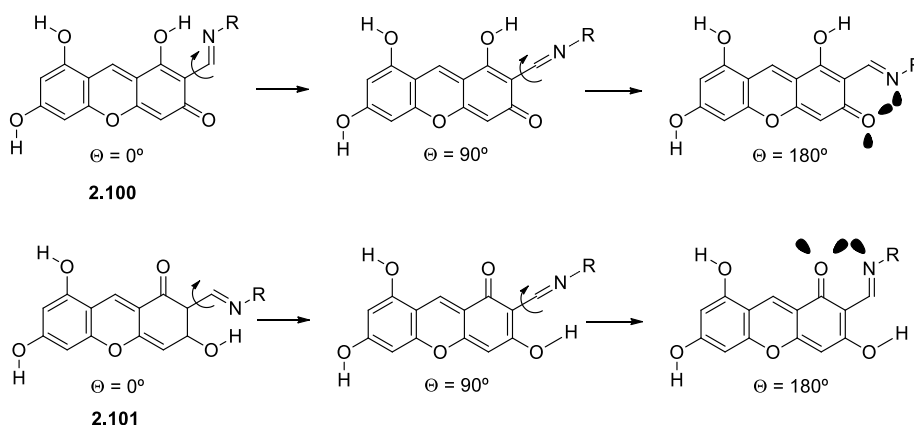


### 2.3.2 Estudio teórico de la reacción de formación de los enaminoxantenos.

Es decir, la barrera estimada para la interconversión entre **XIU1d** y **XIU4d** debe ser de ~12 kcal/mol, valor casi coincidente con el calculado para los tautómeros **2.100** y **2.101**.

**Cálculo de la barrera a la rotación de los iminoxantenos. Perfil rotacional de XEU1d/XEU4d.** Se puede hacer una estimación teórica de la barrera a la rotación de las estructuras de imina, calculando el perfil rotacional del enlace C-2-C-10; esto nos permitiría compararlo con los datos obtenidos a través de la RMN dinámica (variación de la temperatura). Para ello, hemos calculado la energía relativa de los conformeros obtenidos por rotaciones del ángulo diedro ( $\theta$ ) que define este enlace, de  $15^\circ$  en  $15^\circ$ , desde en  $0^\circ$  hasta  $360^\circ$ . Posteriormente, se optimizan los máximos y los mínimos encontrados. Los cálculos han sido realizados teniendo en cuenta la presencia de DMSO como disolvente.

Sin embargo, tras el giro de  $180^\circ$  del enlace imínico de **2.100** no se obtendría el tautómero **2.101** sino un rotámero, como puede observarse en el esquema 2.27. Algo similar ocurriría en el giro a partir de **2.101**.



**Esquema 2.27.** Rotación de  $180^\circ$  del enlace de imina en **2.100** y **2.101**.

La energía de las estructuras correspondientes a cada uno de estos giros no deja de crecer al aumentar el ángulo de giro, lo que se muestra en la curva del perfil rotacional de la figura 2.68. Esto es debido a que en los rotámeros que se forman no existe el puente de hidrógeno estabilizante y, además, aparecen repulsiones cada vez más intensas entre los pares de electrones libres de los átomos de nitrógeno y del oxígeno carbonílico.

Podría parecer que la barrera a la rotación se podría obtener a partir del cruce de ambos perfiles rotacionales, lo que tiene lugar tras un giro de  $\sim 90^\circ$  (Figura 2.69). Sin embargo, ambos giros conducen a especies tautómeras distintas.

### 2.3.2 Estudio teórico de la reacción de formación de los enaminoxantenos.

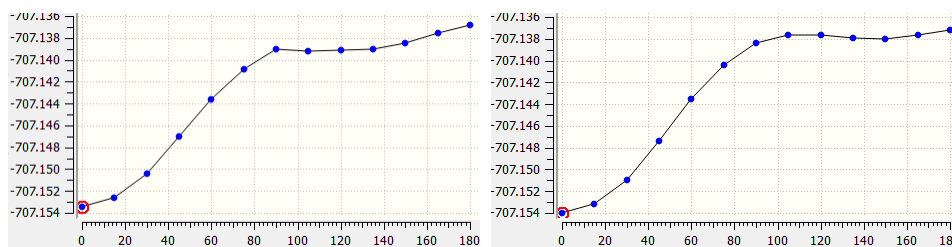


Figura 2.68. Perfil rotacional de XIU3c (izquierda) y de XIU6c (derecha).

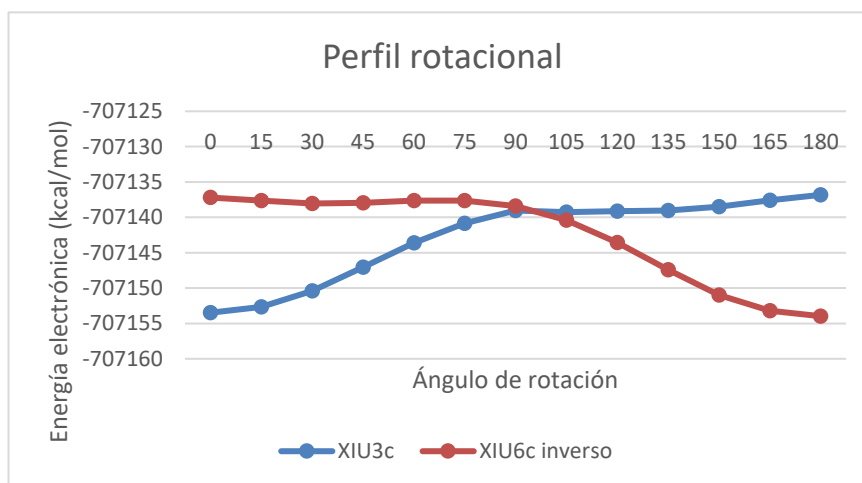
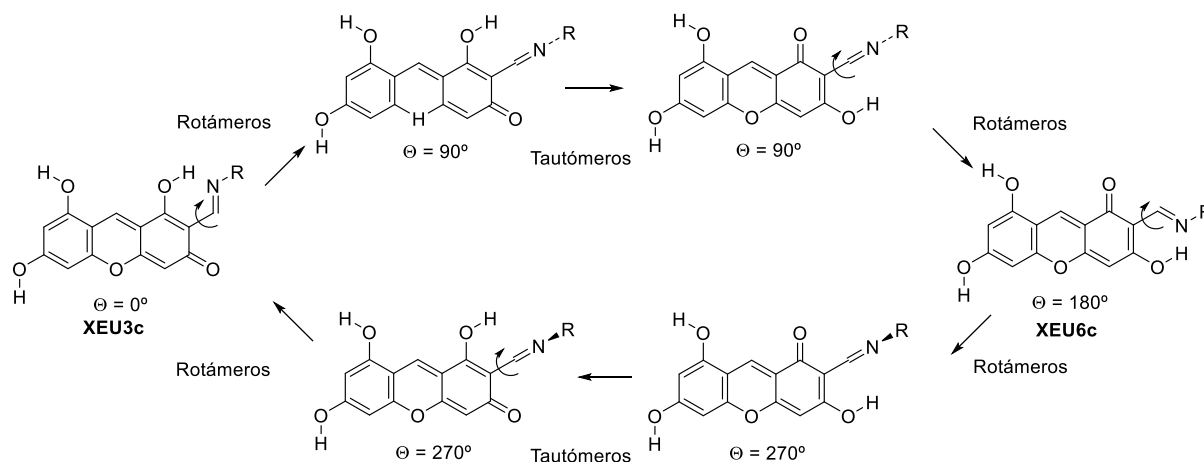


Figura 2.69. Superposición de los perfiles rotacionales de XIU3c (azul) y de XIU6c (rojo).

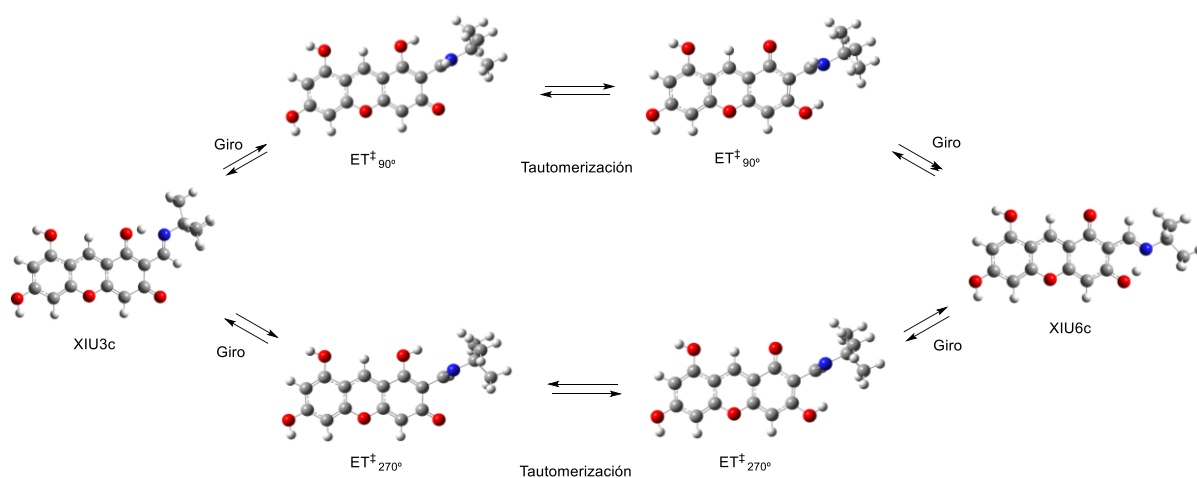
Así, partiendo de XEU3c, y tras un giro de 180° con tautomerización, se obtendría XEU6c, y tras la continuación del giro otros 180° con otra tautomerización volveríamos a coincidir con XEU3c (Esquema 2.28).



Esquema 2.28. Perfil rotacional en la transformación XEU3c ↔ XEU6c.

### 2.3.2 Estudio teórico de la reacción de formación de los enaminoxantenos.

En la Tabla 2.31 se recogen las energías relativas calculadas de los puntos estacionarios en la transformación mutua de **XIU3c** y **XIU6c** por rotación del enlace C-N, y en la figura 2.70 se muestran sus estructuras optimizadas.



**Figura 2.70.** Máximos y mínimos optimizados del perfil rotacional en la transformación **XIU3c** ↔ **XIU6c**.

Como era de prever, en este cálculo hemos encontrado dos máximos a  $\sim 90^\circ$  y otros dos a  $\sim 270^\circ$ , tautómeros entre sí, que son los estados de transición en este giro. Estos se alcanzan girando el enlace de imina de **XIU3c** o de **XIU6c** aproximadamente  $+90^\circ$  y  $-90^\circ$ . Las estructuras de los estados de transición a  $90^\circ$  y a  $-90^\circ$  ( $270^\circ$ ) procedentes de **XIU3c** son enantioméricas, por lo que la energía relativa de estos puntos estacionarios es la misma, 14,2 kcal/mol. Lo mismo ocurre con **XIU6c**, que conduce a dos estados de transición, enantioméricos entre sí y tautómeros con los procedentes de **XIU3c**, con una energía de 15,8 kcal/mol. Estos valores son muy parecidos a los que habíamos estimado previamente.

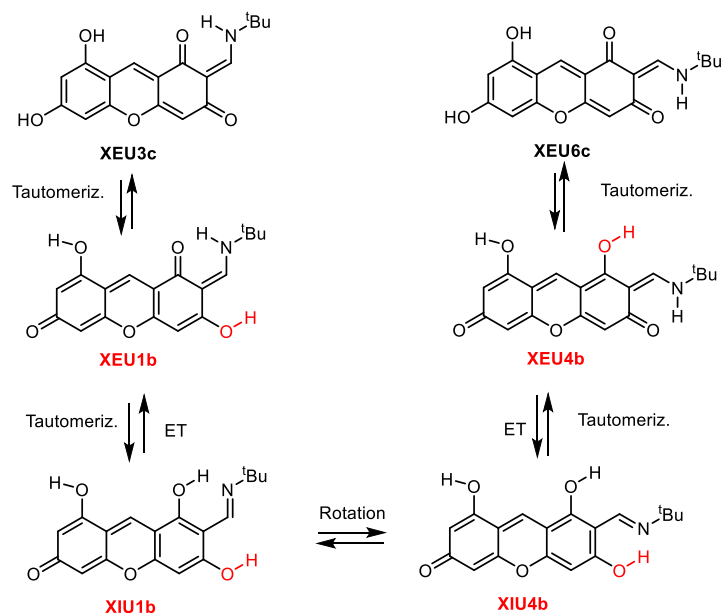
**Tabla 2.31.** Energía relativa de los puntos estacionarios de la transformación **XIU3c-XIU6c**.<sup>a</sup>

	$\Delta E^b$	$\Delta S^c$	$\Delta H^b$	$\Delta G^b$
$\Delta G^o_{XIU3c}$	0,5	0,0	0,5	0,6
$ET^{\ddagger}_{90^\circ}_{XIU3c}$	15,6	2,6	15,4	14,7
$ET^{\ddagger}_{270^\circ}_{XIU3c}$	15,6	2,4	15,4	14,8
$ET^{\ddagger}_{270^\circ}_{XIU6c}$	16,2	1,0	16,0	15,8
$ET^{\ddagger}_{90^\circ}_{XIU6c}$	16,2	1,0	16,0	15,8
$\Delta G^o_{XIU6c}$	0,0	0,4	0,0	0,0

<sup>a</sup> En DMSO, <sup>b</sup> En kcal/mol; <sup>c</sup> En cal/(mol·K).

Hemos explorado otra posibilidad, la transformación de **XEU3c** y **XEU6c** a través de las iminas **XIU1b** y **XIU4b** (Esquema 2.29). Esta transformación resulta interesante porque ahora existe la posibilidad de una conversión directa de **XIU1b** en **XIU4b**, y viceversa, sin necesidad de tautomerización intermedia.

2.3.2 Estudio teórico de la reacción de formación de los enaminoxantenos.



Esquema 2.29. Transformación de XEU1b en XEU4b a través de XIU1b/XIU4b.

El perfil conformacional obtenido se muestra en la figura 2.71 y las estructuras correspondientes a los puntos estacionarios de la coordenada de rotación en la figura 2.72.

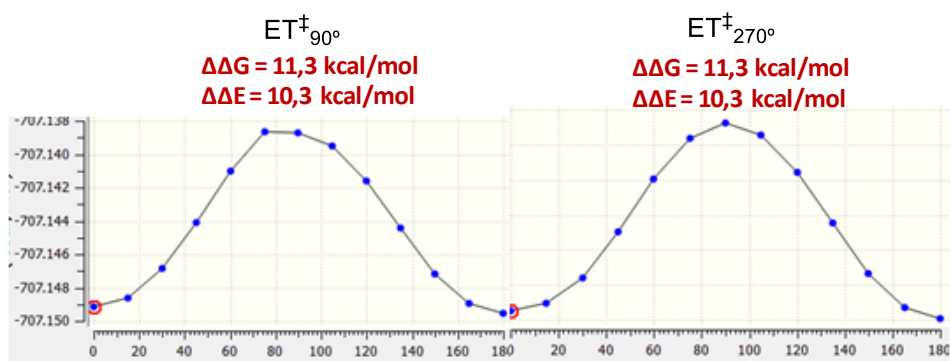


Figura 2.71.

La gráfica es completamente simétrica y los estados de transición a  $\sim 90^\circ$  y  $\sim 270^\circ$  son enantioméricos y, por tanto, tienen la misma estabilidad relativa. La altura hallada para la barrera a la rotación ha sido de 11,3 kcal/mol.

### 2.3.2 Estudio teórico de la reacción de formación de los enaminoxantenos.

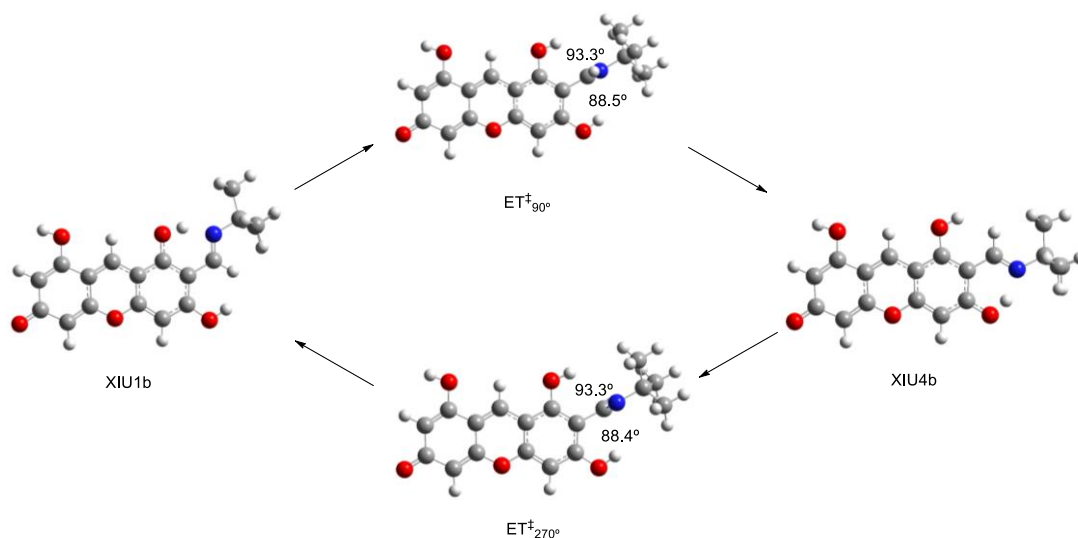
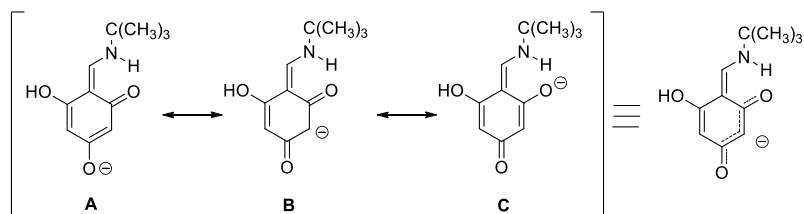


Figura 2.72.

### 2.3.3 Etapas del mecanismo de formación de enaminoxantenos.

Para realizar un estudio de la viabilidad de la reacción de THB con aminas alifáticas, hemos tomado como ejemplo representativo la reacción con *tert*-butilamina. Los cálculos se han realizado en fase gaseosa; es decir, en ausencia total de disolvente, y simulando la presencia de etanol, medio en el que tienen lugar las síntesis, mediante el método SMD.<sup>74</sup> Los resultados numéricos encontrados se recogen en la Tabla 2.32.

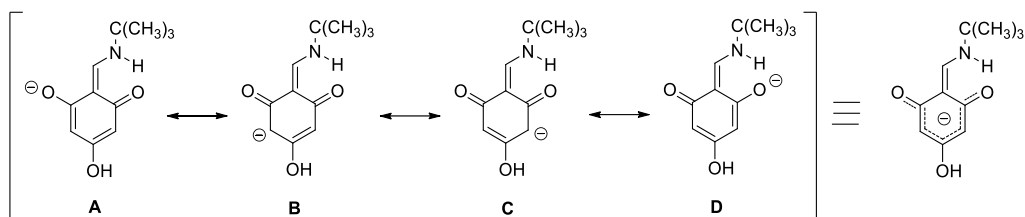
Inicialmente, el primer paso debe de consistir en la formación de la base de Schiff, que en disolución debe de adoptar una estructura de ceto-enamina.<sup>1</sup> Después, debido a la elevada basicidad de la amina ( $pK_a^{\text{t-BuNH}_2}$  10,62), puede tener lugar la ionización del hidroxilo en C-4 o en C-6 ( $pK_a^{\text{THB}}$  ~ 7,5). En el primer caso, la especie ionizada es formalmente análoga al carbanión de un compuesto  $\beta$ -dicarbonílico (Esquema 2.30).



Esquema 2.30

Por otro lado, el anión formado en la ionización del hidroxilo en C-6 muestra una deslocalización aún mayor, y le confiere carácter de carbanión no sólo al carbono C-3 sino también al carbono C-5 (Esquema 2.31):

### 2.3.3 Etapas del mecanismo de formación de enaminoxantenos.



Esquema 2.31

El cálculo muestra que está favorecida esta última ionización, mostrándose en la Figura 2.73 las estructuras optimizadas.

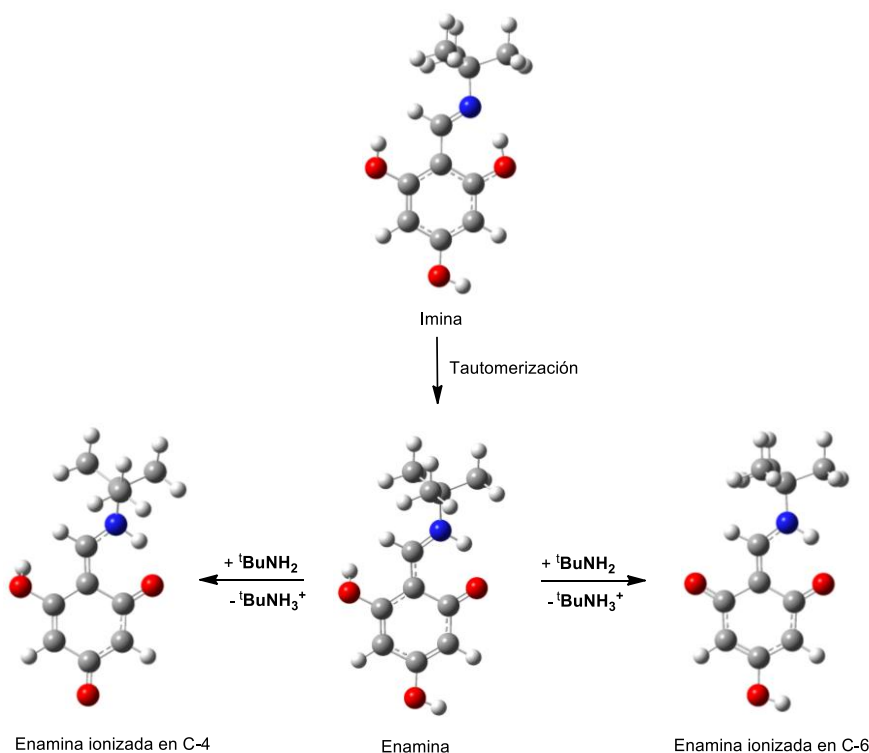


Figura 2.73. Ionización del enaminoxanteno 2.22/2.24.

En el siguiente paso tendría lugar la condensación del carbanión formado con otra molécula de enamina. Esta adición puede considerarse formalmente como una adición de Michael. Así, por ejemplo, en la Figura 2.74 se muestran las estructuras optimizadas para la adición de la enamina ionizada en C-4, incluyendo la del correspondiente estado de transición. La energía de activación calculada en etanol para esta adición es de 28 kcal/mol.

El resto de los pasos de reacción comportan la eliminación de una molécula de *tert*-butilamina y una ciclación, ambas asociadas con la interconversión de diversos tautómeros (Esquema 2.14). En la Figura 2.75 se muestran las estructuras encontradas en el estudio teórico de la reacción. Finalmente, **XEU1c** se tautomeriza a **XEU3c**.

### 2.3.3 Etapas del mecanismo de formación de enaminoxantenos.

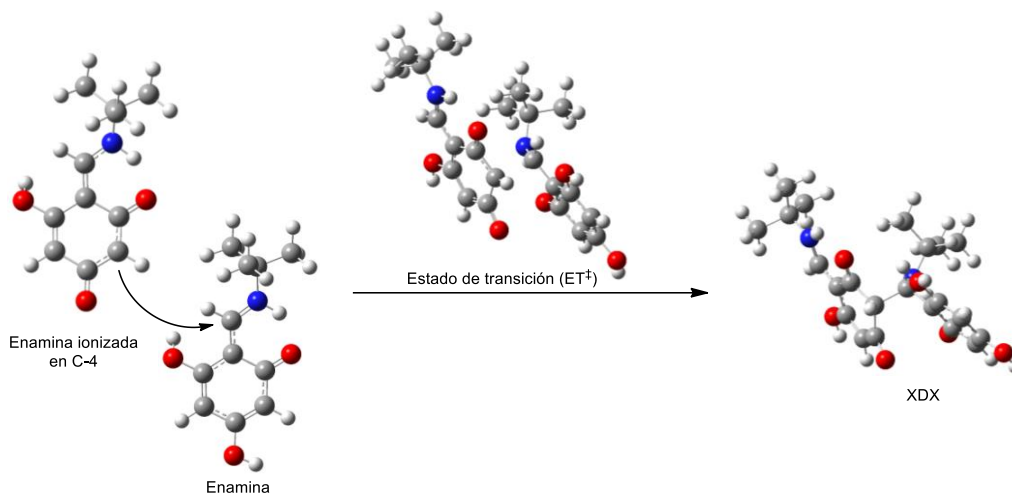


Figura 2.74. Autocondensación de 2.24.

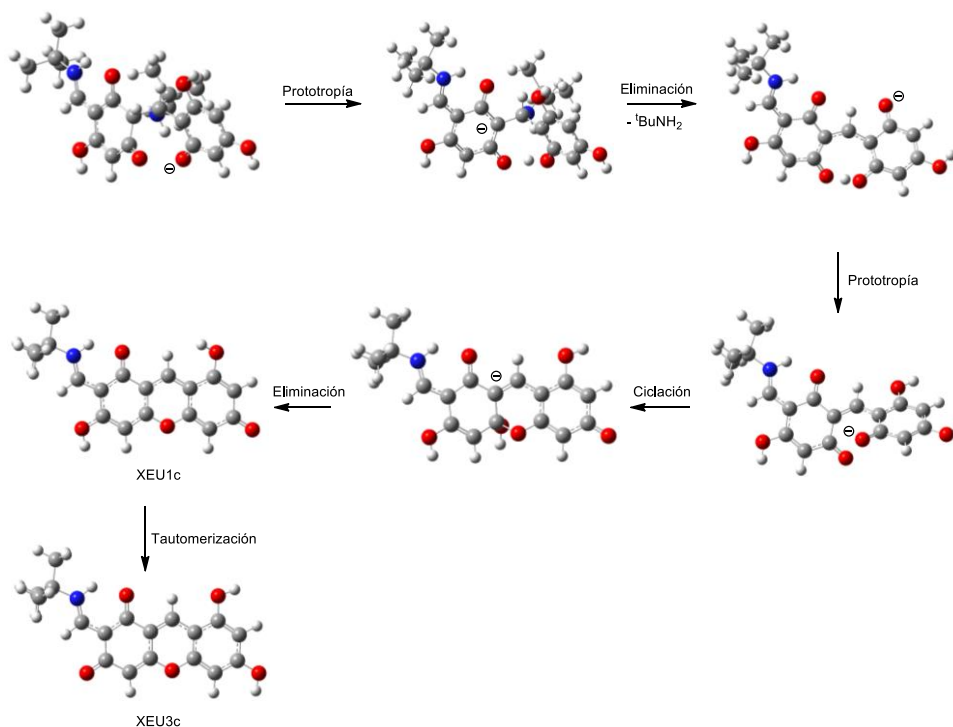


Figura 2.75. Intermedios calculados en la reacción de formación del núcleo de xanteno.

Es evidente que tautómeros distintos a los que acabamos de describir podrían estar implicados e incluso la reacción proceder de forma más ventajosa a través de ellos. Sin embargo, desde el punto de vista energético es de esperar que haya pocas variaciones, y la variación de energía libre de la reacción global no se alteraría sustancialmente. En la Tabla 2.32 se recogen los valores de encontrados para estas transformaciones.

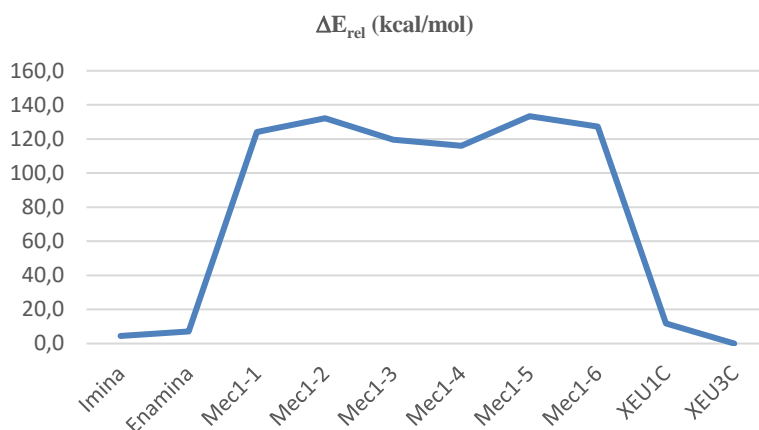
### 2.3.3 Etapas del mecanismo de formación de enaminoxantenos.

**Tabla 2.32.** Parámetros termodinámicos calculados ( $\Delta E_{rel.}$ )<sup>a,b</sup> en la formación de enaminoxantenos.<sup>a,b</sup>

Medio	Imin.	Enam.	Mec1	Mec2	Mec3	Mec4	Mec5	Mec6	XEU1c	XEU3c
Vacío	4,6	7,2	124,2	132,1	119,6	116,1	133,4	127,3	11,7	0,0
Etanol <sup>c</sup>	14,9	13,1	19,0	31,7	23,9	18,5	24,7	28,0	7,6	0,0

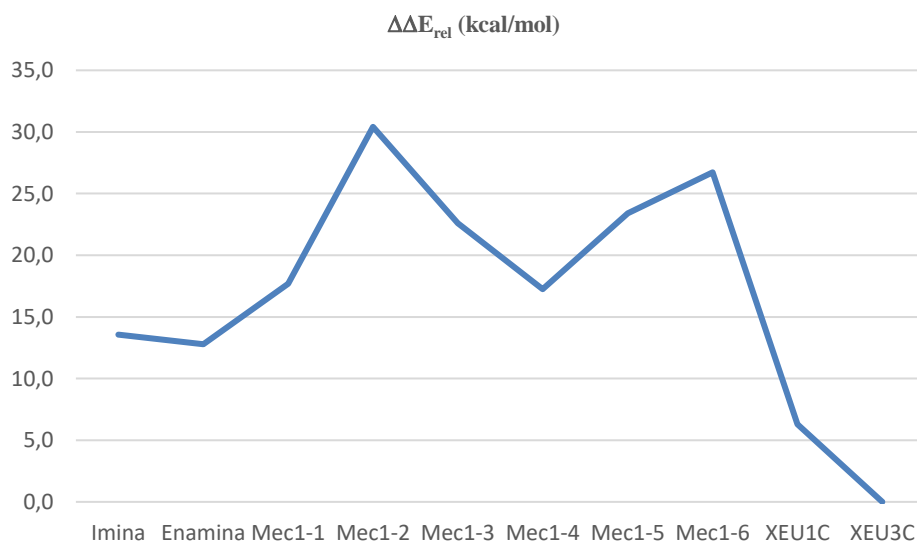
<sup>a</sup> M06-2X/6-311G++(d,p); <sup>b</sup> En kcal/mol; <sup>c</sup> Método SMD.

Los cálculos muestran que la reacción en fase gaseosa es inviable debido a la gran inestabilidad de las especies cargadas ( $\Delta\Delta G^\circ \sim 130$  kcal/mol), consecuencia de la imposibilidad de estabilizarlas mediante solvatación (Tabla TGT). En la Figura 2.76 se muestra el perfil energético de la reacción.



**Figura 2.76.** Perfil termodinámico de la reacción de formación de **XEU3c** en el vacío.

Sin embargo, al considerar la presencia de etanol como disolvente la reacción se vuelve energéticamente factible, ya que ahora las especies cargadas no superan las 32 kcal/mol (Figura 2.77).



**Figura 2.77.** Perfil termodinámico de la reacción de formación de **XEU3c** en etanol.



### 2.3.3 Etapas del mecanismo de formación de enaminoxantenos.

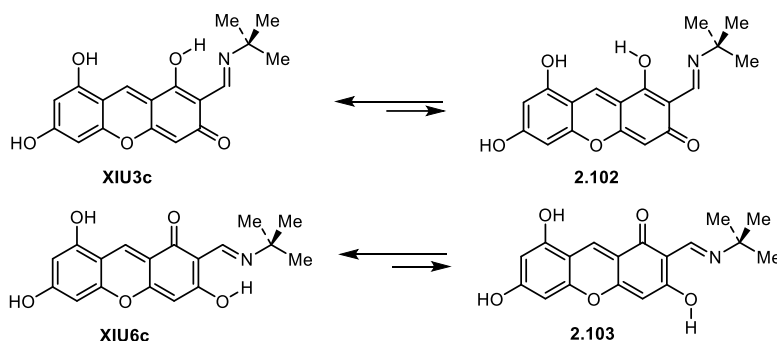
**Fortaleza del enlace de hidrógeno en enaminoxantenos.** Los valores de fuerza del enlace de hidrógeno de **XEU3c** y **XEU6c**, calculados a través de la ecuación [2.17],<sup>80</sup> muestran un valor moderado de entre 8 y 9 kcal/mol (Tabla 2.33).

**Tabla 2.33.** Energía del enlace de hidrógeno.<sup>a,b</sup>

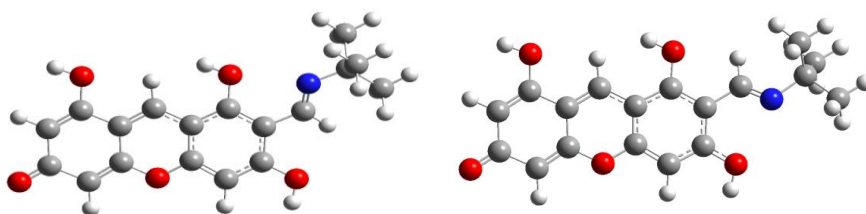
Comp.	$\delta_{\text{OH/NH}}$	$E_{\text{HB}}$
<b>XEU3c</b>	12.7	-8.8
<b>XEU6c</b>	12.0	-8.1

<sup>a</sup> En kcal/mol, <sup>b</sup> En DMSO

Como durante el giro del enlace imínico se rompe el enlace de hidrógeno intramolecular, las barreras energéticas a esta rotación pueden utilizarse como una estimación de la fortaleza del puente de hidrógeno. Otra posibilidad que podría producir menos perturbación en la estructura de la molécula y, por tanto, un valor estimado del enlace de hidrógeno más realista, sería el giro del grupo hidroxilo a posiciones en las que no se puede mantener dicho enlace, típicamente giros a 90° o 180°. Los valores obtenidos por los cálculos mediante este método se recogen en la tabla 2.34 (Esquema 2.32, Figura 2.78).



**Esquema 2.32**



**Figura 2.78.** Estructuras optimizadas sin puente de hidrógeno de **2.102** y **2.103**.

### 2.3.3 Etapas del mecanismo de formación de enaminoxantenos.

**Tabla 2.34.** Energías relativas electrónica, entálpica y de Gibbs.<sup>a,b</sup>

Estruct.	Fase gaseosa			DMSO			Agua		
	$\Delta E$	$\Delta H$	$\Delta G$	$\Delta E$	$\Delta H$	$\Delta G$	$\Delta E$	$\Delta H$	$\Delta G$
<b>XU3c</b>	0,9	0,2	2,3	5,8	4,0	6,2	7,2	6,0	5,8
<b>2.102</b>	18,2	18,2	17,6	19,8	19,3	19,3	17,3	17,2	16,9
<b>XIU6c</b>	2,9	2,9	2,6	7,6	6,6	6,1	9,2	8,1	7,1
<b>2.103</b>	19,6	19,6	18,7	20,9	20,3	19,9	18,0	17,6	16,9

<sup>a</sup> En kcal/mol; <sup>b</sup> energías referidas a **33** (Tabla 19).

De los valores recogidos en esta tabla se deducen los valores de la fuerza de los enlaces de hidrógeno de **XIU3c** y **XIU6c** que se muestran en la tabla 2.35.

**Tabla 2.35.** Energía del enlace de hidrógeno de **XIU3c** y **XIU6c**.<sup>a</sup>

Comp.	Fase gaseosa	DMSO	Agua
	$\Delta G$	$\Delta G$	$\Delta G$
<b>XIU3c</b>	15,3	13,1	11,1
<b>XIU6c</b>	16,1	13,8	12,8

<sup>a</sup> En kcal·mol<sup>-1</sup>.

Los valores determinados por cálculo son mayores que los determinados empíricamente a partir de los desplazamientos químicos del protón NH. Así, en DMSO el puente de hidrógeno toma valores de ~13 kcal/mol, mientras que el valor obtenido a través de la ecuación [2.17]<sup>80</sup> es de ~8-9 kcal/mol. Sin embargo, debemos recordar que los valores de la tabla 2.33 hacen referencia a los puentes de las formas enamínicas **XEU3c** y **XEU6c**, mientras que los valores de la tabla anterior se han calculado para las formas imínicas **XIU3c** y **XIU6c**.

La rotación del hidroxilo en otros tautómeros conduce a valores similares (Figura 2.79).

Los valores encontrados son todos muy parecidos y rondan las 15-16 kcal/mol. La consistencia de estos resultados es lógica ya que los enlaces de hidrógeno afectados son estructuralmente muy parecidos, si no iguales, entre sí.

El análisis NBO muestra que la interacción estabilizante responsable de la fortaleza del enlace de hidrógeno en la estructura de imina es apreciablemente mayor que en la de enamina. Esta estabilidad surge de la interacción entre el par de electrones del átomo de nitrógeno imínico (LP) y el orbital sigma antienlazante ( $\sigma^*$ ) del enlace hidroxílico en el primer caso, mientras que la interacción tiene lugar entre el par de electrones del átomo de oxígeno cetónico y el orbital  $\sigma^*$  del enlace NH en el segundo. Como un ejemplo típico tenemos los valores encontrados para las parejas de tautómeros XEU1d/XIU1d y XEU4d/XIU4d (Tabla 2.36).

### 2.3.3 Etapas del mecanismo de formación de enaminoxantenos.

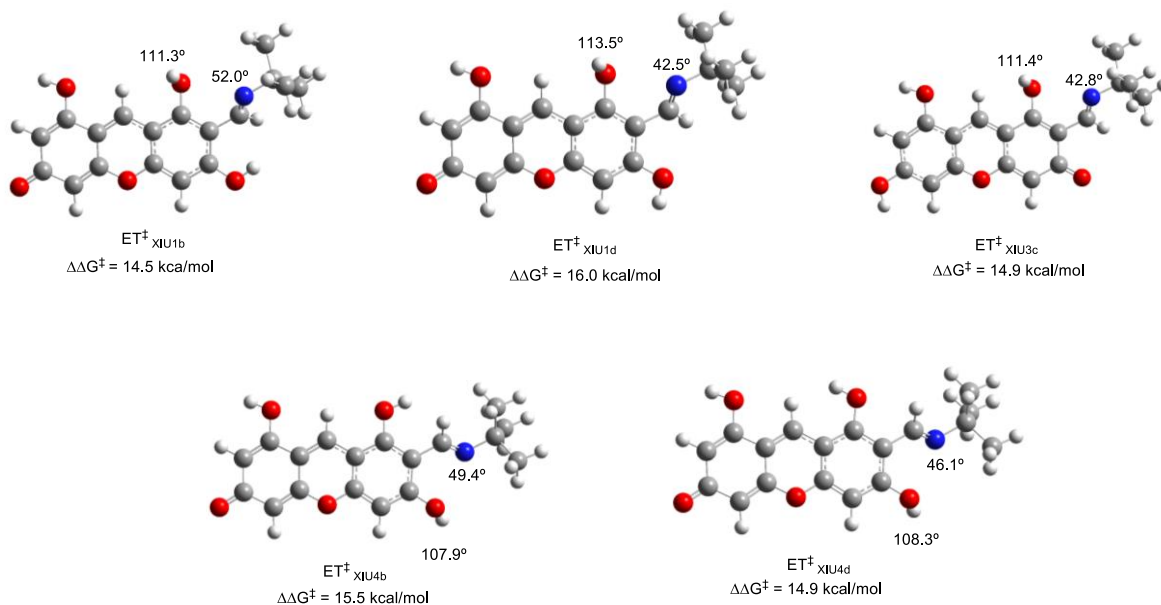


Figura 2.79

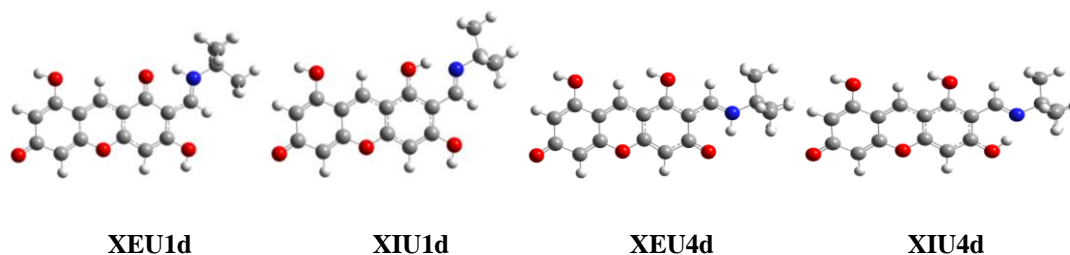


Tabla 2.36. Interacciones estabilizantes de los puentes de hidrógeno (NBO).<sup>a</sup>

Tautómero	Interacción	Fase gas.	DMSO	Etanol	Agua
<b>XEU1d</b>	LP(1) O → σ* <sub>N-H</sub>	4,3	3,2	3,0	2,8
	LP(2) O → σ* <sub>N-H</sub>	14,1	9,0	8,3	7,9
<b>XIU1d</b>	LP N → σ* <sub>O-H</sub>	41,3			
<b>XEU4d</b>	LP(1) O → σ* <sub>N-H</sub>	4,9	3,6	3,3	3,1
	LP(2) O → σ* <sub>N-H</sub>	20,8	12,0	10,8	10,2
<b>XIU4d</b>	LP N → σ* <sub>O-H</sub>	38,6	51,4	51,9	51,1

<sup>a</sup> En kcal/mol.

Podemos observar que para las iminas xanténicas la interacción es unas dos o tres veces más elevada (~ 40 kcal/mol) que la que presentan las enaminas (~ 14-20 kcal/mol). No obstante, estas interacciones se debilitan al aumentar la polaridad del disolvente, disminuyendo casi a la mitad en agua.

### 2.3.3 Etapas del mecanismo de formación de enaminoxantenos.

Cuando se utilizan los parámetros geométricos calculados para determinar la energía del puente de hidrógeno (ecuación [2.17])<sup>80</sup> se obtienen los valores recogidos en la tabla 2.37.

**Tabla 2.37.** Datos geométricos y energéticos para los enlaces de hidrógeno en fase gaseosa de **XEU3c**, **XEU6c**, **XIU3c** y **XIU6c**.

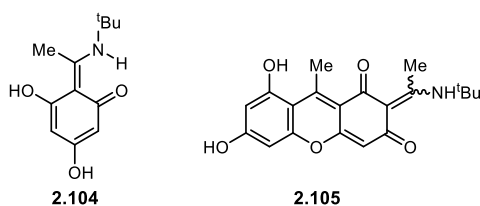
Comp.	<i>D</i> -H... <i>A</i>	<i>d</i> ( <i>D</i> -H) <sup>a</sup>	<i>d</i> (H... <i>A</i> ) <sup>a</sup>	<i>d</i> ( <i>D</i> ... <i>A</i> ) <sup>a</sup>	<( <i>DHA</i> ) <sup>b</sup>	<i>E</i> <sub>HB</sub> <sup>c,d</sup>
<b>XEU3c</b>	N-H...O	1.03	1.78	2.62	136.080	-11.4
<b>XEU6c</b>	N-H...O	1.04	1.71	2.58	138.612	-13.4
<b>XIU3c</b>	O-H...N	1.01	1.64	2.56	149.012	-14.6
<b>XIU6c</b>	O-H...N	1.00	1.66	2.57	149.179	-14.0

<sup>a</sup> En °; <sup>b</sup> En Å; <sup>c</sup> En kcal/mol; <sup>d</sup> Estimadas como se describe en la Ref.65.

Los datos obtenidos para **XIU3c** y **XIU6c** son muy similares a los de la tabla 2.35, pero los obtenidos para **XEU3c** y **XEU6c** son 3-4 kcal/mol superiores a los de la tabla 2.33.

Podemos concluir que los puentes de hidrógeno intramoleculares que se establecen tanto en las estructuras de imina cómo en las de enamina son enlaces de hidrógeno fuertes, que influyen poderosamente en la geometría de estas moléculas.

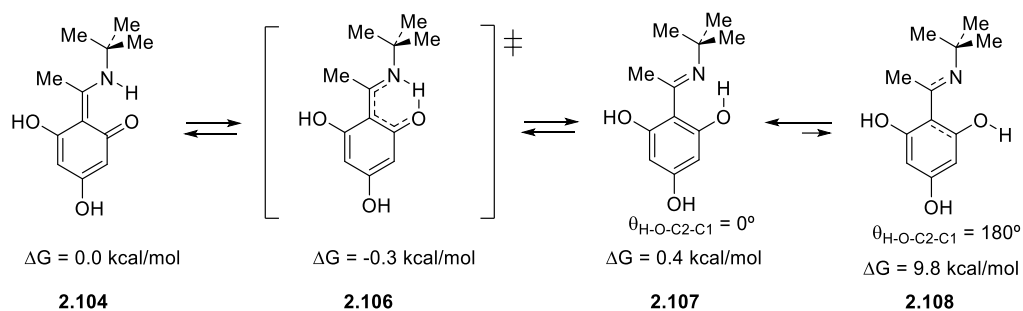
**Reactividad de 2,4,6-trihidroxiacetofenona (THA).** Como el valor de  $\sigma_{ef}$  para THA (1,02) es idéntico al de THB, cabría esperar una reactividad similar, por lo que llevamos a cabo su condensación con *terc*-butilamina, aislándose aparentemente la base de Schiff **2.104** en lugar del correspondiente xanteno **2.105**.



Hemos llevado a cabo un estudio similar al realizado con la base de Schiff de THB (**xx**). El esquema 13 muestra las estabildades relativas calculadas a 298,15 K en fase gas del par de posibles tautómeros **2.104/2.107**, así como el estado de transición involucrado en su tautomerización (**2.106**, frecuencia de vibración imaginaria,  $\tilde{\nu}^\ddagger = -451,1 \text{ cm}^{-1}$ ) y sus estructuras optimizadas se muestran en la figura 2.80.

Los datos calculados muestran que ambas formas tautoméricas tendrán la misma energía y energías libres de activación negativas y prácticamente nulas; es decir, la tautomerización se produce sin apenas energía de activación. Prácticamente no hay diferencia entre las estructuras de la forma enamina y el estado de transición (Figura 2.80).

### 2.3.3 Etapas del mecanismo de formación de enaminoxantenos.



Esquema 2.33. Estabilidades relativas calculadas de 2.104 y 2.106-2.108.

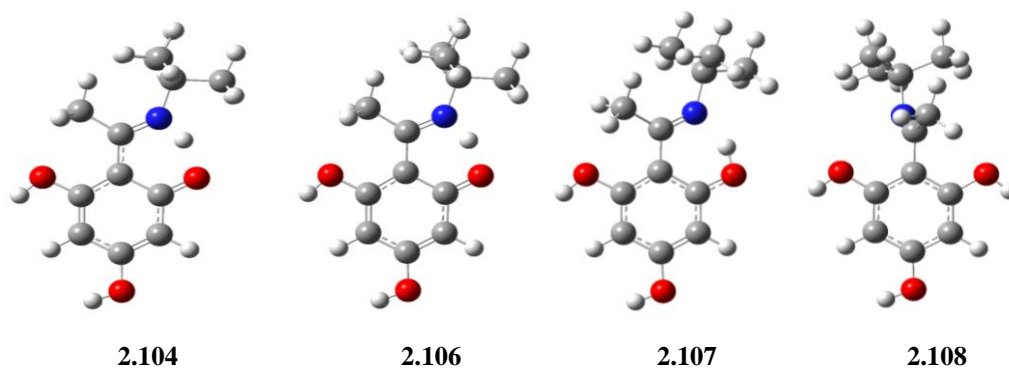


Figura 2.80. Estructuras optimizadas en fase gaseosa de 2.104 y 60-62.

La fortaleza del enlace de hidrógeno en la estructura de imina se ha determinado calculando la estabilidad de la estructura 2.108, en la que el enlace hidroxílico se ha rotado  $180^\circ$  (Esquema 2.33). El resultado es  $\sim 10 \text{ kcal/mol}$ . El valor determinado en la forma de cetoenamina a través de sus parámetros geométricos calculados (Tabla 2.38) y la ecuación [2.17]<sup>80</sup> es de  $\sim 12 \text{ kcal/mol}$ .

Tabla 2.38. Datos geométricos y energéticos para enlaces de hidrógeno en el vacío de 2.104 y 2.107.<sup>a</sup>

Comp.	D-H...A	$d(D-H)^b$	$d(H...A)^b$	$d(D...A)^b$	$\langle DHA \rangle^c$	$E_{\text{HB}}^{d,e}$
57	N-H...O	1.08	1.47	2.47	151.012	-12.4
61	N-H...O	1.09	1.42	2.44	152.279	-11.9

<sup>a</sup> En fase gaseosa, <sup>b</sup> En  $^\circ$ ; <sup>c</sup> En  $^\circ$ ; <sup>d</sup> En  $\text{Å}$ ; <sup>e</sup> En kcal/mol; <sup>e</sup> Estimado.

El espectro de  $^1\text{H}$  RMN muestra que sólo se ha incorporado al producto obtenido una molécula de *tert*-butilamina, lo que podría estar de acuerdo con la formación de 2.104 o 2.107 (Figura 2.82). Como no hay protón en el carbono exocíclico de la agrupación de enamina, como ocurre con los derivados de los salicilaldehídos o de los enaminoxantenos, es más difícil de determinar si la estructura predominante en disolución sería la de imina o la de enamina.

### 2.3.3 Etapas del mecanismo de formación de enaminoxantenos.

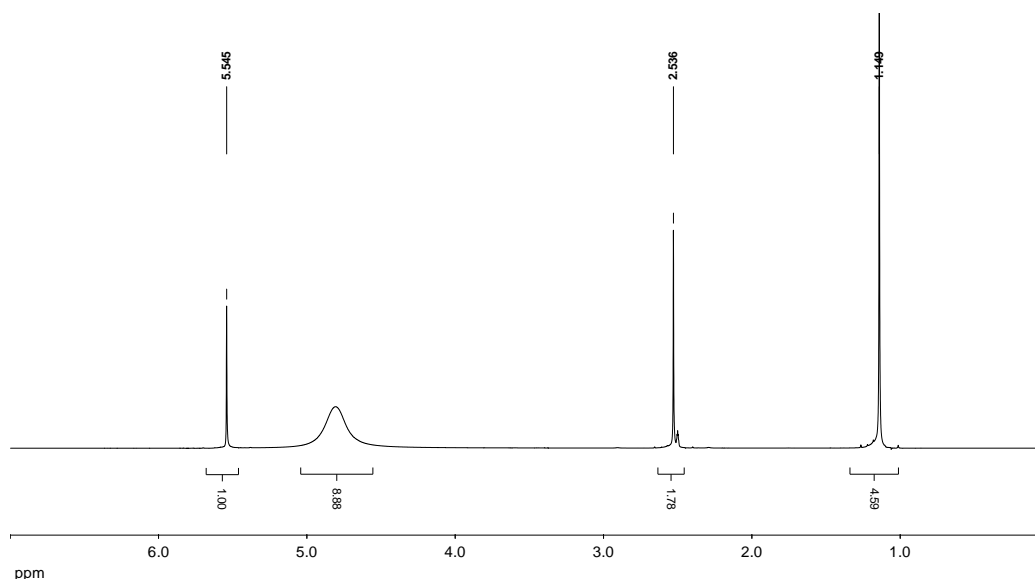


Figura 2.82. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN de **2.104** ó **2.107**.

Sin embargo, es muy probable que no se haya obtenido esta base de Schiff, ya que en el espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN se observa una señal a campo muy alto ( $\sim 202$  ppm), incompatible con esta estructura (Figura 2.83).

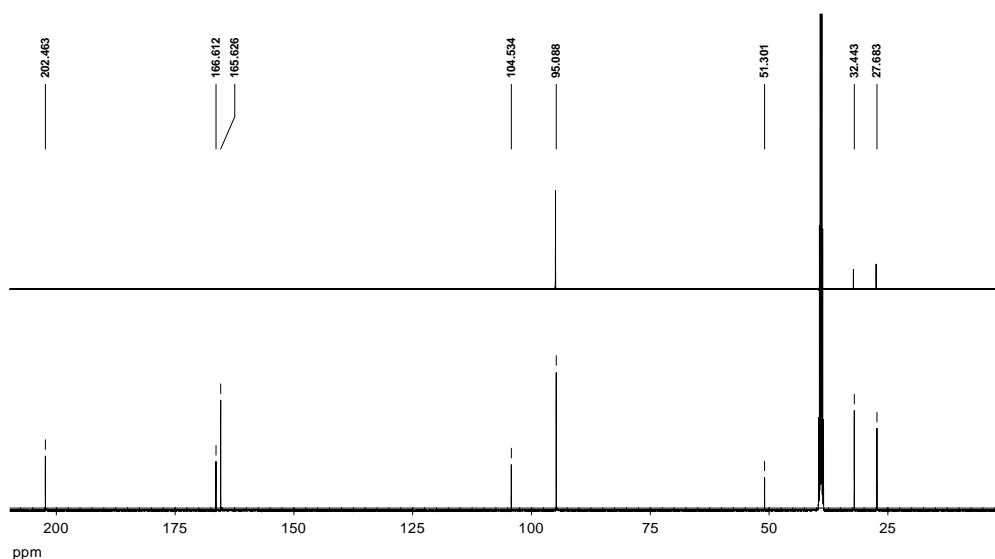


Figura 2.83. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN de **2.104** ó **2.107**.

La señal podría deberse al desplazamiento del carbono carbonílico ( $\text{C}_2$ ) de la forma de enamina **2.104**, ya que desplazamientos similares muestran las thlaroenaminas (**2.109**)<sup>81</sup> enaminas naturales relacionadas estructuralmente con **2.104**. No obstante, todos los datos de la bibliografía indican que este desplazamiento químico es muy elevado para un carbono de imina, que generalmente aparece sobre  $\sim 170$ - $176$  ppm en otras iminas de orto-hidroxicetonas aromáticas.<sup>82,83</sup> En el caso concreto de las bases de Schiff de orto-hidroxiacetofenonas,  $\delta_{\text{C}_2}$  suele estar cerca de  $\sim 165$  ppm.<sup>83</sup> En cambio, desplazamientos químicos de esta magnitud

### 2.3.3 Etapas del mecanismo de formación de enaminoxantenos.

suelen presentarlos los carbonilos de aldehídos y cetonas.<sup>84</sup> Así, por ejemplo, la orto-hidroxiacetofenona muestra un valor de 204,4 ppm (en CHCl<sub>3</sub>). La conclusión es que la *tert*-butilamina no ha condensado con el grupo carbonilo de THA. Además, el espectro IR muestra absorciones intensas entre 3400cm<sup>-1</sup> y 2200 cm<sup>-1</sup>, típicas de las sales de amonio<sup>53</sup> (Figura 2.84), por lo que podría tratarse de una sal; al igual que ocurrió en la misma reacción con THB.

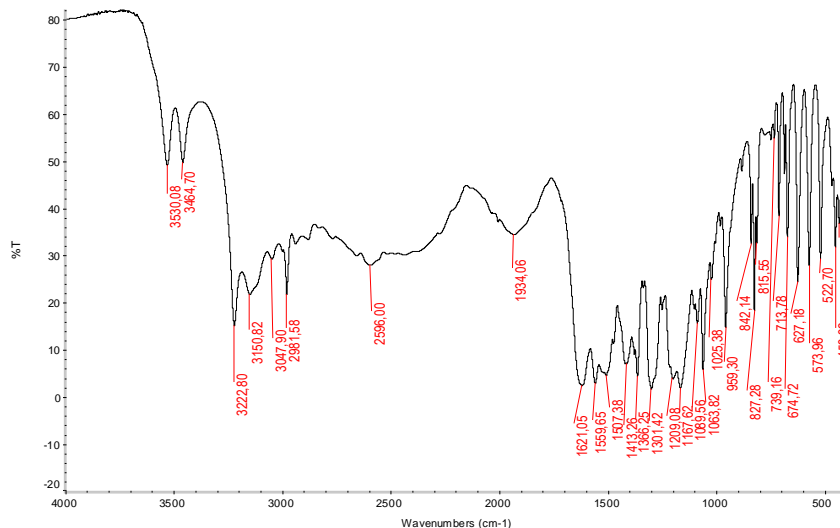
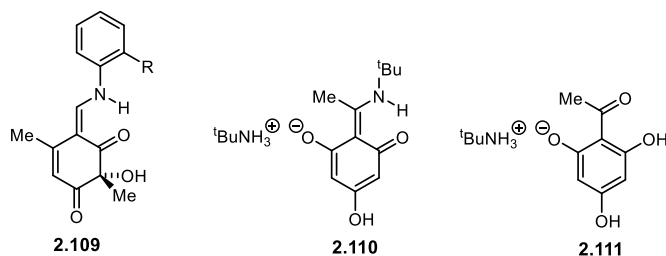


Figura 2.84. Espectro IR del producto resultante de la reacción de THA con *tert*-butilamina.

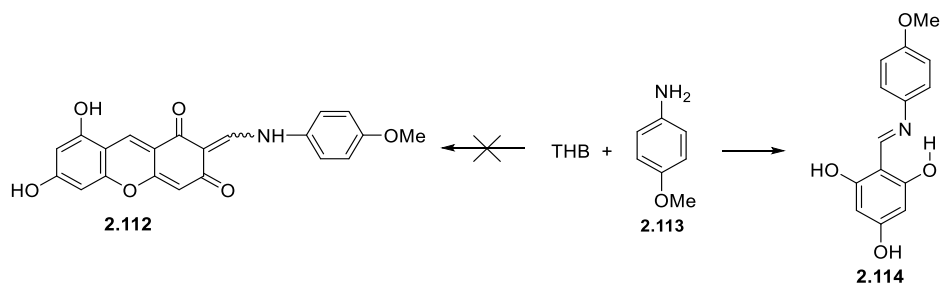
En consecuencia, la estructura de la sal no debe de corresponder a **2.110**, sino a la sal de THB **2.111**.



En este caso es muy probable que los efectos estéricos por parte de THA a la aproximación de la amina reactiva hayan impedido la formación de la base de Schiff.

**Limitaciones en la síntesis de iminoxanteno, aromaticidad y reactividad de las cetoenaminas.** La reacción de formación de enaminoxantenos a partir de THB ( $pK_a = 7,48$ ) es totalmente general con aminas primarias alifáticas ( $pK_a > 8$ ), pero con aminas aromáticas ( $pK_a < 6$ ) no se produce la reacción de autocondensación y se detiene en la formación de imina. Así, por ejemplo, la reacción de THB con 4-metoxianilina ( $pK_a = 5,29$ ) conduce a la imina **2.114** (Esquema 2.34).

### 2.3.3 Etapas del mecanismo de formación de enaminoxantenos.



Esquema 2.34.

El espectro de masas de alta resolución (Figura 2.85) es conforme con la fórmula empírica  $C_{14}H_{13}O_4$ , acorde con la unión de una molécula de 4-metoxianilina y sólo una molécula de THB (Calculado para  $[M+H]^+$  es 260,0917 u.m.a.).

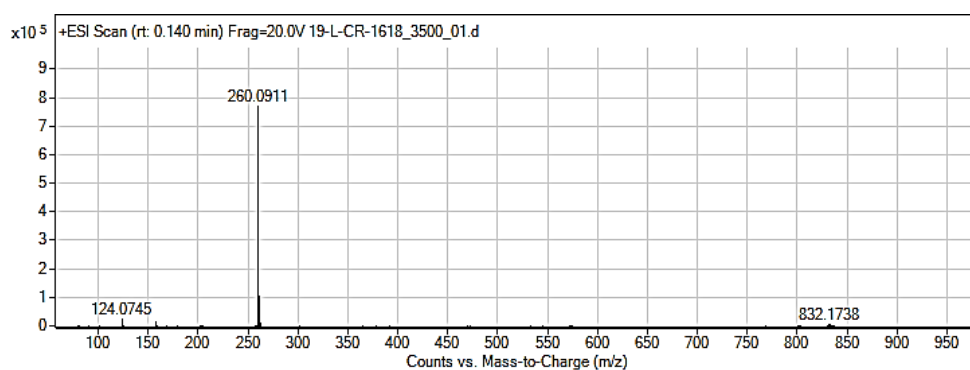


Figura 2.34. Espectro de masas de alta resolución de 2.114.

El espectro de  $^1H$  RMN (Figura 2.86) muestra una señal singlete a 8,90 ppm acorde con la estructura de imina 2.114, ya que si fuera enamínica debería aparecer como un doblete por su acoplamiento con el protón en C-10.

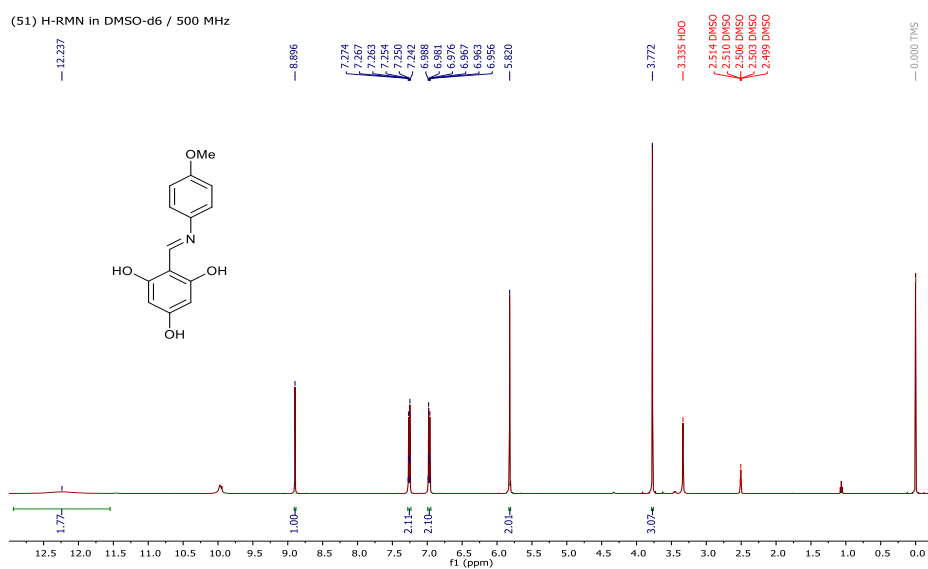


Figura 2.86. Espectro  $^1H$  RMN de 2.114.



### 2.3.3 Etapas del mecanismo de formación de enaminoxantenos.

El espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN (Figura 2.87) confirma la conclusión anterior, al mostrar que las señales de los carbonos aromáticos unidos a oxígeno no superan las 163 ppm. Una estructura de enamina mostraría una señal cercana a 180 ppm.

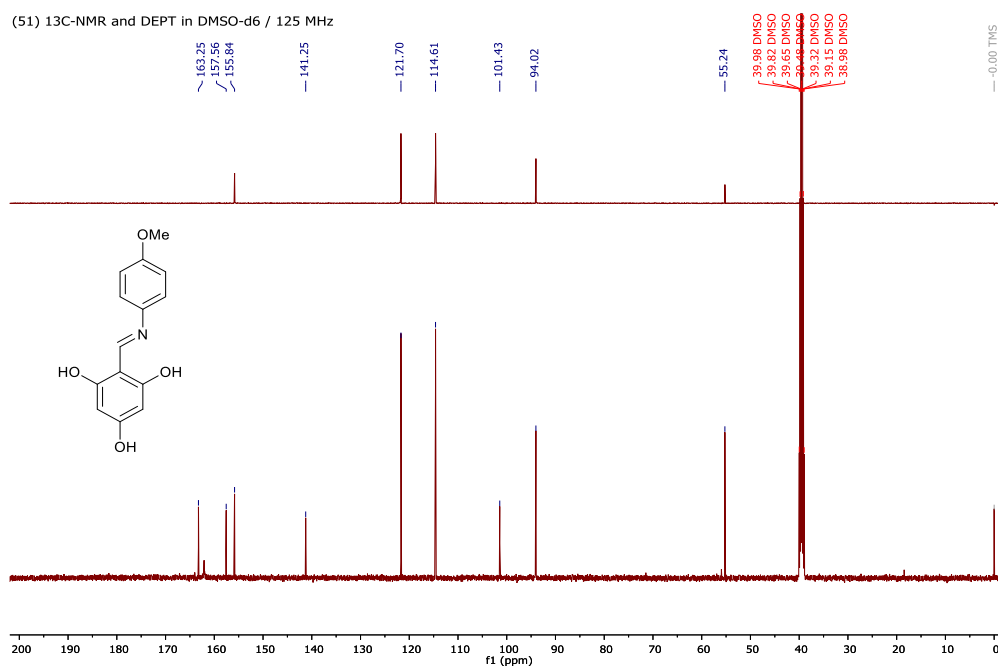


Figura 2.87. Espectro  $^{13}\text{C}$  RMN de 2.114.

Este diferente comportamiento, en comparación con las aminas alifáticas ( $\text{p}K_a > 10$ ), podría deberse a la diferente basicidad de ambos tipos de aminas ( $\Delta\text{p}K_a = \text{p}K_a^{\text{alif}} - \text{p}K_a^{\text{arom}} \approx 5$ ). Sería necesaria una amina suficientemente básica para ionizar la enamina y provocar la autocondensación y las aminas alifáticas son bases fuertes ( $\text{p}K_a \approx 10$ ) (Tabla 2.1). Sin embargo, esta condición no es suficiente para promover la formación de enaminoxanteno, ya que cuando se utilizó  $\beta,\beta,\beta$ -trifluoroetilamina, con un  $\text{p}K_a (= 4.7)^{47}$  comparable al de las anilinas, se obtuvo 2.45 (Tabla 2.1, Figura 2.88) .

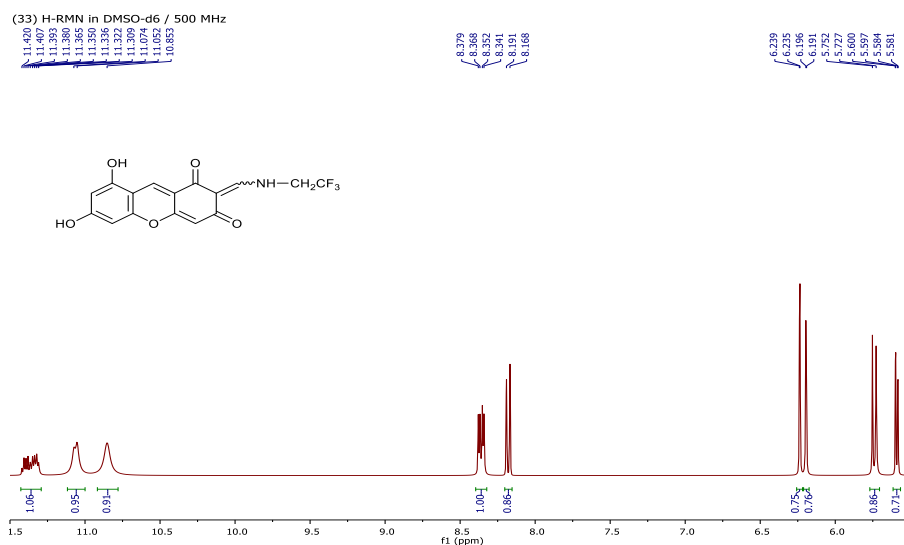
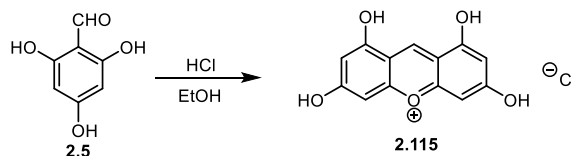


Figura 2.88. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN de 2.45.

### 2.3.3 Etapas del mecanismo de formación de enaminoxantenos.

También es interesante que la reacción de THB con arginina, a pesar del alto valor de  $pK_a$  ( $pK_{a3} = 13,8$ , grupo de cadena lateral;  $pK_{a2} = 12,48$ , ión  $\alpha$ -amonio) solo conduce a la imina correspondiente (**2.20**).<sup>50</sup> Probablemente la existencia del grupo carboxílico del aminoácido inhibe la tautomerización a la forma de enamina o su ionización, evitando la autocondensación. Sin embargo, debe hacerse notar que la autocondensación de THB bajo catálisis ácida da como resultado el cloruro de 1,3,6,8-tetrahidroxixantilio (**2.115**), de color intenso (Esquema 2.35).<sup>85</sup> Sin embargo, el mecanismo propuesto para su formación es totalmente distinto al de formación de enaminoxantenos.



Esquema 2.35

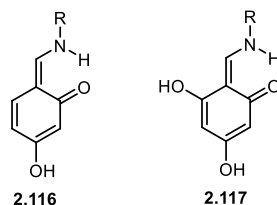
La facilidad de tautomerizarse a una estructura de enamina es otro factor decisivo para que se produzca la formación del núcleo de xanteno, ya que es la especie reactiva en la reacción de condensación. En un trabajo anterior, hemos demostrado que con aminas alifáticas la adopción de la estructura de enamina está gobernada por el efecto electrónico de los sustituyentes del residuo de salicilaldehído<sup>1</sup> y, por otro lado, con aminas aromáticas la forma de enamina nunca predomina en disolución.<sup>4</sup> El fuerte enlace de hidrógeno intramolecular en saliciliminas muestra cierta deslocalización de los electrones  $\pi$  a través de enlaces simples y dobles y puede tener un significativo carácter covalente a pesar de su naturaleza electrostática.<sup>86</sup> Esta deslocalización ha sido estudiada para tautómeros pseudo-heterocíclicos de saliciliminas en términos del Modelo de Aromaticidad del Oscilador Armónico (HOMA).<sup>87,88</sup>

Como se ha publicado anteriormente, para las bases de Schiff de salicilaldehídos y TRIS,<sup>1</sup> la suma de los HOMA de la imina pseudocíclica y su enamina tautomérica permanece esencialmente constante ( $\Sigma_{\text{HOMA}} = 1,0$ ). Este resultado prueba la interrelación entre las estructuras de imina y enamina, indicando que cuando una imina se convierte en enamina, la deslocalización de electrones perdida por el resto imínico es automáticamente ganada por la forma de enamina. De manera similar, la suma de los índices HOMA del anillo de benceno en la imina y el correspondiente anillo de 2,4-ciclohexadienona en el tautómero enamina es aproximadamente constante ( $\sim 1,45$ ). El pseudoanillo de la enamina es más aromático (mayor HOMA) que el de la imina, porque el primero pierde la aromaticidad del anillo bencénico (estructura quinonoide en lugar de benceno tipo Kekulé) mientras que el pseudoanillo enlazado por hidrogeno lo gana.

La alteración de la aromaticidad durante la interconversión tautomérica entre las estructuras fenol-imina y ceto-enamina de las saliciliminas puede generar una reactividad anormal del fragmento aromático. Así, esta conversión tautomérica inicial a la forma

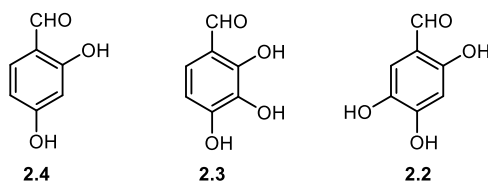
### 2.3.3 Etapas del mecanismo de formación de enaminoxantenos.

cetoenammina es responsable del intercambio H/D no catalizado a temperatura ambiente en el disolvente CD<sub>3</sub>OD a pH neutro; es decir, la forma de cetoenammina permite que las reacciones de sustitución electrófila aromática se desarrollen más fácilmente. Sin embargo, la gama de compuestos que exhiben fácil intercambio H/D es limitada (**2.116**, **2.117**);<sup>74</sup> o lo que es lo mismo, los sustituyentes y su disposición en el anillo son esenciales para que se produzca el intercambio H/D.



Otro ejemplo de esta reactividad anómala es la autocondensación de bases de Schiff del 2,4,6-trihidroxibenzaldehído con aminas primarias, dando lugar a las enaminas derivadas de xanteno descritas en este trabajo.

En general, el patrón de sustitución es otro elemento esencial y, de hecho, hemos observado que la formación de xanteno no se produce con otros salicilaldehídos hidroxilados como **2.4**,<sup>51</sup> **2.3** o **2.2**.<sup>1</sup>



Finalmente, los impedimentos estéricos son otro factor importante, puesto que cuando se usa THA la reacción de condensación a derivados xanténicos no funciona, al menos en las condiciones probadas por nosotros.

## 2.4 BIBLIOGRAFÍA.

- <sup>1</sup> R. F. Martínez, E. Matamoros, P. Cintas and J. C. Palacios, *J. Org. Chem.*, **2020**, 85, 5838-5862.
- <sup>2</sup> V. Paredes-García, D. Venegas-Yazigi, A. J. Lough, R. Latorre, *Act. Cryst.* **2000**, C56, 283.
- <sup>3</sup> P. M. Dominiak, E. Grech, G. Barr, S. Teat, P. Mallinson, K. Wozniak, *Chem. Eur. J.*, **2004**, 9, 963.
- <sup>4</sup> V. A. Ozeryanskii, A. F. Pozharskii, W. Schiff, B. Kamiński, W. Sawka-Dobrowolska, L. Sobczyk, E. Grech, *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 782.
- <sup>5</sup> Y. M. Chumakov, V. I. Tsapkov, Z. A. Starikova, I. I. Vorontsov, A. A. Korlyukov, B. Ya. Antosyak, M. Perrin, *J. Mol. Struct.*, **2003**, 647, 269.
- <sup>6</sup> C. Ensali, Ç. Albayrak, M. Odabasoglu, A. Endönmez, *Acta Cryst.*, **2003**, C59, 601.

## 2.4 BIBLIOGRAFÍA.

- <sup>7</sup> R. Kia, A. Esmazilbeig, S. Harkema, *Acta Cryst.*, **2004**, A60, 267.
- <sup>8</sup> T. M. Krygowski, K. Wozniak, R. Anulewicz, D. Pawlak, W. Kolodziejski, *J. Phys. Chem. A*, **1977**, 101, 9399.
- <sup>9</sup> A. Elmani, Y. Elerman, I. Svoboda, *Acta Cryst.*, **2001**, C57, 485.
- <sup>10</sup> C. Kazak, M. Aygün, G. Turgut, M. Odabasoglu, S. Özbey, O. Büyükgüngör, *Acta Cryst.*, **2000**, C56, 1044.
- <sup>11</sup> C. C. Ersanli, Ç. Albayrak, M. Odabasoglu, A. Erdönmez, *Acta Cryst.*, **2004**, E60, 389.
- <sup>12</sup> Y.-L. Feng, G.-L. Zhao, Y.-H. Wen, *Acta Cryst.*, **2005**, E61, 1771.
- <sup>13</sup> B. Kaitner, G. Pavlovic, *Acta Cryst.*, **1995**, C51, 1875.
- <sup>14</sup> Para una revisión sobre equilibrios tautoméricos: E. D. Raczynska, W. Kosińska, B. Osmialowski, R. Gawinecki, *Chem. Rev.*, **2005**, 105, 3561.
- <sup>15</sup> P. Gilli, L. Pretto, G. Gilli, *J. Mol. Struct.*, **2007**, 844-845, 328.
- <sup>16</sup> (a) P. Gilli, V. Bertolasi, L. Pretto, G. Gilli, *J. Mol. Struct.*, **2006**, 790, 40; (b) G. Gilli, P. Gilli, *J. Mol. Struct.*, **2000**, 552, 1.
- <sup>17</sup> K. Tabei, E. Saitou, *Bull. Chem. Soc. Japan.*, **1969**, 42, 1440.
- <sup>18</sup> (a) N. Inamoto, K. Kushida, S. Masuda, H. Ohta, S. Satoh, Y. Tamura, K. Tokumaru, K. Tori, M. Yoshida, *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 41, 3617; (b) R. Akaba, H. Sakuragi, K. Tokumaru, *Bull. Chem. Soc. Japan.*, **1985**, 58, 301; (c) *ibid*, 1186; (d) *ibid*, 1711.
- <sup>19</sup> A. Kawasaki, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1990**, 223.
- <sup>20</sup> (a) B. Ž. Jovanovic, M. Mišic-Vukovic, A. D. Marinkovic, V. Vajs, *J. Mol. Struct.*, **1999**, 482-483, 375; (b) *ibid*, **2002**, 642, 113; (c) B. Ž. Jovanovic, A. D. Marinkovic, F. H. Assaleh, J. Csanádi, *J. Mol. Struct.*, **2005**, 742-747, 411.
- <sup>21</sup> Y. M. Chumakov, B. Ya. Antosyak, M. D. Mazus, V. I. Tsapkov, N. M. Samus, *Crystallography Reports*, **2000**, 45, 945.
- <sup>22</sup> Z. Cungen, Z. Peizi, W. Dan, Y. Kaibei, *J. Chem. Res. (S)*, **2000**, 402.
- <sup>23</sup> M. Odabasoglu, Ç. Albayrak, O. Büyükgüngör, P. Lönnecke, *Acta Cryst.*, **2003**, C59, 616.
- <sup>24</sup> M Y. M. Chumakov, V. I. Tsapkov, G. Bocelli, B. Ya. Antosyak, A. P. Gulya, *J. Struct. Chem*, **2006**, 47, 346.
- <sup>25</sup> M. Odababaşoğlu, Ç. Albayrak, R. Özkanza, F. Z. Aykan, P. Lonecke, *J. Mol. Struct.*, **2007**, 840. 71.
- <sup>26</sup> C. C. Ersanli, Ç. Albayrak, M. Odabasoglu, C: Thöne, A. Erdönmez, *Acta Cryst.*, **2004**, C60, 133.
- <sup>27</sup> E. Matamoros. “Condensación de aminopolioles y aminoazúcares con aldehídos y cetonas aromáticas. Equilibrios anoméricos y tautoméricos”, Tesis Doctoral, Universidad de Extremadura, **2016**.

## 2.4 BIBLIOGRAFÍA.

- <sup>28</sup> (a) A. J. Gallant, M. Yun, M. Sauer, Ch. S. Yeung, M. J. MacLachlan, *Org. Lett.*, **2005**, 7, 4827; (b) S. Akine, T. Taniguchi, T. Nabeshima, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 8861; (c) A. J. Gallart, M. J. MacLachlan, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, 42, 5307; (d) J. H. Chong, M. Sauer, B. O. Patrick, M. J. MacLachlan, *Org. Lett.*, **2003**, 5, 3823; (e) M. Sauer, Ch. Yeung, J. H. Chong, B. O. Patrick, M. J. MacLachlan, *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 775.
- <sup>29</sup> E. Matamoros, P. Cintas, M. E. Light, J. C. Palacios *Org. Biomol. Chem.*, **2019**, 17, 10209-10222.
- <sup>30</sup> S. H. M. Merh Novel structures and unusual reactivity powered by tautomerism and electron delocalization in salicylimines, Ph D., **2017**, University of British Columbia, Vancouver, Canada.
- <sup>31</sup> (a) J. A. Riddle, J. C. Bollinger, D. Lee *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2005**, 44, 6689-6693; (b) C. V. Yelamaggad, A. S. Achalkumar, D. S. S. Rao, S. K. Prasad. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 6506-6507; (c) X. Jiang, J. C. Bollinger, D. Lee *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 11732-11733; (d) J. A. Riddle, S. P. Lathrop, J. C. Bollinger, D. Lee *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 10986-10987; (e) Y. Zhu, H. Long, W. Zhang *Chem. Mater.* **2013**, 25, 1630-1635; (f) Y.-K. Lim, S. Wallace, J. C. Bollinger, X. Chen, D. Lee *Inorg. Chem.* **2007**, 46, 1694-1703; (g) C. V. Yelamaggad, A. S. Achalkumar, D. S. S. Rao, S. K. Prasad *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 8308-8318; (h) *ibid.* **2009**, 74, 3168-3171; (i) B. Feldscher, A. Stammler, H. Bögge, T. Glaser *Dalton Trans.*, **2010**, 39, 11675-11685, (j) C. V. Yelamaggad, A. S. Achalkumar *Tetrahedron Letters* **2006**, 47, 7071-7075, (k) M. Vieweger, X. Jiang, Y.-K. Lim, J. Jo, D. Lee, B. Dragnea *J. Phys. Chem. A* **2011**, 115, 13298-13308, (l) S. Chandra, T. Kundu, S. Kandambeth, R. BabaRao, Y. Marathe, S. M. Kunjir, R. Banerjee *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 6570-6573.
- <sup>32</sup> (a) T. Zheng, S.-M. Huang, B. Zhou, X.-F. Liang, M.-X. Huang, D.-S. Yao, S.-J. Yan and L. Ma, *Chin. J. Med. Chem.*, **2011**, 370-375. (b) A. N. Aziz, M. Taha, N. H. Ismail, El H. Anouar, S. Yousuf, W. Jamil, K. Awang, N. Ahmat, K. M. Khan and S. M. Kashif, *Molecules*, **2014**, 19, 8414-8433. (c) M. Poyraz, C. Yenikaya and A. T. Çolak, *Asian J. Chem.*, **2008**, 20, 3515-3524. (d) S. Imran, M. Taha, N. H. Ismail, K. M. Khan, F. Naz, M. Hussain and S. Tauseef, *Molecules*, **2014**, 19, 11722-11740. (e) A. Sudha and S. J. A. Ali, *Indian J. Chem.*, **2020**, 59A, 1666-1675.
- <sup>33</sup> A. Sudha, S. J. A. Ali *Indian J. Chem.* **2020**, 59A, 1666-1675.
- <sup>34</sup> Originalmente ponía 11.
- <sup>35</sup> K. M. Khan, F. Rahima, N. Ambreen, M. Taha, M. Khan, H. Jahan, Najeebullah, A. Shaikh, S. Iqbal, S. Perveen and M. I. Choudhary, *Med. Chem.*, **2013**, 9, 588-595.
- <sup>35</sup> K. M. Khan, Z. Shah, V.U. Ahmad, M. Khan, M. Taha, F. Rahim, H. Jahan, S. Perveen, M. I. Choudhary, *Med. Chem.*, **2011**, 7, 572-580.
- <sup>36</sup> K. M. Khan, Z. Shah, V. U. Ahmad, M. Khan, M. Taha, F. Rahim, H. Jahan, S. Perveen, M. I. Choudhary *Med. Chem.* **2011**, 7, 572-580.
- <sup>37</sup> (a) E. Pelttari, E. Karhumäki, J. Langshaw and H. Elo, *Z. Naturforsch.*, **2007**, 62c, 483-486. (b) M. Leigh, D. J. Raines, C. E. Castillo and A. K. Duhme-Klair, *ChemMedChem*, **2011**, 6, 1107-1118. (c)

## 2.4 BIBLIOGRAFÍA.

- W. Jamil, S. Perveen, S. A. A. Shah, M. Taha, N. H. Ismail, S. Perveen, N. Ambreen, K. M. Khan and M. I. Choudhary, *Molecules*, **2014**, *19*, 8788-8802. (d) M. Leigh, C. E. Castillo, D. J. Raines and A. K. Duhme-Klair, *ChemMedChem.*, **2011**, *6*, 612-616. (e) M. Taha, H. Naz, S. Rasheed, N. H. Ismail, A. A. Rahman, S. Yousuf and M. I. Choudhary, *Molecules*, **2014**, *19*, 1286-1301. (f) M. Taha, M. S. Baharudin, N. H. Ismail, S. A. A. Shaha and S. Yousuf, *Acta Cryst.*, **2013**, *E69*, o277. (g) S. K. Singh, S. K. Sinha and M. K. Shirsat, *Indian J. Pharm. Educ. Res.*, **2018**, *52*, 644-654.
- <sup>38</sup> S. K. Singh, S. K. Sinha, M. K. Shirsat Design, *Indian J. Pharm. Educ. Res.* **2018**, *52*, 644-654.
- <sup>40</sup> E. Pelttari, E. Karhumäki, J. Langshaw, H. Elo, *Z. Naturforsch*, **2007**, *62c*, 483-486.
- <sup>41</sup> I. P. Singh, J. Sidana, S. B. Bharate and W. J. Foley, *Nat. Prod. Rep.*, **2010**, *27*, 393-416.
- <sup>42</sup> M. Maia, D. I. S. P. Resende, M. M. M. Pinto, E. Sousa, *Eur. J. Medicinal Chem.*, **2021**, *210*, 113085.
- <sup>43</sup> (a) Z.-C. Shang, M.-H. Yang, K.-L. Jian, X.-B. Wang and L.-Y. Kong, *Chem. Eur. J.*, **2016**, *22*, 11778-11784. (b) V. Brežani and K. Šmejkal, *Curr. Trend Med. Chem.*, **2013**, *7*, 65-95. (c) Y. Yu, L. S. Gan, S. P. Yang, L. Sheng, Q. F. Liu, S. N. Chen, J. Li and J. M. Yue, *J. Nat. Prod.*, **2016**, *79*, 1365-1372. (d) L. W. Tian, M. Xu, X. C. Li, C. R. Yang, H. J. Zhu and Y. J. Zhang, *RSC Adv.*, **2014**, *4*, 21373-21378. (e) S. Yin, J. J. Xue, C. Q. Fan, Z. H. Miao, J. Ding and J. M. Yue, *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 5549-5552.
- <sup>44</sup> (a) Y. Q. Jian, X. J. Huang, D. M. Zhang, R. W. Jiang, M. F. Chen, B. X. Zhao, Y. Wang and W. C. Ye, *Chem. Eur. J.*, **2015**, *21*, 9022-9027. (b) H. Z. Fu, Y. M. Luo, C. J. Li, J. Z. Yang and D. M. Zhang, *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 656-659.
- <sup>45</sup> L.-W. Tian, Y.-J. Zhang, C. Qu, Y.-F. Wang and C.-R. Yang, *J. Nat. Prod.*, **2010**, *73*, 160-163.
- <sup>46</sup> K. R. Lee, S. W. Hong, J. H. Kwak, S. Pyo and O. P. Jee, *Arch. Pharm. Res.*, **1996**, *19*, 231-234.
- <sup>47</sup> E. Al-Sayed, O. Martiskainen, M. Bobrowska-Hägerstrand, J. Sinkkonen, K. Törnquist, K. Pihlaja, N. Ayoub and A.-N. Singab, *Nat. Prod. Commun.*, **2010**, *5*, 1639-1642.
- <sup>48</sup> R. Martin, *Handbook of Hydroxyacetophenones. Preparation and Physical Properties*, Springer, Berlin, **2005**, Vol. 2, pp. 214, 260, 316, 376.
- <sup>49</sup> E. Salas, V. Atanasova, C. Poncet-Legrand, E. Meudec, C. P. Mazauric, V. Cheynier, *Anal. Chim. Acta*, **2004**, *513*, 325-332.
- <sup>50</sup> A. Pânzariu, I. M. Vasincu, O. M. Dragostin, M. Drăgan, F. Buron, S. Routier, L. Profire, *Farmacia*, **2015**, *63*, 581-585.
- <sup>51</sup> I. Khosravi, F. Hosseini, M. Khorshidifard, M. Sahihi, H. A. Rudbari, *J. Mol. Struct.* **2016**, *1119*, 373-384.

## 2.4 BIBLIOGRAFÍA.

- <sup>52</sup> (a) G. R. Desiraju, T. Steiner, “*The Weak Hydrogen Bond in Structural Chemistry and Biology*” en IUCr Monographs on Crystallography, vol. 9, **1999**, Oxford University Press, N. Y., pp. 12-14; (b) R. Parthasarathi, V. Subramanian en “*Hydrogen Bonding-New Insights*”, S. J. Grabowski ed. Springer, The Netherland, **2006**, Cap. 1, pp. 2-50.
- <sup>53</sup> K. Nakanishi, P. H. Solomon “*Infrared Absorption Spectroscopy*“, 2<sup>nd</sup> ed, **1977**, Holden-Day, San Francisco, pág. 34.
- <sup>54</sup> A. Recchimurzo, C. Micheletti, G. Uccello-Barretta, and F. Balzano, *J. Org. Chem.* **2020**, 85, 5342-5350.
- <sup>55</sup> S. Sato, T. Nojiri, N. Okuyama, K. Maeda, A. Kirigane, *J. Heterocyclic Chem.*, **2020**, 57, 3342-3349.
- <sup>56</sup> Y. Wang, T. Ikeda, A. Ueno, F. Toda, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 4971–4974.
- <sup>57</sup> (a) D. Nishimura, Y. Takashima, H. Aoki, T. Takahashi, H. Yamaguchi, S. Ito, A. Harada, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 6166–6168; (b) *Angew. Chem.*, Int. Ed. **2008**, 47, 6077–6079.
- <sup>58</sup> T. Hasegawa, Y. Kondo, Y. Koizumi, T. Sugiyama, A. Takeda, S. Ito, F. Hamada, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 6015–6019.
- <sup>59</sup> G. Fang, M. Xu, F. Zeng, S. Wu, *Langmuir* **2010**, 26, 17764–17771.
- <sup>60</sup> M. Malanga, A. Darcsi , M. Balint, G. Benkovics, T. Sohajda and S. Beni, *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, 12, 537-548.
- <sup>61</sup> (a) I. R. Schmolka, P. E. Spoern, *J. Org. Chem.*, **1957**, 22, 943-946; (b) H. Esterbauer, A. Ertl, N. Scholz, *Tetrahedron*, **1976**, 32, 285-289; (c) J. J. A. G. Kamps, R. J. Hopkinson, C. J. Schofield, T. D. W. Claridge, *Communications Chem.*, **2019**, 2, 126.
- <sup>62</sup> (a) H. K. Hall, Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, 79, 5441-5444. (b) R. W. Fuller, B. B. Molloy, *Biochemistry Involving Carbon-Fluorine Bonds*, ed. R. Filler, ACS Symposium Series, Vol. 28, Washington, **1976**, Chap. 5, pp. 77-98.
- <sup>63</sup> B. Zhou, Y. Hu, T. Liu and C. Wang, *Nat. Commun.*, **2017**, 8, 1169.
- <sup>64</sup> M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh *Métodos espectroscópicos en Química Orgánica*, **1995**, Ed. Síntesis, Madrid; págs. 185-201.
- <sup>65</sup> R. J. Abraham, P. Loftus, *Proton and carbón-13 NMR Spectroscopy*, Heyden, London, **1981**.
- <sup>66</sup> D. H. Williams, I. Fleming, *Spectroscopic Methods in Organic Chemistry*, 4th ed.; McGraw-Hill: New York, **1984**, 103.
- <sup>67</sup> a) M. Oki “*Application of Dynamic NMR Spectroscopy to Organic Chemistry*” in “*Methods in Stereochemical Analysis*”, 1985, Wiley-VCH Verlag GmbH; b) M. Oki “*Recent Advances in*

## 2.4 BIBLIOGRAFÍA.

*Atropisomerism*” in N. L. Allinger, E. L. Eliel, S. H. Wilen editores “*Topics in Stereochemistry*”, Vol. 14, 1983, John Wiley & Sons, Inc. pp. 1-81.

- <sup>68</sup> a) R. G. Parr, W. Yang, *Density-functional theory of atoms and molecules*; Oxford Univ. Press: Oxford, **1989**; b) J.K. Abanowski, J. W. Andzelm, Eds. *Density Functional Methods in Chemistry*; Springer-Verlag: New York, **1991**; c) J. Andzelm, E. Wimmer, *J. Chem. Phys.*, **1992**, *96*, 1280-1303; d) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, **1992**, *96*, 2155-60; e) P. M. W. Gill, B. G. Johnson, J. A. Pople, M. Frisch, *J. Chem. Phys. Lett.*, **1992**, *197*, 499-505; f) G. E. Scuseria, *J. Chem. Phys.*, **1992**, *97*, 7528-7530; g) C. Sosa, C. Lee, *J. Chem. Phys.*, **1993**, *98*, 8004-8011; h) P. J. Stephens, F. J. Devlin, M. J. Frisch, C. F. Chabalowski, *J. Phys. Chem.*, **1994**, *98*, 11623-11627.
- <sup>69</sup> Gaussian 09, Revision A.1, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery Jr, J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2009**.
- <sup>70</sup> Y. Zhao, D. G. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.*, **2008**, 215-241.
- <sup>71</sup> a) A. D. McLean, G. S. Chandler, *J. Chem. Phys.*, **1980**, *72*, 5639-5648. b) K. Raghavachari, J. S. Binkley, R. Seeger, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.*, **1980**, *72*, 650-654.
- <sup>72</sup> A. V. Marenich, C. J. Cramer, D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. B*, **2009**, *113*, 6378-6396.
- <sup>73</sup> M. P. Romero-Fernández, M. Ávalos, R. Babiano, P. Cintas, J. L. Jiménez and J. C. Palacios, *J. Phys. Chem. A*, **2015**, *119*, 525-534.
- <sup>74</sup> P. Gilli, V. Bertolasi, L. Pretto, A. Lyčka, G. Gilli *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13554-13567.
- <sup>75</sup> M. P. Romero-Fernández, M. Ávalos, R. Babiano, P. Cintas, J. L. Jiménez, J. C. Palacios *Tetrahedron* **2016**, *72*, 95-104.
- <sup>76</sup> M. P. Romero-Fernández, M. Ávalos, R. Babiano, P. Cintas, J. L. Jiménez, J. C. Palacios *J. Phys. Chem. A* **2015**, *119*, 525-534
- <sup>77</sup> E. Matamoros, P. Cintas, J. C. Palacios *Org. Biomol. Chem.*, **2019**, *17*, 6229-6250.
- <sup>78</sup> P. E. Hansen, A. Koch, E. Kleinpeter Ring current and anisotropy effects on OH chemical shifts in resonance-assisted intramolecular H-bonds. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 2288-2292.
- <sup>79</sup> T. Schaefer, *J. Phys. Chem.* **1975**, *79*, 1888-1890.



## 2.4 BIBLIOGRAFÍA.

- <sup>80</sup> R. N. Musin, Y. H. Mariam, *J. Phys. Org. Chem.*, **2006**, *19*, 425-444.
- <sup>81</sup> W. Tao Gao, Z. Zheng, *Molecules* **2002**, *7*, 511-516; b) P. E. Hansen, A. Filarowski *J. Mol. Struct.* **2004**, *707*, 69-75.
- <sup>82</sup> P. E. Hansen, A. Filarowski *J. Mol. Struct.* **2004**, *707*, 69-75.
- <sup>83</sup> (a) M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Métodos espectroscópicos en Química Orgánica*, 2ª edic., **1999**, Ed. Síntesis, Madrid, págs. 196-197; (b) E. Pretsch, P. Bühlmann, C. Affolter, A. Herrera, R. Martínez, *Determinación estructural de compuestos orgánicos*, **2001**, Springer-Verlag Ibérica, Barcelona, págs.133-136.

## **2.4 BIBLIOGRAFÍA.**

## **3. PARTE EXPERIMENTAL**



### 3.1 METODOLOGÍAS.

## 3. PARTE EXPERIMENTAL

### 3.1 METODOLOGÍAS.

#### Evaporación de disolventes.

La evaporación de disolventes se efectuó en rotavapor a temperaturas inferiores a 50°C y presiones estimadas entre 15 y 30 mm de Hg.

#### Espectros de absorción en el infrarrojo.

Se realizaron en un Thermo IR-300 de transformada de Fourier en el rango de 4000-600  $\text{cm}^{-1}$ . Los espectros de productos sólidos se registraron en pastillas de bromuro potásico seco Merck® para espectroscopía.

#### Espectros de masas HR.

Los datos de LC-MS se recopilaron de muestras disueltas en DMSO en un sistema LC/MS Q-TOF de masa exacta Agilent 6520 utilizando técnicas de ionización ESI.

#### Espectros de resonancia magnética nuclear.

Los espectros de RMN se registraron a 298K, en un espectrómetro Bruker Avance III 500 (500 MHz y 125 MHz para núcleos  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , respectivamente). Como disolvente se utilizaron óxido de deuterio, cloroformo- $d_7$ , DMSO- $d_6$ , piridina- $d_5$  y benceno- $d_6$ . Los valores de desplazamiento químico ( $\delta$ , ppm) están referidos al Tetrametilsilano ( $\text{Me}_4\text{Si}$ , TMS) como referencia interna ( $\delta = 0.0$  ppm) o los picos residuales de DMSO ( $^1\text{H} = 2500$  ppm,  $^{13}\text{C} = 39520$  ppm) cuando no se identificaron claramente. Las constantes de acoplamiento ( $J$ ) se dan en Hz y corresponden a los valores de las constantes de acoplamiento aparentes, medidas directamente sobre el espectro registrado. El aspecto y multiplicidad de las señales de RMN de protones se indican mediante las abreviaturas siguientes: s, singlete; sa, singlete ancho; d, doblete; dd, doblete; td, triplete; t, triplete; dt, doblete triplete; c, cuadruplete; dc, doblete cuadruplete; q, quintuplete; m, multiplete.

La interpretación de los espectros se realizó empleando las siguientes experiencias:

- a) DEPT (Distortionless Enhancement by Polarization Transfer).
- b) Correlación heteronuclear proton-protón (COSY).
- c) Correlación heteronuclear proton-carbono (HMQC).
- d) Heteronuclear Multiple Bond Connectivity (HMBC).
- e) Intercambio isotópico con óxido de deuterio.
- f) Experimentos NOE (NOESY).
- g) Doble resonancia homo y heteronuclear.
- h) Registros a temperatura variable.

### **3.1 METODOLOGÍAS.**

#### **Puntos de fusión.**

Los puntos de fusión se han determinado en un aparato Electrothermal IA 9000 Series y están sin corregir.

#### **Espectros de fluorescencia.**

Se han registrado en un espectrofluorímetro Varian Cary Eclipse con rendijas de excitación y emisión de 5 mm a 570 V, utilizando disoluciones en metanol (1 ppm).

#### **Difracción de rayos X de monocristal.**

Las determinaciones de estructuras por difracción de rayos X, cuyos diagramas ORTEP y datos estructurales obtenidos a partir de ellas se incluyen en esta memoria, se realizaron en el Department of Chemistry, University of Southampton, en el Reino Unido.

#### **Análisis elementales cuantitativos.**

Se han realizado en un analizador Leco® CHNS-932.

#### **Espectros de dispersión Raman.**

Se realizaron en estado sólido en un espectrofotómetro Nicolet Almega XR THERMO con un láser de 780 nm (con corrección de fluorescencia) en un rango de 4000-400  $\text{cm}^{-1}$ .

#### **Cromatografía en capa fina.**

Esta técnica se utilizó con carácter analítico cualitativo, utilizando cromatoplasmas (7 x 3 cm) Polygram Sil G/UV<sub>254</sub> suministradas por la casa Aldrich®. Como reveladores se usaron luz ultravioleta de longitudes de onda 254 y 360 nm y vapores de yodo.

#### **Cálculos DFT.**

Se realizaron con Gaussian09 al nivel M06-2X/6-311++G(d,p) y B3LYP/6-31+G(d,p), utilizando el modelo de solución basado en la densidad (SMD) para la inclusión de los efectos del solvente.

*Este tipo de análisis considera por defecto una temperatura de 298,15 K y una presión de 1 atm.* El cálculo de frecuencias de vibración se ha realizado para confirmar si los puntos estacionarios encontrados (primera derivada nula) corresponden a mínimos que caracterizan estructuras o conformaciones estables (todas las frecuencias positivas) o a estados de transición (una y solo una frecuencia negativa). También se han hecho análisis de energía perturbacional de segundo orden (NBO).

### 3.2 REACTIVOS Y DISOLVENTES.

### 3.2 REACTIVOS Y DISOLVENTES.

#### Primera parte:

Piperidin-3-ol	Across Organic®
2-bromo-1,1-dimetoxietano	Sigma-Aldrich®
2-aminoetanol	Aldrich®
1-aminopropan-2-ol	Merck®
2-amino-2-metilpropan-1-ol	Aldrich®
DCI 35wt% en D2O	Aldrich®
NaOD 30wt% en D2O	Aldrich®

#### Segunda parte:

THB (2,4,6-trihidroxibenzaldeído)	Alfa Aesar®
terc-Butilamina	
Amoniaco 25% en agua	
n-Propilamina	
isopropilamina	
n-Butilamina	
2-Butilamina	
2,2,2-trifluoroetilamina	
Ciclopropilamina	
1-Adamantilamina	
Ciclohexilamina	
Bencilamina	
1-feniletan-1-amina	
(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanamina	
2-amino-1-feniletanol	
p-metoxianilina	

#### De uso común en el laboratorio:

Hidróxido de sodio	Scharlau®
Carbonato de potasio	Probys®
Cloruro de calcio anhidro	Panreac®
Agua destilada	<i>in situ</i>
Acetato de sodio anhidro	Merck®
Ácido clorhídrico concentrado	Scharlau®
Sulfato de magnesio anhidro	Scharlau®
Bicarbonato de sodio	Sigma-Aldrich®
Salicilaldehído	Merck-Schuchardt®

### 3.2 REACTIVOS Y DISOLVENTES.

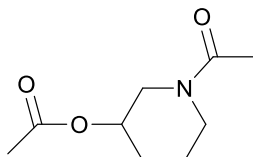
Anhídrido acético Across Organic®

#### Disolventes:

Benceno	Scharlau®
Etanol absoluto	Scharlau®
Acetona	Scharlau®
Metanol	Fisher®
Éter dietílico	Scharlau®
Diclorometano	Scharlau®
Acetonitrilo	Fisher Scientific UK®
Acetato de etilo	Scharlau®
Etanol 96%	Scharlau®
Piridina	Across Organic®

### 3.3 SÍNTESIS DE PRODUCTOS DE LA PRIMERA PARTE.

#### Acetato de 1-acetilpiperidin-3-ilo (1.26)



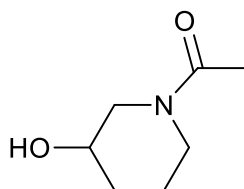
Se disuelven 0.25 g de piperidin-3-ol en 2 mL de piridina. Con la base del matraz introducida sobre agua helada, añadimos 2.3 mL de anhídrido acético (2 equivalentes para la reacción y un exceso de aproximadamente 8 equivalentes). Se deja 24 horas tapado a temperatura ambiente con agitación. Vertemos el contenido del matraz sobre unos 100 mL de hielo triturado para neutralizar el excedente de anhídrido acético. No se aprecian sólidos, se hacen tres extracciones con 20 mL de diclorometano. Sobre ella, hacemos 2 lavados con 20 mL de disolución 1 M de ácido clorhídrico (eliminará los restos de piridina como sal), 2 lavados con 20 mL de disolución saturada de bicarbonato sódico (eliminará los restos de HCl) y 2 lavados con 20 mL de agua destilada para retirar los restos de sales. Secamos con sulfato de magnesio anhidro y filtramos. A continuación, evaporamos en rotavapor y secamos en un desecador con vacío. (Rendimiento 81%, líquido oleoso ligeramente amarillento). **FT-IR (ATR,  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ):** 2948, 2863, 1732, 1637, 1426, 1366, 1228, 1124, 1095, 1040, 1016, 996, 964, 899, 863, 835, 731.  **$^1\text{H NMR}$  (500 MHz, *Benceno- $d_6$* )**  $\delta$  (ppm): 4.71 (tt,  $J = 6.8, 3.5$  Hz, 1H), 4.47 (ddd,  $J = 7.3, 6.1, 3.7$  Hz, 1H), 3.65 (dd,  $J = 13.3, 6.5$  Hz, 1H), 3.51 (tt,  $J = 10.4, 3.5$  Hz, 2H), 3.14 (ddd,  $J = 13.1, 7.9, 3.6$  Hz, 1H), 3.01 – 2.89 (m, 2H), 2.58 (qdd,  $J = 13.5, 7.3, 3.8$  Hz, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.79 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.50 – 1.18 (m, 4H), 1.09 – 0.98 (m, 1H), 0.88 (ddq,  $J = 13.7, 7.4, 3.8$  Hz, 1H).  **$^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz, *Benceno-***



### 3.3 SÍNTESIS DE PRODUCTOS DE LA PRIMERA PARTE.

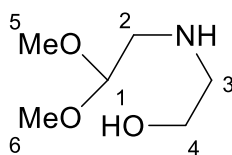
**d6**)  $\delta$  (ppm): 169.67, 169.60, 168.45, 168.37, 68.52, 67.83, 49.63, 45.99, 44.95, 41.61, 29.34, 29.23, 22.64, 21.75, 21.15, 21.11, 20.75, 20.57. **LC-MS**  $C_9H_{15}NO_3$   $[M+H]^+$  m/z calculado: 186.1125; m/z encontrado: 186.1123.  $[M_2+H]^+$  m/z calculado: 371.2177; m/z encontrado: 371.2181.

#### 1-(3-hidroxipiperidin-1-il)etan-1-one (1.27)



Se disuelven 0.2 g de acetato de 1-acetilpiperidin-3-ilo en 2 mL de metanol. Se añade 0.1 mL de NaOH 1M. Se deja 2 horas tapado a temperatura ambiente. Se echa 1 gota de ácido acético glacial y llevamos hasta sequedad. Se añaden 2.5 mL de acetato de etilo y se agita durante 30 minutos. Se filtra y la fracción líquida se lleva a sequedad. (Rendimiento 90%, líquido oleoso incoloro). **FT-IR (ATR,  $\nu_{max}/cm^{-1}$ ):** 3371, 3004, 2937, 2860, 1612, 1427, 1365, 1254, 1233, 1193, 1139, 1075, 1000, 980, 963, 939, 914, 858, 821.  **$^1H$  NMR (500 MHz, *Benceno-d6*)**  $\delta$  (ppm): 4.05 (dd,  $J = 12.9, 3.5$  Hz, 1H), 3.73 (tt,  $J = 7.6, 3.7$  Hz, 1H), 3.54 – 3.40 (m, 2H), 3.28 (dd,  $J = 12.8, 7.5$  Hz, 1H), 3.14 (dd,  $J = 13.3, 3.2$  Hz, 1H), 2.99 (dd,  $J = 13.3, 6.7$  Hz, 1H), 2.73 (ddd,  $J = 13.5, 6.3, 4.0$  Hz, 1H), 2.59 (ddd,  $J = 12.9, 8.7, 3.4$  Hz, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.72 – 1.41 (m, 6H), 1.22 (ddq,  $J = 13.3, 7.8, 4.0$  Hz, 1H).  **$^{13}C$  NMR (125 MHz, *Benceno-d6*)**  $\delta$  (ppm): 169.27, 169.16, 66.18, 65.78, 53.23, 49.07, 46.45, 41.97, 32.83, 32.47, 23.21, 21.90, 21.39, 21.17. **LC-MS**  $C_7H_{13}NO_2$   $[M+H]^+$  m/z calculado: 144.1019; m/z encontrado: 144.1018.  $[M_2+H]^+$  m/z calculado: 287.1965; m/z encontrado: 287.1966.

#### 2-[(2,2-dimetoxietil)amino]etanol (1.28)

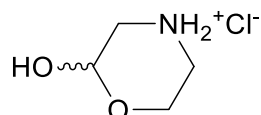


Sobre un baño de silicona a 70 °C se añaden, mediante goteo y con agitación, 21 mL de 2-bromo-1,1-dimetoxietano (30 g, 0.177 moles) sobre 40 mL de 2-aminoetanol (0,655 moles). Observando que la reacción es exotérmica, mantenemos la temperatura estable a 100 °C durante 4 horas y luego se deja enfriar a temperatura ambiente. Alcalinizamos con NaOH al 30% hasta pH  $\approx 10$  para eliminar los restos de HBr generado. Hacemos 3 extracciones con 30 mL de benceno y secamos con  $K_2CO_3$ , filtramos para eliminar los cristales y evaporamos el disolvente en rotavapor. A continuación, realizamos una destilación con vacío para obtener el producto (temperatura de recogida 116-120 °C) y secamos en condiciones de presión reducida (Rendimiento 33%, líquido denso incoloro). **FT-IR (KBr,  $\nu_{max}/cm^{-1}$ ):** 3600-3100, 3317, 2930,

### 3.3 SÍNTESIS DE PRODUCTOS DE LA PRIMERA PARTE.

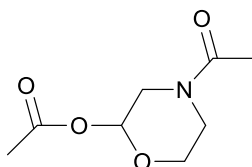
2835, 1645, 1456, 1397, 1367, 1194, 1127, 1068, 972, 923, 864.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.48 (t,  $J_{1,2} = 5.5$  Hz, 1H, H1), 3.66 (t,  $J_{3,4} = 5.1$  Hz, 2H, H4), 3.41 (s, 1H, OH), 3.39 (s, 6H, H5-H6), 2.96 (s, 1H, NH), 2.77 (t,  $J_{3,4} = 5.1$  Hz, 2H, H3), 2.75 (d,  $J_{1,2} = 5.5$  Hz, 2H, H2).

#### Morfolín-2-ol-4-clorhidrato (1.29)



Sobre 48 mL de ácido clorhídrico concentrado enfriado, se añaden lentamente 9.5 g de 2-[(2,2-dimetoxietil)amino]etanol (exceso de HCl en proporción molar aproximada 1:9). Se mantiene 24 horas en refrigeración. Se evapora en rotavapor sin superar los 50 °C, quedando un sólido cristalino marrón que secamos en vacío en presencia de gel de sílice. Conservar en frío, en ausencia de luz y humedad. Recristaliza de agua/acetona, conteniendo el agua una gota de ácido clorhídrico concentrado. (Rendimiento 72%, sólido cristalino blanco, sistema triclínico, p.f. 136-137 °C). **FT-IR** (KBr,  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3291, 2963, 2849, 2818, 2746, 2705, 2644, 2512, 2451, 2412, 2295, 1908, 1822, 1622, 1569, 1456, 1417, 1386, 1343, 1311, 1296, 1238, 1195, 1152, 1107, 1061, 1031, 1005, 954, 883, 870, 848, 816, 729, 657, 622, 559, 519, 433.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 9.87 (s, 1H, NH), 9.39 (s, 1H, NH), 7.25 (s, 1H, OH), 5.02 (dd,  $J = 6.0, 2.3$  Hz, 1H), 4.00 (ddd,  $J = 12.7, 6.1, 3.5$  Hz, 1H), 3.71 (ddd,  $J = 12.0, 7.4, 3.2$  Hz, 1H), 3.14 – 2.97 (m, 2H), 2.91 (ddd,  $J = 12.2, 7.5, 3.4$  Hz, 1H), 2.74 (dd,  $J = 12.5, 5.8$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 88.53, 57.95, 46.17, 41.55.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  (ppm): 5.29 (dd,  $J = 4.5, 2.4$  Hz, 1H), 4.29 (ddd,  $J = 13.2, 7.8, 3.5$  Hz, 1H), 3.86 (ddd,  $J = 13.2, 5.5, 3.6$  Hz, 1H), 3.36 (dd,  $J = 12.8, 2.4$  Hz, 1H), 3.36 (dd,  $J = 12.8, 2.4$  Hz, 1H), 3.34 – 3.23 (m, 2H), 3.12 (dd,  $J = 12.9, 4.5$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  (ppm): 91.15, 91.11, 60.38, 60.35, 60.31, 49.16, 45.29. **LC-MS**  $\text{C}_4\text{H}_9\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  m/z calculado 104.0712; m/z encontrado: 104.0706.

#### Acetato de 4-acetil-morfolín-2-ilo (1.30)

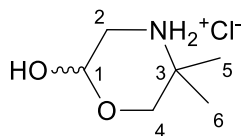


Se disuelven 0.25 g de morfolín-2-ol-4-clorhidrato en 2 mL de piridina que neutralizará el clorhidrato. Con la base del matraz introducida sobre agua helada, añadimos 1.8 mL de anhídrido acético (2 equivalentes para la reacción y un exceso de aproximadamente 8 equivalentes). Se deja 24 horas tapado a temperatura ambiente con agitación. Vertemos el contenido del matraz sobre unos 100 mL de hielo triturado para neutralizar el excedente de anhídrido acético. No se aprecian sólidos, por lo que hacemos tres extracciones

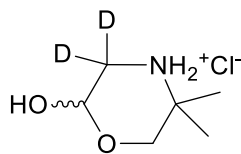
### 3.3 SÍNTESIS DE PRODUCTOS DE LA PRIMERA PARTE.

con 20 mL de diclorometano. Sobre ella, hacemos 2 lavados con 20 mL de disolución 1 M de ácido clorhídrico (eliminará los restos de piridina como sal), 2 lavados con 20 mL de disolución saturada de bicarbonato sódico (eliminará los restos de HCl) y 2 lavados con 20 mL de agua destilada para retirar los restos de sales. Secamos con una cucharada de sulfato de magnesio anhidro, filtramos y lavamos el sulfato con unas gotas de diclorometano para extraer el posible producto que se haya quedado adsorbido). A continuación, evaporamos en rotavapor y secamos en un desecador con vacío. (Rendimiento 46%, líquido oleoso ligeramente amarillento). **FT-IR (ATR,  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ):** 3055, 2984, 2934, 2885, 1743, 1644, 1425, 1371, 1276, 1257, 1222, 1201, 1137, 1112, 1072, 1015, 999, 968, 933, 854, 730, 700, 606, 582, 549, 532.  **$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 5.96 (t,  $J = 2.9$  Hz, 1H), 5.92 (t,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 4.27 (dq,  $J = 13.6$ , 2.6 Hz, 1H), 4.11 (ddd,  $J = 14.0$ , 3.1, 1.4 Hz, 1H), 4.01 – 3.91 (m, 2H), 3.74 – 3.65 (m, 3H), 3.62 – 3.56 (m, 1H), 3.53 (dd,  $J = 13.9$ , 2.4 Hz, 1H), 3.45 (ddd,  $J = 13.4$ , 9.8, 3.5 Hz, 1H), 3.32 (dd,  $J = 13.9$ , 2.8 Hz, 1H), 3.11 (ddd,  $J = 14.0$ , 10.8, 3.7 Hz, 1H), 2.09 (d,  $J = 15.9$  Hz, 4H), 2.08 (d,  $J = 15.8$  Hz, 6H).  **$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 169.55, 89.60, 89.41, 61.56, 61.38, 48.88, 45.55, 43.60, 41.03, 21.19, 21.08, 21.05. **LC-MS  $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$   $m/z$  calculado:** 188.0917;  $m/z$  encontrado: 188.0913.

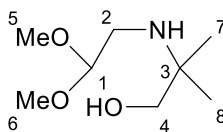
### 5.5-Dimetilmorfolín-2-ol-4-clorhidrato (1.31)



Sobre 43 mL de ácido clorhídrico concentrado enfriado, se añaden lentamente 10 g de 2-[(2,2-dimetoxietil)amino]-2-metilpropan-1-ol (exceso de HCl en proporción molar aproximada 1:9). Se mantiene 24 horas en refrigeración. Se evapora en rotavapor sin superar los 50 °C, quedando una pasta marrón de aspecto caramelizado. Introducimos en acetona y dejamos 8 a 10 días en el frigorífico, cristalizando nuestro producto. Filtramos y lavamos con un poco de etanol frío. Conservar en frío, en ausencia de luz y humedad. Recristaliza de etanol/éter etílico, conteniendo el etanol una gota de ácido clorhídrico concentrado. (Rendimiento 51%, sólido cristalino blanco, sistema monoclinico, p.f. 153-155 °C). **FT-IR (KBr,  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ):** 3281, 2938, 2787, 2667-2485, 2047, 1592, 1458, 1398, 1385, 1302, 1255, 1192, 1154, 1078, 1031, 997, 921, 877, 843, 733, 657, 637, 531, 505, 455.  **$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 9.95 (s, 1H,  $\text{NH}_2^+$ ), 9.47 (s, 1H,  $\text{NH}_2^+$ ), 7.26 (d,  $J_{1,\text{OH}} = 6.0$  Hz, 1H, OH), 5.04 (m,  $J_{1,\text{OH}} = 6.0$ ,  $J_{1,2'} = 5.7$ ,  $J_{1,2} = 1.7$  Hz, 1H, H1), 3.71 (d,  $J_{4,4'} = 12.3$  Hz, 1H, H4), 3.49 (d,  $J_{4,4'} = 12.3$  Hz, 1H, H4'), 3.07 (dd,  $J_{2,2'} = 12.7$ ,  $J_{1,2} = 1.7$  Hz, 1H, H2), 2.81 (dd,  $J_{2,2'} = 12.7$ ,  $J_{1,2'} = 5.7$  Hz, 1H, H2'), 1.31 (s, 6H, H5-H6).  **$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 88.62 (C1), 67.10 (C4), 52.19 (C3), 42.11 (C2), 20.59 (C5), 20.49 (C6).  **$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  (ppm):** 5.26 (dd,  $J_{1,2'} = 4.6$ ,  $J_{1,2} = 2.7$  Hz, 1H, H1), 4.01 (d,  $J_{4,4'} = 12.9$  Hz, 1H, H4), 3.58 (d,  $J_{4,4'} = 12.9$  Hz, 1H, H4'), 3.39 (dd,  $J_{2,2'} = 13.3$ ,  $J_{1,2} = 2.7$  Hz, 1H, H2), 3.11 (dd,  $J_{2,2'} = 13.3$ ,  $J_{1,2'} = 4.6$  Hz, 1H, H2'), 1.41 (s, 3H, H5), 1.40 (s, 3H, H6).  **$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  (ppm):** 90.74 (C1), 90.72 (C1), 69.20 (C4), 56.09 (C3), 44.89 (C2), 23.69 (C5), 22.70 (C6). **LC-MS  $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$   $m/z$  calculado:** 132.1024;  $m/z$  encontrado: 132.1016.

**Cloruro de 2-hidroxi-5,5-dimetilmorfolin-4-io-3,3-d2 (1.31-d2)**

Se disuelven 0.2 gramos de 5,5-dimetilmorfolin-2-ol-4-clorhidrato en 1.5 mL de D<sub>2</sub>O. Se añaden 0.3 mL de NaOD al 30% en masa. Se deja reaccionar 36 horas y echamos 0.5 mL de ácido clorhídrico concentrado. Tras cinco minutos, evaporamos en vacío. Luego disolvemos en la mínima cantidad posible de etanol calentando ligeramente y filtramos. Dejamos cristalizar la fracción líquida en frío. (Rendimiento 53%, sólido cristalino blanco, p.f. 154.5-156.5 °C). **FT-IR (KBr,  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ):** 3274, 2925, 2754, 2602, 2546, 2485, 2453, 1591, 1461, 1439, 1422, 1395, 1385, 1344, 1292, 1193, 1150, 1123, 1103, 1090, 1069, 1003, 967, 954, 916, 875, 850, 831, 771, 707. **<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  (ppm): 9.58 (s, 2H), 7.24 (dd, *J* = 6.0, 2.1 Hz, 1H), 5.02 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.71 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 3.46 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 1.29 (s, 6H). **<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  (ppm): 88.70, 88.66, 88.61, 88.57, 67.17, 67.11, 52.34, 52.32, 20.79, 20.75, 20.61, 20.59. **LC-MS** C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> *m/z* calculado: 134.1145; *m/z* encontrado: 134.1139.

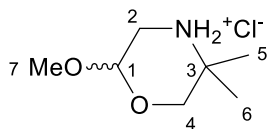
**2-[(2,2-dimetoxietil)amino]-2-metilpropan-1-ol (1.33)**

Sobre un baño de silicona a 70 °C se añaden, mediante goteo y con agitación, 21 mL de 2-bromo-1,1-dimetoxietano (30 g, 0.177 moles) sobre 63 mL de 2-amino-2-metilpropan-1-ol (0.655 moles). Observando que la reacción es exotérmica, mantenemos la temperatura estable a 100°C durante 4 horas y luego se deja enfriar a temperatura ambiente. Alcalinizamos con NaOH al 30% hasta pH  $\approx$  10 para eliminar los restos de HBr generado. Hacemos 3 extracciones con 30 mL de benceno y secamos con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, filtramos para eliminar los cristales y evaporamos el disolvente en rotavapor. A continuación, realizamos una destilación con vacío para obtener el producto (temperatura de recogida 141-144 °C) y secamos en condiciones de presión reducida, pulverizando en varias ocasiones con la espátula hasta que desaparece el olor a amina (reactivo contaminante que es volátil) (Rendimiento 32%, sólido cristalino blanco, p.f. 39-40 °C). **FT-IR (KBr,  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ):** 3600-3100, 3305, 2970-2884, 2830, 1636, 1477, 1434, 1387, 1372, 1325, 1256, 1232, 1196, 1134, 1090, 1061, 1026, 977, 847, 814, 770, 638, 591, 566. **<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  (ppm): 4.55 (s, 1H, OH), 4.32 (t, *J*<sub>1,2</sub> = 5.6 Hz, 1H, H1), 3.34 (s, 1H, NH), 3.25 (s, 6H, H5-H6), 3.14 (s, 2H, H4), 2.53 (d, *J*<sub>1,2</sub> = 5.6 Hz, 2H, H2), 0.91 (s, 6H, H7-H8). **<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  (ppm): 104.18 (C1), 67.96 (C4), 52.77 (C5, C6), 52.69 (C3), 43.10 (C2), 23.49 (C7, C8). **<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O)**  $\delta$  (ppm): 4.51 (t, *J*<sub>1,2</sub> = 5.5 Hz, 1H, H1), 3.43 (s, 6H, H5-H6), 3.40 (s, 2H, H4), 2.67 (d, *J*<sub>1,2</sub> = 5.5 Hz, 2H, H2), 1.02 (s, 6H, H7-H8). **<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, D<sub>2</sub>O)**  $\delta$  (ppm): 107.11 (C1), 70.16 (C4), 57.04 (C5, C6),

### 3.3 SÍNTESIS DE PRODUCTOS DE LA PRIMERA PARTE.

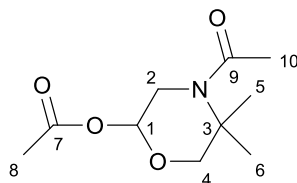
55.83 (C3), 45.56 (C2), 24.95 (C7, C8) **LC-MS** C<sub>8</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> m/z calculado 178.1443; m/z encontrado: 178.1433.

### 5,5-Dimetil-2-metoximorfolina-4-clorhidrato (1.34)



En un matraz sobre agua helada, ponemos 0,255 g de 2-[(2,2-dimetoxietil)amino]-2-metilpropan-1-ol y añadimos 0.5 mL de ácido clorhídrico concentrado (exceso de HCl en proporción molar aproximada 1:4.5). En pocos segundos (en cuanto la mezcla se haya homogeneizado) echamos 4.4 mL de NaOH 1M para frenar la hidrólisis neutralizando parte del exceso de HCl (3.3 equivalentes, dejando 1 equivalente para formar el clorhidrato y un exceso de 0.2 equivalentes). De inmediato evaporamos en el rotavapor lo más rápidamente posible. Dejamos el residuo (líquido viscoso) en acetona toda la noche para cristalizar la sal y el producto 5,5-dimetilmorfolín-2-ol-4-clorhidrato que se hayan formado, y las retiramos mediante filtración. Evaporamos a sequedad. Para ayudar a la cristalización del producto, añadimos 15 gotas de etanol que lo fluidificarán, y se deja 3 días en el frigorífico. Obtenemos un cristal que filtramos y lavamos con un poco de etanol frío. (Rendimiento 41%, sólido cristalino blanco, sistema ortorrómbico, p.f. 163.5-165.5 °C). **FT-IR (KBr,  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ):** 3408, 3155, 2956, 2840, 2777, 2636-2491, 1576, 1458, 1443, 1421, 1396, 1385, 1373, 1358, 1294, 1202, 1126, 1073, 1041, 1101, 963, 873, 854, 741, 585, 449. **<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm):** 10.21 (s, 1H, NH<sub>2</sub><sup>+</sup>), 9.32 (s, 1H, NH<sub>2</sub><sup>+</sup>), 4.81 (m,  $J_{1,2} = 2.8$  Hz,  $J_{1,2'} = 3.6$  Hz, 1H, H1), 3.64 (d,  $J_{4,4'} = 12.3$  Hz, 1H, H4), 3.46 (d,  $J_{4,4'} = 12.3$  Hz, 1H, H4'), 3.63 (s, 3H, H7), 3.19 (dd,  $J_{2,2'} = 13.3$ ,  $J_{1,2} = 2.8$  Hz, 1H, H2), 2.88 (dd,  $J_{2,2'} = 13.3$ ,  $J_{1,2'} = 3.6$  Hz, 1H, H2'), 1.37 (s, 3H, H6), 1.28 (s, 3H, H5). **<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm):** 94.05 (C1), 65.66 (C4), 54.78 (C7), 52.32 (C3), 40.44 (C2), 21.34 (C5), 19.64 (C6). **<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$  (ppm):** 4.93 (m,  $J_{1,2} = 2.8$  Hz,  $J_{1,2'} = 1.8$  Hz, 1H, H1), 3.91 (d,  $J_{4,4'} = 12.8$  Hz, 1H, H4), 3.51 (d,  $J_{4,4'} = 12.8$  Hz, 1H, H4'), 3.47 (dd,  $J_{2,2'} = 13.6$ ,  $J_{1,2} = 2.8$  Hz, 1H, H2), 3.44 (s, 3H, H7), 3.15 (dd,  $J_{2,2'} = 13.6$ ,  $J_{1,2'} = 1.8$  Hz, 1H, H2'), 1.46 (s, 3H, H6), 1.35 (s, 3H, H5). **<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$  (ppm):** 95.96 (C1), 67.26 (C4), 57.59 (C7), 56.14 (C3), 43.98 (C2), 24.64 (C5), 21.86 (C6). **LC-MS** C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> m/z calculado: 146.1181; m/z encontrado: 146.1173.

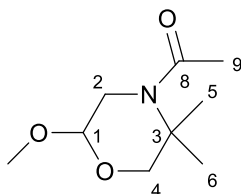
### Acetato de 4-acetil-5,5-dimetilmorfolín-2-ilo (1.35)



### 3.3 SÍNTESIS DE PRODUCTOS DE LA PRIMERA PARTE.

Se disuelven 0.25 g de 5,5-dimetilmorfolin-2-ol-4-clorhidrato en 2 mL de piridina que neutralizará el clorhidrato. Con la base del matraz introducida sobre agua helada, añadimos 1 mL de anhídrido acético (1 equivalente para la reacción y un exceso de aproximadamente 8-10 equivalentes). Se deja 24 horas tapado a temperatura ambiente con agitación. Vertemos el contenido del matraz sobre unos 100 mL de hielo triturado para neutralizar el excedente de anhídrido acético. No se aprecian sólidos, por lo que hacemos tres extracciones con 20 mL de diclorometano. Sobre ella, hacemos 2 lavados con 20 mL de disolución 1 M de ácido clorhídrico (eliminará los restos de piridina como sal), 2 lavados con 20 mL de disolución saturada de bicarbonato sódico (eliminará los restos de HCl) y 2 lavados con 20 mL de agua destilada para retirar los restos de sales. Secamos con una cucharada de sulfato de magnesio anhidro, filtramos y lavamos el sulfato con unas gotas de diclorometano para extraer el posible producto que se haya quedado adsorbido. A continuación, evaporamos en rotavapor y secamos en un desecador con vacío. (Rendimiento 85%, líquido oleoso ligeramente amarillento). **FT-IR (ATR,  $v_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ):** 2972, 2932, 1742, 1643, 1410, 1365, 1224, 1131, 1001, 980, 958, 933.  **$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 6.14 (dd,  $J_{1,2'} = 6.9$ ,  $J_{1,2} = 4.6$  Hz, 1H, H1), 3.82 (d,  $J_{4,4'} = 12.1$  Hz, 1H, H4), 3.75 (m,  $J_{2,2'} = 14.5$ ,  $J_{1,2} = 4.6$  Hz, 1H, H2), 3.45 (dd,  $J_{2,2'} = 14.5$ ,  $J_{1,2'} = 6.9$  Hz, 1H, H2'), 3.39 (d,  $J_{4,4'} = 12.1$  Hz, 1H, H4'), 2.11 (s, 3H, H8), 2.08 (s, 3H, H10), 1.53 (s, 3H, H5), 1.42 (s, 3H, H6).  **$^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 170.61 (C7), 169.81 (C9), 91.57 (C1), 71.56 (C4), 56.07 (C3), 43.64 (C2), 24.21 (C10), 23.19 (C5), 21.48 (C6), 21.13 (C8).  **$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 6.06 (dd,  $J_{1,2'} = 7.1$ ,  $J_{1,2} = 4.7$  Hz, 1H, H1), 3.77 (m,  $J_{2,2'} = 14.4$ ,  $J_{1,2} = 4.7$  Hz, 1H, H2), 3.77 (d,  $J_{4,4'} = 12.0$  Hz, 1H, H4), 3.46 (dd,  $J_{2,2'} = 14.4$ ,  $J_{1,2'} = 7.1$  Hz, 1H, H2'), 3.39 (d,  $J_{4,4'} = 12.0$  Hz, 1H, H4'), 2.04 (s, 3H, H8), 1.98 (s, 3H, H10), 1.40 (s, 3H, H5), 1.30 (s, 3H, H6).  **$^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 169.86 (C7), 169.19 (C9), 91.07 (C1), 70.12 (C4), 55.21 (C3), 42.64 (C2), 23.73 (C10), 22.75 (C5), 20.84 (C8), 20.61 (C6).  **$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  (ppm):** 6.20 (dd,  $J_{1,2'} = 6.2$ ,  $J_{1,2} = 4.3$  Hz, 1H, H1), 3.93 (m,  $J_{2,2'} = 14.9$ ,  $J_{1,2} = 4.3$  Hz, 1H, H2), 3.90 (d,  $J_{4,4'} = 12.4$  Hz, 1H, H4), 3.71 (dd,  $J_{2,2'} = 14.9$ ,  $J_{1,2'} = 6.2$  Hz, 1H, H2'), 3.61 (d,  $J_{4,4'} = 12.4$  Hz, 1H, H4'), 2.14 (s, 3H, H8), 2.12 (s, 3H, H10), 1.47 (s, 3H, H5), 1.42 (s, 3H, H6).  **$^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  (ppm):** 177.16 (C7), 175.82 (C9), 94.70 (C1), 73.74 (C4), 59.64 (C3), 46.32 (C2), 26.04 (C10), 24.98 (C5), 23.51 (C6), 23.28 (C8). **LC-MS**  $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  m/z calculado: 216.1236; m/z encontrado: 216.1231.

#### 1-(5,5-dimetil-2-metoximorfolino)etanona (1.37)

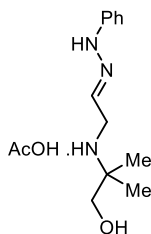


Se disuelven 0.25 g de 5,5-dimetil-2-metoximorfolin-4-clorhidrato en 2 mL de piridina que neutralizará el clorhidrato. Con la base del matraz introducida sobre agua helada, añadimos 1.4 mL de anhídrido acético (10 equivalentes, 2 para la reacción y un exceso de aproximadamente 8 equivalentes). Se deja 24 horas tapado a temperatura ambiente con agitación. Vertemos el contenido del matraz sobre unos 100 mL de hielo

### 3.3 SÍNTESIS DE PRODUCTOS DE LA PRIMERA PARTE.

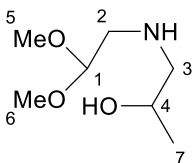
triturado para neutralizar el excedente de anhídrido acético. No se aprecian sólidos, por lo que hacemos tres extracciones con 20 mL de diclorometano. Sobre ella, hacemos 2 lavados con 20 mL de disolución 1 M de ácido clorhídrico (eliminará los restos de piridina como sal), 2 lavados con 20 mL de disolución saturada de bicarbonato sódico (eliminará los restos de HCl) y 2 lavados con 20 mL de agua destilada para retirar los restos de sales. Secamos con una cucharada de sulfato de magnesio anhidro, filtramos y lavamos el sulfato con unas gotas de diclorometano para extraer el posible producto que se haya quedado adsorbido. A continuación, evaporamos en rotavapor y secamos en un desecador con vacío. (Rendimiento 87%, líquido oleoso incoloro). **FT-IR (ATR,  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ):** 2964, 2929, 1645, 1408, 1383, 1360, 1251, 1191, 1126, 1106, 1062, 999, 988, 971.  **$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 4.81 (dd,  $J_{1,2'} = 7.3$ ,  $J_{1,2} = 4.8$  Hz, 1H, H1), 3.67 (d,  $J_{4,4'} = 12.0$  Hz, 1H, H4), 3.64 (m,  $J_{2,2'} = 14.2$ ,  $J_{2,1} = 4.8$  Hz, 1H, H2), 3.31 (s, 3H, H7), 3.24 (d,  $J_{4,4'} = 12.0$  Hz, 1H, H4'), 3.19 (dd,  $J_{2,2'} = 14.2$ ,  $J_{1,2'} = 7.3$  Hz, 1H, H2'), 1.96 (s, 3H, H9), 1.41 (s, 3H, H5), 1.24 (s, 3H, H6).  **$^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 169.96 (C8), 97.87 (C1), 69.14 (C4), 54.99 (C3), 54.15 (C7), 44.07 (C2), 23.82 (C9), 23.05 (C5), 20.40 (C6).  **$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  (ppm):** 5.02 (dd,  $J_{1,2'} = 6.6$ ,  $J_{1,2} = 4.4$  Hz, 1H, H1), 3.90 (d,  $J_{4,4'} = 12.4$  Hz, 1H, H4), 3.80 (m,  $J_{2,2'} = 16.8$ ,  $J_{1,2} = 4.4$  Hz, 1H, H2), 3.47 (m,  $J_{4,4'} = 12.4$  Hz, 1H, H4'), 3.46 (s, 3H, H7), 3.45 (m,  $J_{2,2'} = 16.8$ ,  $J_{1,2'} = 6.6$  Hz, 1H, H2'), 2.11 (s, 3H, H9), 1.47 (s, 3H, H5), 1.35 (s, 3H, H6).  **$^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  (ppm):** 177.34 (C8), 101.04 (C1), 72.58 (C4), 59.25 (C3), 57.81 (C7), 47.43 (C2), 26.16 (C9), 25.20 (C5), 23.36 (C6). **LC-MS**  $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  m/z calculado: 188.1287; m/z encontrado: 188.1274.

### Acetato de (E y Z)-2-metil-2-([2-(2-fenilhidraziniliden)etil]amino)propan-1-ol (1.40)

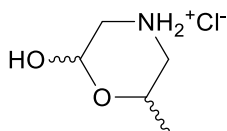


Se disuelven 0.5 gramos (3 mmol) de 5,5-dimetilmorfólin-2-ol-4-clorhidrato en la mínima cantidad de agua posible a temperatura ambiente y se añaden 0.4 g (3 mmol) de acetato de sodio anhidro. Se añade lentamente una disolución de 0.4 mL de fenilhidrazina (3 mmol) en 2 mL de etanol. Se deja reaccionar 72 horas y precipita un sólido que se filtra y se seca en vacío. (Rendimiento 6%, sólido cristalino anaranjado pálido, p.f. 117-117.6 °C).

**FT-IR (KBr,  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ):** 3274, 2925, 2754, 2602, 2546, 2485, 2453, 1591, 1461, 1439, 1422, 1395, 1385, 1344, 1292, 1193, 1150, 1123, 1103, 1090, 1069, 1003, 967, 954, 916, 875, 850, 831, 771, 707.  **$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 9.58 (s, 2H), 7.24 (dd,  $J = 6.0$ , 2.1 Hz, 1H), 5.02 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 3.71 (d,  $J = 12.3$  Hz, 1H), 3.46 (d,  $J = 12.3$  Hz, 1H), 1.29 (s, 6H).  **$^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 88.70, 88.66, 88.61, 88.57, 67.17, 67.11, 52.34, 52.32, 20.79, 20.75, 20.61, 20.59. **LC-MS**  $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  m/z calculado: 134.1145; m/z encontrado: 134.1139.

**(2R/2S)-1-[(2,2-dimetoxietil)amino]propan-2-ol (1.45)**

Sobre un baño de silicona a 70 °C se añaden, mediante goteo y con agitación, 21 mL de 2-bromo-1,1-dimetoxietano (30 g, 0.177 moles) sobre 51 mL de 1-aminopropan-2-ol (0,655 moles). Observando que la reacción es exotérmica, mantenemos la temperatura estable a 100°C durante 4 horas y luego se deja enfriar a temperatura ambiente. Alcalinizamos con NaOH al 30% hasta pH  $\approx$  10 para eliminar los restos de HBr generado. Hacemos 3 extracciones con 30 mL de benceno y secamos con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, filtramos para eliminar los cristales y evaporamos el disolvente en rotavapor. A continuación, realizamos una destilación con vacío para obtener el producto (temperatura de recogida 71-80 °C) y secamos en condiciones de presión reducida (Rendimiento 34%, líquido fluido incoloro). **FT-IR (KBr,  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ):** 3600-3100, 3324, 2932, 2833, 1650, 1455, 1393, 1372, 1194, 1124, 1058, 966, 918, 846. **<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  (ppm): 4.47 (s, 1H, OH), 4.37 (t,  $J_{1,2} = J_{1,2'} = 5.5$  Hz, 1H, H1), 3.64 (m,  $J_{3,4} = 4.4$  Hz,  $J_{3',4} = 7.4$  Hz,  $J_{4,7} = 6.2$  Hz, 1H, H4), 3.33 (s, 1H, NH), 3.26 (s, 6H, H5-H6), 2.60 (dd,  $J_{1,2} = 5.5$  Hz,  $J_{2,2'} = 12.3$  Hz, 1H, H2), 2.57 (dd,  $J_{1,2'} = 5.5$  Hz,  $J_{2,2'} = 12.3$  Hz, 1H, H2'), 2.44 (dd,  $J_{3,3'} = 11.6$  Hz,  $J_{3,4} = 4.4$  Hz, 1H, H3), 2.39 (dd,  $J_{3,3'} = 11.6$  Hz,  $J_{3',4} = 7.4$  Hz, 1H, H3'), 1.02 (d,  $J_{4,7} = 6.2$  Hz, 3H, H7). **<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  (ppm): 103.52 (C1), 65.16 (C4), 57.17 (C3), 53.06 (C5, C6), 50.76 (C2), 21.41 (C7). **<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O)**  $\delta$  (ppm): 4.57 (t,  $J_{1,2} = J_{1,2'} = 5.6$  Hz, 1H, H1), 3.90 (m,  $J_{3,4} = 4.5$  Hz,  $J_{3',4} = 7.5$  Hz,  $J_{4,7} = 6.3$  Hz, 1H, H4), 3.43 (s, 6H, H5-H6), 2.74 (dd,  $J_{1,2} = 5.6$  Hz,  $J_{2,2'} = 13.0$  Hz, 1H, H2), 2.70 (dd,  $J_{1,2'} = 5.6$  Hz,  $J_{2,2'} = 13.0$  Hz, 1H, H2'), 2.60 (dd,  $J_{3,3'} = 12.4$  Hz,  $J_{3,4} = 4.5$  Hz, 1H, H3), 2.56 (dd,  $J_{3,3'} = 12.4$  Hz,  $J_{3',4} = 7.5$  Hz, 1H, H3'), 1.15 (d,  $J_{4,7} = 6.3$  Hz, 3H, H7). **<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, D<sub>2</sub>O)**  $\delta$  (ppm): 106.35 (C1), 68.82 (C4), 58.16 (C3), 57.07 (C5, C6), 52.41 (C2), 22.76 (C7). **LC-MS** C<sub>7</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> m/z calculado 164.1287, encontrado 164.1287.

**6-Metilmorfolín-2-ol-4-clorhidrato (1.46)**

Sobre 46 mL de ácido clorhídrico concentrado enfriado, se añaden lentamente 10 g de (2R/2S)-1-[(2,2-dimetoxietil)amino]propan-2-ol (exceso de HCl en proporción molar aproximada 1:9). Se mantiene 24 horas en refrigeración. Se evapora en rotavapor sin superar los 50 °C, quedando un líquido denso marrón. Cristalizamos en etanol/éter etílico, filtramos y lavamos con unas gotas de etanol frío. Conservar en frío, en ausencia de luz y humedad. Recristaliza de etanol/éter etílico, conteniendo el etanol una gota de ácido clorhídrico concentrado. (Rendimiento 15%, sólido cristalino blanco, sistema monoclinico, p.f. 131.5-133.5

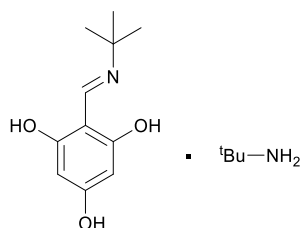


### 3.3 SÍNTESIS DE PRODUCTOS DE LA PRIMERA PARTE.

°C). **FT-IR (KBr,  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ):** 3237, 2941, 2871, 2794, 2742, 2709, 2615, 2514, 2427, 2188, 1928, 1590, 1463, 1422, 1393, 1371, 1314, 1260, 1211, 1165, 1127, 1080, 1057, 1029, 965, 948, 902, 867, 844, 633.  **$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm):** [a] 9.98 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 7.26 (sa, 1H), 4.98 (dd,  $J = 9.4, 2.2$  Hz, 1H), 3.96 (ddt,  $J = 12.7, 6.3, 3.2$  Hz, 1H), 3.10 (d,  $J = 2.6$  Hz, 2H), 2.49 (dd,  $J = 10.9, 9.5$  Hz, 2H), 1.14 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H). [b, intensidad 20%] 9.84 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.20 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 4.28 (ddt,  $J = 12.9, 6.4, 2.5$  Hz, 1H), 2.98 (m, 2H), 2.68 – 2.50 (m, 2H), 1.09 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H).  **$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm):** [a] 89.94, 66.61, 46.05, 45.67, 18.05 (3C). [b, intensidad 20%] 86.89, 59.81, 47.07, 45.23, 18.08 (3C). **LC-MS  $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  m/z** calculado: 118.0868; m/z encontrado: 118.0864.

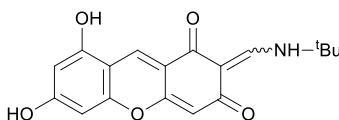
### 3.4 SÍNTESIS DE PRODUCTOS DE LA SEGUNDA PARTE.

#### 2-[(*tert*-Butilimino)metil]bencen-1,3,5-triol · *tert*-butilamina (2.25).



A una disolución de 2,4,6-trihidroxibenzaldehído (3,0 mmol en 5,0 ml de etanol absoluto) en un baño de hielo, se añadieron lentamente 9,0 mmol de *tert*-butilamina. La mezcla se mantuvo en agitación hasta la rápida aparición de un precipitado amarillo (unos tres minutos), que se filtró, se lavó con etanol frío y se secó a presión reducida. El producto se almacenó en frío en ausencia de luz. Las aguas madre también se almacenaron refrigeradas durante 72 horas en ausencia de luz, para obtener una segunda fracción (Rendimiento 75%, sólido amarillo, p.f. 119-120 °C). **FT-IR (KBr,  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ):** 3182, 3027, 2976, 2940, 2881, 2793, 2724, 2605, 2537, 2307, 2229, 2005, 1630, 1552, 1509, 1474, 1429, 1404, 1376, 1322, 1197, 1127, 1073, 883, 821, 691, 680, 565, 510, 466, 440.  **$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  (ppm):** 9.66 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 1.12 (s, 18H).  **$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 125 MHz)  $\delta$  (ppm):** 188.2, 171.8, 167.2, 105.2 (2C), 94.3 (2C), 48.4 (2C), 30.4 (6C). **LC-MS  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  m/z** calculado: 210.1125, encontrado: 210.1119.

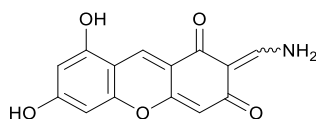
#### (*E* y *Z*)-2-[(*tert*-butilamino)metil]-6,8-dihidroxi-1*H*-xanteno-1,3(2*H*)-diona (2.36).



### 3.4 SÍNTESIS DE PRODUCTOS DE LA SEGUNDA PARTE.

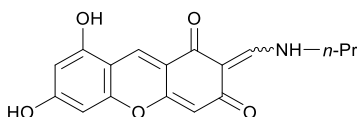
A una disolución de 2,4,6-trihidroxibenzaldehído (3,0 mmol en 2,0 mL de etanol absoluto), se añadieron lentamente 1,5 mmol de terc-butilamina. Se mantiene 24 h con agitación a temperatura ambiente, se formó una suspensión roja. Se evaporó a sequedad y el residuo se lavó sucesivamente con etanol frío y metanol frío. El sólido resultante se secó a presión reducida (Rendimiento 94%, polvo rojo burdeos que descompone sin fundir). **FT-IR (KBr,  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ):** 3046, 2971, 2870, 2607, 1645, 1596, 1483, 1408, 1371, 1308, 1272, 1220, 1163, 1051, 1015, 956, 819, 805, 730, 711, 638, 615, 537, 494, 465.  **$^1\text{H NMR}$  (DMSO-*d*6, 500 MHz)**  $\delta$  (ppm): 12.05 (d,  $J = 14.3$  Hz, 1H), 12.00 (d,  $J = 14.2$  Hz, 1H), 10.89 (bs, 4H), 8.32 (d,  $J = 14.3$  Hz, 1H), 8.30 (d,  $J = 14.1$  Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 6.22 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 6.22 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 6.17 (d,  $J = 1.6$  Hz, 2H), 5.58 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 5.53 (d,  $J = 1.1$  Hz, 1H), 1.39 (s, 9H, CH<sub>3</sub>), 1.36 (s, 9H, CH<sub>3</sub>).  **$^{13}\text{C NMR}$  (DMSO-*d*6, 125 MHz)**  $\delta$  (ppm): 186.1, 182.3, 179.3, 177.7, 164.3, 164.2, 159.9, 159.8, 158.0, 157.9, 155.2, 155.1, 154.5, 154.2, 130.7, 129.7, 117.5, 117.4, 106.4, 105.9, 102.7, 102.6, 99.3, 99.1, 98.4, 98.3, 94.4 (2C), 54.5, 54.3, 29.3, 29.0 (4C), 28.9. **LC-MS** C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> m/z calculado: 328.1180, encontrado: 328.1170.

#### (E y Z)-2-(Aminometilen)-6,8-dihidroxi-1H-xanteno-1,3(2H)-diona (2.40).



A una disolución de 2,4,6-trihidroxibenzaldehído (3,0 mmol en 2,0 ml de etanol absoluto), se añadió lentamente una solución de amoníaco al 25 % en agua (1,5 mmol). Después de 72 horas a temperatura ambiente, se formó un sólido que se filtró, se lavó sucesivamente con etanol frío, acetona fría, éter etílico y se secó sobre gel de sílice. (Rendimiento 62%, sólido marrón oscuro que descompone sin fundir). **FT-IR (KBr,  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ):** 3215, 2974, 1702, 1610, 1448, 1370, 1301, 1262, 1212, 1149, 1060, 1004, 826, 684, 465, 436.  **$^1\text{H NMR}$  (DMSO-*d*6, 500 MHz)**  $\delta$  (ppm) 10.55 (d,  $J = 17.0$  Hz, 2H), 10.52 (d,  $J = 15.6$  Hz, 2H), 9.32 (s, 2H), 9.18 (s, 2H), 8.18 (d,  $J = 15.9$  Hz, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 6.20 (s, 2H), 6.14 (s, 2H), 5.53 (s, 1H), 5.50 (s, 1H). **LC-MS** C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> m/z calculado: 272.0554, encontrado: 272.0545.

#### (E y Z)-6,8-Dihidroxi-2-[(1-propilamino)metilen]-1H-xanteno-1,3(2H)-diona (2.41).

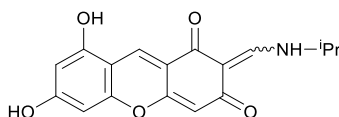


A una disolución de 2,4,6-trihidroxibenzaldehído (3,0 mmol en 2,0 mL de etanol absoluto), se añadieron lentamente 1,5 mmol de n-propilamina. Después de agitar durante 24 h a temperatura ambiente, se formó un sólido que se filtró, se lavó con etanol frío y se secó a presión reducida. (Rendimiento 80%, polvo naranja oscuro que descompone sin fundir). **FT-IR (KBr,  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ):** 3035, 2961, 2934, 2876, 2618, 1645, 1589, 1557, 1523, 1495, 1467, 1413, 1301, 1264, 1228, 1198, 1165, 1050, 1011, 939, 823, 751, 715, 641, 614,

### 3.4 SÍNTESIS DE PRODUCTOS DE LA SEGUNDA PARTE.

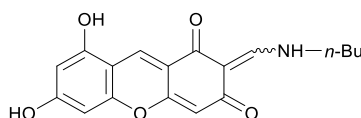
548, 535, 461. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz) δ (ppm) 11.48 (dt, *J* = 14.3, 6.3 Hz, 1H), 11.43 (dt, *J* = 13.4, 6.6 Hz, 1H), 10.93 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 8.17 (t, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.14 (t, *J* = 1.1 Hz, 1H), 6.23 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H), 6.18 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.17 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.56 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.54 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 3.50 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.46 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.62 (h, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.60 (h, *J* = 7.3 Hz, 2H), 0.89 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.88 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 125 MHz) δ (ppm) 185.7, 182.2, 179.1, 177.7, 164.0, 163.9, 159.7, 159.6, 158.7, 158.6, 157.8, 157.7, 155.0, 154.9, 130.2, 129.2, 117.5, 117.4, 106.4, 106.0, 102.5, 102.4, 99.3, 99.1, 98.2 (2C), 94.2 (2C), 51.1, 50.9, 23.2 (2C), 10.6 (2C). LC-MS C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> m/z calculado: 314.1023, encontrado: 314.1033; [M<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup> m/z calculado: 627.1973, encontrado: 627.1986; [M<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup> m/z calculado: 940.2923, encontrado: 940.2904.

#### (E y Z)-6,8-dihidroxi-2-[(2-propilamino)metilen]-1H-xanteno-1,3(2H)-diona (2.42).



A una disolución de 2,4,6-trihidroxibenzaldehído (3,0 mmol en 6,0 mL de etanol absoluto), se añadieron lentamente 3,0 mmol de isopropilamina. Después de 72 h a temperatura ambiente, se formó un sólido que se filtró, se lavó sucesivamente con etanol frío, acetona fría, éter etílico y se secó sobre gel de sílice. (Rendimiento 39%, polvo rojo burdeos que descompone sin fundir). FT-IR (KBr,  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ): 3035, 2971, 2608, 1649, 1590, 1525, 1497, 1468, 1410, 1368, 1327, 1299, 1262, 1230, 1201, 1168, 1052, 1009, 967, 924, 824, 809, 743, 715, 640, 612, 547, 535, 465. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz) δ (ppm) 11.59 (dd, *J* = 14.3, 7.8 Hz, 1H), 11.53 (dd, *J* = 14.0, 7.6 Hz, 1H), 10.84 (bs, 4H), 8.32 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 8.17 (t, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.14 (t, *J* = 1.1 Hz, 1H), 6.21 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H), 6.15 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 5.55 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.52 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 3.89 (m, 2H), 1.29 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H), 1.27 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H). <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 125 MHz) δ (ppm) 185.8, 182.1, 179.2, 177.7, 164.4, 164.3, 159.8, 159.7, 158.1, 158.0, 156.5, 156.4, 155.0, 154.9, 130.4, 129.4, 117.1 (2C), 106.3, 105.9, 102.5, 102.4, 99.1, 98.9, 98.3, 98.2, 94.1 (2C), 51.2, 51.0, 22.7 (4C). LC-MS C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> m/z calculado: 314.1023, encontrado: 314.1029; [M<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup> m/z calculado: 627.1973, encontrado: 627.1952.

#### (E y Z)-2-[(1-butilamino)metilen]-6,8-dihidroxi-1H-xanteno-1,3(2H)-diona (2.43).

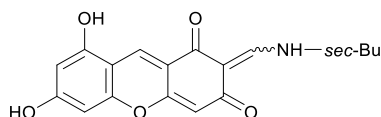


A una disolución de 2,4,6-trihidroxibenzaldehído (3,0 mmol en 2,0 mL de etanol absoluto), se añadieron lentamente 1,5 mmol de n-butilamina. Después de agitar durante 24 h a temperatura ambiente, se formó un sólido que se filtró, se lavó con etanol frío y se secó a presión reducida. El filtrado se almacenó en el

### 3.4 SÍNTESIS DE PRODUCTOS DE LA SEGUNDA PARTE.

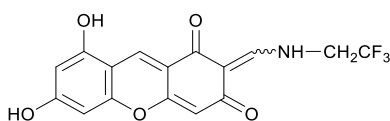
frigorífico durante 72 h dando lugar a una segunda fracción, que se trató como la anterior. (Rendimiento 96%, polvo rojo burdeos que descompone sin fundir). **FT-IR (KBr,  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ):** 3033, 2950, 2869, 2613, 1644, 1590, 1555, 1519, 1498, 1468, 1445, 1406, 1304, 1269, 1222, 1162, 1051, 1015, 974, 929, 826, 809, 740, 718, 646, 609, 548, 535, 465, 414.  **$^1\text{H NMR}$  (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz)  $\delta$  (ppm)** 11.49 (dt,  $J = 13.6$ , 6.4 Hz, 1H), 11.45 (dt,  $J = 13.9$ , 6.8 Hz, 1H), 10.65 (bs, 4H), 8.26 (d,  $J = 14.2$  Hz, 1H), 8.25 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H), 8.17 (t,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 8.15 (t,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 6.22 (d,  $J = 2.1$  Hz, 2H), 6.16 (d,  $J = 2.0$  Hz, 2H), 5.55 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 5.52 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 3.53 (q,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 3.50 (q,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 1.59 (p,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 1.56 (p,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 1.33 (m, 4H), 0.91 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 0.91 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H).  **$^{13}\text{C NMR}$  (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 125 MHz)  $\delta$  (ppm)** 185.7, 182.2, 179.2, 177.7, 164.2, 164.1, 159.8, 159.7, 158.7, 158.5, 158.1, 157.9, 155.0 (2C), 130.3, 129.3, 117.3 (2C), 106.5, 106.1, 102.5 (2C), 99.2, 99.0, 98.3 (2C), 94.2 (2C), 49.1, 49.0, 31.9 (2C), 19.0 (2C), 13.4 (2C). **LC-MS** C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> m/z calculado: 328.1180, encontrado: 328.1176.

#### **(E y Z)-2-[(sec-butilamino)metilen]-6,8-dihidroxi-1H-xanteno-1,3(2H)-diona (2.44).**



A una disolución de 2,4,6-trihidroxibenzaldehído (3,0 mmol en 2,0 mL de etanol absoluto), se añadieron lentamente 1,5 mmol de 2-butilamina. Después de agitar durante 24 h a temperatura ambiente, se formó un sólido que se filtró, se lavó con etanol frío y se secó a presión reducida. (Rendimiento 58%, polvo naranja oscuro que descompone sin fundir). **FT-IR (KBr,  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ):** 3040, 2967, 2931, 2876, 2602, 1642, 1591, 1557, 1525, 1499, 1469, 1410, 1301, 1262, 1230, 1167, 1052, 1011, 949, 829, 809, 747, 715, 641, 614, 564, 535, 482, 465.  **$^1\text{H NMR}$  (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz)  $\delta$  (ppm)** 11.64 – 11.46 (m, 2H), 8.31 (d,  $J = 14.2$  Hz, 1H), 8.29 (d,  $J = 13.9$  Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 6.21 (s, 2H), 6.15 (s, 2H), 5.56 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 3.64 (m, 2H), 1.59 (m, 4H), 1.26 (t,  $J = 8.6$  Hz, 6H), 0.87 (s, 6H).  **$^{13}\text{C NMR}$  (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 125 MHz)  $\delta$  (ppm)** 185.9, 182.2, 179.4, 177.8, 164.5, 164.4, 159.9(2C), 158.3, 158.1, 157.3, 157.1, 155.1 (2C), 130.6, 129.6, 117.2 (2C), 106.4, 105.9, 102.6 (2C), 99.2, 98.9, 98.4 (2C), 94.2 (2C), 57.1, 57.0, 29.3 (2C), 20.53 (2C), 9.97 (2C). **LC-MS** C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> m/z calculado: 328.1180, encontrado: 328.1182; [M<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup> m/z calculado: 655.2286, encontrado: 655.2293.

#### **(E y Z)-6,8-dihidroxi-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]metilen}-1H-xanteno-1,3(2H)-diona (2.45).**

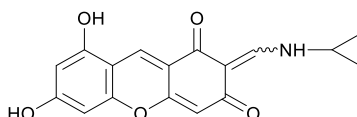


A una disolución de 2,4,6-trihidroxibenzaldehído (3,0 mmol en 2,0 ml de etanol absoluto), se añadieron lentamente 1,5 mmol de 2,2,2-trifluoroetilamina. Después de agitar durante 24 h a temperatura ambiente,

### 3.4 SÍNTESIS DE PRODUCTOS DE LA SEGUNDA PARTE.

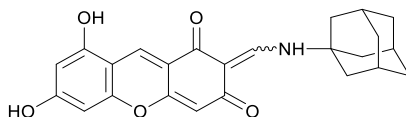
se formó una suspensión roja, de la que no se pudo filtrar ningún sólido. La suspensión se evaporó a sequedad y el residuo se lavó con etanol frío. El sólido resultante se secó sobre gel de sílice. (Rendimiento 98%, sólido rojo oscuro que descompone sin fundir). **FT-IR (KBr,  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ):** 3064, 3035, 2952, 2864, 2631, 1646, 1595, 1560, 1526, 1507, 1469, 1439, 1420, 1342, 1313, 1287, 1257, 1235, 1169, 1142, 1068, 1052, 1004, 958, 929, 829, 815, 755, 717, 666, 647, 615, 571, 531, 506, 467, 438.  **$^1\text{H NMR}$  (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz)**  $\delta$  (ppm) 11.39 (dt,  $J = 14.2, 7.1$  Hz, 1H), 11.34 (dt,  $J = 13.4, 7.1$  Hz, 1H), 11.05 (s, 2H), 10.85 (s, 2H), 8.37 (d,  $J = 13.6$  Hz, 1H), 8.35 (d,  $J = 13.3$  Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 6.24 (d,  $J = 2.1$  Hz, 2H), 6.19 (d,  $J = 2.4$  Hz, 2H), 5.74 (d,  $J = 12.4$  Hz, 4H), 5.60 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 5.58 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H). **LC-MS** C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> m/z calculado: 354.0584, encontrado: 354.0600; [M<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup> m/z calculado: 707.1095, encontrado: 707.1111.

#### (E y Z)-2-((ciclopropilamino)metilen)-6,8-dihidroxi-1H-xanteno-1,3(2H)-diona (2.46).



A una disolución de 2,4,6-trihidroxibenzaldehído (3,0 mmol en 2,0 mL de etanol absoluto), se añadieron lentamente 1,5 mmol de ciclopropilamina. Después de agitar durante 24 h a temperatura ambiente, se formó un sólido que se filtró, se lavó con etanol frío y se secó a presión reducida. (Rendimiento 49%, polvo naranja oscuro que descompone sin fundir). **FT-IR (ATR,  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ):** 1586, 1505, 1472, 1446, 1350, 1309, 1261, 1191, 1161, 1050, 952, 819, 712.  **$^1\text{H NMR}$  (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz)**  $\delta$  (ppm) 11.55 (t,  $J = 14.7$  Hz, 1H), 10.88 (s, 2H), 8.27 (t,  $J = 12.1$  Hz, 1H), 8.14 (d,  $J = 18.4$  Hz, 1H), 6.20 (d,  $J = 33.2$  Hz, 2H), 5.53 (d,  $J = 17.9$  Hz, 1H), 3.21 (d,  $J = 20.4$  Hz, 1H), 0.91 – 0.78 (m, 4H).  **$^{13}\text{C NMR}$  (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 125 MHz)**  $\delta$  (ppm) 186.24, 182.51, 179.79, 178.09, 164.70, 164.64, 160.47, 158.49, 158.45, 158.35, 158.31, 155.57, 155.50, 131.02, 130.04, 117.85, 117.78, 107.33, 106.95, 103.08, 103.02, 99.78, 99.55, 98.83, 98.79, 94.81, 31.49, 31.29, 8.93, 7.22, 6.75, 6.70, 6.64. **LC-MS** C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> m/z calculado: 312.0866, encontrado: 312.0874.

#### (E y Z)-2-(((3s,5s,7s)-Adamantan-1-il)amino)metilen)-6,8-dihidroxi-1H-xanteno-1,3(2H)-diona (2.47).

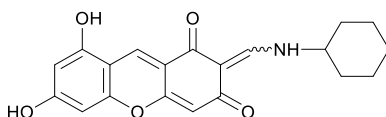


A una disolución de 2,4,6-trihidroxibenzaldehído (3,0 mmol en 6,0 mL de etanol absoluto), se añadieron lentamente 1,5 mmol de 1-adamantilamina. Después de agitar durante 72 h a temperatura ambiente, se formó un sólido que se filtró, se lavó sucesivamente con etanol frío, acetona fría, éter etílico y se secó sobre gel de sílice. (Rendimiento 63%, polvo rojo burdeos que descompone sin fundir). **FT-IR (KBr,  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$**

### 3.4 SÍNTESIS DE PRODUCTOS DE LA SEGUNDA PARTE.

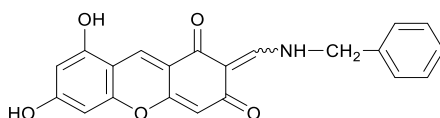
<sup>1</sup>): 3088, 2907, 2852, 2599, 1636, 1587, 1523, 1474, 1454, 1346, 1292, 1279, 1260, 1215, 1183, 1166, 1080, 1048, 1027, 819, 663, 641, 627, 597, 538, 519, 485, 459, 439. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz) δ (ppm) 11.99 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 11.96 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.58 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 5.53 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 2.17 – 2.08 (m, 6H), 1.89 (d, *J* = 2.9 Hz, 4H), 1.87 (d, *J* = 3.0 Hz, 4H), 1.78 (d, *J* = 2.9 Hz, 4H), 1.67 (d, *J* = 3.3 Hz, 12H). <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 125 MHz) δ (ppm) 186.0, 182.2, 179.3, 177.7, 164.3, 164.1, 159.9 (2C), 158.1, 157.9, 155.1 (2C), 153.6, 153.3, 130.7, 129.7, 117.4, 117.3, 102.6, 100.9, 99.3, 99.0, 98.4, 94.3, 94.1, 56.1, 54.6, 54.2, 54.0, 51.0, 42.4, 41.8, 35.5, 35.1, 35.1, 28.8, 28.7, 28.3, 18.6. LC-MS C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> m/z calculado: 406.1649, encontrado: 406.1658; [M<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup> m/z calculado: 811.3225, encontrado: 811.3233.

#### (E y Z)-2-[(ciclohexilamino)metileno]-6,8-dihidroxi-1H-xanteno-1,3(2H)-diona (2.48).



A una disolución de 2,4,6-trihidroxibenzaldehído (3,0 mmol en 2,0 mL de etanol absoluto), se añadieron lentamente 1,5 mmol de ciclohexilamina. Después de agitar durante 24 h a temperatura ambiente, se formó un sólido que se filtró, se lavó con etanol frío y se secó a presión reducida. (Rendimiento 60%, polvo rojo oscuro que descompone sin fundir). FT-IR (KBr,  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3093, 3035, 2931, 2855, 2602, 1660, 1644, 1590, 1554, 1524, 1495, 1467, 1402, 1306, 1257, 1225, 1161, 1049, 1017, 968, 936, 921, 889, 828, 751, 717, 642, 612, 591, 531, 466, 422. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz) δ (ppm) 11.71 (t, *J* = 11.0 Hz, 1H), 11.65 (t, *J* = 10.7 Hz, 1H), 8.32 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.54 (d, *J* = 18.1 Hz, 2H), 5.56 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 1.89 (s, 4H), 1.69 (d, *J* = 12.3 Hz, 4H), 1.54 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 1.49 – 1.12 (m, 12H). <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 125 MHz) δ (ppm) 186.1, 182.4, 179.4, 177.8, 164.4, 164.3, 160.0, 159.9, 158.2, 158.0, 156.9, 156.8, 155.2, 155.1, 130.7, 129.8, 117.4 (2C), 106.6, 106.1, 102.7 (2C), 99.3, 99.1, 98.5, 98.4, 94.4 (2C), 57.7, 57.6, 32.8, 24.6, 23.9. LC-MS C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> m/z calculado: 354.1336, encontrado: 354.1345; [M<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup> m/z calculado: 707.2599, encontrado: 707.2619.

#### (E y Z)-2-[(Bencilamino)metileno]-6,8-dihidroxi-1H-xanteno-1,3(2H)-diona (2.49).

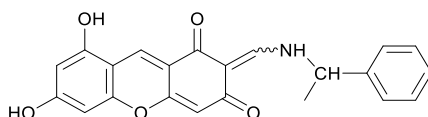


A una disolución de 2,4,6-trihidroxibenzaldehído (3,0 mmol en 6,0 mL de etanol absoluto), se añadieron lentamente 1,5 mmol de bencilamina. Después de 72 h a temperatura ambiente, se formó un sólido que se filtró, se lavó sucesivamente con etanol frío, acetona fría, éter etílico y se secó sobre gel de sílice.

### 3.4 SÍNTESIS DE PRODUCTOS DE LA SEGUNDA PARTE.

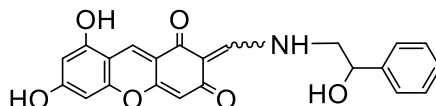
(Rendimiento 84%, polvo rojo anaranjado que descompone sin fundir). **FT-IR (KBr,  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ):** 3065, 2605, 1645, 1598, 1508, 1438, 1398, 1360, 1298, 1178, 1058, 1024, 826, 752, 733, 696, 656, 634, 594, 534, 463.  **$^1\text{H NMR}$  (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz)  $\delta$  (ppm)** 11.76 – 11.65 (m, 2H), 10.84 (s, 4H), 8.41 (d,  $J = 14.2$  Hz, 1H), 8.40 (d,  $J = 13.9$  Hz, 1H), 8.17 (t,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 8.13 (t,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 7.42 – 7.31 (m, 10H), 6.23 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.23 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.18 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1H), 6.17 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 5.57 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 5.54 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 4.77 (d,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 4.74 (d,  $J = 6.2$  Hz, 2H).  **$^{13}\text{C NMR}$  (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 125 MHz)  $\delta$  (ppm)** 185.8, 182.2, 179.3, 177.8, 164.1, 164.0, 159.9 (2C), 158.7, 158.5, 157.9, 157.8, 155.0, 154.9, 137.3 (2C), 130.3, 129.4, 128.7 (2C), 127.8, 127.7 (2C), 117.3 (2C), 106.8, 106.4, 102.5, 102.4, 99.3, 99.1, 98.2 (2C), 94.2 (2C), 52.5, 52.4. **LC-MS** C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> m/z calculado: 362.1023, encontrado: 362.1031; [M<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup> m/z calculado: 723.1973, encontrado: 723.1973.

#### (E y Z)-6,8-dihidroxi-2-[(1-feniletil)amino]metilen}-1H-xanteno-1,3(2H)-diona (2.50).



A una disolución de 2,4,6-trihidroxibenzaldehído (3,0 mmol en 10,0 mL de etanol absoluto), se añadieron lentamente 1,5 mmol de 1-feniletil-1-amina. Después de 72 h a temperatura ambiente, se obtuvo un sólido que se filtró, se lavó sucesivamente con etanol frío, acetona fría, éter etílico y se secó sobre gel de sílice. (Rendimiento 27 %, polvo rojo burdeos que descompone sin fundir).  **$^1\text{H NMR}$  (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz)  $\delta$  (ppm)** 11.97 (ddd,  $J = 13.7, 10.6, 7.6$  Hz, 1H), 8.36 (dd,  $J = 13.8, 9.5$  Hz, 1H), 8.17 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 7.45 – 7.39 (m, 5H), 6.21 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 6.15 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 5.55 (dd,  $J = 14.1, 1.4$  Hz, 1H), 5.03 (dq,  $J = 19.9, 7.0$  Hz, 1H), 1.63 (dd,  $J = 12.1, 6.9$  Hz, 3H). **LC-MS** C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> m/z calculado: 376.1179, encontrado: 376.1172.

#### (Z y E)-3,8-dihidroxi-2-[(2-hidroxi-2-feniletil)amino]metileno}-1H-xanteno-1,6(2H)-diona (2.56)

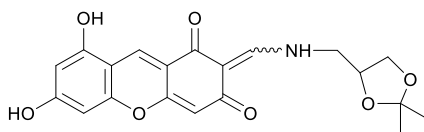


A una disolución de 2,4,6-trihidroxibenzaldehído (3,0 mmol en 2,0 mL de etanol absoluto), se añadieron lentamente 1,5 mmol de 2-amino-1-feniletanol. Después de agitar durante 24 h a temperatura ambiente, se formó un sólido que se filtró, se lavó con etanol frío y se secó a presión reducida. (Rendimiento 43%, polvo rojo que descompone sin fundir). **FT-IR (ATR,  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ):** 3065, 1650, 1602, 1578, 1480, 1423, 1344, 1292, 1213, 1148, 1076, 1056, 1027, 1002, 977, 915, 898, 811, 757, 701.  **$^1\text{H NMR}$  (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz)  $\delta$  (ppm)** 11.57 (dt,  $J = 13.6, 6.4$  Hz, 1H), 11.50 (dt,  $J = 13.5, 6.4$  Hz, 1H), 10.89 (s, 4H), 8.26 (d,  $J = 14.2$  Hz, 1H), 8.24 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H), 8.17 – 8.16 (m, 1H), 8.16 – 8.15 (m, 1H), 7.41 (dd,  $J = 7.4, 3.8$  Hz, 2H), 7.36 (td,  $J = 7.7, 2.7$  Hz, 3H), 7.30 – 7.26 (m, 1H), 6.25 – 6.21 (m, 1H), 6.20 – 6.15 (m, 1H), 5.86 – 5.78

### 3.4 SÍNTESIS DE PRODUCTOS DE LA SEGUNDA PARTE.

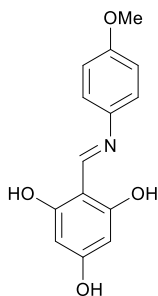
(m, 1H), 5.57 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 5.55 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 4.78 (t,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 3.77 (dddq,  $J = 16.2, 9.1, 6.2, 3.0$  Hz, 1H), 3.65 – 3.48 (m, 1H),  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 125 MHz)  $\delta$  (ppm) 185.92, 182.45, 179.35, 177.90, 164.17, 164.10, 159.90, 159.82, 159.67, 159.54, 157.99, 157.85, 155.14, 155.07, 142.57, 142.54, 130.37, 129.45, 128.22, 128.20, 127.40, 127.37, 126.03, 117.57, 106.69, 106.30, 102.61, 102.56, 99.41, 99.27, 98.32, 94.35, 94.33, 71.30, 71.28, 56.98, 56.95. LC-MS  $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{NO}_6$   $[\text{M}+\text{H}]^+$   $m/z$  calculado: 392.1129, encontrado: 392.1121.

#### (E y Z)-2-([(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil]amino)metilen)-6,8-dihidroxi-1H-xanteno-1,3(2H)-diona (2.58).



A una disolución de 2,4,6-trihidroxibenzaldehído (3,0 mmol en 2,0 ml de etanol absoluto), se añadieron lentamente 1,5 mmol de (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanamina. Después de agitar durante 24 h a temperatura ambiente, se formó un sólido que se filtró, se lavó con etanol frío y se secó a presión reducida. (Rendimiento 59%, polvo rojo que descompone sin fundir). FT-IR (KBr,  $\nu_{\text{max}}$  / $\text{cm}^{-1}$ ): 3080, 2984, 2931, 2575, 1639, 1617, 1586, 1523, 1498, 1474, 1445, 1371, 1310, 1265, 1197, 1177, 1159, 1077, 1046, 905, 830, 716, 644, 612, 531, 479, 457.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  (ppm) 11.48 (dt,  $J = 14.9, 6.8$  Hz, 1H), 11.43 (dt,  $J = 13.8, 7.0$  Hz, 1H), 10.76 (bs, 4H), 8.27 (d,  $J = 14.1$  Hz, 1H), 8.26 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H), 8.17 (t,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 8.16 (t,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 6.17 (d,  $J = 1.1$  Hz, 2H), 6.17 (d,  $J = 0.9$  Hz, 1H), 5.56 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 5.54 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 4.32 – 4.37 (m, 2H), 4.04 – 4.00 (m, 2H), 3.77 – 3.54 (m, 8H), 1.36 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.27 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 125 MHz)  $\delta$  (ppm) 185.8, 182.2, 179.4, 177.8, 164.2, 164.1, 159.9 (2C), 159.7, 159.6, 158.0, 157.8, 155.0 (2C), 130.3, 129.4, 117.3 (2C), 108.8 (2C), 106.8, 106.4, 102.5 (2C), 99.3, 99.1, 98.3, 98.2, 94.2 (2C), 73.9 (2C), 65.4 (2C), 51.4, 51.3, 26.3 (2C), 25.0, 24.0. LC-MS  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_7$   $[\text{M}+\text{H}]^+$   $m/z$  calculado: 386.1234, encontrado: 386.11247;  $[\text{M}_2+\text{H}]^+$   $m/z$  calculado: 771.2401, encontrado: 771.2415.

#### (E y Z)-2-[(4-metoxifenil)imino]metil}benceno-1,3,5-triol (2.114).





### 3.4 SÍNTESIS DE PRODUCTOS DE LA SEGUNDA PARTE.

A una disolución de 2,4,6-trihidroxibenzaldehído (3,0 mmol en 2,0 mL de etanol absoluto), se añadieron lentamente 3,0 mmol de p-anisidina. Después de agitar durante 24 h a temperatura ambiente, se formó un sólido que se filtró, se lavó con etanol frío y se secó a presión reducida. (Rendimiento 91%, sólido amarillo que descompone sin fundir). **FT-IR (KBr,  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ):** 3404, 2544, 1618, 1569, 1511, 1467, 1398, 1336, 1291, 1251, 1201, 1174, 1153, 1078, 1029, 1003, 924, 892, 812, 748, 666, 621, 575, 505, 481, 453, 431.  **$^1\text{H}$  NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz)  $\delta$  (ppm)** 12.24 (bs, 2H), 8.90 (s, 1H), 7.28 – 7.24 (m, 2H), 6.99 – 6.95 (m, 2H), 5.82 (s, 2H), 3.77 (s, 3H).  **$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 125 MHz)  $\delta$  (ppm)** 163.3, 157.6, 155.8, 141.3, 121.7, 114.6, 101.4, 94.0, 55.2. **LC-MS** C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> m/z calculado: 260.0917, encontrado: 260.0911.

### 3.5 BIBLIOGRAFÍA.

- <sup>1</sup> R. E. Ardrey (2003). *Liquid chromatography-mass spectrometry: an introduction*. John Wiley & Sons.
- <sup>2</sup> H. Friebolin, J. K. Becconsall (2005). *Basic one-and two-dimensional NMR spectroscopy*. Wiley-vch.
- <sup>3</sup> J. B. Foresman, Æ. Frisch. (1996). *Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods*. Ed Gaussian Inc.
- <sup>4</sup> <https://gaussian.com/>
- <sup>5</sup> A. V. Marenich, C. J. Cramer, D. G. Truhlar. *Universal solvation model based on solute electron density and a continuum model of the solvent defined by the bulk dielectric constant and atomic surface tensions*. *J. Phys. Chem*, 2009, **113** (18), 6378-96.
- <sup>6</sup> a) R. G. Parr, W. Yang, *Density-functional theory of atoms and molecules*; Oxford Univ. Press: Oxford, **1989**; b) J.K. Abanowski, J. W. Andzelm, Eds. *Density Functional Methods in Chemistry*; Springer-Verlag: New York, **1991**; c) J. Andzelm, E. Wimmer, *J. Chem. Phys.*, **1992**, *96*, 1280-1303; d) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, **1992**, *96*, 2155-60; e) P. M. W. Gill, B. G. Johnson, J. A. Pople, M. Frisch, *J. Chem. Phys. Lett.*, **1992**, *197*, 499-505; f) G. E. Scuseria, *J. Chem. Phys.*, **1992**, *97*, 7528-7530; g) C. Sosa, C. Lee, *J. Chem. Phys.*, **1993**, *98*, 8004-8011; h) P. J. Stephens, F. J. Devlin, M. J. Frisch, C. F. Chabalowski, *J. Phys. Chem.*, **1994**, *98*, 11623-11627.
- <sup>7</sup> Gaussian 09, Revision A.1, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery Jr, J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W.

### 3.4 SÍNTESIS DE PRODUCTOS DE LA SEGUNDA PARTE.

Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2009**.

<sup>8</sup> Y. Zhao, D. G. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.*, **2008**, 215-241.

<sup>9</sup> a) A. D. McLean, G. S. Chandler, *J. Chem. Phys.*, **1980**, 72, 5639-5648. b) K. Raghavachari, J. S. Binkley, R. Seeger, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.*, **1980**, 72, 650-654.

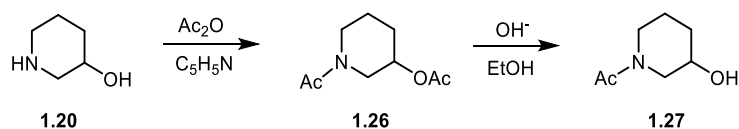
<sup>10</sup> A. V. Marenich, C. J. Cramer, D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. B*, **2009**, 113, 6378-6396.

## **4. CONCLUSIONES**

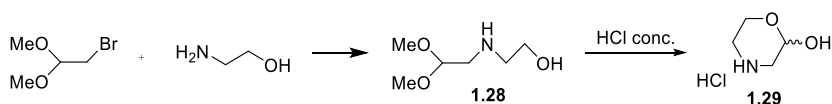


## Primera Parte

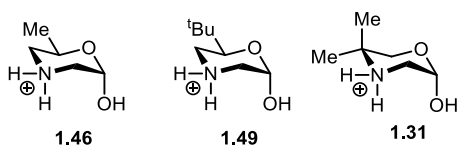
1ª) Para realizar un estudio de los efectos electrónicos, estéricos y estereoelectrónicos en algunos heterociclos saturados de seis miembros hemos preparado diversos derivados. En el caso del piperidin-3-ol, por acetilación convencional hemos obtenido la *N*-acetil-3-acetoxipiperidina (**1.26**) y, por desacetilación controlada el *N*-acetilpiperidin-3-ol (**1.27**).



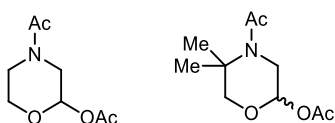
2ª) Siguiendo un método descrito con anterioridad, hemos preparado el morfolin-2-ol por hidrólisis del intermedio (**1.28**) formado en la reacción de *N*-alquilación de la etanolamina con 2-bromo-1,1-dimetoxietano.



3ª) Aplicando el mismo procedimiento a las aminas correspondientes, hemos obtenido los derivados 6-metil, 6-*tert*-butil y 5,5-dimetil del morfolin-2-ol (**1.46**, **1.49** y **1.31**, respectivamente).



4ª) Por acetilación del morfolin-2-ol obtuvimos la *N*-acetil-2-acetoximorfolina y la acetilación del 5,5-dimetilmorfolin-2-ol condujo a la *N*-acetil-2-acetoxi-5,5-dimetilmorfolina.

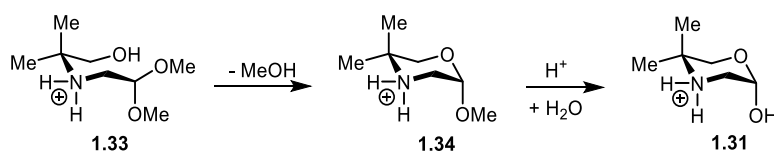


5ª) En la síntesis del 5,5-dimetilmorfolin-2-ol se aisló también la 5,5-dimetil-2-metoximorfolina (**1.34**), que por acetilación produjo la *N*-acetil-5,5-dimetil-2-metoximorfolina (**1.37**).



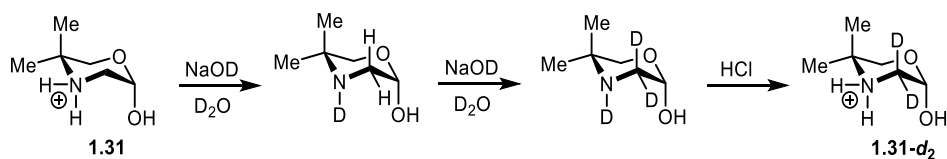
6ª) Debido al aislamiento de la 5,5,-dimetil-2-metoximorfolina, se llevó a cabo un detenido estudio de la reacción de hidrólisis que conduce al 5,5-dimetilmorfolin-2-ol, siguiéndola por <sup>1</sup>H RMN. La reacción transcurre con la formación inicial, prácticamente instantánea, de la 2-

metoximorfolina, que posteriormente y con más lentitud se hidroliza hasta el 5,5-dimetilmorfolin-2-ol. Resultados similares se alcanzaron al estudiar la reacción de formación de los otros derivados del morfolin-2-ol.

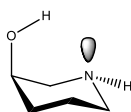


7ª) Como consecuencia de los resultados descritos en la conclusión anterior, controlando las condiciones de hidrólisis se puso a punto una síntesis para preparar la 5,5-dimetil-2-metoximorfolina, que se obtuvo con un rendimiento del 41%.

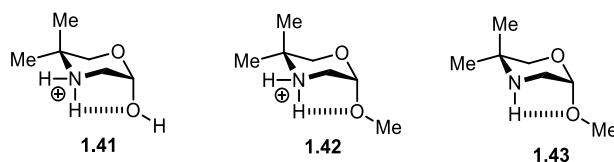
8ª) Cuando el 5,5-dimetilmorfolin-2-ol se dejó estar en una disolución de NaOD en D<sub>2</sub>O, se observó la desaparición de los protones en C-3 en el espectro de <sup>1</sup>H RMN, por intercambio con deuterio. Lo que permitió poder preparar el producto deuterado (**1.31-d<sub>2</sub>**) con un rendimiento del 53%.



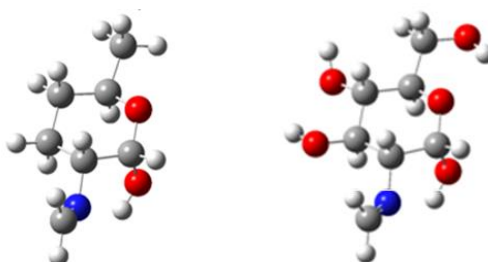
9ª) Hemos llevado a cabo un estudio de los equilibrios conformacionales y anoméricos de los derivados recogidos en las conclusiones anteriores y de otras estructuras derivadas de 2-aminoazúcares utilizando cálculos DFT a nivel B3LYP/6-311G++(d,p) y M06-2X/6-311G++(d,p). En el caso del piperidin-3-ol muestran que el conformero con el hidroxilo axial, formando un puente de hidrógeno con el átomo de nitrógeno suele ser el más favorecido en fase gaseosa, pero en disolventes polares la disposición ecuatorial alcanza la misma estabilidad.



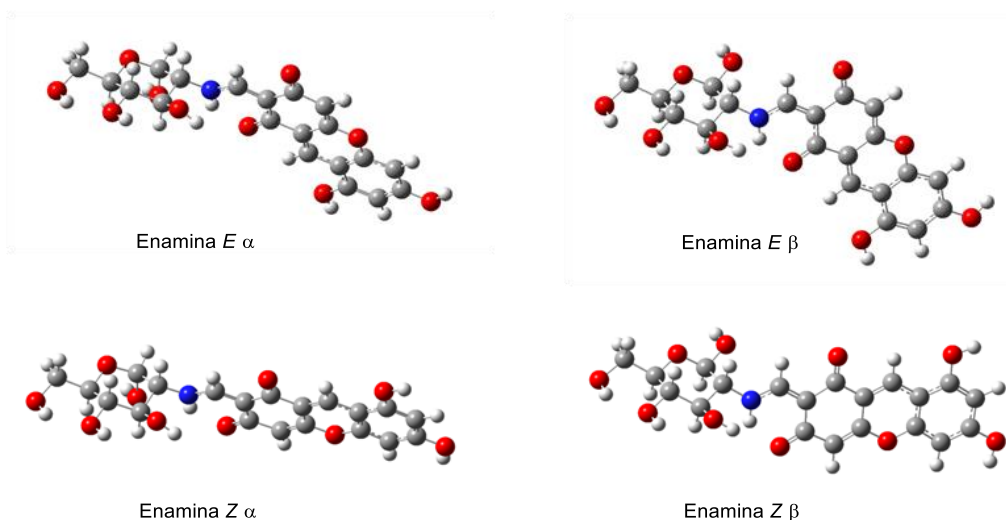
10ª) Los resultados experimentales y los cálculos teóricos en los derivados del morfolin-2-ol muestran que tanto en el caso de los clorhidratos como en las bases libres, las estructuras con el hidroxilo axial (anómero α) están favorecidas, lo que apunta a la existencia de una interacción electrostática y posiblemente de un puente de hidrógeno débil entre el NH axial y el oxígeno del hidroxilo.



11<sup>a</sup>) En las iminas derivadas de 2-amino-2-desoxiazúcares el estudio teórico permite concluir que el anómero más estable es el ecuatorial (anómero  $\beta$ ). El motivo está en la ausencia del efecto exoanomérico en el anómero  $\alpha$ , como consecuencia del enlace de hidrógeno que se establece entre el nitrógeno imínico y el hidroxilo anomérico axial. Los resultados experimentales encontrados en las disoluciones en DMSO- $d_6$  de las iminas derivadas de benzaldehídos diversamente sustituidos son completamente coincidentes con las deducciones teóricas.

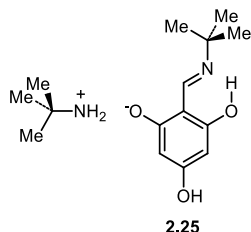


12<sup>a</sup>) En cambio, en los cálculos de las enaminas derivadas de 2-amino-2-desoxiazúcares se concluye que el anómero más estable es el axial (anómero  $\alpha$ ). Ahora los pares de electrones del nitrógeno no se pueden implicar en la formación del puente de hidrógeno y los estabilizantes efectos anomérico y exoanomérico pueden actuar haciendo que sea el anómero  $\alpha$  el más estable. Este comportamiento es el que hemos encontrado experimentalmente en los enaminoxantenoderivados de la D-glucosamina en disolución en DMSO- $d_6$ .

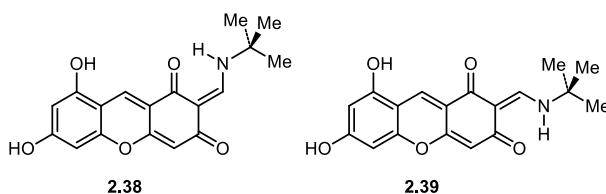


## Segunda Parte

1ª) La reacción del 2,4,6-trihidroxi-benzaldehído (THB) con un exceso de *tert*-butilamina conduce a la formación de la sal de amonio de la correspondiente base de Schiff.



2ª) Cuando la reacción anterior se realiza con cantidades de amina que no exceden la estequiométrica se forma una pareja de diastereoisómeros *Z/E* de la 2-[(*tert*-butilamino)metilen]-6,8-dihidroxi-1*H*-xanten-1,3(2*H*)-diona (**2.38** y **2.39**), en proporciones casi idénticas (57:43).



3ª) Los cálculos teóricos DFT a nivel B3LYP/6-311G++(d,p) y M06-2X/6-311G++(d,p) han demostrado la viabilidad energética del mecanismo propuesto; la reacción es exotérmica en ~30 kcal/mol.

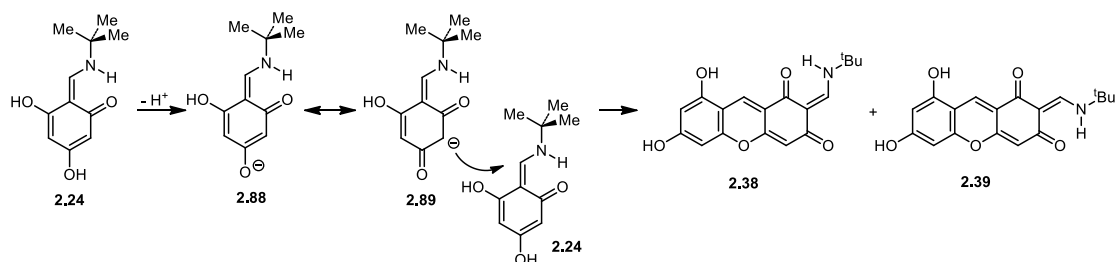
4ª) Que se trata de isómeros *Z/E* se deduce de los datos espectroscópicos casi coincidentes y de los datos extraídos de experimentos de RMN dinámica. Al subir la temperatura las señales de ambos compuestos en el espectro de protones colapsan a un único grupo de señales y lo mismo ocurre con las señales observadas en el espectro de carbono-13. Esto implica que son una pareja de compuestos interconvertibles.

5ª) Los experimentos de RMN dinámica permitieron determinar que la barrera a la interconversión de los isómeros *Z/E* es de ~18,4 kcal/mol. Los valores de la barrera calculada a través de los cálculos teóricos está en ese orden de magnitud.

6ª) La reacción de formación de estos derivados xanténicos transcurre con la formación inicial de la base de Schiff, que adopta una estructura de imina. Su ionización en el medio básico en



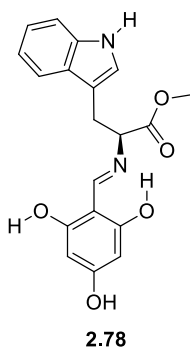
el que se encuentra y su adición a otra molécula de enamina conduce, mediante ciclación y deshidratación, a la formación del núcleo de xanteno.



7ª) La reacción es totalmente general con aminas alifáticas primarias, pero con aminas aromáticas se detiene en la formación de la base de Schiff. El mecanismo propuesto implica la adopción de una estructura de enamina de la base de Schiff inicial; eso significa que si no se puede adoptar esta disposición la reacción no tendrá lugar o será más difícil de llevarse a cabo. Nuestros estudios indican que las bases de Schiff de aminas aromáticas adoptan siempre una estructura de imina.

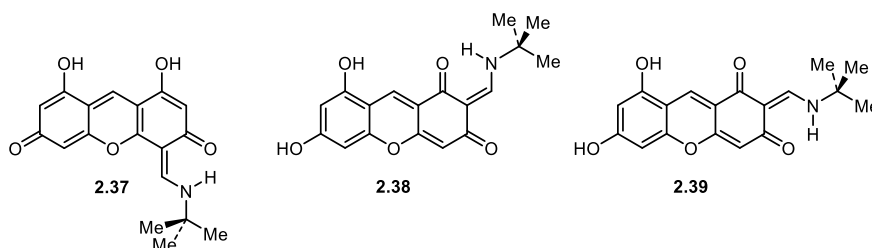
8ª) Como la reacción transcurre en medio básico ( $pK_a \sim 8-10$ , para aminas alifáticas) es compatible con la presencia de otras funciones químicas estables en esas condiciones. Así, reaccionan con aminoalcoholes sencillos o con aminopolialcoholes (por ejemplo,  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ -ciclodextrinas); con aminoéteres (como los éteres corona); con hemiacetales (como la D-glucosamina) y con acetales. De esta forma se han preparado más de 35 derivados del xanteno.

9ª) Hasta la fecha no hemos encontrado las condiciones apropiadas para que reaccionen los aminoácidos. El motivo parece radicar en la existencia del grupo carboxílico, que puede inhibir la formación del carbanión necesario para la condensación; ya que las bases libres de los ésteres de los aminoácidos reaccionan sin ningún problema. A excepción del éster metílico del triptófano, cuya reacción se detiene en la formación de la base de Schiff.



10<sup>a</sup>) Todos los nuevos derivados del xanteno que hemos preparado poseen estructura de enamina, como lo demuestran los datos espectroscópicos de RMN, y presentan un fuerte enlace de hidrógeno intramolecular, cuya fortaleza se ha calculado en unas 9-10 kcal·mol<sup>-1</sup>.

11<sup>a</sup>) Se ha realizado un exhaustivo estudio teórico de todos los posibles isómeros, tautómeros y rotámeros de **2.37**, **2.38** y **2.39**, lo que ha permitido confirmar a los estereoisómeros *Z/E* de la 2-[(*tert*-butilamino)metileno]-6,8-dihidroxi-1*H*-xanten-1,3(2*H*)-diona (**2.38** y **2.39**) como los productos principales en la reacción de condensación de THB con *tert*-butilamina.



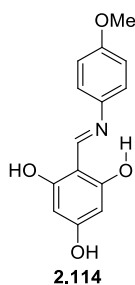
12<sup>a</sup>) Al cabo de 24 horas en disolución en DMSO-*d*<sub>6</sub>, se observa en los espectros de <sup>1</sup>H RMN la aparición de señales minoritarias, correspondientes a otras formas tautoméricas. En conjunto no suelen superar el 25%. De nuevo los cálculos teóricos han permitido proponer una posible estructura para estos tautómeros.

13<sup>a</sup>) En total acuerdo con los datos experimentales, los cálculos teóricos muestran que en disolución la estructura de enamina de los derivados xanténicos es más estable que la de imina.

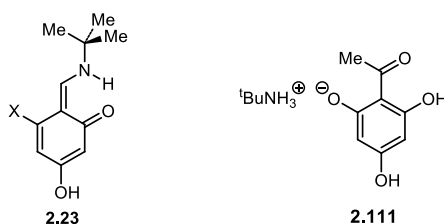
14<sup>a</sup>) El mecanismo de isomerización *Z/E* de los enaminoxantenos implica su previa tautomerización a estructuras de imina que se interconvierten por giro del enlace imínico con rotura del enlace por puente de hidrógeno intramolecular y posterior formación de este. La barrera a la rotación se ha estimado en ~ 12 kcal/mol.

15<sup>a</sup>) La energía de activación calculada para la interconversión imina → enamina es muy baja (< 4,5 kcal/mol) y la de enamina → imina es negativa (< 0 kcal/mol), lo que asegura una tautomerización muy rápida a temperatura ambiente.

16<sup>a</sup>) La limitación de THB de reaccionar sólo con aminas alifáticas ( $pK_a > 8$ ), no se debe a los menores valores del  $pK_a$  de las aminas aromáticas ( $pK_a < 6$ ), ya que la trifluoroetilamina ( $pK_a$  4,7) sí produce el correspondiente xanteno, sino a la posibilidad de que la base de Schiff inicialmente formada pueda tautomerizarse a la forma de enamina. Las aminas alifáticas pueden hacerlo, pero no las aromáticas. Por eso, la condensación de THB con 4-metoxianilina sólo condujo al aislamiento de la correspondiente imina.

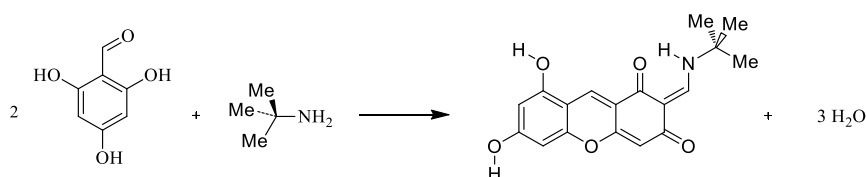


17<sup>a</sup>) Ni el 2,4-dihidroxibenzaldehído (DHB) ni la 2,4,6-trihidroxiacetofenona (THA) producen xantenos con *tert*-butilamina. La primera forma una imina (**2.23**), mientras que la segunda forma la sal amónica del aldehído (**2.111**). Estos resultados muestran otras dos limitaciones de la reacción, de tipo electrónico en el primer caso y probablemente de tipo estérico en el segundo.



18<sup>a</sup>) Todos los derivados xanténicos obtenidos poseen fuertes colores, que van desde un rojo anaranjado hasta un rojo oscuro, casi negro, y son fluorescentes; lo que unido a la facilidad de su formación los hace derivados apropiados como marcadores moleculares.

19<sup>a</sup>) Esta reacción cumple todos los requisitos deseados por la denominada Química Verde (Green Chemistry). La reacción transcurre lentamente a temperatura ambiente (dura de horas a varios días, según la amina), en disolventes polares hidroxilados (etanol, metanol, agua o mezclas hidroalcohólicas). Los rendimientos son de moderados a elevados y el aislamiento es generalmente por filtración. Y el único subproducto formado en la reacción es agua.



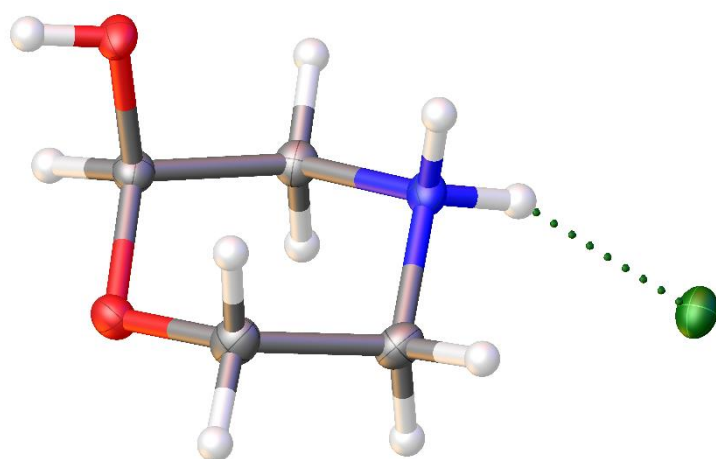


**APÉNDICE:  
DATOS DE DIFRACCIÓN DE  
RAYOS X**



Submitted by: **Pedro Cintas**Solved by: **Mark Edward Light**Sample ID: **JMX01**

## Crystal Data and Experimental



**Figure 1:** Thermal ellipsoids drawn at the 50% probability level.

**Experimental.** Single clear colourless prism-shaped crystals of (2016acc0007\_K1\_100K) were recrystallised from --- by slow evaporation. A suitable crystal (0.20×0.08×0.04) mm<sup>3</sup> was selected and mounted on a MITIGEN holder with silicon oil on a Rigaku AFC12 FRE-HF diffractometer. The crystal was kept at  $T = 100(2)$  K during data collection. Using **Olex2** (Dolomanov et al., 2009), the structure was solved with the **ShelXT** (Sheldrick, 2015) structure solution program, using the Intrinsic Phasing solution method. The model was refined with version 2014/7 of **ShelXL** (Sheldrick, 2015) using Least Squares minimisation.

**Crystal Data.** C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>ClNO<sub>2</sub>,  $M_r = 139.58$ , triclinic, P-1 (No. 2),  $a = 5.4587(4)$  Å,  $b = 6.4107(5)$  Å,  $c = 9.3521(7)$  Å,  $\alpha = 72.230(7)^\circ$ ,  $\beta = 76.652(6)^\circ$ ,  $\gamma = 85.771(6)^\circ$ ,  $V = 303.23(4)$  Å<sup>3</sup>,  $T = 100(2)$  K,  $Z = 2$ ,  $Z' = 1$ ,  $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.537$ , 5536 reflections measured, 1557 unique ( $R_{int} = 0.0185$ ) which were used in all calculations. The final  $wR_2$  was 0.0773 (all data) and  $R_1$  was 0.0269 ( $I > 2(I)$ ).

Compound	2016acc0007_K_100 K
Formula	C <sub>4</sub> H <sub>10</sub> ClNO <sub>2</sub>
$D_{calc.}/\text{g cm}^{-3}$	1.529
$\mu/\text{mm}^{-1}$	0.537
Formula Weight	139.58
Colour	clear colourless
Shape	prism
Size/mm <sup>3</sup>	0.20×0.08×0.04
$T/\text{K}$	100(2)
Crystal System	triclinic
Space Group	P-1
$a/\text{Å}$	5.4587(4)
$b/\text{Å}$	6.4107(5)
$c/\text{Å}$	9.3521(7)
$\alpha/^\circ$	72.230(7)
$\beta/^\circ$	76.652(6)
$\gamma/^\circ$	85.771(6)
$V/\text{Å}^3$	303.23(4)
$Z$	2
$Z'$	1
Wavelength/Å	0.71073
Radiation type	MoK $\alpha$
$\theta_{min}/^\circ$	3.337
$\theta_{max}/^\circ$	28.695
Measured Refl.	5536
Independent Refl.	1557
Reflections Used	1488
$R_{int}$	0.0185
Parameters	85
Restraints	0
Largest Peak	0.487
Deepest Hole	-0.191
GooF	1.091
$wR_2$ (all data)	0.0773
$wR_2$	0.0759
$R_1$ (all data)	0.0282
$R_1$	0.0269

## Structure Quality Indicators

<b>Reflections:</b>	d min (Mo)	0.74	I/ $\sigma$	60.8	R <sub>int</sub>	1.85%	complete at 2 $\theta$ =62°	100%
<b>Refinement:</b>	Shift	0.000	Max Peak	0.5	Min Peak	-0.2	Goof	1.091

A clear colourless prism-shaped crystal with dimensions 0.20×0.08×0.04 was mounted on a MITIGEN holder with silicon oil. Data were collected using a Rigaku AFC12 FRE-HF diffractometer equipped with an Oxford Cryosystems low-temperature apparatus operating at  $T = 100(2)$  K.

Data were measured using profile data from  $\omega$ -scans of 1.0° per frame for 8.0 s using MoK $\alpha$  radiation (Rotating Anode, 45.0 kV, 55.0 mA). The total number of runs and images was based on the strategy calculation from the program **CrystalClear** (Rigaku). The actually achieved resolution was  $\Theta = 28.695$ .

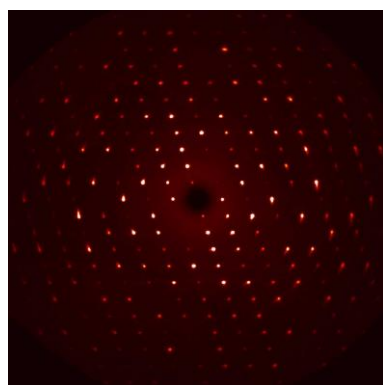
Cell parameters were retrieved using the **CrysAlisPro** (Rigaku, V1.171.38.41, 2015) software and refined using **CrysAlisPro** (Rigaku, V1.171.38.41, 2015) on 4236 reflections, 77 of the observed reflections.

Data reduction was performed using the **CrysAlisPro** (Rigaku, V1.171.38.41, 2015) software, which corrects for Lorentz polarisation. The final completeness is 99.50 out to 28.695 in  $\Theta$ . The absorption coefficient  $\mu$  of this material is 0.537 at this wavelength ( $\lambda = 0.71073$ ) and the minimum and maximum transmissions are 0.81492 and 1.00000.

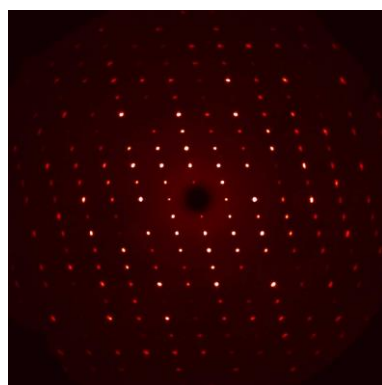
The structure was solved in the space group P-1 (# 2) by Intrinsic Phasing using the **ShelXT** (Sheldrick, 2015) structure solution program and refined by Least Squares using version 2014/7 of **ShelXL** (Sheldrick, 2015). All non-hydrogen atoms were refined anisotropically. Hydrogen atom positions were calculated geometrically and refined using the riding model, except the -NH and -OH, which were freely refined.

There is a single molecule in the asymmetric unit, which is represented by the reported sum formula. In other words: Z is 2 and Z' is 1.

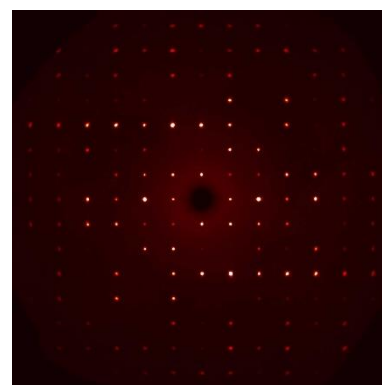
### Generated precession images



0kl



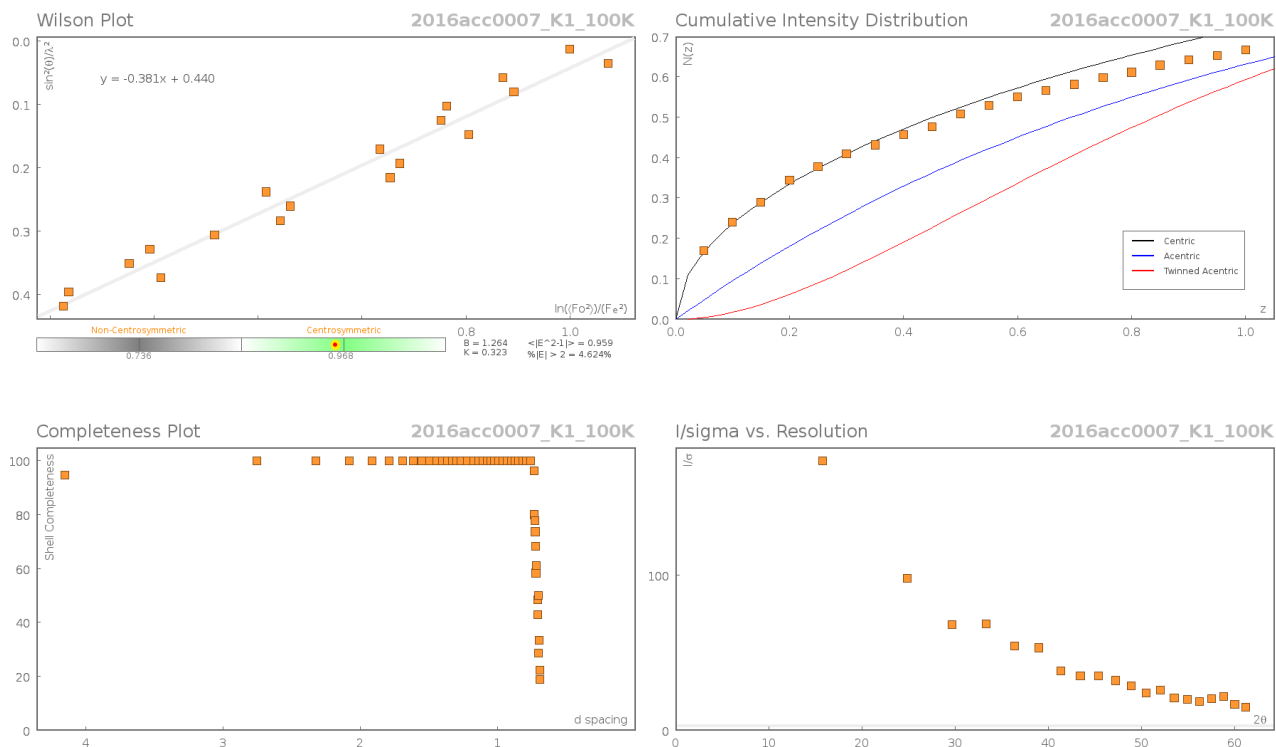
h0l



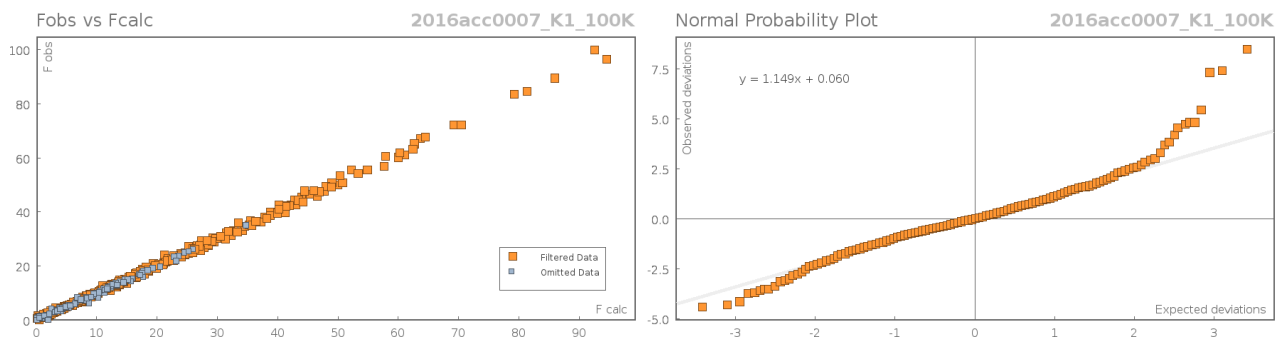
hk0



## Data Plots: Diffraction Data



## Data Plots: Refinement and Data



## Reflection Statistics

Total reflections (after filtering)	5562	Unique reflections	1557
Completeness	0.997	Mean $I/\sigma$	60.76
$hkl_{max}$ collected	(7, 8, 13)	$hkl_{min}$ collected	(-7, -9, -13)
$hkl_{max}$ used	(7, 8, 12)	$hkl_{min}$ used	(-7, -8, 0)
Lim $d_{max}$ collected	7.0	Lim $d_{min}$ collected	0.74
$d_{max}$ used	6.1	$d_{min}$ used	0.74
Friedel pairs	1609	Friedel pairs merged	1
Inconsistent equivalents	28	$R_{int}$	0.0185
$R_{sigma}$	0.0116	Intensity transformed	0
Omitted reflections	0	Omitted by user (OMIT hkl)	26
Multiplicity	(1636, 1216, 299, 146, 50, 16, 3, 1)	Maximum multiplicity	13
Removed systematic absences	0	Filtered off (Shel/OMIT)	362

**Table 1:** Fractional Atomic Coordinates ( $\times 10^4$ ) and Equivalent Isotropic Displacement Parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for **2016acc0007\_K1\_100K**.  $U_{eq}$  is defined as 1/3 of the trace of the orthogonalised  $U_{ij}$ .

Atom	x	y	z	$U_{eq}$
O1	5539.3(13)	6687.5(12)	1311.4(8)	15.14(17)
O2	2574.0(14)	6058.3(12)	3626.7(8)	16.59(17)
N1	2299.8(16)	2865.4(14)	2152.6(10)	13.80(18)
C1	2980.8(18)	6685.5(16)	2009.3(11)	13.9(2)
C2	3331(2)	3859.7(17)	4254.8(12)	18.0(2)
C3	1903(2)	2285.5(17)	3852.2(12)	17.0(2)
C4	1635.3(18)	5185.5(16)	1482.9(11)	14.1(2)
Cl1	-2359.6(4)	543.6(3)	1999.2(3)	15.57(11)

**Table 2:** Anisotropic Displacement Parameters ( $\times 10^4$ ) **2016acc0007\_K1\_100K**. The anisotropic displacement factor exponent takes the form:  $-2\pi^2[h^2a^{*2} \times U_{11} + \dots + 2hka^* \times b^* \times U_{12}]$

Atom	$U_{11}$	$U_{22}$	$U_{33}$	$U_{23}$	$U_{13}$	$U_{12}$
O1	10.9(3)	14.7(3)	20.3(4)	-7.3(3)	-1.0(3)	-1.9(3)
O2	17.8(4)	17.6(4)	15.5(4)	-7.2(3)	-2.6(3)	-0.5(3)
N1	10.7(4)	13.7(4)	17.8(4)	-5.9(3)	-2.9(3)	-0.9(3)
C1	11.5(4)	13.6(4)	16.6(5)	-5.3(4)	-2.2(3)	0.5(3)
C2	18.8(5)	19.3(5)	15.9(5)	-3.3(4)	-5.9(4)	-2.5(4)
C3	15.9(5)	16.5(5)	16.6(5)	-1.7(4)	-3.4(4)	-2.4(4)
C4	11.9(4)	14.4(4)	16.7(4)	-4.3(4)	-5.1(3)	1.0(3)
Cl1	11.89(15)	13.68(15)	21.89(16)	-4.95(10)	-5.59(10)	-0.06(9)

**Table 3:** Bond Lengths in  $\text{\AA}$  for **2016acc0007\_K1\_100K**.

Atom	Atom	Length/ $\text{\AA}$	Atom	Atom	Length/ $\text{\AA}$
O1	C1	1.3983(12)	N1	C4	1.4808(12)
O2	C1	1.4092(12)	C1	C4	1.5055(14)
O2	C2	1.4223(13)	C2	C3	1.5004(14)
N1	C3	1.4845(13)			

**Table 4:** Bond Angles in  $^\circ$  for **2016acc0007\_K1\_100K**.

Atom	Atom	Atom	Angle/ $^\circ$	Atom	Atom	Atom	Angle/ $^\circ$
C1	O2	C2	112.46(8)	O2	C1	C4	111.34(8)
C4	N1	C3	111.14(8)	O2	C2	C3	111.12(8)
O1	C1	O2	111.98(8)	N1	C3	C2	109.16(8)
O1	C1	C4	108.31(8)	N1	C4	C1	111.10(8)

**Table 5:** Torsion Angles in  $^\circ$  for **2016acc0007\_K1\_100K**.

Atom	Atom	Atom	Atom	Angle/ $^\circ$
O1	C1	C4	N1	70.22(10)
O2	C1	C4	N1	-53.33(11)
O2	C2	C3	N1	57.46(11)
C1	O2	C2	C3	-59.88(11)
C2	O2	C1	O1	-64.30(10)
C2	O2	C1	C4	57.13(10)
C3	N1	C4	C1	52.78(11)
C4	N1	C3	C2	-54.46(11)

**Table 6:** Hydrogen Fractional Atomic Coordinates ( $\times 10^4$ ) and Equivalent Isotropic Displacement Parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for **2016acc0007\_K1\_100K**.  $U_{eq}$  is defined as 1/3 of the trace of the orthogonalised  $U_{ij}$ .

Atom	x	y	z	$U_{eq}$
H1C	2306	8203	1650	17
H2B	3031	3505	5388	22
H2A	5157	3704	3852	22
H3A	2500	772	4267	20
H3B	86	2358	4314	20
H4A	-206	5385	1795	17
H4B	2096	5573	346	17
H1A	1360(30)	2010(20)	1939(18)	23(3)
H1	6090(30)	7660(30)	1433(18)	25(4)
H1B	3860(30)	2540(30)	1774(18)	26(4)

**Table 7:** Hydrogen Bond information for **2016acc0007\_K1\_100K**.

D	H	A	d(D-H)/\AA	d(H-A)/\AA	d(D-A)/\AA	D-H-A/deg
C3	H3B	O2 <sup>1</sup>	0.99	2.56	3.3382(13)	135.9
C4	H4A	O1 <sup>2</sup>	0.99	2.50	3.4214(12)	154.2
C4	H4B	O1 <sup>3</sup>	0.99	2.52	3.2297(12)	128.6
N1	H1A	Cl1	0.869(16)	2.284(16)	3.0922(9)	154.8(13)
O1	H1	Cl1 <sup>4</sup>	0.760(17)	2.335(18)	3.0935(8)	175.8(16)
N1	H1B	Cl1 <sup>5</sup>	0.878(17)	2.366(17)	3.1673(9)	151.9(14)

-----  
<sup>1</sup>-X,1-Y,1-Z; <sup>2</sup>-1+X,+Y,+Z; <sup>3</sup>1-X,1-Y,-Z; <sup>4</sup>1+X,1+Y,+Z; <sup>5</sup>1+X,+Y,+Z

## Citations

CrysAlisPro Software System, Rigaku Oxford Diffraction, (2015).

CrystalClear, Rigaku, ? (?).

O.V. Dolomanov and L.J. Bourhis and R.J. Gildea and J.A.K. Howard and H. Puschmann, Olex2: A complete structure solution, refinement and analysis program, *J. Appl. Cryst.*, (2009), **42**, 339-341.

Sheldrick, G.M., Crystal structure refinement with ShelXL, *Acta Cryst.*, (2015), **C27**, 3-8.

Sheldrick, G.M., ShelXT-Integrated space-group and crystal-structure determination, *Acta Cryst.*, (2015), **A71**, 3-8.

```

#=====
# PLATON/CHECK-(251013) versus check.def version of 211013 for Entry: 2016acc0
# Data: 2016acc0007_K1_100K.cif - Type: CIF Bond Precision C-C = 0.0015 A
# Refl: 2016acc0007_K1_100K.fcf - Type: LIST4 Temp = 100 K
#
# X-Ray Nref/Npar = 18.3
# Cell 5.4587(4) 6.4107(5) 9.3521(7) 72.230(7) 76.652(6) 85.771(6)
# Wavelength 0.71073 Volume Reported 303.23(4) Calculated 303.23(4)
# SpaceGroup from Symmetry P -1 Hall: -P 1
# Reported P -1 -P 1
# MoietyFormula C4 H10 N O2, Cl
# Reported C4 H10 N O2, Cl
# SumFormula C4 H10 Cl N O2
# Reported C4 H10 Cl N O2
# Mr = 139.58[Calc], 139.58[Rep]
# Dx,gcm-3 = 1.529[Calc], 1.529[Rep]
# Z = 2[Calc], 2[Rep]
# Mu (mm-1) = 0.537[Calc], 0.537[Rep]
# F000 = 148.0[Calc], 148.0[Rep] or F000' = 148.36[Calc]
# Reported T Limits: Tmin=0.815 Tmax=1.000 AbsCorr=MULTI-SCAN
# Calculated T Limits: Tmin=0.950 Tmin'=0.898 Tmax=0.979
# Reported Hmax= 7, Kmax= 8, Lmax= 12, Nref= 1557, Th(max)= 28.695
# Obs in FCF Hmax= 7, Kmax= 8, Lmax= 12, Nref= 1557[ 1557], Th(max)= 28.695
# Calculated Hmax= 7, Kmax= 8, Lmax= 12, Nref= 1562, Ratio = 0.997
# Reported Rho(min) = -0.19, Rho(max) = 0.49 e/Ang**3 (From CIF)
# Calculated Rho(min) = -0.19, Rho(max) = 0.48 e/Ang**3 (From CIF+FCF data)
# w=1/[sigma**2(Fo**2)+(0.0517P)**2+ 0.0583P], P=(Fo**2+2*Fc**2)/3
# R= 0.0269( 1486), wR2= 0.0773( 1557), S = 1.091 (From CIF+FCF data)
# R= 0.0269( 1486), wR2= 0.0773( 1557), S = 1.091 (From FCF data only)
# R= 0.0269( 1488), wR2= 0.0773( 1557), S = 1.091, Npar = 8
#=====
For Documentation: http://www.platonsoft.nl/CIF-VALIDATION.pdf
#=====

```

```

#=====
>>> The Following Improvement and Query ALERTS were generated - (Acta-Mode) <<<
#=====
Format: alert-number_ALERT_alert-type_alert-level text

```

```

094_ALERT_2_C Ratio of Maximum / Minimum Residual Density .... 2.55
911_ALERT_3_C Missing # FCF Refl Between THmin & STh/L= 0.600 5
913_ALERT_3_C Missing # of Very Strong Reflections in FCF .... 1
#=====
008_ALERT_5_G No _iucr_refine_reflections_details in the CIF Please Do !
484_ALERT_4_G Round D-H..A Angle Rep for C3 .. O2 to 136 Deg.
484_ALERT_4_G Round D-H..A Angle Rep for C4 .. O1 to 154 Deg.
484_ALERT_4_G Round D-H..A Angle Rep for C4 .. O1 to 129 Deg.
790_ALERT_4_G Centre of Gravity not Within Unit Cell: Resd. # 2
Cl
793_ALERT_4_G The Model has Chirality at Cl (Verify) R
910_ALERT_3_G Missing # of FCF Reflections Below Th(Min) ..... 1 Why ?
#=====

```

#### ALERT\_Level and ALERT\_Type Summary

```

=====
3 ALERT_Level_C = Check. Ensure it is Not caused by an Omission or Oversight
7 ALERT_Level_G = General Info/Check that it is not Something Unexpected

```

```

1 ALERT_Type_2 Indicator that the Structure Model may be Wrong or Deficient.
3 ALERT_Type_3 Indicator that the Structure Quality may be Low.
5 ALERT_Type_4 Improvement, Methodology, Query or Suggestion.
1 ALERT_Type_5 Informative Message, Check.
#=====

```

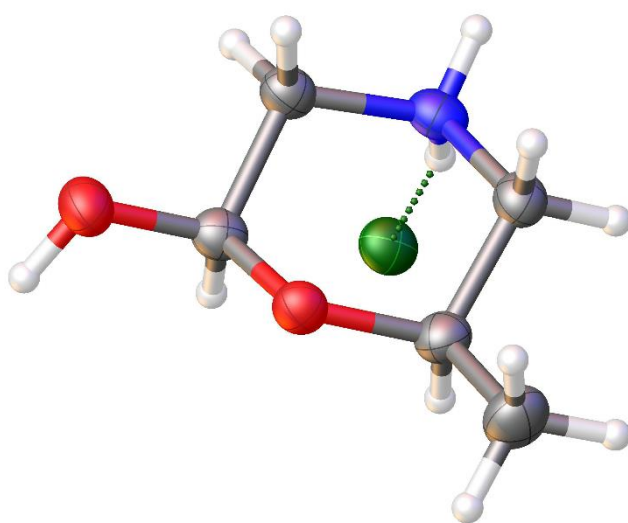
```

1 Missing Experimental Info Issue(s) (Out of 53 Tests) - 98 % Satisfied
0 Experimental Data Related Issue(s) (Out of 28 Tests) - 100 % Satisfied
1 Structural Model Related Issue(s) (Out of 116 Tests) - 99 % Satisfied
8 Unresolved or to be Checked Issue(s) (Out of 222 Tests) - 96 % Satisfied
#=====

```

Submitted by: **Juan Manuel Garrido Zoido**  
 Universidad de Extremadura  
 Solved by: **Mark Edward Light**  
 X-ray ID: **2018acc0003\_S3\_120K**

## Crystal Data and Experimental



**Figure 2:** Thermal ellipsoids drawn at the 50% probability level.

**Experimental.** Single clear colourless block-shaped crystals of (**JMX03**) were recrystallised from -- by slow evaporation. A suitable crystal (0.42×0.15×0.12) mm<sup>3</sup> was selected and mounted on a MITIGEN holder with silicon oil on a Rigaku R-AXIS Spider diffractometer. The crystal was kept at  $T = 120(2)$  K during data collection. Using **Olex2** (Dolomanov et al., 2009), the structure was solved with the **ShelXT** (Sheldrick, 2015) structure solution program, using the Intrinsic Phasing solution method. The model was refined with version 2018/3 of **ShelXL** (Sheldrick, 2015) using Least Squares minimisation.

**Crystal Data.** C<sub>5</sub>H<sub>12</sub>ClNO<sub>2</sub>,  $M_r = 153.61$ , monoclinic,  $P2_1/c$  (No. 14),  $a = 8.1201(2)$  Å,  $b = 10.7850(3)$  Å,  $c = 9.1100(2)$  Å,  $\beta = 98.645(7)^\circ$ ,  $\alpha = \gamma = 90^\circ$ ,  $V = 788.75(4)$  Å<sup>3</sup>,  $T = 120(2)$  K,  $Z = 4$ ,  $Z' = 1$ ,  $\mu(\text{CuK}\alpha) = 3.793$ , 8671 reflections measured, 1449 unique ( $R_{\text{int}} = 0.0480$ ) which were used in all calculations. The final  $wR_2$  was 0.1047 (all data) and  $R_1$

was 0.0354 ( $I > 2(I)$ ).

Compound	<b>JMX03</b>
CCDC	1842325
Formula	C <sub>5</sub> H <sub>12</sub> ClNO <sub>2</sub>
$D_{\text{calc.}} / \text{g cm}^{-3}$	1.294
$\mu / \text{mm}^{-1}$	3.793
Formula Weight	153.61
Colour	clear colourless
Shape	block
Size/mm <sup>3</sup>	0.42×0.15×0.12
$T/\text{K}$	120(2)
Crystal System	monoclinic
Space Group	$P2_1/c$
$a/\text{Å}$	8.1201(2)
$b/\text{Å}$	10.7850(3)
$c/\text{Å}$	9.1100(2)
$\alpha/^\circ$	90
$\beta/^\circ$	98.645(7)
$\gamma/^\circ$	90
$V/\text{Å}^3$	788.75(4)
$Z$	4
$Z'$	1
Wavelength/Å	1.54187
Radiation type	CuK $\alpha$
$\theta_{\text{min}}/^\circ$	5.511
$\theta_{\text{max}}/^\circ$	68.480
Measured Refl.	8671
Independent Refl.	1449
Reflections Used	1340
$R_{\text{int}}$	0.0480
Parameters	95
Restraints	0
Largest Peak	0.255
Deepest Hole	-0.277
Goof	1.121
$wR_2$ (all data)	0.1047
$wR_2$	0.1018
$R_1$ (all data)	0.0383
$R_1$	0.0354

## Structure Quality Indicators

<b>Reflections:</b>	d min (Cu) 0.83	$I/\sigma$ 31.2	Rint 4.80%	complete 100%
<b>Refinement:</b>	Shift 0.000	Max Peak 0.3	Min Peak -0.3	Goof 1.121

A clear colourless block-shaped crystal with dimensions  $0.42 \times 0.15 \times 0.12 \text{ mm}^3$  was mounted on a MITIGEN holder with silicon oil. X-ray diffraction data were collected using a Rigaku R-Axis Spider diffractometer equipped with an Oxford Cryosystems low-temperature device, operating at  $T = 120(2) \text{ K}$ .

Data were measured using profile data from oscillation  $\omega$ -scans of  $15^\circ$  per frame for 70 s using  $\text{CuK}\alpha$  radiation (sealed x-ray tube, 45.0 kV, 55.0 mA). The total number of runs and images was based on the strategy calculation from the program Rigaku (2004). RAPID-AUTO Ver. 3.1.1 Rigaku Corporation, Tokyo, Japan. The maximum resolution achieved was  $\theta = 68.480^\circ$ .

Cell parameters were retrieved using the Rigaku (2004). RAPID-AUTO Ver. 3.1.1 Rigaku Corporation, Tokyo, Japan software and refined using Rigaku (2004). RAPID-AUTO Ver. 3.1.1 Rigaku Corporation, Tokyo, Japan on 8671 reflections, 100 % of the observed reflections. Data reduction was performed using the Rigaku (2004). RAPID-AUTO Ver. 3.1.1 Rigaku Corporation, Tokyo, Japan software that corrects for Lorentz polarisation. The final completeness is 99.70 % out to  $68.480^\circ$  in  $\theta$ .

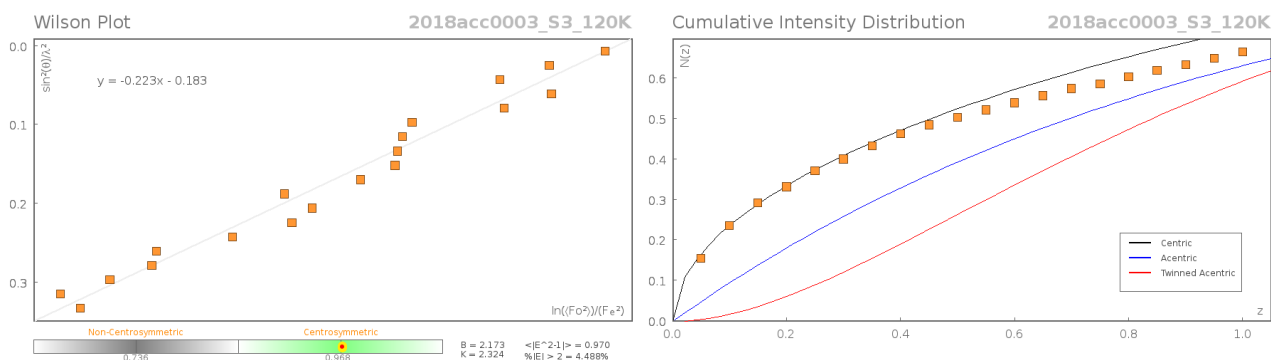
A multi-scan absorption correction was performed using Jacobson, R. (1998). REQAB. Private communication to the Rigaku Corporation, Tokyo, Japan The absorption coefficient  $\mu$  of this material is  $3.793 \text{ mm}^{-1}$  at this wavelength ( $\lambda = 1.54187 \text{ \AA}$ ) and the minimum and maximum transmissions are 0.2828 and 1.0000.

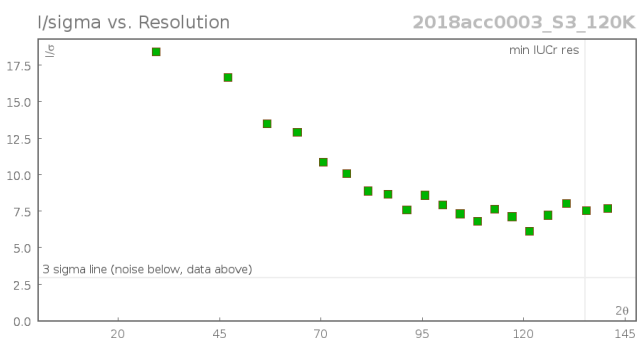
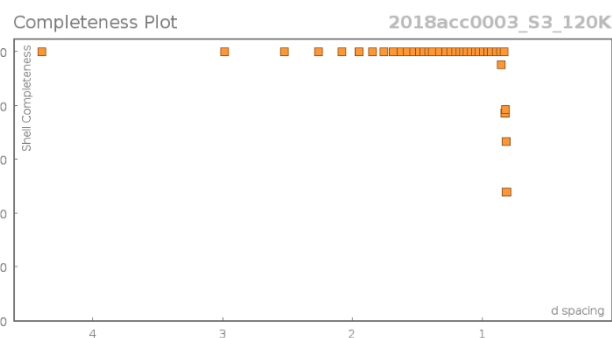
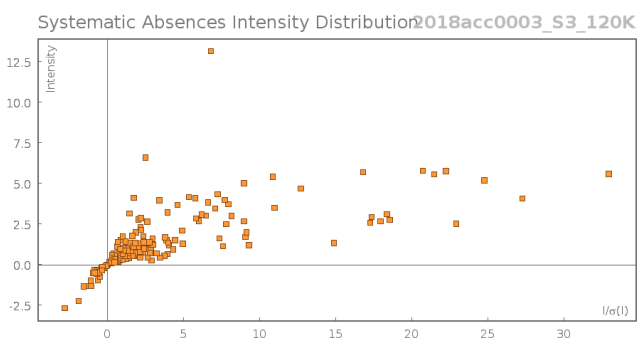
The structure was solved in the space group  $P2_1/c$  (# 14) by Intrinsic Phasing using the **ShelXT** (Sheldrick, 2015) structure solution program and refined by Least Squares using version 2018/3 of **ShelXL** (Sheldrick, 2015). All non-hydrogen atoms were refined anisotropically. Most hydrogen atom positions were calculated geometrically and refined using the riding model, but some hydrogen atoms were refined freely.

*\_exptl\_absorpt\_process\_details*: Jacobson, R. (1998). REQAB. Private communication to the Rigaku Corporation, Tokyo, Japan

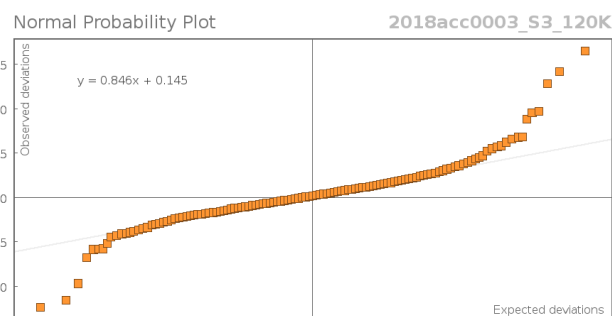
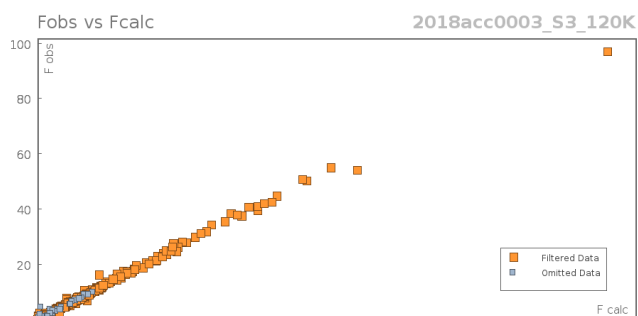
There is a single molecule in the asymmetric unit, which is represented by the reported sum formula. In other words: Z is 4 and Z' is 1.

## Data Plots: Diffraction Data





## Data Plots: Refinement and Data



## Reflection Statistics

Total reflections (after filtering)	9037	Unique reflections	1449
Completeness	0.997	Mean $I/\sigma$	23.38
$hkl_{\max}$ collected	(9, 12, 11)	$hkl_{\min}$ collected	(-9, -12, -10)
$hkl_{\max}$ used	(9, 12, 10)	$hkl_{\min}$ used	(-9, 0, 0)
Lim $d_{\max}$ collected	100.0	Lim $d_{\min}$ collected	0.83
$d_{\max}$ used	10.79	$d_{\min}$ used	0.83
Friedel pairs	1931	Friedel pairs merged	1
Inconsistent equivalents	4	$R_{\text{int}}$	0.048
$R_{\text{sigma}}$	0.0321	Intensity transformed	0
Omitted reflections	0	Omitted by user (OMIT hkl)	18
Multiplicity	(2394, 1463, 389, 392, 178, 32)	Maximum multiplicity	20
Removed systematic absences	348	Filtered off (Shel/OMIT)	100

**Table 8:** Fractional Atomic Coordinates ( $\times 10^4$ ) and Equivalent Isotropic Displacement Parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for **2018acc0003\_S3\_120K**.  $U_{eq}$  is defined as 1/3 of the trace of the orthogonalised  $U_{ij}$ .

Atom	x	y	z	$U_{eq}$
Cl1	-8375.2(6)	-6362.4(4)	-5699.9(5)	30.3(2)
O1	-5788.8(17)	-3988.5(11)	-1723.9(15)	28.2(3)
O2	-3442.3(18)	-5018.7(13)	-2110.7(16)	34.2(4)
N1	-7672(2)	-6190.8(15)	-2248(2)	28.9(4)
C1	-5156(3)	-4994.9(16)	-2495(2)	27.2(4)
C2	-5822(3)	-6214.3(16)	-2005(2)	28.6(4)
C3	-8343(2)	-5097.5(18)	-1527(2)	29.5(5)
C4	-7578(3)	-3911.2(18)	-2024(2)	30.7(5)
C5	-8091(3)	-2807(2)	-1174(3)	42.7(6)

**Table 9:** Anisotropic Displacement Parameters ( $\times 10^4$ ) **2018acc0003\_S3\_120K**. The anisotropic displacement factor exponent takes the form:  $-2\pi^2[h^2a^{*2} \times U_{11} + \dots + 2hka^* \times b^* \times U_{12}]$

Atom	$U_{11}$	$U_{22}$	$U_{33}$	$U_{23}$	$U_{13}$	$U_{12}$
Cl1	37.2(3)	31.6(3)	23.7(3)	-2.77(16)	9.3(2)	0.24(18)
O1	30.6(7)	25.2(7)	29.2(7)	-1.8(5)	5.8(6)	-1.0(5)
O2	31.4(8)	39.4(8)	32.9(8)	4.8(6)	8.2(6)	-1.0(6)
N1	36.4(10)	28.2(9)	21.8(9)	1.5(7)	3.8(8)	-5.1(7)
C1	32.8(11)	27.4(9)	21.8(9)	-0.9(7)	5.3(8)	-0.1(8)
C2	33.0(11)	25.4(10)	28.3(10)	-1.1(7)	7.7(9)	-0.9(8)
C3	29.5(11)	33.2(10)	26.3(10)	2.0(8)	5.8(8)	0.8(8)
C4	31.5(11)	30.2(10)	30.0(10)	4.0(8)	3.5(9)	3.4(8)
C5	43.5(13)	33.4(11)	51.8(14)	-3.2(10)	9.8(11)	6.5(9)

**Table 10:** Bond Lengths in  $\text{\AA}$  for **2018acc0003\_S3\_120K**.

Atom	Atom	Length/ $\text{\AA}$	Atom	Atom	Length/ $\text{\AA}$
O1	C1	1.430(2)	N1	C3	1.492(2)
O1	C4	1.440(2)	C1	C2	1.515(2)
O2	C1	1.383(3)	C3	C4	1.521(3)
N1	C2	1.486(3)	C4	C5	1.513(3)

**Table 11:** Bond Angles in  $^\circ$  for **2018acc0003\_S3\_120K**.

Atom	Atom	Atom	Angle/ $^\circ$	Atom	Atom	Atom	Angle/ $^\circ$
C1	O1	C4	112.19(14)	N1	C2	C1	109.83(16)
C2	N1	C3	112.09(15)	N1	C3	C4	109.97(15)
O1	C1	C2	110.11(15)	O1	C4	C3	109.90(15)
O2	C1	O1	108.20(15)	O1	C4	C5	107.19(16)
O2	C1	C2	107.43(16)	C5	C4	C3	110.72(17)

**Table 12:** Hydrogen Fractional Atomic Coordinates ( $\times 10^4$ ) and Equivalent Isotropic Displacement Parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for **2018acc0003\_S3\_120K**.  $U_{eq}$  is defined as 1/3 of the trace of the orthogonalised  $U_{ij}$ .

Atom	x	y	z	$U_{eq}$
H2	-2930(30)	-4560(20)	-2730(30)	50(7)
H1A	-8040(30)	-6180(20)	-3150(30)	31(6)
H1B	-8040(30)	-6910(20)	-1940(30)	35(6)
H1	-5465.99	-4887.38	-3591.74	33
H2A	-5423.91	-6903.35	-2578.24	34



<b>Atom</b>	<b>x</b>	<b>y</b>	<b>z</b>	<b><math>U_{eq}</math></b>
H2B	-5405.65	-6354.55	-939.7	34
H3A	-8081.35	-5176.94	-434.45	35
H3B	-9569.53	-5065.97	-1800.64	35
H4	-7943.4	-3784.38	-3111.9	37
H5A	-7632.03	-2047.7	-1543.89	64
H5B	-7662.68	-2906.39	-115.6	64
H5C	-9308.58	-2750.85	-1309.97	64

### Citations

O.V. Dolomanov and L.J. Bourhis and R.J. Gildea and J.A.K. Howard and H. Puschmann, Olex2: A complete structure solution, refinement and analysis program, *J. Appl. Cryst.*, (2009), **42**, 339-341.

Sheldrick, G.M., Crystal structure refinement with ShelXL, *Acta Cryst.*, (2015), **C27**, 3-8.

Sheldrick, G.M., ShelXT-Integrated space-group and crystal-structure determination, *Acta Cryst.*, (2015), **A71**, 3-8.

```

#=====  

# PLATON/CHECK-( 30118) versus check.def version of 180302 for Entry: 2018acc000  

# Data: 2018acc0003_S3_120K.cif - Type: CIF      Bond Precision   C-C = 0.0030 A  

# Refl: 2018acc0003_S3_120K.fcf - Type: LIST4      Temp = 120 K  

# Audit:OLEX2 1.2-ALPHA (COMPILED 2018.04.26 SVN.R3504 FOR OLEXSYS, GUI SVN.R549  

# Refin:SHELXL (SHELDRICK, 2015)  

# X-ray CuKa      R(int) = 0.048,  wR2/R(int) = 2.2,  Nref/Npar = 15.3  

# Cell  8.1201(2) 10.7850(3) 9.1100(2)      90 98.645(7) 90  

# Wavelength 1.54187 Volume Reported 788.75(4) Calculated 788.75(4)  

# SpaceGroup from Symmetry P 21/c Hall: -P 2ybc monoclinic  

# Reported P 1 21/c 1 -P 2ybc monoclinic  

# MoietyFormula C5 H12 N O2, Cl  

# Reported Cl, C5 H12 N O2  

# SumFormula C5 H12 Cl N O2  

# Reported C5 H12 Cl N O2  

# Mr = 153.61[Calc], 153.61[Rep] Volume/NonHatoms = 21.9  

# Dx,gcm-3 = 1.293[Calc], 1.294[Rep]  

# Z = 4[Calc], 4[Rep]  

# Mu (mm-1) = 3.793[Calc], 3.793[Rep] Xtal Size = 0.120x0.150x0.420 mm  

# F000 = 328.0[Calc], 328.0[Rep] or F000' = 330.31[Calc]  

# Reported T Limits: Tmin=0.283 Tmax=1.000 AbsCorr = MULTI-SCAN  

# Calculated T Limits: Tmin=0.530 Tmin'=0.194 Tmax=0.634  

# Reported Hmax= 9, Kmax= 12, Lmax= 10, Nref= 1449 , Th(max)= 68.480  

# Obs in FCF Hmax= 9, Kmax= 12, Lmax= 10, Nref= 1449[ 1449], Th(max)= 68.480  

# Calculated Hmax= 9, Kmax= 13, Lmax= 10, Nref= 1453 , Ratio = 0.997  

# Reported Rho(min) = -0.28, Rho(max) = 0.25 e/Ang**3 (From CIF)  

# Calculated Rho(min) = -0.26, Rho(max) = 0.24 e/Ang**3 (From CIF+FCF data)  

# w=1/[sigma**2(Fo**2)+(0.0569P)**2+ 0.2541P], P=(Fo**2+2*Fc**2)/3  

# R= 0.0354( 1340), wR2= 0.1047( 1449), S = 1.121 (From CIF+FCF data)  

# R= 0.0354( 1340), wR2= 0.1046( 1449), S = 1.121 (From FCF data only)  

# R= 0.0354( 1340), wR2= 0.1047( 1449), S = 1.121, Npar= 95  

#=====

```

For Documentation: <http://http://www.platonsoft.nl/CIF-VALIDATION.pdf>

```

#=====

```

>>> The Following Improvement and Query ALERTS were generated - (Acta-Mode) <<<

```

#=====

```

Format: alert-number\_ALERT\_alert-type\_alert-level text

```

761_ALERT_1_C CIF Contains no X-H Bonds ..... Please Check
762_ALERT_1_C CIF Contains no X-Y-H or H-Y-H Angles ..... Please Check
790_ALERT_4_C Centre of Gravity not Within Unit Cell: Resd. # 1 Note
C5 H12 N O2
906_ALERT_3_C Large K Value in the Analysis of Variance ..... 2.605 Check
911_ALERT_3_C Missing FCF Refl Between Thmin & STh/L= 0.600 4 Report
#=====
042_ALERT_1_G Calc. and Reported MoietyFormula Strings Differ Please Check
720_ALERT_4_G Number of Unusual/Non-Standard Labels ..... 1 Note
760_ALERT_1_G CIF Contains no Torsion Angles ..... ? Info
790_ALERT_4_G Centre of Gravity not Within Unit Cell: Resd. # 2 Note
Cl
793_ALERT_4_G Model has Chirality at C1 (Centro SPGR) R Verify
793_ALERT_4_G Model has Chirality at C4 (Centro SPGR) R Verify
933_ALERT_2_G Number of OMIT Records in Embedded .res File ... 2 Note
978_ALERT_2_G Number C-C Bonds with Positive Residual Density. 1 Info
#=====

```

ALERT\_Level and ALERT\_Type Summary

```

#=====

```

5 ALERT\_Level\_C = Check. Ensure it is Not caused by an Omission or Oversight  
8 ALERT\_Level\_G = General Info/Check that it is not Something Unexpected

4 ALERT\_Type\_1 CIF Construction/Syntax Error, Inconsistent or Missing Data.  
2 ALERT\_Type\_2 Indicator that the Structure Model may be Wrong or Deficient.  
2 ALERT\_Type\_3 Indicator that the Structure Quality may be Low.  
5 ALERT\_Type\_4 Improvement, Methodology, Query or Suggestion.

```

#=====

```

0 Missing Experimental Info Issue(s) (Out of 59 Tests) - 100 % Satisfied  
0 Experimental Data Related Issue(s) (Out of 28 Tests) - 100 % Satisfied  
3 Structural Model Related Issue(s) (Out of 127 Tests) - 98 % Satisfied  
10 Unresolved or to be Checked Issue(s) (Out of 255 Tests) - 96 % Satisfied

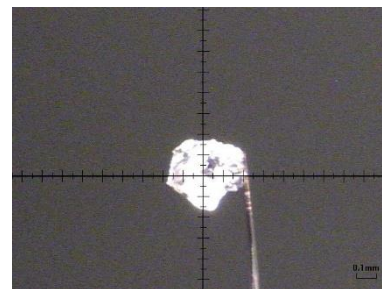
#=====

2017acc0023\_S1\_100K

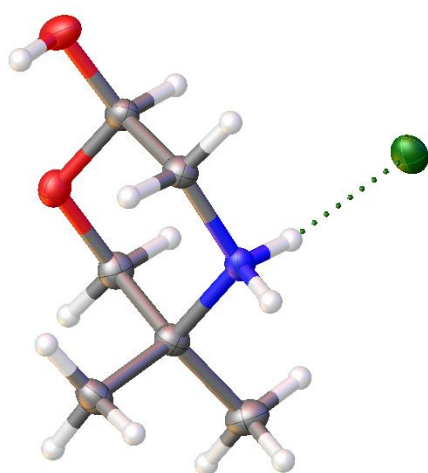
Submitted by: **Juan Manuel Garrido Zoido**  
 Universidad de Extremadura

Solved by: **Mark Edward Light**

X-ray ID: **2017acc0023\_S1\_100K**



## Crystal Data and Experimental



0.0859 (all data) and  $R_1$  was 0.0320 ( $I > 2(I)$ ).

**Figure 3:** Thermal ellipsoids drawn at the 50% probability level.

**Experimental.** Single clear colourless prism-shaped crystals of (**JMX02**) were recrystallised from -- by slow evaporation. A suitable crystal (0.35×0.30×0.18) mm<sup>3</sup> was selected and mounted on a MITIGEN holder silicon oil on a Rigaku R-AXIS Spider diffractometer. The crystal was kept at  $T = 100(2)$  K during data collection. Using **Olex2** (Dolomanov et al., 2009), the structure was solved with the **ShelXT** (Sheldrick, 2015) structure solution program, using the Intrinsic Phasing solution method. The model was refined with version 2016/6 of **ShelXL** (Sheldrick, 2015) using Least Squares minimisation.

**Crystal Data.** C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>ClNO<sub>2</sub>,  $M_r = 167.63$ , monoclinic,  $P2_1/c$  (No. 14),  $a = 8.7628(3)$  Å,  $b = 9.7952(3)$  Å,  $c = 10.0863(3)$  Å,  $\beta = 100.998(7)^\circ$ ,  $\alpha = \gamma = 90^\circ$ ,  $V = 849.84(5)$  Å<sup>3</sup>,  $T = 100(2)$  K,  $Z = 4$ ,  $Z' = 1$ ,  $\mu(\text{CuK}\alpha) = 3.563$ , 9402 reflections measured, 1556 unique ( $R_{int} = 0.0325$ ) which were used in all calculations. The final  $wR_2$  was

<b>Compound</b>	<b>JMX02</b>
Formula	C <sub>6</sub> H <sub>14</sub> ClNO <sub>2</sub>
<i>D</i> <sub>calc.</sub> / g cm <sup>-3</sup>	1.310
$\mu$ /mm <sup>-1</sup>	3.563
Formula Weight	167.63
Colour	clear colourless
Shape	prism
Size/mm <sup>3</sup>	0.35×0.30×0.18
<i>T</i> /K	100(2)
Crystal System	monoclinic
Space Group	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>c</i>
<i>a</i> /Å	8.7628(3)
<i>b</i> /Å	9.7952(3)
<i>c</i> /Å	10.0863(3)
$\alpha$ /°	90
$\beta$ /°	100.998(7)
$\gamma$ /°	90
<i>V</i> /Å <sup>3</sup>	849.84(5)
<i>Z</i>	4
<i>Z</i> '	1
Wavelength/Å	1.54187
Radiation type	CuK $\alpha$
$\theta$ <sub>min</sub> /°	5.142
$\theta$ <sub>max</sub> /°	68.462
Measured Refl.	9402
Independent Refl.	1556
Reflections Used	1484
<i>R</i> <sub>int</sub>	0.0325
Parameters	105
Restraints	0
Largest Peak	0.285
Deepest Hole	-0.228
Goof	1.077
<i>wR</i> <sub>2</sub> (all data)	0.0859
<i>wR</i> <sub>2</sub>	0.0849
<i>R</i> <sub>1</sub> (all data)	0.0333
<i>R</i> <sub>1</sub>	0.0320

### Structure Quality Indicators

<b>Reflections:</b>	d min (Cu) 0.83	$1/\sigma$ 32.0	<i>R</i> <sub>int</sub> 3.25%	complete 100%
<b>Refinement:</b>	Shift 0.000	Max Peak 0.3	Min Peak -0.2	Goof 1.077

A clear colourless prism-shaped crystal with dimensions 0.35×0.30×0.18 mm<sup>3</sup> was mounted on a MITIGEN holder silicon oil. X-ray diffraction data were collected using a Rigaku R-AXIS Spider diffractometer equipped with an Oxford Cryosystems low-temperature device, operating at *T* = 100(2) K.

Data were measured using profile data from oscillation  $\omega$ -scans of 10° per frame for 80s using CuK $\alpha$  radiation (sealed x-ray tube, 45.0 kV, 55.0 mA). The total number of runs and images was based on the strategy calculation from the program Rigaku (2004). RAPID-AUTO Ver. 3.1.1 Rigaku Corporation, Tokyo, Japan. The maximum resolution achieved was  $\theta$  = 68.462°.

Cell parameters were retrieved using the Rigaku (2004). RAPID-AUTO Ver. 3.1.1 Rigaku Corporation, Tokyo, Japan software and refined using Rigaku (2004). RAPID-AUTO Ver. 3.1.1 Rigaku Corporation, Tokyo, Japan

on 9402 reflections, 100 % of the observed reflections. Data reduction was performed using the Rigaku (2004). RAPID-AUTO Ver. 3.1.1 Rigaku Corporation, Tokyo, Japan software that corrects for Lorentz polarisation. The final completeness is 99.70 % out to 68.462° in  $\theta$ .

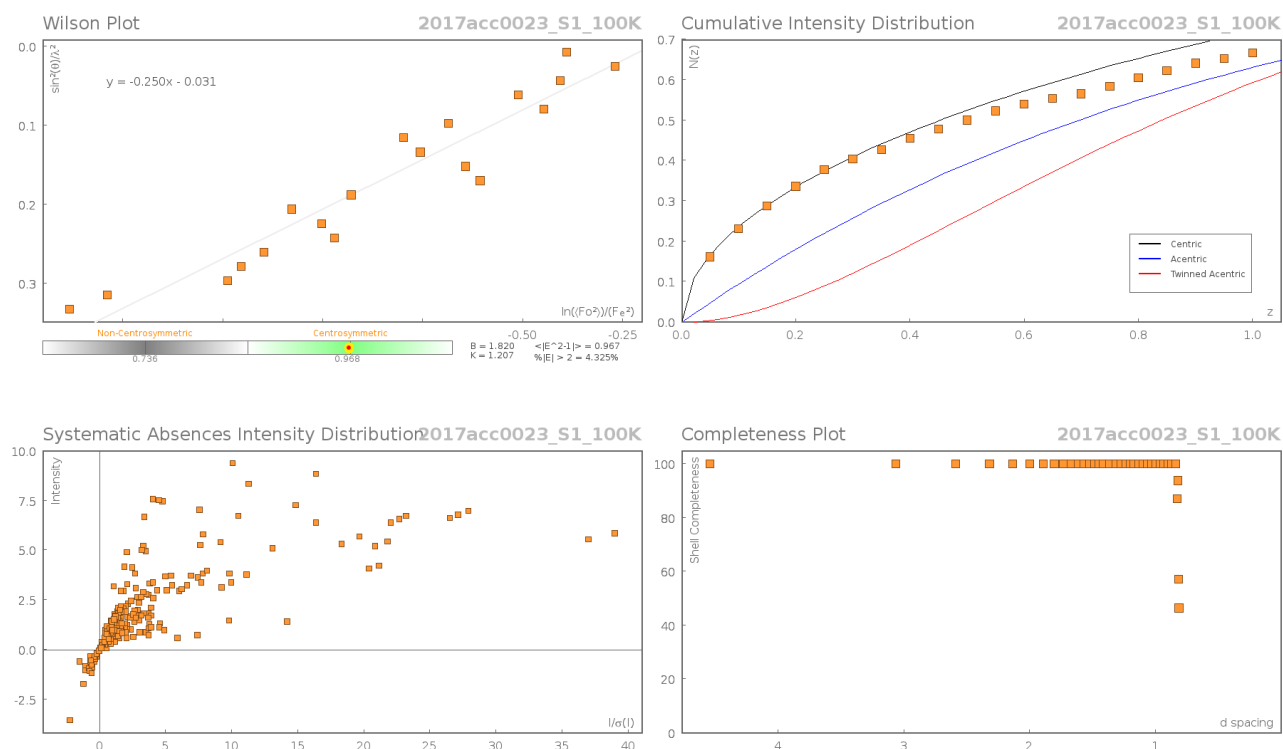
A multi-scan absorption correction was performed using Jacobson, R. (1998). REQAB. Private communication to the Rigaku Corporation, Tokyo, Japan The absorption coefficient  $\mu$  of this material is 3.563 mm<sup>-1</sup> at this wavelength ( $\lambda = 1.54187\text{\AA}$ ) and the minimum and maximum transmissions are 0.6376 and 1.0000.

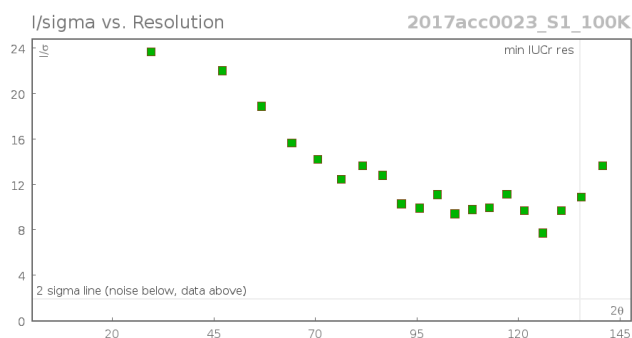
The structure was solved in the space group  $P2_1/c$  (# 14) by Intrinsic Phasing using the **ShelXT** (Sheldrick, 2015) structure solution program and refined by Least Squares using version 2016/6 of **ShelXL** (Sheldrick, 2015). All non-hydrogen atoms were refined anisotropically. Most hydrogen atom positions were calculated geometrically and refined using the riding model, but some hydrogen atoms were refined freely.

*\_exptl\_absorpt\_process\_details*: Jacobson, R. (1998). REQAB. Private communication to the Rigaku Corporation, Tokyo, Japan

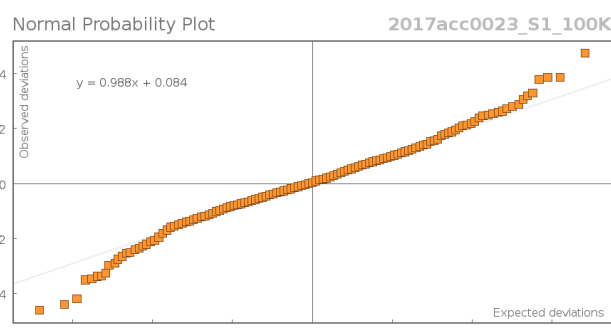
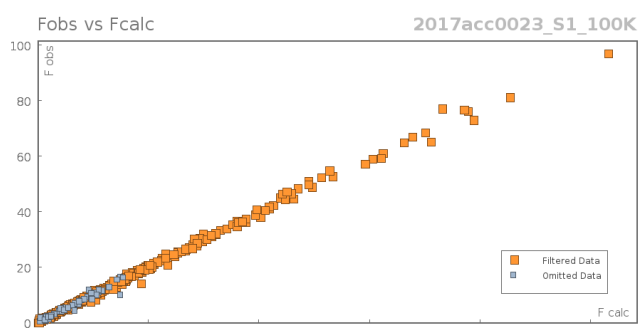
There is a single molecule in the asymmetric unit, which is represented by the reported sum formula. In other words: Z is 4 and Z' is 1.

### Data Plots: Diffraction Data





## Data Plots: Refinement and Data



## Reflection Statistics

Total reflections (after filtering)	9846	Unique reflections	1556
Completeness	0.997	Mean $I/\sigma$	32.01
$hkl_{\max}$ collected	(10, 11, 12)	$hkl_{\min}$ collected	(-10, -11, -12)
$hkl_{\max}$ used	(10, 11, 12)	$hkl_{\min}$ used	(-10, 0, 0)
Lim $d_{\max}$ collected	100.0	Lim $d_{\min}$ collected	0.83
$d_{\max}$ used	9.9	$d_{\min}$ used	0.83
Friedel pairs	2095	Friedel pairs merged	1
Inconsistent equivalents	7	$R_{\text{int}}$	0.0325
$R_{\text{sigma}}$	0.0242	Intensity transformed	0
Omitted reflections	0	Omitted by user (OMIT hkl)	37
Multiplicity	(2587, 1586, 423, 421, 199, 45)	Maximum multiplicity	20
Removed systematic absences	407	Filtered off (Shel/OMIT)	131

**Table 13:** Fractional Atomic Coordinates ( $\times 10^4$ ) and Equivalent Isotropic Displacement Parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for **2017acc0023\_S1\_100K**.  $U_{eq}$  is defined as 1/3 of the trace of the orthogonalised  $U_{ij}$ .

Atom	x	y	z	$U_{eq}$
Cl1	2109.5(4)	1816.2(4)	632.4(3)	24.50(16)
C1	5060.4(17)	4738.0(15)	1734.4(15)	21.3(3)
C2	2629.9(17)	5827.5(16)	1154.5(14)	21.8(3)
C3	2053.0(16)	5374.9(15)	2423.8(14)	19.7(3)
C4	4653.8(17)	4188.1(15)	3033.6(14)	20.4(3)
C5	2397.5(18)	6428.3(16)	3555.0(15)	24.2(3)

Atom	x	y	z	$U_{eq}$
C6	332.9(18)	5019.3(18)	2085.3(16)	27.4(4)
N1	2928.8(14)	4068.6(13)	2876.8(13)	17.8(3)
O1	6638.6(12)	4951.5(12)	1859.8(12)	29.0(3)
O2	4275.0(12)	6012.1(11)	1401.3(10)	22.0(3)

**Table 14:** Anisotropic Displacement Parameters ( $\times 10^4$ ) **2017acc0023\_S1\_100K**. The anisotropic displacement factor exponent takes the form:  $-2\pi^2[h^2a^{*2} \times U_{11} + \dots + 2hka^* \times b^* \times U_{12}]$

Atom	$U_{11}$	$U_{22}$	$U_{33}$	$U_{23}$	$U_{13}$	$U_{12}$
Cl1	33.5(2)	23.0(2)	18.3(2)	-3.30(13)	7.97(16)	-0.63(13)
C1	21.5(7)	21.5(7)	22.2(8)	-3.8(6)	7.5(6)	-1.0(6)
C2	24.4(7)	22.1(8)	18.4(7)	2.6(6)	3.2(6)	0.4(6)
C3	21.5(7)	19.5(7)	18.4(7)	0.9(6)	4.7(6)	2.9(6)
C4	20.5(7)	20.4(7)	20.4(7)	0.0(6)	4.2(6)	2.5(6)
C5	30.9(8)	19.8(8)	22.8(7)	-2.0(6)	7.2(6)	3.1(6)
C6	21.7(7)	34.8(9)	26.3(8)	-0.9(7)	6.0(6)	1.1(6)
N1	22.7(6)	16.7(6)	14.9(6)	-1.7(5)	6.2(5)	-2.3(5)
O1	22.4(6)	35.6(7)	31.1(6)	-8.9(5)	10.6(5)	-4.7(5)
O2	24.8(5)	21.0(5)	21.2(5)	1.3(4)	6.3(4)	-3.0(4)

**Table 15:** Bond Lengths in Å for **2017acc0023\_S1\_100K**.

Atom	Atom	Length/Å	Atom	Atom	Length/Å
C1	C4	1.521(2)	C3	C5	1.525(2)
C1	O1	1.3804(18)	C3	C6	1.521(2)
C1	O2	1.4338(18)	C3	N1	1.5170(18)
C2	C3	1.529(2)	C4	N1	1.4941(18)
C2	O2	1.4268(17)			

**Table 16:** Bond Angles in ° for **2017acc0023\_S1\_100K**.

Atom	Atom	Atom	Angle/°	Atom	Atom	Atom	Angle/°
O1	C1	C4	111.72(12)	N1	C3	C2	105.53(11)
O1	C1	O2	108.50(12)	N1	C3	C5	109.20(11)
O2	C1	C4	109.23(11)	N1	C3	C6	107.29(12)
O2	C2	C3	112.03(11)	N1	C4	C1	109.58(11)
C5	C3	C2	112.35(12)	C4	N1	C3	114.16(11)
C6	C3	C2	110.50(12)	C2	O2	C1	110.76(11)
C6	C3	C5	111.66(12)				

**Table 17:** Hydrogen Fractional Atomic Coordinates ( $\times 10^4$ ) and Equivalent Isotropic Displacement Parameters ( $\text{Å}^2 \times 10^3$ ) for **2017acc0023\_S1\_100K**.  $U_{eq}$  is defined as 1/3 of the trace of the orthogonalised  $U_{ij}$ .

Atom	x	y	z	$U_{eq}$
H1	4708.69	4070.52	988.5	26
H2A	2334.88	5132.53	438.9	26
H2B	2116.57	6696.32	824.72	26
H4A	5140.05	3281.44	3241.38	24
H4B	5060.55	4811.29	3791.56	24
H5A	3508.37	6650.04	3730.89	36
H5B	2113.68	6054.26	4376.05	36
H5C	1791.64	7257.39	3284.97	36
H6A	-262.22	5826.09	1717.28	41
H6B	-14.48	4719.03	2905.92	41
H6C	167.17	4283.72	1414.62	41
H1A	2620(19)	3430(19)	2294(17)	14(4)



Atom	x	y	z	$U_{eq}$
H1B	2670(20)	3810(20)	3650(20)	30(5)
H1C	6930(30)	5460(20)	2590(20)	46(6)

**Table 18:** Hydrogen Bond information for **2017acc0023\_S1\_100K**.

D	H	A	d(D-H)/Å	d(H-A)/Å	d(D-A)/Å	D-H-A/deg
N1	H1A	Cl1	0.865(18)	2.285(19)	3.1444(13)	171.9(15)
N1	H1B	Cl1 <sup>1</sup>	0.89(2)	2.24(2)	3.1230(13)	177.7(17)
O1	H1C	Cl1 <sup>2</sup>	0.89(2)	2.26(2)	3.1430(12)	174.0(19)

-----  
<sup>1</sup>+x,1/2-y,1/2+z; <sup>2</sup>1-x,1/2+y,1/2-z

### Citations

O.V. Dolomanov and L.J. Bourhis and R.J. Gildea and J.A.K. Howard and H. Puschmann, Olex2: A complete structure solution, refinement and analysis program, *J. Appl. Cryst.*, (2009), **42**, 339-341.

Sheldrick, G.M., Crystal structure refinement with ShelXL, *Acta Cryst.*, (2015), **C27**, 3-8.

Sheldrick, G.M., ShelXT-Integrated space-group and crystal-structure determination, *Acta Cryst.*, (2015), **A71**, 3-8.

```

#=====
# PLATON/CHECK-(120716) versus check.def version of 160712 for Entry: 2017acc002
# Data: 2017acc0023_S1_100K.cif - Type: CIF      Bond Precision   C-C = 0.0020 A
# Refl: 2017acc0023_S1_100K.fcf - Type: LIST4      Temp = 100 K
# X-ray CuKa      R(int) = 0.032,  wR2/R(int) = 2.6,  Nref/Npar = 14.8
# Cell  8.7628(3)  9.7952(3)  10.0863(3)      90  100.998(7)      90
# Wavelength 1.54187      Volume Reported      849.84(5)  Calculated      849.84(5)
# SpaceGroup from Symmetry P 21/c      Hall: -P 2ybc      monoclinic
#      Reported P 1 21/c 1      -P 2ybc      monoclinic
# MoietyFormula C6 H14 N O2, Cl
#      Reported Cl, C6 H14 N O2
#      SumFormula C6 H14 Cl N O2
#      Reported C6 H14 Cl N O2
# Mr      =      167.63[Calc],      167.63[Rep]
# Dx,gcm-3 =      1.310[Calc],      1.310[Rep]
# Z      =      4[Calc],      4[Rep]
# Mu (mm-1) =      3.563[Calc],      3.563[Rep]
# F000    =      360.0[Calc],      360.0[Rep]  or F000' =      362.38[Calc]
# Reported  T Limits: Tmin=0.638      Tmax=1.000  AbsCorr = MULTI-SCAN
# Calculated T Limits: Tmin=0.330 Tmin'=0.250  Tmax=0.527
# Reported  Hmax= 10, Kmax= 11, Lmax= 12, Nref= 1556      , Th(max)= 68.462
# Obs in FCF Hmax= 10, Kmax= 11, Lmax= 12, Nref= 1556[ 1556], Th(max)= 68.462
# Calculated Hmax= 10, Kmax= 11, Lmax= 12, Nref= 1560      , Ratio = 0.997
# Reported  Rho(min) = -0.23, Rho(max) = 0.28 e/Ang**3 (From CIF)
# Calculated Rho(min) = -0.22, Rho(max) = 0.30 e/Ang**3 (From CIF+FCF data)
# w=1/[sigma**2(Fo**2)+(0.0502P)**2+ 0.2652P], P=(Fo**2+2*Fc**2)/3
# R= 0.0321( 1483), wR2= 0.0859( 1556), S = 1.077      (From CIF+FCF data)
# R= 0.0320( 1483), wR2= 0.0859( 1556), S = 1.077      (From FCF data only)
# R= 0.0320( 1484), wR2= 0.0859( 1556), S = 1.077, Npar= 105
#=====
For Documentation: http://http://www.platonsoft.nl/CIF-VALIDATION.pdf
#=====

```

```

#=====
>>> The Following Improvement and Query ALERTS were generated - (Acta-Mode) <<<
#=====
Format: alert-number_ALERT_alert-type_alert-level text

```

```

911_ALERT_3_C Missing # FCF Refl Between THmin & STh/L= 0.600      5 Report
#=====
042_ALERT_1_G Calc. and Reported MoietyFormula Strings Differ      Please Check
760_ALERT_1_G CIF Contains no Torsion Angles .....      ? Info
793_ALERT_4_G The Model has Chirality at Cl      (Centro SPGR)      R Verify
933_ALERT_2_G Number of OMIT records in Embedded RES .....      5 Note
978_ALERT_2_G Number C-C Bonds with Positive Residual Density      3 Note
#=====

```

ALERT\_Level and ALERT\_Type Summary

```

=====
1 ALERT_Level_C = Check. Ensure it is Not caused by an Omission or Oversight
5 ALERT_Level_G = General Info/Check that it is not Something Unexpected

```

```

2 ALERT_Type_1 CIF Construction/Syntax Error, Inconsistent or Missing Data.
2 ALERT_Type_2 Indicator that the Structure Model may be Wrong or Deficient.
1 ALERT_Type_3 Indicator that the Structure Quality may be Low.
1 ALERT_Type_4 Improvement, Methodology, Query or Suggestion.
#=====

```

```

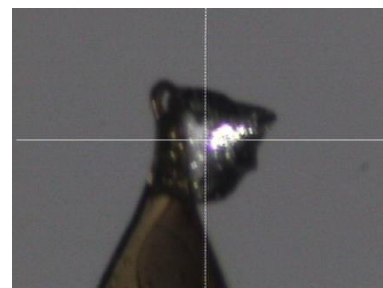
0 Missing Experimental Info Issue(s) (Out of 62 Tests) - 100 % Satisfied
0 Experimental Data Related Issue(s) (Out of 28 Tests) - 100 % Satisfied
2 Structural Model Related Issue(s) (Out of 127 Tests) - 98 % Satisfied
4 Unresolved or to be Checked Issue(s) (Out of 248 Tests) - 98 % Satisfied
#=====

```

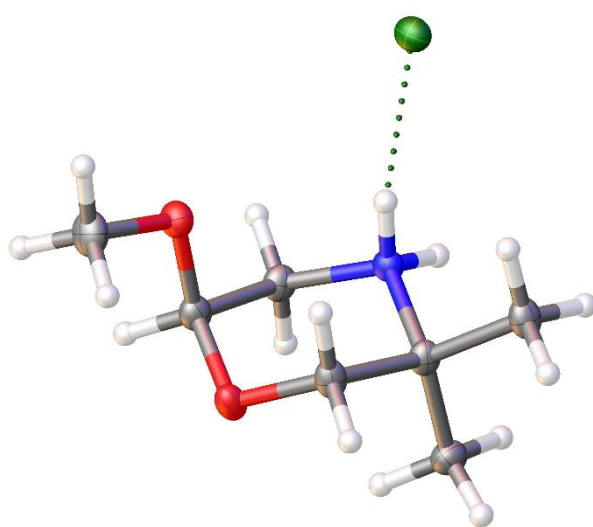
2019acc0003\_K1\_100K

Submitted by: **Juan Manuel Garrido Zoido**

Universidad de Extremadura

Solved by: **Mark Edward Light**X-ray ID: **2019acc0003\_K1\_100K**

## Crystal Data and Experimental



**Figure 4:** Thermal ellipsoids drawn at the 50% probability level.

**Experimental.** Single clear colourless prism-shaped crystals of **JMX04 100K** were recrystallised from -- by slow evaporation. A suitable crystal  $0.28 \times 0.24 \times 0.12 \text{ mm}^3$  was selected and mounted on a MITIGEN holder silicon oil on an Rigaku AFC12 FRE-HF diffractometer. The crystal was kept at a steady  $T = 100(2) \text{ K}$  during data collection. The structure was solved with the **ShelXT** (Sheldrick, 2015) structure solution program using the Intrinsic Phasing solution method and by using **Olex2** (Dolomanov et al., 2009) as the graphical interface. The model was refined with version 2016/6 of **ShelXL** (Sheldrick, 2015) using Least Squares minimisation.

**Crystal Data.**  $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{ClNO}_2$ ,  $M_r = 181.66$ , orthorhombic, *Pbca* (No. 61),  $a = 14.2907(4) \text{ \AA}$ ,  $b = 8.9091(3) \text{ \AA}$ ,  $c = 14.6110(4) \text{ \AA}$ ,  $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$ ,  $V = 1860.23(10) \text{ \AA}^3$ ,  $T = 100(2) \text{ K}$ ,  $Z = 8$ ,  $Z' = 1$ ,  $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.367$ , 22083 reflections measured, 2351 unique ( $R_{int} = 0.0835$ ) which were used in

all calculations. The final  $wR_2$  was 0.0959 (all data) and  $R_1$  was 0.0435 ( $I > 2(I)$ ).

<b>Compound</b>	<b>JMX04</b>
Formula	C <sub>7</sub> H <sub>16</sub> ClNO <sub>2</sub>
<i>D</i> <sub>calc.</sub> / g cm <sup>-3</sup>	1.297
$\mu$ /mm <sup>-1</sup>	0.367
Formula Weight	181.66
Colour	clear colourless
Shape	prism
Size/mm <sup>3</sup>	0.28×0.24×0.12
<i>T</i> /K	100(2)
Crystal System	orthorhombic
Space Group	<i>Pbca</i>
<i>a</i> /Å	14.2907(4)
<i>b</i> /Å	8.9091(3)
<i>c</i> /Å	14.6110(4)
$\alpha$ /°	90
$\beta$ /°	90
$\gamma$ /°	90
<i>V</i> /Å <sup>3</sup>	1860.23(10)
<i>Z</i>	8
<i>Z'</i>	1
Wavelength/Å	0.71073
Radiation type	MoK $\alpha$
$\theta$ <sub>min</sub> /°	3.034
$\theta$ <sub>max</sub> /°	28.499
Measured Refl.	22083
Independent Refl.	2351
Reflections with <i>I</i> > 2( <i>I</i> )	2214
<i>R</i> <sub>int</sub>	0.0835
Parameters	111
Restraints	0
Largest Peak	0.320
Deepest Hole	-0.286
GooF	1.159
<i>wR</i> <sub>2</sub> (all data)	0.0959
<i>wR</i> <sub>2</sub>	0.0935
<i>R</i> <sub>1</sub> (all data)	0.0479
<i>R</i> <sub>1</sub>	0.0435

## Structure Quality Indicators

<b>Reflections:</b>	d min (Mo)	0.74	$I/\sigma$	26.4	Rint	8.35%	complete 100% (IUCr)	100%
<b>Refinement:</b>	Shift	0.001	Max Peak	0.3	Min Peak	-0.3	Goof	1.159

A clear colourless prism-shaped crystal with dimensions 0.28×0.24×0.12 mm<sup>3</sup> was mounted on a MITIGEN holder silicon oil. X-ray diffraction data were collected using a Rigaku AFC12 FRE-HF diffractometer equipped with an Oxford Cryosystems low-temperature device, operating at  $T = 100(2)$  K.

Data were measured using profile data from  $\omega$ -scans of 1.0° per frame for 1.2 s using MoK $\alpha$  radiation (Rotating-anode X-ray tube, 45.0 kV, 55.0 mA). The total number of runs and images was based on the strategy calculation from the program **CrysAlisPro** (Rigaku, V1.171.40.18b, 2018). The maximum resolution achieved was  $\theta = 28.499^\circ$ .

Cell parameters were retrieved using the **CrysAlisPro** (Rigaku, V1.171.40.18b, 2018) software and refined using **CrysAlisPro** (Rigaku, V1.171.40.18b, 2018) on 6665 reflections, 30 % of the observed reflections. Data reduction was performed using the **CrysAlisPro** (Rigaku, V1.171.40.18b, 2018) software that corrects for Lorentz polarisation. The final completeness is 99.90 % out to 28.499° in  $\theta$ .

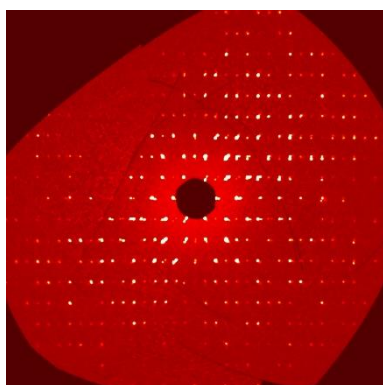
A multi-scan absorption correction was performed using CrysAlisPro 1.171.40.18b (Rigaku Oxford Diffraction, 2018) using spherical harmonics as implemented in SCALE3 ABSPACK. The absorption coefficient  $\mu$  of this material is 0.367 mm<sup>-1</sup> at this wavelength ( $\lambda = 0.711\text{\AA}$ ) and the minimum and maximum transmissions are 0.339 and 1.000

The structure was solved in the space group *Pbca* (# 61) by Intrinsic Phasing using the **ShelXT** (Sheldrick, 2015) structure solution program and refined by Least Squares using version 2016/6 of **ShelXL** (Sheldrick, 2015). All non-hydrogen atoms were refined anisotropically. Most hydrogen atom positions were calculated geometrically and refined using the riding model, but some hydrogen atoms were refined freely.

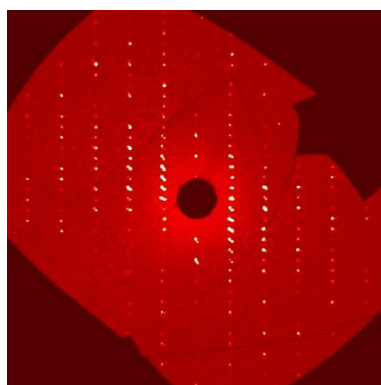
*\_exptl\_absorpt\_process\_details*: CrysAlisPro 1.171.40.18b (Rigaku Oxford Diffraction, 2018) using spherical harmonics as implemented in SCALE3 ABSPACK.

There is a single molecule in the asymmetric unit, which is represented by the reported sum formula. In other words: Z is 8 and Z' is 1.

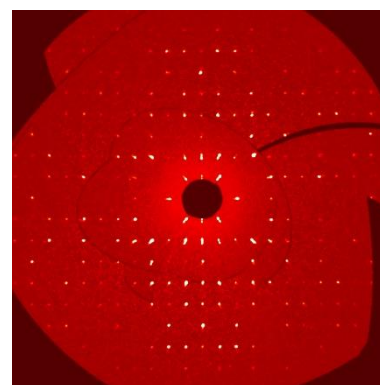
Generated precession images



0kl

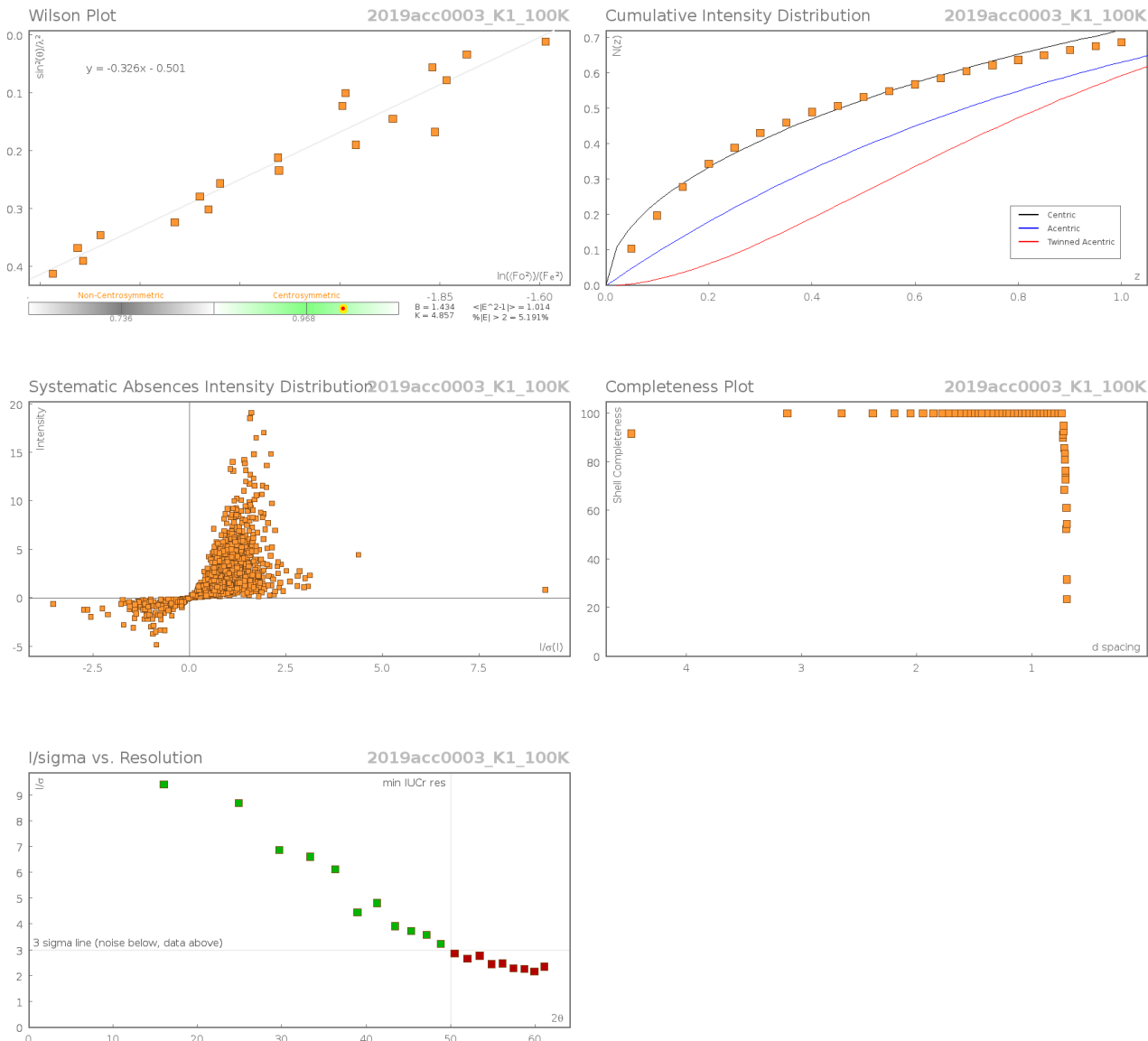


h0l

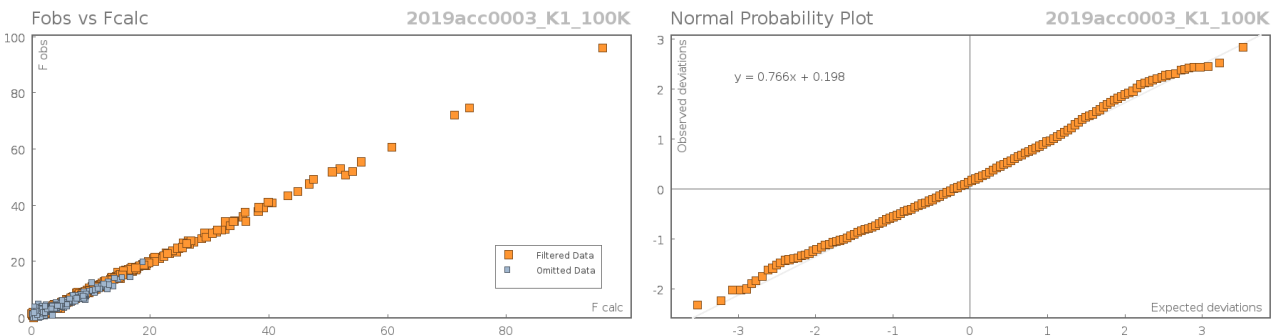


hk0

## Data Plots: Diffraction Data



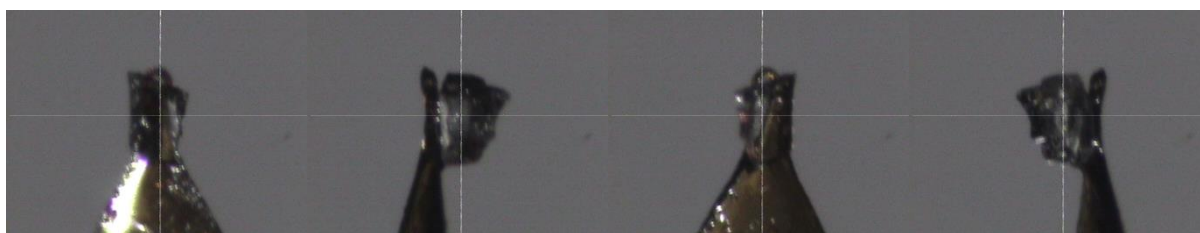
## Data Plots: Refinement and Data



## Reflection Statistics

Total reflections (after filtering)	24022	Unique reflections	2351
Completeness	1.0	Mean I/ $\sigma$	15.71
hkl <sub>max</sub> collected	(20, 12, 20)	hkl <sub>min</sub> collected	(-20, -12, -20)
hkl <sub>max</sub> used	(19, 11, 19)	hkl <sub>min</sub> used	(0, 0, 0)
Lim d <sub>max</sub> collected	100.0	Lim d <sub>min</sub> collected	0.74
d <sub>max</sub> used	6.71	d <sub>min</sub> used	0.74
Friedel pairs	7668	Friedel pairs merged	1
Inconsistent equivalents	0	R <sub>int</sub>	0.0835
R <sub>sigma</sub>	0.0379	Intensity transformed	0
Omitted reflections	0	Omitted by user (OMIT hkl)	0
Multiplicity	(11125, 5130, 1033, 235, 13)	Maximum multiplicity	30
Removed systematic absences	1939	Filtered off (Shel/OMIT)	1467

### Images of the Crystal on the Diffractometer



**Table 19:** Fractional Atomic Coordinates ( $\times 10^4$ ) and Equivalent Isotropic Displacement Parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for **2019acc0003\_K1\_100K**.  $U_{eq}$  is defined as 1/3 of the trace of the orthogonalised  $U_{ij}$ .

Atom	x	y	z	$U_{eq}$
Cl1	5816.5(3)	7010.5(4)	5520.6(3)	19.05(12)
O1	6081.4(8)	5213.3(13)	7753.2(7)	19.8(3)
O2	6522.3(8)	2719.9(14)	7614.0(7)	20.4(3)
N1	5493.5(9)	3716.7(16)	6101.9(9)	15.2(3)
C1	5777.1(11)	3726.3(18)	7754.6(11)	18.7(3)
C2	5050.8(10)	3579.4(19)	7015.9(10)	18.4(3)
C3	6324.1(10)	2703.9(18)	5957.8(10)	17.3(3)
C4	6976.6(11)	2967.9(19)	6758.9(10)	19.5(3)
C5	6710.8(12)	5542(2)	8483.1(11)	25.9(4)
C6	6778.0(11)	3177.5(19)	5073.3(11)	20.9(3)
C7	5986.3(12)	1097.7(19)	5922.4(11)	22.0(3)

**Table 20:** Anisotropic Displacement Parameters ( $\times 10^4$ ) **2019acc0003\_K1\_100K**. The anisotropic displacement factor exponent takes the form:  $-2\pi^2[h^2a^{*2} \times U_{11} + \dots + 2hka^* \times b^* \times U_{12}]$

Atom	$U_{11}$	$U_{22}$	$U_{33}$	$U_{23}$	$U_{13}$	$U_{12}$
Cl1	15.71(19)	20.1(2)	21.3(2)	1.06(14)	-4.09(13)	-2.63(13)
O1	19.1(5)	22.5(6)	17.9(5)	-0.8(4)	-3.1(4)	-1.0(4)
O2	19.1(5)	26.5(6)	15.7(5)	2.4(4)	1.1(4)	6.5(5)
N1	12.2(6)	17.5(7)	15.7(6)	0.0(5)	-1.7(5)	0.4(5)
C1	16.3(7)	22.2(8)	17.5(7)	0.2(6)	2.1(6)	3.0(6)
C2	13.5(7)	22.7(8)	19.1(7)	-1.5(6)	2.4(6)	0.2(6)
C3	12.9(7)	22.4(8)	16.5(7)	-1.1(6)	0.3(6)	2.2(6)
C4	13.3(7)	28.1(9)	16.9(7)	-0.6(6)	0.3(6)	3.4(6)
C5	21.9(8)	34.1(10)	21.8(8)	-3.4(7)	-4.5(6)	-3.9(7)
C6	15.7(7)	30.1(9)	16.9(7)	0.4(6)	1.9(6)	1.1(6)
C7	23.1(8)	20.5(8)	22.5(8)	-1.3(7)	1.7(6)	2.9(6)

**Table 21:** Bond Lengths in  $\text{\AA}$  for **2019acc0003\_K1\_100K**.

Atom	Atom	Length/Å	Atom	Atom	Length/Å
O1	C1	1.394(2)	N1	C3	1.5058(19)
O1	C5	1.4257(19)	C1	C2	1.503(2)
O2	C1	1.4072(18)	C3	C4	1.515(2)
O2	C4	1.4251(18)	C3	C6	1.506(2)
N1	C2	1.483(2)	C3	C7	1.511(2)

**Table 22:** Bond Angles in ° for **2019acc0003\_K1\_100K**.

Atom	Atom	Atom	Angle/°	Atom	Atom	Atom	Angle/°
C1	O1	C5	113.01(12)	N1	C3	C4	106.51(12)
C1	O2	C4	111.96(12)	N1	C3	C6	106.95(13)
C2	N1	C3	114.38(12)	N1	C3	C7	108.69(12)
O1	C1	O2	111.66(13)	C6	C3	C4	110.75(13)
O1	C1	C2	107.27(13)	C6	C3	C7	111.93(13)
O2	C1	C2	111.24(13)	C7	C3	C4	111.72(14)
N1	C2	C1	110.18(12)	O2	C4	C3	111.89(13)

**Table 23:** Hydrogen Fractional Atomic Coordinates ( $\times 10^4$ ) and Equivalent Isotropic Displacement Parameters ( $\text{Å}^2 \times 10^3$ ) for **2019acc0003\_K1\_100K**.  $U_{eq}$  is defined as 1/3 of the trace of the orthogonalised  $U_{ij}$ .

Atom	x	y	z	$U_{eq}$
H1	5479.86	3502.42	8358.99	22
H2A	4736.3	2593	7067.73	22
H2B	4571.82	4372.77	7090.88	22
H4A	7520.88	2285.77	6707.34	23
H4B	7211.86	4012.46	6736.52	23
H5A	6391.29	5396.75	9069.94	39
H5B	6921.41	6585.89	8433.47	39
H5C	7252.48	4870.06	8447.81	39
H6A	6930.71	4248.89	5100.96	31
H6B	6346.18	2994.72	4564.31	31
H6C	7352.47	2596.9	4979.18	31
H7A	5487.24	1007.56	5465.69	33
H7B	5745.08	805.29	6524.39	33
H7C	6507.63	438.41	5754.1	33
H1A	5071(14)	3530(20)	5683(12)	18(5)
H1B	5631(13)	4680(20)	6020(12)	20(5)

## Citations

CrysAlisPro Software System, Rigaku Oxford Diffraction, (2018).

O.V. Dolomanov and L.J. Bourhis and R.J. Gildea and J.A.K. Howard and H. Puschmann, Olex2: A complete structure solution, refinement and analysis program, *J. Appl. Cryst.*, (2009), **42**, 339-341.

Sheldrick, G.M., Crystal structure refinement with ShelXL, *Acta Cryst.*, (2015), **C27**, 3-8.

Sheldrick, G.M., ShelXT-Integrated space-group and crystal-structure determination, *Acta Cryst.*, (2015), **A71**, 3-8.



```

#=====  

# PLATON/CHECK-( 30118) versus check.def version of 180302 for Entry: 2019acc000  

# Data: 2019acc0003_K1_100K.cif - Type: CIF      Bond Precision   C-C = 0.0020 A  

# Refl: 2019acc0003_K1_100K.fcf - Type: LIST4      Temp = 100 K  

# Audit:OLEX2 1.2 (COMPILED 2018.05.29 SVN.R3508 FOR OLEXSYS, GUI SVN.R5506)  

# Refin:SHELXL (SHELDRICK, 2015)  

# X-ray MoKa      R(int) = 0.083,  wR2/R(int) = 1.1,  Nref/Npar = 21.2  

# Cell 14.2907(4)  8.9091(3) 14.6110(4)      90      90      90  

# Wavelength 0.71073      Volume Reported 1860.23(10)  Calculated 1860.23(10)  

# SpaceGroup from Symmetry P b c a      Hall: -P 2ac 2ab      orthorhombic  

#      Reported P b c a      -P 2ac 2ab      orthorhombic  

# MoietyFormula C7 H16 N O2, Cl  

#      Reported Cl, C7 H16 N O2  

#      SumFormula C7 H16 Cl N O2  

#      Reported C7 H16 Cl N O2  

# Mr      =      181.66[Calc],      181.66[Rep]      Volume/NonHatoms = 21.1  

# Dx,gcm-3 =      1.297[Calc],      1.297[Rep]  

# Z      =      8[Calc],      8[Rep]  

# Mu (mm-1) =      0.367[Calc],      0.367[Rep]      Xtal Size = 0.119x0.242x0.275 mm  

# F000      =      784.0[Calc],      784.0[Rep]      or F000' = 785.49[Calc]  

# Reported T Limits: Tmin=0.339      Tmax=1.000      AbsCorr = MULTI-SCAN  

# Calculated T Limits: Tmin=0.904 Tmin'=0.904      Tmax=0.957  

# Reported Hmax= 19, Kmax= 11, Lmax= 19, Nref= 2351      , Th(max)= 28.499  

# Obs in FCF Hmax= 19, Kmax= 11, Lmax= 19, Nref= 2351[ 2351], Th(max)= 28.499  

# Calculated Hmax= 19, Kmax= 11, Lmax= 19, Nref= 2353      , Ratio = 0.999  

# Reported Rho(min) = -0.29, Rho(max) = 0.32 e/Ang**3 (From CIF)  

# Calculated Rho(min) = -0.28, Rho(max) = 0.31 e/Ang**3 (From CIF+FCF data)  

# w=1/[sigma**2(Fo**2)+(0.0307P)**2+ 0.8581P], P=(Fo**2+2*Fc**2)/3  

# R= 0.0435( 2214), wR2= 0.0959( 2351), S = 1.160      (From CIF+FCF data)  

# R= 0.0435( 2214), wR2= 0.0959( 2351), S = 1.160      (From FCF data only)  

# R= 0.0435( 2214), wR2= 0.0959( 2351), S = 1.159, Npar= 111  

#=====  

For Documentation: http://http://www.platonsoft.nl/CIF-VALIDATION.pdf  

#=====  

#=====  

>>> The Following Improvement and Query ALERTS were generated - (Acta-Mode) <<<  

#=====  

Format: alert-number_ALERT_alert-type_alert-level text  

#=====  

906_ALERT_3_C Large K Value in the Analysis of Variance ..... 5.682 Check  

#=====  

042_ALERT_1_G Calc. and Reported MoietyFormula Strings Differ Please Check  

760_ALERT_1_G CIF Contains no Torsion Angles ..... ? Info  

793_ALERT_4_G Model has Chirality at Cl (Centro SPGR) R Verify  

910_ALERT_3_G Missing # of FCF Reflection(s) Below Theta(Min). 2 Note  

978_ALERT_2_G Number C-C Bonds with Positive Residual Density. 3 Info  

#=====  

ALERT_Level and ALERT_Type Summary  

#=====  

1 ALERT_Level_C = Check. Ensure it is Not caused by an Omission or Oversight  

5 ALERT_Level_G = General Info/Check that it is not Something Unexpected  

#=====  

2 ALERT_Type_1 CIF Construction/Syntax Error, Inconsistent or Missing Data.  

1 ALERT_Type_2 Indicator that the Structure Model may be Wrong or Deficient.  

2 ALERT_Type_3 Indicator that the Structure Quality may be Low.  

1 ALERT_Type_4 Improvement, Methodology, Query or Suggestion.  

#=====  

0 Missing Experimental Info Issue(s) (Out of 59 Tests) - 100 % Satisfied  

0 Experimental Data Related Issue(s) (Out of 28 Tests) - 100 % Satisfied  

2 Structural Model Related Issue(s) (Out of 127 Tests) - 98 % Satisfied  

4 Unresolved or to be Checked Issue(s) (Out of 255 Tests) - 98 % Satisfied  

#=====

```

