



Universidad de Jaén

Facultad de Ciencias
Experimentales

Reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura entre iminas halogenadas y ácidos borónicos

Autor: David Peña García

Grado: Química

Fecha: 07/06/2024



CREEA

ÍNDICE

| | |
|--|----|
| 1. RESUMEN/ABSTRACT..... | 1 |
| 2. INTRODUCCIÓN..... | 2 |
| 2.1. Síntesis de iminas..... | 4 |
| 2.1.1. Características de la reacción de formación de iminas..... | 5 |
| 2.1.2. Variantes de la reacción de formación de iminas..... | 6 |
| 2.1.3. Mecanismo de formación de iminas..... | 7 |
| 2.2. Reacción de Suzuki..... | 8 |
| 2.2.1. Características de la reacción de Suzuki..... | 8 |
| 2.2.2. Variaciones en la reacción de Suzuki-Miyaura..... | 9 |
| 2.2.3. Mecanismo de la reacción de Suzuki-Miyaura..... | 11 |
| 2.3. Justificación e hipótesis del trabajo..... | 12 |
| 3. OBJETIVOS..... | 13 |
| 4. MATERIALES Y MÉTODOS..... | 15 |
| 4.1. Generalidades e instrumentación..... | 15 |
| 4.1.1. Reactivos y disolventes..... | 15 |
| 4.1.2. Técnicas de separación cromatográfica..... | 16 |
| 4.1.3. Técnicas de purificación..... | 16 |
| 4.1.4. Técnicas analíticas y espectroscópicas..... | 17 |
| 4.2. Síntesis de las iminas 3a-3d :..... | 17 |
| 4.2.1. Síntesis de (<i>E</i>)- <i>N</i> -(4''-bromobenciliden)-4'-metoxianilina (3a)..... | 19 |
| 4.2.2. Síntesis de (<i>E</i>)- <i>N</i> -(4''-clorobenciliden)-4'-metoxianilina (3b)..... | 20 |
| 4.2.3. Síntesis de (<i>E</i>)- <i>N</i> -(4''-yodobenciliden)-4'-metoxianilina (3c)..... | 22 |
| 4.2.4. Síntesis de (<i>E</i>)- <i>N</i> -((5''-bromofuran-2''-il) metilén)-4'-metoxianilina (3d)..... | 23 |
| 4.3. Reacción de Suzuki-Miyaura a partir de las iminas 3a-3d :..... | 25 |
| 4.3.1. Reacción de la imina 3a con ácido 4-trifluorometil-fenilborónico (4)..... | 26 |
| 4.3.2. Reacción de la imina 3b con ácido 4-trifluorometil-fenilborónico (4)..... | 28 |
| 4.3.3. Reacción de la imina 3c con ácido 4-trifluorometil-fenilborónico (4)..... | 28 |
| 4.3.4. Reacción de la imina 3d con ácido 4-trifluorometilfenilborónico (4)..... | 29 |
| 4.4. Síntesis alternativa del compuesto 5 | 30 |
| 4.4.1. Síntesis del compuesto 6 por reacción de Suzuki-Miyaura entre 2a y 4 | 30 |
| 4.4.2. Síntesis del compuesto 5 por reacción de formación de imina entre 1 y 6 | 31 |
| 4.5. Datos espectroscópicos de reactivos:..... | 31 |
| 4.5.1. <i>p</i> -Anisidina (1)..... | 31 |
| 4.5.2. 4-Bromobenzaldehído (2a)..... | 32 |
| 4.5.3. 4-Clorobenzaldehído (2b)..... | 32 |
| 4.5.4. 4-Yodobenzaldehído (2c)..... | 32 |

| | |
|---|----|
| 4.5.5. 5-Bromo-2-furfuraldehído (2d) | 32 |
| 4.5.6. Ácido 4-trifluorometil-fenilborónico (4) | 32 |
| 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN. | 32 |
| 5.1. Síntesis de las iminas 3a-3d | 33 |
| 5.1.1. Procedimiento de síntesis | 33 |
| 5.1.2. Elucidación estructural de los compuestos 3a-3d | 34 |
| 5.1.3. Análisis de los resultados obtenidos | 36 |
| 5.2. Reacción Suzuki-Miyaura a partir de las halo-iminas 3a-3d | 37 |
| 5.2.1. Procedimiento de síntesis. | 37 |
| 5.2.2. Elucidación estructural del compuesto 5 | 38 |
| 5.2.3. Análisis de los resultados obtenidos. | 40 |
| 5.3. Síntesis alternativa del compuesto 5 | 41 |
| 6. CONCLUSIONES..... | 43 |
| 7. BIBLIOGRAFÍA. | 44 |
| 8. ANEXO..... | 49 |

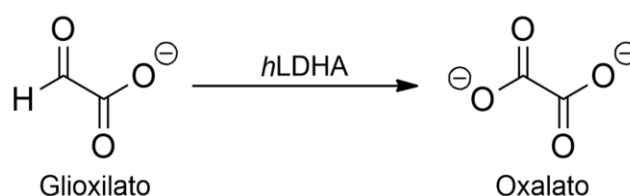
1. RESUMEN/ABSTRACT.

La hiperoxaluria primaria tipo 1 (PH-1) es una enfermedad rara causada por la mutación del gen *AGXT* que trae como consecuencia la sobreproducción nociva de oxalato en el organismo. Una posible terapia consiste en el empleo de inhibidores de la enzima lactato deshidrogenasa (LDH). En este TFG se pretende iniciar la ruta sintética de una familia de potenciales inhibidores de LDH, llevando a cabo la reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura entre varios haloarenos (conteniendo un grupo imino) y un ácido fenilborónico (**4**). Los haloarenos de partida (**3a-3d**) se han preparado eficazmente a partir de una anilina sustituida (**1**) y varios haloaldehídos (**2a-2d**), y la reacción de acoplamiento, conducente al compuesto **5**, se ha dado aceptablemente bien cuando el halógeno del haloareno es bromo o yodo. Los compuestos sintetizados se han purificado por recristalización o por cromatografía flash y se han caracterizado por RMN. Dos de los compuestos sintetizados (**3d**, **5**) se describen por primera vez en este TFG.

*Primary hyperoxaluria type 1 (PH-1) is a rare disease caused by a mutation in the AGXT gene, resulting in harmful overproduction of oxalate in the human body. A possible therapy involves the use of lactate dehydrogenase (LDH) enzyme inhibitors. This Final Degree Project aims to initiate the synthetic route of a family of potential LDH inhibitors by carrying out the Suzuki-Miyaura coupling reaction between various haloarenes (containing an imino group) and a phenylboronic acid (**4**). The starting haloarenes (**3a-3d**) have been effectively prepared from a substituted aniline (**1**) and several halo-aldehydes (**2a-2d**), and the coupling reaction leading to compound **5** has been reasonably successful when the halogen in the haloarene is bromine or iodine. The synthesized compounds have been purified by recrystallization or flash chromatography and characterized by NMR. Two of the synthesized compounds (**3d**, **5**) are described for the first time in this Final Degree Project.*

2. INTRODUCCIÓN.

La hiperoxaluria primaria tipo 1 (PH-1) es una enfermedad rara causada por la mutación del gen *AGXT* que codifica la enzima alanina glioxilato aminotransferasa (AGT), lo que origina la acumulación de glioxilato en el hígado de estos enfermos, y que a su vez deriva en la sobreproducción nociva de oxalato en el organismo (Zhang *et al.*, 2003). Este exceso de oxalato provoca la cristalización en el riñón de grandes cantidades de oxalato de calcio (cálculos renales) que terminan provocando una disfunción renal importante que deteriora la calidad de vida de estos pacientes, siendo necesario recurrir, en último extremo, al trasplante de hígado y riñón para preservar la vida de los mismos (Cochat *et al.*, 2012).

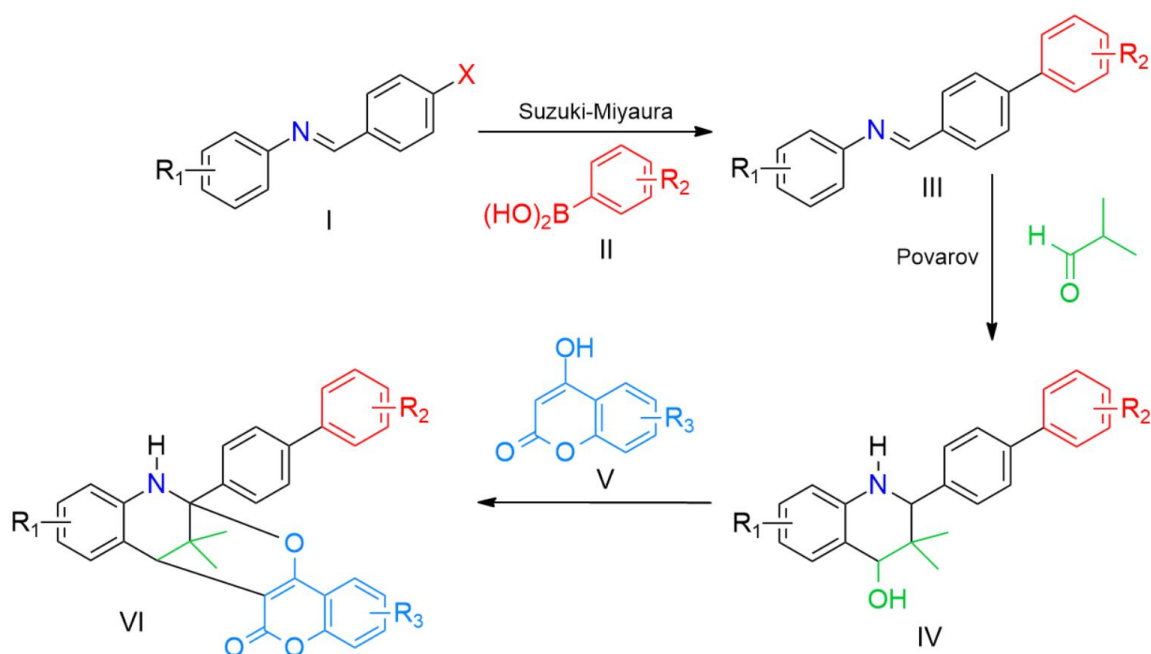


Esquema 2.1. Conversión de glioxilato a oxalato mediante la enzima *hLDHA*.

La enzima lactato deshidrogenasa A humana (*hLDHA*) es la responsable de la conversión del glioxilato, acumulado por estos enfermos, en oxalato (Esquema 2.1). Esto se produce en el citosol de las células hepáticas (de donde pasa al riñón), motivo por el que la inhibición de esta isoenzima hepática se ha seleccionado como objetivo para desarrollar potenciales terapias frente a PH-1 (Moya *et al.*, 2021). De hecho, el biofármaco *Nedosiran*, un *siRNA* (ARN interferente pequeño) frente a *hLDHA*, ha sido aprobado por la Agencia Europea del Medicamento y la americana (*Food and Drug Administration*) como terapia génica frente a esta enfermedad. A pesar de este avance, el empleo de biofármacos tiene varios inconvenientes (alto coste; administración no oral; uso de material genético) que no se dan con los fármacos convencionales basados en moléculas de naturaleza orgánica de masa molecular discreta (SMD, *small-molecule drugs*). En este sentido, el grupo de investigación FQM-182, en el que se ha desarrollado este TFG, ha conseguido recientemente un proyecto de investigación titulado “Síntesis de inhibidores de LDHA optimizados, evaluación biológica y encapsulación para administración oral” (PID2022-141783OB-C22), que tiene como objetivo sintético la obtención de varias familias de compuestos orgánicos tipo SMD capaces de inhibir selectivamente la

*h*LDHA frente a *h*LDHB, otra isoenzima presente en diversos órganos, como el corazón. El diseño de tales compuestos se ha basado en resultados obtenidos durante el desarrollo de un proyecto previo sobre esta misma temática (Alejo-Armijo *et al.*, 2018; Alejo-Armijo *et al.*, 2022; Salido *et al.*, 2022; Salido *et al.*, 2023; Ortega-Vidal *et al.*, 2023).

Una de estas familias es la de los derivados de 2-oxa-8-azabicyclo [3.3.1]nonano (VI), cuya síntesis se ha diseñado (Esquema 2.2) a partir de las halo-iminas I que, por reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura con ácidos borónicos (II), conduciría a la formación de los compuestos III. La siguiente etapa de reacción consistiría en la cicloadición del enol de isobutiraldehído a la imina III, por reacción de Povarov, rindiendo los derivados de las 4-hidroxiquinolinas IV. Por último, la adición de las 4-hidroxicumarinas V a los compuestos IV originará los compuestos objetivo VI.

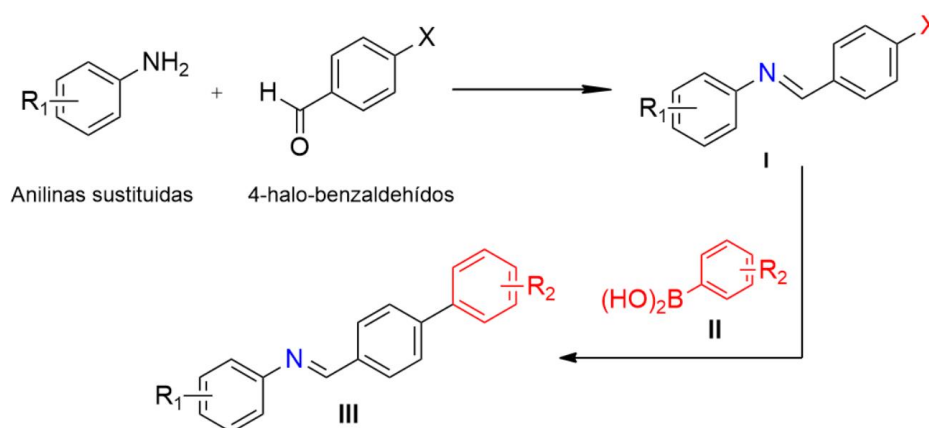


Esquema 2.2. Ruta sintética de potenciales inhibidores de la enzima *h*LDHA.

Dentro de este contexto, el objetivo de la propuesta inicial de este TFG era ensayar la primera etapa de esta ruta sintética (Esquema 2.2), es decir, la reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura entre halo-iminas (I) y ácidos fenilborónicos (II), con la finalidad de encontrar las mejores condiciones de reacción para obtener los

compuestos **III** y completar en el futuro la síntesis de potenciales inhibidores (**VI**) de la enzima *h*LDHA.

Para conseguir tal objetivo es necesario sintetizar en primer lugar las halo-iminas **I**, por condensación de anilinas sustituidas y 4-halo-benzaldehídos, y posteriormente encontrar condiciones experimentales que permitan obtener el producto de acoplamiento cruzado (**III**) a partir de **I** y **II** (Esquema 2.3).

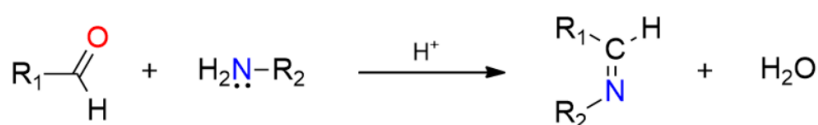


Esquema 2.3. Síntesis del compuesto **III** propuesta en este TFG.

Para completar este capítulo de Introducción de la Memoria de TFG se va a hacer a continuación una descriptiva de las reacciones de síntesis de iminas y de la reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura.

2.1. Síntesis de iminas.

En el año 1864, el Dr. Hugo Schiff describió el descubrimiento de un conjunto de nuevas bases formadas por la condensación entre anilinas y aldehídos, al mismo tiempo que se liberaba una molécula de agua (Esquema 2.4). Estas bases, que contienen un grupo funcional imino, se llamaron bases de Schiff en su honor (Fabbrizzi, 2020).



Esquema 2.4. Reacción de síntesis de iminas.

El uso de las iminas (compuestos nitrogenados con un grupo funcional imino) está muy extendido, tanto en estado libre como formando compuestos de coordinación. Se trata de una familia de compuestos con numerosas utilidades y aplicaciones, por

lo que su estudio y síntesis ha aumentado considerablemente en los últimos años (Figura 2.1).

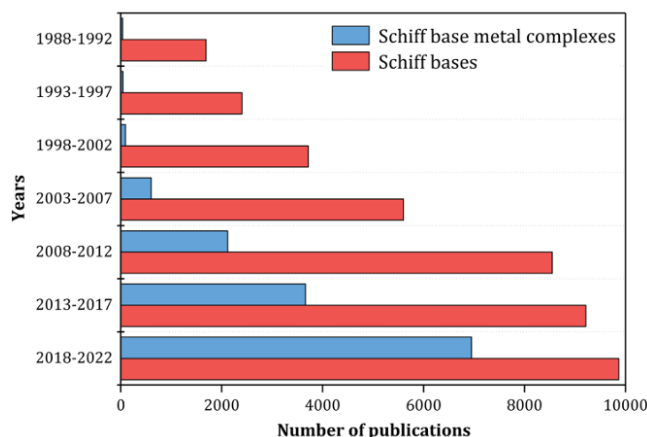


Figura 2.1. Número de publicaciones sobre iminas a lo largo de los años (Boulechfar *et al.*, 2023).

En este TFG se ha realizado una revisión bibliográfica sobre la reacción de formación de iminas, haciendo uso del motor de búsquedas *SciFinder*ⁿ, que incluye las bases de datos del *Chemical Abstracts* y del *Medline*. Se obtuvieron 85.741 resultados, en total, habiéndose publicado en torno a 17.000 artículos en los últimos 5 años, lo que demuestra que aún, tras un siglo y medio desde su descubrimiento, siguen manteniendo su importancia en la actualidad y se continúan investigando en este campo.

Seguidamente, la información más importante sobre esta reacción se expondrá en los siguientes apartados.

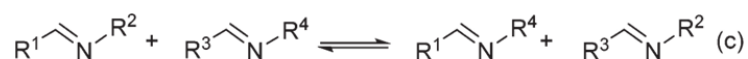
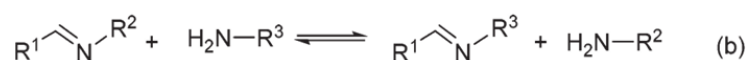
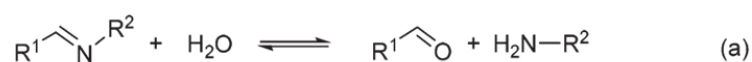
2.1.1. Características de la reacción de formación de iminas.

Las reacciones de síntesis de iminas transcurren con frecuencia en condiciones suaves a temperatura ambiente y catalizadas por un ácido. Las iminas se forman a partir de aminas y compuestos carbonílicos (aldehído o cetona). A veces, es necesario que uno de los dos sustratos sea aromático para asegurar cierta estabilidad molecular. Es necesario que en el medio haya elementos que eliminen el agua que se forma en la reacción de condensación (Esquema 2.4). Teniendo en cuenta que la reacción es un proceso en equilibrio, se busca desplazarlo de izquierda a derecha aplicando el principio de Le Chatelier, mediante la retirada de agua. Ejemplos de estos elementos son los agentes deshidratantes como Na_2SO_4 y

el MgSO₄ anhidro; o mediante el uso de trampas azeotrópicas como la de “Dean-Stark” o empleando tamices moleculares (Patil y Adimurthy, 2013).

También la naturaleza del disolvente puede influir en la reacción, viéndose que en disolventes menos polares la reacción va más lenta que en disolventes más polares (Ciaccia *et al.*, 2013).

Por otro lado, las iminas pueden hidrolizarse en medio acuoso, dándose la reacción inversa a su formación, y también pueden dar transiminación en presencia de una amina o metátesis en presencia de otra imina (Ciaccia y Di Stefano, 2015) (Esquema 2.5).



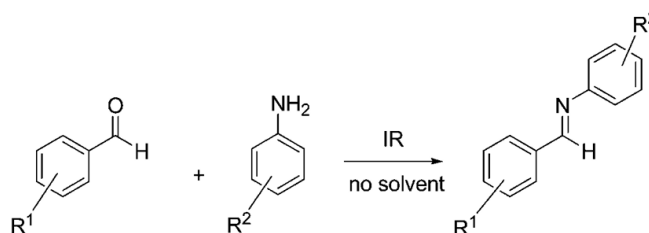
Esquema 2.5. Reacciones reversibles de iminas: (a) hidrólisis, (b) transiminación y (c) metátesis (Ciaccia y Stefano, 2015)

2.1.2. Variantes de la reacción de formación de iminas.

Un inconveniente de la síntesis de iminas es la baja estabilidad de los aldehídos en general, pudiéndose degradar y formar productos secundarios. Otro inconveniente, que es común a la mayoría de reacciones orgánicas, es el uso de disolventes orgánicos, los cuales pueden ser tóxicos, tanto para la salud de las personas como para el medio ambiente. Por estas razones, en los últimos años se han buscado síntesis de iminas medioambientalmente más aceptables, cambiando el disolvente orgánico por agua, por ejemplo (Tanaka *et al.*, 2000), o realizándolas en fase sólida (Schmeyers *et al.*, 1998).

También se está llevando a cabo la optimización de la reacción mediante el uso conjunto de ultrasonidos y catalizadores heterogéneos basados en arcillas (Guzen *et al.*, 2007) o de agentes perclorantes que aceleren la reacción (Chakraborti *et al.*, 2004). También, el uso de radiación infrarroja (IR) está permitiendo la obtención de

iminas de forma rápida, fácil y con elevados rendimientos (Vázquez *et al.*, 2004) (Esquema 2.6).

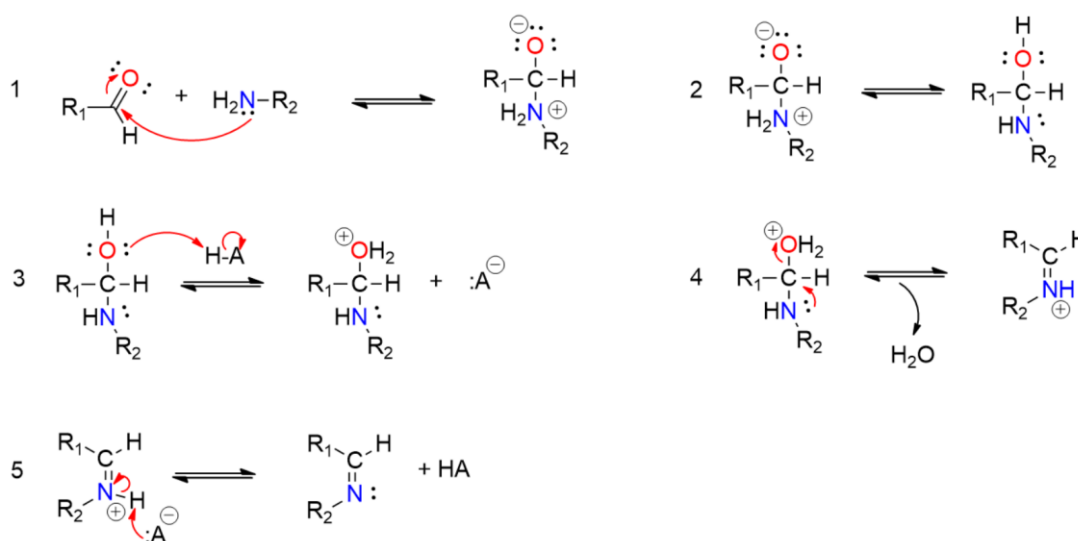


Esquema 2.6. Reacción de formación de iminas acelerada por IR (Vázquez *et al.*, 2004).

2.1.3. Mecanismo de formación de iminas.

El mecanismo de síntesis de iminas en presencia de ácido consta de 5 etapas (Morsch *et al.*, 2024) (Esquema 2.7).

1. Adición de la amina: los electrones del grupo amino atacan al carbono electrofílico del aldehído, dejando la carga positiva sobre el nitrógeno.
2. Equilibrio ácido-base: Transferencia de un protón desde el nitrógeno a el oxígeno del carbonilo, formándose un hemiaminal como especie intermedia.
3. Protonación: el oxígeno del aldehído capta un protón del medio (procedente de un ácido con papel de catalizador). El oxígeno del hemiaminal se convierte en un grupo oxonio ($^+\text{OH}_2$), que es un buen grupo saliente.
4. Eliminación del grupo oxonio, liberándose una molécula de agua al medio.
5. Desprotonación del catión iminio: la base conjugada del ácido capta el protón unido al átomo de nitrógeno de la imina.

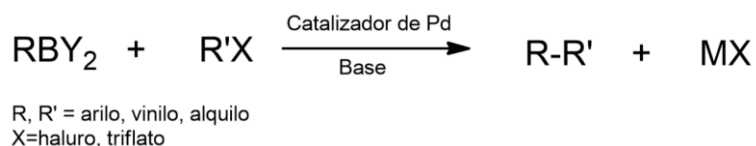


Esquema 2.7. Mecanismo de formación de iminas a partir de aldehído y aminas, catalizada por ácidos (Morsch *et al.*, 2024).

2.2. Reacción de Suzuki.

2.2.1. Características de la reacción de Suzuki.

En 1979, los doctores Noiro Miyaura y Akira Suzuki publicaron un artículo en el que se mostraba una nueva reacción de formación de enlaces C-C sencillos (Miyaura *et al.*, 1979). Esta reacción se daba entre compuestos organometálicos con átomos de boro y haluros orgánicos, utilizando un catalizador de paladio y activando la reacción mediante un medio acuoso alcalino (Esquema 2.8). Esta reacción es actualmente muy utilizada para sintetizar compuestos biarílicos y moléculas aromáticas funcionalizadas (D'Alterio *et al.*, 2021). Su descubrimiento y posterior desarrollo le permitió conseguir al Dr. Suzuki el premio Nobel de Química en 2010, junto a los doctores Richard Heck y Ei-ichi Negishi por sus investigaciones en las reacciones de formación de enlaces C-C.



Esquema 2.8. Esquema de reacción acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura.

La reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura (SMR) consiste en la unión de dos fragmentos orgánicos mediante el uso de un catalizador.

Además, esta reacción tiene grandes ventajas respecto a otras de formación de enlace C-C. La reacción de Suzuki-Miyaura no es problemática desde un punto de vista medioambiental, ya que utiliza reactivos de toxicidad baja y estables al aire y a la humedad. Además, el compuesto inorgánico de boro que se forma como subproducto se puede retirar fácilmente. Esta reacción se da con elevados rendimientos en condiciones suaves y en presencia de agua.

Un aspecto interesante es que el impedimento estérico que puedan tener las moléculas de partida no es un factor importante en el desarrollo de la reacción. Además, este acoplamiento posee una elevada regioselectividad y estereoselectividad (Kürti y Czakó, 2005).

Esta reacción se puede utilizar un elevado rango de catalizadores de paladio, siendo los más empleados el Pd(PPh₃)₄ y el PdCl₂(PPh₃), ya que son muy estables al aire y fácilmente recuperados regeneran Pd(0) tras la reacción. Si el catalizador de paladio posee más de 4 ligandos de fosfina, se denomina catalizador de fosfinas

voluminosas y es aún más reactivo por la formación de una especie insaturada coordinada de paladio (Miyaura y Suzuki, 1995).

Las reacciones de formación de enlaces C-C son muy importantes hoy en día (Figura 2.2), ya que permiten obtener moléculas más complejas que puedan tener un papel importante en diversas áreas como la industrial, farmacéutica, etc.

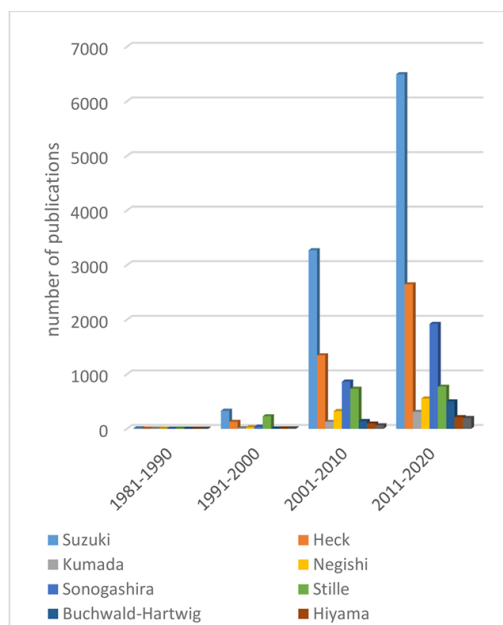


Figura 2.2. Número de publicaciones sobre distintas reacciones de formación de enlace C-C en las últimas décadas. (D'Alterio *et al.*, 2021)

En este TFG se ha realizado una revisión bibliográfica sobre la reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura, haciendo uso del motor de búsqueda *SciFinder*ⁿ, que incluye las bases de datos del *Chemical Abstracts* y del *Medline*. Se obtuvieron 30.692 resultados en total, habiéndose publicado en torno a 10.000 artículos en los últimos 5 años, lo que demuestra que las investigaciones en este campo son numerosas y de gran interés.

Seguidamente, se expone la información más importante sobre esta reacción.

2.2.2. Variaciones en la reacción de Suzuki-Miyaura.

Para cuando se ganó el premio nobel en 2010, la SMR ya había solucionado el obstáculo de encontrar las condiciones idóneas de reacción, por lo que su estudio evolucionó hacia la búsqueda de un proceso catalítico más eficaz (Beletskaya *et al.*, 2019). Desde entonces, han surgido nuevos procedimientos que permiten un menor uso de catalizadores (Roy y Uozumi, 2018), evitan el uso de catalizadores tóxicos

con ligandos de fosfina (Qiu *et al.*, 2011) o catalizadores en ausencia total de ligandos. También se ha mejorado el procedimiento en medio acuoso (Lipshutz y Ghorai, 2014). Además, se ha estudiado el uso de catalizadores heterogéneos, para facilitar la recuperación de éste. En busca de este último objetivo se han desarrollado nanopartículas de paladio que se inmovilizan sobre materiales poliméricos (Ohtaka *et al.*, 2009), y se observó que el catalizador mantuvo alta actividad durante 10 ciclos de reacción, permitiendo así recuperar el paladio y hacer síntesis en las que se generan menos productos de desecho. También se han utilizado dendrímeros (macromoléculas con estructura ramificada) de gran uso en nanoreactores, donde los reactivos están concentrados y estas moléculas aceleran su reacción haciendo un menor uso de catalizador (Deraedt *et al.*, 2014). También se ha probado a fijar el paladio sobre carbón, consiguiendo acelerar reacciones y evitar tener que aumentar la temperatura (Liu y Astruc, 2018). Actualmente se están desarrollando nuevos materiales de carbono más complejos (metal-organic frameworks (MOFs) y uso de copolímeros (Choi *et al.*, 2012)

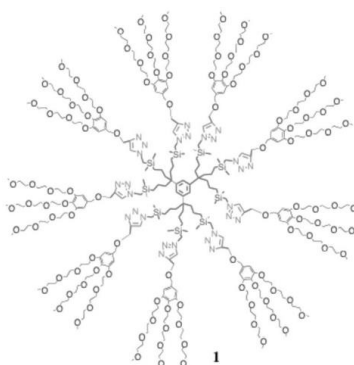


Figura 2.3. Estructura de un dendrímero (Deraedt *et al.*, 2014).

Un uso interesante de esta reacción es con el objetivo de obtener un compuesto formado por dos sistemas arílicos unidos por un enlace simple C-C. Se ha descrito que esta reacción se produce con facilidad con ariltriflatos, yodo y bromo arenos, pero algo peor con los derivados del cloro-benceno.

Aunque el impedimento estérico en los haluros de arilo no es un factor determinante, cuando se usan ácidos arilborónicos disustituidos en posiciones *orto*, se obtienen bajos rendimientos, que se pueden aumentar mediante el uso de bases fuertes como NaOH o Ba(OH)₂. El uso de bases débiles en ácidos arilborónicos menos impedidos estéricamente ha dado mejores rendimientos (Miyaura y Suzuki, 1995).

2.2.3. Mecanismo de la reacción de Suzuki-Miyaura.

Las reacciones de acoplamiento cruzado siguen un ciclo catalítico, y los catalizadores de Pd(0), Ni(0) y Fe(I) siguen el mismo ciclo general, que consta de tres etapas:

1. Adición oxidativa de un haluro de arilo al catalizador de paladio(0): en este paso se rompe el enlace C-X y el paladio se inserta entre C y X, pasando a un estado de oxidación de paladio(II). Esta es una parte determinante del ciclo, y su reactividad disminuye según el halógeno presente: I > Br >> Cl.
2. Transmetalación: transferencia de un grupo orgánico de un metal hacia el otro metal, es decir, un intercambio de ligandos. Obteniéndose así los dos fragmentos orgánicos objetivos unidos al paladio(II). El mecanismo de este paso aún no está muy claro ya que hay dos posibles caminos por los cuales se lleva a cabo la transmetalación (Esquema 2.9):
 - A. Mediante la formación de un “complejo ate”: se produce la unión de una base cargada negativamente al átomo de boro, formando un boro cuaternario. A este tipo de complejos se les llama “complejo ate” (Figura 2.4). Con la formación de esta estructura se favorece la nucleofilia de la molécula, facilitando el intercambio de ligandos.

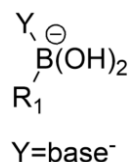
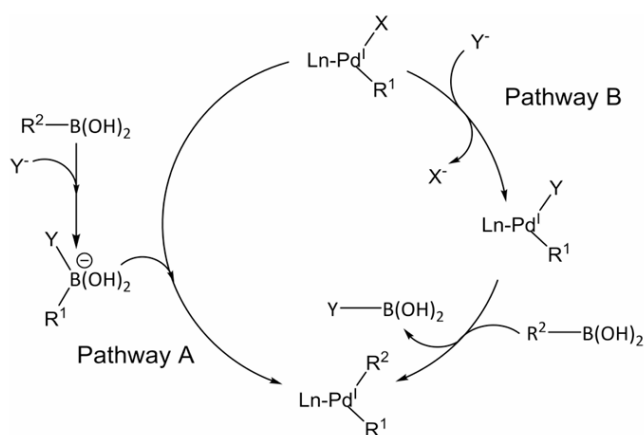


Figura 2.4. Estructura de un “complejo ate”.

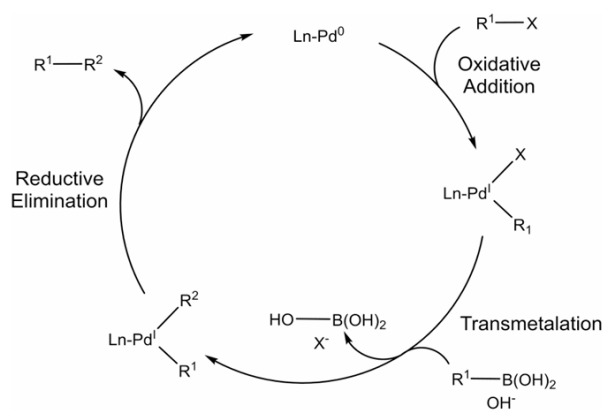
- B. Primero sustitución de ligandos ente el haluro de paladio(II) y la base, formándose un complejo neutro que producirá la transmetalación.



Esquema 2.9. Posibles mecanismos de transmetalación en la reacción de Suzuki-Miyaura. (D'Alterio *et al.*, 2021).

Aunque todavía no se ha descubierto cuál es el mecanismo que se sigue, varios trabajos se decantan por el camino B, debido a cuestiones cinéticas (Amatore *et al.* 2013, Lima *et al.*, 2014)

3. Eliminación reductora: proceso inverso a la adición oxidativa. El complejo tetracoordinado se rompe, formando un enlace C-C sobre los dos ligandos orgánicos y se regenera el paladio(0). Este paso se lleva a cabo desde el isómero *cis* (con los ligandos orgánicos objetivos hacia el mismo lado). El isómero *trans* se isomerizará en el *cis* para producir la reducción. El orden de reactividad en esta etapa es: diaril > (alquil)aril > dipropil > dietil > dimetilpaladio(0).



Esquema 2.10. Ciclo catalítico de la reacción de Suzuki-Miyaura (D'Alterio *et al.*, 2021).

2.3. Justificación e hipótesis del trabajo.

Tal y como se ha dicho al inicio de este capítulo de Introducción, el presente TFG se encuadra dentro del proyecto de investigación titulado “Síntesis de inhibidores de

LDHA optimizados, evaluación biológica y encapsulación para administración oral” (PID2022-141783OB-C22) y tiene por finalidad ensayar la primera etapa de la ruta sintética conducente a la obtención de potenciales inhibidores (**VI**) de la enzima *h*LDHA (Esquema 2.2). Esta enzima está involucrada en la acumulación de cantidades anormalmente altas de oxalato en enfermos de hiperoxaluria primaria, por lo que su inhibición se considera una estrategia adecuada para buscar soluciones terapéuticas a esta enfermedad.

La reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura es un procedimiento ampliamente utilizado en síntesis orgánica que permite formar nuevos enlaces carbono-carbono entre un derivado halogenado y un organoborano en presencia de un catalizador de paladio y de una base. El acercamiento a esta reacción en el presente TFG está justificado porque se trata de una etapa clave para obtener las iminas **III** (Esquema 2.3) que en el futuro servirán para sintetizar los oxaza compuestos **VI** (Esquema 2.2), que serán evaluados frente a la enzima *h*LDHA.

La reacción de Suzuki-Miyaura transcurre adecuadamente con una amplia variedad de sustratos, de ahí que se considere una reacción bastante quimioselectiva, pero, sin embargo, son muy escasos en bibliografía los ejemplos que utilizan productos de partida conteniendo enlaces C=N (grupo imino). En ese sentido, cabe preguntarse si será suficientemente estable el grupo imino de los compuestos **I** que se van a sintetizar en este TFG en las condiciones experimentales de la reacción de Suzuki-Miyaura. Tomando como referencia esos escasos ejemplos que utilizan iminas como sustratos, vamos a considerar que las condiciones experimentales a las que vamos a someter a los compuestos **I** son respetuosas con su estabilidad. Tomando esta respuesta tentativa como hipótesis de trabajo, se planteó inicialmente en este TFG ensayar esta metodología sintética con halo-iminas aromáticas (con anillo bencénico o anillo π -excedente) y ácidos fenilborónicos sustituidos para corroborar si la hipótesis indicada es correcta o no en nuestro caso particular.

3. OBJETIVOS.

Teniendo en cuenta la hipótesis de trabajo expresada en el apartado anterior, el objetivo general que se planteó para este TFG fue el de ensayar la reacción de

acoplamiento de Suzuki-Miyaura entre haloarenos (conteniendo un grupo imino) y ácidos fenilborónicos sustituidos, con la finalidad de encontrar las mejores condiciones de reacción para completar en el futuro la síntesis de potenciales inhibidores de la enzima *h*LDHA.

Para ello se plantearon los siguientes objetivos concretos:

1. Sintetizar y caracterizar estructuralmente varias halo-iminas que pudieran ser utilizadas en la etapa posterior de reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura. En una primera aproximación, se pensó en la preparación de las siguientes iminas (Figura 3.1):

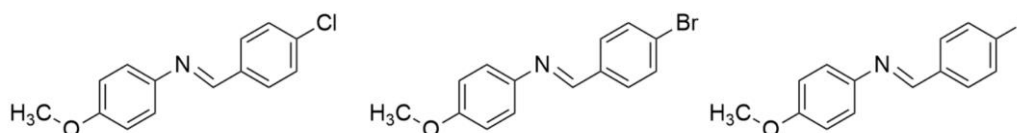
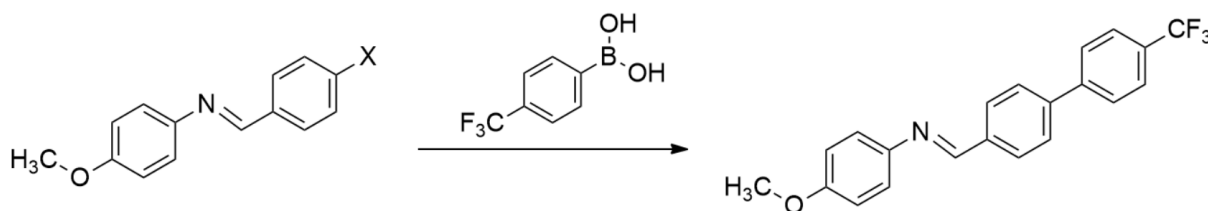


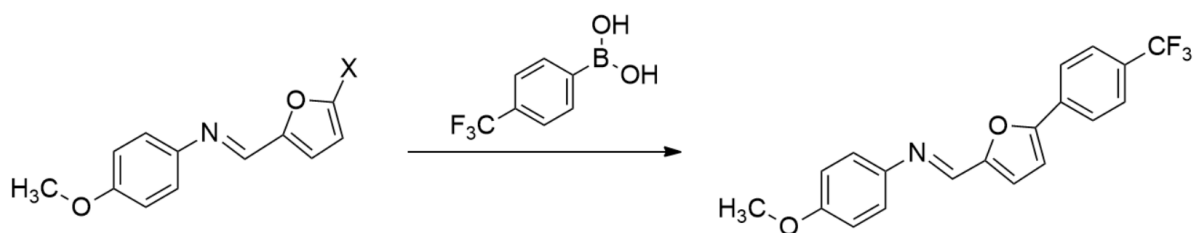
Figura 3.1 Estructuras de las iminas a sintetizar.

2. Ensayar la reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura entre esas halo-iminas y un organoborano, como podría ser el ácido 4-trifluorometilfenilborónico, para conocer la influencia del átomo de halógeno en el rendimiento de obtención del producto de acoplamiento (Esquema 3.1).



Esquema 3.1. Reacción de Suzuki-Miyaura de halo-iminas con un ácido borónico.

3. Sintetizar y caracterizar estructuralmente una cuarta halo-imina, que contenga un anillo heterocíclico π -excedente en lugar de un anillo de benceno, sobre la que llevar a cabo la reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura, con la intención de saber si la reacción de acoplamiento continúa produciéndose adecuadamente a pesar de ese cambio estructural (Esquema 3.2).



Esquema 3.2. Reacción de Suzuki-Miyaura de una halo-imina con anillo heterocíclico π -excedente con un ácido borónico.

Para conseguir estos objetivos será necesario llevar a cabo unas tareas experimentales (puesta en marcha de una reacción, monitorización y procesado; purificación del producto final; determinación estructural del mismo) y de búsqueda de información (en *SciFinder*ⁿ, para seleccionar las condiciones de reacción a utilizar en cada etapa sintética), así como de descripción de resultados y extracción de conclusiones, que suponen el aprendizaje base para el desarrollo de una investigación en el ámbito de la Química Orgánica.

4. MATERIALES Y MÉTODOS.

4.1. Generalidades e instrumentación.

4.1.1. Reactivos y disolventes.

Reactivos: *p*-anisidina (99%, Alfa Aesar), sulfato de sodio (99%, Fluka), ácido 4-trifluorometil-fenilborónico (97%, Boron Molecular), tetrakis(trifenilfosfina) de paladio (0) (99%, Aldrich), hidróxido de sodio (100%, PanReac), 4-bromobenzaldehído (99%, Aldrich), 4-clorobenzaldehído (97%, Aldrich), 4-yodobenzaldehído (98%, Carbosynth), 5-bromo-2-furfural (97%, Merck) y ácido *p*-toluensulfónico (98%, Panreac).

Los reactivos no han necesitado de ningún tratamiento previo.

Disolventes: diclorometano (DCM) (100%, VWR), etanol (100%, VWR), éter dietílico (100%, VWR), hexano (98%, VWR), acetato de etilo (100%, VWR), tolueno (100%, VWR), dimetilformamida (DMF) (100%, VWR), cloroformo (100%, VWR).

4.1.2. Técnicas de separación cromatográfica.

- Cromatografía en capa fina (CCF).

Se emplean láminas de aluminio sobre las que está depositada la fase estacionaria de sílica gel (Merck 60 F₂₅₄) con un espesor de 0.25 mm. La fase móvil que se introduce en el interior de una cubeta cromatográfica y consiste en mezclas de disolventes orgánicos como hexano-acetato de etilo o hexano-éter dietílico en proporciones variables, según la polaridad que se desee. Las manchas se visualizan con una lámpara de luz ultravioleta a 254 nm o 365 nm. En este trabajo no se ha necesitado de reveladores químicos.

- Cromatografía en columna flash (CC).

Se usa una columna de vidrio de diámetro variable según la masa de mezcla de compuestos a separar y la distancia en CCF entre las manchas que componen la mezcla. La columna se empaqueta con un llenado de 20 cm de gel de sílice (40-63 µm, Merck) y fase móvil formada por mezcla de disolventes (como en el caso de la CCF). La muestra se introduce en forma de papilla, es decir, mezclada con gel de sílice de un mayor tamaño que en el empaquetamiento (60-200 µm, Merck). Primero eluyen los componentes menos polares y después los de mayor polaridad. La separación de compuestos se sigue mediante (CCF).

4.1.3. Técnicas de purificación.

- Recristalización.

Los crudos de reacción de las iminas 3a-3c se recristalizaron en etanol (VWR) para obtener puros los productos objetivos.

- Cromatografía en columna flash (CC).

Los crudos de reacción cuyos compuestos se degradaban en el proceso de recristalización (**3d**) o estaban formados por mezclas de compuestos de difícil recristalización (**5** y **6**) se sometieron a purificación por CC (Apartado 4.1.2).

4.1.4. Técnicas analíticas y espectroscópicas.

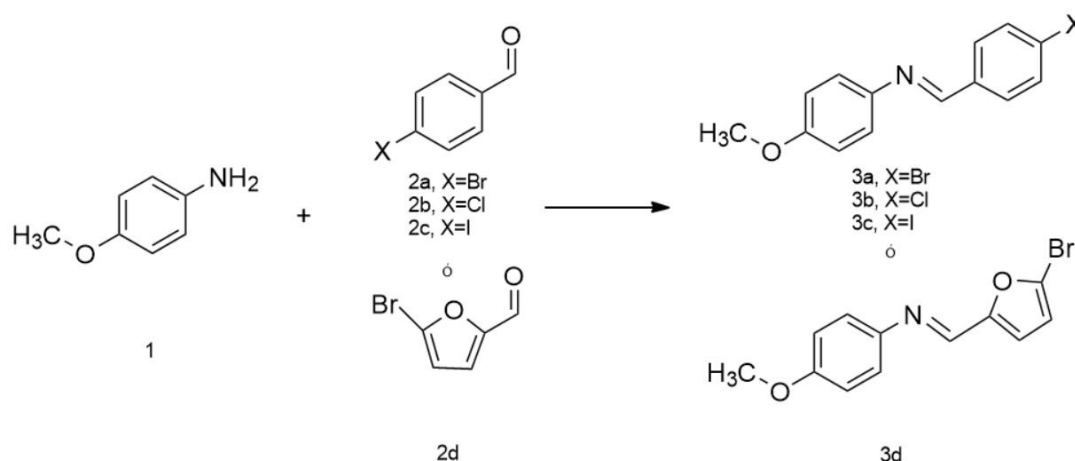
- Punto de fusión.

Se hace uso de un aparato de medida de puntos de fusión Electrothermal 9100, en el cual se introduce un tubo fino con una pequeña cantidad del compuesto sólido al que se quiere medir su punto de fusión. El tubo se somete a una rampa de temperatura creciente y se anota la temperatura a la que comienza a fundir y la temperatura a la que todo el sólido ha pasado a estado líquido. También se indica entre paréntesis el disolvente en el que se ha llevado la recrystalización del compuesto.

- Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear (RMN).

Se han obtenido espectros tanto monodimensionales (RMN- ^1H y RMN- ^{13}C) y bidimensionales (RMN-2D: HSQC, HMBC y COSY) en un equipo *Bruker PDX 400*. En el eje X de los espectros de RMN- ^1H se representa el desplazamiento químico (δ) expresado en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) medidas en hertzios (Hz). La multiplicidad de las señales se ha expresado con las abreviaturas habituales: (*s*: *singlete*, *d*: *doblete*, *q*: *cuadruplete*, *m*: *multiplète*). Los compuestos en estudio se han disuelto en disolventes deuterados (CDCl_3 o CD_3OD) y se introducen en tubos de RMN de 3 mm de diámetro.

4.2. Síntesis de las iminas 3a-3d:



Esquema 4.1. Síntesis de las iminas 3a-3d.

Procedimiento experimental A:

En un matraz de fondo redondo, se introduce *p*-anisidina (**1**), DCM y se agita magnéticamente. A continuación, se añade el benzaldehído halogenado (**2a-2d**) y Na₂SO₄ anhidro. La reacción se produce con agitación constante a temperatura ambiente. El seguimiento de la reacción se realiza mediante CCF (hexano: acetato de etilo 7:3 o 6:4) hasta formación de la imina y desaparición de mancha de *p*-anisidina (Esquema 4.1). Al matraz de reacción se adiciona éter dietílico hasta total disolución del producto que se ha obtenido y se filtra en pliegues. A la disolución filtrada, se le elimina el disolvente mediante en un rotavapor.

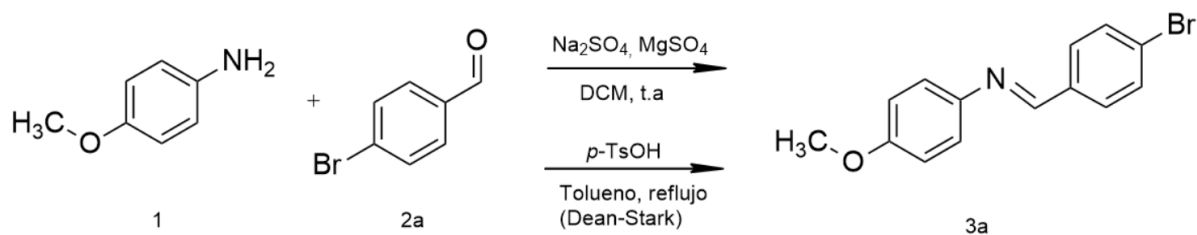
Procedimiento experimental B:

En un matraz de fondo redondo se añade *p*-anisidina (**1**), el benzaldehído halogenado (**2a**), tolueno y ácido *p*-toluensulfónico y se agita magnéticamente. A este matraz se le coloca una trampa de “Dean-Stark” que se llena con tolueno y sobre ella un refrigerante de serpentín. El montaje se sumerge en un baño de aceite. La reacción en agitación constante se sigue mediante CCF (hexano: acetato de etilo 7:3) y también por el agua que se separa como azeótropo, que se observa en la parte baja del “Dean-Stark”. Terminada la reacción se utiliza el rotavapor para eliminar el disolvente.

Purificación de iminas **3a-3d**:

Las iminas (**3a-3c**) se purificaron mediante recristalización en etanol. Los cristales obtenidos se filtraron a vacío en una placa filtrante y por último se llevaron a sequedad en una pistola de secado de sólidos. También se purificó por CC la imina que se degradaba a altas temperaturas (**3d**), haciendo no viable su purificación por recristalización. A las iminas purificadas se les midió su punto de fusión y se caracterizaron estructuralmente mediante RMN-¹H, RMN-¹³C, DEPT-135, HSQC, HMBC y COSY en CDCl₃, DMSO-d₆.

4.2.1. Síntesis de (E)-N-(4''-bromobenciliden)-4'-metoxianilina (**3a**).



Esquema 4.2. Síntesis de la imina **3a**.

Experimento 1:

Se sigue el procedimiento A, partiendo de *p*-anisidina (**1**, 300 mg, 2.41 mmol), 4-bromobenzaldehído (**2a**, 450 mg, 2.41 mmol), MgSO_4 anhidro (300 mg) y DCM (10 mL) (Esquema 4.2). Tras una hora de reacción se realiza un control de CCF (hexano: acetato de etilo 7:3) y se observa que no se ha completado la reacción; una hora después se vuelve a hacer CCF y se observa que sigue sin completarse, entonces se añaden 700 mg de Na_2SO_4 anhidro. A la hora se vuelve a hacer CCF y se observa una mejoría en el avance de la reacción, entonces se añade más Na_2SO_4 anhidro (1 g) y se deja en agitación hasta el día siguiente. Tras 27 h de reacción, se comprueba por CCF que la reacción ha finalizado. Se sigue el procedimiento experimental A y se obtienen 624 mg de la imina prácticamente pura (88% de rendimiento). Este crudo se recristalizó con EtOH y se obtuvieron 490 mg de cristales de imina **3a** puros (69% de rendimiento) (Figura 4.1).

Experimento 2:

Se sigue el procedimiento B, partiendo de *p*-anisidina (**1**, 300 mg, 2.41 mmol), 4-bromobenzaldehído (**2a**, 450 mg, 2.41 mmol), $p\text{-TsOH}$ (50 mg, 0.26 mmol) y tolueno (10 mL) (Esquema 4.2). Tras 2 horas y media de reacción se comprueba mediante CCF que la reacción ha terminado. Se sigue el procedimiento experimental B y se obtienen 670 mg de la imina prácticamente pura (95% de rendimiento). A esta imina "cruda" le realiza una recristalización con EtOH y se obtienen 513 mg de imina **3a** puros (73% de rendimiento) (Figura 4.1).

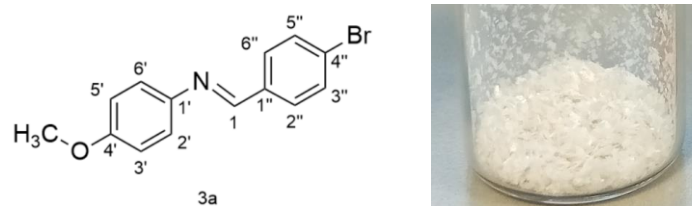


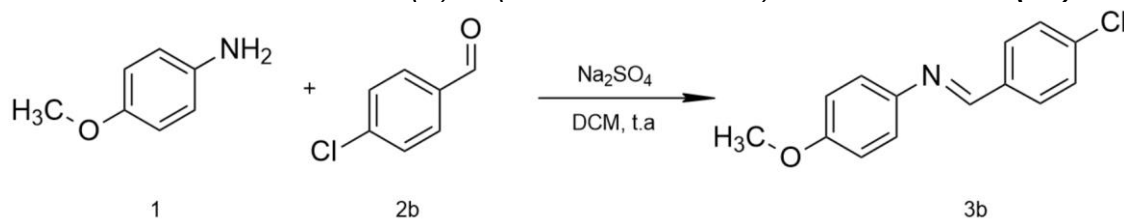
Figura 4.1. Estructura y aspecto de la imina **3a**.

La imina **3a** es un sólido cristalino de color blanco-grisáceo. Punto de fusión: 152.1-152.6 °C (EtOH). Los datos de RMN del compuesto **3a** se recogen en la Tabla 4.1.

Tabla 4.1. Datos de RMN de la imina **3a**.

| (E)-N-(4''-bromobenciliden)-4'-metoxianilina | | | | |
|---|---------------------|-----------------------|---------------------|------|
| Posición | ¹ H | ¹³ C, HSQC | HMBC | COSY |
| OCH ₃ | 3.84 (s) | 55.6 | 158.6 | - |
| 1' | - | 144.5 | - | - |
| 2' | 7.24 (d, J=8.8 Hz) | 122.4 | 158.6 | 7.59 |
| 3' | 6.94 (m, J=8.8 Hz) | 114.6 | 158.6 | 6.94 |
| 4' | - | 158.6 | - | - |
| 5' | 6.94 (m, J=8.8 Hz) | 114.6 | 158.6 | 6.94 |
| 6' | 7.24 (d, J=8.8 Hz) | 122.4 | 158.6 | 7.59 |
| 1 | 8.43 (s) | 156.9 | 130.0, 135.5, 144.6 | - |
| 1'' | - | 135.5 | - | - |
| 2'' | 7.76 (d, J=8.5 Hz) | 130.0 | 125.6 | 7.59 |
| 3'' | 7.59 (d, J=8.84 Hz) | 132.1 | 125.6, 135.5, 156.9 | 7.76 |
| 4'' | - | 125.6 | - | - |
| 5'' | 7.59 (d, J=8.84 Hz) | 132.1 | 125.6, 135.5, 156.9 | 7.76 |
| 6'' | 7.76 (d, J=8.5 Hz) | 130.0 | 125.6 | 7.59 |

4.2.2. Síntesis de (E)-N-(4''-clorobenciliden)-4'-metoxianilina (**3b**).



Esquema 4.3. Síntesis de la imina **3b**.

Experimento 3:

Se sigue el procedimiento experimental A, partiendo de *p*-anisidina (**1**, 300 mg, 2.41 mmol), 4-clorobenzaldehído (**2b**, 348 mg, 2.41 mmol), Na₂SO₄ anhidro (300 mg) y DCM (10 mL). Tras 1 hora de reacción se realiza CCF (hexano: éter dietílico 6:4) y se observa que todavía quedan reactivos en el medio de reacción. Tras 96 horas en agitación, se vuelve a hacer CCF y ya se observa que queda muy poca cantidad de reactivos en el medio de reacción, por lo que se comienza a procesar el crudo, según el procedimiento experimental A. Se obtuvieron 577 mg de imina prácticamente pura (96% de rendimiento). Este crudo se recristalizó con EtOH y se obtuvieron 454 mg de cristales de imina **3b** puros (76% de rendimiento) (Figura 4.2).

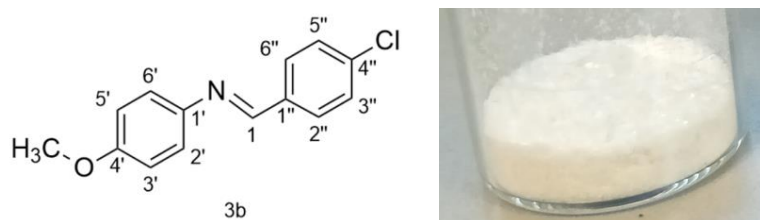


Figura 4.2. Estructura molecular y aspecto de la imina **3b**.

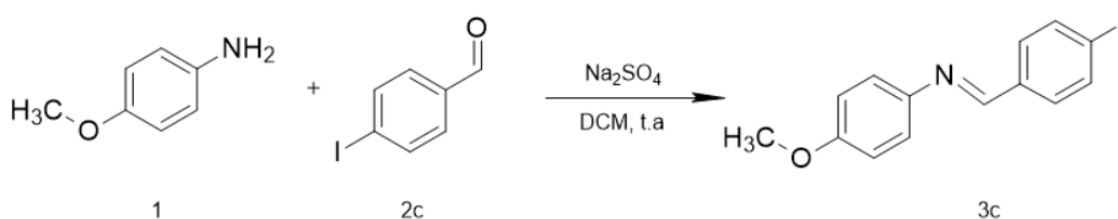
La imina **3b** es un sólido blanco nacarado. Punto de fusión (EtOH): 124.9-125.1 °C. Los datos de RMN del compuesto **3b** se recogen en la Tabla 4.2.

Tabla 4.2. Datos de RMN de imina **3b**.

| (E)-N-(4''-clorobenciliden)-4'-metoxianilina | | | | |
|---|--------------------|-----------------------|---------------------|------|
| Posición | ¹ H | ¹³ C, HSQC | HMBC | COSY |
| OCH ₃ | 3.84 (s) | 55.6 | 158.6 | - |
| 1' | - | 144.6 | - | - |
| 2' | 7.24 (d, J=9.0 Hz) | 122.4 | 158.6, 122.4 | 6.94 |
| 3' | 6.94 (m, J=8.8 Hz) | 114.6 | 144.6, 158.6 | 7.24 |
| 4' | - | 158.6 | - | - |
| 5' | 6.94 (m, J=8.8 Hz) | 114.6 | 144.6, 158.6 | 7.24 |
| 6' | 7.24 (d, J=9.0 Hz) | 122.4 | 158.6, 122.4 | 6.94 |
| 1 | 8.44 (s) | 156.9 | 129.9, 135.1, 144.6 | - |
| 1'' | - | 135.1 | - | - |
| 2'' | 7.83 (d, J=8.5 Hz) | 129.9 | 137.1, 156.9 | 7.44 |
| 3'' | 7.43 (d, J=8.5 Hz) | 129.2 | 135.1 | 7.83 |

| | | | | |
|-----|--------------------|-------|--------------|------|
| 4'' | - | 137.1 | - | - |
| 5'' | 7.43 (d, J=8.5 Hz) | 129.2 | 135.1 | 7.83 |
| 6'' | 7.83 (d, J=8.5 Hz) | 129.9 | 137.1, 156.9 | 7.44 |

4.2.3. Síntesis de (E)-N-(4''-yodobenciliden)-4'-metoxianilina (**3c**).



Esquema 4.4. Síntesis de imina **3c**.

Experimento 4:

Siguiendo el procedimiento experimental A, se parte de *p*-anisidina (**1**, 300 mg, 2.41 mmol), 4-yodobenzaldehído (**2c**, 573 mg, 2.41 mmol), Na₂SO₄ anhidro (300 mg) y DCM (10 mL) (Figura 4.4). Tras 1 hora y media de reacción se realizó CCF (hexano: acetato de etilo 6:4) y se observó que la reacción había terminado. Se siguió el procesado según el procedimiento experimental A y el Na₂SO₄ filtrado se lavó con H₂O, que se pasó por placa filtrante. A partir de la imina en la disolución y en el sólido, se obtuvieron respectivamente 396 mg y 320 mg de imina prácticamente pura (87% de rendimiento). Y la imina que se obtuvo de la disolución se recrystalizó y se obtuvieron 288 mg de imina **3c** puros (72% de rendimiento) (Figura 4.3).

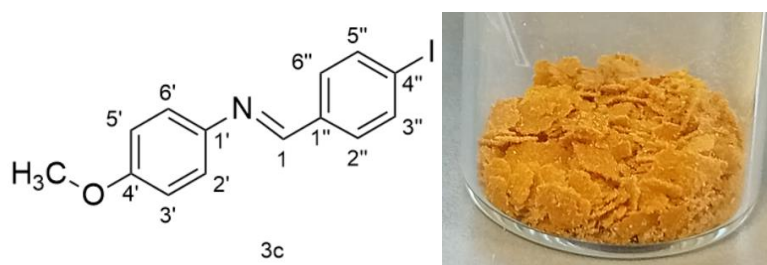


Figura 4.3. Estructura molecular y aspecto de la imina **3c**.

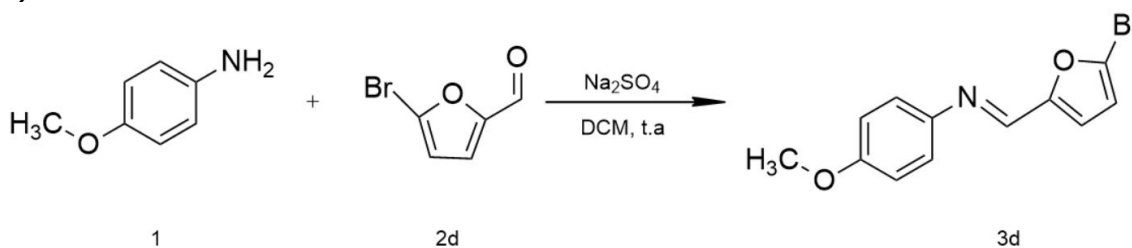
La imina **3c** es un sólido naranja que forma placas. Punto de fusión: 183.0-184.2 °C. Los datos de RMN del compuesto **3c** se recogen en la Tabla 4.3

Tabla 4.3. Datos de RMN de imina **3c**.

| (E)-N-(4''-yodobenciliden)-4'-metoxianilina | | | | |
|--|--------------------|------------------|---------------------|-------------|
| Posición | 1H | 13C, HSQC | HMBC | COSY |
| OCH ₃ | 3.84 (s) | 55.7 | 158.7 | - |
| 1' | - | 144.5 | - | - |
| 2' | 7.24 (d, J=8.9 Hz) | 122.4 | 158.7 | 6.94 |
| 3' | 6.93 (d, J=8.9 Hz) | 114.6 | 144.5, 158.7 | 7.24 |
| 4' | - | 158.7 | - | - |
| 5' | 6.93 (d, J=8.9 Hz) | 114.6 | 144.5, 158.7 | 7.24 |
| 6' | 7.24 (d, J=8.9 Hz) | 122.4 | 158.7 | 6.94 |
| 1 | 8.41 (s) | 157.1 | 130.1, 136.0, 144.5 | - |
| 1'' | - | 136.0 | - | - |
| 2'' | 7.61 (d, J=8.4 Hz) | 130.1 | 97.8, 138.1 | 7.81 |
| 3'' | 7.81 (d, J=8.4 Hz) | 138.1 | 97.8, 130.1 | 7.61 |
| 4'' | - | 97.8 | - | - |
| 5'' | 7.81 (d, J=8.4 Hz) | 138.1 | 97.8, 130.1 | 7.61 |
| 6'' | 7.61 (d, J=8.4 Hz) | 130.1 | 97.8, 138.1 | 7.81 |

4.2.4. Síntesis de (E)-N-((5''-bromofuran-2''-il) metilén)-4'-metoxianilina

(**3d**).



Esquema 4.5. Síntesis de imina **3d**.

Experimento 5:

Siguiendo el procedimiento experimental A, se parte de *p*-anisidina (**1**, 202 mg, 1.61 mmol), 5-bromo-2-furaldehído (**2d**, 295 mg, 1.61 mmol), Na₂SO₄ anhidro (200 mg) y DCM (10 mL). Tras 2 horas en reacción se realizó una CCF (hexano: acetato de etilo 6:4) y se observó que todavía no había terminado. Se añadió 1 g de Na₂SO₄ y se dejó en agitación a temperatura ambiente hasta el día siguiente. Tras 24 horas se comprobó por CCF que la reacción había terminado. Se siguió el procedimiento experimental A y se obtuvieron 431 mg de imina prácticamente pura (94%

rendimiento), la cual se purificó mediante CC (2 cm de diámetro, fase móvil hexano: acetato de etilo 8:2, fase estacionaria empaquetada con 20 cm de altura de sílica gel de 40-63 μm) obteniéndose 275 mg de imina **3d** pura (60% de rendimiento) (Figura 4.4).

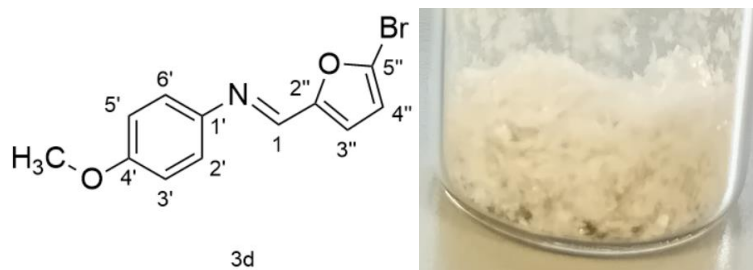


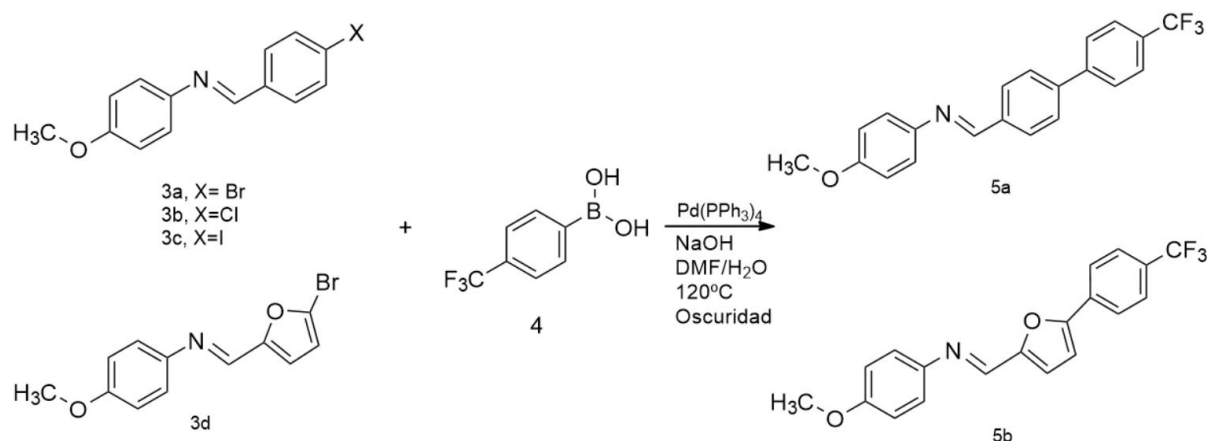
Figura 4.4. Estructura molecular y aspecto de la imina **3d**.

La imina **3d** es un sólido blanco algodonoso. Punto de fusión: 101.4-101.8°C (no recristalizado). Los datos de RMN del compuesto **3d** se recogen en la Tabla 4.4.

Tabla 4.4. Datos de RMN de imina **3d**.

| (E)-N-((5''-bromofuran-2''-il) metileno)-4'-metoxianilina | | | | |
|--|----------------------|-----------------------------|--------------|-------------|
| Posición | ¹H | ¹³C, HSQC | HMBC | COSY |
| OCH ₃ | 3.80 (s) | 55.6 | 158.8 | - |
| 1' | - | 144.1 | - | - |
| 2' | 7.25 (m, J=9 Hz) | 122.5 | 158.8 | 6.92 |
| 3' | 6.92 (m, J=9 Hz) | 114.6 | 144.1, 158.8 | 7.25 |
| 4' | - | 158.8 | - | - |
| 5' | 6.92 (m, J=9 Hz) | 114.6 | 144.1, 158.8 | 7.25 |
| 6' | 7.25 (m, J=9 Hz) | 122.5 | 158.8 | 6.92 |
| 1 | 8.19 (s) | 144.7 | 154.3 | - |
| 2'' | - | 154.3 | - | - |
| 3'' | 6.86 (d, J=3.5 Hz) | 117.3 | - | 6.48 |
| 4'' | 6.48 (d, J=3.5 Hz) | 114.3 | - | 6.86 |
| 5'' | - | 126.7 | - | - |

4.3. Reacción de Suzuki-Miyaura a partir de las iminas 3a-3d:



Esquema 4.6. Síntesis de los compuestos **5a** y **5b**.

Procedimiento experimental:

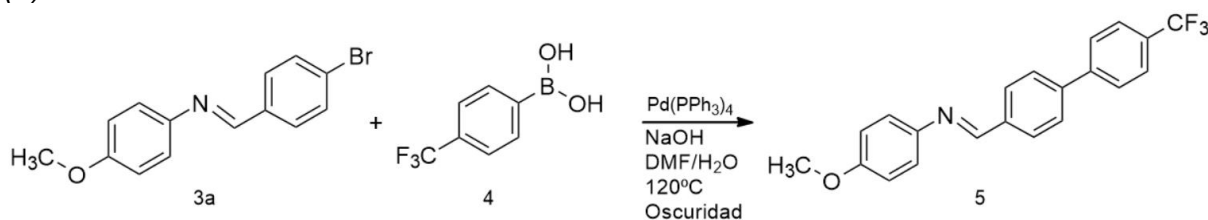
En un matraz de fondo redondo se introduce la imina (**3a-3d**) se añade la dimetilformamida (DMF) y se agita magnéticamente. Posteriormente se añade el ácido 4-trifluorometil-fenilborónico (**4**) disuelto en DMF (se burbujea la mezcla de reacción con argón), el catalizador de paladio (Pd(PPh₃)₄) disuelto en DMF (se burbujea previamente con argón) y por último el NaOH disuelto en agua (también se burbujea con argón antes de la adición) (Esquema 4.6). Se conecta un refrigerante de serpentín y se introduce el matraz en un baño de arena a 120°C. Se produce la reacción en la oscuridad y se monitorea mediante CCF hasta fin de reacción (la mezcla de reacción se torna oscura). Se procesa el crudo de reacción mediante extracciones con DCM y se lavan las fases orgánicas con H₂O hasta pH neutro. Se secan las fases orgánicas con Na₂SO₄ anhidro. Se filtra mediante pliegues y se elimina el disolvente en rotavapor.

Purificación de los productos de reacción:

Se purificaron los crudos de reacción mediante CC y los productos puros se caracterizaron mediante sus puntos de fusión y se realizaron sus espectros de RMN-¹H, RMN-¹³C, DEPT-135, HSQC, HMBC y COSY.

4.3.1. Reacción de la imina **3a** con ácido 4-trifluorometil-fenilborónico

(4).



Esquema 4.7. Síntesis del compuesto **5** a partir de imina **3a** y del ácido **4**.

Experimento 6:

Siguiendo el procedimiento experimental, descrito anteriormente, se parte de una disolución de (*E*)-*N*-(4-bromobenciliden)-4-metoxianilina (**3a**, 298 mg, 1.03 mmol) en DMF (3 mL) y se añade el ácido 4-trifluorometil-fenilborónico (**4**, 407 mg, 2.14 mmol) disuelto en DMF (3 mL) y se pasa una corriente de argón por la mezcla de reacción. Después se adiciona Pd(PPh₃)₄ (36 mg, 0.03 mmol) en DMF (3 mL) y por último el NaOH (168.6 mg, 4.67 mmol) en H₂O (3 mL) (Esquema 4.7), se adapta un refrigerante de serpentín y se introduce en un baño de arena en oscuridad. Tras 25 min de reacción, se observa que el crudo se ha oscurecido, se realiza CCF (hexano: acetato de etilo 8:2) y se comprueba que ha finalizado la reacción. Se procesa como está descrito en el procedimiento experimental. Se obtuvieron 350 mg de producto **5** prácticamente puro y como se conoce las señales del espectro puro en RMN-¹H, se hizo una estimación de su pureza (86%) (Figura 4.5). Se purifica el producto obtenido mediante cromatografía en columna (columna de 3 cm de diámetro empaquetada con 20 cm de sílica gel de 40-63 μm, fase móvil de hexano: acetato de etilo 8.5:1.5 y volumen muerto de 50 mL). Se recogieron las fracciones (20 mL cada una) y se realizó RMN de éstas. Las fracciones más puras se juntaron, obteniéndose 265 mg de producto **5** puro (76% de rendimiento) (Figura 4.5).

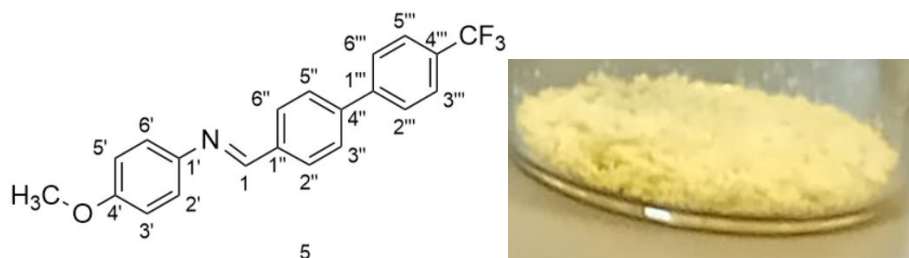


Figura 4.5. Estructura molecular y aspecto del compuesto **5**.

El producto **5** es un sólido blanco-amarillento brillante. Punto de fusión: 190.4-191.2 °C (no recristalizado). Los datos de RMN del compuesto **5** se recogen en la Tabla 4.5.

Tabla 4.5. Datos de RMN de producto **5**.

| (E)-4'-metoxi-N-((4'''-trifluorometil-[1',1''-bifenil]-4''-il) metilén) anilina | | | | |
|--|--------------------|--------------------|---------------------|-------------|
| Posición | 1H | 13C, HSQC | HMBC | COSY |
| OCH3 | 3.85 (s) | 55.7 | 158.6 | - |
| 1' | - | 144.8 | - | - |
| 2' | 7.28 (d, J=9 Hz) | 122.4 | 158.6, 144.8 | 6.96 |
| 3' | 6.96 (d, J=8.8 Hz) | 114.6 | 158.6, 144.8 | 7.28 |
| 4' | - | 158.6 | - | - |
| 5' | 6.96 (d, J=8.8 Hz) | 114.6 | 158.6, 144.8 | 7.28 |
| 6' | 7.28 (d, J=9 Hz) | 122.4 | 158.6 | 6.96 |
| 1 | 8.54 (s) | 157.6 | 127.7, 136.4, 144.8 | - |
| 1'' | - | 136.4 | - | - |
| 2'' | 8.0 (d, J=8.2 Hz) | 129.3 | 142.2 | 7.73 |
| 3'' | 7.73 (d, J=7.4 Hz) | 127.7 # | 136.4, 144.0 | 8 |
| 4'' | - | 144.0 | - | - |
| 5'' | 7.73 (d, J=7.4 Hz) | 127.7 # | 136.4, 144.0 | 8 |
| 6'' | 8.0 (d, J=8.2 Hz) | 129.3 | 142.2 | 7.73 |
| 1''' | - | 142.2 | - | - |
| 2''' | 7.70 (d, J=8.4 Hz) | 127.6 # | 136.4, 144.0 | 7.75 |
| 3''' | 7.75 (d, J=8.6 Hz) | 126.0 | 136.4 | 7.70 |
| 4''' | - | 130.0 ¹ | - | - |
| 5''' | 7.75 (d, J=8.6 Hz) | 126.0 ² | 136.4 | 7.70 |
| 6''' | 7.70 (d, J=8.4 Hz) | 127.6 # | 136.4, 144.0 | 7.75 |
| CF3 | - | 124.4 ³ | - | - |

¹ Señal cuadruplete (q) con J=32.3 Hz.

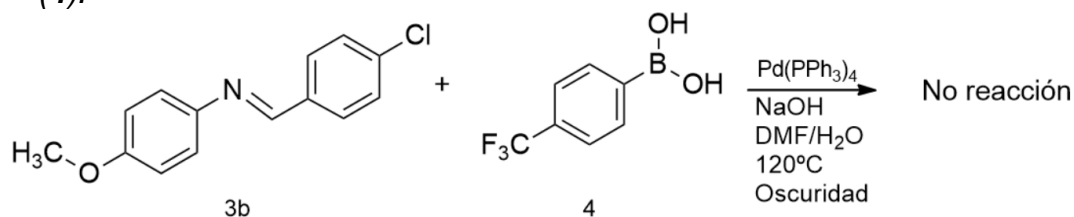
² Señal cuadruplete (q) con J=3.8 Hz.

³ Señal cuadruplete (q) con J= 272.3 Hz.

Señales intercambiables

4.3.2. Reacción de la imina **3b** con ácido 4-trifluorometil-fenilborónico

(4).



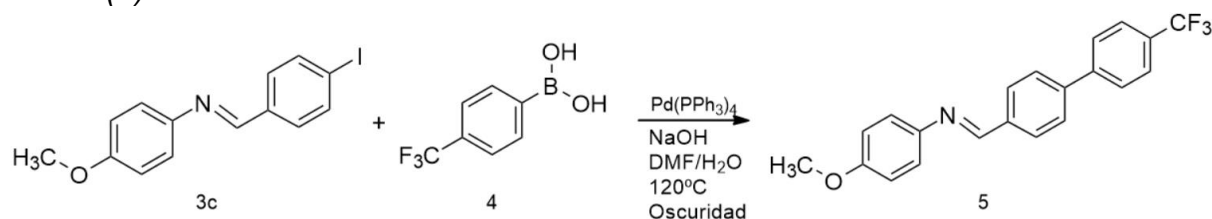
Esquema 4.8. Reacción de Suzuki-Miyaura entre la imina **3b** y del ácido **4**.

Experimento 7:

Siguiendo el procedimiento experimental, descrito anteriormente, se parte de una disolución de (*E*)-*N*-(4-clorobenciliden)-4-metoxianilina (**3b**, 100 mg, 0.407 mmol) en DMF (1 mL) y se añade el ácido 4-trifluorometil-fenilborónico (**4**, 159 mg, 0.865 mmol) disuelto en DMF (1 mL) y se pasa una corriente de argón por la mezcla de reacción. Después, se adiciona $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (15 mg, 0.013 mmol) en DMF (1 mL) previamente burbujeado con argón y por último el NaOH (68 mg, 1.69 mmol) en H₂O (1 mL) que también es burbujeado, se adapta un refrigerante de serpentín y se introduce en un baño de arena en oscuridad. Tras 24 min en reacción, se observa que el crudo se ha oscurecido, se realiza CCF (hexano: acetato de etilo 8:2) y se comprueba que ha finalizado la reacción. Se procesa como está descrito en el procedimiento experimental. Se obtuvieron 82 mg de crudo de reacción cuyo análisis por RMN-¹H, no mostraba señales del producto objetivo.

4.3.3. Reacción de la imina **3c** con ácido 4-trifluorometil-fenilborónico

(4).



Esquema 4.9. Síntesis del compuesto **5** a partir de la imina **3c** y del ácido **4**.

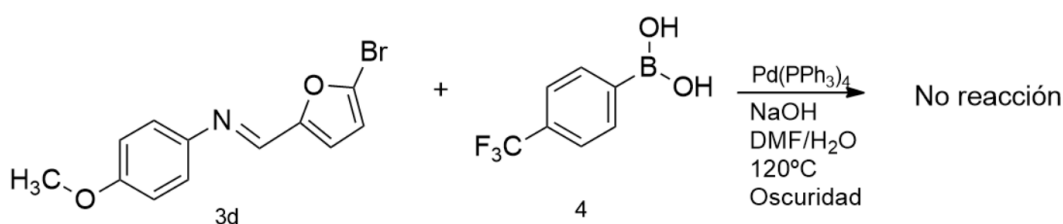
Experimento 8:

Siguiendo el procedimiento experimental, descrito anteriormente, se parte de una disolución de (*E*)-*N*-(4-yodobenciliden)-4-metoxianilina (**3c**, 100 mg, 0.297 mmol) en DMF (1 mL) y se añade el ácido 4-trifluorometil-fenilborónico (**4**, 116 mg, 0.612 mmol) disuelto en DMF (1 mL) y se pasa una corriente de argón por la mezcla de

reacción. Después, se adiciona Pd(PPh₃)₄ (11 mg, 0.0098 mmol) en DMF (1 mL) y por último el NaOH (48 mg, 1.69 mmol) en H₂O (1 mL) (Esquema 4.9), se adapta un refrigerante de serpentín y se introduce en un baño de arena en oscuridad. Tras 10 min de reacción, se observa que el crudo se ha oscurecido, se realiza CCF (hexano: acetato de etilo 8:2) y se comprueba que ha finalizado la reacción. Se procesa como está descrito en el procedimiento experimental. Se obtuvieron 102 mg de producto **5** prácticamente puro (se estimó un 95% de pureza a partir de su espectro de RMN-¹H).

4.3.4. Reacción de la imina **3d** con ácido 4-trifluorometilfenilborónico

(4).



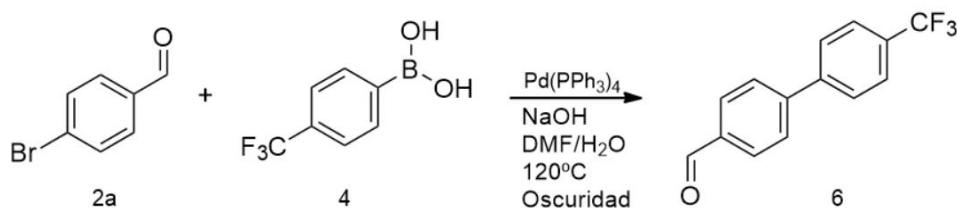
Esquema 4.10. Reacción de Suzuki-Miyaura entre la imina **3d** y el ácido **4**.

Experimento 9:

Siguiendo el procedimiento experimental, descrito anteriormente, se parte de una disolución de (E)-N-((5''-bromofuran-2''-il) metileno)-4'-metoxianilina (**3d**, 217 mg, 0.776 mmol) en DMF (2 mL) y se añade el ácido 4-trifluorometil-fenilborónico (**4**, 305 mg, 1.558 mmol) disuelto en DMF (2 mL) y se pasa una corriente de argón por la mezcla de reacción. Después, se adiciona Pd(PPh₃)₄ (28 mg, 0.024 mmol) en DMF (2 mL) y por último el NaOH (126 mg, 3.14 mmol) en H₂O (2 mL) (Esquema 4.10), se adapta un refrigerante de serpentín y se introduce en un baño de arena en oscuridad. Inmediatamente se observa que el crudo se ha oscurecido y se realiza CCF (hexano: acetato de etilo 8:2) y se procesa como está descrito en el procedimiento experimental. Se obtuvieron 220 mg de crudo de reacción, cuyo análisis por RMN ¹H, no mostraba señales del producto objetivo.

4.4. Síntesis alternativa del compuesto 5.

4.1.1. Síntesis del compuesto 6 por reacción de Suzuki-Miyaura entre 2a y 4.



Esquema 4.11. Reacción de Suzuki-Miyaura entre el benzaldehído 2a y el ácido 4.

Experimento 10:

Siguiendo el procedimiento experimental descrito en el apartado 4.3, se parte de una disolución de 4-bromo benzaldehído (**2a**, 200 mg, 1.07 mmol) en DMF (3 mL) y se añade el ácido 4-trifluorometil-fenilborónico (**4**, 419 mg, 2.14 mmol) disuelto en DMF (3 mL) y se pasa una corriente de argón por la mezcla de reacción, después se adiciona Pd(PPh₃)₄ (38 mg, 0.033 mmol) en DMF (3 mL) y por último el NaOH (178.0 mg, 4.45 mmol) en H₂O (3 mL) (Esquema 4.11), se adapta un refrigerante de serpentín y se introduce en un baño de arena en oscuridad. Tras 8 horas en reacción, se observa que el crudo se ha oscurecido, se realiza CCF (hexano: acetato de etilo 8:2) y se comprueba que ha finalizado la reacción. Se procesa como está descrito en el procedimiento experimental del apartado 4.3. Se obtuvo 227 mg de producto prácticamente puro (se estimó un 97% de pureza a partir de su espectro de RMN-¹H). Se purifica el producto obtenido mediante cromatografía en columna (columna 2 cm diámetro rellena con 20 cm de altura de sílica gel de 40-63 μm, fase móvil de hexano: acetato de etilo 9:1 y volumen muerto de 50 mL). Se recogieron las fracciones (10 mL cada una) y se realizó RMN de estas. Las fracciones más puras se juntaron, obteniéndose 81 mg de producto **6** de Suzuki puro (30% de rendimiento) (Figura 4.6).

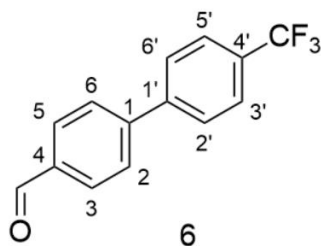
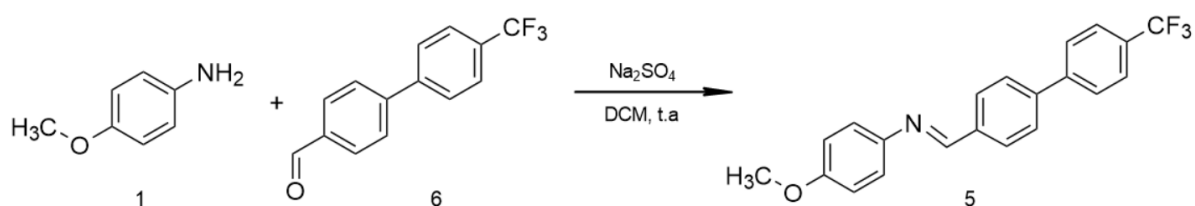


Figura 4.6. Estructura del compuesto 6.

El producto **6** es un sólido blanco. Punto de fusión: 75.0-75.5 °C (no recristalizado).
 Datos espectroscópicos del producto **6**: RMN-¹H: δ 7.74 (s, H-2', H-3', H-5' Y H-6'), 7.77(d, *J*=8.4 Hz, CH (H-2 y H-6)), 7.99 (d, *J*=8.6 Hz, CH (H-3 y H-4)) y 10.09 (s, CHO). RMN-¹³C y DEPT-135: δ 124.1 (*q*, *J*=272.3 Hz, C_q (CF₃)), 126.1 (*q*, *J*=3.8 Hz, CH (C-3' y C-5')), 127.9 (CH (C-2 y C-5)), 128.1 (CH (C-2' y C-6')), 130.5 (CH (C-3 y C-5)), 130.6 (*q*, *J*=32.3 Hz, C_q (C-4')), 136.0 (C_q (C-4)), 143.4 (C_q (C-1')), 145.7 (C_q (C-1)) y 191.9 (CHO).

4.4.2 Síntesis del compuesto **5** por reacción de formación de imina entre **1** y **6**.



Esquema 4.12. Síntesis de **5** a partir de la anilina **1** y el aldehído **6**.

Experimento 11:

Siguiendo el procedimiento experimental A descrito en el apartado 4.2, se parte de *p*-anisidina (**1**, 17 mg, 0.133 mmol), 4'- (trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-benzaldehído (**6**, 33 mg, 0.133 mmol), Na₂SO₄ (20 mg) y DCM (1.5 mL) (Esquema 4.12). Tras 27 horas de reacción se realizó CCF (hexano: acetato de etilo 8:2) y se observó que la reacción había terminado. Se siguió el procesado según el procedimiento experimental A del apartado 4.2 y se obtuvo 36.6 mg de imina prácticamente pura (77% de rendimiento).

4.5. Datos espectroscópicos de reactivos:

4.5.1. *p*-Anisidina (**1**).

RMN-¹H: δ 3.75 (s, OCH₃), 6.65 (d, *J*=9 Hz, CH (H-3 y H-5)), 6.75 (d, *J*=9 Hz, CH (H-2 y H-6)), no se observa la señal de amina. RMN-¹³C: δ 55.8 (OCH₃), 114.9 (CH (C-3 y C-5)), 116.5 (CH (C-2 y C-6)), 140.0 (C_q (C-1)) y 152.9 (C_q (C-4)).

4.5.2. 4-Bromobenzaldehído (2a).

RMN-¹H: δ 7.69 (*d*, J=8.5 Hz, CH (H-3 y H-5)), 7.75 (*d*, J=8.5 Hz, CH (H-2 y H-6)) y 9.98 (*s*, CHO). RMN-¹³C: δ 129.9 (C_q (C-4)), 131.1 (CH (C-2 y C-6)), 132.6 (CH (C-3 y C-5)), 135 (C_q (C-1)) y 191.2 (CHO).

4.5.3. 4-Clorobenzaldehído (2b).

RMN-¹H: δ 7.52 (*d*, J=9 Hz, CH (H-3 y H-5)), 7.83 (*d*, J=9 Hz, CH (H-2 y H-6)) y 9.98 (*s*, CHO). RMN-¹³C: δ 129.6 (CH (C-3 y C-5)), 131.1 (CH (C-2 y C-6)), 134.8 (C_q (C-1)), 141.1 (C_q (C-4)) y 191.0 (CHO).

4.5.4. 4-Yodobenzaldehído (2c).

RMN-¹H: δ 7.59 (*d*, J=8.6 Hz, CH (H-2 y H-6)), 7.91 (*d*, J=8.6 Hz, CH (H-3 y H-5)) y 9.96 (*s*, CHO). RMN-¹³C: δ 103 (C_q (C-4)), 131.0 (CH (C-2 y C-6)), 138 (CH (C-3 y C-5)), 135.7 (C_q (C-1)) y 191.7 (CHO).

4.5.5. 5-Bromo-2-furfuraldehído (2d)

RMN-¹H: δ 6.56 (*d*, J=3.7 Hz, CH (H-4)), 7.19 (*d*, J=3.7 Hz, CH (H-3)) y 9.96 (*s*, CHO). RMN-¹³C: δ 114.9 (CH (C-4)), 122.7 (CH (C-3)), 131.2 (C_q (C-5)), 154.6 (C_q (C-2)) y 176.5 (CHO).

4.5.6. Ácido 4-trifluorometil-fenilborónico (4)

RMN-¹H (metanol-d₄): δ 7.57 (*d*, J=7.8 Hz, CH (H-2 y H-6)) y 7.59 (*d*, J=7.8 Hz, CH (H-3 y H-5)). No se observan las señales de los grupos hidroxilo.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

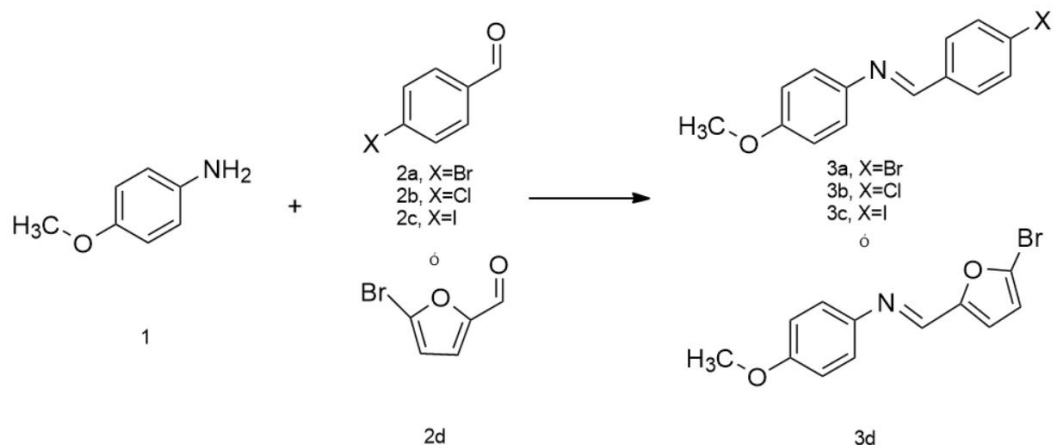
De acuerdo con los objetivos planteados en este TFG (capítulo 3) se van a presentar en primer lugar los resultados obtenidos con relación a la obtención de las iminas que posteriormente se van a utilizar para llevar a cabo la reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura.

A continuación, se ha incluido un apartado no previsto en el planteamiento inicial como consecuencia de una observación realizada durante el transcurso de la parte experimental del TFG.

5.1. Síntesis de las iminas 3a-3d.

5.1.1. Procedimiento de síntesis

La síntesis de las iminas **3a-3d** se llevó a cabo mediante condensación de *p*-anisidina (**1**) y un aldehído aromático (**2a-2d**), formándose como productos la correspondiente imina y agua (Esquema 5.1).



Esquema 5.1. Síntesis de las iminas (**3a-3d**).

Al ser la reacción de condensación de una amina con un aldehído un equilibrio químico, se ha utilizado el recurso de la eliminación de agua para favorecer la formación del producto final, ya que mediante el principio de Le Chatelier, se desplazará el equilibrio hacia la formación de agua (y de producto final) para contrarrestar el efecto de su eliminación. Para retirar el agua se han utilizado dos métodos: mediante agentes desecantes como Na₂SO₄ y MgSO₄ anhidros y también mediante el uso de la destilación azeotrópica con trampa Dean-Stark.

La síntesis de la imina **3a** se llevó a cabo mediante ambos métodos, con el objetivo de conocer el mejor método para sintetizar las siguientes iminas. Los rendimientos de síntesis de **3a** fueron muy parecidos en ambos casos (88% procedimiento A y 95% procedimiento B), pero si se pudo comprobar que en el procedimiento B (trampa Dean-Stark) se obtenía la imina aparentemente más impura, ya que tenía un color amarillento, mientras que la imina obtenida con agentes desecantes (procedimiento A) tenía un color más blanco y de apariencia más pura. Por tal motivo, se decidió seguir el procedimiento A para el resto de iminas. Se pudieron purificar por recristalización con etanol las iminas **3a-3c**. Sin embargo, la imina **3d** se intentó recristalizar, pero se descompuso durante el procedimiento de

recristalización (en caliente), por lo que se volvió a sintetizar la imina **3d** para ser purificada por cromatografía en columna flash (CC).

También hay que indicar que las halo-iminas (**3a-3c**) tienen un R_f en cromatografía de capa fina (CCF) muy parecido a la *p*-anisidina (**1**), lo que ha dificultado el control de las reacciones por esta técnica.

5.1.2. Elucidación estructural de los compuestos **3a-3d**.

En el espectro de RMN-¹H del compuesto **3a** se observan 6 señales en total. A 3.84 ppm aparece un singlete que integra por 3 hidrógenos, que corresponde a los protones del grupo metoxilo. Se observa a 6.94 ppm un multiplete que integra por 2 hidrógenos y que corresponde a los hidrógenos *orto* respecto al OCH₃. También se observa a 7.24 ppm un doblete que integra por 2 hidrógenos y corresponden a los protones *meta* respecto al metoxilo (H-2' y H-6'); a 7.59 ppm se ve un doblete que integra por 2 hidrógenos, que corresponde con los protones en posición *orto* respecto al átomo de bromo (H-3'' y H-5''), a 7.76 ppm está un doblete que integra por 2 hidrógenos y se tratan de los protones en posición *meta* respecto al bromo (H-2'' y H-6''). Y para terminar aparece un singlete a 8.43 ppm, que integra por 1 hidrógeno y corresponde al protón del azometino (C-1) (Figura 5.1).

En el espectro de RMN-¹³C se observan 10 señales, y con ayuda del espectro bidimensional HSQC se pueden asignar las señales a los carbonos, de los cuales hay una señal de carbono del metoxilo a 55.6 ppm, cuatro señales de carbonos secundarios: C3'-5' a 114.6 ppm, C2'-6' a 122.4 ppm, C2''-6'' 130.0 ppm y C3''-5'' a 132.1 ppm. 1 señal del carbono que forma la imina a 156.9 ppm. Y 4 señales de carbonos cuaternarios: C-4' a 158.6 ppm, C-1' a 144.6 ppm, C-1'' a 135.5 ppm y C-4'' a 125.6 ppm (Figura 5.1).

La asignación de las señales de los espectros de RMN nos permite proponer la estructura para el compuesto **3a** es (*E*)-*N*-(4''-bromobenciliden)-4'-metoxianilina (Figura 5.1). Los datos de RMN experimentales coinciden con los descritos para el compuesto **3a** en bibliografía (Jiang *et al.*, 2014)

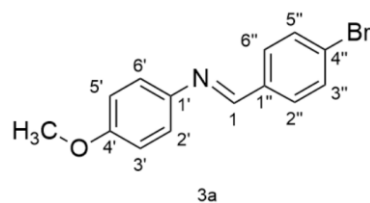
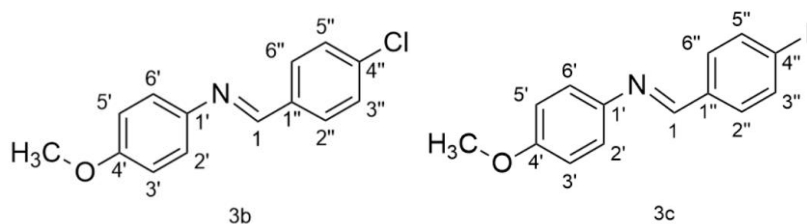


Figura 5.1. Estructura molecular de la imina **3a**.

Respecto a la elucidación estructural del resto de iminas (**3b** y **3c**), sus espectros de RMN-¹H y RMN-¹³C son muy parecidos a los de la imina **3a**, ya que solo cambia el halógeno utilizado (cloro y yodo, respectivamente). Al igual que con **3a**, sus datos experimentales coinciden con los descritos en bibliografía (Jiang *et al.*, 2014) y se puede concluir que la estructura de la imina **3b** es (*E*)-*N*-(4''-clorobenciliden)-4'-metoxianilina y la de la imina **3c** es (*E*)-*N*-(4''-yodobenciliden)-4'-metoxianilina (Figura 5.2). Las señales de los hidrógenos C-3'' y C-5'' y del carbono C-4'' se apantallan al pasar de la imina con yodo (**3c**) a la imina con bromo (**3a**) y de ésta a la imina con Cl (**3b**).



Figuras 5.2. Estructuras moleculares de las iminas **3b** y **3c**.

En el espectro RMN-¹H de la imina **3d** se observan 6 señales que se pueden asignar a los distintos protones de la molécula. A 3.80 ppm se observa un singlete, que integra por 3 hidrógenos y corresponde a los protones del grupo OCH₃. A 6.48 pm y a 6.86 ppm se encuentran 2 dobletes que integran por 1 hidrógeno cada una y que corresponden respectivamente a los protones H-4'' y H-3''. A 6.92 ppm hay un multiplete que integra por 2 hidrógenos y corresponde a los protones en posición *orto* respecto al grupo metoxilo (H-3' y H-5'). Además, a 7.25 ppm se observa un multiplete que integra por dos hidrógenos y que corresponde a los protones en posición *meta* respecto al grupo metoxilo (H-2' y H-6'). Para terminar, se encuentra a 8.19 ppm un singlete que integra por 1 hidrógeno y corresponde al protón del azometino (Figura 5.3).

En el espectro de RMN-¹³C se observan 10 señales y que con la ayuda del espectro bidimensional HSQC se pueden asignar estas señales a los carbonos de la molécula. La señal del carbono del grupo metoxilo se encuentra a 55.6 ppm, y la de los CH del anillo aromático de 6 carbonos son: C5'-3' a 114.6 ppm, C2'-6' a 122.5 ppm, la señal del CH de la imina se encuentra a 144.74 ppm y la de los CH del anillo de furano de los carbonos 3'' y 4'' dan una señal de 117.32 y 114.25 respectivamente. También se observan señales de carbonos cuaternarios, que corresponden a: C-4' a 158.8 ppm, C-1' a 144.1 ppm, C-2'' a 154.3 ppm, y C-5'' a 126.7 ppm (Figura 5.3).

La asignación de señales en los espectros de RMN nos permite proponer para el compuesto **3d** la estructura de (*E*)-*N*-((5''-bromofuran-2''-il) metileno)-4'-metoxianilina (Figura 5.3). Este compuesto no aparece recogido en *SciFinder*ⁿ, por lo que se describe por primera vez en este TFG.

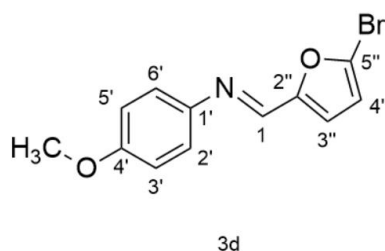


Figura 5.3. Estructura molecular de la imina **3d**.

5.1.3. Análisis de los resultados obtenidos

En la Tabla 5.1 se resumen los datos de las tres halo-iminas obtenidas a partir de *p*-anisidina (**1**) y un benzaldehído *para*-halogenado (**2a-2c**). Aunque las tres síntesis ofrecieron rendimientos elevados, difieren en los tiempos de reacción, mientras que la reacción de obtención de la imina de cloro (**3b**) tardó en completarse varios días, las otras dos iminas se obtuvieron en poco más de un día o incluso en torno una hora. Por otro lado, la imina de yodo (**3c**) empezó a precipitar durante la reacción, lo que dificultó su procesado, ya que parte de **3c** pudo quedar atrapado en el Na₂SO₄. Por tanto, se pensó en la imina con bromo (**3a**) como el mejor sustrato para llevar a cabo, de primeras, la posterior reacción de Suzuki, ya que dio buenos rendimientos, tiempos de reacción relativamente cortos (1 día) y fácil procesado.

Teniendo en cuenta que la bromo-imina **3a** dio buen resultado en la segunda etapa de reacción de Suzuki-Miyaura (ver apartado 5.2), se decidió también llevar a cabo la reacción entre *p*-anisidina (**1**) y 5-bromofurfuraldehído (**2d**), obteniéndose la imina

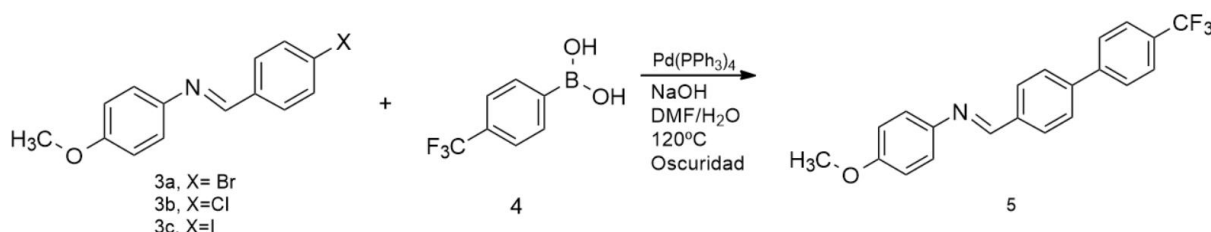
3d, que contiene un grupo imino entre un anillo de benceno y otro de furano con bromo en C-5. La reacción de formación de esta imina tardó un día y se observó la formación de un sólido, como ocurrió en la obtención de **3c**. Se intentó recristalizar en EtOH, pero se observó que, al someter el crudo de reacción a altas temperaturas, se transformaba en unos cristales rojos oscuros, los cuales diferían bastante de las demás iminas. Se le realizó un espectro de RMN-¹H (en DMSO-d₆) y al ser muy dispar respecto a la imina sin purificar se llegó a la conclusión de que no era estable a altas temperaturas y se descomponía durante el proceso de recristalización. Por tal motivo, se volvió a sintetizar **3d** y el crudo se purificó por CC, obteniéndose **3d** puro con elevados rendimientos (Tabla 5.1).

Tabla 5.1. Resumen las iminas **3a-3d**.

| | Bromo-imina (3a) | Cloro-imina (3b) | Yodo-imina (3c) | Bromo-furano- imina (3d) |
|--|---------------------------------|-----------------------------|----------------------------|-------------------------------------|
| Aspecto | Sólido blanco-grisáceo nacarado | Sólido blanco nacarado | Sólido naranja | Sólido blanco algodonoso |
| Tiempo de reacción | 27 h | 96 h | 1.5 h | 24 h |
| Rendimiento (sin recristalizar) | 88% | 96% | 87% | 94% |

5.2. Reacción Suzuki-Miyaura a partir de las halo-iminas **3a-3d**.

5.2.1. Procedimiento de síntesis.



Esquema 5.2. Síntesis de la imina **5** por reacción de Suzuki-Miyaura.

La síntesis del compuesto **5** (Esquema 5.2) se intentó en primer lugar partiendo de la imina bromada **3a** y el ácido 4-trifluorometil-fenilborónico (**4**) en las condiciones habituales de la reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura. La reacción se llevó a

cabo en medio básico (NaOH), en caliente (120 °C) y en ausencia de luz y aire. El catalizador usado fue el tetrakis(trifenilfosfina) de paladio(0) (Pd(PPh₃)₄). En tales condiciones experimentales (apartado 4.3.1) se dio por finalizada la reacción al cabo de 20 minutos (se observó un oscurecimiento de la mezcla de reacción). El crudo de reacción obtenido, que contenía en su mayor parte el producto deseado **5** (96% de rendimiento), se utilizó para obtener por CC un compuesto **5** totalmente puro, sobre el que llevar a cabo su determinación estructural (apartado 5.2.2).

En el espectro de RMN-¹H del crudo de reacción anterior se observaba una señal minoritaria en torno a 10 ppm, característica de grupo aldehído, cuya integración comparada representaba no más del 2%, respecto del compuesto **5**. La observación de esta señal estaba indicando que el grupo imino de la imina de partida **3a** o el grupo imino del propio producto final **5** estaría hidrolizándose en pequeña escala en las condiciones utilizados en la reacción de Suzuki-Miyaura.

La síntesis del compuesto **5** también se intentó a partir de la imina yodada **3c** y el ácido 4-trifluorometil-fenilborónico (**4**) en medio básico (NaOH) y en caliente (120 °C). Se usó como catalizador (Pd(PPh₃)₄). Se dio por finalizada la reacción al cabo de 25 minutos (se observó un oscurecimiento de la mezcla de reacción). Y se obtuvo un crudo que contenía en su mayoría el producto deseado **5** (97% de rendimiento) y un pequeño porcentaje de aldehído (5%).

La síntesis del compuesto **5** también se intentó a partir de la imina clorada **3b**, pero el análisis del espectro de RMN del crudo de reacción no permitió detectar la presencia de las señales del compuesto **5** sino que se observó las mismas señales de la imina de partida (**3b**).

5.2.2. Elucidación estructural del compuesto 5.

Del producto Suzuki **5** obtenido de la reacción entre la bromo-imina **3a** y el ácido 4-trifluorometil-fenilborónico **4**, hizo pasar por una columna cromatográfica flash y de la fracción más pura que se obtuvo, se realizaron los espectros de RMN-¹H, RMN-¹³C y DEPT-135, además de los espectros bidimensionales: HSQC, HMBC y COSY. En el espectro de RMN-¹H del compuesto **5** puro, obtenido por CC del crudo de la

reacción de Suzuki-Miyaura entre **3a** y **4**, se observa un singlete a 3.85 ppm que integra por 3 protones y que corresponde a los hidrógenos del grupo metoxilo. A 6.96 ppm se observa un doblete, que integra por 2 protones y que se corresponde con los hidrógenos en posición meta respecto al metoxilo. A 7.28 ppm hay otro doblete, que integra por 2 protones y pertenece a los dos hidrógenos en posición meta respecto al metoxilo. En torno a 7.70 ppm se observa una señal compleja que integra por 6 protones. Con la ayuda del simulado de espectros (MestReNova, 2017) se puede deducir que a 7.70 ppm hay un doblete que integra por 2 protones y corresponde a los hidrógenos 2''' y 6''' del anillo de la derecha (Esquema 5.2). A 7.73 ppm un doblete que integra por 2 protones y corresponde a los hidrógenos 3'' y 5'' del anillo central. Y a 7.75 ppm quedaría el doblete que integra por dos protones y corresponde a los hidrógenos 3''' y 5''' del anillo de la derecha. A 8.00 ppm aparece un doblete que integra por dos protones y corresponde a los hidrógenos 2'' y 6'' del anillo del centro. A 8.54 ppm se observa un singlete que integra por 1 protón, correspondiente al CH del grupo imino.

En el espectro de RMN-¹³C se observan 14 señales y junto al espectro DEPT-135 y HSQC, se pueden ir asignando las señales a los carbonos de la molécula. A 55.7 ppm se observa una señal de carbono primario, que corresponde al carbono del metoxilo. A 114.6 y 122.4 ppm están los carbonos 3'-5' y 2'-6' respectivamente del anillo de la izquierda. A 158.6 ppm y a 144.8 ppm se observa la señal del carbono 4' y carbono 1' respectivamente. A 157.6 ppm está la señal del carbono de la imina. A 126.0 ppm aparece un cuadruplete con constante de acoplamiento de 3.8 Hz, que corresponde a los carbonos 3'''-5''' del anillo de la derecha. A 136.4 ppm y 144.0 ppm resuenan los carbonos cuaternarios (1'' y 4'', respectivamente). A 129.3 ppm están las señales de los carbonos 2''-6'', respectivamente, del anillo del centro. Las señales a 127.7 y 127.6 ppm son intercambiables y corresponden a los carbonos 3''-5'' y a los carbonos 2'''-6'''. A 130.0 ppm se observa un cuadruplete con una constante de acoplamiento de 32.2 Hz, que corresponde al carbono 4''' del anillo de la derecha. A 142.2 ppm se observa la señal del carbono 1''' de este anillo. También se observa un cuadruplete a 124.4 ppm y con constante de 272.3 Hz, que corresponde con el carbono del grupo CF₃.

Los datos obtenidos a partir de los espectros monodimensionales, junto a los espectros bidimensionales HMBC y COSY, nos llevan a la conclusión de que la

estructura del compuesto **5** es la representada en la Figura 5.4. Este compuesto no aparece recogido en *SciFinder*ⁿ, por lo que se describe por primera vez en este TFG.

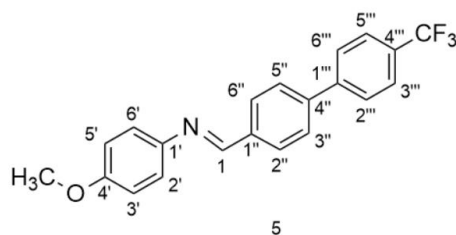


Figura 5.4. Estructura molecular de compuesto **5**.

5.2.3. Análisis de los resultados obtenidos.

En el apartado 5.2.1 se ha indicado que la reacción de Suzuki-Miyaura de las iminas bromada (**3a**) y yodada (**3c**) con el ácido borónico **4** condujo a la formación casi en exclusiva del compuesto de acoplamiento **5** (Tabla 5.2), mientras que si se partía de la imina clorada **3b** no se producía la reacción en el tiempo y condiciones utilizados. En los dos primeros casos, se observaron en los respectivos crudos de reacción pequeñas cantidades de un compuesto con grupo aldehído, y cuando se llevó a cabo la purificación por cromatografía en columna del compuesto **5** se detectaron mayores cantidades de este mismo compuesto de naturaleza aldehídica (se pasó de un porcentaje de aldehído de un 2% a un 27% tras purificar por CC). Ese compuesto aldehídico resultó ser el compuesto **6** que se sintetizó posteriormente para confirmar su presencia en estos crudos de reacción y en las fracciones de la cromatografía en columna (apartado 5.3).

Tabla 5.2. Resumen de la reacción de formación de **5** a partir de las iminas **3a-3c**.

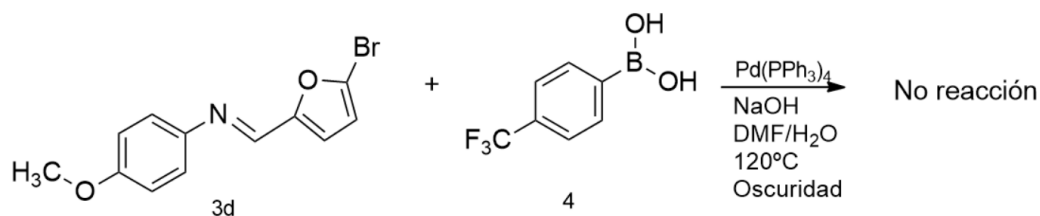
| | A partir de 3a | A partir de 3b | A partir de 3c |
|------------------------------------|---------------------------|-----------------------|---------------------------|
| Aspecto | Sólido blanco-amarillento | Sólido negro | Sólido cristalino naranja |
| Tiempo de reacción | 20 min | 25 min | 10 min |
| Rendimiento (sin purificar) | 96% | No se da la reacción | 97% |

Esta observación está indicando que (a) la reacción de Suzuki-Miyaura hidroliza en pequeña cantidad el grupo imino del compuesto **5** que se va formando en el curso de la reacción y (b) que dicho compuesto **5** es inestable en cierta extensión en

contacto con el gel de sílice de la columna cromatográfica. De ambas observaciones se puede deducir que la secuencia utilizada para obtener el compuesto **5** (“formación de imina” seguida de “reacción de Suzuki-Miyaura”), junto a su purificación por CC de gel de sílice, tiene el inconveniente de que se pierde cierta cantidad del compuesto **5** a lo largo de la reacción en sí y durante el proceso de purificación.

Este resultado aconsejó intentar la síntesis del compuesto **5** por una vía alternativa, para ver si se evitaban los inconvenientes indicados (apartado 5.3).

Antes de describir esa otra vía de síntesis de **5**, indicar que también se intentó la reacción de Suzuki-Miyaura con la imina **3d** y el ácido borónico (**4**) (Esquema 5.3) en las mismas condiciones utilizadas en el resto de los casos. En esta ocasión, el tiempo de reacción fue muy corto, pues casi instantáneamente se tornó oscura la mezcla de reacción (como en las demás reacciones de acoplamiento), pero después se observó por RMN que no se había dado la reacción. De esta reacción se hizo un solo intento y se considera que será necesario en un futuro dejar la reacción más tiempo en progreso, antes de concluir que **3d** y **4** no pueden acoplarse.



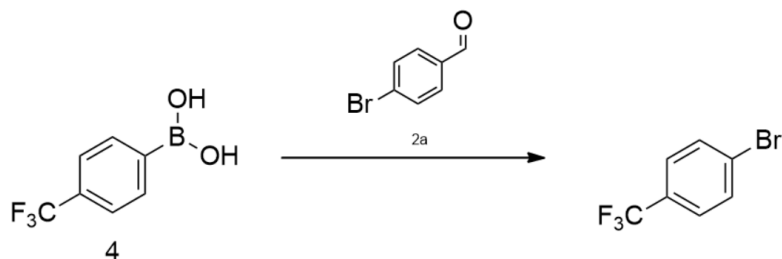
Esquema 5.3. Reacción de Suzuki-Miyaura entre la imina **3d** y el ácido **4**.

5.3. Síntesis alternativa del compuesto **5**.

En el apartado anterior se ha descrito la síntesis del compuesto **5** a través de una secuencia en dos etapas, consistente en (a) la obtención de la imina **3a** (o imina **3c**), seguida de (b) la reacción de **3a** o **3c** con el ácido borónico **4** (Esquema 5.2). Para evitar los inconvenientes comentados anteriormente, se propuso realizar ahora la síntesis de **5** en modo inverso. Es decir, (a) llevar a cabo la reacción del bromobenzaldehído **2a** con el ácido borónico **4** para rendir **6**, seguida de (b) la reacción de formación de iminas entre la *p*-anisidina (**1**) y el aldehído **6** (Esquema 5.5).

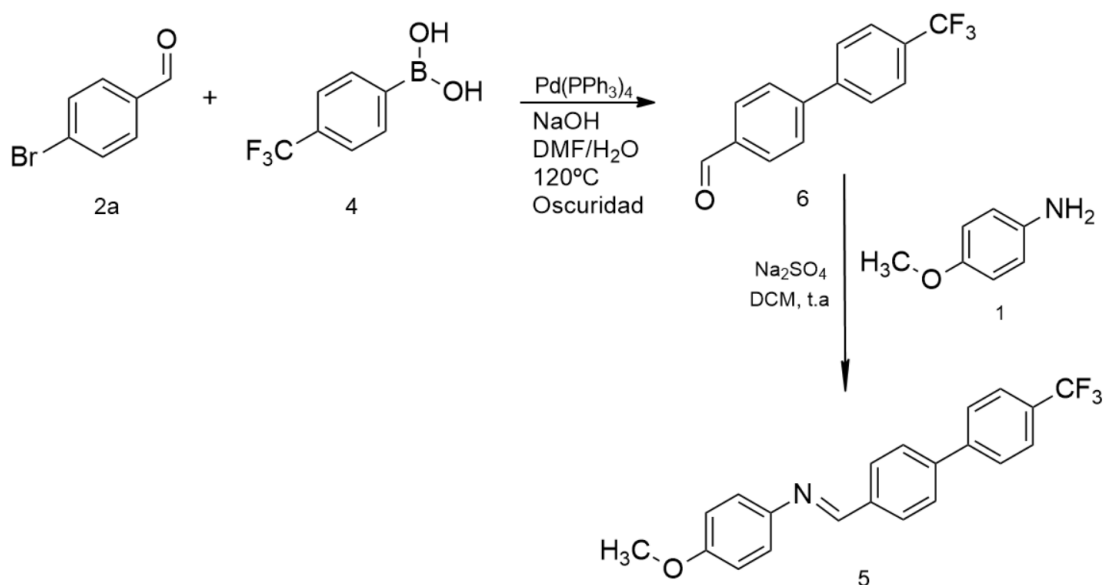
Se obtuvo el compuesto **6** por reacción de Suzuki-Miyaura entre **2a** y **4** mediante el procedimiento experimental descrito en el apartado 4.3. La reacción transcurrió convenientemente obteniéndose **6** prácticamente puro (rendimiento de reacción del 85%). Se hizo pasar por una columna cromatográfica en la que se obtuvo **6** totalmente puro y se consiguió aislar un producto secundario de la reacción.

En la purificación del producto de la reacción de Suzuki entre **2a** y **4**, se consiguió aislar otro compuesto que se formó en bajas cantidades, el cual se caracterizó mediante RMN y se pudo observar que era el ácido fenilborónico derivado que había intercambiado el B(OH)₂ con un bromo del aldehído (Esquema 5.3). Esta reacción se ha descrito en bibliografía con otros compuestos parecidos (Webster *et al.*, 2017).



Esquema 5.4. Reacción de intercambio de grupo funcional entre **2a** y **4**.

La segunda etapa de síntesis de imina entre el aldehído **6** y la *p*-anisidina (**1**) se dio en 27 horas a temperatura ambiente, siguiendo el procedimiento A de obtención de iminas (apartado 4.2), con un rendimiento del 77%.



Esquema 5.5. Síntesis del compuesto **5** por reacción de Suzuki-Miyaura entre el aldehído **2a** y el ácido **4**, seguida de la formación de imina entre el aldehído **6** y la anilina **1**.

Para determinar qué ruta es más conveniente, hay que observar los rendimientos obtenidos en el producto final **5**. A partir de las iminas **3a** y **3c** se obtuvieron elevados rendimientos (96% y 97% respectivamente), mientras que el producto **5** dio un rendimiento menor en la ruta alternativa (77% de rendimiento). Lo que podría indicar que es más favorable la formación del compuesto **5** mediante la ruta de las halo-iminas (**3a** y **3c**).

Además, los datos de RMN del compuesto **6** se han utilizado para confirmar que las señales de aldehído que aparecían en pequeña cantidad en las reacciones a partir de **3a** y **3c** correspondían al compuesto **6** y no a los compuestos **2a** o **2c**.

6. CONCLUSIONES.

Primera. La síntesis de iminas se ha realizado a partir de *p*-anisidina (**1**) y distintos aldehídos aromáticos (**2a-2d**). De los dos procedimientos experimentales ensayados, el que mejor resultado ofreció fue el que usaba agentes desecantes como Na₂SO₄ anhidro, a temperatura ambiente. En todos los casos se obtuvieron las iminas **3a-3d** con buen rendimiento (87-96%).

Segunda. Las iminas **3a-3c** se han purificado fácilmente mediante recristalización en etanol. Sin embargo, la imina **3d**, no pudo purificarse por recristalización, pues se degrada a elevadas temperaturas, siendo necesario llevar a cabo su purificación por columna cromatográfica flash.

Tercera. Se han caracterizado estructuralmente las iminas **3a-3d** mediante resonancia magnética nuclear (RMN). Los datos experimentales de **3a-3c** coinciden con los descritos en bibliografía. La imina **3d** es un compuesto nuevo.

Cuarta. La reacción de Suzuki-Miyaura se ha producido convenientemente a partir de la bromo-imina **3a** y de la yodo-imina **3c** y el ácido borónico **4** (96% y 97%, respectivamente). La reacción a partir de la cloro-imina **3b** no va bien en las condiciones y tiempos empleados. Atendiendo a los rendimientos de reacción y a las cantidades (pequeñas) de aldehído **6**, que resulta de la hidrólisis del producto objetivo **5**, se puede concluir que ambas halo-iminas (**3a**, **3c**) son adecuadas para llevar a cabo la reacción de acoplamiento que conduce al compuesto **5**.

Quinta. El compuesto **5**, obtenido en la reacción de Suzuki-Miyaura entre la imina **3a** (o la **3c**) y el ácido borónico **4**, se degrada en cierta extensión (27%) cuando se

purifica por columna cromatográfica. El producto secundario que se forma surge de, la rotura del enlace C=N de la imina, obteniéndose el aldehído **6**.

Sexta. El compuesto **5** se sintetiza también utilizando una ruta alternativa a la indicada arriba, que consiste en (a) la reacción de Suzuki-Miyaura entre el bromoaldehído **2a** y el ácido borónico **4**, seguida de (b) la condensación del producto resultante (**6**) con *p*-anisidina (**1**). Atendiendo a los rendimientos de reacción de una ruta y otra puede concluirse que la primera síntesis de **5** (formación de imina; reacción de Suzuki-Miyaura) es algo más ventajosa que la segunda (reacción de Suzuki-Miyaura; formación de imina).

7. BIBLIOGRAFÍA.

- Alejo-Armijo, A., Cuadrado, C., Altarejos, J., Fernandes, M. X., Salido, E., Diaz-Gavilan, M., & Salido, S. (2022). Lactate dehydrogenase A inhibitors with a 2,8-dioxabicyclo[3.3.1]nonane scaffold: A contribution to molecular therapies for primary hyperoxalurias. *Bioorganic Chemistry*, 129, 106127. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2022.106127>
- Alejo-Armijo, A., Glibota, N., Frías, M. P., Altarejos, J., Gálvez, A., Salido, S., & Ortega-Morente, E. (2018). Synthesis and evaluation of antimicrobial and antibiofilm properties of A-type procyanidin analogues against resistant bacteria in food. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 66, 2151-2158. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.8b00535>
- Amatore, C., Le Duc, G., & Jutand, A. (2013). Mechanism of palladium-catalyzed Suzuki–Miyaura reactions: Multiple and antagonistic roles of anionic “bases” and their counterions. *Chemistry*, 19, 10082-10093. <https://doi.org/10.1002/chem.201300177>
- Boulechfar, C., Ferkous, H., Delimi, A., Djedouani, A., Kahlouche, A., Boubli, A., Darwish, A. S., Lemaoui, T., Verma, R., & Benguerba, Y. (2023). Schiff bases and their metal Complexes: A review on the history, synthesis, and applications. *Inorganic Chemistry Communications*, 150, 110451. <https://doi.org/10.1016/j.inoche.2023.110451>
- Chakraborti, A. K., Bhagat, S., & Rudrawar, S. (2004). Magnesium perchlorate as an efficient catalyst for the synthesis of imines and phenylhydrazones.

- Choi, H. R., Woo, H., Jang, S., Cheon, J. Y., Kim, C., Park, J., Park, K. H., & Joo, S. H. (2012). Ordered mesoporous carbon supported colloidal Pd nanoparticle based model catalysts for Suzuki coupling reactions: Impact of organic capping agents. *ChemCatChem*, 4, 1587-1594.
<https://doi.org/10.1002/cctc.201200220>
- Ciaccia, M., Cacciapaglia, R., Mencarelli, P., Mandolini, L., & Di Stefano, S. (2013). Fast transimination in organic solvents in the absence of proton and metal catalysts. A key to imine metathesis catalyzed by primary amines under mild conditions. *Chemical Science*, 4, 2253.
<https://doi.org/10.1039/c3sc50277e>
- Ciaccia, M., & Di Stefano, S. (2015). Mechanisms of imine exchange reactions in organic solvents. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 13, 646-654.
<https://doi.org/10.1039/c4ob02110j>
- Cochat, P., Hulton, S.-A., Acquaviva, C., Danpure, C. J., Daudon, M., De Marchi, M., Fargue, S., Groothoff, J., Harambat, J., Hoppe, B., Jamieson, N. V., Kemper, M. J., Mandrile, G., Marangella, M., Picca, S., Rumsby, G., Salido, E., Straub, M., van Woerden, C. S., & on behalf of OxalEurope (). (2012). Primary hyperoxaluria Type 1: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, 27, 1729-1736. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfs078>
- D'Alterio, M. C., Casals-Cruañas, È., Tzouras, N. V., Talarico, G., Nolan, S. P., & Poater, A. (2021). Mechanistic aspects of the palladium-catalyzed Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction. *Chemistry*, 27, 13481-13493.
<https://doi.org/10.1002/chem.202101880>
- Deraedt, C., Salmon, L., & Astruc, D. (2014). "click" dendrimer-stabilized palladium nanoparticles as a green catalyst down to parts per million for efficient C-C cross-coupling reactions and reduction of 4-nitrophenol. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 356, 2525-2538.
<https://doi.org/10.1002/adsc.201400153>
- Fabbrizzi, L. (2020). Beauty in chemistry: Making artistic molecules with Schiff bases. *The Journal of Organic Chemistry*, 85, 12212-12226.
<https://doi.org/10.1021/acs.joc.0c01420>

- Guzen, K. P., Guarezemini, A. S., Órfão, A. T. G., Cella, R., Pereira, C. M. P., & Stefani, H. A. (2007). Eco-friendly synthesis of imines by ultrasound irradiation. *Tetrahedron Letters*, 48, 1845-1848. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2007.01.014>
- Kürti, L. y Czakó B. (2005). Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis. Elsevier Academic Press.
- Jiang, Q., Wang, J.-Y., & Guo, C. (2014). Iodine(III)-mediated C–H alkoxylation of aniline derivatives with alcohols under metal-free conditions. *The Journal of Organic Chemistry*, 79, 8768-8773. <https://doi.org/10.1021/jo501601u>
- Lima, C. F. R. A. C., Rodrigues, A. S. M. C., Silva, V. L. M., Silva, A. M. S., & Santos, L. M. N. B. F. (2014b). Role of the base and control of selectivity in the Suzuki–Miyaura cross-coupling reaction. *ChemCatChem*, 6, 1291-1302. <https://doi.org/10.1002/cctc.201301080>
- Lipshutz, B. H., & Ghorai, S. (2014). Transitioning organic synthesis from organic solvents to water. What's your E Factor? *Green Chemistry*: 16, 3660-3679. <https://doi.org/10.1039/c4gc00503a>
- Liu, X., & Astruc, D. (2018). Development of the applications of palladium on charcoal in organic synthesis. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 360, 3426-3459. <https://doi.org/10.1002/adsc.201800343>
- MestReNova (Versión 11.0.3; Mestrelab Research S.L: 2017).
- Miyaura, N., & Suzuki, A. (1995). Palladium-catalyzed cross-coupling reactions of organoboron compounds. *Chemical Reviews*, 95, 2457-2483. <https://doi.org/10.1021/cr00039a007>
- Miyaura, N., Yamada, K., & Suzuki, A. (1979). A new stereospecific cross-coupling by the palladium-catalyzed reaction of 1-alkenylboranes with 1-alkenyl or 1-alkynyl halides. *Tetrahedron Letters*, 20, 3437-3440. [https://doi.org/10.1016/s0040-4039\(01\)95429-2](https://doi.org/10.1016/s0040-4039(01)95429-2)
- Morsch et al., (2024). *Organic Chemistry*. LibreTexts. <https://chem.libretexts.org/@go/page/182336?pdf>
- Moya-Garzon, M. D., Gomez-Vidal, J. A., Alejo-Armijo, A., Altarejos, J., Rodriguez-Madoz, J. R., Fernandes, M. X., Salido, E., Salido, S., & Diaz-Gavilan, M. (2021). Small molecule-based enzyme inhibitors in the treatment of primary hyperoxalurias. *Journal of Personalized Medicine*, 11, 74. <https://doi.org/10.3390/jpm11020074>

- Ohtaka, A., Teratani, T., Fujii, R., Ikeshita, K., Shimomura, O., & Nomura, R. (2009). Facile preparation of linear polystyrene-stabilized Pd nanoparticles in water. *Chemical Communications*, 46, 7188. <https://doi.org/10.1039/b915039k>
- Ortega-Vidal, J., Ruiz-Martos, L., Salido, S., & Altarejos, J. (2023). Proanthocyanidins in pruning wood extracts of four European plum (*Prunus domestica* L.) cultivars and their hLDHA inhibitory activity. *Chemistry & Biodiversity*, 20, e202200931. <https://doi.org/10.1002/cbdv.202200931>
- Patil, R. D., & Adimurthy, S. (2013). Catalytic methods for imine synthesis. *Asian Journal of Organic Chemistry*, 2, 726-744. <https://doi.org/10.1002/ajoc.201300012>
- Qiu, J., Wang, L., Liu, M., Shen, Q., & Tang, J. (2011). An efficient and simple protocol for a PdCl₂-ligandless and additive-free Suzuki coupling reaction of aryl bromides. *Tetrahedron Letters*, 52, 6489-6491. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2011.09.115>
- Roy, D., & Uozumi, Y. (2018). Recent Advances in Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions at ppm to ppb Molar Catalyst Loadings. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 360, 602-625. <https://doi.org/10.1002/adsc.201700810>
- Salido, S., Alejo-Armijo, A., Parola, A. J., Sebastián, V., Alejo, T., Irusta, S., Arruebo, M., & Altarejos, J. (2022). Chitosan derivatives as nanocarriers for hLDHA inhibitors delivery to hepatic cells: A selective strategy for targeting primary hyperoxaluria diseases. *International Journal of Pharmaceutics*, 627, 122224. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.122224>
- Salido, S., Alejo-Armijo, A., & Altarejos, J. (2023). Synthesis and hLDH inhibitory activity of analogues to natural products with 2,8-dioxabicyclo[3.3.1]nonane scaffold. *International Journal of Molecular Sciences*, 24, 9925. <https://doi.org/10.3390/ijms24129925>
- Schmeyers, J., Toda, F., Boy, J., & Kaupp, G. (1998). Quantitative solid–solid synthesis of azomethines. *Journal of the Chemical Society*, 4, 989-994. <https://doi.org/10.1039/a704633b>
- Tanaka, K., & Shiraishi, R. (2000). Clean and efficient condensation reactions of aldehydes and amines in a water suspension medium. *Green chemistry*, 2, 272-273. <https://doi.org/10.1039/b006424f>
- Vázquez, M. Á., Landa, M., Reyes, L., Miranda, R., Tamariz, J., & Delgado, F. (2004). Infrared irradiation: Effective promoter in the formation

of *N*-benzylideneanilines in the absence of solvent. *Synthetic Communications*, 34, 2705-2718. <https://doi.org/10.1081/scc-200026190>

- Webster, S., O'Rourke, K. M., Fletcher, C., Pimlott, S. L., Sutherland, A., & Lee, A.-L. (2018). Rapid iododeboronation with and without gold catalysis: Application to radiolabelling of Arenes. *Chemistry (Weinheim an Der Bergstrasse, Germany)*, 24, 937-943. <https://doi.org/10.1002/chem.201704534>
- Zhang, X., Mark Roe, S., Hou, Y., Bartlam, M., Rao, Z., Pearl, L. H., & Danpure, C. J. (2003). Crystal structure of alanine:Glyoxylate aminotransferase and the relationship between genotype and enzymatic phenotype in primary hyperoxaluria type 1. *Journal of Molecular Biology*, 331, 643-652. [https://doi.org/10.1016/s0022-2836\(03\)00791-5](https://doi.org/10.1016/s0022-2836(03)00791-5)

8. ANEXO.

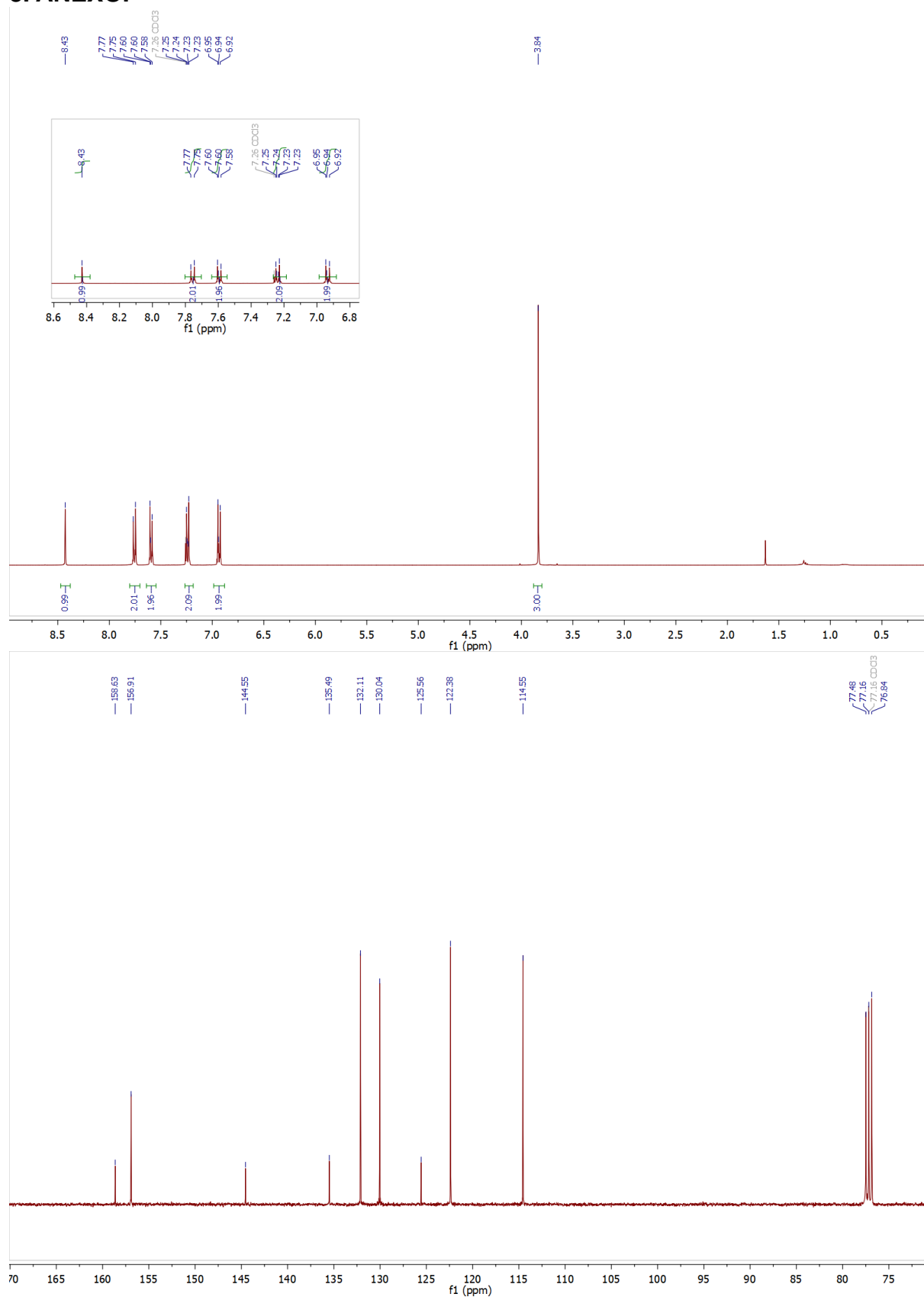


Figura 8.1. Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C del compuesto 3a.

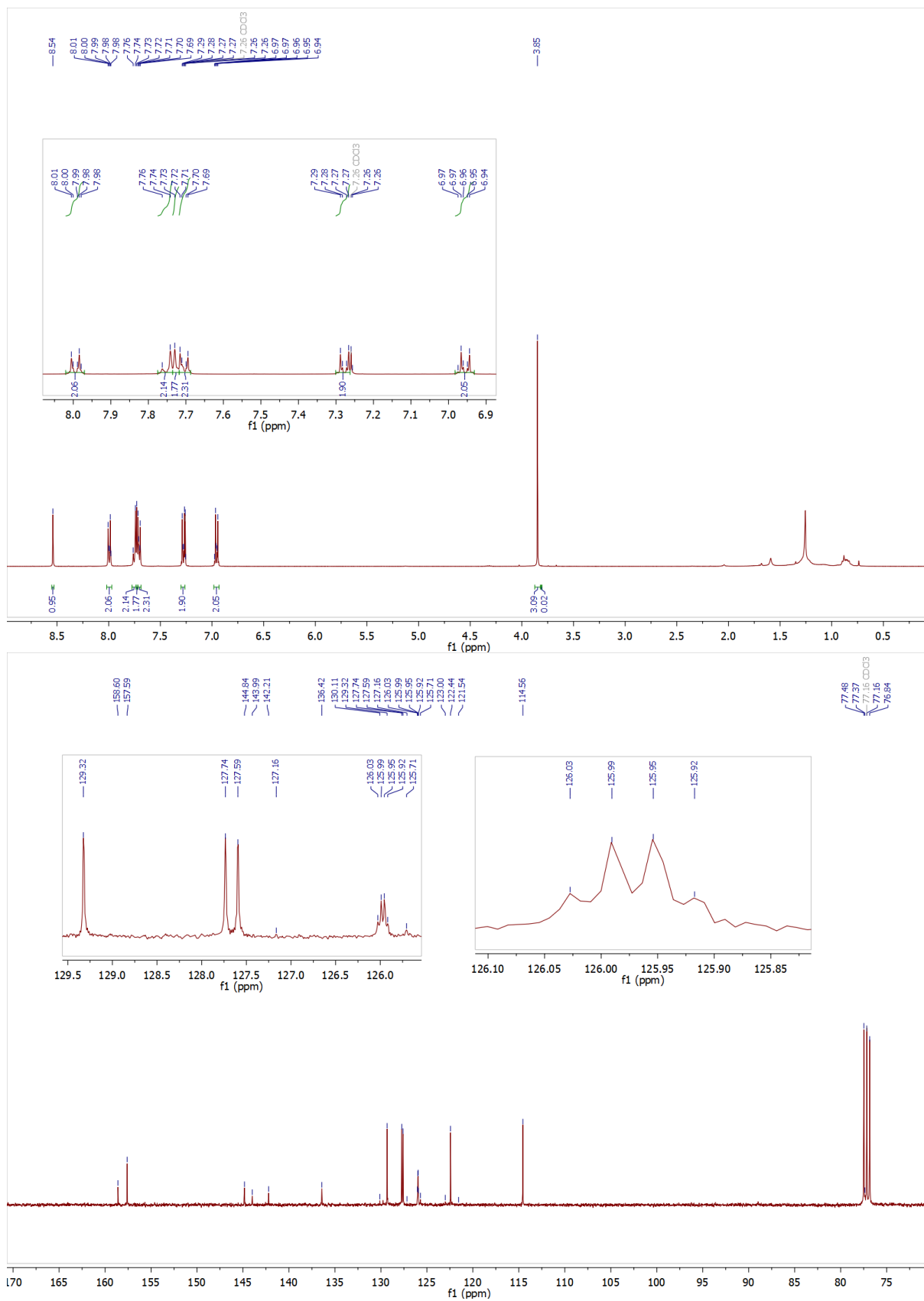


Figura 8.2. Espectros de RMN-¹H y RMN-¹³C del compuesto 5.