

Síntesis y caracterización de compuestos de coordinación con cromo(III) y ligantes imino- aminoéster

John Guateque- Londoño^a, Gustavo Rojas- Olave^a, Edwin Florez- Lopez^b,
Yenny Ávila-Torres^a

a. Escuela de Química, Facultad de Tecnologías, Universidad Tecnológica de Pereira, QIAMMSB, Apartado Aéreo 97, 660003, La Julita, Pereira, Colombia

b. Programa de Química, Facultad de Ciencias Básicas, Universidad Santiago de Cali, 4102, Pampalinda, Cali, Colombia.

Resumen

Se reporta la síntesis de un compuesto iminoéster (**3**) a partir de bencilamina (**1**) y acetoacetato de etilo (**2**) en metanol anhidro. El aminoéster (**4**) fue obtenido a partir de la reducción del compuesto **3** con Borohidruro de sodio en metanol anhidro. Los compuestos **3** y **4** fueron caracterizados por espectroscopia IR y RMN¹H y ¹³C. El imino-éster **3** fue analizado por GC-MS. El producto **4** en presencia del ion metálico Cromo (III) no estabiliza compuestos de coordinación en metanol y agua. La reducción del aminoéster (**4**) a aminoalcohol con hidruro de litio y aluminio es sujeta a modificaciones en el medio de reacción.

1. Introducción

El estudio de compuestos de coordinación del ion metálico Cromo(III) se hizo importante luego de que se descubriera que estas especies hacen parte de un agente metabólico denominado factor tolerante a la glucosa FTG, reportado por Mertz y Schwarz en 1955 [1].

En este sentido, la relevancia del descubrimiento está en el hecho de que la bioquímica del Cromo(III) ejerce un rol importante en el control del metabolismo de carbohidratos y lípidos en el organismo[2][3]. Este proceso es mediado por uno o más compuestos de coordinación del ion metálico con aminoácidos como aspartato, glutamato, glicina y cisteína para el caso de la cromodulina [4][5]. La estructura de difracción de rayos-X no ha sido reportada para FTG, sin embargo se propone que la esfera de coordinación está formada por cromo (III) coordinado a ácido nicotínico y aminoácidos como cisteína de residuos peptídicos glutamínicos[4], [6].

El estudio de la bioquímica de vanadio y zinc ha demostrado su participación en el metabolismo de carbohidratos y lípidos, al igual que el cromo [5], [7]. El vanadio empezó a ser usado en 1899 como un fármaco oral en forma de metavanadato sódico para pacientes diabéticos, reportando actividad [7]. Actualmente, la investigación con vanadio avanza sobre el diseño de compuestos de coordinación del ion vanadilo con moléculas orgánicas que mejoran la bioabsorción respecto al uso de sales inorgánicas. La eficacia de estos compuestos ha sido evaluada *in vivo* en ratones [7].

La investigación de nuevas moléculas que funcionen como fármacos en el tratamiento de la diabetes mellitus (I y II) y sus complicaciones asociadas también se ha orientado sobre compuestos orgánicos. La aminoguanidina se ha estudiado como compuesto capaz de prevenir disfunciones vasculares producto de la diabetes[8]. La metformina actualmente es usada como medicamento en el tratamiento de efectos colaterales de la diabetes como lo son: obesidad, hipertensión, entre otras. Además se usa también como fármaco en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 debido a que la metformina no afecta directamente los niveles de insulina sino que regula los niveles de carbohidratos en el torrente sanguíneo [9], [10]. Se han usado compuestos derivados de arilsulfonas en el tratamiento de la obesidad generada por DM [11].

A continuación se presenta la reacción de aminación reductiva usando borohidruro de sodio como agente reductor, con seguimiento por TLC y caracterización por espectroscopia IR, RMN ^1H y ^{13}C .

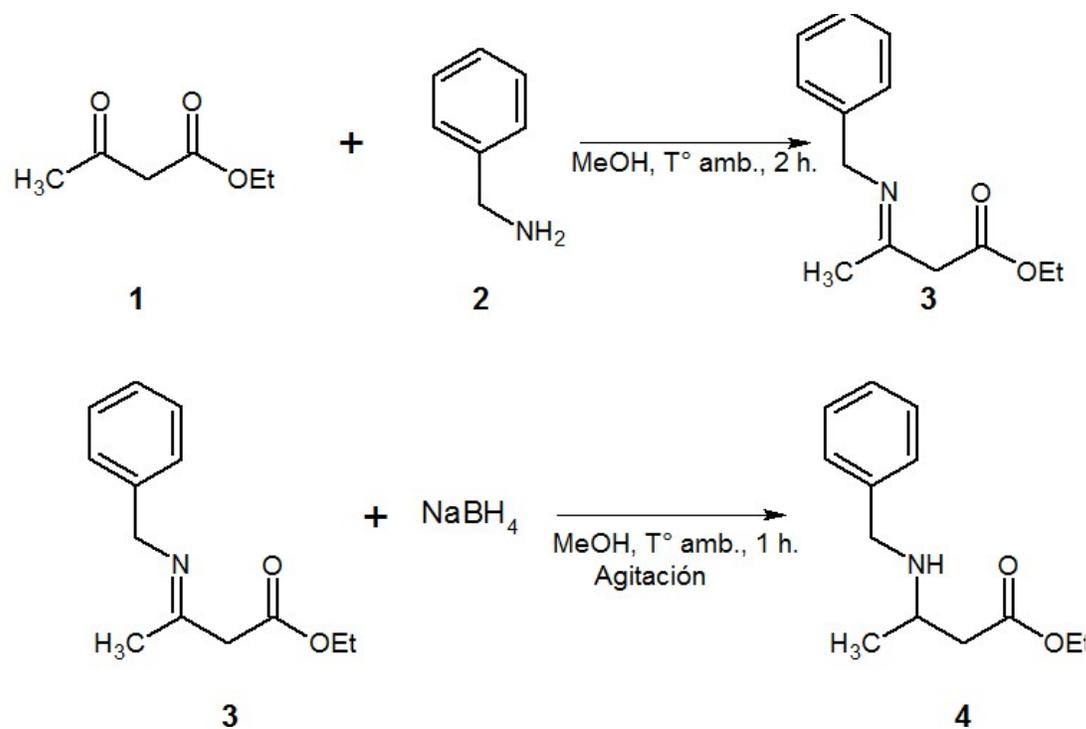


Figura 1. Esquema de síntesis de aminoéster.

2. Experimental.

2.1 Condiciones Instrumentales.

Las sustancias fueron pesadas en una balanza analítica OHAUS Pioner PA214. Espectros IR de 4000 a 400 cm^{-1} fueron tomados en espectroscopio IR Agilent Technologies Cary 630 FTIR. Los barridos electrónicos de 800 a 200 nm se colectaron en Espectrofotómetro UV-vis ThermoScientific Evolution 201. Los espectros RMN ^1H y ^{13}C se obtuvieron de Espectroscopio de resonancia magnética nuclear Agilent Technologies NMR-vnmrs 400, tomados a 400 MHz y usando CDCl_3 como disolvente, la medición se realizó en la Universidad Nacional Autónoma de México UNAM, unidad de estudios de posgrados, facultad de química. Se usó un fusiómetro digital Thermo Scientific IA9300X1 con intervalo de temperatura de 10 a 400 $^\circ\text{C}$, 12 V y 45 W.

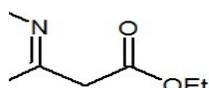
2.2 Materiales

Bencilamina 99% (MERCK), acetoacetato de etilo 99% (MERCK), borohidruro de sodio (Alfa Aesar), LiAlH_4 , $\text{CrCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 99% (MERCK), Cr_2O_3 99,8%(MERCK), NaCl 99% (MERCK), hexano HPLC (MERCK), acetato de etilo HPLC (MERCK), metanol 99% (MERCK), virutas de magnesio metálico (JT Baker) y cristales de yodo (JT Baker).

El metanol anhidro se obtuvo destilando una mezcla de metanol, virutas de magnesio y cristales de yodo. Procedimiento adaptado del libro de química orgánica práctica Vogel [12].

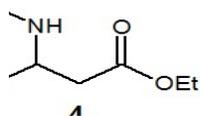
2.3 Síntesis

2.3.1 Síntesis de Iminoéster **3**.



A una solución de acetoacetato de etilo (127 μ L, 1 mmol) en 3,6 mL de metanol anhidro a temperatura ambiente se adicionó bencilamina (109 μ L, 1 mmol) en un balón de destilación de 50 mL, la reacción se dejó en agitación constante durante 2 horas en montaje de reflujo. Posteriormente el producto de reacción se se dejó en agitación constante durante 6 horas para evaporar el metanol. Luego se dejó la mezcla en reposo y a las 24 horas se obtuvieron cristales del compuesto (**3**) de color amarillo ocre. El seguimiento de la reacción se realizó por TLC durante 2 horas (6:4 hexano/acetato de etilo). **IR** (estado sólido, cm^{-1}): 3357 (ν O-H) 3062 (ν C-H), 1660 (ν C=N). **RMN¹H** (300 MHz, Chloroform-d) δ 8.93 (s, 1H), 7.39 – 7.07 (m, 5H), 4.51 (s, 1H), 4.40 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.07 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.61 (d, J = 0.7 Hz, 0H), 1.89 (s, 3H), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3H). **RMN¹³C** (75 MHz, Chloroform-d) δ 170.57, 161.78, 138.74, 128.76, 127.46 – 127.04 (m), 126.69, 83.18, 77.49, 77.07, 76.64, 58.37, 46.77, 19.36, 14.63. **EM (IE, M⁺/z)**: 219.

2.3.2 Síntesis de Aminoéster (**4**).



Para el compuesto (**4**) se procedió de igual forma que para sintetizar el compuesto (**3**), al término de esta reacción se enfrió la mezcla hasta 0 °C con un baño de hielo y se adicionó el NaBH₄ (151,32 mg, 4 mmol), la reacción se tuvo en agitación constante durante 1 hora a temperatura ambiente. Al término de la reacción se realizó una extracción líquido-líquido con 5 mL de solución acuosa saturada de NaCl y 5 mL de acetato de etilo. De la fase orgánica se obtuvo un aceite amarillo tras agitación de 6 horas. El rendimiento obtenido de esta reacción fue del 73%. **IR** (estado líquido, cm^{-1}): 3262 (ν N-H), 3057 (ν C-H), 1720 (ν C=O), 1660 (ν C=N). **RMN¹H** (300 MHz, Chloroform-d) δ 8.94 (s, 1H), 7.27 (dd, J = 16.5, 4.0 Hz, 7H), 4.52 (s, 1H), 4.40 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 4.17 – 4.04 (m, 1H), 3.78 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.64 (s, 0H), 3.22 – 3.06 (m, 3H), 2.62 – 2.25 (m, 1H), 1.88 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 1.24 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 1.14 (d, J = 6.4 Hz, 2H). **RMN¹³C** (75 MHz, Chloroform-d) δ 172.31, 170.57, 161.78, 138.74, 83.19, 76.68, 60.30, 58.37, 51.15, 49.70, 46.77, 20.42, 19.36, 14.64.

2.3.3 Síntesis de compuestos de coordinación.

En 3,6 mL de metanol anhidro se agregó el compuesto (**4**) obtenido (110,5 mg) y $\text{CrCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (266,35 mg, 1mmol) en un balón de destilación de 50 mL, la mezcla se dejó en agitación constante a temperatura ambiente durante 5 horas. Adicionalmente se realizó el mismo procedimiento cambiando el solvente metanol anhidro por agua. Al término de ambas reacciones, se trasvasaron a beaker y se dejaron en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora hasta evaporar la mayoría de solvente. Finalmente se dejaron en reposo en refrigeración a 4 °C. IR (estado líquido, cm^{-1}): Metanol 3012 (ν O-H), Agua 2973 (ν C-H).

2.3.4 Reducción de compuestos aminoester (**4**) con LiAlH_4 .

En 3,6 mL de metanol anhidro se agregó LiAlH_4 (25 mg, 0,66 mmol) y compuesto (**4**) (110,5 mg) en un balón de destilación de 50 mL, la mezcla se dejó en agitación constante a temperatura ambiente por 3 horas. Al finalizar el tiempo la mezcla se trasvasó a un beaker en el que se dejó en agitación constante a temperatura ambiente durante 1 hora para evaporar el metanol. Se obtuvo un líquido del mismo aspecto del compuesto (**4**) y un precipitado gris del mismo aspecto del LiAlH_4 . IR (estado líquido, cm^{-1}): 3262 (ν N-H), 3057 (ν C-H), 1720 (ν C=O), 1660 (ν C=N).

3. Resultados y discusión

3.1 Iminoester **3**.

3.1.1 Espectroscopia IR

El producto (**3**) esperado es una ceto-imina donde se puede presentar un tautomerismo debido a los hidrógenos ácidos del metileno que se encuentra en el carbono α con respecto al carbonilo de ester, generando así el enol-imina o la ceto-enamina, pero el tautomero enol-imina prevalece sobre el ceto-enamina, debido a que el oxígeno es más electronegativo por ende tiene mayor facilidad de extraer dicho protón del metileno[13][14]. El espectro IR confirma este planteamiento donde se observa en 3357 cm^{-1} una vibración de tensión para el enlace O-H libre, mientras que en 1660 cm^{-1} se encuentra la vibración de tensión C=N, estableciendo así la presencia del grupo imino y no del grupo carbonilo, porque de presentarse este grupo la vibración característica aparecería sobre 1700 cm^{-1} .

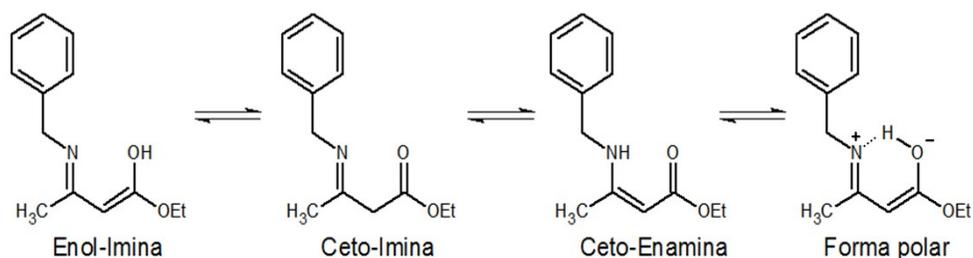


Figura 2. Tautomerismo Ceto-imina

3.1.2 Espectroscopia RMN ^1H y ^{13}C .

Las señales de triplete (C) y cuartete (D) poseen una constante de acoplamiento de igual valor ($J=7,1\text{Hz}$), indicando que los hidrógenos se encuentran acoplados, siendo los protones que pertenecen al etil de ester, provenientes del acetoacetato de etilo. Debido a la presencia de un átomo electronegativo la señal de cuartete se desplaza a menor campo como se observa en el espectro ^1H . La señal de singlete (A) integra para 3H, correspondiente al grupo $-\text{CH}_3$ (C6) unido al carbonilo β , propio del acetoacetato, que al estar los núcleos menos apantallados se observan a campos más altos, mientras que los hidrógenos del metileno se encuentran más apantallados, el desplazamiento es a campos bajos, lo cual representaría la señal singlete (B) de 3,6 ppm que integra para 2H. En la región de 7,25-7,38 ppm se encuentran las señales de multiplete propias de un anillo aromático que integra para cinco hidrógenos, característico de un anillo monosustituido, proveniente de la bencilamina. La señal de 4.55 (F) es una señal tipo singlete producto del hidrógeno unido al oxígeno el cual es altamente electronegativo generando que el desplazamiento químico sea a campos bajos. █

Tabla 1. Señales espectro RMN ^1H de iminoester 3.

Tipo de señal	Desplazamiento (ppm)
Singlete (A)	1,92
Singlete (B)	3,64
Triplete (C)	1,22-1,30
Cuartete (D)	4,07-4,15
Multiplete (E)	7,25-7,38
Singlete (F)	4,55

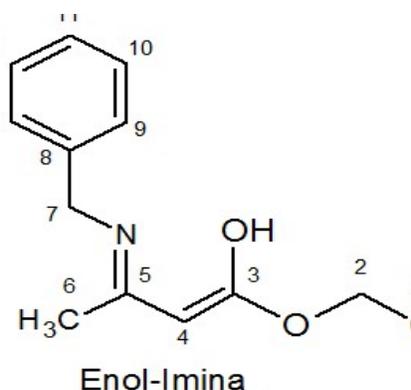


Figura 3. Asignación de carbonos del producto de síntesis.

En la figura 3 se aprecia cada uno de los carbonos provenientes de la enolimina, por ende son las señales a detectar e identificar en el espectro (Material Suplementario 3). En la región aromática hay 3 señales 126,69 ppm – 127,32 ppm – 128,76 ppm que confirmaría la presencia de un anillo aromático monosustituido, provenientes de la bencilamina. En la tabla 2 se encuentran resumidas cada una de las señales de importancia de ^{13}C para la bencilamina y el acetoacetato de etilo, además de las obtenidas para el compuesto sintetizado 3.

Tabla 2. Señales características de ^{13}C RMN para bencilamina, acetoaceto de etilo, compuesto (3) y compuesto (4).

Compuesto	Desplazamiento ^{13}C (ppm)				
	C3	C4	C5	C6	C7
Bencilamina	-	-	-	-	46.4 1
Acetoacetato de etilo	172.2 2	50.11	89.79	21.1 2	-
Compuesto (3)	170.5 3	83.1 8	161.7 8	19.4 6	46.3 8
Compuesto (4)	172.3 1	51.5 7	60.30	20.4 2	49.7 0

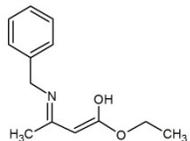
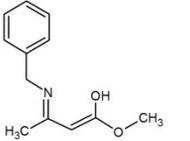
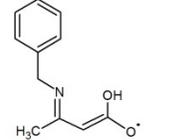
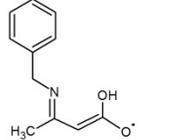
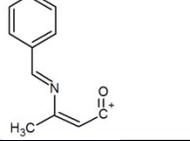
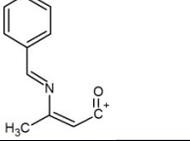
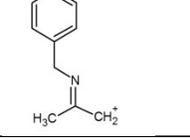
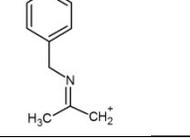
En la bencilamina se presenta la señal para el carbono del metileno en 46.41 ppm, el cual corresponde al C7 en la enol-imina, por ende la señal debería presentarse en esta región, confirmada por el pico de 46,77 ppm que aparece en el espectro ^{13}C de la enol-imina. La señal 161,78 ppm del espectro ^{13}C corresponde al carbono C5, está unido a un N mediante doble enlace y dos carbonos con una hibridación sp^2 , estas uniones generan que la señal aparezca a un campo más alto comparado con un carbono unido a un oxígeno mediante doble enlace. El iminoéster (3) puede presentar una tautomería como indica la figura 2, generando un cambio en las señales del compuesto e hibridación en algunos carbonos, de la

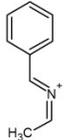
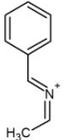
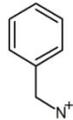
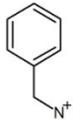
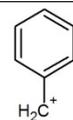
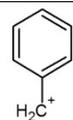
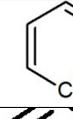
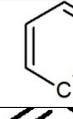
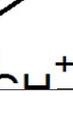
cual prevalece la forma enolimina. Por ende las señales para el C4 se encuentran desplazadas a 83,18 ppm. El carbono C3 presenta una señal a 170,57 ppm desplazada a altos valor de ppm debido al enlace doble y con un átomo electronegativo. Finalmente el C6 tiene una señal de 19.46 ppm.

El enol-imina puede presentar puentes de hidrogeno intramoleculares con el N del grupo amino generando así que se cierre la molécula en un ciclo de 6 miembros que son particularmente estables[15], favoreciendo la forma enol frente a la ceto impidiendo que se reduzca completamente el enol-imina hasta el aminoester, confirmándose en el espectro RMN donde se aprecian impurezas de dicho compuesto. Por ende, debe emplearse un método alternativo de reducción de grupo carbonilo como el descrito por Giuseppe Bartoli siendo una reducción de Bouveault-Blanc [16].

3.1.3 Cromatografía de gases- espectrometría de masas.

En el cromatograma obtenido (Material suplementario 4) se observan tres picos, uno correspondiente al compuesto 3, otro al producto de la trans-esterificación del ester etílico con el metanol usado como solvente, obteniéndose un ester metílico del compuesto 3. El tercer pico cromatográfico es atribuible a contaminación derivada del uso de solventes orgánicos en material plástico usado durante el procedimiento de laboratorio en la obtención del compuesto 3.

Iminoester de etilo		Iminoester de metilo	
m/z	Fragmento	m/z	Fragmento
219		205	
190		190	
172		172	
146		146	

13 1		131	
10 5		105	
91		91	
77		77	
65		65	

3.2 Aminoester (4).

3.2.1 Espectroscopia IR.

Después de la reducción del producto de síntesis (**3**) con NaBH_4 , la banda de 3357 cm^{-1} desapareció y se generó una en 1720 cm^{-1} correspondiente a la vibración de tensión $\text{C}=\text{O}$, indicando la formación del aminoester; aunque se siguen presentado algunas bandas de las vibraciones de tensión $\text{N}=\text{C}$ (1660 cm^{-1}) y $\text{C}=\text{CH}$ ($3000\text{--}3100\text{ cm}^{-1}$), indicando que el proceso de extracción líquido-líquido realizado al final de la síntesis del compuesto (**4**) no separó completamente los compuestos, quedando impurezas del iminoester (**3**), como se aprecia en el espectro IR.

3.2.2. Espectroscopia RMN ^1H y ^{13}C .

En la reducción del grupo imino con el NaBH_4 se obtiene el respectivo aminoester donde se deben conservar las señales para algunos carbonos, mientras que otros cambian debido al proceso de reducción. Por ende los carbonos C4, C5, C6 y C7 son los que indican si hubo reducción completa del compuesto.

El espectro RMN ^1H (Material suplementario 5) para el aminoester donde se observa que hubo un cambio significativo en algunas señales e incluso se registran algunas nuevas. Entre 3,05 ppm y 3,25 ppm aparece una señal no registrada en el espectro de la enolimina, siendo un cuartete, señal propia del protón unido al nitrógeno donde se explicaría las otras señales que se deben al

acoplamiento con los hidrógenos de los carbonos C5 y C7, confirmando que se realizó la reducción del grupo imino. En 2,32 ppm a 2,52 ppm hay un multiplete que corresponde a la señal del H del carbono C5.

El espectro ^{13}C RMN (Material suplementario 6) se observan las señales para cada uno de los carbonos de la mezcla de los compuestos presente en la muestra analizada (aminoéster 4), esto se evidencia debido a que aparece cada una de las señales de la enolimina previamente caracterizada, señales sin desplazamiento alguno posiblemente generado por la reducción. Por otra parte aparecen nuevas señales en diferentes regiones como el caso de una señal de 60,30 ppm correspondiente al carbono C5 unido al nitrógeno encontrándose a campos altos. El C6 presenta un desplazamiento de la señal. El C4 paso de tener una hibridación sp^2 a una sp^3 , registrando una señal en 51,57 ppm, en esta misma región se aprecia el desplazamiento de C7 a menor campo en 49,70 ppm. El C3 presentaba una hibridación sp^2 unido a un átomo de oxígeno registrando una señal en 172,31 ppm, la cual no era visible antes de la reducción porque se encontraba la forma tautomería enolimina.

3.3 Compuestos de coordinación

3.3.1 Barridos electrónicos

En el barrido espectral del compuesto de coordinación obtenido en metanol (Material suplementario 7) se observan 3 bandas de absorción características del cromo (III) al formar compuestos de coordinación con geometría octaédrica. Estas bandas se producen por las transiciones de los electrones de los orbitales t_{2g} a los e_g . [17][16]

El barrido espectral del compuesto de coordinación obtenido en agua (Material suplementario 8) se observan dos bandas de absorción de un compuesto octaédrico y una zona de traslape de bandas en 370 nm. Este fenómeno se produce cuando la geometría del compuesto de coordinación es una mezcla producto del efecto Jahn- Teller, en el que se observa un elongamiento de los enlaces coordinados del eje axial z^2 , la consecuencia de esto es que el complejo adquiere una geometría parcial cuadrado plano y por tanto en el barrido espectral se observa una transición electrónica característica de esta geometría, la transición al orbital x_2-y_2 , la energía de esta transición es similar a la transición e_g^2 $t_{2g}^1 \rightleftharpoons t_{2g}^3$, por tanto ambas bandas de absorción se traslapan [18].

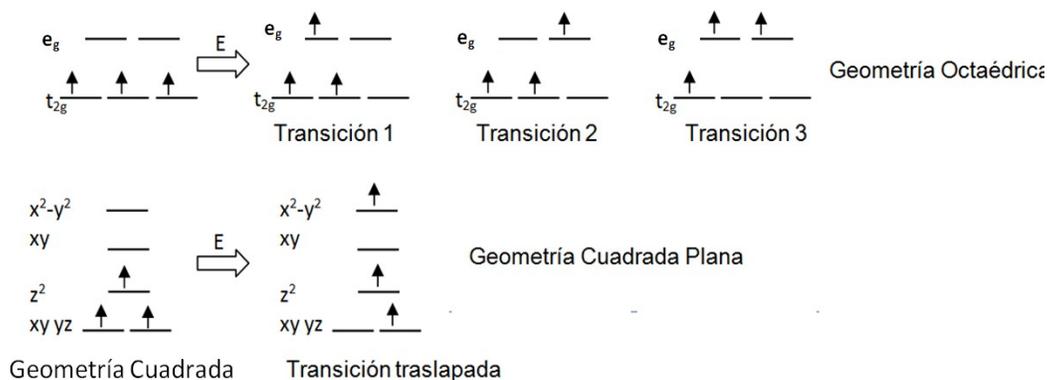


Figura 4. Diagrama de transiciones electrónicas de los compuestos de coordinación.

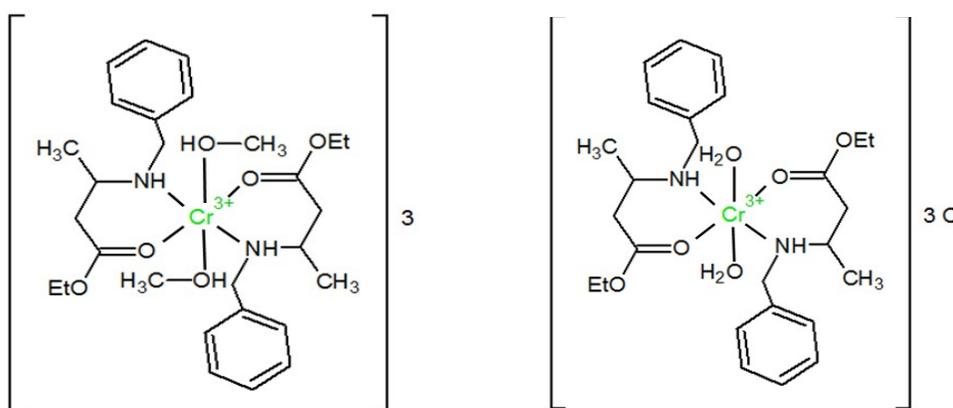


Figura 5. Propuesta estructural de los compuestos de coordinación, en metanol (izquierda) y en agua (derecha).

3.4 Reducción de compuesto aminoéster (4) con LiAlH_4 .

El espectro IR tomado al líquido resultante de la reacción muestra las mismas bandas de vibración observadas en el espectro IR del compuesto (4), de lo que se deduce que no hubo reducción alguna.

Pese a que el LiAlH_4 es un agente reductor fuerte, el éxito de la reducción se debe en gran parte al solvente usado para la reacción[19], en la literatura se reporta el uso de solventes de baja polaridad como THF, éter etílico y 1,2 dimetoxietano anhidros o sometidos a un proceso de secado previamente.[20][21]

Es posible que la reducción del compuesto aminoéster (4) no haya ocurrido debido a estar trabajando con metanol como solvente, en este solvente el LiAlH_4 mostró muy baja solubilidad, indicando que no se propició el solvente adecuado para la reacción.

4. Conclusiones

Se obtuvieron cristales del compuesto iminoéster (3), dicho compuesto presenta un tautomerismo en el que se favorece la presencia del tautómero enol-imina.

Se obtuvo el compuesto aminoéster (4), sin embargo, el método de extracción usado para aislar el compuesto no fue el adecuado y finalmente se observó una mezcla del compuesto (3) y (4).

La reacción de reducción del aminoéster (4) con LiAlH_4 debe ser llevada a cabo en otro tipo de solventes como THF anhidro o éter seco, en el que la literatura reporta una mayor solubilidad que en metanol o solventes polares.

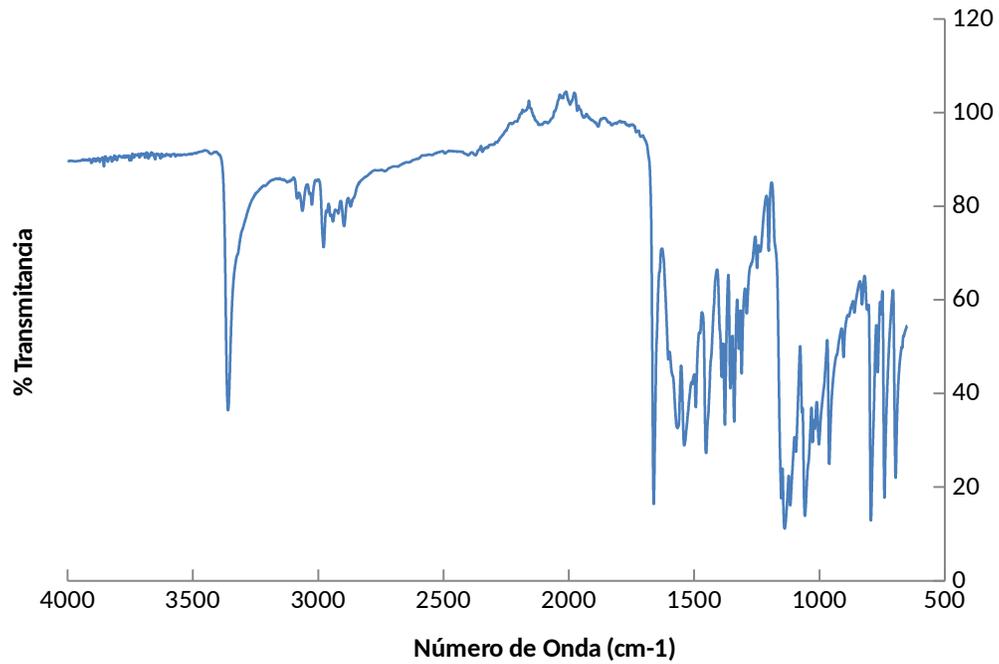
Referencias.

- [1] J. B. Vincent, "The bioinorganic chemistry of chromium (III)," vol. 20, no. 68, pp. 1–26, 2001.
- [2] J. B. Vincent, "The Biochemistry of Chromium 1 , 2," no. January, pp. 715–718, 2000.
- [3] S. Sharma, R. P. Agrawal, M. Choudhary, S. Jain, S. Goyal, and V. Agarwal, "Beneficial effect of chromium supplementation on glucose, HbA1C and lipid variables in individuals with newly onset type-2 diabetes.," *J. Trace Elem. Med. Biol.*, vol. 25, no. 3, pp. 149–53, Jul. 2011.
- [4] Y. Chen, H. M. Watson, J. Gao, S. H. Sinha, C. J. Cassady, and J. B. Vincent, "Characterization of the Organic Component of Substance and Its Binding of Chromium 1 – 3," no. 2, pp. 1225–1232, 2011.
- [5] A. Gómez García and P. Magaña Garns, "Papel del Cromo y del Zinc en el metabolismo de la insulina," *Revista médica del IMSS*, pp. 347–352, 2004.
- [6] "Glucose Tolerance Factor • Vanadium, Chromium • E-Learning Chemistry," Feb. 2013.
- [7] N. Alvino, D. La Sota, J. P. Calderón, and C. G. Rigo-righi, "Diseño de Agentes Antidiabéticos de Vanadio : Desarrollo y Avances Recientes Design of Vanadium Antidiabetic Agents : Development and Recent Advances," no. Iv, pp. 37–48, 2007.
- [8] J. a Corbett, R. G. Tilton, K. Chang, K. S. Hasan, Y. Ido, J. L. Wang, M. a Sweetland, J. R. Lancaster, J. R. Williamson, and M. L. McDaniel, "Aminoguanidine, a novel inhibitor of nitric oxide formation, prevents diabetic vascular dysfunction.," *Diabetes*, vol. 41, no. 4, pp. 552–6, Apr. 1992.

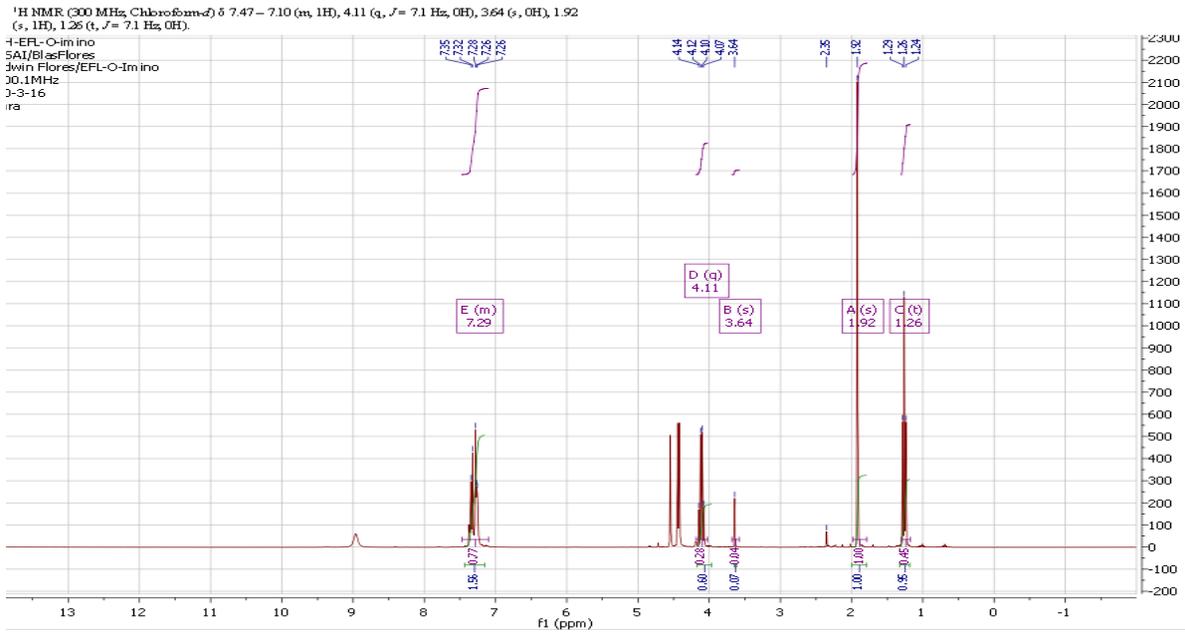
- [9] P. J. Palumbo, "Metformin: effects on cardiovascular risk factors in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus.," *J. Diabetes Complications*, vol. 12, no. 2, pp. 110–9.
- [10] J. C. N. Chan, C. Deerochanawong, a S. Shera, K.-H. Yoon, J. M. F. Adam, V. B. Ta, S.-P. Chan, R. E. Fernando, L. C. Horn, T. K. Nguyen, A. D. Litonjua, S. Soegondo, and P. Zimmet, "Role of metformin in the initiation of pharmacotherapy for type 2 diabetes: an Asian-Pacific perspective.," *Diabetes Res. Clin. Pract.*, vol. 75, no. 3, pp. 255–66, Mar. 2007.
- [11] S.-H. Fang, V. Padmavathi, Y. K. Rao, D. R. C. Venkata Subbaiah, P. Thriveni, M. Geethangili, a Padmaja, and Y.-M. Tzeng, "Biological evaluation of sulfone derivatives as anti-inflammatory and tumor cells growth inhibitory agents.," *Int. Immunopharmacol.*, vol. 6, no. 11, pp. 1699–705, Nov. 2006.
- [12] B. S. Furniss, a J. Hannaford, P. W. G. Smith, and a R. Tatchell, "Vogel's TEXTBOOK OF PRACTICAL ORGANIC CHEMISTRY 5th ED Revised - Brian S. Furniss.pdf," *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, vol. 29, no. 8. pp. 1223–1223, 1989.
- [13] A. F. De Carvalho Alc??ntara, H. D. S. Barroso, and D. Pil??-Veloso, "Redu????o de amidas por boranos," *Quim. Nova*, vol. 25, no. 2, pp. 300–311, 2002.
- [14] H. M. C. Ferraz, I. De Qu?mica, U. D. S. Paulo, and S. P. Sp, "Revis?o," vol. 30, no. 4, pp. 957–964, 2007.
- [15] E. Conformacional, E. N. El, and A. Quelante, "INFLUENCIA DE LAS INTERACCIONES INTRAMOLECULARES EN LA ESTABILIDAD CONFORMACIONAL EN EL AGENTE QUELANTE 1,3-TADAB C?sar A. Spedaletti," no. d, pp. 9–11.
- [16] G. Bartoli, C. Cimarelli, E. Marcantoni, G. Palmieri, and M. Petrini, "Chemo- and Diastereoselective Reduction of .beta.-Enamino Esters: A Convenient Synthesis of Both cis- and trans-.gamma.-Amino Alcohols and .beta.-Amino Esters," *J. Org. Chem.*, vol. 59, no. 18, pp. 5328–5335, 1994.
- [17] N. N. Greenwood, "Greenwood N." 1971.
- [18] D. Sutton, "Espectros electr?nicos de los complejos de los metales de transici?n," 1975.
- [19] Imperial College of London, "Experiment 5 Reductions with Lithium Aluminium Hydride_advanced organic practical," *3Rd Year Adv. Oganic Pract.*

- [20] D. E. N. Ciencias, "Programa de maestria y doctorado en ciencias bioquímicas," 2014.
- [21] R. F. Nystrom and W. G. Brown, "Reduction of Organic Compounds by Lithium Aluminum Hydride. I. Aldehydes, Ketones, Esters, Acid Chlorides and Acid Anhydrides," *J Am Chem Soc*, vol. 69, no. 5, pp. 1197–1199, 1947.

MATERIAL SUPLEMENTARIO



MS 1. Espectro IR de iminoester 3



MS 2. Espectro RMN ¹H de iminoester 3.

