



Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Facultad de Ingeniería Química

Colegio de Ingeniería Química

**“SÍNTESIS VERDE DE NUEVAS IMINAS
QUIRALES A PARTIR DEL *p*-TOLUALDEHÍDO
Y AMINAS PRIMARIAS”**

Tesis

Para obtener el Título en: Licenciatura en Ingeniería Química

Presenta: Diana Leticia Mendoza Burgoa

Directora: Dra. Gloria Elizabeth Moreno Morales

Co-directora: M. C. María Guadalupe Silvia Hernández Téllez

Puebla, Puebla.

Abril 2023

ÍNDICE

RESUMEN	5
OBJETIVOS	7
Objetivo General.....	7
Objetivos específicos.....	7
INTRODUCCIÓN.	9
1. ANTECEDENTES.	11
1.1 Química Verde.....	11
1.1.1. Ingeniería Verde.....	12
1.1.2. Historia de la Química Verde.	13
1.1.3. La Química Verde en México.....	15
1.1.4. Desafíos de la Química Verde.	17
1.1.5. Principios de la Química Verde	18
1.1.6. Principios de la Ingeniería Verde.	20
1.2. Síntesis orgánica libre de solventes.	21
1.2.1. Reacciones libres de disolventes, técnica “Solvent-free”.....	22
1.2.2. Irradiación de microondas.....	24
1.2.3. Irradiación ultrasónica.	24
1.2.4. Mecanoquímica (molienda).....	25
1.2.5. Calefacción térmica convencional.....	25
1.2.6. Ventajas de la técnica “Solvent-free”.	26
1.3. Iminas	27
1.3.1. Síntesis de iminas	27
1.3.2. Síntesis verde de iminas	28

1.3.3. Importancia de las iminas	29
1.4. Estereoquímica.....	30
1.4.1. Quiralidad.....	31
1.4.2. Sistemas de Nomenclatura	32
1.4.3. Actividad Óptica.	32
1.4.4. Importancia de los compuestos quirales.	34
1.5. Técnicas espectroscópicas.....	34
1.5.1. Espectroscopía infrarroja (IR).	35
1.5.2. Resonancia Magnética Nuclear (RMN).....	39
1.5.3. Espectrometría de masas (EM).	42
1.5.4. Ionización por impacto de electrones.....	42
2. METODOLOGÍA.	45
2.1. Síntesis de imina (S)-(+)-1-[(4-metoxifenil)-N-(4-metilfenil)metilideno]etilamina.....	45
2.2. Síntesis de la imina (S)-(+)-1-[(ciclohexil)-N-4-(metilfenil)metilideno]etilamina.	51
2.3. Síntesis de la imina <i>cis</i> -(-)-1-[(mirtanil)-N-(metilfenil)metilideno]amina.....	54
3. PARTE EXPERIMENTAL.	57
3.1. Síntesis de imina (S)-(+)-1-[(4-metoxifenil)-N-(4-metilfenil)metilideno]etilamina.....	58
3.2. Síntesis de imina (S)-(+)-1-[(ciclohexil)-N-4-(metilfenil)metilideno]etilamina.	59
3.3. Síntesis de imina <i>cis</i> -(-)-1-[(mirtanil)-N-(metilfenil)metilideno]amina.	60
4. CONCLUSIONES.	61
BIBLIOGRAFÍA.	63

ESPECTROS.....	67
Figura 20. Espectro IR de la imina (S)-(+)-1-[(4-metoxifenil)-N-(4-metilfenil)metilideno]etilamina.	68
Figura 21. Espectro RMN ¹ H de la imina (S)-(+)-1-[(4-metoxifenil)-N-(4-metilfenil)metilideno]etilamina.	69
Figura 22. Espectro RMN ¹³ C de la imina (S)-(+)-1-[(4-metoxifenil)-N-(4-metilfenil)metilideno]etilamina.	70
Figura 23. Espectro de masas de la imina (S)-(+)-1-[(4-metoxifenil)-N-(4-metilfenil)metilideno]etilamina.	71
Figura 24. Espectro IR de la imina (S)-(+)-1-[(ciclohexil)-N-4-(metilfenil)metilideno]etilamina.	72
Figura 25. Espectro RMN ¹ H de la imina (S)-(+)-1-[(ciclohexil)-N-4-(metilfenil)metilideno]etilamina.	73
Figura 26. Espectro RMN ¹³ C de la imina (S)-(+)-1-[(ciclohexil)-N-4-(metilfenil)metilideno]etilamina.	74
Figura 27. Espectro de masas de la imina (S)-(+)-1-[(ciclohexil)-N-4-(metilfenil)metilideno]etilamina.	75
Figura 28. Espectro IR de la imina <i>cis</i> -(-)-1-[(mirtanil)-N-(metilfenil)metilideno]amina.	76
Figura 29. Espectro de ¹ H de la imina <i>cis</i> -(-)-1-[(mirtanil)-N-(metilfenil)metilideno]amina.	77
Figura 30. Espectro de ¹³ C de la imina <i>cis</i> -(-)-1-[(mirtanil)-N-(metilfenil)metilideno]amina.	78
Figura 31. Espectro de masas de la imina <i>cis</i> -(-)-1-[(mirtanil)-N-(metilfenil)metilideno]amina.	79

RESUMEN

Nuestro planeta se encuentra en constante cambio y evolución, el crecimiento demográfico y la demanda de productos y servicios es cada vez mayor, si bien los avances científicos y tecnológicos han revolucionado la industria, el costo ambiental ha sido alto y la preocupación ante la inminente problemática es cada vez mayor.

Para solucionar este problema y frenar su avance es necesario optar por una alternativa amigable y respetuosa por el medio ambiente, rediseñar o sustituir las contaminantes técnicas químicas tradicionales; ante esto surge la “Química Verde”, esta nueva corriente científica busca continuar satisfaciendo las demandas actuales a través de innovadoras técnicas y procesos que no impacten de manera negativa en el medio ambiente, acercándonos cada vez más al tan anhelado desarrollo sostenible.

Bajo el argumento mencionado, el presente trabajo reporta la síntesis de una serie de nuevas iminas quirales obtenidas a partir de *p*-tolualdehído con las siguientes aminas primarias, cuyo mecanismo general de reacción.

- (S)-(-)-4-metoxi- α -metilbencilamina
- (S)-(+)-1-ciclohexiletilamina
- (-)-*cis*-mirtanilamina

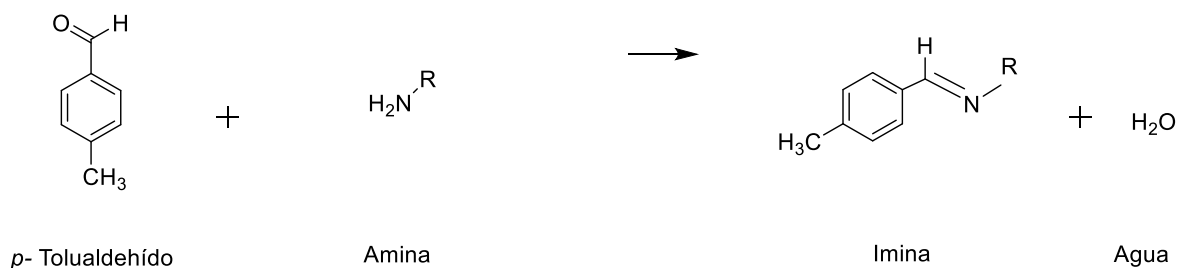


Figura 1. Reacción general de la obtención de iminas.

El grupo R es cualquiera de los que se muestra en la figura 2.

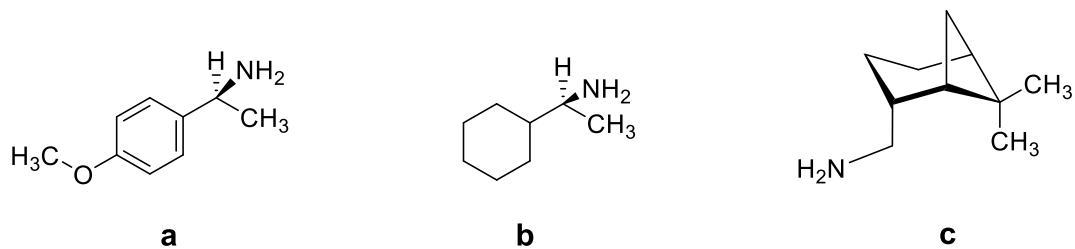


Figura 2. Aminas primarias quirales.

A través de una reacción verde libre de solventes, técnica “Solvent-free”.

Así como las diferentes técnicas espectroscópicas utilizadas para llevar a cabo su caracterización.

OBJETIVOS

Objetivo General

Sintetizar una serie de nuevas iminas sin la presencia de disolventes, a través de la técnica "Solvent-free". Los resultados obtenidos serán caracterizados a través de diversas técnicas espectroscópicas, con el fin de contribuir a la investigación de moléculas de valor en el estudio biológico.

Objetivos específicos

1. Sintetizar 3 nuevas iminas o bases de Schiff a partir de *p*-tolualdehído con las siguientes aminas primarias ópticamente activas, cuyas reacciones se muestran en la figura 3.
 - a) (S)-(-)-4-metoxi- α -metilbencilamina
 - b) (S)-(+)-1-ciclohexiletilamina
 - c) (-)-*cis*-mirtanilamina
2. Crear una nueva forma de síntesis orgánica siguiendo los principios de la Química Verde.
3. Caracterizar los productos mediante espectroscopía FT-IR, espectrometría de masas, RMN, rotación óptica $[\alpha]_D^T$, punto de fusión, y por difracción de rayos X en monocristal para demostrar su estructura.

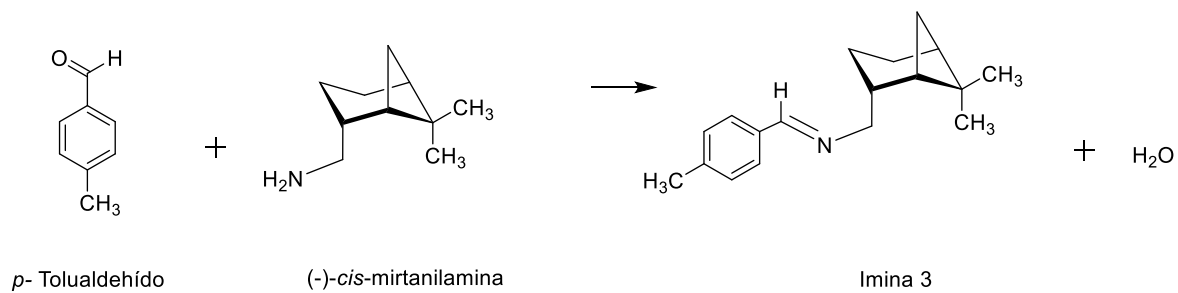
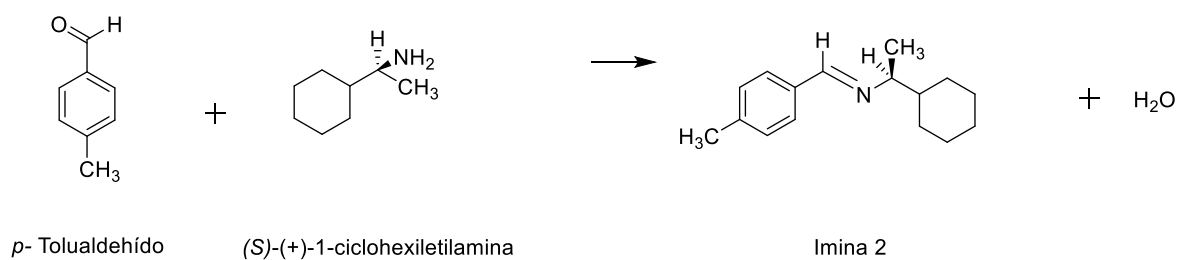
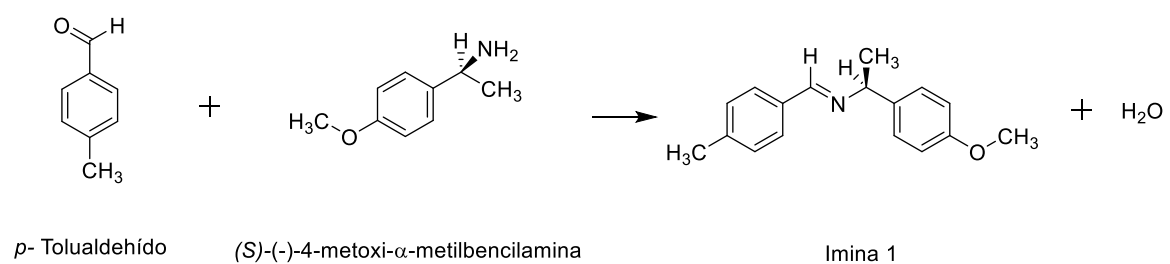


Figura 3. Reacciones para obtención de nuevas iminas.

INTRODUCCIÓN.

El presente trabajo de tesis consistió en el desarrollo de nuevas iminas quirales ópticamente activas a través de un proceso respetuoso con el medio ambiente. En la actualidad la problemática ambiental es sumamente seria, por ello hay un creciente interés en el desarrollo de nuevos procesos que continúen satisfaciendo las necesidades de la población sin impactar de manera negativa en el ambiente. Es por ello que este trabajo de investigación busca un método de síntesis que respete y aplique los principios de la Química Verde, sintetizando compuestos de interés biológico a través de la técnica "Solvent-free", eliminando los solventes, uno de los principales aspectos negativos de la síntesis tradicional de iminas.

Posteriormente la caracterización de los compuestos obtenidos se realizó a través de técnicas espectroscópicas, que presentan múltiples beneficios en cuestión temporal y económica.

Desde técnicas físicas simples como la determinación del punto de fusión hasta otras más complejas, los compuestos han sido analizados mediante: IR, RMN ^1H , RMN ^{13}C y espectrometría de masas, habitualmente estos resultados son suficientes para deducir la estructura de los compuestos.

La información de peso molecular es obtenida a través del espectro de masas, la presencia de los grupos funcionales se determina por espectroscopía de IR, posibles estructuras que conforman la molécula gracias a los datos obtenidos de RMN ^1H y RMN ^{13}C .

Las nuevas iminas obtenidas son compuestos quirales, por lo que es necesarios determinar su rotación óptica específica. Finalmente, los nuevos compuestos obtenidos, que lo permitieron, fueron sometidos a recristalización.

El principal interés de la síntesis de estos complejos es la actividad biológica favorable que han demostrado gracias a su capacidad de convertirse en complejos

metálicos, es decir, a través de la inclusión de un metal en su estructura primaria, presentando propiedades como antimicrobianas, antiinflamatorias, antivirales, antiplasmódicos y anticancerígenas.

1. ANTECEDENTES.

1.1 Química Verde.

La Química Verde es un enfoque de la química, consiste en el diseño de productos y procesos químicos que reduzcan o eliminen el uso y la generación de sustancias peligrosas para el medio ambiente y la salud humana. Esta corriente surge en la década de 1990 como respuesta a la creciente preocupación por la situación ambiental estrechamente relacionada con los efectos negativos de la industria química.

El término Química Verde fue propuesto por Paul Anastas y John Warner en su libro “Química Verde: Teoría y Práctica” en 1998, en él se establecieron los 12 principios de la Química Verde, estos se enfocan en los procesos productivos, que suelen consistir en dos grandes etapas principales: la síntesis química y la separación de producto final, en ambas etapas se busca minimizar el costo ambiental, aunque en ocasiones, en primera instancia, esto puede suponer un aumento de los costos económicos de producción, poniendo al producto fuera de la zona competitiva del mercado. Es por ello que resulta de suma importancia el estudio y desarrollo en el ámbito de la Química Verde, su oportuna introducción al sector productivo y el estímulo por parte de gobierno hacia las empresas que adopten esta postura. [1]

En los últimos años la Química Verde ha tenido un gran impacto en la industria química, llevando a la creación de nuevas tecnologías y productos químicos que son más sostenibles y con un impacto negativo menor para el medio ambiente.

La Química Verde presenta cuatro grandes áreas de interés:

- Materias primas renovables.
- Rutas sintéticas de bajo impacto ambiental.
- Sustitución de los disolventes tradicionales.

- Productos químicos más seguros.

1.1.1. Ingeniería Verde.

La Ingeniería Verde resulta similar a la Química Verde en muchos aspectos, se define como el diseño, descubrimiento e implementación de soluciones de ingeniería con una conciencia de los beneficios potenciales y los problemas en términos del medio ambiente, la economía y la sociedad a través del tiempo de vida del diseño.

Su propuesta se centra el diseño de sistemas y procesos que minimizan el impacto ambiental, reducen el consumo de recurso y promueven la equidad social.

Algunos ejemplos incluyen la optimización del uso de energía y recursos en los procesos de fabricación, pues a menudo los diseños implementados que carecen de una perspectiva de sustentabilidad se presentan en forma de ineficiencia de uso de recursos, agotamiento de materiales finitos, degradación de ecosistemas, etc.

La Ingeniería Verde también es aplicable en la gestión de residuos, pues su meta es desarrollar soluciones sostenibles que promuevan el equilibrio entre la conservación del medio ambiente y la satisfacción de las demandas y necesidades de la población.

Así como para la Química Verde, para la Ingeniería Verde también se han establecido 12 principios que proporcionan un marco para que científicos e ingenieros participen al diseñar nuevos materiales, productos, procesos y sistemas que sean benignos para la salud humana y el medio ambiente.^[2]

Un diseño basado en los 12 principios va más allá de las especificaciones básicas de calidad y seguridad de ingeniería para considerar factores ambientales, económicos y sociales, plantean una poderosa herramienta para direccionar cualquier diseño en el camino del éxito hacia la sustentabilidad.

Complementando ambos términos y explicando la diferencia entre ambos, es posible concluir que la Ingeniería Verde se enfoca en el diseño, la

comercialización y el uso de todo tipo de procesos y productos, mientras que la Química Verde se centra en el desarrollo de procesos y productos, implementándose en un área menor, pero que resulta parte de la Ingeniería Verde, aludiendo a un subconjunto de esta. Sin embargo, algunos autores^[3] conciben a la Ingeniería Verde como una respuesta de carácter correctivo ante la problemática ambiental y a la Química Verde como una propuesta preventiva, ya que esta parte de la prevención de impactos ambientales a nivel atómico y molecular y no en su remediación.^[4]

1.1.2. Historia de la Química Verde.

La preocupación ante la problemática ambiental causada por el crecimiento y desarrollo urbano surge desde 1949 en la Conferencia de las Naciones Unidas sobre la Conservación y el Uso de los Recursos (UNSCCUR).

Posteriormente fue publicado el libro “Primavera Silenciosa” de Rachel Carson en 1962, en él se plasmaban los efectos adversos del mal uso de pesticidas e insecticidas químicos sintéticos, advirtiendo en su título del desastroso posible futuro del planeta al continuar con estas conductas, la obra estimuló el movimiento ecologista de la época, creando conciencia al respecto y proporcionando importantes iniciativas gubernamentales.

En el año 1965 el tema ambiental entro en foco en la Conferencia Intergubernamental de Expertos sobre la Base Científica para el Uso Racional y la Conservación de la Biosfera, conocida como la Conferencia de Biosfera y con la publicación en el mismo año del “Meadows Report” conocido como el Reporte del Club de Roma, este caso impacto en las convicciones existentes sobre el desarrollo económico y la presión sobre el gobierno en cuanto a temas ambientales aumentó, influyendo en del debate del de Conferencia de Estocolmo, realizada en 1972, esta fue la primer actitud mundial en la que se alertó sobre los daños ambientales que el uso desmedido de los recursos y daño a los

ecosistemas podría causar en la humanidad. Esta conferencia que contó con la participación de representantes de diversos países, así como miembros de la ONU marcó el inicio de la corriente de ideas e investigación dirigida a la preservación de los recursos naturales.

En la década de 1980 se llevaron a cabo múltiples conferencias y debates respecto a la situación ambiental, en 1983 la ONU creó la Comisión Mundial sobre Medio Ambiente y Desarrollo para producir un informe respecto al desarrollo mundial y al medio ambiente.

En 1987 fue publicado el “Informe Brundtland”, y en él se definió el concepto de desarrollo sostenible como *“aquel que satisface las necesidades de la generación actual sin comprometer las de la generación futura”*. De igual forma destacó los peligros del deterioro de la capa de ozono y los efectos sobre el calentamiento global.

Para 1985, en una reunión de Ministros de Medio Ambiente de los países de la Organización para la Cooperación y Desarrollo Económico (OCDE), se tomaron decisiones respecto a desarrollo económico y medio ambiente, prevención y control de la contaminación e información ambiental y nacional, decisiones que prevalecieron hasta 1990.

En Brasil se llevó a cabo la “Conferencia Internacional de las Naciones Unidas sobre Medio Ambiente y Desarrollo” en el año de 1992, en ella se elaboró la “Agenda 21”, documento en el que se establecía el compromiso de los países con acciones políticas económicas y toma de decisiones en respuesta a la problemática ambiental persistente. ^[5]

Si bien el mundo había despertado respecto a la situación ambiental, las empresas aún no eran parte del cambio, pese a ser los contaminantes de mayor impacto, por ello el gobierno comenzó a establecer controles para regular sus actividades, de igual forma los medios de comunicación y la sociedad civil manifestaban su descontento y exigían un cambio.

La década de 1990 estuvo marcada por la creación de normas y programas que respondieran a la problemática ambiental, de igual forma surgieron nuevas tendencias como la “minimización de residuos”, el reciclaje, la sostenibilidad, etc.

De forma relevante en 1990 surge la Ley de Prevención de Contaminación de los EUA marcando un parteaguas en la legislación ambiental, pues era la primera ley cuyo objetivo era la prevención de la contaminación y no solamente la remediación de la misma.

En 1991, la oficina de prevención de la contaminación y tóxicos de la Agencia de Protección Ambiental (EPA) de EUA. lanzó la primera iniciativa de investigación de Química Verde, pero, es hasta el año 1993 cuando el programa de la EPA adoptó oficialmente el nombre de “Programa de Química Verde de EUA.” [6]

En 1997 se creó el Instituto de Química Verde (GCI) como una corporación sin fines de lucro para impulsar a través del conocimiento, la experiencia y la capacidad, los movimientos de la empresa química hacia la sustentabilidad, que avanzara en las aplicaciones de la Química Verde, [7, 8]

Para 1998, a través de la obra “Green Chemistry: Theory and Practice”, presentada por Paul Anastas y John C. Warner, se establecen los 12 Principios de la Química Verde, en los que se describe la filosofía que aún en la actualidad es directriz en el campo de investigación ambiental.

Posterior a todo lo mencionado, el campo de la investigación de Química Verde se ha mantenido en constante crecimiento, así como la normatividad y legislación ambiental alrededor del mundo. Actualmente las empresas mantienen un interés en el rediseño e innovación de sus procesos con el objetivo de minimizar su impacto negativo en el ambiente y cumplir con la legislación establecida.

1.1.3. La Química Verde en México

En México, la Química Verde ha ganado cada vez más importancia en los últimos años como parte de los esfuerzos por promover una industria química más

sostenible y amigable con el medio ambiente. Algunas de las iniciativas y avances en este sentido son:

- El lanzamiento en de diversos programas y apertura de líneas de investigación con incentivos económicos por parte del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), que buscaba impulsar la investigación y el desarrollo de tecnologías y productos químicos más sostenibles y con menor impacto ambiental. ^[9]
- La promoción de la "Química Verde" como una de las prioridades del Plan Nacional de Desarrollo 2013-2018 en México, con el objetivo de fomentar la investigación y el desarrollo de tecnologías químicas sostenibles y de bajo impacto ambiental.
- La creación de empresas mexicanas que se dedican a la producción de productos químicos más sostenibles y amigables con el medio ambiente, como por ejemplo Biofase, que produce utensilios y productos de un material biodegradable llamado PHB. ^[10]
- La participación de México en iniciativas internacionales relacionadas con la Química Verde, como por ejemplo la Red de Química Sustentable de América Latina y el Caribe (REDSQ), que busca promover la investigación y el desarrollo de tecnologías químicas más sostenibles en la región.
- Inicio de operaciones de la oficina del Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente (PNUMA) en mayo de 2011, estableciendo colaboraciones con el gobierno en temas medioambientales. ^[11]

En resumen, México ha estado adoptando y promoviendo la Química Verde como una forma de avanzar hacia una industria química más sostenible y responsable con el medio ambiente. Se han llevado a cabo diversas iniciativas y proyectos para impulsar la investigación y el desarrollo de tecnologías y productos químicos más sostenibles, y se espera que esta tendencia siga creciendo en el futuro. ^[12]

1.1.4. Desafíos de la Química Verde.

A pesar de los avances significativos logrados en los últimos años, la Química Verde todavía enfrenta varios desafíos importantes. Algunos de los desafíos más significativos son:

1. La necesidad de desarrollar nuevas tecnologías y procesos químicos más sostenibles y eficientes que puedan reemplazar a los procesos químicos tradicionales, que suelen ser altamente contaminantes y consumir grandes cantidades de energía.
2. La falta de conciencia y capacitación de muchos químicos, ingenieros y científicos en general en cuanto a los principios de la Química Verde y cómo aplicarlos en su trabajo diario. Es necesario fomentar la educación y la capacitación en la Química Verde para asegurar su implementación a largo plazo.
3. La necesidad de desarrollar nuevos materiales y productos químicos que sean sostenibles, no tóxicos y biodegradables. Esto implica una mayor inversión en investigación y desarrollo para encontrar alternativas más sostenibles a los materiales y productos químicos convencionales.
4. La necesidad de mejorar los estándares y regulaciones ambientales para fomentar el uso de procesos y productos químicos más sostenibles. Esto puede requerir cambios significativos en las políticas gubernamentales y la legislación ambiental.
5. La necesidad de concienciar a los consumidores y a las empresas sobre la importancia de la Química Verde y cómo pueden contribuir a su implementación mediante la elección de productos y procesos químicos más sostenibles.

A pesar de estos desafíos, la Química Verde tiene un gran potencial para contribuir a una economía más sostenible y un futuro más saludable para el planeta. [5, 13, 14]

1.1.5. Principios de la Química Verde

Desarrollados por Paul Anastas y John Warner en 1998 en su libro “Green Chemistry: Theory and Practice” o su traducción, “Química Verde: Teoría y Práctica”, son un conjunto de directrices diseñadas para guiar la producción y el uso de productos químicos de manera más sostenible y segura. Se han convertido en un marco ampliamente utilizado para el diseño de productos y procesos químicos.

Al seguir los 12 principios de la Química Verde, los químicos pueden diseñar productos y procesos que son más sostenibles y seguros, lo que puede tener beneficios tanto para el medio ambiente como para la salud humana.

1. **Prevención.** Es preferible evitar la producción de un residuo que reciclarlo, tratarlo o disponer de él una vez que se haya formado.
2. **Economía atómica.** Los métodos de síntesis deberán diseñarse de manera que se incorporen al máximo los reactivos en el producto final, minimizando la formación de subproductos, lo que favorece también al principio 1.
3. **Uso de metodologías que generen productos con toxicidad reducida.** Siempre que sea posible, los métodos de síntesis deberán diseñarse para utilizar y generar sustancias que tengan poca o ninguna toxicidad, tanto para el hombre como para el medio ambiente.
4. **Generar productos eficaces, pero no tóxicos.** Los productos químicos deberán ser diseñados de manera que mantengan la eficacia a la vez que reducen su toxicidad.

5. **Reducir el uso de sustancias auxiliares.** Se evitará en lo posible, el uso de sustancias que no sean imprescindibles (solventes, reactivos para llevar a cabo separaciones, etc.) y en caso de que se utilicen, que sean lo más inocuos posible.
6. **Disminuir el consumo energético.** Los requerimientos energéticos serán catalogados por su impacto medioambiental y económico, reduciéndose todo lo posible. De ser posible los métodos sintéticos deben realizarse a temperatura y presión ambientales.
7. **Utilización de materias primas renovables.** Las materias primas han de ser preferiblemente renovables en vez de agotables, siempre que sean técnica y económicamente viables.
8. **Evitar la derivatización innecesaria.** Se evitará en lo posible la formación de derivados (grupos de bloqueo, de protección/desprotección, modificación temporal de procesos físicos/químicos).
9. **Potenciación de catálisis.** Se emplearán catalizadores (lo más selectivos), reutilizables en lo posible, en lugar de reactivos estequiométricos.
10. **Generar productos biodegradables.** Los productos químicos se diseñarán de tal manera que al finalizar su función no persistan en el medio ambiente, sino que se transformen en productos de degradación inocuos.
11. **Desarrollar metodologías analíticas para la monitorización en tiempo real.** Las metodologías analíticas serán desarrolladas para permitir el monitoreo y control en tiempo real de los procesos, previo a la formación de productos secundarios.

12. Minimizar el potencial de accidentes químicos. Se elegirán las sustancias empleadas en los procesos químicos de forma que se minimice el riesgo de accidentes químicos, incluidas las emanaciones, explosiones e incendios. [15]

1.1.6. Principios de la Ingeniería Verde.

Propuestos por Paul Anastas y Julie Zimmerman en el año 2003, en su obra “Thought the 12 Principles of Green Engineering” o su traducción, “A través de los 12 principios de la Ingeniería Verde”, proporcionan una estructura para el entendimiento de la Ingeniería Verde, representan técnicas eficientes para mejorar las soluciones de ingeniería desde la perspectiva sustentable.

1. **Benigno en lugar de peligroso.** Los diseñadores deben asegurarse de que todas las entradas y salidas de materiales y energía sean tan intrínsecamente inofensivas como sea posible.
2. **Prevención en lugar de tratamiento mediante reciclaje o reutilización.** Es mejor prevenir los desechos que tratarlos o limpiarlos una vez que se generan.
3. **Diseño para la separación.** Las operaciones de separación y purificación deben ser un componente del marco de diseño.
4. **Maximice la eficiencia.** Los componentes del sistema deben diseñarse para maximizar la masa, la energía y la eficiencia temporal.
5. **Salida-tirada versus entrada-empujada.** Los componentes, procesos y sistemas deben ser impulsados por la producción en lugar de impulsados por la entrada mediante el uso de energía y materiales.
6. **Conservar la complejidad.** La conservación de energía también debe considerar la entropía. La entropía y la complejidad integradas deben verse

como una inversión cuando se toman decisiones de diseño sobre reciclaje, reutilización o disposición beneficiosa.

7. **Durabilidad en lugar de inmortalidad.** La durabilidad específica, no la inmortalidad, debería ser un objetivo de diseño.
8. **Satisfacer la necesidad, minimizar el exceso.** El diseño de capacidades o aptitudes innecesarias debe considerarse como una falla; esto incluye el uso de soluciones únicas para todo.
9. **Minimizar la diversidad de materiales.** Los productos multicomponente deben diseñarse para la unificación de materiales para promover el desmontaje y la retención de valor.
10. **Integrar los flujos de materia y energía.** El diseño de procesos y sistemas debe incluir la integración de la interconectividad con la energía disponible y los flujos de materiales.
11. **Diseño para el más allá.** Las métricas de desempeño deben incluir el diseño para el desempeño en la vida comercial “después de”.
12. **Renovable en lugar de agotar.** El diseño debe basarse en insumos renovables y fácilmente disponibles durante todo el ciclo de vida. ^[16]

1.2. Síntesis orgánica libre de solventes.

La técnica “Solvent-free” o sin solventes tiene sus raíces en la práctica de la destilación y la extracción de plantas y aceites esenciales que se ha utilizado durante siglos. Sin embargo, la preocupación por los efectos negativos de los solventes en la salud y el medio ambiente ha llevado al desarrollo de nuevas técnicas sin solventes en la industria química y farmacéutica.

Con el tiempo, se han desarrollado numerosas técnicas sin solventes en diferentes campos de la química y la producción de productos, como la síntesis de polímeros, la extracción de aceites esenciales y la producción de productos farmacéuticos. Estas técnicas sin solventes no solo reducen el impacto ambiental y los riesgos para la salud, sino que también pueden aumentar la eficiencia y reducir los costos de producción. [17, 18]

1.2.1. Reacciones libres de disolventes, técnica “Solvent-free”.

La industria química y el proceso productivo se encuentran estrechamente relacionados con el uso de solventes y catalizadores, principales causantes de múltiples desechos nocivos para el medio ambiente, así como de subproductos no deseados.

Por años los solventes han sido usados indiscriminadamente en la industria, beneficiándose de sus propiedades, pero dejando de lado acciones para mitigar su impacto ambiental, como la recuperación o la correcta eliminación de estos. Como respuesta a la problemática ambiental se han buscado alternativas a los solventes tradicionales, que puedan ser menos tóxicas y respetuosas con el medio ambiente, entre ellas se encuentra el uso de fluidos supercríticos, líquidos iónicos, disolventes fluorados o las reacciones libres de solventes. Los anteriores pueden ser empleados con el soporte de mecanismos de activación como el microondas y los ultrasonidos. [9, 19]

Muchas reacciones pueden llevarse a cabo sin solvente si los materiales son líquidos o se consigue la homogeneidad de la mezcla durante la reacción. Un ejemplo de ello es la reacción de benzaldehído con ácido malónico para producir ácido cinámico con un catalizador de acetato de amonio, utilizando microondas. (Figura 4) Obteniendo un rendimiento del 98%.

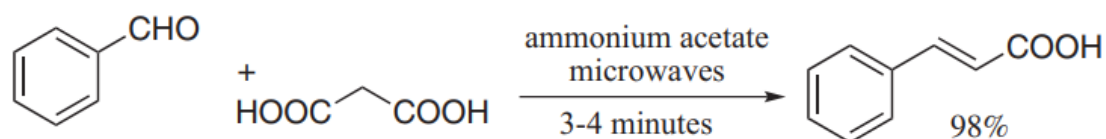


Figura 4. Ejemplo de síntesis con uso de microondas. Tomado de *Green Chemistry Applications*, Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology (p.15), por Matlack, A. S., 2013, Wiley.

Algunas reacciones se pueden llevar a cabo en estado sólido con la ayuda de ultrasonidos, molienda o calor. Algunas incluso son posibles únicamente con molienda en mortero y pistilo, mientras que otras se ejecutan en morteros de bolas. [20]

Si bien el concepto de la síntesis sin solventes aún se encuentra en sus primeras etapas en la aplicación industrial. Las transformaciones orgánicas cuya ocurrencia se registra en fase sólida, implican en algún momento la formación de una fase o una interfaz líquidas. Esta fusión implica la existencia de una mezcla eutéctica con punto de fusión menor al punto de fusión de los reactivos. Dependiente del estado de la materia de los reactantes es posible clasificar las reacciones sin solventes en tres amplias categorías:

- Líquido-líquido
- Líquido-sólido
- Sólido-sólido

Para que la reacción se lleve a cabo es necesaria la interacción entre las moléculas de los reactantes, favorecida usualmente por solventes en técnicas tradicionales, sin embargo, si se busca que la reacción ocurra bajo una técnica libre de solventes es necesario un mecanismo de activación, si bien podrían existir muchos involucrados, los siguientes cuatro son los más comúnmente implementados:

- Irradiación de microondas

- Irradiación ultrasónica
- Mecanoquímica (molienda)
- Calefacción térmica convencional

1.2.2. Irradiación de microondas

La irradiación de microondas es una forma de energía no ionizante que puede ser transmitida, reflejada o absorbida dependiendo de los materiales que interactúen con ella. Esta fuente de energía no convencional se ha utilizado ampliamente para calentar alimentos y ahora se utiliza en la síntesis orgánica.

Las reacciones químicas se aceleran debido a la absorción selectiva de las microondas por los reactivos polares y los intermediarios polares resultantes. El efecto no térmico de las microondas resulta en diferencias en las distribuciones de productos, los rendimientos y los tiempos de reacción. El procedimiento asistido por microondas sin solvente se ha desarrollado para una amplia gama de transformaciones orgánicas importantes, como la oxidación, reducción, condensación y reacciones de rearranque, incluyendo la síntesis de compuestos heterocíclicos y moléculas importantes industrialmente.

La síntesis por microondas ha permitido evitar o minimizar los problemas asociados con grandes cantidades de desechos de solventes producidos durante tales reacciones.

1.2.3. Irradiación ultrasónica.

Es una técnica prometedora para mejorar la reactividad en reacciones orgánicas, para su éxito, la frecuencia debe estar en el rango entre las microondas y el de la ecografía diagnóstica.

La activación de las reacciones químicas ocurre gracias a la cavitación, fenómeno que se produce cuando las ondas de presión acústica se propagan a través de un líquido y crean burbujas microscópicas que colapsan violentamente. Este colapso genera condiciones extremas dentro de la burbuja y sus interfases de colapso (de aproximadamente 4900-5200 K y 1700 atm).

En la mayoría de los casos, su aplicación no afecta la ruta química de las reacciones, pero mejora los rendimientos y las velocidades debido a los efectos mecánicos asociados a sus ondas de sonido.

1.2.4. Mecanoquímica (molienda).

Se refiere al tipo de reacciones que se realizan por energía mecánica, pueden ir desde la técnica de molienda simple de dos reactivos en un mortero, hasta el uso de molinos de bolas.

La energía cinética suministrada durante el proceso de molienda puede tener múltiples efectos como el calentamiento, reducción de tamaño de partículas, formación de defectos, dislocaciones en redes cristalinas y fusión local.

La molienda de bolas modifica las condiciones de reacción y mejora la reactividad de los reactivos (activación mecánica). Esto se debe a la ruptura inducida de manera física de los enlaces moleculares, además, el cambio de temperatura y aumento de presión pueden ser causante de los cambios de reactividad.

1.2.5. Calefacción térmica convencional

El método de calentamiento convencional, que utiliza agitación magnética y energía térmica por baño de aceite, es el más común, pero tiene inconvenientes como el contacto ineficaz entre los reactivos durante la agitación y el tipo de energía que se proporciona. Los resultados reportan que en comparación con técnicas de mecanoquímica, ultrasonido o microondas su rendimiento es menor,

situándola como la opción menos favorable. Generalmente los reactivos pueden descomponerse o quedar retenidos sin reaccionar, es por ello por lo que el calentamiento convencional es más recomendable para reacciones en solución. [18]

1.2.6. Ventajas de la técnica “Solvent-free”.

La síntesis de compuestos a través de la técnica “Solvent-free” ha ganado popularidad, ya que ha demostrado su eficiencia, planteando una técnica innovadora, respetuosa con el medio ambiente, que siga satisfaciendo la demanda existente.

La técnica libre de solventes presenta múltiples ventajas respecto a los métodos de síntesis tradicional como son:

- Previene la formación de residuos o subproductos no deseados.
- Reacciones más seguras
- Altos rendimientos
- Disminución en el uso de materiales peligrosos
- Productos más biodegradables
- Consumo energético mínimo
- Tiempos de reacción más cortos
- Alta selectividad en muchas de las reacciones
- No es necesario equipo complejo o especializado [21]

Sin embargo, también existen algunas desventajas de la técnica libre de solventes, entre las que se encuentran:

- Formación de “puntos calientes” y posible descontrol de la reacción
- En presencia de una reacción altamente exotérmica, podría generar problemas en el equipo, reactor.
- Dificultad en el manejo de materiales sólidos o altamente viscosos. [22]

1.3. Iminas

Los compuestos orgánicos diversamente referidos como iminas, azometinos, anilos o bases de Schiff, en honor su descubridor Hugo Schiff (1864), son el producto de la reacción de aldehídos y cetonas con aminas primarias, en donde se desprende agua u otra molécula pequeña. Son un grupo funcional o compuesto orgánicos con estructura general $RR'C=NR$, donde R' puede ser un hidrogeno o grupo orgánico.

Las iminas han sido ampliamente sintetizadas por su diversa aplicación en el sector industrial, pigmentos, colorantes, catalizadores, productos intermedios en la síntesis orgánica y como estabilizadores de polímeros.

Estas moléculas son de gran interés pues también poseen actividad biológica (como consecuencia de su actividad óptica), se ha demostrado su potencial como antioxidante, antimicrobiano, antiinflamatorio y anticancerígeno, así como precursores de varios tipos de medicamentos como sedantes, anestésicos y anticonceptivos. [23]

1.3.1. Síntesis de iminas

La síntesis de iminas pertenece a un amplio grupo de reacciones, conocidas como condensaciones. En estas, dos o más grupos orgánicos se combinan y ocurre la liberación de agua o alguna otra molécula pequeña. Esta reacción es reversible.

A través de los años se han propuesto diversas técnicas para la producción de iminas, en la actualidad la técnica más común, es la reacción original descubierta por Hugo Schiff como se muestra en la figura 5, el mecanismo de formación inicia con la adición nucleofílica de la amina sobre el carbonilo electrofílico del aldehído o cetona, formando un hemiaminal como intermedio, finalmente este pierde una molécula de agua para llegar a la imina.

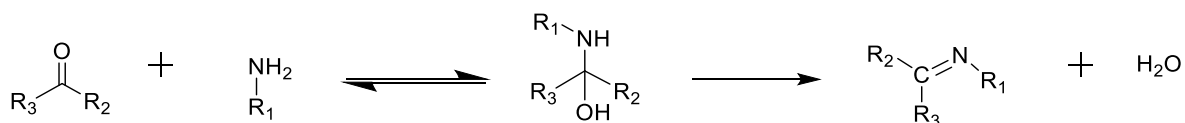


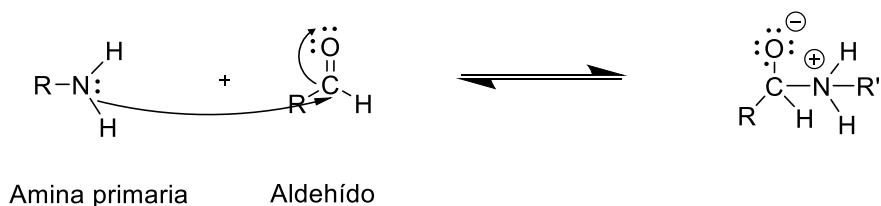
Figura 5. Mecanismo general para la síntesis de iminas.

Tradicionalmente esta síntesis requiere el uso de agentes deshidratantes y un ácido como catalizador. [24]

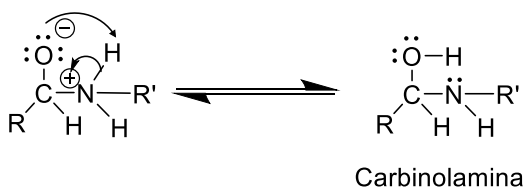
1.3.2. Síntesis verde de iminas

Con base en los postulados de la Química Verde, se presenta una alternativa de síntesis de bases de Schiff en medio seco, sin la necesidad de solventes u operaciones complejas de purificación. Esta sigue en su generalidad la síntesis tradicional reportada en la literatura.

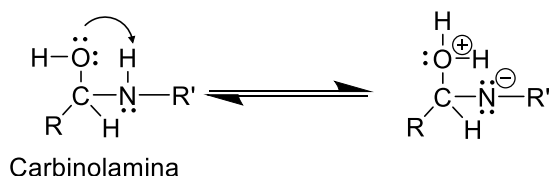
- Etapa 1: Ataque nucleofílico: Adición de un nucleófilo básico; amina primaria a un grupo carbonilo.



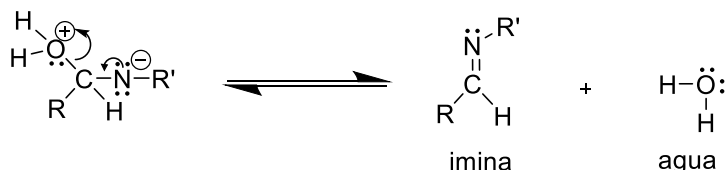
- Etapa 2: Equilibrio ácido-base. Sustracción de un protón del átomo de nitrógeno por el oxígeno, dando paso a la formación del intermediario carbinolamina.



- Etapa 3: Deshidratación. Comienza con la protonación del intermediario carbinolamina, nuevamente el oxígeno abstrae un protón del grupo amino.



- Etapa 4: Pérdida de agua y formación de la imina.



1.3.3. Importancia de las iminas

Las iminas tienen diversas aplicaciones a nivel industrial, sin embargo, el principal interés en su estudio y síntesis es debido a su actividad biológica.

Se ha demostrado que las bases de Schiff tienen una elevada efectividad para el diseño de antipalúdicos y antiplasmódicos, conocidos así por su efectividad contras las especies de *Plasmodium* (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* y *P. malariae*), causantes de la malaria, enfermedad desatendida, causante de elevados índices de muerte en el continente africano.

En las últimas décadas se ha reportado un aumento en la tasa de mortalidad relacionada con enfermedades infecciosas, esto como consecuencia a resistencia antibiótica presentada por los antibióticos, por lo que la necesidad de encontrar alternativas viables se ha convertido en una prioridad. Se ha reportado que los azometinos son agentes antibacterianos prometedores.

Bases de Schiff derivadas de isatina han presentado una actividad bacteriana superior al sulfametoxazol frente a *E. coli*, *Vibrio cholerae*, *Enterococcus faecalis* y *Proteus shigelloides*. De igual forma aquellas derivadas de la isoniazida mostraron

efectividad contra *M. Tuberculosis*, mostrándose prometedora en el desarrollo de agentes antituberculosos.

Se ha demostrado que las bases de Schiff con un resto de 2,4-dicloro-5-fluorofenilo, inhiben el crecimiento de hongos de interés clínico, como *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Trichophyton mentagrophytes* y *Penicillium marneffe*.

Como alternativa antiviral, diferentes bases de Schiff han demostrado efectividad contra el virus de la hepatitis de ratón. También se ha desarrollado una serie de profármacos de abacavir, usado para tratar el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y SIDA. [23]

Finalmente, la literatura reporta la efectividad de complejos o ligandos (*L [(piridina-2-ilimino) metil) naftaleno-2-ol]*) contra el cáncer al inhibir el crecimiento celular, así como antidepresivos (bases sustituidas con grupos nitro, halógeno y dimetoxi) con respuesta dependiente de la dosis, esto debido a la presencia de restos de amina en su composición, participación en la percepción del fenómenos y alteración y repuesta de racemización en los sistemas bióticos. [25, 26]

1.4. Estereoquímica.

La estereoquímica es el estudio de la estructura tridimensional de las moléculas, sus fundamentos fueron establecidos por Jacobus Van't Hoff y Joseph Achille Le Bel en 1874, el descubrimiento y estudio de la estereoquímica ha sido uno de los avances más importantes de la química orgánica.

Las diferencias relacionadas con la orientación espacial podrían parecer simples e intrascendentes, sin embargo, los estereoisómeros suelen presentar propiedades físicas, químicas y biológicas notablemente distintas, la estereoquímica explicó porque existen diversos tipos de isómeros y llevo a los científicos a proponer el átomo de carbono tetraédrico. [27]

1.4.1. Quiralidad

La quiralidad se encuentra en las moléculas que son química y físicamente idénticas excepto por su interacción con la luz polarizada. Se dice que una molécula es quiral, (del griego *cheir*, que significa “mano”), si sus dos formas de imagen especular no son superponibles en tres dimensiones, como se muestra en la ilustración 1. [28]

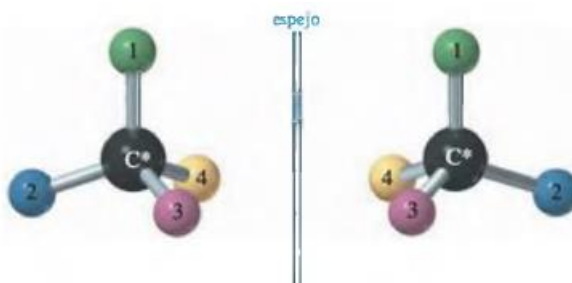


Ilustración 1. Enantiómero con imágenes especulares no superponibles. Tomada de Química Orgánica (p. 173), por Wade, 2016, Pearson Educación.

Una molécula no es quiral si contiene un plano de simetría, ese es un plano que corta por la mitad un objeto o molécula de tal manera que la mitad es la imagen especular de la otra mitad.

La causa más común de la quiralidad en una molécula, aunque no la única, es la presencia de un átomo de carbono tetraédrico unido a cuatro grupos diferentes, estos carbonos reciben el nombre de centros quirales, aunque también se les conoce como *estereocentros*, *centro asimétrico* y *centro estereogénico*.

La quiralidad es importante en la química porque muchas moléculas biológicamente activas, como proteínas, enzimas, hormonas y fármacos, son quirales y solo una de las formas quirales es biológicamente activa, esto se debe a que los sistemas biológicos, como las enzimas y los receptores, solo pueden interactuar con una de las formas quirales, lo que puede llevar a las diferencias significativas en las propiedades biológicas y farmacológicas de los compuestos quirales.

Las moléculas con imágenes especulares no superponibles se conocen como enantiómeros, (del griego *enantio* que significa “opuesto”), un compuesto quiral siempre tiene un enantiómero. Estos poseen el mismo punto de ebullición, el mismo punto de fusión, mismas solubilidades en agua y éter, así como espectros iguales. Producen reacciones químicas similares, siempre y cuando ninguno de los reactivos que participen sea también quiral. [29]

1.4.2. Sistemas de Nomenclatura

Para poder nombrar este tipo de compuestos y diferenciarlos se estableció la estereoquímica absoluta que se conoce como las reglas de *Cahn-Ingold-Prelog*, en cambio la estereoquímica relativa solo emite la aclaración de que se trata de un enantiómero, sin especificar de cual se trata.

La prioridad de los átomos unidos de manera directa al centro de quiralidad se asigna con base en su número atómico, cuando esta prioridad se dispone en sentido contrario a las manecillas del reloj el isómero se designa como *S* (del latín *sinister*, “izquierdo”), por el contrario, si la prioridad asignada corresponde al sentido de las manecillas del reloj se designa como *R*, (del latín *rectus*, “derecha”). [27]

1.4.3. Actividad Óptica.

Las moléculas sintetizadas en el presente trabajo presentaron actividad óptica, ya que las moléculas logran rotar la luz polarizada.

Un haz de luz ordinaria consiste en ondas electromagnéticas que oscilan en un número infinito de planos en ángulos rectos a la dirección en la que viaja la luz; cuando este haz de luz pasa a través de un apolarizador únicamente pueden pasar las ondas de luz que oscilan en un solo plano, a esta se le llama luz polarizada.

Cuando un haz de luz polarizada pasa a través de una disolución de moléculas orgánicas ópticamente activas, tiene lugar la rotación de plano de luz. Es posible

determinar el ángulo de rotación, así como la rotación del giro, si las moléculas ópticamente activas rotan a la izquierda la luz polarizada (sentido contrario a las manecillas del reloj) se dice que son levógiras, mientras que si rotan a la derecha de la luz polarizada (en el sentido de las manecillas del reloj) se dice que son dextrógiras, por convención la rotación a la izquierda se denota con el signo (-) y la rotación a la derecha con (+).

La rotación específica $[\alpha]_D$, está definida como la rotación observada cuando se utiliza luz de 589.6 nanómetros con una longitud de trayectoria de la muestra l de 1 decímetro y una concentración de la muestra C de 1g/cm^3 . La luz de 589.63 nm, la llamada línea D del sodio, es la luz amarilla emitida por las lámparas comunes de sodio.

La medida de la rotación depende la magnitud y la asimetría del campo eléctrico de la muestra, la longitud de onda de la luz y el número de moléculas ópticamente activas que hay en la muestra.

Fórmula para el cálculo de la actividad óptica. (Ecuación 1). [27]

$$[\alpha]_{\lambda}^T = \frac{\alpha}{lc}$$

α = Rotación óptica observada

$[\alpha]$ = Rotación óptica específica

l = Longitud de la celda (dm)

c = Concentración de la muestra (g/mL)

λ = Longitud de onda de la luz (línea D del sodio, 589 nm)

T = Temperatura 25°C

1.4.4. Importancia de los compuestos quirales.

La importancia de los compuestos quirales radica en que muchos compuestos químicos importantes en la naturaleza, como los aminoácidos, los azúcares y los ácidos nucleicos, son quirales. De hecho, los seres vivos en su mayoría están hechos de moléculas quirales.

La quiralidad puede afectar significativamente las propiedades químicas y físicas de los compuestos. Por ejemplo, los enantiómeros de una molécula pueden tener diferentes puntos de fusión, solubilidad y actividad biológica. En algunos casos, solo uno de los enantiómeros es biológicamente activo, mientras que el otro puede ser inactivo o incluso tóxico.

Por lo tanto, la separación y la identificación de enantiómeros son importantes en la industria farmacéutica, ya que la actividad terapéutica de un compuesto puede depender de su quiralidad. También son importantes en la síntesis química, donde se requiere la producción de un enantiómero específico para la síntesis de ciertos productos químicos. [28]

1.5. Técnicas espectroscópicas.

Cuando se lleva a cabo una reacción, es de suma importancia determinar si el producto obtenido presenta la estructura deseada.

Si bien, los métodos químicos son útiles para compuestos conocidos, previamente sintetizados, resultan ineficientes con nuevos compuestos o aquellos que son difíciles de obtener ya que presentan la desventaja de requerir muestras de tamaño considerable para realizar los análisis.

Es por ello, que las técnicas espectroscópicas se colocan como la opción más favorecedora al requerir muestras pequeñas y no ser destructivas, en su mayoría.

La espectrometría de masa da una fórmula molecular y la espectroscopia en el infrarrojo identifica los grupos funcionales de una molécula, la resonancia magnética nuclear (RMN) complementa “mapeando” la estructura carbono-hidrógeno de una molécula. En conjunto hacen posible la determinación de estructuras de moléculas muy complejas.

IR – Grupos funcionales

EM – Tamaño y fórmula molecular

RMN – Mapa de la estructura carbono-hidrógeno^[29]

1.5.1. Espectroscopía infrarroja (IR).

La espectroscopía infrarroja (IR) identifica los grupos funcionales de una molécula, así como los tipos de enlaces entre los diversos átomos o grupos de átomos. Es un método no destructivo, esto es, el compuesto permanece inalterado posterior a la prueba.

La región infrarroja (del latín *infra* “por debajo”) corresponde a las frecuencias que se encuentra por debajo de las frecuencias visibles, la espectroscopía infrarroja se divide generalmente en tres regiones; IR cercano (12000-4000 cm^{-1}), IR medio (4000-200 cm^{-1}), e IR lejano (200-10 cm^{-1}). ^[30]

El IR lejano esta relaciona con los movimientos de rotación pura de las moléculas, sin embargo, años atrás o en equipos más sencillos su uso se encontró limitado, ya que se tienen pocas fuentes de este tipo de radiación, los espectrómetros de transformada de Fourier, con un rendimiento superior mitigan esta problemática, haciendo posible su aplicación para fines específicos como lo son compuestos inorgánicos, yoduros de metal, etc.

Un espectro de IR es una dactiloscopia de la molécula, pues es muy poco probable que dos compuestos tengan el mismo espectro, la región que presenta la

mayor parte de vibraciones complejas ($600\text{-}1400\text{ cm}^{-1}$) es comúnmente llamada la “región de huella dactilar del espectro”.

La IR depende de la absorción de radiación IR en una molécula.

Los análisis de IR se registran como gráficas de porcentaje de transmitancia (o absorbancia) en función de la frecuencia o longitud de onda (entre 4000 cm^{-1} y 666 cm^{-1}). Cuando una molécula absorbe energía, la energía se usa para aumentar los movimientos vibratorios y rotatorios de la molécula

La excitación de vibraciones requiere más energía que un cambio rotatorio, ya que un solo cambio de vibración implica múltiples cambios de rotación.

Es posible distinguir dos tipos de vibraciones moleculares: alargamiento o estiramiento y flexión, como se muestra en la ilustración 2.

El alargamiento consiste en un movimiento regular de los átomos a lo largo del eje de enlace. La flexión consiste en un cambio en el ángulo entre dos enlaces, se clasifican en cuatro tipos: tijereteo, balance, aleteo y torsión.

Es posible que una molécula con más de dos átomos presente interacción o acoplamiento de vibraciones, de igual forma son posibles todos los tipos de vibraciones. [31]

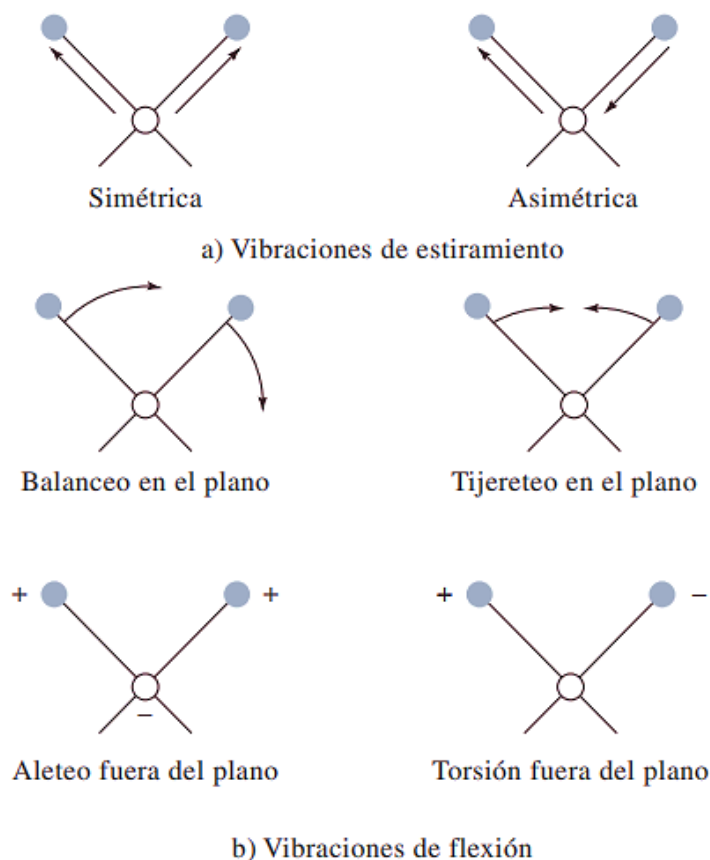


Ilustración 2. Tipo de vibraciones moleculares. Tomado de Principios de análisis instrumental (p.433), por Skoog, D., 2008, Cengage Learning.

La frecuencia de vibración se encuentra relacionada con las masas de los átomos enlazados y la fuerza del enlace que los une. “La energía de vibración disminuye a medida que aumentan las masas de los átomos. A medida que aumenta la fuerza del enlace, la frecuencia de la vibración también aumenta”.^[32]

Un espectrómetro de IR mide la frecuencia de luz IR absorbida por un compuesto, en un equipo sencillo intervienen dos haces de luz. El haz de la muestra pasa a través de la celda de la muestra, mientras que el haz de referencia pasa a través de la celda de referencia, que únicamente contiene el disolvente empleado. Un espejo rotatorio permite, de manera alternada, que la luz de cada uno de los dos haces entre al monocromador, este usa prismas o rejillas de difracción para permitir que solo entre al detector una frecuencia de luz a la vez. Rastrear el

intervalo de frecuencias de IR a medida que un marcador se mueve a lo largo de las frecuencias correspondiente en el eje x del papel cuadrulado.

Las frecuencias de grupo y las tablas de correlación (Ilustración 3) permiten hacer conjeturas inteligentes acerca de cuáles son los grupos funcionales con mayor probabilidad de estar presentes o ausentes en una molécula. Por lo general, es imposible reconocer sin ambigüedad el origen de todas las bandas presentes en un determinado espectro o establecer la identidad exacta de una molécula. Las frecuencias de grupo y las tablas de correlación sirven como punto de partida para el proceso de identificación.

Enlace	Tipo de compuesto	Frecuencias, cm^{-1}	Intensidad
C—H	Alcanos	2850–2970	Fuerte
		1340–1470	Fuerte
C—H	Alquenos (>C=C<H)	3010–3095	Media
		675–995	Fuerte
C—H	Alquinos ($\text{—C}\equiv\text{C—H}$)	3300	Fuerte
C—H	Anillos aromáticos	3010–3100	Media
		690–900	Fuerte
O—H	Alcoholes monoméricos, fenoles	3590–3650	Variable
	Alcoholes con puentes de hidrógeno, fenoles	3200–3600	Variable, a veces amplia
	Ácidos carboxílicos monoméricos	3500–3650	Media
	Ácidos carboxílicos con puentes de hidrógeno	2500–2700	Amplia
N—H	Aminas, amidas	3300–3500	Media
C=C	Alquenos	1610–1680	Variable
C=C	Anillos aromáticos	1500–1600	Variable
C≡C	Alquinos	2100–2260	Variable
C—N	Aminas, amidas	1180–1360	Fuerte
C≡N	Nitrilos	2210–2280	Fuerte
C—O	Alcoholes, éteres, ácidos carboxílicos, ésteres	1050–1300	Fuerte
C=O	Aldehídos, cetonas, ácidos carboxílicos, ésteres	1690–1760	Fuerte
NO ₂	Compuestos nitro	1500–1570	Fuerte
		1300–1370	Fuerte

Ilustración 3. Resumen de las frecuencias de grupo para grupos orgánicos funcionales. Tomado de Principios de análisis instrumental (p.461), por Skoog, D., 2008, Cengage Learning.

1.5.2. Resonancia Magnética Nuclear (RMN).

La espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN) es la técnica espectroscópica más poderosa que existe para la determinación de estructura orgánicas, se utiliza una cantidad pequeña de muestra y está no se daña al igual que en IR. Sus bases fueron formuladas por W. Paulo en 1924, pero no fue hasta 1946 que Félix Bloch en Sandford y Eduard Purcell en Harvard hicieron la demostración del comportamiento de los núcleos en un campo magnético. [30]

Su espectro mapea efectivamente la estructura carbono-hidrógeno de una molécula orgánicas. El eje horizontal muestra la fuerza del campo efectivo sentida por los núcleos, y el eje vertical indica la intensidad de absorción de la energía de radiofrecuencia (rf); cada señal en el espectro corresponde a un núcleo de ^1H o de ^{13}C químicamente distinto en la molécula.

Varios tipos de núcleos atómicos se comportan como si giraran alrededor de un eje, debido a su carga positiva estos núcleos giratorios actúan como imanes e interactúan como un campo magnético externo

El protón (^1H) y el núcleo (^{13}C) tienen espines, cuando ocurre la inversión del espín, se dice que los núcleos magnéticos están en resonancia con la radiación aplicada, de ahí el nombre de resonancia magnética nuclear.

La frecuencia exacta para la resonancia depende de la fuerza del campo magnético externo y de la identidad de los núcleos.

Los núcleos de ^1H y ^{13}C no son los únicos en cuanto a su capacidad para exhibir el fenómeno de RMN, todos los núcleos con un número impar de protones (^1H , ^2H , ^{14}N , ^{19}F , ^{31}P) y todos los núcleos con un núcleo impar de neutrones (por ejemplo, ^{13}C), muestran propiedades magnéticas; solo los núcleos con número par de protones y neutrones (^{12}C , ^{16}O), no dan lugar a fenómenos magnéticos.

El procedimiento para realizar una espectroscopía de RMN comienza con la disolución de la muestra orgánica en un disolvente adecuado (generalmente

deuterocloroformo, CDCl_3 , el cual no tiene hidrógenos), y se coloca en un tubo de vidrio delgado entre los polos de un imán, como se muestra en la ilustración 4.

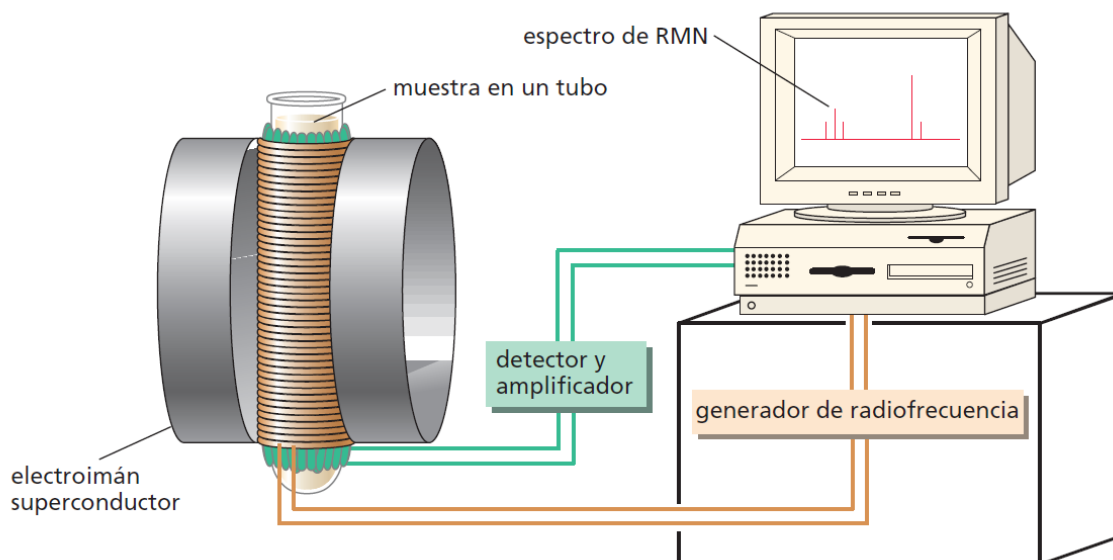


Ilustración 4. Esquema de un espectrómetro de RMN. Tomado de *Química Orgánica* (p.572), por Yurkanis Bruice, P., 2008, Pearson Educación.

La fuerza del campo magnético ocasiona que los núcleos de ^1H y ^{13}C se alineen en una de las orientaciones posibles, se irradia la muestra con energía de rf. Un detector sensible monitorea la absorción de la energía de rf, y se amplifica la señal electrónica y se muestra en un monitor como un pico, cada pico muestra el punto del desplazamiento químico, como referencia para su interpretación se cuenta con algunos valores como los de las ilustraciones 5 y 6.

El área bajo una señal es proporcional al número de hidrógenos que contribuyen a la señal. [27, 31]

1.5.3. Espectrometría de masas (EM).

La espectrometría de masas proporciona la masa molecular e información importante sobre la fórmula molecular, utilizando una pequeña cantidad de sustancia.

En espectrometría no se utiliza luz, en el espectrómetro de masas se hace incidir electrones de alta energía sobre la muestra, lo que hace que se rompan moléculas; se miden las masas de los fragmentos y esta información se utiliza para reconstruir la molécula.

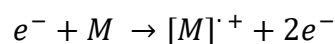
Un espectrómetro de masas ioniza (de cada molécula se elimina un electrón) a alto vacío, separa los iones de acuerdo con sus masas y mide la abundancia de los diferentes iones según sus masas. La ionización puede realizarse de distintas maneras, un método frecuente es por impacto de electrones. [28]

1.5.4. Ionización por impacto de electrones.

En la fuente de iones se bombardea la muestra con un flujo de electrones acelerados de alta energía. Cuando incide un electrón sobre una molécula neutra, la molécula se puede ionizar desprendiendo un electrón adicional.

Cuando una molécula pierde un electrón adquiere una carga positiva y un electrón sin aparear, por lo tanto, el ion es un catión radical.

Los enlaces con mayor probabilidad de romperse son los más débiles, y los que a su vez causan la formación de productos más estables.



Además de ionizar moléculas, el impacto de un electrón de alta energía puede romperlas, este proceso de fragmentación da lugar a una mezcla de iones característicos.

En el proceso que ocurre dentro del espectrómetro de masas como el de la ilustración 7, después de la ionización, los iones cargados positivamente son atraídos por la placa de acelerador cargada negativamente, que tiene un colimador (orificio estrecho) para permitir que pasen algunos iones a través de ellas. El flujo de iones entra a una cámara o tubo (en el que se ha creado un alto vacío), con una porción curvada colocada entre los dos polos del imán. El radio de curvatura exacto de la trayectoria de un ion depende de la relación masa-carga, simbolizada por m/z .

m = masa de ion [uma].

z = carga en unidades de carga eléctrica. [29]

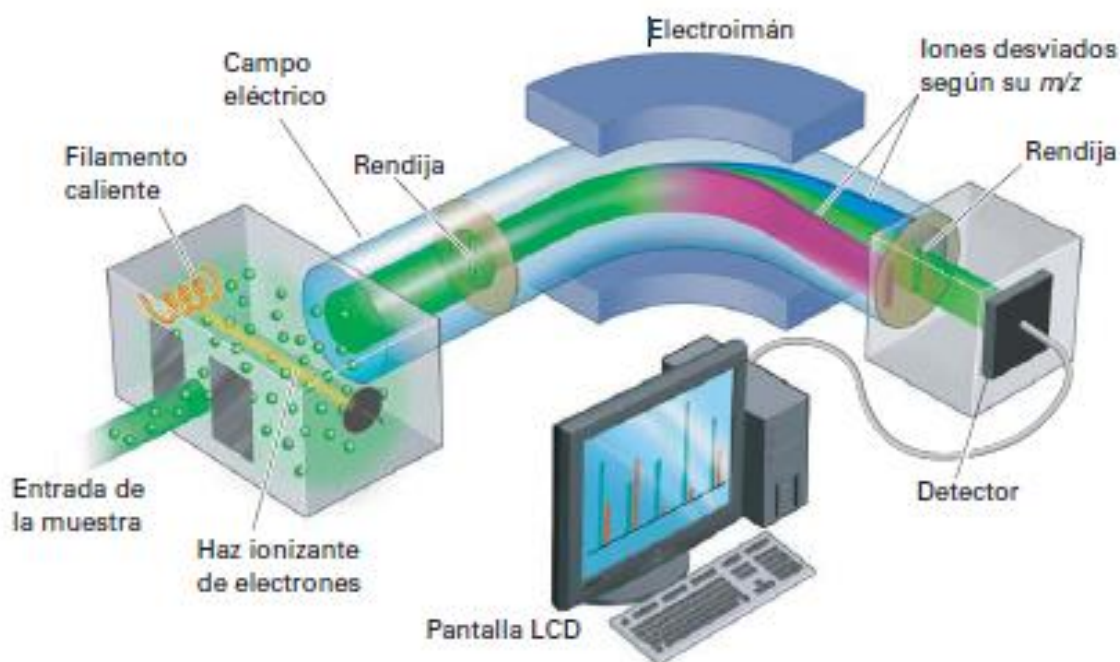


Ilustración 7. Esquema de un Esquema de un espectrómetro de masas de ionización con electrones y sector magnético. Tomado de Química Orgánica (p. 410), por McMurry, J., 2004, Thomson.

Los iones moleculares que produce el espectrómetro y el patrón de picos de iones de fragmentos que registra el espectrómetro son únicos para cada compuesto, por consiguiente, es como una huella dactilar del compuesto.

El espectro se representa como un gráfico de barras o como una tabla de abundancias relativas, todas las masas están redondeadas al número entero más próximo.

El espectro de masas es el gráfico que se obtiene a partir del espectrómetro de masas, representando la relación masa/carga en el eje x y la proporción relativa de cada tipo de ion en el eje y. [28, 33]

2. METODOLOGÍA.

En el presente capítulo se describen el proceso de las reacciones planteadas, la estequiometría utilizada fue mol a mol, bajo la técnica “Solvent-free”, el trabajo experimental fue desarrollado en el laboratorio de síntesis de complejos, cumpliendo con las medidas de seguridad requeridas.

Para cada proceso experimental se manejó un margen de tiempo de reposo y observación con el fin de reportar cualquier cambio o actividad inusual, previo a la caracterización de los compuestos obtenidos.

2.1. Síntesis de imina (S)-(+)-1-[(4-metoxifenil)-N-(4-metilfenil)metilideno]etilamina.

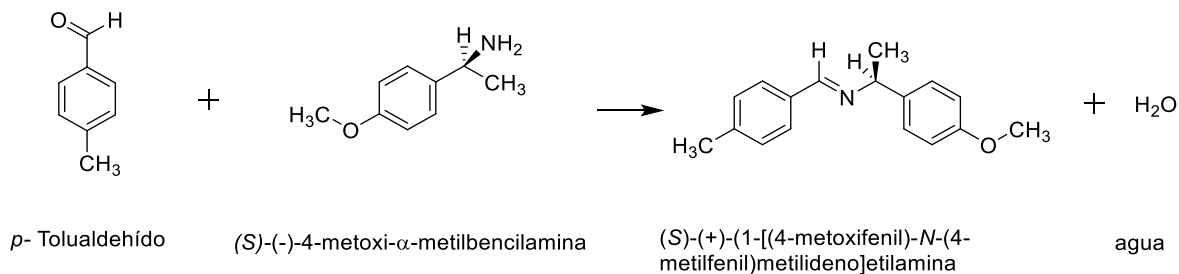


Figura 6. Síntesis de imina (S)-(+)-1-[(4-metoxifenil)-N-(4-metilfenil)metilideno]etilamina.

La síntesis del compuesto, mostrada en la figura 6, se llevó a cabo haciendo reaccionar p -tolualdehído y (S)-(-)-4-metoxi- α -metilbencilamina, obteniéndose un sólido blanco de apariencia opaca, con un rendimiento del 95 %. Con una rotación específica de $[\alpha]_D^{20} = +64.9^\circ$. Punto de fusión: 106 °C.

En el espectro de infrarrojo del compuesto imina (S)-(+)-1-[(4-metoxifenil)-N-(4-metilfenil)metilideno]etilamina, (Figura 20. Espectro IR pág. 67) se observa una

banda de absorción con frecuencia de 1639 cm^{-1} asignada a la vibración del enlace C=N.

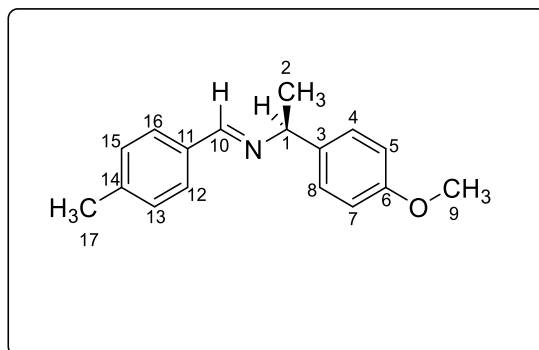


Figura 7. Estructura de imina (S)-(+)-1-[(4-metoxifenil)-N-(4-metilfenil)metilideno]etilamina.

En el espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3/TMS) de imina (S)-(+)-1-[(4-metoxifenil)-N-(4-metilfenil)metilideno]etilamina, (Figura 21. Espectro RMN, pág. 68), se observa a 8.31 ppm un singulete que integra para 1 hidrógeno imínico ($\text{CH}=\text{N}$) C10; a 7.66-7.65 un multiplete que integra para 2 hidrógenos aromáticos, en la región 7.34-7.32 un multiplete que integra para 2 hidrógenos aromáticos; en 7.30,7.29 un doblete que integra para 2 hidrógenos aromáticos; en 6.88-6.86 un multiplete que integra para 2 hidrógenos aromáticos, estas señales corresponden a los hidrógenos en los C11, C12, C13, C15, C4, C5, C7 y C8 ; en 4.50, 4.49,4.47, 4.46 un cuadruplete que integra para 1 hidrógeno alifático del carbono quiral (CHCH_3) C1, a 3.78 un singulete que integra para 3 hidrógenos alifáticos C9, a 2.36 un singulete que integra para 3 hidrógenos alifáticos C17, en 1.57, 1.56 doblete que integra para 3 hidrógenos alifáticos del metil (CH_3) C2 ,del carbono quiral .

En el espectro de RMN ^{13}C (500 MHz, CDCl_3/TMS) de imina (S)-(+)-1-[(4-metoxifenil)-N-(4-metilfenil)metilideno]etilamina (Figura 22. Espectro RMN, pág. 69), se observa señal a 159.21, que corresponde al carbón imínico ($\text{CH}=\text{N}$) C10, a 158.45, 140.79, 137.44, 133.84, 129.90, 129.75, 129.26, 128.24, 127.70, 126.84,

113.85, 113.79 se localizan las señales para los 12 carbonos aromáticos (C-Ar) C3, C4, C5, C6, C7, C8, C11, C12, C13, C14, C15 y C16, a 69.05 la señal del carbón quiral C1, a 55.30 y 24.72 señales de carbonos alifáticos C9 y C17, y en 21.53 señal del carbón alifático C2 correspondiente al metil (CH₃) unido al carbón quiral.

I.E. (m/z): 253.15 y confirma la fórmula molecular propuesta C₁₇H₁₉NO.

El espectro de masas del compuesto de imina (S)-(+)-1-[(4-metoxifenil)-N-(4-metilfenil)metilideno]etilamina, (Figura 23. Espectro EM, pág. 70) nos permite observar el ion molecular del compuesto (m/z 253 M^{•+}) y confirma la fórmula molecular propuesta C₁₇H₁₉NO. Los picos más sobresalientes en el espectro con relación m/z 238, 135, 91, corresponden, de acuerdo con el patrón de fragmentación (Figura 8), a los fragmentos: (M^{•+}-15) C₁₆H₁₆NO⁺, (M^{•+}- 118) C₉H₁₁O⁺, (M^{•+}- 162) C₇H₇⁺.

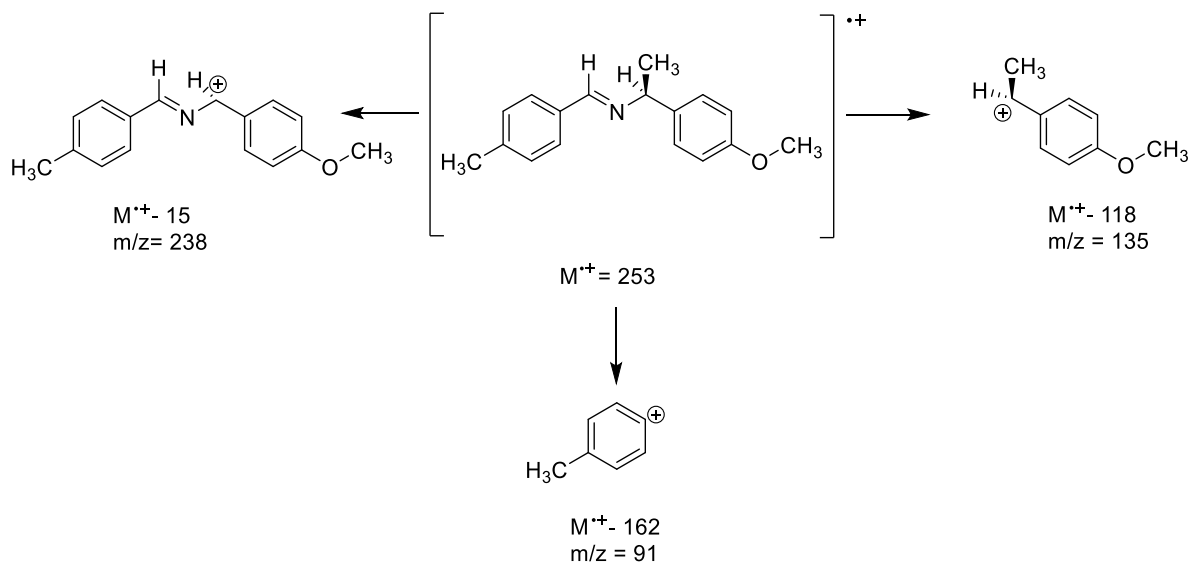


Figura 8. Patrón de fragmentación de (S)-(+)-1-[(4-metoxifenil)-N-(4-metilfenil)metilideno]etilamina.

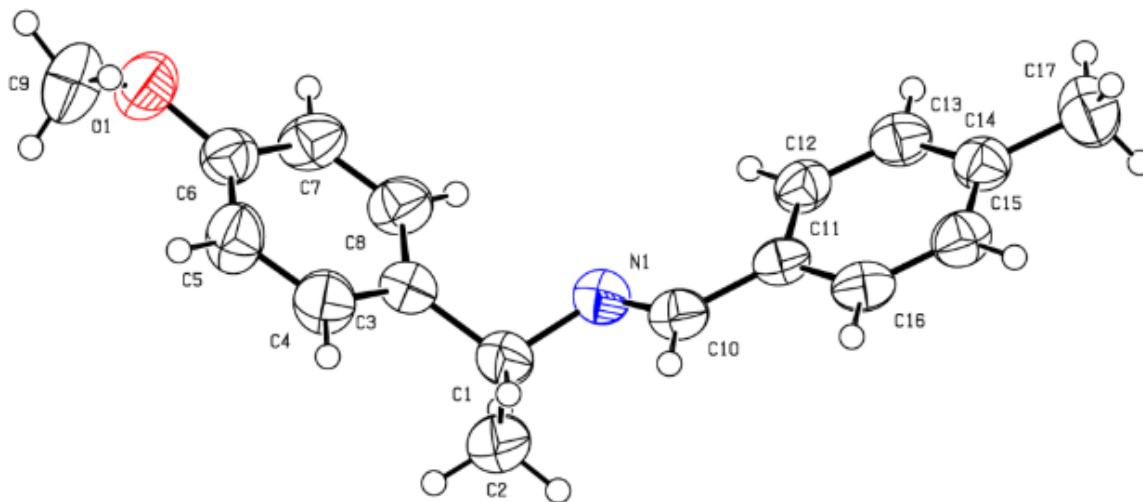


Figura 9. Representación gráfica de la (S)-(+)-1-[(4-metoxifenil)-N-(4-metilfenil)metilideno]etilamina.

La estructura de la imina (S)-(+)-1-[(4-metoxifenil)-N-(4-metilfenil)metilideno]etilamina se confirmó por difracción de rayos X de monocristal (figuras 9 y 10). El diagrama muestra la geometría molecular y esquema numérico, el compuesto cristalizó en el sistema cristalino ortorrómbico. Los datos cristalográficos, las distancias (Å) y ángulos (°) seleccionados se describen en las tablas 1,2 y 3.

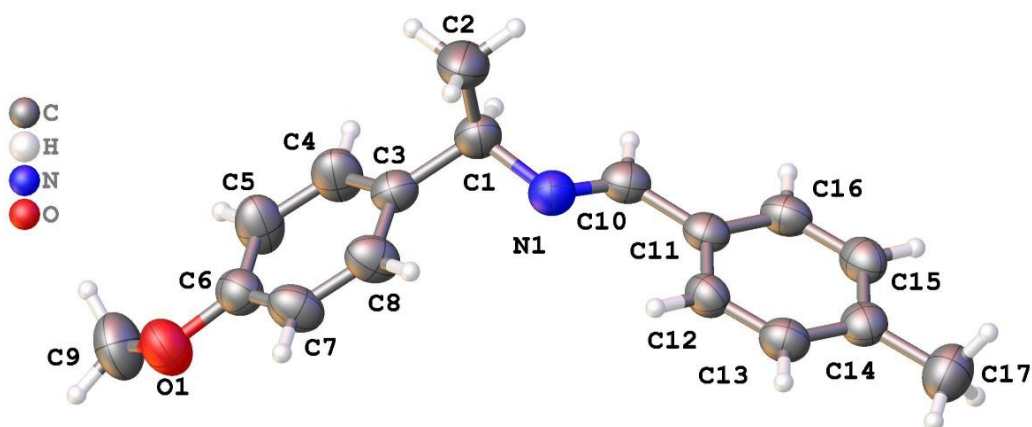


Figura 10. Monocristal de la (S)-(+)-1-[(4-metoxifenil)-N-(4-metilfenil)metilideno]etilamina.

Tabla 1. Datos Cristalográficos	
Código de identificación	Im6pJ_a_Mo
Fórmula empírica	C ₁₇ H ₁₉ NO
Tamaño del cristal	0.6016 x 0.1781 x 0.1374 mm ³
Sistema del cristal	Ortorrómbico
Grupo Espacial	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Tamaño de celdas unitarias	a = 6.3860(7) Å, α = 90°
	b = 7.5624(6) Å, β = 90°
	c = 30.262(3) Å, γ = 90°
Volumen	1461.5(2) Å ³
Z	4
Peso molecular	253.33
Densidad (calc.)	1.151 g/cm ³
Coeficiente de absorción	0.071 mm ⁻¹

Tabla 1. Datos cristalográficos de la (S)-(+)-1-[(4-metoxifenil)-N-(4-metilfenil)metilideno]etilamina.

Tabla 2. Longitud de enlaces (Å)					
Átomo	Átomo	Longitud / Å	Átomo	Átomo	Longitud / Å
O1	C6	1.377(3)	C6	C7	1.375(3)
O1	C9	1.414(3)	C7	C8	1.374(4)
N1	C1	1.459(3)	C10	C11	1.463(3)
N1	C10	1.263(3)	C11	C12	1.392(3)
C1	C2	1.529(4)	C11	C16	1.388(3)
C1	C3	1.509(3)	C12	C13	1.372(3)
C3	C4	1.370(3)	C13	C14	1.385(3)
C3	C8	1.378(3)	C14	C15	1.386(3)
C4	C5	1.384(4)	C14	C17	1.504(3)
C5	C6	1.368(3)	C15	C16	1.372(3)

Tabla 2. Longitud de enlace de la (S)-(+)-1-[(4-metoxifenil)-N-(4-metilfenil)metilideno]etilamina.

Tabla 3. Ángulos de enlace (°)							
Átomo	Átomo	Átomo	Ángulo / °	Átomo	Átomo	Átomo	Ángulo / °
C6	O1	C9	117.2(2)	C8	C7	C6	120.4(2)
C10	N1	C1	117.5(2)	C7	C8	C3	121.5(2)
N1	C1	C2	108.0(2)	N1	C10	C11	123.3(2)
N1	C1	C3	110.86(19)	C12	C11	C10	122.5(2)
C3	C1	C2	110.7(2)	C16	C11	C10	120.1(2)
C4	C3	C1	121.8(2)	C16	C11	C12	117.5(2)
C4	C3	C8	117.3(2)	C13	C12	C11	120.7(2)
C8	C3	C1	120.9(2)	C12	C13	C14	121.8(2)
C3	C4	C5	121.9(2)	C13	C14	C15	117.3(2)
C6	C5	C4	119.9(2)	C13	C14	C17	121.1(2)
C5	C6	O1	125.0(2)	C15	C14	C17	121.5(2)
C5	C6	C7	119.0(2)	C16	C15	C14	121.2(2)
C7	C6	O1	116.0(2)	C15	C16	C11	121.4(2)

Tabla 3. Ángulos de enlace de la (S)-(+)-1-[(4-metoxifenil)-N-(4-metilfenil)metilideno]etilamina.

2.2. Síntesis de la imina (S)-(+)-1-[(ciclohexil)-N-4-(metilfenil)metilideno]etilamina.

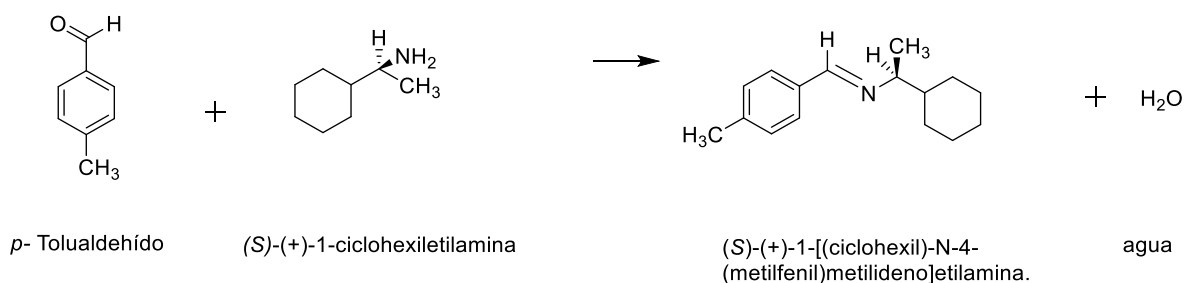


Figura 11. Síntesis de imina (S)-(+)-1-[(ciclohexil)-N-4-(metilfenil)metilideno]etilamina.

La síntesis del compuesto, imina (S)-(+)-1-[(ciclohexil)-N-4-(metilfenil)metilideno]etilamina, que se muestra en la figura 11, se llevó a cabo haciendo reaccionar *p*-tolualdehído y (S)-(+)-1-ciclohexiletilamina obteniéndose un líquido viscoso de apariencia opaca, con un rendimiento del 95 % y una rotación específica de $[\alpha]_D^{20} = +114.47^\circ$.

En el espectro de infrarrojo del compuesto imina (S)-(+)-1-[(ciclohexil)-N-4-(metilfenil)metilideno]etilamina, (Figura 24. Espectro IR pág. 71) se observa una banda de absorción con frecuencia de 1643 cm^{-1} asignada a la vibración del enlace C=N.

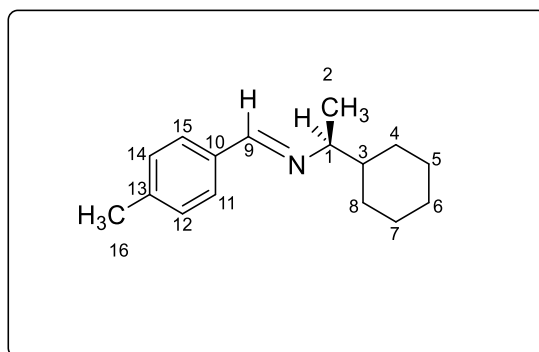


Figura 12. Estructura de imina (S)-(+)-1-[(ciclohexil)-N-4-(metilfenil)metilideno]etilamina.

En el espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3/TMS) de imina (S)-(+)-1-[(ciclohexil)-N-4-(metilfenil)metilideno]etilamina, (Figura 25. Espectro RMN, pág, 72), se observa a 8.17 ppm un singulete que integra para 1 hidrógeno imínico ($\text{CH}=\text{N}$) del C9; a 7.63-7.61 se observa un multiplete que integra para 2 hidrógenos aromáticos, en la región 7.21-7.19 un multiplete que integra para 2 hidrógenos aromáticos, estas señales corresponden a los hidrógenos en los C11, C12, C14 Y C15; en 3.00, 2.99, 2.98, 2.96, 2.95 se aprecia un quintuplete que integra para 1 hidrógeno alifático correspondiente al hidrógeno del carbón quiral (CHCH_3) C1; a 2.37 singulete que integra para 3 hidrógenos alifáticos del metil (CH_3) C16; en 1.83-1.62 multiplete que integra para 5 hidrógenos alifáticos; en 1.51-1.62 multiplete que integra para un hidrógeno alifático; a 1.30-1.05 multiplete que integra para 6 hidrógenos alifáticos, entre ellos se encuentran los correspondientes a los hidrógenos del metil (CH_3) C2 y en 0.99-0.83 se aprecia un multiplete que integra para 2 hidrógenos alifáticos.

En el espectro de RMN ^{13}C (500 MHz, CDCl_3/TMS) de imina (S)-(+)-1-[(ciclohexil)-N-4-(metilfenil)metilideno]etilamina, (Figura 26. Espectro RMN, pág, 73), se observa señal a 158.59, que corresponde al carbón imínico C9, a 133.92, 129.89, 129.74, 129.25, 128.06 se localizan las señales para los 6 carbonos aromáticos (C10, C11, C12, C13, C14, C15) (C-Ar), a 72.06 la señal del carbón quiral C1, a 43.73 señal del carbón alifático del etil (CH_3) C16.; en 30.06, 29.87, 26.62, 26.43,

26.26, 21.49, 19.99e señales de carbonos del ciclohexano y etil (CH₃) unido al carbón quiral (C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8).

I.E. (m/z): 229 y confirma la fórmula molecular propuesta C₁₆H₂₃N.

El espectro de masas del compuesto de imina (S)-(+)-1-[(ciclohexil)-N-4-(metilfenil)metilideno]etilamina, (Figura 27. Espectro EM pág. 74) nos permite observar el ion molecular del compuesto m/z 229 M^{•+} y confirmar la fórmula molecular propuesta C₁₆H₂₃N. Los picos más sobresalientes en el espectro con relación m/z 214, 146, 105 corresponden, de acuerdo con el patrón de fragmentación (Figura 13), a los fragmentos: (M^{•+} -15) C₁₅H₂₀N⁺, (M^{•+} -83) C₁₀H₁₂N⁺, (M^{•+} -124) C₈H₉⁺.

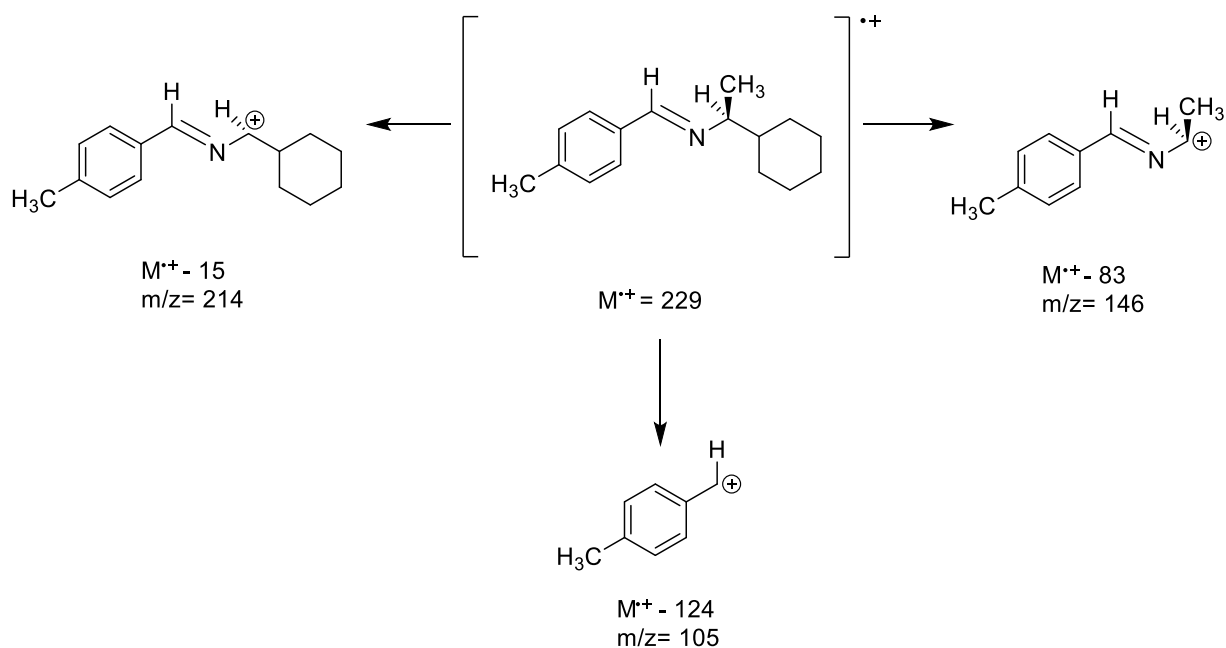


Figura 13. Patrón de fragmentación imina (S)-(+)-1-[(ciclohexil)-N-4-(metilfenil)metilideno]etilamina.

2.3. Síntesis de la imina *cis*-(-)-1-[(mirtanil)-*N*-(metilfenil)metilideno]amina.

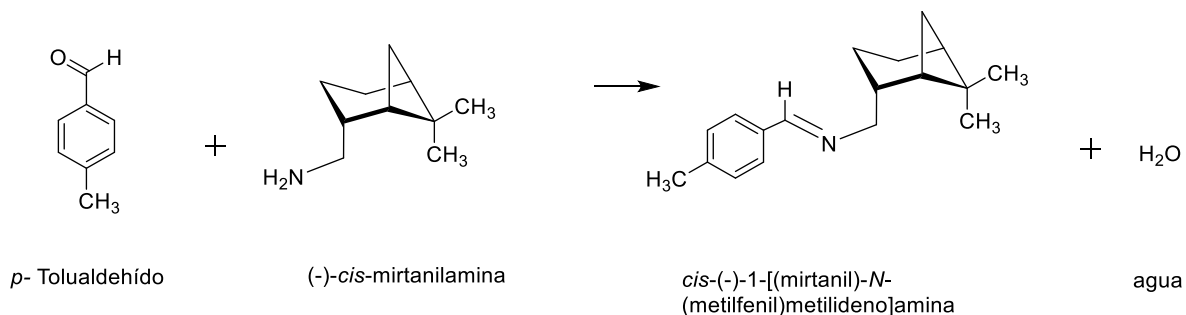


Figura 14. Síntesis de imina *cis*-(-)-1-[(mirtanil)-*N*-(metilfenil)metilideno]amina.

La síntesis del compuesto imina *cis*-(-)-1-[(mirtanil)-*N*-(metilfenil)metilideno]amina, que se muestra en la figura 14, se llevó a cabo haciendo reaccionar *p*-tolualdehído y (-)-*cis*-mirtanilamina, obteniéndose un líquido viscoso de apariencia aceitosa amarillenta, con un rendimiento del 93%. Con una rotación específica de $[\alpha]_D^{20} = -9.1^\circ$.

En el espectro de infrarrojo del compuesto *cis*-(-)-1-[(mirtanil)-*N*-(metilfenil)metilideno]amina, (Figura 28. Espectro IR pág. 75) se observa una banda de absorción con frecuencia de 1645 cm^{-1} asignada a la vibración del enlace C=N.

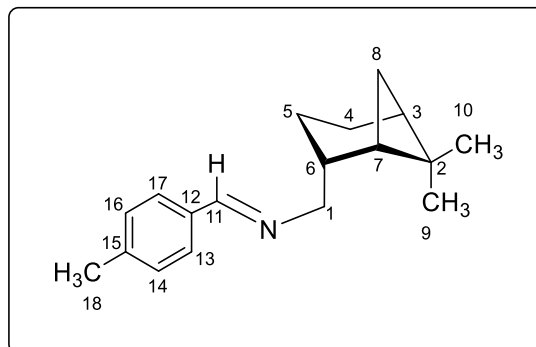


Figura 15. Estructura de imina *cis*-(-)-1-[(mirtanil)-*N*-(metilfenil)metilideno]amina.

En el espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3/TMS) imina *cis*-(-)-1-[(mirtanil)-*N*-(metilfenil)metilideno]amina, (Figura 29. Espectro RMN, pág., 76), se observa a 8.21 ppm un singulete que integra para 1 hidrógeno imínico ($\text{CH}=\text{N}$) del C11; a 7.62-7.60 se observa un multiplete que integra para 2 hidrógenos aromáticos, en la región 7.21-7.20 un multiplete que integra para 2 hidrógenos aromáticos, estas señales corresponden a los hidrógenos en los (C-Ar) C13, C14, C16 Y C17; a 3.66-3.56 un multiplete que integra para 2 hidrógenos alifáticos, a 2.50-2.43 y 1.58-1.50 multipletes que integran para 1 hidrógeno alifático respectivamente, a 2.37-2.33 multiplete que integra para 4 hidrógenos alifáticos, entre ellos a 2.37 aparece el singulete correspondiente al metil (CHCH_3) C18; a 2.00-1.83 se observa el multiplete que integra para 5 hidrógenos alifáticos; en 1.19 y 1.07 singuletes que integran para 3 hidrógenos alifáticos de metilos (CH_3) C9 y C10; en 0.95,0.93 se aprecia el doblete que integra para 1 hidrógeno alifático.

En el espectro de RMN ^{13}C (500 MHz, CDCl_3/TMS) de imina *cis*-(-)-1-[(mirtanil)-*N*-(metilfenil)metilideno]amina, (Figura 30. Espectro RMN, pág. 77), se observa señal a 160.70, que corresponde al carbón imínico C11; a 140.66, 133.79, 129.89, 129.74, 129.30, 128.06 se localizan las señales para los carbonos aromáticos (C12, C13, C14, C15, C16, C17) (C-Ar); a 68.19, 44.28, 42.50, 41.52, 38.72,

33.67, 28.12, 26.30, 23.62, 21.50, 20.51 se localizan las señales asignadas a los carbonos alifáticos (C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, C10, C18).

I.E. (m/z): 255 y confirma la fórmula molecular propuesta C₁₈H₂₅N.

El espectro de masas del compuesto de imina *cis*-(-)-1-[(mirtanil)-*N*-(metilfenil)metilideno]amina, (Figura 31. Espectro RMN, pág. 78) nos permite observar el ion molecular del compuesto (m/z 255 M^{•+}) y confirma la fórmula molecular propuesta C₁₈H₂₅N. Los picos más sobresalientes en el espectro con relación m/z 240,132,105 corresponden, de acuerdo con el patrón de fragmentación (figura 16), a los fragmentos: (M^{•+}-15) C₁₇H₂₂ N⁺, (M^{•+} -123) C₉H₁₀N⁺, (M^{•+} -150) C₈H₉⁺.

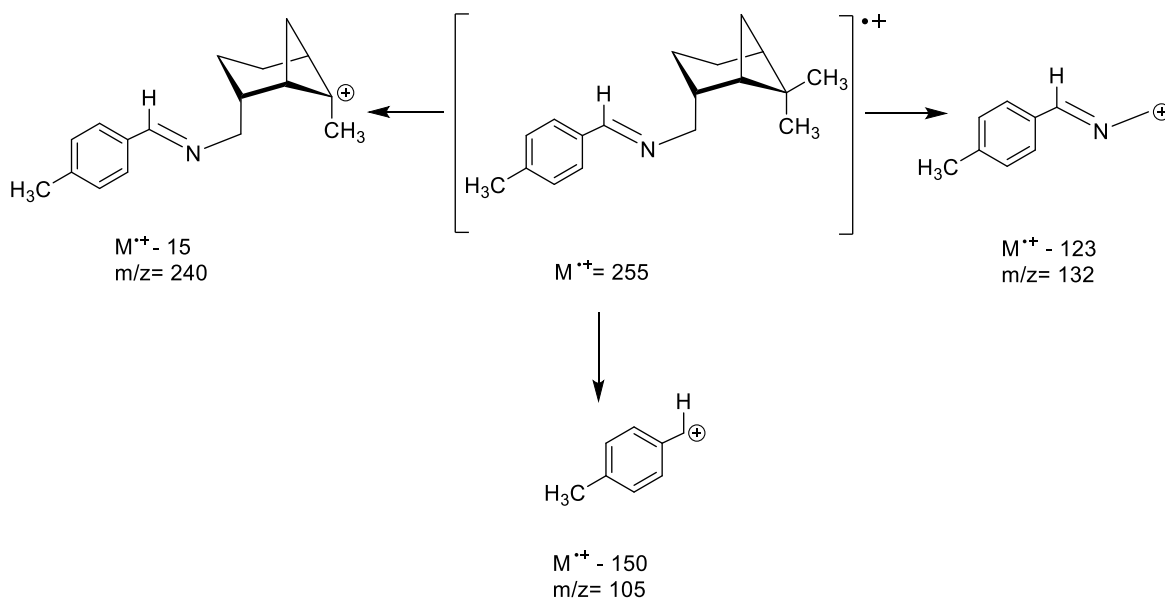


Figura 16. Patrón de fragmentación de imina *cis*-(-)-1-[(mirtanil)-*N*-(metilfenil)metilideno]amina.

3. PARTE EXPERIMENTAL.

Los espectros de IR fueron registrados en el equipo Perkin Elmer Spectrum One FT-IR spectrometer Universal ATR.

Los espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C se efectuaron en el equipo Bruker 500 (500 MHz); los desplazamientos químicos se expresan en ppm hacia campos bajos tomando como referencia al tetrametilsilano (TMS) ($\delta=00$).

Los espectros de masas se realizaron mediante la técnica de impacto electrónico (IE), fueron registrados con un espectrómetro JEOL JMS-SX 102^a operado en el modo ion positivo a 70 eV, los datos están expresados en unidades masa/carga (m/z).

La síntesis de los compuestos se realizó utilizando la Química Verde a través de la técnica en medio seco ("Solvent-free").

La rotación óptica se midió en un polarímetro Perkin-Elmer 241.

La síntesis de los compuestos se realizó utilizando la Química Verde por la técnica en medio seco ("Solvent-free").

Los puntos de fusión se determinaron en el aparato Electrothermal MELTEMP 3.0.

3.1. Síntesis de imina (S)-(+)-1-[(4-metoxifenil)-N-(4-metilfenil)metilideno]etilamina.

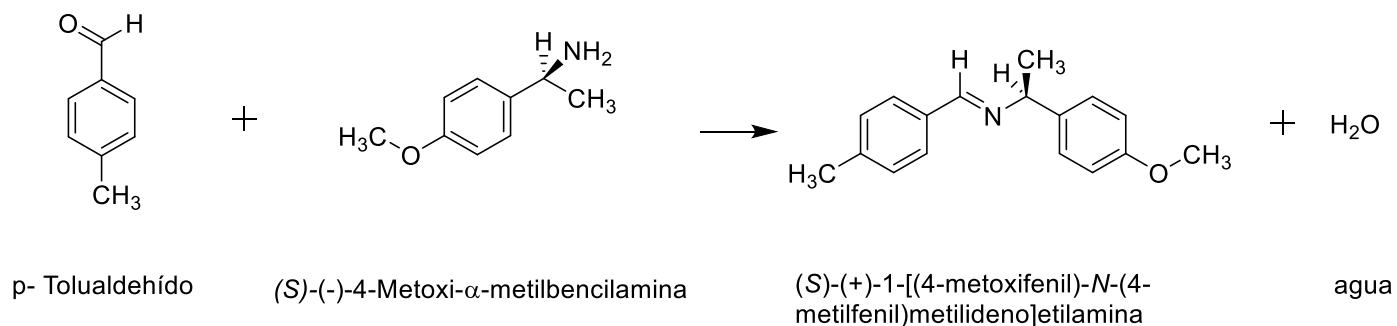


Figura 17. Imina (S)-(+)-1-[(4-metoxifenil)-N-(4-metilfenil)metilideno]etilamina.

La síntesis del compuesto se llevó a cabo haciendo reaccionar *p*-tolualdehído (156.1 mg, 1.3×10^{-3} moles), con (S)-(-)-4-metoxi- α -metilbencilamina (204.8 mg, 1.3×10^{-3} moles), obteniéndose un sólido color blanco del que se obtuvieron cristales apropiados para rayos X, con un rendimiento del 95 %. Con una rotación específica de $[\alpha]_D^{20} = +64.9^\circ$. Punto de fusión: 106 °C.

T-IR ν_{\max} : 1639 cm^{-1} (C=N), ^1H NMR (CDCl_3/TMS): $\delta = 8.31$ (s, 1H; HC=N, C10), 7.66-7.65 (m, 2H; H-Ar), 7.34-7.32 (m, 2H; H-Ar), 7.30, 7.29 (d, 2H; H-Ar), 6.88-6.86 (m, 2H; H-Ar) (C11, C12, C13, C15, C4, C5, C7 y C8); 4.50, 4.49, 4.47, 4.46 (c, 1H, CHCH₃, C1), 3.78 (s, 3H; OCH₃, C9), 2.36 (s, 3H; CHCH₃, C17), 1.57, 1.56 (d, 3H; CHCH₃, C2). ^{13}C NMR (CDCl_3/TMS): $\delta = 159.21$ (HC=N, C10), 158.45, 140.79, 137.44, 133.84, 129.90, 129.75, 129.26, 128.24, 127.70, 126.84, 113.85, 113.79 (C-Ar, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C11, C12, C13, C14, C15, C16), 69.05 (CHCH₃, C1), 55.30 (OCH₃, C9), 24.72 (CHCH₃, C17), 21.53 (CHCH₃, C2). I.E. (m/z): 253 $\text{M}^{\bullet+}$, ($\text{M}^{\bullet+} - 15$) $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{NO}^+$, ($\text{M}^{\bullet+} - 118$) $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}^+$, ($\text{M}^{\bullet+} - 162$) C_7H_7^+ y confirma la fórmula molecular propuesta $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}$.

3.2. Síntesis de imina (S)-(+)-1-[(ciclohexil)-N-4-(metilfenil)metilideno]etilamina.

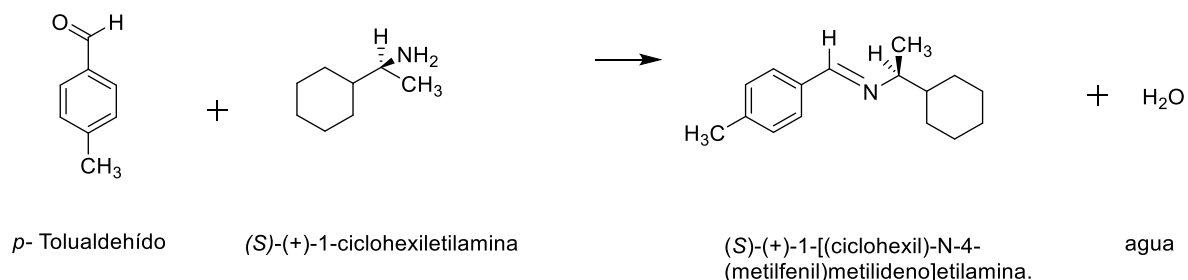


Figura 18. Imina (S)-(+)-1-[(ciclohexil)-N-4-(metilfenil)metilideno]etilamina.

La síntesis del compuesto se llevó a cabo haciendo reaccionar *p*-tolualdehído (163.4 mg, 1.3×10^{-3} moles), con (S)-(+)-1-ciclohexiletilamina (173.2 mg, 1.3×10^{-3} moles), obteniéndose un líquido viscoso de apariencia opaca, con un rendimiento del 95 %. Con una rotación específica de $[\alpha]_D^{20} = +114.47^\circ$.

T-IR ν_{\max} : 1643 cm^{-1} (C=N), $^1\text{H NMR}$ (CDCl₃/TMS): $\delta = 8.17$ (s, 1H; HC=N, C9), 7.63-7.61 (m, 2H; H-Ar), 7.21-7.19 (m, 2H; H-Ar) (C11, C12, C14 y C15), 3.00, 2.99, 2.98, 2.96, 2.95 (q, 1H; CHCH₃, C1), 2.37 (s, 3H; CHCH₃, C16), 1.83-1.62 (m, 5H), 1.51-1.62 (m, 1H), 1.30-1.05 (m, 6H), 0.99-0.83 (m, 2H) (C3, C4, C5, C6, C7, C8, C16). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl₃/TMS): $\delta = 158.59$ (HC=N, C9), 133.92, 129.89, 129.74, 129.25, 128.06 (C-Ar, C11, C12, C13, C14, C15, C16), 72.06 (CHCH₃, C1), 43.73 (CH₃, C16), 30.06, 29.87, 26.62, 26.43, 26.26, 21.49, 19.99 (C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8). I.E. (m/z): 229 M^{•+}, (M^{•+}-15) C₁₅H₂₀N⁺, (M^{•+}- 83) C₁₀H₁₂N⁺, (M^{•+} -124) C₈H₉⁺ y confirma la fórmula molecular propuesta C₁₆H₂₃N.

3.3. Síntesis de imina *cis*-(-)-1-[(mirtanil)-*N*-(metilfenil)metilideno]amina.

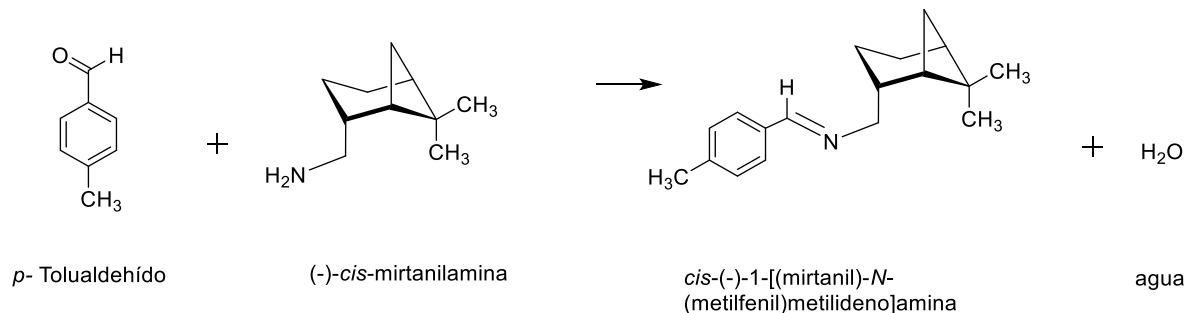


Figura 19. Imina *cis*-(-)-1-[(mirtanil)-*N*-(metilfenil)metilideno]amina.

La síntesis del compuesto se llevó a cabo haciendo reaccionar *p*-tolualdehído (132.1 mg, 1.1×10^{-3} moles), con (-)-*cis*-mirtanilamina, obteniéndose un líquido viscoso de apariencia aceitosa y amarillenta, con un rendimiento del 93 %. Con una rotación específica de $[\alpha]_D^{20} = -9.1^\circ$.

T-IR ν_{max} : 1645 cm^{-1} (C=N), $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3/TMS): $\delta = 8.21$ (s, 1H; HC=N, C11), 7.62-7.60 (m, 2H; H-Ar), 7.21-7.20 (m, 2H; H-Ar) (C13, C14, C16 y C17), 3.66-3.56 (m, 2H), 2.50-2.43 (m, 1H), 2.37-2.33 (m, 4H), 2.37 (s, 3H; CH₃, C18); 2.00-1.83 (m, 5H), 1.58-1.50 (m, 1H), 1.19 (s, 3H; CH₃, C9), 1.07 (s, 3H; CH₃, C10), 0.95,0.93 (d, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3/TMS): $\delta = 160.70$ (HC=N, C11), 140.66, 133.79, 129.89, 129.74, 129.30, 129.06 (C-Ar, C12, C13, C14, C15, C16, C17), 68.19, 44.28, 42.50, 41.52, 38.72, 33.67, 28.12, 26.30, 23.62, 21.50, 20.51 (C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, C10, C18). I.E. (m/z): 255 M^+ , ($\text{M}^+ - 15$) $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}^+$, ($\text{M}^+ - 123$) $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}^+$, ($\text{M}^+ - 150$) C_8H_9^+ y confirma la fórmula molecular propuesta $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}$.

4. CONCLUSIONES.

Del trabajo presentado es posible extraer las siguientes conclusiones:

Fue posible llevar a cabo la síntesis de 3 iminas derivadas del *p*-tolualdehído y tres aminas primarias ópticamente activas:

- a) (S)-(-)-4-metoxi- α -metilbencilamina.
- b) (S)-(+)-1-ciclohexiletilamina.
- c) (-)-*cis*-mirtanilamina.

Obteniéndose las siguientes iminas:

- a) (S)-(+)-1-[(4-metoxifenil)-*N*-(4-metilfenil)metilideno]etilamina.
- b) (S)-(+)-1-[(ciclohexil)-*N*-4-(metilfenil)metilideno]etilamina.
- c) *cis*-(-)-1-[(mirtanil)-*N*-(metilfenil)metilideno]amina.

Este proceso se llevó a cabo siguiendo los principios de la “Química Verde”, la síntesis se realizó bajo la técnica “Solvent-free”, obteniendo excelentes resultados al requerir un mínimo de energía, disminuir los tiempos de proceso y evitar un impacto negativo al ambiente; todas las ventajas que supone la metodología propuesta se pueden traducir también en un ahorro económico.

El rendimiento en las reacciones fue satisfactorio al superar en promedio un rendimiento de 94% sin la necesidad de solventes dañinos y contaminantes, presentando un método respetuoso con el medio ambiente, aplicando algunos de los “12 Principios de la Química Verde”.

Se realizó la caracterización de los nuevos compuestos obtenido mediante técnicas espectroscópicas previamente propuestas, FT-IR, RMN de ^1H y ^{13}C , espectrometría de masas, determinación de punto de fusión en productos sólidos y obtención de rotaciones ópticas.

En el caso específico de la imina (S)-(+)-1-[(4-metoxifenil)-N-(4-metilfenil)metilideno]etilamina, se obtuvo un producto sólido y a través de recristalizaciones sucesivas, de este fue posible extraer un cristal que presentó las características adecuadas para su análisis con difracción de rayos X, y así confirmar su estructura.

Se concluye que los objetivos planteados inicialmente fueron cumplidos de forma satisfactoria, presentando la síntesis de iminas a través de un mecanismo nucleofílico con la técnica "Solvent-free" como una alternativa viable y efectiva.

Los productos obtenidos servirán como materia para estudios posteriores, como ligantes de complejos con metales que presentan múltiples aplicaciones de interés biológico.

BIBLIOGRAFÍA.

- [1] García López, J. L. (2009). *Biotechnología para una química verde, respetuosa con el medio ambiente* (Primera). Fundación Alternativas.
- [2] Anastas, P. T., & Zimmerman, J. B. (2003). Peer Reviewed: Design Through the 12 Principles of Green Engineering. *Environmental Science & Technology*, 37(5), 94A-101A. <https://doi.org/10.1021/es032373g>
- [3] Carreño Díaz, L. A. (2022). *Química verde: Conceptos básicos y aplicaciones* (A. Rueda, S. Reyes, F. Muñoz, J. Cancino, & M. Fernández, Eds.; Primera). Universidad Industrial de Santander.
- [4] Murcia Fandiño, J. S., & Esquiaqui Marín, L. A. (2021). Química verde aplicada en los residuos de universidades. *Educación Química*, 32(2), 154. <https://doi.org/10.22201/fq.18708404e.2021.2.76534>
- [5] Farias, L. A., & Fávaro, D. I. T. (2011). Vinte anos de química verde: conquistas e desafios. *Química Nova*, 34(6), 1089–1093. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422011000600030>
- [6] Anastas, P. T., & Kirchhoff, M. M. (2002a). Origins, Current Status, and Future Challenges of Green Chemistry. *Accounts of Chemical Research*, 35(9), 686–694. <https://doi.org/10.1021/ar010065m>
- [7] de Marco, B. A., Rechelo, B. S., Tótolí, E. G., Kogawa, A. C., & Salgado, H. R. N. (2019). Evolution of green chemistry and its multidimensional impacts: A review. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 27(1), 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2018.07.011>
- [8] Hao, Q., Tian, J., Li, X., & Chen, L. (2017). Using a hybrid of green chemistry and industrial ecology to make chemical production greener. *Resources*,

- Conservation and Recycling*, 122, 106–113.
<https://doi.org/10.1016/J.RESCONREC.2017.02.001>
- [9] Yarto, M., Gavilán, A., & Martínez, M. Á. (2004). La química verde en México. *Gaceta Ecológica*, 72, 35–44.
<https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=53907203>
- [9] Yarto, M., Gavilán, A., & Martínez, M. Á. (2004). La química verde en México. *Gaceta Ecológica*, 72, 35–44.
<https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=53907203>
- [10] BIOFASE. (2019). *BIOFASE Acerca de Nosotros*.
<https://biofase.com.mx/acerca-de-nosotros>
- [11] ONU. (2022). *Oficina en México*. <https://www.unep.org/es/regiones/america-latina-y-el-caribe/our-offices/oficina-en-mexico>
- [12] MANUFACTURA. (2019, junio 12). México interesado en utilizar y explotar la “química verde”. *Innovación*.
- [13] Manley, J. B., Anastas, P. T., & Cue, B. W. (2008). Frontiers in Green Chemistry: meeting the grand challenges for sustainability in R&D and manufacturing. *Journal of Cleaner Production*, 16(6), 743–750.
<https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2007.02.025>
- [14] Chanshetti, U. (2014). Green Chemistry: Challenges and Opportunities in Sustainable Development. *International Journal of Current Research*, 6(11), 9558–9561.
- [15] Doria Serrano, Ma. del C. (2009). Química verde: un nuevo enfoque para el cuidado del medio ambiente. *Educación Química*, 20(4), 412–420.
[https://doi.org/10.1016/S0187-893X\(18\)30044-2](https://doi.org/10.1016/S0187-893X(18)30044-2)
- [16] Theodore, L., Farber, P. S., Weiss, K. N., Heermann, M. K., D’Aquino, R., McKenna, J. D., Sharp, R. R., & Thorneloe, S. A. (2019). GREEN

CHEMISTRY AND GREEN ENGINEERING. En D. W. Green & M. Z. Southard (Eds.), *Perry's Chemical Engineers' Handbook* (9th Edition). McGraw-Hill Education.
<https://www.accessengineeringlibrary.com/content/book/9780071834087/toc-chapter/chapter22/section/section17>

- [17] Sanghi, R., Singh, V., & Sharma, S. K. (2012). *Environment and the Role of Green Chemistry*. <https://doi.org/10.1002/9781118287705.ch1>
- [18] Baig RB, N., & Varma, R. S. (2013). Solvent-free synthesis. En *An Introduction to Green Chemistry Methods* (pp. 18–38). Future Science Ltd. <https://doi.org/10.4155/ebo.13.4>
- [19] Pájaro Castro, N. P., & Olivero Verbel, J. T. (2011). QUÍMICA VERDE: UN NUEVO RETO. *Ciencia e Ingeniería Neogranadina*, 21(2), 169–182. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=91123440009>
- [20] Matlack, A. S. (2013). Green Chemistry, Applications. En *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology* (pp. 14–15). John Wiley & Sons, Inc. <https://doi.org/10.1002/0471238961.greematl.a01>
- [21] Malipeddi, H., Das, P., & Karigar, A. (2011). Green technique-solvent free synthesis and its advantages. *IJRAP*, 2, 1079–1086
- [22] Gupta, P., Agrawal, T., Das, S. S., & Singh, N. B. (2011). Solvent free reactions. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 104(3), 1167–1176. <https://doi.org/10.1007/s10973-010-1255-1>
- [23] Da Silva, C. M., Da Silva, D. L., Modolo, L. V., Alves, R. B., De Resende, M. A., Martins, C. V. B., & De Fátima, Â. (2011). Schiff bases: A short review of their antimicrobial activities. *Journal of Advanced Research*, 2(1), 1–8. <https://doi.org/10.1016/J.JARE.2010.05.004>

- [24] Popoca Morales, W. L., Carranza Téllez, V., Cortés Cerna, J., Trujillo García, P., & Peña Rosas, U. A. (2016). Síntesis de Iminas. *Revista Tendencias en Docencia e Investigación Química*, 236–239.
- [25] Kaczmarek, M. T., Zabiszak, M., Nowak, M., & Jastrzab, R. (2018). Lanthanides: Schiff base complexes, applications in cancer diagnosis, therapy, and antibacterial activity. *Coordination Chemistry Reviews*, 370, 42–54. <https://doi.org/10.1016/J.CCR.2018.05.012>
- [26] Sadia, M., Khan, J., Naz, R., Zahoor, M., Wadood Ali Shah, S., Ullah, R., Naz, S., Bari, A., Majid Mahmood, H., Saeed Ali, S., Ansari, S. A., & Sohaib, M. (2021). Schiff base ligand L synthesis and its evaluation as anticancer and antidepressant agent. *Journal of King Saud University - Science*, 33(2), 101331. <https://doi.org/10.1016/J.JKSUS.2020.101331>
- [27] Carey, F. A. (2008). *Química Orgánica*. McGraw-Hill.
- [28] Wade, L. G. (2016). *Química Orgánica* (9a ed., Vol. 1). Pearson.
- [29] McMurry, J. (2004). *Química Orgánica* (J. A. Velázquez & E. Pineda, Eds.; Séptima). Thomson.
- [30] Chang, R. (1970). *Principios básicos de espectroscopía* (Primera).
- [31] Skoog, D. A., Holler, J., & Crouch, S. R. (2008). *Principios de análisis instrumental* (M. B. J. Anzurez, F. Rojo Callejas, & J. A. Pérez Legorreta, Eds.; Sexta). Cengage Learning.
- [32] Neckers, D. C., & Doyle, M. P. (1985). *Química Orgánica* (A. Eroles Gomez & G. Carduño Sánchez, Eds.; Vol. 2). CECSA.
- [33] Morrison Thornton, R., & Neilson Boyd, R. (1970). *Química Orgánica* (Primera).

ESPECTROS.

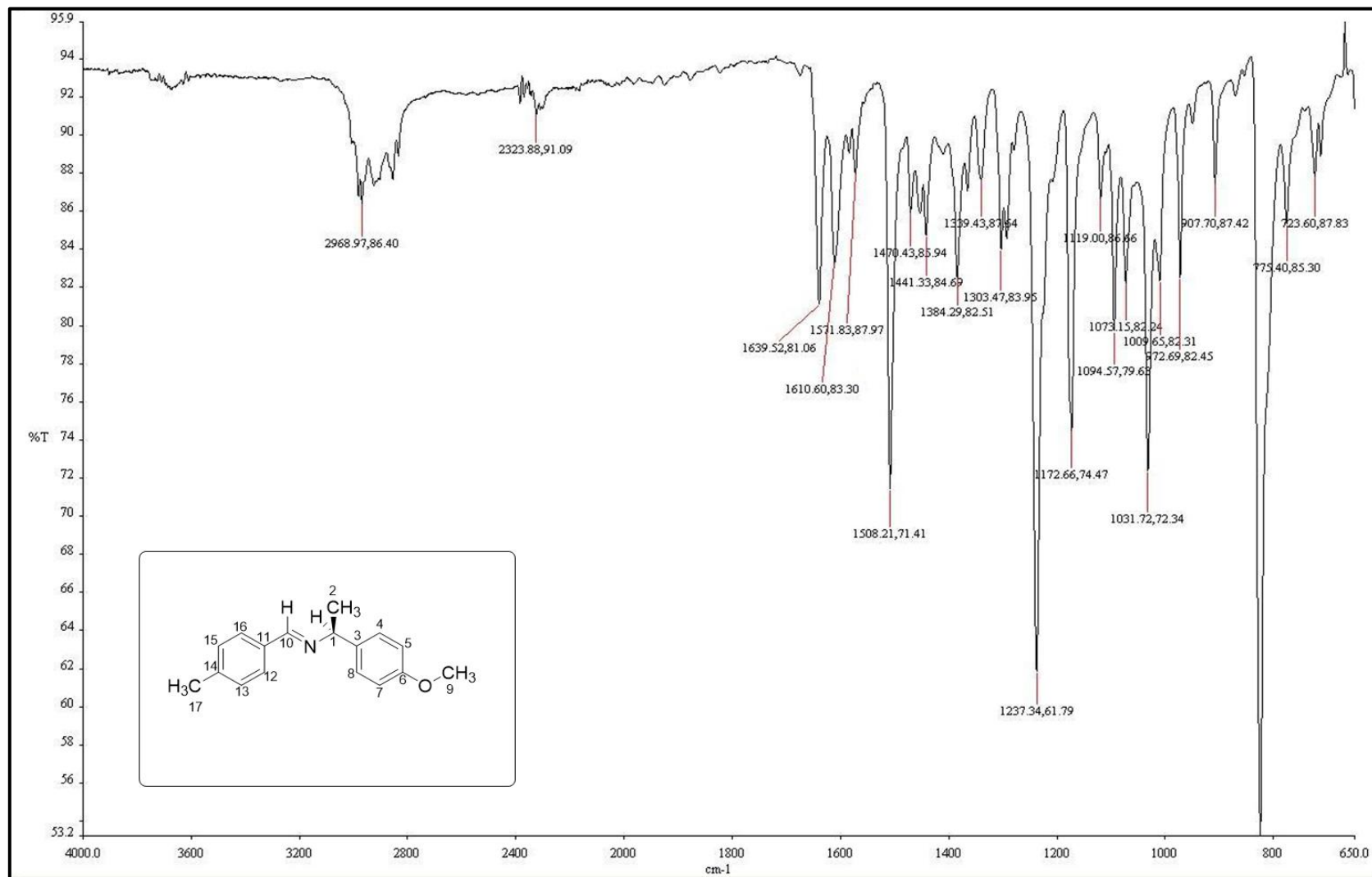


Figura 20. Espectro IR de la imina (S)-(+)-1-[(4-metoxifenil)-N-(4-metilfenil)metilideno]etilamina.

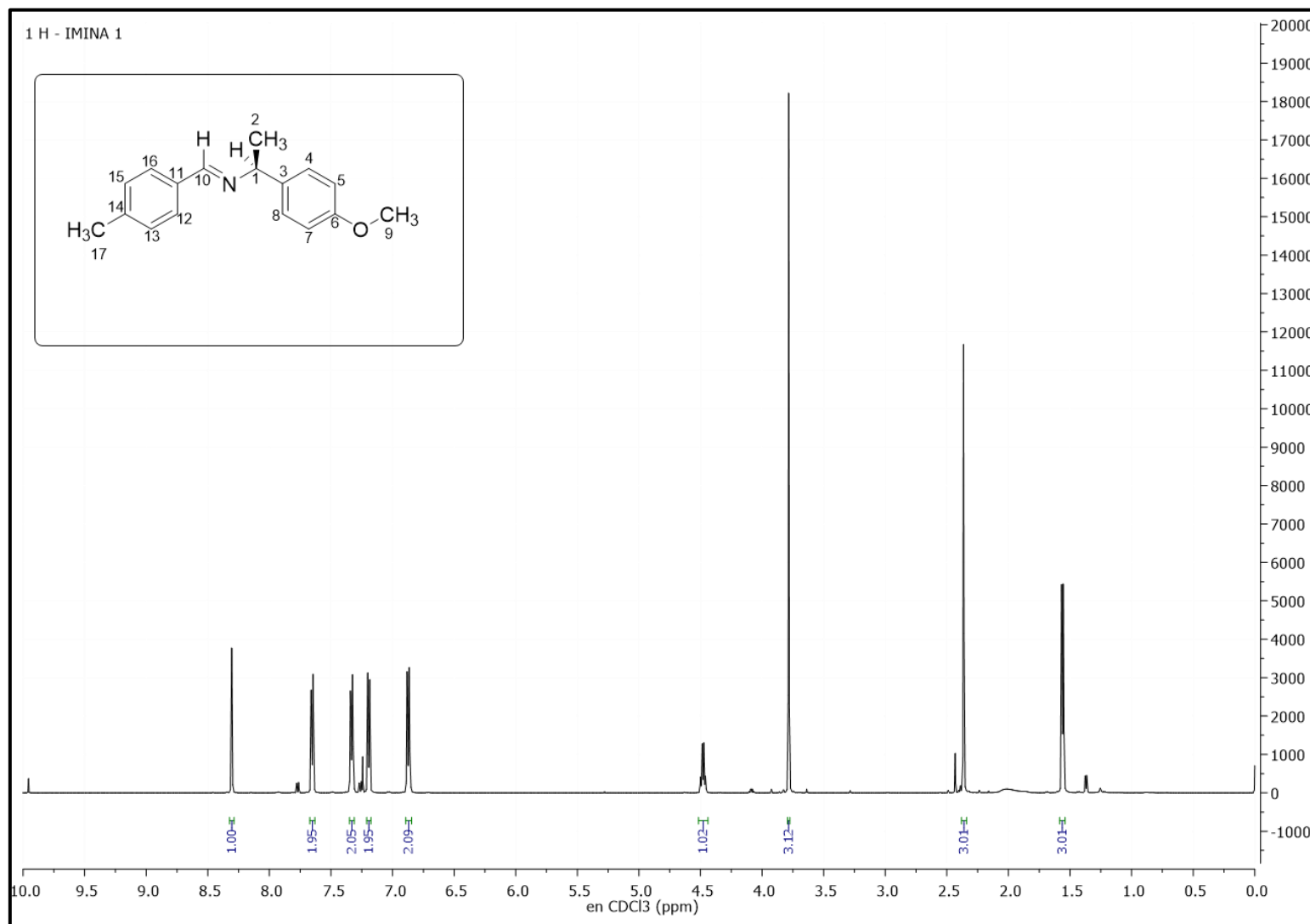


Figura 21. Espectro RMN ¹H de la imina (S)-(+)-1-[(4-metoxifenil)-N-(4-metilfenil)metilideno]etilamina.

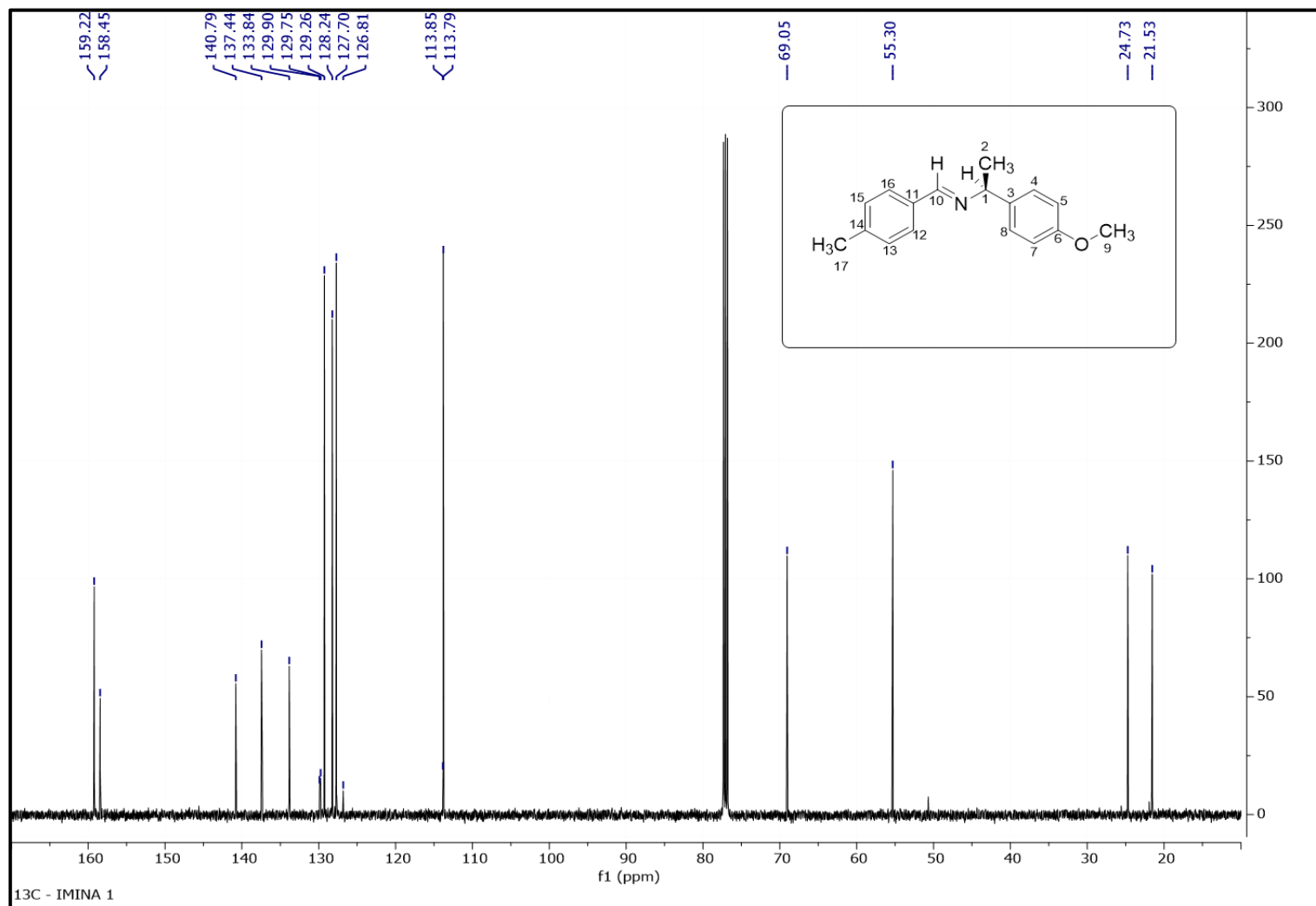


Figura 22. Espectro RMN 13C de la imina (S)-(+)-1-[(4-metoxifenil)-N-(4-metilfenil)metilideno]etilamina.

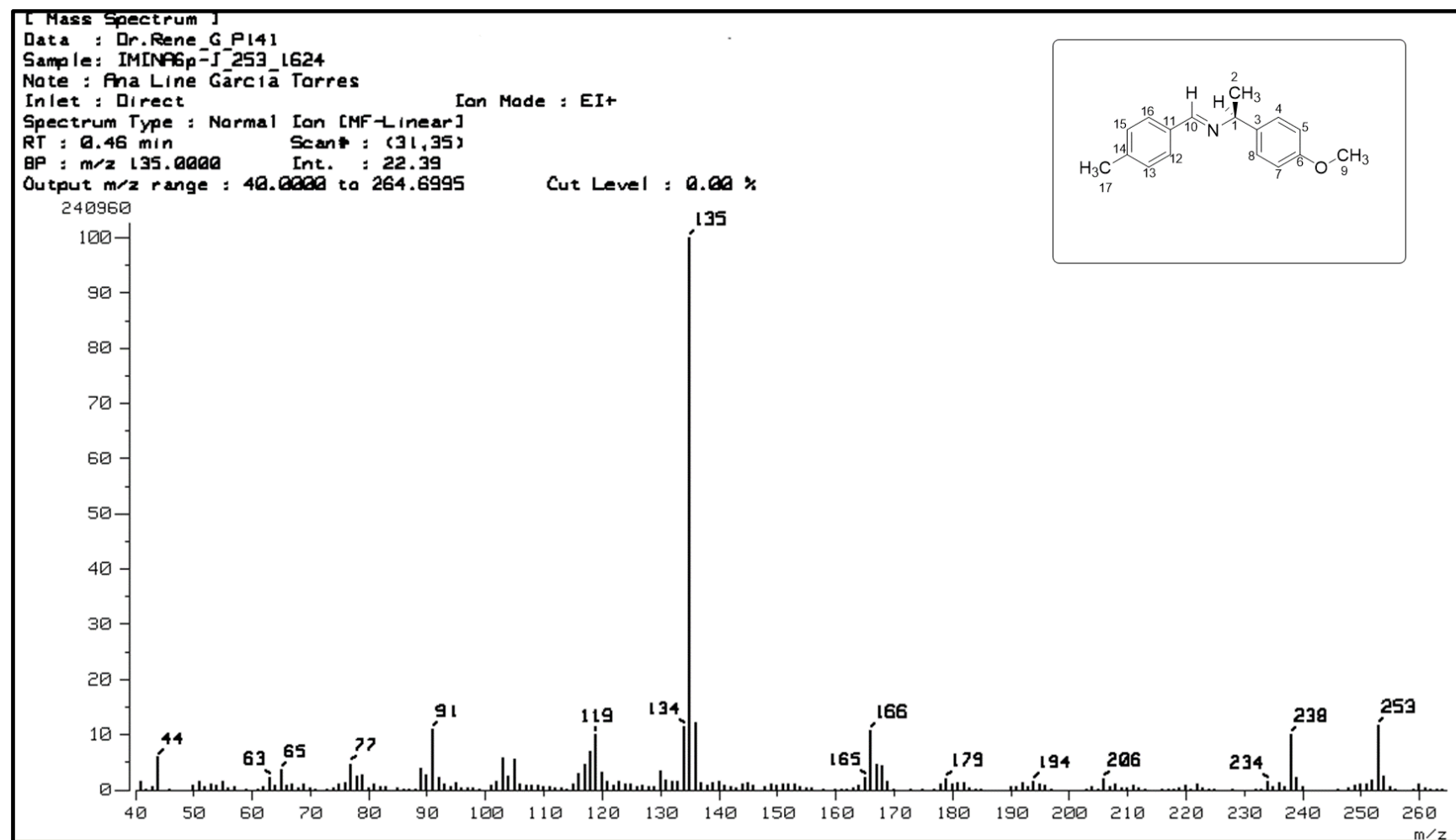


Figura 22. Espectro de masas de la imina (S)-(+)-1-[(4-metoxifenil)-N-(4-metilfenil)metilideno]etilamina.

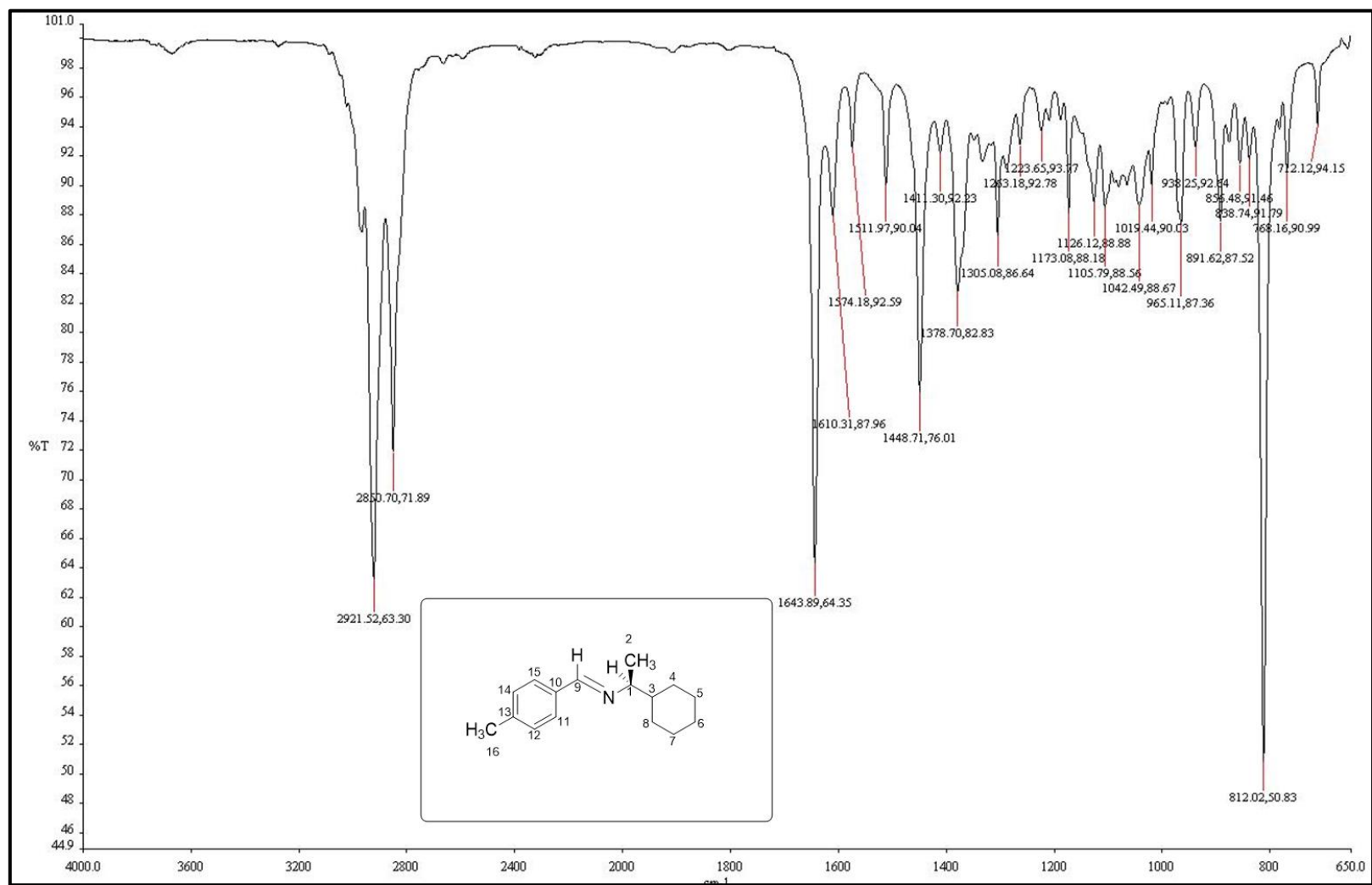


Figura 24. Espectro IR de la imina (S)-(+)-1-[(ciclohexil)-N-4-(metilfenil)metilideno]etilamina.

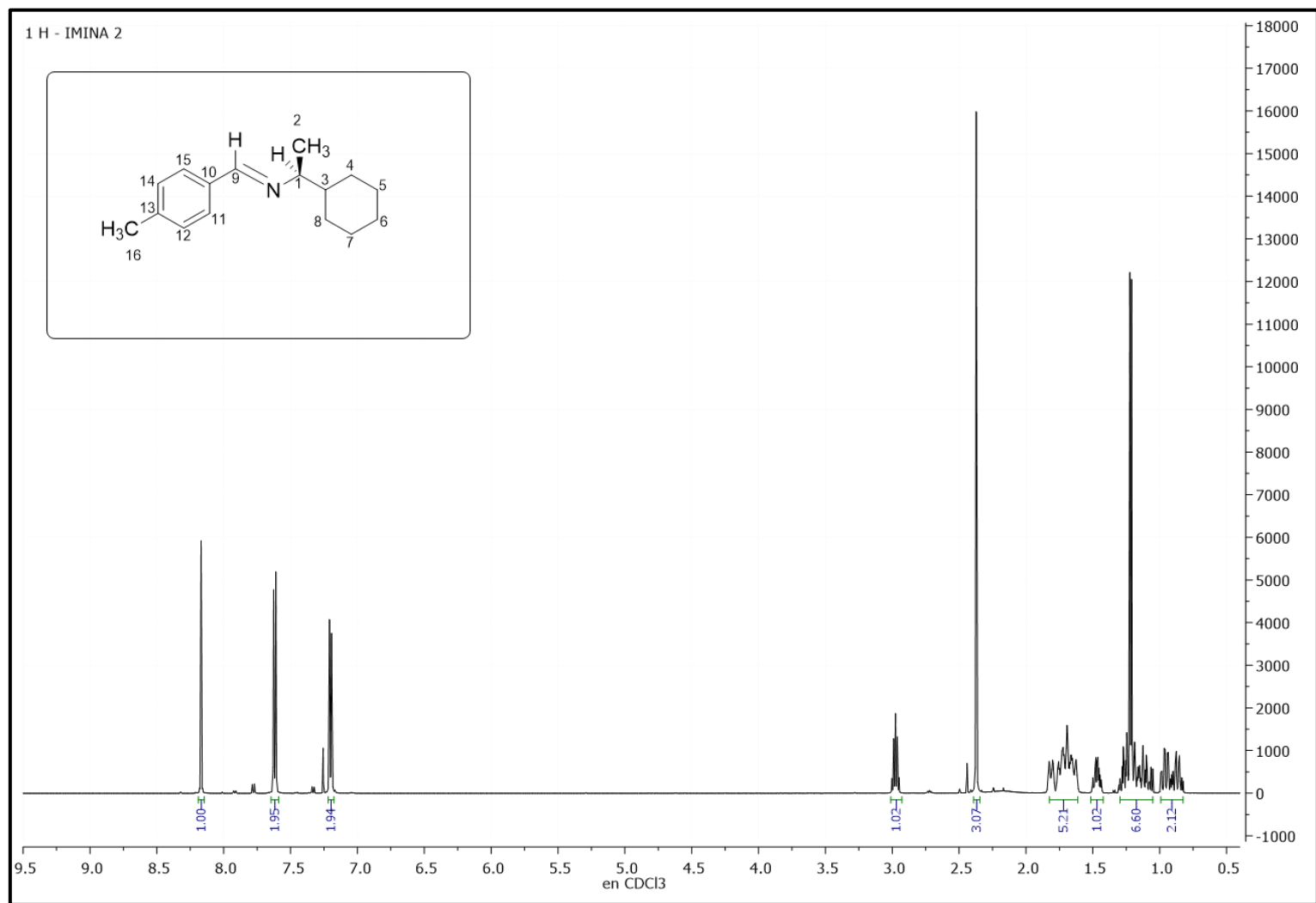


Figura 25. Espectro RMN ¹H de la imina (S)-(+)-1-[(ciclohexil)-N-4-(metilfenil)metilideno]etilamina.

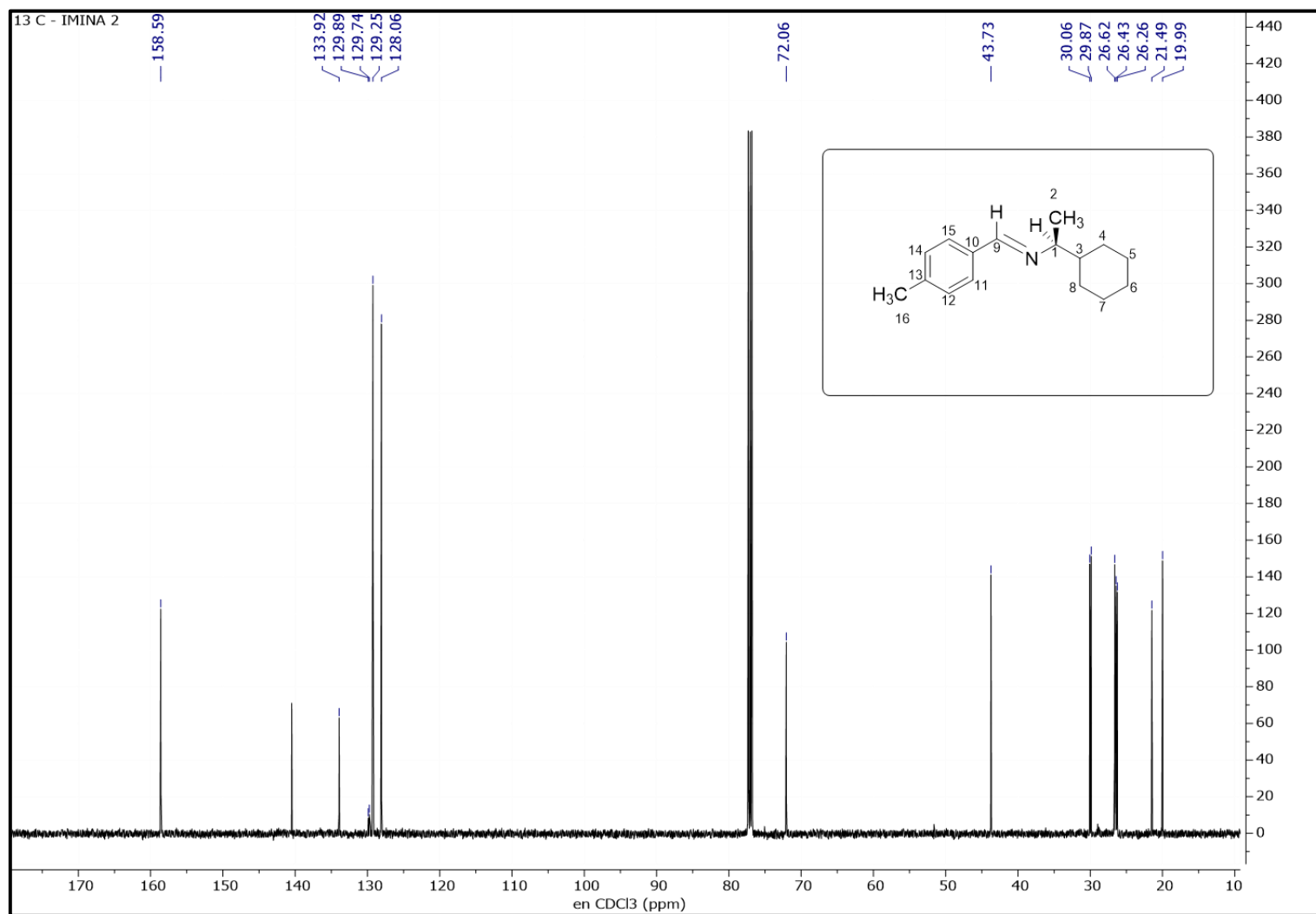


Figura 26. Espectro RMN ¹³C de la imina (S)-(+)-1-[(ciclohexil)-N-4-(metilfenil)metilideno]etilamina.

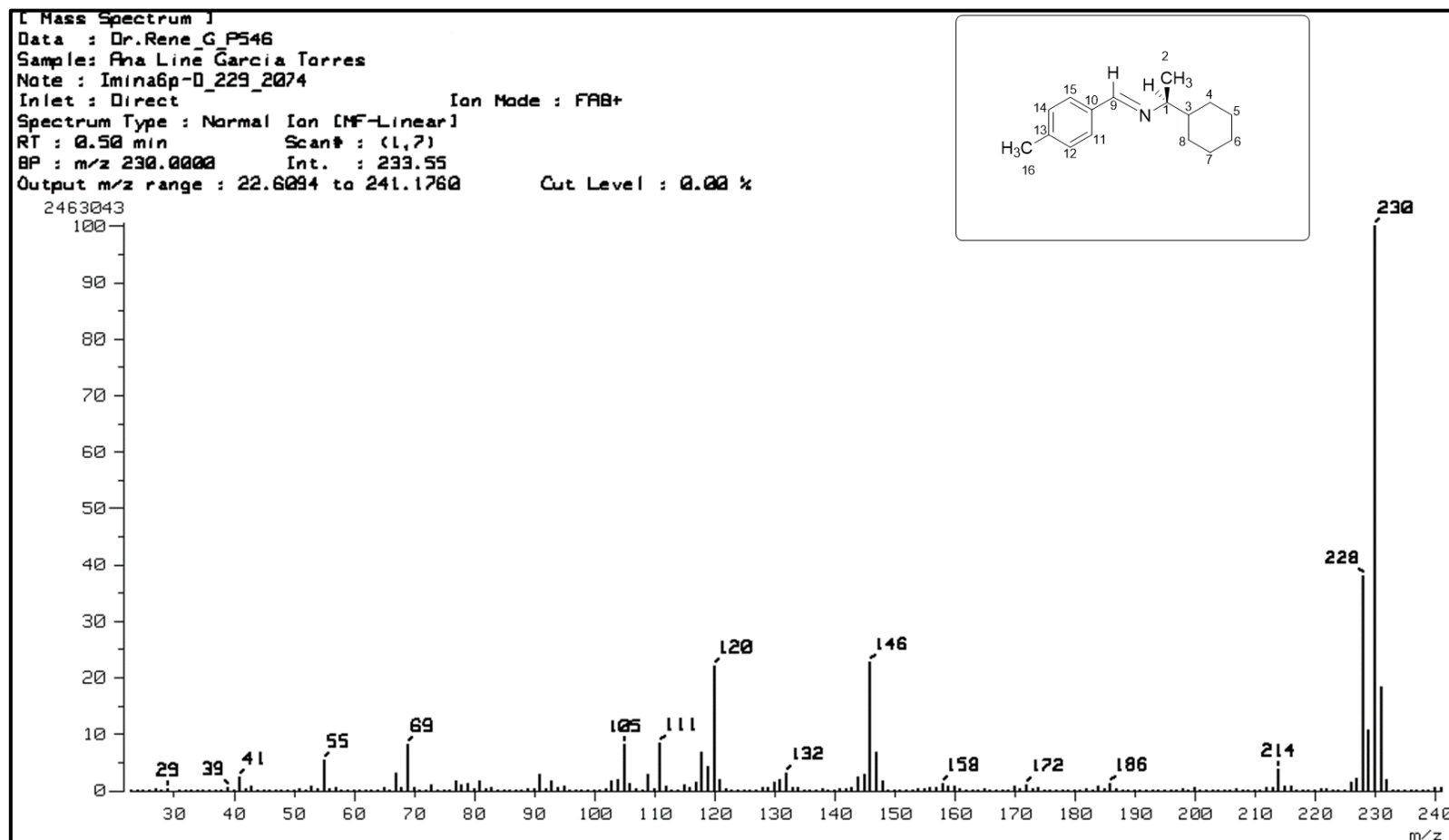


Figura 27. Espectro de masas de la imina (S)-(+)-1-[(ciclohexil)-N-4-(metilfenil)metilideno]etilamina.

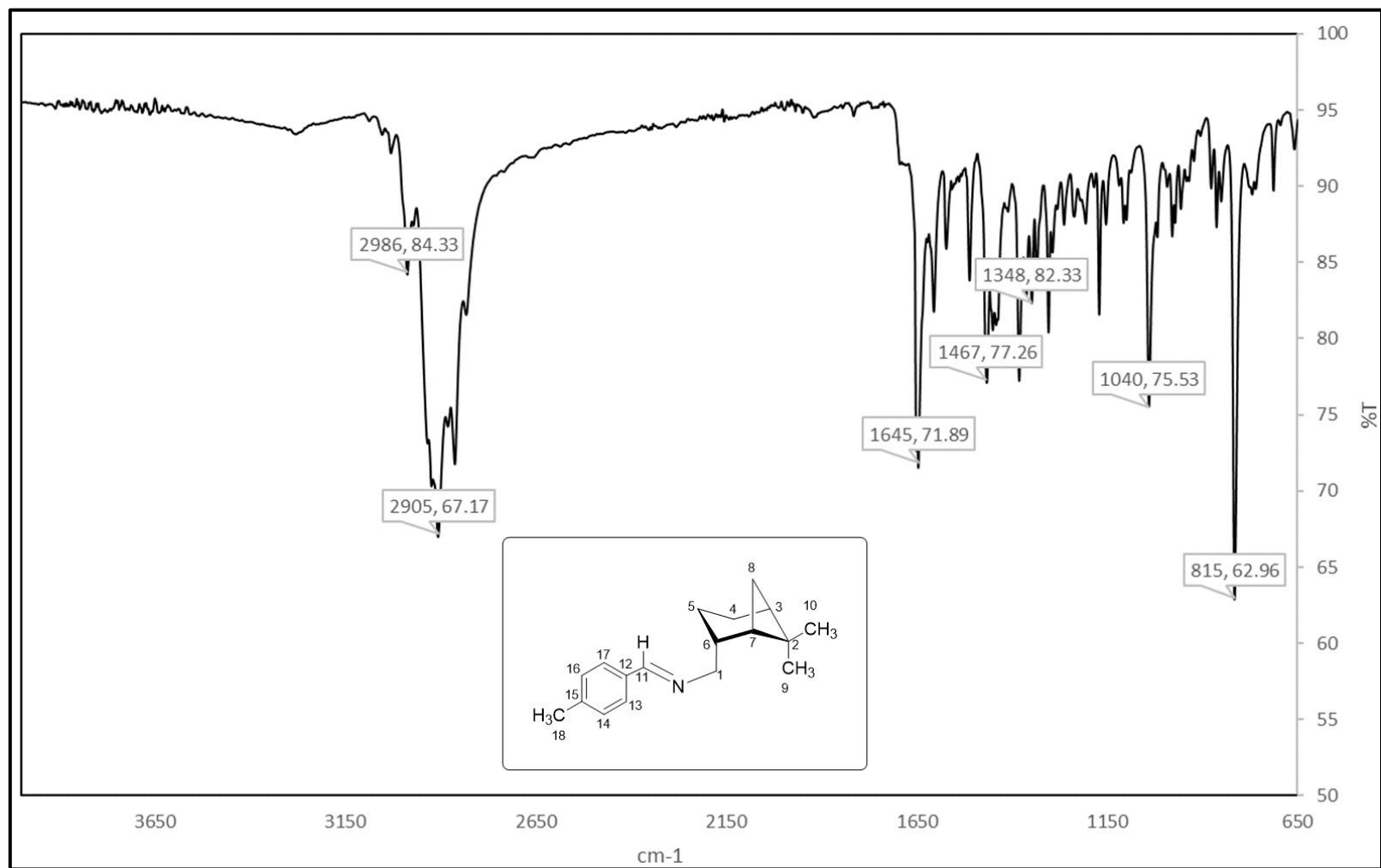


Figura 28. Espectro IR de la imina *cis*-(-)-1-[(mirtanil)-*N*-(metilfenil)metilideno]amina.

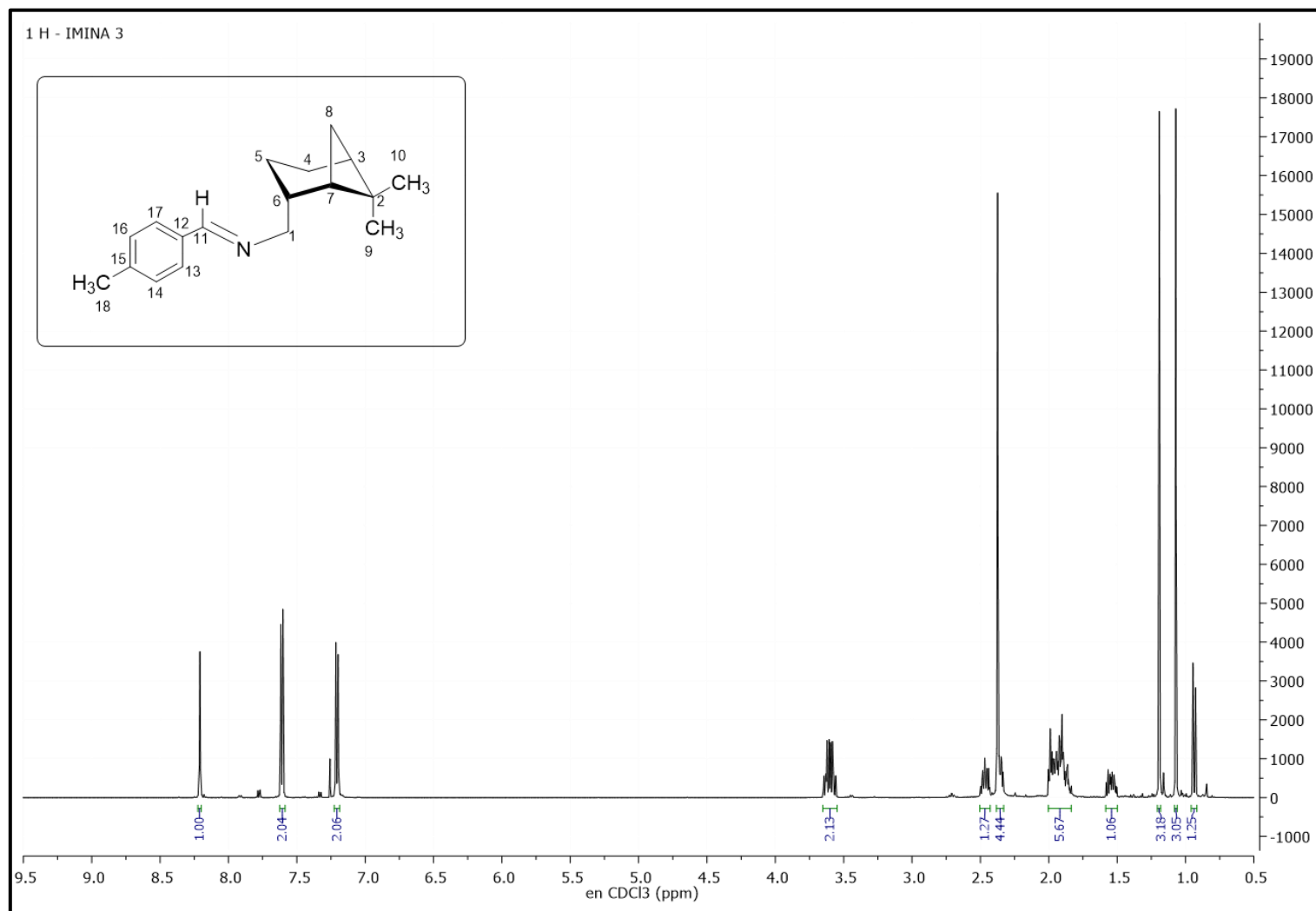


Figura 29. Espectro de ¹H de la imina *cis*-(-)-1-[(mirtanil)-*N*-(metilfenil)metilideno]amina.

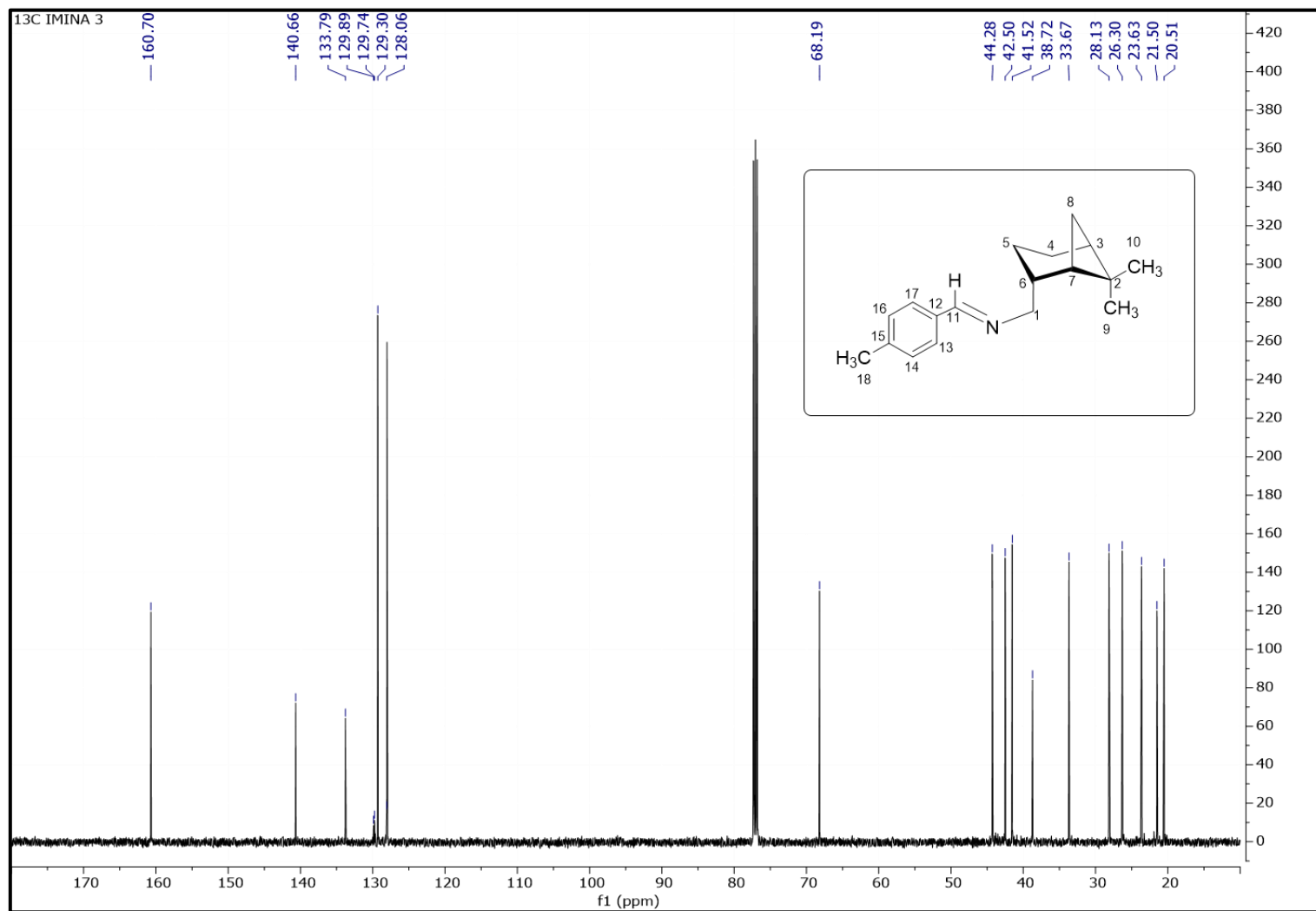


Figura 30. Espectro de ^{13}C de la imina *cis*-(-)-1-[(mirtanil)-*N*-(metilfenil)metilideno]amina.

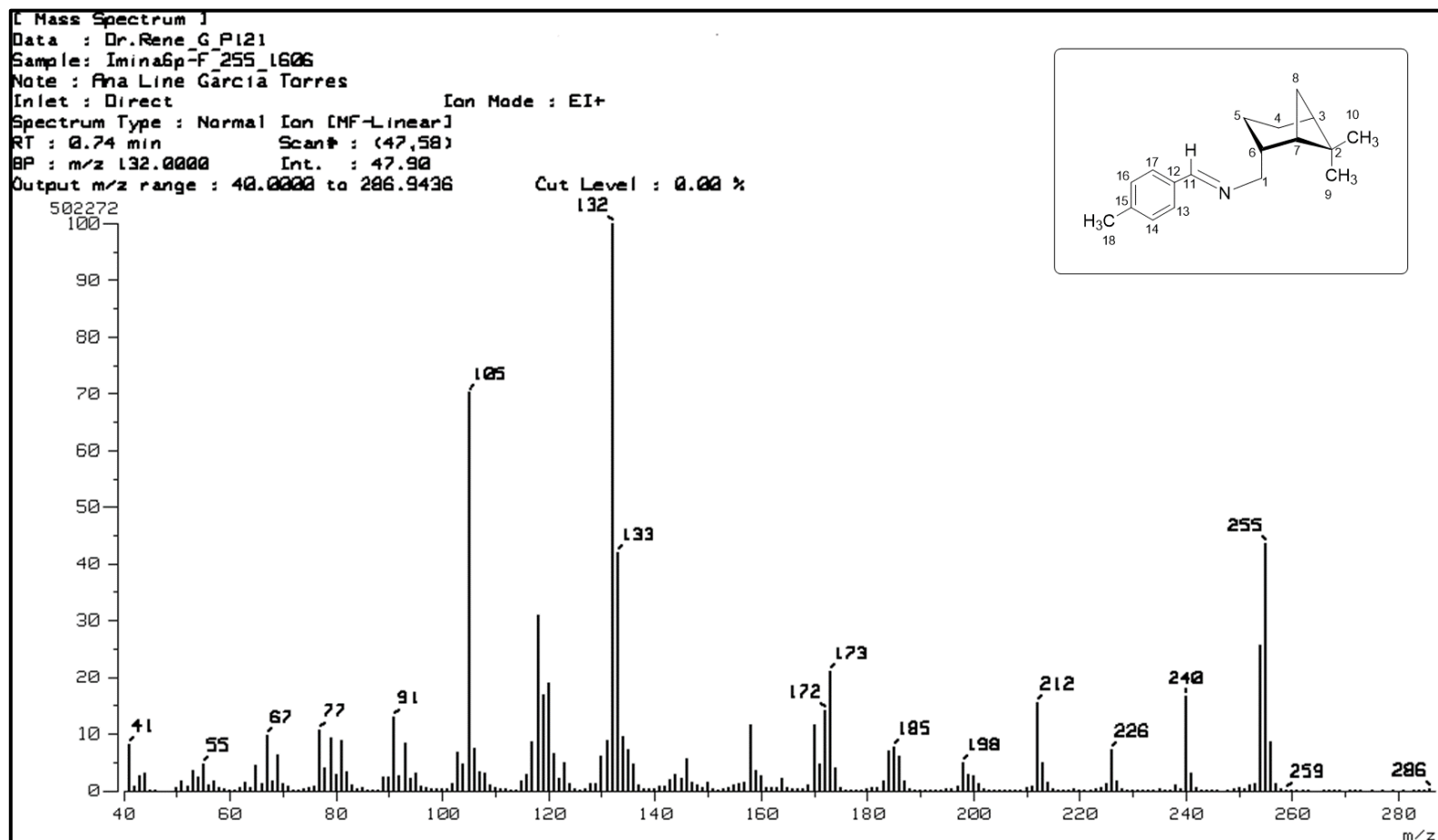


Figura 31. Espectro de masas de la imina *cis*-(-)-1-[(mirtanil)-*N*-(metilfenil)metilideno]amina.