



Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Facultad de Ingeniería Química

Colegio de Ingeniería Química

**“SÍNTESIS VERDE DE NUEVOS AZOMETINOS
QUIRALES DERIVADOS DEL 4-
CLOROBENZALDEHÍDO”**

TESIS PROFESIONAL

**Que para obtener el Título en:
Licenciatura en Ingeniería Química**

Presenta:

Andrea Alejandra Merino Maldonado

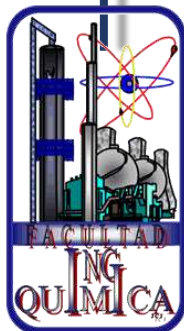
Director de Tesis:

Dra. Gloria Elizabeth Moreno Morales

Co-Director de Tesis:

M.C. María Guadalupe Silvia Hernández Téllez

Puebla, Puebla., Noviembre 2021





BUAP

Oficio No. FIQ/AC/295/2021

Asunto: Registro de Tema de Tesis

C. ANDREA ALEJANDRA MERINO MALDONADO

PASANTE DE LA LICENCIATURA EN

INGENIERÍA QUÍMICA

P R E S E N T E:

Por medio del presente me permito informarle, de la aprobación del Registro de Tema de Tesis de la Licenciatura en Ingeniería Química cuyo título es el siguiente:

"SÍNTESIS VERDE DE NUEVOS AZOMETINOS QUIRALES DERIVADOS DEL 4-CLOROBENZALDEHIDO"

Con el siguiente contenido:

INTRODUCCIÓN

CAPÍTULO 1	ANTECEDENTES
CAPÍTULO 2	METODOLOGÍA
CAPÍTULO 3	RESULTADOS Y DISCUSIÓN

CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFÍA

Directora de Tesis: Dra. Gloria Elizabeth Moreno Morales

Co-Directora de Tesis: M.C. Ma. Guadalupe Hernández Téllez.

Lo cual me permito comunicarle para su conocimiento y fines consiguientes aclarando que la vigencia de este tema será **UNICAMENTE POR UN AÑO**.

Atentamente

"Pensar Bien, Para Vivir Mejor"

H. Puebla de Z., a 12 de octubre de 2021

Dra. Valeria Jordana González Coronel
Secretaría Académica



C.c.p. Directora de Tesis: Dra. Gloria Elizabeth Moreno Morales.

C.c.p. Co-Directora de Tesis: M.C. Ma. Guadalupe Hernández Téllez.

C.c.p. Archivo.

Facultad
de Ingeniería
Química

Av. San Claudio s/n, Col. San
Manuel, Ciudad Universitaria,
Puebla, Pue. C. P. 72590
01 (222) 229 55 00
Exts. 7250 y 7251

*–Me dijiste que creías en la redención–susurró él–,
así que demuéstremelo.
Perdónate cualquier cosa de la que te sientas
avergonzada y permítete ser feliz.
Porque eso es lo único que yo quiero.
Que seas feliz.*
Sylvain Reynard

*When you get older,
you'll discover what makes you
want to soar happily like the petaloútha.*
Effie Kammenou

ÍNDICE

RESUMEN.....	iv
OBJETIVOS.....	v
OBJETIVO GENERAL.....	vi
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	vi
INTRODUCCIÓN.....	viii
CAPÍTULO 1 ANTECEDENTES.....	1
1.1. Química Verde.....	2
1.1.1. La Química Verde y su misión.....	3
1.1.2. Áreas de enfoque de la Química Verde.....	4
1.1.3. La Química Verde y la Ingeniería Química.....	5
1.1.4. Historia de la Química Verde.....	6
1.2. Principios de la Química Verde.....	9
1.3. Síntesis ideal y parámetros.....	11
1.3.1. Factor E.....	11
1.3.2. Economía atómica (EA):.....	11
1.4. Reacciones libres de disolventes.....	12
1.5. Ejemplos de reacciones libres de disolventes.....	15
1.6. Generalidades sobre los Azometinos.....	18
1.7. Síntesis tradicional de Azometinos.....	22
1.8. Alternativas de síntesis de Azometinos en la investigación.....	25
1.9. Metodología de Síntesis Verde de Azometinos.....	30
1.10. Estereoquímica.....	31
1.10.1. Quiralidad.....	31

1.10.2. Actividad óptica.....	33
1.11. Técnicas de análisis	35
1.11.1. Espectroscopia Infrarroja (IR)	35
1.11.2. Espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN).....	38
1.11.3. Espectrometría de Masas (EM).....	42
CAPÍTULO 2 METODOLOGÍA	46
2.1 Resultado síntesis de (S)-(+)-1-(4-clorofenil)-N-1-(1-feniletíl)metanimina (Azometino 1)	48
2.2 Resultado síntesis de (S)-(+)-1-(4-clorofenil)-N-1-(4-metilfenil)etilmetanimina (Azometino 2)	53
2.3 Resultado síntesis de (S)-(+)-1-(4-clorofenil)-N-1-(1-naftiletíl)metanimina (Azometino 3)	58
CAPÍTULO 3 RESULTADOS Y DISCUSIÓN	63
3.1 Síntesis de (S)-(+)-1-(4-clorofenil)-N-1-(1-feniletíl)metanimina (Azometino 1)	65
3.2 Síntesis de (S)-(+)-1-(4-clorofenil)-N-1-(4-metilfenil)etilmetanimina (Azometino 2)	67
3.3 Síntesis de (S)-(+)-1-(4-clorofenil)-N-1-(1-naftiletíl)metanimina (Azometino 3)	69
CONCLUSIONES	71
BIBLIOGRAFÍA.....	74
ESPECTROS.....	80
Figura 1.1. Espectro IR del azometino 1 (S)-(+)-1-(4-clorofenil)-N-1-(1-feniletíl)metanimina.....	81
Figura 1.2. Espectro RMN ¹H del azometino 1 (S)-(+)-1-(4-clorofenil)-N-1-(1-feniletíl)metanimina.....	82
Figura 1.3. Espectro RMN ¹³C del azometino 1 (S)-(+)-1-(4-clorofenil)-N-1-(1-feniletíl)metanimina.....	83

Figura 1.4. Espectro de masas del azometino 1 (S)-(+)-1-(4-clorofenil)-N-1-(1-feniletil)metanimina.....	84
Figura 2.1. Espectro IR del azometino 2 (S)-(+)-1-(4-clorofenil)-N-1-(4-metilfenil)etilmetanimina	85
Figura 2.2. Espectro RMN ¹ H del azometino 2 (S)-(+)-1-(4-clorofenil)-N-1-(4-metilfenil)etilmetanimina	86
Figura 2.3. Espectro RMN ¹³ C del azometino 2 (S)-(+)-1-(4-clorofenil)-N-1-(4-metilfenil)etilmetanimina	87
Figura 2.4. Espectro de masas del azometino 2 (S)-(+)-1-(4-clorofenil)-N-1-(4-metilfenil)etilmetanimina	88
Figura 3.1. Espectro IR del azometino 3 (S)-(+)-1-(4-clorofenil)-N-1-(1-naftiletil)metanimina.....	89
Figura 3.2. Espectro RMN ¹ H del azometino 3 (S)-(+)-1-(4-clorofenil)-N-1-(1-naftiletil)metanimina.....	90
Figura 3.3. Espectro RMN ¹³ C del azometino 3 (S)- (+)-1-(4-clorofenil)-N-1-(1-naftiletil)metanimia.....	91
Figura 3.4. Espectro de masas del azometino 3 (S)-(+)-1-(4-clorofenil)-N-1-(1-naftiletil)metanimia.....	92

RESUMEN

La presente tesis muestra la síntesis y caracterización de tres nuevos azometinos o bases de Schiff derivadas del 4-clorobenzaldehído y de aminas primarias quirales mediante la aplicación de la técnica "Solvent-Free". Las síntesis realizadas se muestran a continuación (Figura 1).

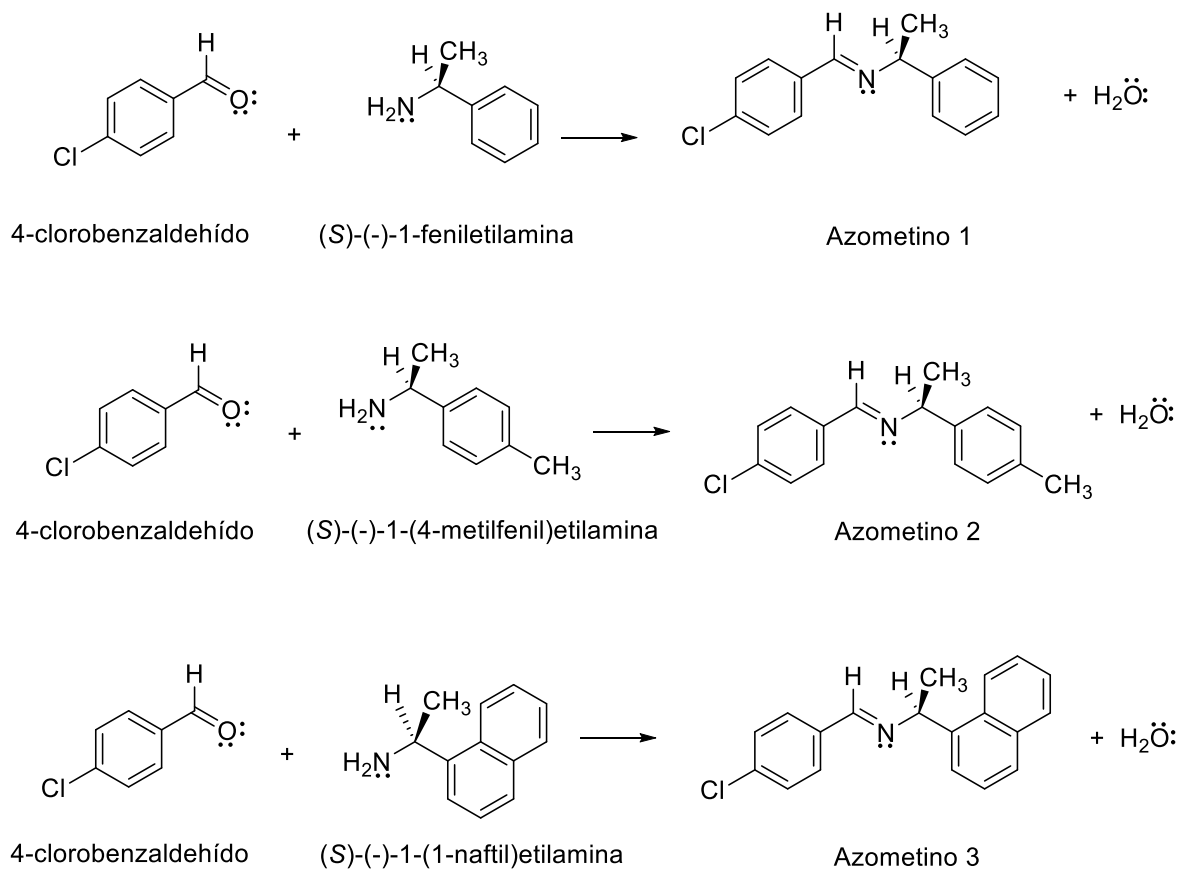


Figura 1. Reacción general de la obtención de azometinos.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Sintetizar una serie nuevos azometinos sin la presencia de disolventes (técnica “Solvent-Free”). Posterior a su obtención y caracterización se pretende contribuir a la investigación de nuevas moléculas que tengan aporte biológico.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Sintetizar 3 nuevos azometinos o bases de Schiff a partir 4-clorobenzaldehído con las siguientes aminas primarias ópticamente activas:
 - a. (S)-(-)-1-feniletilamina
 - b. (S)-(-)-1-(4-metilfenil)etilamina
 - c. (S)-(-)-1-(1-naftil)etilamina
2. Crear una nueva forma de síntesis orgánica siguiendo los principios de la Química Verde.
3. Caracterizar los productos mediante espectroscopia FT-IR, espectrometría de masas, RMN ^1H y de ^{13}C , rotación óptica $[\alpha]_D^T$, punto de fusión, y por difracción de rayos X en monocristal en caso de obtener resultados sólidos para demostrar su estructura.

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

El resultado inherente de la presencia humana a través de los años y sus múltiples actividades, incluyendo al desarrollo de la industria química, ha sido la contaminación; una problemática visible en las últimas décadas por consecuencia del negligente manejo de residuos industriales y domésticos, consumo excesivo de recursos para satisfacer la creciente demanda comercial de productos y servicios, y la puesta en marcha de procesos industriales no amigables con el medio ambiente.¹

Década tras década, la humanidad no ha ralentizado ni modificado sus actividades, provocando que el efecto de la contaminación modifique el estado natural de la biósfera, obligando a las generaciones presentes a sobrellevar los múltiples cambios significativos a nivel global, desde la acidificación y eutrofización del suelo y agua, acumulación de smog en ciudades, altas concentraciones de ozono troposférico, agotamiento del ozono estratosférico, agotamiento de recursos naturales y desaparición de especies, sequías e inundaciones, y el propio calentamiento global, por mencionar sólo algunos. De manera que la actual forma de vivir no puede mantenerse indefinidamente tal y como es.

Dentro de esta investigación se considera a la Química Verde como una alternativa para la síntesis de azometinos en ausencia de algún disolvente, aludiendo a la técnica “Solvent-Free” o medio seco. Siendo una elección sustentable para la generación de nuevos compuestos químicos sin originar residuos difíciles de eliminar.

Con la finalidad de caracterizar los compuestos orgánicos obtenidos se utilizaron diversas técnicas instrumentales y espectroscópicas. Por medio de muestras de cada producto, acondicionadas correctamente se obtuvieron los resultados correspondientes, los cuales mostraron resultados favorables en tiempos reducidos, denotando cierta comparación con los resultados reportados por las metodologías

de síntesis convencionales de compuestos similares. Los productos generados han sido analizados mediante las principales técnicas enfocadas en compuestos orgánicos de dicha naturaleza, siendo: Espectroscopia de Infrarrojo por Transformada de Fourier (FT-IR), Espectrometría de Masas (EM), Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de protón (^1H) y Resonancia Magnética Nuclear de carbono 13 (^{13}C), rotación óptica $[\alpha]_D^T$, obtención del punto de fusión para productos sólidos, así como su demostración estructural por difracción de rayos X en monocristal (RXD).

Los resultados obtenidos de dichos análisis corroboran la presencia de azometinos como moléculas sintetizadas; estos arrojan datos correspondientes a la presencia del grupo funcional (C=N) en la muestra problema y su conformación estructural.

El principal atractivo de la síntesis de nuevos azometinos reside en la formación de complejos metálicos: si se incorpora un elemento metálico a la estructura del azometino, el compuesto resultante presenta propiedades biológicas destacables. Estos compuestos al ser utilizados como complementos o bases de tratamientos mejoran la calidad de vida, amplían las vías de investigación y generan alternativas de solución sin causar mayor contaminación.

CAPÍTULO 1

ANTECEDENTES

1.1. Química Verde

La Química verde es una corriente emergente que ofrece alternativas de desarrollo y aplicación de productos, procesos y servicios con un enfoque ambiental, partiendo de metodologías sustentables y acciones que resuelvan la problemática correspondiente a la manipulación de agentes nocivos a la salud, aspectos de eliminación y reducción de residuos industriales, y planteamiento de vertientes accesibles en la investigación. Asimismo, promueve el uso de una química limpia y segura en todos sus campos de aplicación.¹

El término Química Verde fue acuñado en 1990 por Paul T. Anastas, antiguo miembro de la Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos de América (EPA). Anastas & Warner definen a la Química Verde como:²

“La Química Verde es el uso de principios químicos y metodologías para la reducción de fuentes nocivas. Al incorporar aspectos de prevención ante la contaminación en la fabricación de productos químicos, al fomentar la ecología a nivel industrial.”

Mientras que la EPA define a la Química Verde como:

“Química sustentable que supone el diseño de productos y procesos químicos para reducir o eliminar el uso o generación de sustancias químicas peligrosas.”

1.1.1. La Química Verde y su misión

La estrategia actual de la Química Verde apuesta por la metodología planteada por la naturaleza misma, al utilizar recursos renovables, materiales biodegradables, catalizadores y biocatalizadores para mejorar la eficiencia de los procesos químicos y sus productos, de modo que el impacto ambiental de los residuos generados no sea mayor del ya existente.^{3,2}

En los últimos veinte años, la comunidad química ha redoblado sus esfuerzos para reducir el riesgo asociado a la manufactura y uso de productos químicos nocivos, mediante el desarrollo, innovación y empleo de tecnologías al servicio del medio ambiente; considerando la creación o mejora de productos químicos para la disminución de residuos, haciendo uso de nuevas herramientas de monitoreo y análisis para la detección de ciertos niveles de contaminación en el ambiente, así como nuevos procedimientos de manipulación y contención ante la exposición química.⁴

En la práctica, la Química Verde se presenta como una herramienta bilateral: ofrece la generación de nueva tecnología y equipos, al mismo tiempo que introduce una vía medioambiental firme para la aplicación de la química orgánica; además, apoya la ideología de “innovación para el éxito”, viéndole como una oportunidad científica y empresarial para crear nuevos productos y procesos.⁵

Asimismo, la Química Verde está íntimamente ligada a la visión del desarrollo sustentable, aludiendo al compromiso de este por satisfacer las necesidades del presente sin comprometer los recursos de las generaciones futuras.

Por medio de la práctica interdisciplinaria entre las principales áreas científicas (ciencias de la vida, ciencias de los materiales, ingeniería aplicada), comunidad gubernamental internacional, y su relación indirecta con la economía y la ética global, la Química Verde logrará al mismo tiempo modificar la imagen negativa entre

la química y el equilibrio medioambiental, mediante el empleo de alternativas de producción, minimización de residuos y optimización de energía.⁵

1.1.2. Áreas de enfoque de la Química Verde

Considerando a la Química Verde como directriz ante la problemática de la contaminación, se ha procurado convertirla en una práctica al servicio de la humanidad y en armonía ambiental por medio de la generación de opciones de solución a problemas actuales.¹ Dentro del progreso realizado por la Química Verde destacan cuatro áreas importantes: materias primas, reactivos, disolventes y síntesis. Siendo:⁷

- **Materias primas:** aplicación de materias primas renovables o biodegradables en los procesos y productos a fin de sustituir a aquellas derivadas del petróleo o con altos niveles de toxicidad.
- **Reactivos:** sustitución de numerosos reactivos tóxicos, corrosivos o peligrosos a utilizar dentro de las transformaciones químicas por reactivos químicos que realicen la misma gama de transformaciones de manera segura.
- **Disolventes:** Investigación y desarrollo de disolventes sustitutos no dañinos, y reacciones químicas bajo condiciones libres de disolventes.
- **Síntesis:** aplicación de los principios de la Química Verde a las metodologías de síntesis para lograr mayor eficiencia, seguridad y menos residuos.

Resulta oportuno mencionar que las cuatro áreas anteriormente mencionadas se destacan por su gran presencia en las actividades reportadas, aunque existen otras áreas también relevantes que se mencionarán a lo largo de la presente investigación.

1.1.3. La Química Verde y la Ingeniería Química

Como hasta ahora se ha mencionado, la Química Verde establece las vías para la práctica sustentable de la ingeniería química al centrarse en el diseño de productos y procesos químicos benignos, a fin resolver la problemática de eliminación de residuos y su impacto en el medio ambiente, por lo tanto, es necesario considerar e implementar los principios de la Química Verde no solo en la reacción de origen, sino en cualquier fase del proceso: investigación, diseño del proceso, implementación del proceso, operación de la planta, monitoreo, retroalimentación y rediseño.^{7,5}

En ese mismo sentido es importante destacar las áreas en las cuales los practicantes de esta rama han eliminado el uso y generación de sustancias nocivas en procesos y operaciones unitarias:³

- ✚ En la extracción de materiales.
- ✚ En el diseño molecular de sustancias químicas.
- ✚ En la síntesis de nuevos productos y búsqueda de aplicaciones.
- ✚ En la manufactura de productos y su embalaje.
- ✚ Al nivel de consumo.
- ✚ Al final del ciclo; al eliminar los productos y sus empaquetados (opcional).

Así mismo, la Química Verde mejora la seguridad entre proceso y operario, reduce el consumo energético, presenta un ahorro en el tiempo de producción, minimiza costos, incrementa el rendimiento químico, asegura una mayor eficiencia de las operaciones, incentiva la opción de innovación de procesos, permite una variedad ante los competidores, y crea una oportunidad de cumplir con las regulaciones ambientales, del mercado y del consumidor.⁵

Aunque es importante destacar todos los beneficios que ha traído la inclusión de la Química Verde en el campo de la Ingeniería Química, existen algunos inconvenientes. Cierta porcentaje de las tecnologías desarrolladas reside en el

mundo académico, con sus excepciones ya aplicadas a la industria. A pesar de la existencia de múltiples procesos rediseñados siguiendo la ideología medioambiental, la industria se muestra reticente a enfrentar modificaciones principalmente en el hardware industrial y el nivel de inversión involucrado; las expectativas del sector empresarial e industrial recaen en lograr una combinación óptima de los factores de producción y de investigación con proyecciones económicas realistas. Incluso, existe la premisa de que la Química Verde con sus propuestas aún no está preparada para causar un verdadero cambio en todo el proceso.

En cambio, la aplicación de la Química Verde en el hardware industrial; se reporta la existencia de equipos asociados a reacciones químicas que permiten el uso de disolventes supercríticos o de alta presión, que logran una alta transferencia de masa y de energía. Así como equipos asociados con alta transferencia de energía de medios a reactivos, que han demostrado ser tanto una alternativa operativa para los nuevos procesos como optativa para los recientes campos de investigación. Si bien existen dudas sobre su desempeño y eficiencia en el proceso, algunos se han aventurado a realizar modificaciones y sumergirse en la nueva tecnología.^{5,4}

1.1.4. Historia de la Química Verde

La Química es la ciencia que estudia la transformación de los materiales, considerada como “La Ciencia Central” por unificar la interacción entre la Física y la Biología, al mostrar su interconexión y presencia en todo lo que pertenece a la naturaleza misma. Es de suma importancia identificar su omnipresencia en la vida diaria y su asociación a la cotidianidad, ya que gran parte de los avances de la sociedad en materia de bienestar; salud, comunidad, trabajo, avances tecnológicos, aspectos recreativos, se deben a la Química.^{8,9}

Hacia finales de los sesenta y principios de los setenta, una serie de desastres ambientales llevaron a la promulgación de regulaciones gubernamentales en materia ambiental. Ante esto los gobiernos buscaron alternativas para disminuir la liberación de emisiones contaminantes de aire, agua y suelo, los cuales estaban provocando un notable desequilibrio.¹⁰

En 1962 tras la publicación del libro “*Silent Spring*” o “*Primavera Silenciosa*” por Rachel Carson, se alertó a la sociedad sobre el indiscriminado uso de los plaguicidas y pesticidas, y su relación con la contaminación.

Más tarde, gracias a la iniciativa del presidente Richard Nixon en materia de sustentabilidad, en 1970 se funda la Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos de América (EPA).

Tras dos décadas, en 1990 bajo la administración del presidente George H.W Bush se aprobó la The Pollution Prevention Act, y se decreta como política nacional para reducir la contaminación en su punto de origen. Esta ley atrajo la atención del sector industrial, gubernamental y público a fin de minimizar la contaminación a partir de medios rentables en la producción, operación, y materias primas. Tres años después, la EPA implementa el Programa de Química Verde, el cual sirve como antecedente al diseño y procesamiento de productos químicos con un menor impacto ambiental; desde su concepción, este programa ha sido el punto de partida para aquellas actividades principales dentro de los Estados Unidos.³

Por su parte, Italia y el Reino Unido durante la primera mitad de los noventa lanzaron importantes iniciativas en el campo de la Química Verde; científicos en el Reino Unido establecieron planes de investigación y programas de Química Verde, De igual manera, en Italia el *Interuniversity Consortium, Chemistry for the Environment (INCA)* llevó a cabo investigaciones en este mismo campo. A final de la década, Japón entre algunos países de Asia, organizó la Red de Química Verde y

Sustentable *Green and Sustainable Chemistry Network* (GSCN), a fin de promover la investigación y desarrollo en materia ambiental.³

Por su parte, en 1998 Paul Anastas y John Warner publican el libro “*Green Chemistry: Theory and Practice*” o “*Química Verde: Teoría y Práctica*”. En este presentan Los doce Principios de la Química Verde, los cuales son una serie de fundamentos para el diseño de una química benigna.^{11,5}

Mientras tanto en México los esfuerzos designados para la gestión pública del medio ambiente aparecen hasta el primer año del sexenio del presidente Luis Echeverría, la Ley Federal para Prevenir y Controlar la Contaminación Ambiental, emitida en el Diario Oficial de la federación. Por cuestiones relacionadas a cambios políticos entre sexenio y sexenio, el poder ejecutivo y legislativo presentan la creación del Instituto Nacional de Ecología (INE), así como la Procuraduría Federal de Protección al Ambiente (PROFEPA) en 1992.¹² En 2012 el INE evoluciona a Instituto Nacional de Ecología y Cambio Climático (INECC), al entrar en vigor la Ley General de Cambio Climático; organismo público para la formulación, conducción y evaluación de políticas públicas en pro del medio ambiente y adaptación al cambio climático en el país.¹³ Mientras que las actividades enfocadas al desarrollo de la tecnología sustentable en instituciones públicas o privadas son patrocinadas por los programas del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT).

De manera semejante, dentro del contexto industrial se han puesto en marcha actividades para el desarrollo de la tecnología y optimización de procesos por medio del uso de sustancias químicas con bajo riesgo con el objetivo de reducir la generación de residuos nocivos, maximizar la productividad de los procesos y optimizar el uso de las materias primas implementadas.

Entre algunos de los esfuerzos realizados en el país destaca la formación del Centro Mexicano de Química Verde y Microescala (CMQVM) y la Mesa Redonda para la Prevención de la Contaminación en México (MRPCM).¹⁴ El Centro Mexicano de

Química Verde y Microescala de la Universidad Iberoamericana afiliado al *Green Chemistry Institute*, comenzó sus actividades durante el verano de 2003 en nuestro país dando cursos según la Química Verde. Dicho instituto ha contribuido a la capacitación de cientos de profesores alrededor del mundo, en la formación de docentes y alumnos en la República Mexicana, como escritor y editor de artículos y capítulos recibiendo múltiples reconocimientos y citas a lo largo de su existencia. En ámbito similares, aparece la Mesa Redonda para la Prevención de la Contaminación fomenta el desarrollo sustentable poniendo en práctica diversos objetivos, herramientas y beneficios entre diversos sectores como el industrial, de servicios, educativo y el gubernamental, a fin de alcanzar el tan anhelado Desarrollo Sustentable en México y sus posteriores relaciones con el mundo en la misma materia.^{15,14}

1.2. Principios de la Química Verde

Desarrollados por Paul T. Anastas y John C. Warner en 1998, los doce Principios de la Química Verde describen una concepción temprana de lo que convertiría a un producto químico, proceso o producto más sustentable.¹⁶ Este listado constituye el pilar de la Química Verde, proporcionando un marco de aprendizaje, diseño y mejora a la sociedad, economía y ambiente. Siendo: ^{16,17,18}

- I. **Prevenir la creación de residuos:** *Resulta más útil evitar o reducir la producción de desechos que tratarlos o limpiarlos tras su formación.*
- II. **Maximizar la economía atómica:** *Los métodos sintéticos deben maximizar la incorporación de cada material utilizado en el proceso.*
- III. **Realizar síntesis química menos peligrosa:** *Consiste en elaborar procesos que generen la mínima toxicidad e impacto ambiental.*
- IV. **Diseño de productos químicos más seguros:** *Los productos químicos se deben diseñar con una toxicidad mínima.*

- V. **Utilizar disolventes y condiciones seguras de reacción:** *Las sustancias auxiliares de los procesos químicos (disolventes, tampones, aditivos de separación, entre otros), han de ser inocuas y reducirlas al mínimo.*
- VI. **Diseñar para la eficiencia energética:** *Debe minimizarse los requerimientos energéticos para los procesos químicos, los cuales serán evaluados por su impacto medioambiental y económico, y reducirlos al máximo, intentando llevar a cabo los métodos de síntesis a temperatura y presión ambiente.*
- VII. **Utilizar materias primas renovables:** *Los materiales de partida utilizados deben proceder de fuentes renovables, en la medida en que sea económica y técnicamente factible.*
- VIII. **Evitar derivados químicos:** *La síntesis debe diseñarse con el uso mínimo de grupos protectores para evitar pasos extras y reducir los desechos.*
- IX. **Uso de catalizadores:** *Debe emplearse catalizadores lo más selectivos y reutilizables posibles.*
- X. **Diseñar productos fácilmente desagradables al final de su vida útil:** *Los productos químicos han de ser diseñados de tal manera que al culminar su función no persistan en el ambiente y puedan degradarse a derivados inertes o biodegradables.*
- XI. **Monitorear los procesos químicos en tiempo real para evitar la contaminación:** *Deben crearse sistemas de control y monitorización continuos para prevenir la producción de sustancias peligrosas durante los procesos*
- XII. **Prevenir accidentes:** *Diseñar los procesos químicos, utilizando métodos y sustancias que reduzcan los accidentes (emisiones, explosiones, incendios, entre otros), minimizar los daños cuando se produzca un accidente.*

1.3. Síntesis ideal y parámetros

Siguiendo las consideraciones anteriores, la química para sustentabilidad ha desarrollado una serie de parámetros cuantitativos para analizar y evaluar la eficiencia y el impacto ambiental de cualquier transformación química. Aunque se han realizado esfuerzos para estandarizar los parámetros desarrollados para un análisis riguroso, se presentan los siguientes: ^{19,20}

1.3.1. Factor E

Parámetro introducido por R. Sheldon en 1991 para analizar y evaluar el impacto ambiental aplicable al sector industrial. Este factor ambiental está ligado al tipo de industria: refinación de petróleo, productos químicos a granel, productos químicos de especialidad o productos farmacéuticos (véase Ec.1).

$$\text{Factor } E = \frac{\text{masa de los desechos generados}}{\text{masa del producto}} \quad (\text{Ec.1})$$

1.3.2. Economía atómica (EA):

La Economía Atómica alude a la relación del peso molecular del producto de una reacción respecto a la suma de los pesos moleculares de los reactivos involucrados (Ec.2).

$$\text{Economía Atómica} = \frac{\text{peso molecular del producto}}{\text{suma de los pesos moleculares de los reactivos}} * 100\% \quad (\text{Ec.2})$$

Este parámetro permite adaptar la secuencia de reacción de un proceso de forma que las transformaciones con baja EA se minimicen, evitando así la generación de residuos. Su cálculo justifica la presencia de los reactivos en el producto final.

Ahora bien, se describe el cálculo específico de EA para dos tipos de reacciones:

1. Reacción genérica $A + B \rightarrow C$

$$EA = \frac{\text{peso molecular } C}{\sum \text{peso molecular de los reactivos}} * 100\% \quad (\text{Ec.3})$$

2. Reacción Lineal

Considerando un proceso descrito como Ec. 4 :



$$EA = \frac{\text{peso molecular } G}{\sum \text{peso molecular } A,B,C,D,F} * 100\% \quad (\text{Ec.5})$$

teniendo a C y E como compuestos intermedios.

Cabe resaltar que su valor es dependiente de la naturaleza de la reacción, y dentro de este no se consideran las cantidades de disolventes, excesos, catalizadores o sales inorgánicas involucradas, ni el rendimiento de la reacción.

1.4. Reacciones libres de disolventes

La industria química está repleta de procesos unitarios que involucran múltiples pasos que requieren reactivos adicionales, solventes y catalizadores, que tienden a generar un sinnúmero de desechos y subproductos que terminan provocando mayores problemas ambientales que exigen soluciones inmediatas.²¹

Por años, la industria ha utilizado cantidades de disolventes orgánicos por sus múltiples beneficios y su amplio campo de aplicación, sin embargo, han descuidado los aspectos de recuperación y eliminación; los disolventes orgánicos son difíciles de recuperar, sus mayores pérdidas son atribuidas a la volatilidad que los caracteriza. Éstos provocan la generación de ozono troposférico como resultado de su interacción en la atmósfera con óxido de nitrógeno, enfermedades profesionales por altas concentraciones en el sistema respiratorio, así como accidentes e incidentes en las áreas de trabajo.²²

Durante mucho tiempo existió la premisa que ningún tipo de reacción era posible sin el uso de algún disolvente, la investigación ha demostrado lo contrario. Diversas reacciones pueden llevarse a cabo en medio seco, solo si se enfoca en el tratamiento de los reactivos para facilitar su interacción, es decir, si los reactivos son líquidos o son homogéneos, la reacción podría llevarse a cabo sin problema; si se encuentran en estado sólido, con la aplicación de calor, ultrasonido o pulverización, la reacción puede ocurrir. Algunas de las reacciones reportadas en la literatura mencionan la reactividad tras la acción de molienda por mortero y pistilo a nivel laboratorio, o procesos de reducción de tamaño a macroescala.²²

En la industria se emplean solventes como el benceno, tolueno, cloruro de metileno, entre otros, que se caracterizan por sus efectos nocivos a la salud y al ambiente, es por ello, que se han buscado alternativas para reducir el riesgo que se produce por su manipulación. Algunos de los disolventes alternativos que han aparecido son agua, líquidos iónicos, sistemas bifásicos según compuestos fluorados, fluidos supercríticos (CO₂), disolventes biodegradables, y bio-solventes.^{20,21}

Las reacciones químicas en medios acuosos son relativamente más accesibles y seguras, ya que estas reducen la generación de residuos y el proceso de eliminación de dicho disolvente puede ser fácilmente realizado por métodos convencionales (evaporación).

En cambio, los líquidos iónicos son sales capaces de disolver diversas sustancias orgánicas e inorgánicas, relativamente estables hasta 673K y operan a presiones de vapor muy bajas. Sus propiedades fisicoquímicas varían según el catión o anión de la sal; siendo cationes orgánicos grandes como anillos imidazolio y piridino, con cadenas *N*, *N'*-alquilo; aniones como cloruro (Cl⁻), nitrato (NO₃⁻), bromuro (Br⁻), hexafluorofosfato (PF₆⁻) y tetrafluoroborato (BF₄⁻), por mencionar algunos. Sus propiedades como densidad, viscosidad, solubilidad, miscibilidad, estabilidad térmica, no volatilidad, los convierten en disolventes orgánicos versátiles y

excelentes sustitutos. También, la manipulación e incorporación de estos no requieren aparatos o metodologías complejas, siendo de fácil reciclaje al final de su vida útil.^{20,22}

Dentro de la versatilidad de los fluidos supercríticos el más conocido es el dióxido de carbono (CO₂), caracterizado por su baja toxicidad, no inflamabilidad, es relativamente inerte, abundante y barato. Si se utiliza como fluido supercrítico este debe ser utilizado a su temperatura crítica (304K). Ese disolvente exhibe baja solubilidad ante ciertas sustancias, lo que permite ser utilizado en procesos de separación, así como en la preparación de soluciones que involucren reactivos para facilitar la reacción y la producción de partículas uniformes y con mayor selectividad.²²

En cambio, los sistemas bifásicos en compuestos fluorados se componen de dos fases: una que corresponde a una fase fluorada que contiene reactivos o catalizadores fluorados y una segunda que contiene el producto y puede ser cualquier solvente orgánico o inorgánico con una solubilidad limitada ante la primera fase. Estos sistemas son capaces de ser reciclados tras un proceso de secado, y separación de la fase de productos.^{20,22}

Todos los disolventes alternativos presentan un panorama novedoso y con un amplio campo de posibilidades a explorar, pero las condiciones actuales no permiten dejar lugar a una mayor generación de desechos ni pérdidas económicas, con este propósito, siguiendo los principios de la Química Verde ante el desarrollo de una síntesis, se alude a la metodología "Solvent-Free": sintetizar productos en ausencia de algún disolvente, considerando los avances hechos por la comunidad científica. Los resultados obtenidos presentan un avance en la minimización de subproductos, reducción de recursos y optimización del tiempo de reacción.^{21,22}

En los últimos años, múltiples reacciones orgánicas han sido revisadas, corregidas y modificadas a fin de implementar la metodología “Solvent-Free” y los principios de la Química Verde, como opción ante bajos rendimientos, baja Economía Atómica, sustitución de materias primas y disolventes contaminantes, aspectos de selectividad, concentraciones inestables, entre otros. Muchas de las reacciones intervenidas presentan metodologías novedosas, económicas y aplicables. La lista de reacciones es amplia y abarca múltiples áreas de síntesis orgánica, aquí presentamos sólo algunas que presiden de disolventes pero aprovechan al máximo otras técnicas.^{21,2,22}

1.5. Ejemplos de reacciones libres de disolventes

- Síntesis de metacrilato de metilo

El metacrilato de metilo es un monómero utilizado en grandes cantidades para la manufactura de poli(metacrilato de metilo) (PMMA). La síntesis convencional de metacrilato de metilo implica acetona, ácido cianhídrico (HCN), metanol (CH₃OH) y ácido sulfúrico (H₂SO₄), tal como se muestra en la Figura 2.

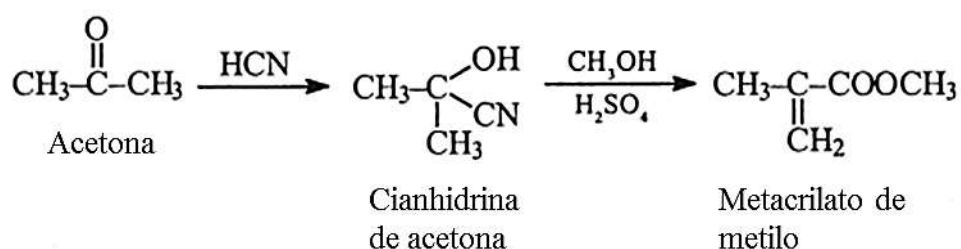


Figura 2. Síntesis de metacrilato de metilo.

Ante esto, la corporación Shell desarrolló una síntesis práctica de metacrilato de metilo (Figura 3), la cual emplea un catalizador de paladio que aumenta la economía atómica de la reacción a un 100%, comparada con la síntesis convencional que

entrega un 47%, de igual manera, evita el uso de compuestos tóxicos como el HCN, y H₂SO₄, tomando a otros compuestos orgánicos no agresivos como materia prima.

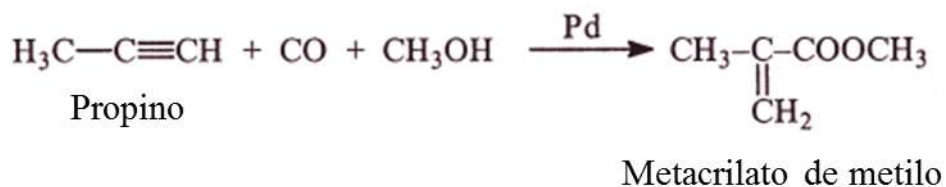


Figura 3. Nueva síntesis de metacrilato de metilo

- Síntesis de ibuprofeno

El ibuprofeno es un desinflamatorio altamente utilizado por la población. La síntesis tradicional de este medicamento fue desarrollado por Boots Company of England en 1960 (Figura 4), resulta en una pérdida de más del 60% de reactivos en la formación de subproductos no deseados, generando sólo 40% de economía atómica.

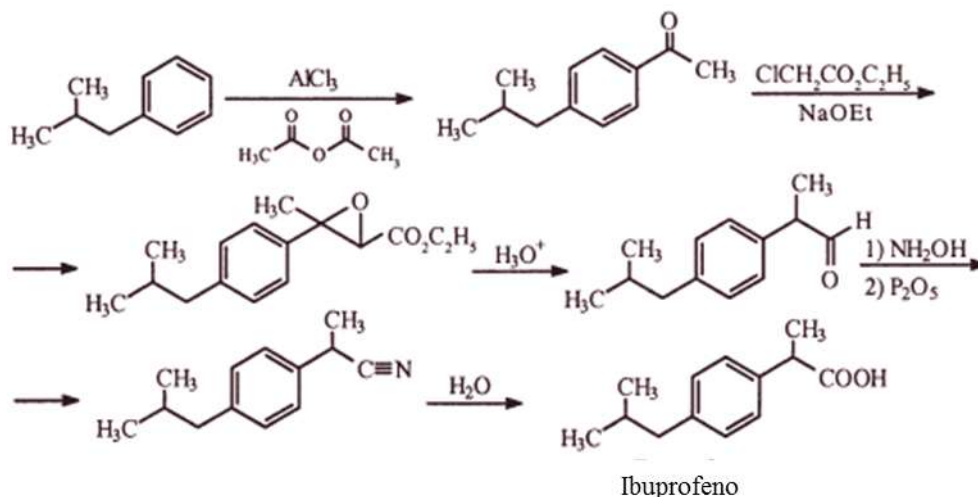


Figura 4. Síntesis del ibuprofeno

Dos décadas después la compañía BHC generó una nueva síntesis verde del ibuprofeno (Figura 5), resultando en un proceso de tres pasos. Esta nueva metodología mostró al menos 77% de economía atómica.

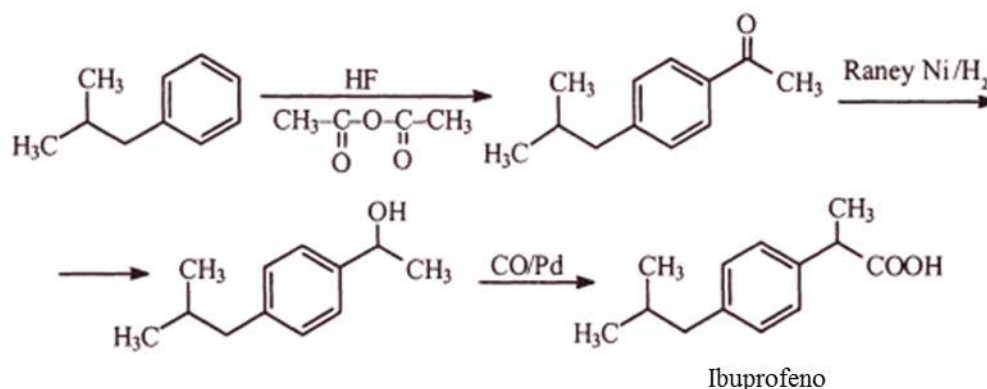


Figura 5. Síntesis verde de ibuprofeno

- Síntesis de ácido cinámico

La síntesis de ácido cinámico por benzaldehído y ácido malónico con acetato de amonio como catalizador bajo la irradiación de microondas (Figura 6), se realiza vertiendo los reactivos en un medio de agua helada, filtrando el producto y secándolo para obtener un rendimiento del 98%.

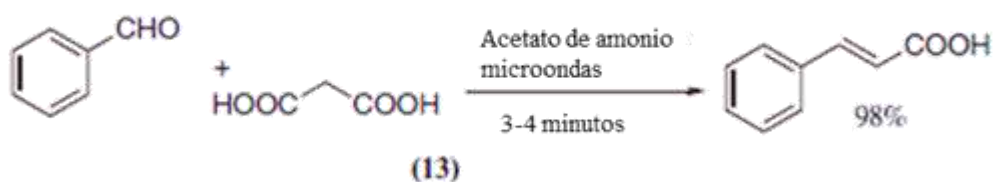


Figura 6. Síntesis de ácido cinámico

1.6. Generalidades sobre los Azometinos

Los azometinos, iminas, anilos, o bajo el termino más común Bases de Schiff son compuestos orgánicos producto de la condensación entre una alquilamina o arilamina, y un aldehído o cetona. Las iminas producidas por un aldehído y una amina primaria se conocen como aldíminas, las de la acetona son cetíminas. Los azometinos o bases de Schiff fueron reportadas por primera vez en 1864 por Hugo Schiff, y se caracterizan por una estructura general del tipo $R'R''C=NR$. Donde los sustituyentes R , R' , R'' están limitados a ser grupo arilo, alquilo o hidrógeno. El término azometino se limita aquellas iminas cuyos sustituyentes sean: R' y R'' como grupo arilo, alquilo o hidrógeno, y R como grupo alquilo o arilo. Aunque esto puede variar en la práctica.^{23,24}

La nomenclatura de estos compuestos es susceptible a cambios, sin embargo, en la práctica suelen nombrarse de forma similar a las aminas. Siguiendo el sistema convencional se le asigna la terminación *-imina* al nombre del grupo alquilo o arilo que lleva el nitrógeno, agregando el prefijo *N-* como localizador para denotar los sustituyentes en el nitrógeno del grupo imino ($C=N$).²⁴

Los azometinos presentan tautomería imina-enamina; una forma de isomería entre dos compuestos. La tautomería imina-enamina ocurre debido a la posibilidad de protonar el carbono adyacente o desprotonar el nitrógeno del grupo imino. La siguiente forma de tautomería imina-enamina es posible, véase Figura 7.²³

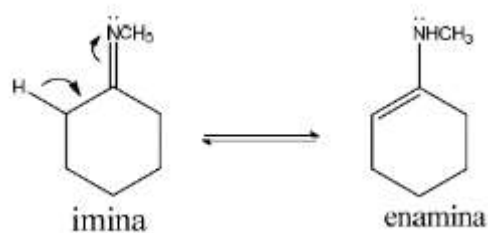


Figura 7. Ejemplo de Tautomería imina-enamina.

Dado que los azometinos presentan un doble enlace, se sugiere la posibilidad de isomería geométrica (Z/E). Para el caso azometinos sencillos, existen dos mecanismos para la isomerización Z/E encontrados en la literatura: Protonación-Rotación, Ataque nucleofílico.²⁵

- **Protonación-Rotación.** Aparece como la vía más sencilla para la isomerización E/Z catalizada por un ácido (Figura 8). Esta involucra la rotación sobre el enlace carbono-nitrógeno estabilizado y desprotonado para formar el isómero.

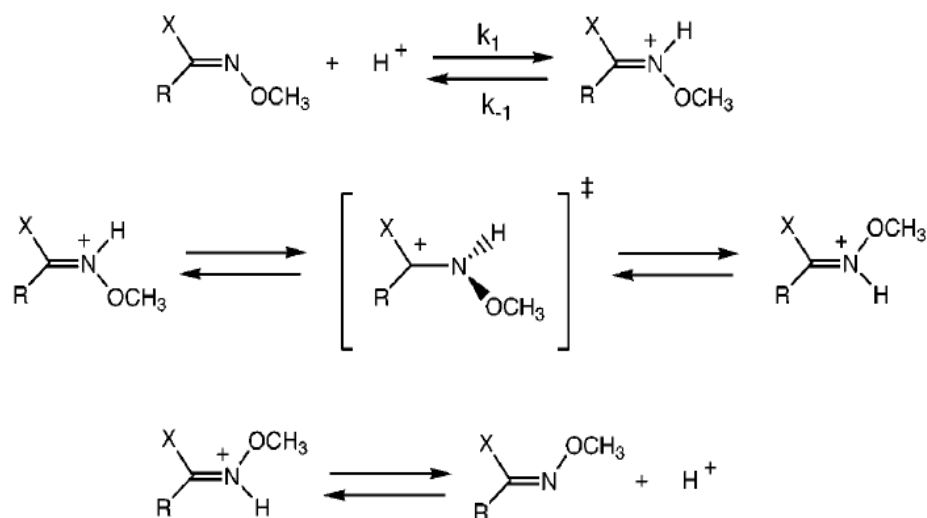


Figura 8. Protonación-Rotación

- **Ataque nucleofílico.** En este mecanismo el azometino se somete a un ataque nucleofílico (Nuc^-) formando un intermediario tetraédrico (**A**). El intermediario rota alrededor del enlace simple carbono-nitrógeno para formar un confórmero, seguido de una deprotonación en el átomo de nitrógeno para formar el isómero correspondiente (**B**) (Figura 9).

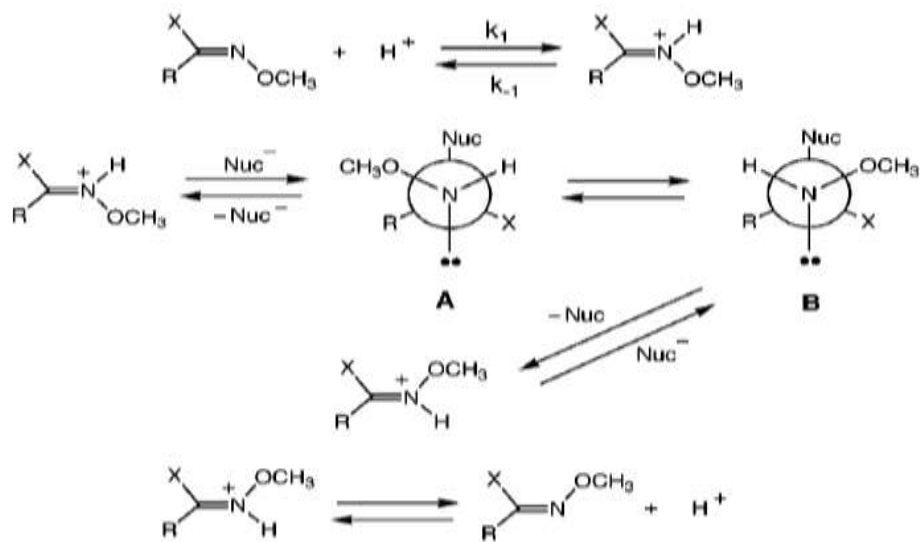


Figura 9. Ataque nucleofílico.

Dentro de este mismo contexto, si el azometino a estudiar presenta quiralidad se debe a la presencia de reactivos ópticamente activos en la reacción principal. Considerando el principio general que establece que:²⁴

“no pueden formarse productos ópticamente activos a partir de materias primas ópticamente inactivas, a menos que esté presente un reactivo o catalizador ópticamente activo.”

Ante esto se descarta al aldehído o cetona, y se resalta la posibilidad de quiralidad en la amina primaria. Si esto ocurre, la posibilidad de generar enantiómeros, presencia de actividad óptica (*polarimetría*), e interacción con el espectro

electromagnético a frecuencias características permitirá un correcto análisis por métodos instrumentales de determinación de estructura, con resultados altamente probables. Por medio de los datos sobre absorciones y desplazamientos químicos reportados en la literatura correspondientes a compuestos de esta naturaleza es posible su caracterización y posterior aplicación en las múltiples ramas de la investigación en química orgánica y biología.

El interés hacia las Bases de Schiff o azometinos se enfoca en aprovechar la habilidad de estas en la formación de compuestos con propiedades y estructuras inusuales, debido a la presencia de un par de electrones no compartidos en el átomo de nitrógeno en cercanía de un enlace con hibridación sp^2 del grupo azometino (imino), adicionándole la presencia de quiralidad en alguno de los carbonos de la molécula, le concede la importancia química y biológica de ser destinados a proyectos de investigación dentro de biomedicina, química supramolecular, catálisis y ciencias de los materiales, entre otros.

En las más recientes publicaciones se resalta la habilidad ligante de los azometinos con metales de transición, sus complejos presentan aplicaciones anticancerígenas y herbicidas. De la misma forma, se han reportado propiedades biológicas potenciales, tales como actividad antitumoral, antimicrobiana, antimicótica, anti-VIH y anticonvulsiva, entre otras propiedades farmacológicas. Además, es importante resaltar su uso efectivo como inhibidores de corrosión, en su aplicación como portadores de cationes en sensores potenciométricos mostrando excelente selectividad, sensibilidad y estabilidad ante ciertos iones de metales de transición.²⁶

1.7. Síntesis tradicional de Azometinos

La síntesis por el método tradicional de un azometino consiste en una reacción nucleofílica al grupo carbonilo de dos pasos. La Figura 10 muestra la síntesis de forma general:

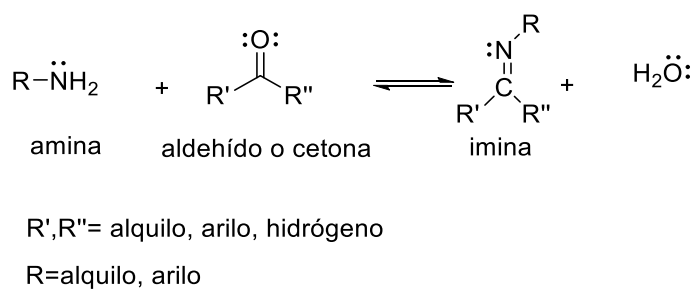


Figura 10. Síntesis general de azometinos

El proceso consta de dos etapas: ²⁴

“la primera considera la adición nucleofílica de la amina al grupo carbonilo para formar un hemiaminal. La segunda es la deshidratación para obtener una imina como producto”.

La amina funciona como nucleófilo, al tener este átomo de nitrógeno tiene un par de electrones sin compartir. El aldehído o cetona se considera como sustrato. El átomo de carbono por su geometría y polaridad tiende a presentar carácter de carbocatión y es electrofílico, lo que lo lleva a sufrir reacciones de adición nucleofílica.²⁷

La reacción general en medio ácido-base (Figuras 10.1-10.4):

- I. El ataque nucleofílico al aldehído por la amina origina un intermediario tetraédrico polar.

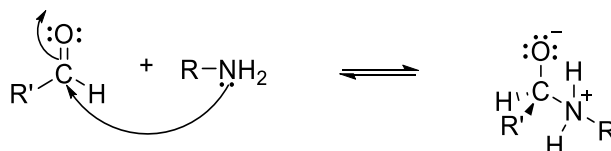


Figura 10.1 Ataque nucleofílico.

- II. Reacción ácido-base. Transferencia de protón de la base conjugada del compuesto carbonílico a un ácido involucrado, y adición de un protón al mismo. Este intercambio propicia la formación del intermediario **carbinolamina o hemiaminal**.

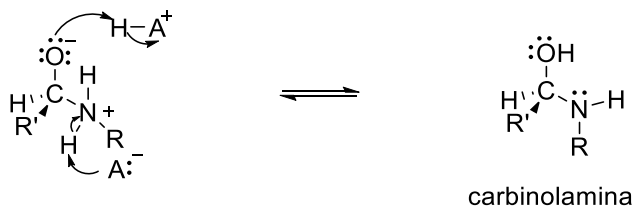


Figura 10.2. Formación de la carbinolamina

- III. La transferencia de un protón de un ácido involucrado del intermediario permite la eliminación de agua. El par de electrones libres en el nitrógeno forma un doble enlace con el carbono.

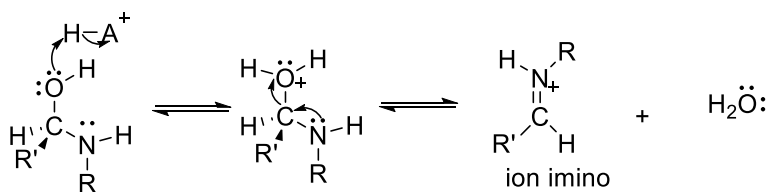


Figura 10.3 Formación doble enlace carbono nitrógeno.

IV. El átomo de nitrógeno es desprotonado por una base, generándose así genera el azometino deseado.

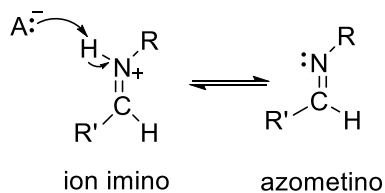


Figura 10.4 Formación del azometino

Una vez obtenido el producto en estado sólido o líquido es necesario eliminar residuos de agua y/o solventes. Si el producto es sólido, es conveniente cristalizar y purificar con algún disolvente compatible, para lograr un análisis óptimo mediante técnicas ópticas y de absorción o equipos complementarios.

La metodología implementada se basa en la condensación de los productos bajo una variedad de solventes, como etanol, n-hexano/bencina (2:1) y benceno; siendo el etanol, el disolvente más eficiente en la formación de los productos en un rendimiento de 47-73%. La reacción se llevó a cabo a reflujo por un periodo de cinco horas, hasta obtener un producto de color característico.²⁸

Por su parte Varma, Dahiya, & Kumar (1997), bajo los protocolos medioambientalmente benignos de síntesis de compuestos orgánicos por irradiación de microondas en condiciones libres de disolventes, reportan un procedimiento sintético catalizado por arcilla Montmorillonite k10, para la preparación de iminas y enaminas (Figura 12).

Se reportan seis iminas, cuya síntesis general es soportada por dicho catalizador e irradiada por microondas a máxima potencia por un periodo de tres minutos. Tras la eliminación de disolventes usados en un análisis por cromatografía en capa fina, los productos alcanzan un rendimiento del 97-98%.²⁹

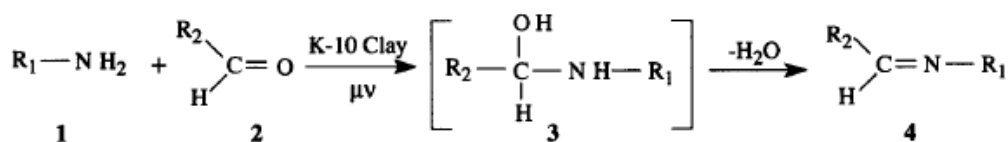


Figura 12. Mecanismo de reacción reportado por Varma, Dahiya, & Kumar

En 2005 el C. L. Baid Metha College of Pharmacy logró sintetizar una nueva serie de bases de Schiff partiendo de la reacción de 4-(4-nitrofenil)-morfolina y 4-cloronitrobenceno (Figura 13), Las bases de Schiff fueron sintetizadas por condensación ante condiciones ácido-base, en unidades equimolares (0.01 mol), bajo reflujo de etanol y ácido acético. La reacción a reflujo permaneció activa durante 4 horas, siendo sometida a eliminación de disolventes residuales bajo presión. De los múltiples productos sintetizados, el rendimiento obtenido figura entre 59-86%.³⁰

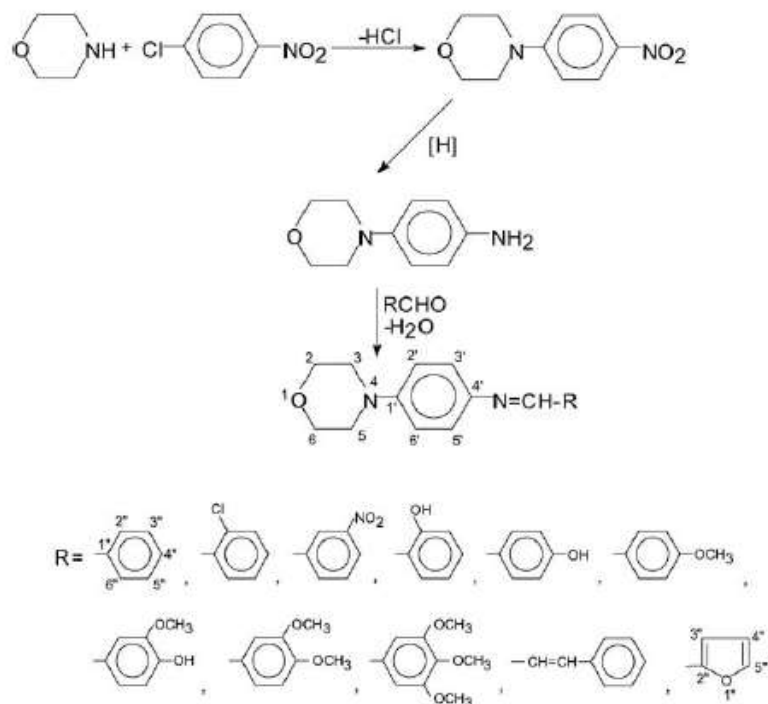


Figura 13. Síntesis de bases de Schiff de 4-(4-aminofenil)-morfolina

Mientras tanto, Guzen et al. (2007) refieren la síntesis de numerosos compuestos orgánicos bajo una metodología de síntesis auxiliada por la irradiación de ultrasonido “))) Promoter” (véase Figura 14). Es bien conocido el efecto acelerador de la irradiación con ultrasonido en múltiples reacciones orgánicas; comparando los métodos tradicionales, esta técnica es más conveniente en lo que se refiere a la Química Verde, ya que es considerada como auxiliar en términos de conservación de energía y minimización de residuos. Dentro de la amplia investigación realizada, se sintetizaron iminas partiendo de diversos aldehídos y *p*-ansidina, en etanol, acetato de etilo, diclorometano y THF; bajo ultrasonido, y utilizando diversos catalizadores de bajo impacto ambiental. La síntesis de iminas en esta investigación arroja la simplicidad de la metodología, rendimientos satisfactorios (85->99%) y tiempos cortos de reacción (10 min).³¹

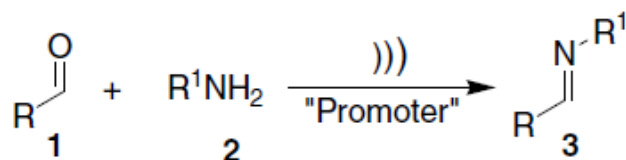


Figura 14. Metodología general de síntesis por Guzen et al.

Así mismo, con el objetivo de generar una alternativa de síntesis de bis-iminas evitando las metodologías convencionales, S. Das et al. (2012) como parte su programa de investigación y práctica enfocado a la Química Verde; desarrolló un método de síntesis simple, buscando condiciones de reacción leves, realizado en tiempo mínimo, bajo microondas y sin disolvente, aunque en la práctica implementó un catalizador sustentable.

En esta investigación se estudiaron los efectos del ácido *p*-toluensulfónico al 5% mol como catalizador, bajo condiciones de irradiación de microondas ante la presencia de disolvente y medio seco para observar el rendimiento de los productos de reacción entre: etilendiamina (EDA) y *p*-clorobenzaldehído, *p*-fenilendiamina (*p*-PDA) y *p*-clorobenzaldehído, tereftaldehído y *p*-cloroanilina; escogidas como reacciones de prueba (Figura 15). Dichas reacciones se realizaron ante la presencia de etanol, metanol, etanoato de etilo, como disolventes para posteriores procesos de purificación. Los resultados obtenidos fueron favorables, con rendimientos de 61-99%, 69-99%, y 71-92% respectivamente a cada reacción, mientras que los tiempos de reacción en general correspondieron a 10 min.³²

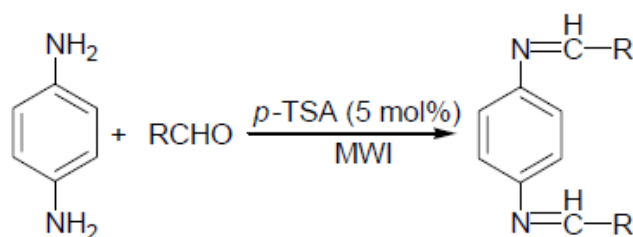
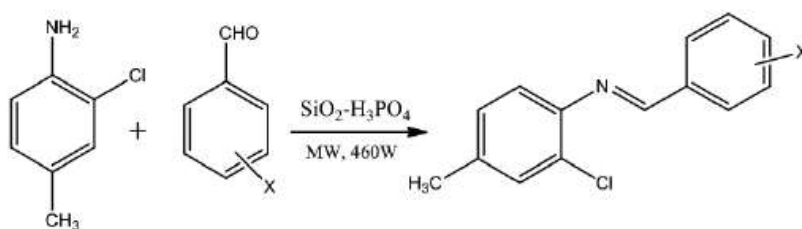


Figura 15. Síntesis de bis-iminas por *p*-fenilendiamina (*p*-PDA) y derivados de aldehídos

Debido a la falta de información en la literatura sobre la síntesis de iminas utilizando $\text{SiO}_2\text{-H}_3\text{PO}_4$ como catalizador bajo asistencia de microondas, Sakthinathan et al. (2018) sintetizaron una serie de iminas por acoplamiento oxidativo involucrando benzaldehídos sustituidos mediante irradiación de microondas en presencia de dicho catalizador en condiciones "Solvent-Free", incluyendo su respectivo análisis espectral y estudios sobre la probable actividad biológica de estas. La síntesis consideró cantidades equimolares de 2-cloro-4-metil-anilina y benzaldehídos sustituidos, con una cantidad de 0.5g de $\text{SiO}_2\text{-H}_3\text{PO}_4$, sujeta a irradiación de microondas por 6-12 minutos, véase Figura 16. Los productos obtenidos experimentaron un proceso de enfriamiento a temperatura ambiente. Los disolventes utilizados para su cristalización y purificación fueron reciclados para usos posteriores.³³



X= H, 4-Br, 2-Cl, 3-Cl, 4-Cl, 2-F, 4-Me, 2-OMe, 4-OMe, 4-NO₂

Figura 16. Síntesis de iminas a partir de aminas arílicas y aldehídos en la presencia de $\text{SiO}_2\text{-H}_3\text{PO}_4$ como catalizador y efecto por microondas.

1.9. Metodología de Síntesis Verde de Azometinos.

Motivado por los principios de la Química Verde, se plantea una alternativa de síntesis de azometinos en medio seco; sin la presencia de ácidos o bases, solventes u operaciones exhaustivas de purificación. Cabe resaltar que la presente metodología sigue en parte la síntesis general reportada en la literatura (Figuras 17.1-17.4).

- I. El ataque nucleofílico al aldehído por la amina origina un intermediario tetraédrico polar.

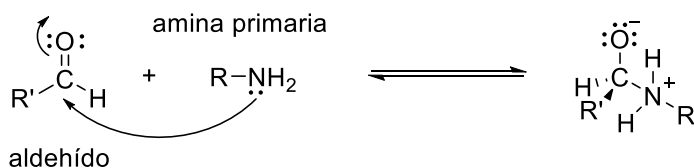


Figura 17.1. Ataque nucleofílico.

- II. Reacción tipo ácido base. Sustracción de un protón del átomo de nitrógeno por el oxígeno, produciendo el intermediario **carbinolamina o hemiaminal**.

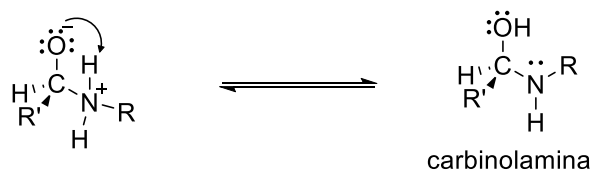


Figura 17.2. Formación de intermediario.

- III. La etapa de deshidratación comienza con la protonación del hemiaminal; el oxígeno abstrae nuevamente un protón del grupo amino.

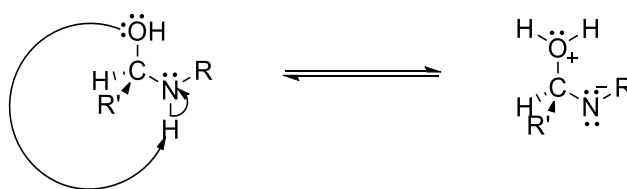


Figura 17.3. Deshidratación y estabilización.

- IV. La eliminación de la molécula de agua permite la formación del doble enlace carbono nitrógeno, generando el azometino deseado.

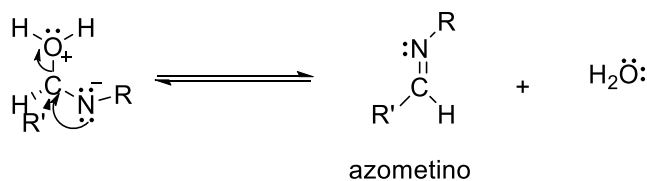


Figura 17.4. Formación del azometino.

1.10. Estereoquímica

La estereoquímica estudia la estructura tridimensional de los compuestos orgánicos, siendo indispensable para la química orgánica al explicar las distintas propiedades físicas y químicas de las moléculas por medio de su distribución espacial.³⁴

1.10.1. Quiralidad

La definición de quiralidad fue acuñada por el físico irlandés William Thomson (Lord Kelvin) a finales del siglo XIX, esta designa objetos que no son superponibles con relación a su imagen especular. Más tarde, Cahn, Ingold y Prelog propusieron el uso de los términos “quiral” y “quiralidad” siguiendo la definición establecida,

basada en la palabra griega *chier* que significa “mano”, “quiralidad” corresponde a “sentido de las manos”. Una molécula se considera quiral cuando su imagen especular y la molécula original no son superponibles.^{34,35} Esto es, si su imagen especular y la molécula original se pudiesen colocar una encima de la otra, y la posición tridimensional de cada átomo es diferente en posición entre ellas, se considera quiralidad.

Uno de los aspectos que conceden quiralidad es la presencia de un átomo de carbono enlazado a cuatro grupos diferentes; este átomo se conoce como carbono quiral o carbono asimétrico, y se denota con un asterisco (*) en el carbono correspondiente de la molécula de interés.³⁴

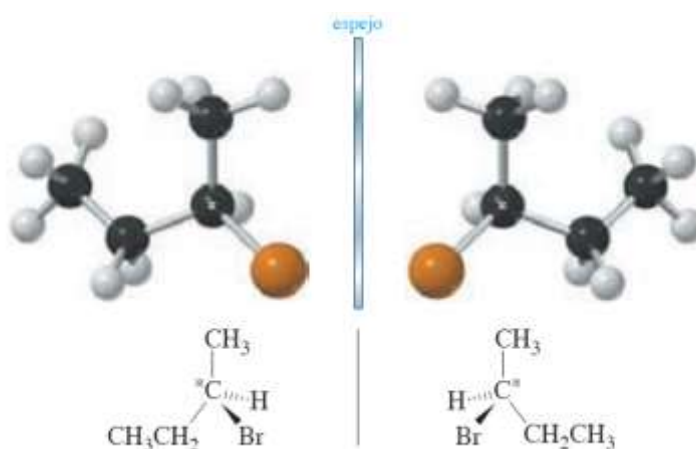


Figura 18. Ejemplo de la molécula de 2-bromobutano y su imagen especular

El 2-bromobutano mostrado en la Figura 18 es quiral debido a la presencia de un átomo de un carbono quiral (*). También es un ejemplo de enantiómeros; sus imágenes especulares no son superponibles.

1.10.2. Actividad óptica

La polarimetría se utiliza para diferenciar a los enantiómeros, de acuerdo con su actividad óptica. La actividad óptica se define como:²⁴

“la capacidad de una sustancia quiral para rotar el plano en el que vibra la luz polarizada en un plano, y se mide por medio de un instrumento llamado polarímetro”.

La rotación del plano ocurre gracias a la interacción de las formas enantioméricas con la luz polarizada, provocando desviaciones exactamente iguales, pero en direcciones opuestas.³⁵

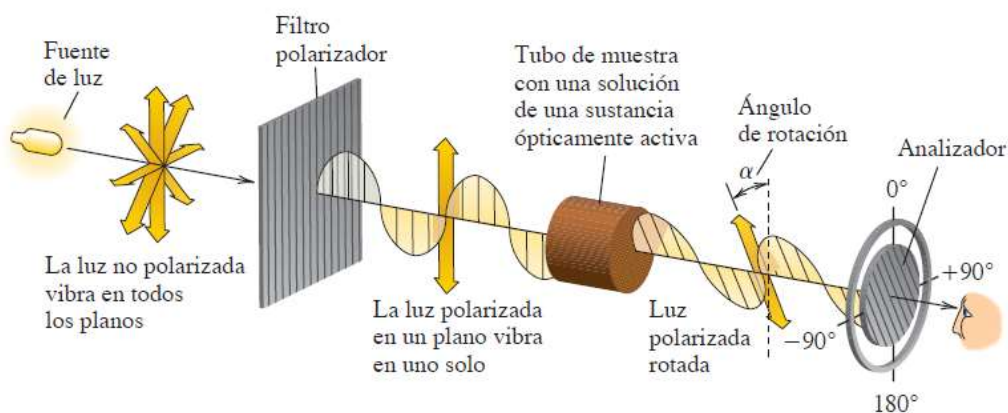


Figura 19. Elementos de un polarímetro

Un polarímetro (Figura 19) consta de una celda con una muestra ópticamente activa, un sistema polarizador, y un analizador. Es común utilizar lámparas de sodio como fuente de luz, ya que estas presentan una longitud de onda de 589 nm (*línea D*). La luz emitida se hace pasar por un filtro polarizador de tal forma que sólo tenga una longitud de onda. La luz polarizada pasa a través de la celda, la muestra problema puede encontrarse en estado líquido o como solución en un disolvente adecuado

(agua, etanol o cloroformo). Tras cruzar la celda, la luz polarizada se encuentra con otro filtro, éste funciona como analizador. Si el polarímetro es manual, el operario funcionará como detector, al leer en un transportador el giro observado. En el caso de polarímetros automáticos la respuesta aparecerá digitalmente. La muestra analizada será ópticamente activa, siempre y cuando contenga una sustancia quiral y un par enantiomérico, de este último un enantiómero debe estar en exceso. ^{34,35,24}

Si el sentido de la rotación del plano de luz polarizada resultante sigue el movimiento establecido del reloj, el resultado es *dextrógiro*. Por el contrario, si la rotación se da en el sentido contrario del reloj, este es *levógiro*. En ocasiones estos términos se abrevian mediante *d* (*deiox*) o *l* (*laevus*) según la terminología latina. El sentido también puede denotarse por (+) o (-), respectivamente.

Para poder definir la rotación óptica específica $[\alpha]$ de un compuesto o sustancia es necesario considerar el valor la rotación óptica observada α , los efectos de la longitud de la celda y la concentración de la muestra. La rotación específica se calcula a partir de la siguiente expresión: ^{34,35}

$$[\alpha]_{\lambda}^T = \frac{\alpha (\text{observada})}{c \cdot l} \quad (\text{Ec. 6})$$

donde

α (*observada*) = rotación observada

c = concentración (g/mL)

l = longitud de la celda muestra en decímetros (dm)

T = temperatura en °C (25°C)

λ = longitud de onda utilizada (línea D del sodio, 589 nm)

1.11. Técnicas de análisis

Los científicos a lo largo del tiempo han utilizado la variedad de técnicas y equipos de análisis existentes para determinar la estructura de un compuesto o molécula a fin de evidenciar sus propiedades y desarrollar el abanico de aplicaciones posibles.

Las múltiples técnicas de análisis engloban el uso de métodos electroquímicos, métodos de separación, instrumentos ópticos, muestreos cualitativos y cuantitativos, y métodos instrumentales. Éstos últimos se basan en la absorción y emisión de energía por una molécula, considerando como respuesta su interacción ante ella. Gran número de moléculas presentan cierta selectividad respecto a las frecuencias que absorben, por ello, los efectos de emisión y detección de radiación en las diferentes técnicas dependen de dos variables: longitud de onda y cantidad de radiación.²⁴

A continuación, se presentan las técnicas espectroscópicas principales para la caracterización de los compuestos orgánicos a estudiar.

1.11.1. Espectroscopia Infrarroja (IR)

La espectroscopia infrarroja FT-IR es una técnica instrumental que se utiliza para identificar la presencia de grupos funcionales claves en compuestos orgánicos e inorgánicos puros, con la excepción de especies homonucleares (O₂, N₂, Cl₂). El principio de esta técnica se fundamenta en lo siguiente:

“Para absorber radiación infrarroja, una molécula debe sufrir un cambio neto en el momento dipolar cuando vibra o gira”.

La región infrarroja del espectro electromagnético cae entre 12 800 y 10 cm⁻¹, o su equivalente en longitud de onda de 0.78 a 1000 μm. Dividiéndose en tres principales regiones: cercana, media, lejana, cuyos valores corresponden a 0.78-2.5 μm, 2.5-

50 μm , 50-1000 μm ; o 12800-4000 cm^{-1} , 4000-200 cm^{-1} , 200-10 cm^{-1} , respectivamente.

Los átomos de una molécula vibran continuamente, y cuentan con modos normales de vibración. Las frecuencias resultantes son dependientes de las masas de los átomos, así como de la rigidez propia del enlace. Existen dos tipos de vibraciones moleculares: de estiramiento y de flexión. Una vibración de estiramiento ocurre dentro del plano de enlace, una vibración por flexión ocurre por un cambio angular entre dos enlaces, y se subdivide en: *tijereteo*, *balanceo*, *aleteo* y *torsión*. Ambos tipos se pueden observar en la siguiente imagen (Figura 20).³⁶

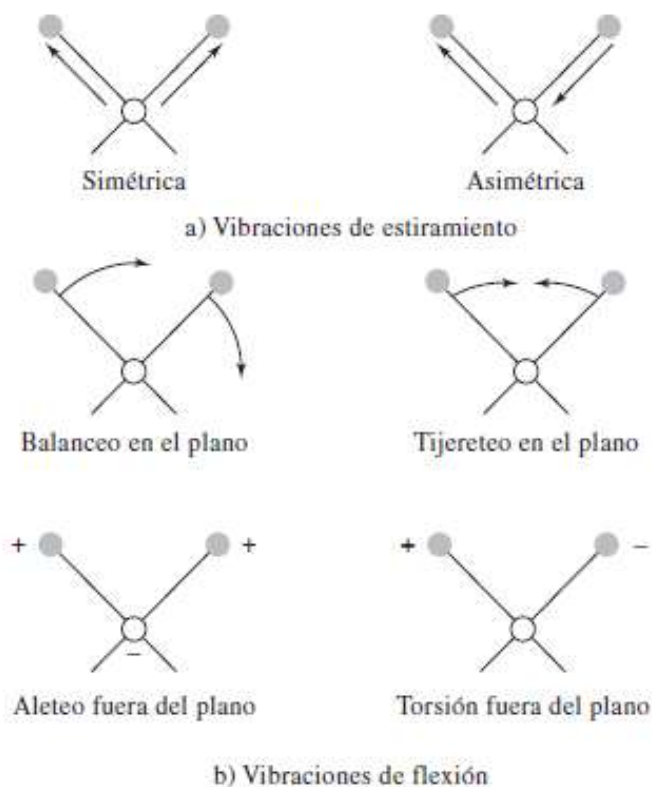


Figura 20. Tipos de vibraciones

Un espectro de infrarrojo muestra la energía absorbida por una molécula como función de la frecuencia o de la longitud de onda (en μm o cm^{-1}). Por medio de su

forma, posición e intensidad, las bandas de absorción que componen el espectro proveen información relacionada a la función de la molécula y el ambiente químico que lo rodea, indican tipo de vibración, y la cantidad presente del enlace. Además, el espectro de infrarrojo es una herramienta útil en la caracterización de moléculas o compuestos, ya que entrega al usuario una región considerada como *huella digital*. Esta región se encuentra entre 600 a 1400 cm^{-1} , y es considerada como propia de la molécula analizada.^{36,34} La Figura 21 presenta las diferentes frecuencias de estiramientos IR según algunos grupos funcionales.

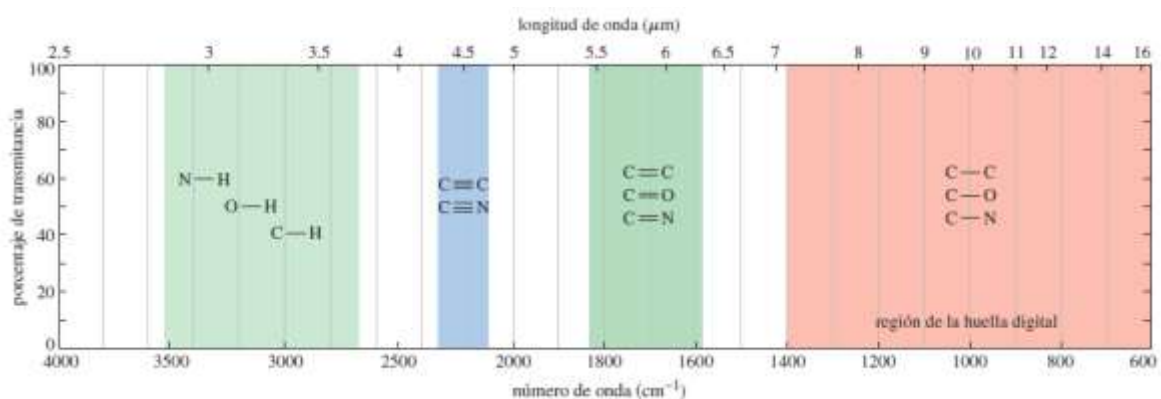


Figura 21. Frecuencias de estiramiento para grupos funcionales

Así pues, un espectrómetro de infrarrojo es el instrumento utilizado para medir el efecto de absorción de la radiación infrarroja en la muestra y generar un espectro. En la actualidad, el espectrómetro de infrarrojo de transformada de Fourier (FT-IR) (Figura 22) es el más utilizado por su rapidez, alta resolución, sensibilidad, precisión y exactitud en aspectos de operación y entrega de datos. Los espectrómetros actuales están conectados a un ordenador, el cual registra y muestra los datos obtenidos por el instrumento. Múltiples accesorios son utilizados según el tipo de muestra: sólida, líquida, gas; por cantidad de muestra a analizar: macro, semi micro, micro; concentración del analito o complejidad de la matriz.³⁶



Figura 22. Espectrómetro IR de transformada de Fourier.

1.11.2. Espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN)

La espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN) mide la absorción de la radiación de radiofrecuencia que experimentan los núcleos de una molécula ante un campo magnético externo. Esto puede darse en los átomos que presentan un número impar en sus partículas subatómicas (neutrones o protones), comúnmente los isótopos de ciertos compuestos son magnéticamente activos, destacando a los átomos de ^1H , ^{13}C , ^{19}F y ^{32}P . Tanto la RMN de protón (^1H) y de carbono (^{13}C) son las más utilizadas por los investigadores ya que el hidrógeno y el carbono son los componentes fundamentales de las moléculas orgánicas.

Todos los protones poseen un espín nuclear, el cual, en ausencia de un campo magnético externo, gira en el sentido de la corriente generando un momento magnético. Cuando se le aplica un campo magnético externo, cada protón cumple con el requerimiento de la mecánica cuántica: su momento magnético se puede alinear con o contra el campo externo. El arreglo alineado contra el campo asume el estado de espín beta (*espín β*) siendo el estado con mayor energía, mientras que el arreglo alineado con el campo es espín alfa (*espín α*) con menor energía. Entonces, si la combinación del campo magnético externo y la radiación electromagnética es semejante a la diferencia de energía entre los estados de

espín, el núcleo entra en resonancia, y su respuesta energética es detectada por medio de un espectrómetro de RMN.^{24,34}

Si bien es cierto, todos los protones de una molécula se encuentran protegidos del campo magnético externo por el ambiente de los electrones involucrados, provocando un campo magnético inducido. Entre más protegido esté un protón, la fuerza del campo externo deberá ser mayor a fin de causar resonancia y generar una señal adecuada. Por lo tanto, se considera a un *desplazamiento químico* como:³⁴

“la dependencia de la posición de resonancia de un núcleo que resulta de su ambiente molecular”.

Cabe resaltar que los desplazamientos de los protones en una molécula tienden a ser específicos de propiedades estructurales. En la literatura existen recopilaciones sobre los desplazamientos químicos más representativos para protones de varios tipos (Figura 23). Todos los desplazamientos químicos registrados se determinan siguiendo como referencia la señal emitida por el *tetrametilsilano* (CH₃)₄Si (TMS). Los desplazamientos químicos se miden según la escala δ (delta) en unidades de partes por millón (ppm), considerando a señal del TMS como 0.00 ppm en la escala δ como estándar de medición.^{24,34}

Tipo de protón	δ aproximado	Tipo de protón	δ aproximado
alcano ($-\text{CH}_3$) metilo	0.9	>C=C< alílico CH_3	1.7
alcano ($-\text{CH}_2-$) metileno	1.3	$\text{Ph}-\text{H}$ aromático	7.2
alcano ($-\text{CH}-$) metino	1.4	$\text{Ph}-\text{CH}_3$ benfílico	2.3
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{CH}_3 \end{array}$ metil cetona	2.1	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{C}-\text{H} \end{array}$ aldehído	9-10
$-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ acetilénico	2.5	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{C}-\text{OH} \end{array}$ ácido	10-12
$\text{R}-\text{CH}_2-\text{X}$ (X = halógeno, O)	3-4	$\text{R}-\text{OH}$ alcohol	variable, alrededor de 2-5
$\begin{array}{c} \diagup \text{C} - \text{C} \diagdown \\ \text{vinílico} \quad \text{H} \end{array}$	5-6	$\text{Ar}-\text{OH}$ fenol	variable, alrededor de 4-7
		$\text{R}-\text{NH}_2$ amina	variable, alrededor de 1.5-4

Figura 23. Desplazamientos químicos

Un espectrómetro RMN es el equipo utilizado para medir la absorción de la energía en esta técnica de análisis (Figura 24) y opera por pulsos con transformadas de Fourier (RMN-TF). Todas las operaciones, eléctricas, magnéticas, por pulsos, de recolección y almacenamiento de datos están monitoreadas por una computadora que en tiempo real genera el espectro RMN-TF de una muestra. Un espectro RMN grafica la absorción en función del campo magnético externo al registrar una serie de picos o señales dentro de la escala β .⁴⁰

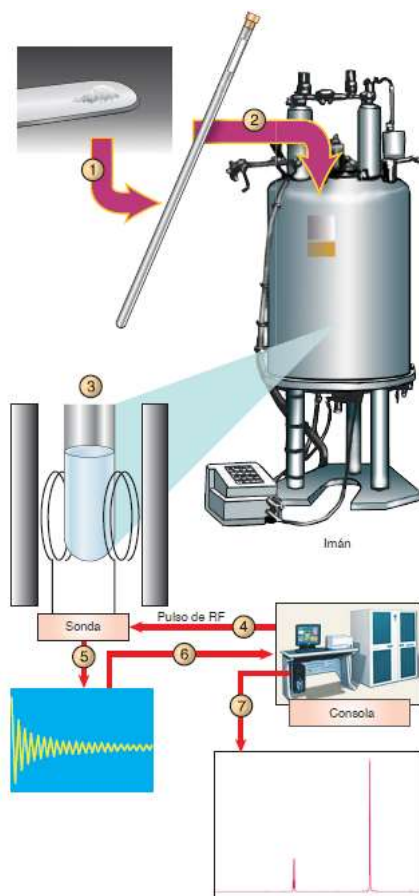


Figura 24. Diagrama de un espectrómetro de RMN con transformada de Fourier.

Debido a la cercanía entre distintos protones presentes y su influencia magnética entre sí ocurre un *desdoblamiento espín-espín*.⁴⁰

“si un protón se acopla con otro, el segundo protón debe acoplarse con el primero”;

esto provoca el efecto de multiplicidad en una señal, la presencia de múltiples señales dentro de un mismo intervalo correspondientes a un número de protones equivalentes. La multiplicidad de una señal se rige por **la regla de N +1**, donde la presencia de un protón acoplado a N protones semejantes y adyacentes denotará

una señal desdoblada que se comportará según **N+1**, siendo multiplicidad por singulete, doblete, triplete, multiplete, etcétera (Figura 25).⁴⁰

Intensidades relativas de los picos de los multipletes simétricos								
Número de protones equivalentes que ocasionan el acoplamiento	Número de picos (multiplicidad)	Razones de las áreas (triángulo de Pascal)						
0	1 (singulete)	1						
1	2 (doblete)	1		1				
2	3 (triplete)	1	2		1			
3	4 (cuarteto)	1	3	3		1		
4	5 (quinteto)	1	4	6	4		1	
5	6 (sexteto)	1	5	10	10	5	1	
6	7 (septeto)	1	6	15	20	15	6	1

Figura 25. Intensidades correspondientes a picos de multipletes simétricos

1.11.3. Espectrometría de Masas (EM)

La espectrometría de masas (EM) es una técnica valiosa para obtener la masa molecular de una muestra. Se considera como una herramienta auxiliar para confirmar una estructura caracterizada por la espectroscopia IR y espectroscopia RMN, sin embargo, esta técnica difiere de las anteriores ya que no involucra aspectos de absorción o emisión de energía.

La EM se fundamenta en la ionización por impacto electrónico, proceso de fragmentación y separación de iones según su masa.

La ionización por impacto electrónico ocurre tras la interacción de la muestra problema con un haz de electrones (Figura 26). Cuando un electrón colisiona una molécula neutra, esta se ioniza y desplaza un electrón, este desplazamiento provoca la formación de un *ion molecular*, el cual posee carga positiva y un electrón sin aparear, denotado como M^+ . Este ion molecular tiene la misma masa que la

molécula original. Asimismo, el efecto de la ionización puede romper la molécula en iones de masa moleculares menores o fragmentos. Tanto la fragmentación como la ionización generan una mezcla de iones con carga, sin carga y neutros, pero sólo aquellos fragmentos positivos son detectados por el espectrómetro de masas.^{37,39}

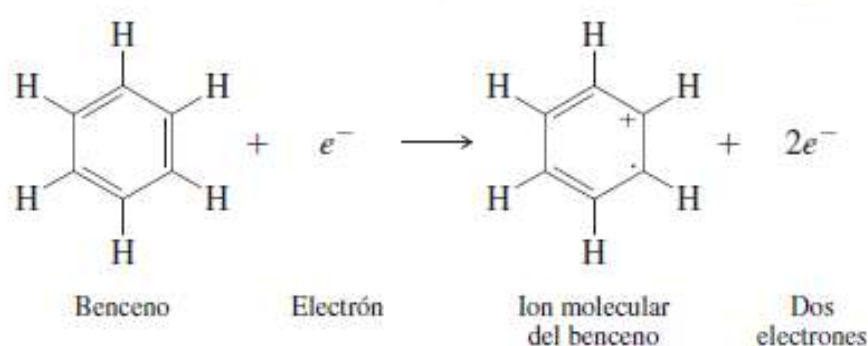


Figura 26. Ejemplo de ionización del benceno

Un espectrómetro de masas ioniza las moléculas, clasifica y registra las masas de todos los iones posibles. El proceso de fragmentación se lleva a cabo en una cámara al vacío por una fuente de iones de 70 eV, la mezcla de iones resultantes es acelerada por el campo magnético de un par de placas hacia un tubo analizador posicionado entre los polos de un imán. Gracias al campo magnético del imán la trayectoria de los iones se desvía, adoptando una trayectoria circular según su masa. El valor del radio de la trayectoria depende de su relación masa-carga (m/z). Debido a la variación del campo magnético, los iones según su relación m/z son detectados y contabilizados, generando una señal proporcional a su número. La señal emitida por el detector se muestra como un espectro de masas (Figura 27 y Figura 28).^{37,40}

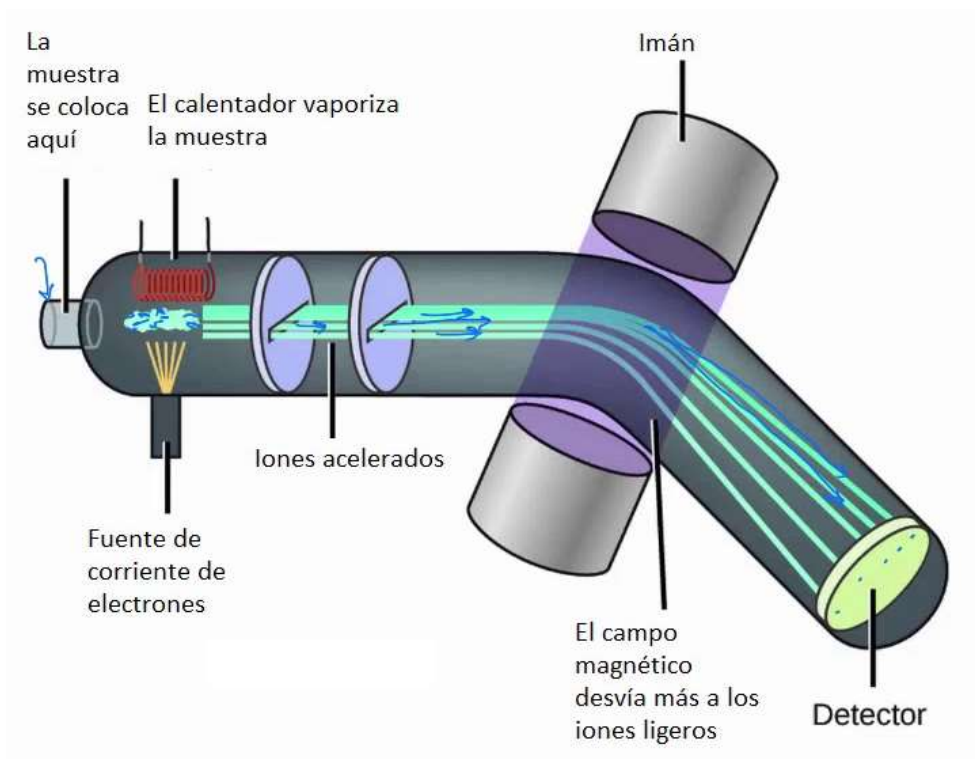


Figura 27. Diagrama de un espectrómetro de masas.

La información que nos proporciona un espectro de masas es el valor de las masas asociadas al número relativo de iones. El pico más intenso dentro del espectro se le conoce como *pico base*, con un valor de 100% de abundancia relativa, lo cual facilita la expresión de las demás señales como porcentajes, este pico denota mayor abundancia iónica. El *ion molecular* (M^+) muestra el número de iones moleculares detectables correspondientes a la masa de la molécula original. Es entonces que la Figura 28 muestra un espectro siguiendo el formato de información proporcionada.^{37,39}

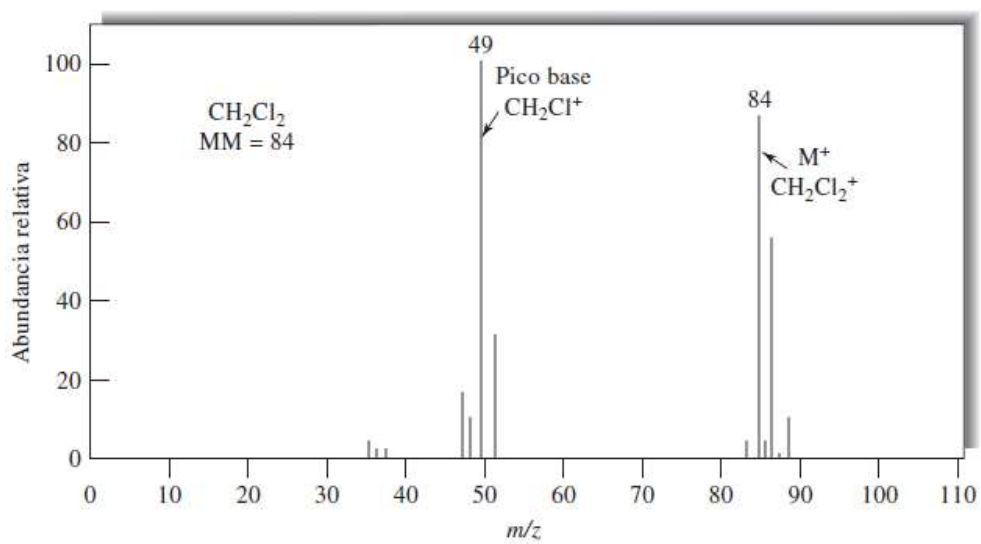


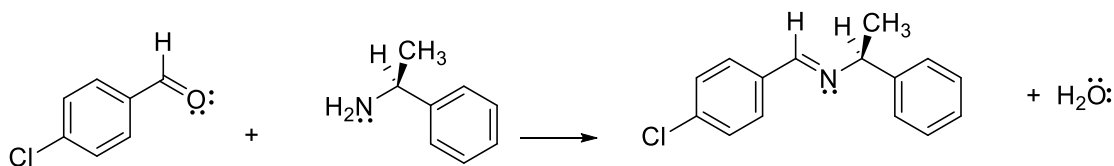
Figura 28. Espectro de masas del cloruro de metileno. Con masa molecular 84 una, pico base en 49 m/z y pico precursor en 84 m/z.

CAPÍTULO 2

METODOLOGÍA

En este capítulo se describen las reacciones planeadas según la teoría. Cada reacción se llevó a cabo mol a mol, siguiendo los principios de la Química Verde, así como el correcto uso del equipo de protección personal y las medidas de prevención de riesgos dentro del laboratorio de síntesis. A cada reacción reportada se le brindó el tiempo adecuado y toda la atención posible, desde el cálculo de reactivos hasta observar la formación del producto y su estado físico. Tras ello, se procedió a realizar la caracterización necesaria y apropiada según los resultados, para comprobar que el producto obtenido fuese el predicho. La caracterización de cada producto engloba técnicas espectroscópicas como Espectroscopía de Infrarrojo (FT-IR), Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de ^1H y ^{13}C , Espectrometría de Masas (EM), Punto de fusión, rayos X y Rotación específica $[\alpha]_D^{20}$.

2.1 Resultado síntesis de (S)-(+)-1-(4-clorofenil)-N-1-(1-feniletíl)metanimina (Azometino 1)



4-clorobenzaldehído

(S)-(-)-1-feniletílamina

Azometino 1

Figura 29. Reacción de la síntesis de (S)-(+)-1-(4-clorofenil)-N-1-(1-feniletíl)metanimina

La síntesis del azometino 1 se llevó a cabo haciendo reaccionar 4-clorobenzaldehído (150 mg, 1.067 mmoles) y la (S)-(-)-1-feniletílamina (129 mg, 1.067 mmoles), en cantidades 1:1 molares mediante la técnica en medio seco, obteniéndose un sólido blanco con un rendimiento del 97%. Punto de fusión 68-70° y $[\alpha]_D^{20} = +97.3$ (c = 1, CHCl₃).

En el espectro de infrarrojo, [Figura 1.1, pág. 81] se observa una banda de absorción con frecuencia de 1638 cm⁻¹ asignada a la vibración de valencia del enlace C=N.

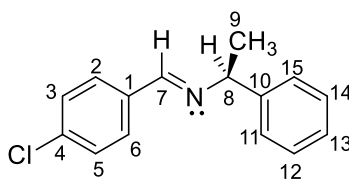


Figura 30. Estructura numerada de (S)-(+)-1-(4-clorofenil)-N-1-(1-feniletíl)metanimina

En el espectro de RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃/TMS) de (S)-(+)-1-(4-clorofenil)-N-1-(1-feniletíl)metanimina [Figura 1.2. pág. 82] A 8.32 ppm se observa un singulete que integra

para 1 hidrógeno que corresponde al carbono imínico C7; en la región 7.74-7.69 ppm se aprecia un multiplete que integra para 2 hidrógenos aromáticos; en la región 7.42,7.41 ppm se observa un doblete que integra para 2 hidrógenos aromáticos, en la región 7.39-7.29 ppm se observa un multiplete que integra para 4 hidrógenos aromáticos, en 7.26-7.22 ppm se observa un multiplete que integra para 1 hidrógeno aromático, todas estas señales corresponden a los hidrógenos de los carbonos C2, C6, C3, C5, C11, C15, C12, C14, C13. En 4.55, 4.54, 4.52, 4.51 cuadruplete que integra para 1 hidrógeno alifático correspondiente al carbono quiral C8; y finalmente se aprecia un doblete en 1.59,1.57 ppm que integra para 3 hidrógenos alifáticos del C9.

En el espectro de RMN ^{13}C (500 MHz, CDCl_3/TMS) [Figura 1.3, pág. 83] se observaron el número de señales esperadas para el compuesto. A 158.12 se localiza la señal para el carbono imínico C7, a 144.98, 136.51, 134.88, 129.48, 128.83, 128.50, 126.97, 126.64 ppm que corresponden a los carbonos aromáticos C2-C6, C3-C5, C1, C4, C11-C15, C12-C14, C10, C13; estas ocho señales pertenecen a los 12 carbonos aromáticos debido a la geometría de la molécula. A 69.80 ppm se observa una señal que corresponde al carbono quiral C8, y por último en 24.88 ppm se observa una señal correspondiente al carbono alifático C9.

El espectro de masas del azometino 1 [Figura 1.4, pág. 84] nos permite observar el ion molecular del compuesto (m/z 243 M^+) y confirma la fórmula molecular propuesta $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{ClN}$. Los picos más sobresalientes en el espectro con relación m/z 166, 105, 77, 228 corresponden, de acuerdo con el patrón de fragmentación, a los fragmentos (M^+-77) $\text{C}_9\text{H}_9\text{ClN}^+$, (M^+-138) C_8H_9^+ , (M^+-166) C_6H_5^+ , (M^+-15) $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{ClN}^+$.

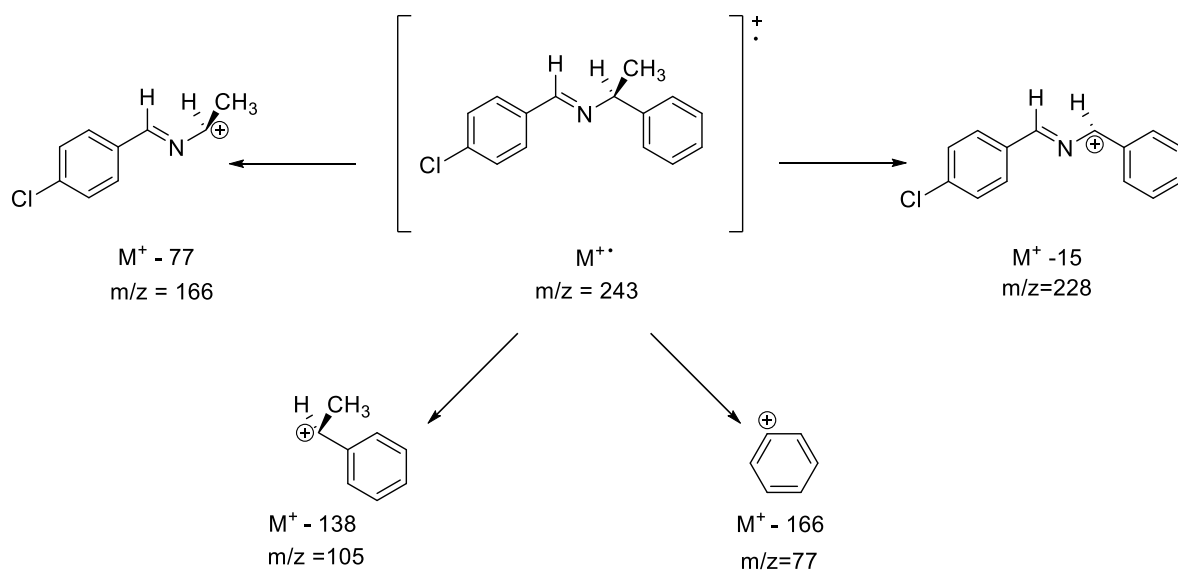
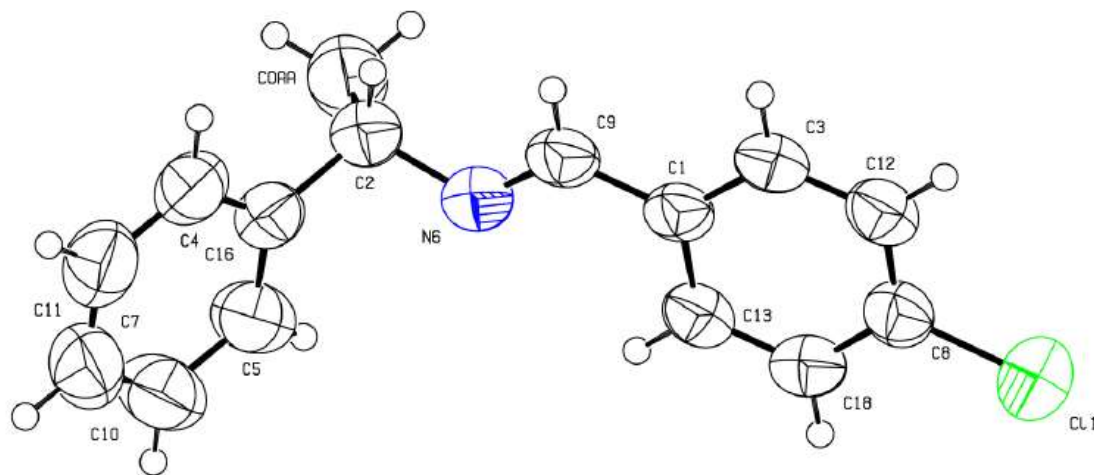


Figura 31. Patrón de fragmentación del azometino 1 (*S*)-(+)-1-(4-clorofenil)-*N*-1-(1-feniletil)metanimina

La estructura del azometino 1 se confirmó por medio de difracción de rayos X en monocristal (Figura 32). El diagrama muestra la geometría molecular y esquema numérico, el cual cristalizó en el sistema cristalino monocíclico. Los datos cristalográficos, las distancias (Å) y ángulos (°) seleccionados se describen en las tablas 1,2 y 3.

NOMOVE FORCED

Prob = 50
Temp = 293



-142 lm-4-a_2_mP 1 21 1

R = 0.06

RES= 0 144 X

Figura 32. Representación estructural de la molécula (S)-(+)-1-(4-clorofenil)-N-1-(1-feniletil)metanimina

Tabla 1. Datos cristalográficos		
Código de identificación	lm-4-A_2_Mo	
Formula empírica	C ₁₅ H ₁₄ ClN	
Peso de la fórmula	243.72	
Sistema de cristal	monoclínico	
Grupo espacial	P2 ₁	
Tamaño de celdas unitarias	a= 6.5566(3)	α= 90
	b= 7.6589(4)	β= 95.447(4)
	c= 13.5381(7)	γ=90
Volumen / Å³	676.77(6)	
Z	2	

$\rho_{\text{calc}}^{\text{g/cm}^3}$	1.196
μ / mm^{-1}	0.260
Tamaño de cristal / mm^3	0.547 × 0.337 × 0.132

Tabla 2. Longitudes de enlace					
Átomo	Átomo	Longitud/Å	Átomo	Átomo	Longitud/Å
C11	C8	1.731(5)	C13	C18	1.383(7)
C1	C3	1.381(7)	C16	C2	1.500(8)
C1	C9	1.471(7)	C16	C4	1.367(8)
C1	C13	1.394(6)	C16	C5	1.363(8)
C3	C12	1.387(7)	C2	C0AA	1.528(10)
N6	C9	1.255(7)	C4	C11	1.395(9)
N6	C2	1.478(7)	C5	C10	1.394(10)
C8	C12	1.376(7)	C7	10	1.324(11)
C8	C18	1.381(7)	C7	C11	1.373(11)

Tabla de 3. Ángulos de enlace (°)							
Átomo	Átomo	Átomo	(°)	Átomo	Átomo	Átomo	(°)
C3	C1	C9	120.9(4)	C5	C16	C2	120.9(5)
C3	C1	C13	118.1(4)	C5	C16	C4	117.9(6)
C13	C1	C9	121.1(4)	C8	C18	C13	119.2(4)
C1	C3	C12	121.6(4)	N6	C2	C16	109.5(4)
C9	N6	C2	117.5(5)	N6	C2	C0AA	107.1(5)
C12	C8	C11	120.1(4)	C16	C2	C0AA	112.2(5)
C12	C8	C18	121.0(5)	C16	C4	C11	120.5(6)
C18	C8	C11	118.9(4)	C16	C5	C10	120.9(7)
N6	C9	C1	122.4(5)	C10	C7	C11	118.9(7)
C8	C12	C3	119.0(4)	C7	C10	C5	121.4(7)
C18	C13	C1	121.2(4)	C7	C11	C4	120.4(6)
C4	C16	C2	121.2(5)				

2.2 Resultado síntesis de (S)-(+)-1-(4-clorofenil)-N-1-(4-metilfenil)etilmetanimina (Azometino 2)

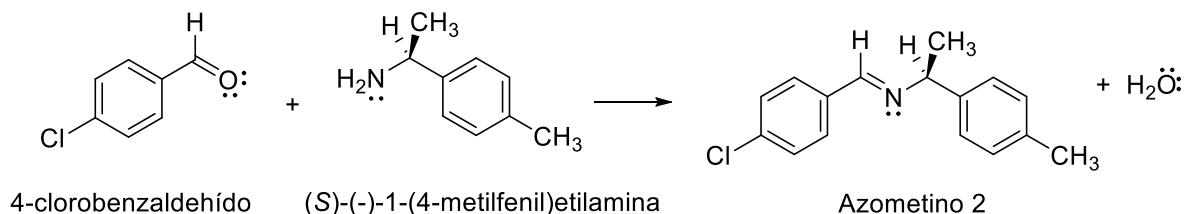


Figura 33. Reacción de la síntesis de (S)-(+)-1-(4-clorofenil)-N-1-(4-metilfenil)etilmetanimina

La síntesis del azometino 2 se llevó a cabo haciendo reaccionar 4-clorobenzaldehído (150 mg, 1.067 mmoles) y la (S)-(-)-1-(4-metilfenil)etilamina (144 mg, 1.067 mmoles), en cantidades 1:1 molares mediante la técnica en medio seco, obteniéndose un sólido blanco con un rendimiento del 98%. Punto de fusión 74-76° y un $[\alpha]_D^{20} = +91.1$ (c = 1, CHCl₃).

En el espectro de infrarrojo, [Figura 2.1, pág. 85] se observa una banda de absorción con frecuencia de 1635 cm^{-1} asignada a la vibración de valencia del enlace C=N.

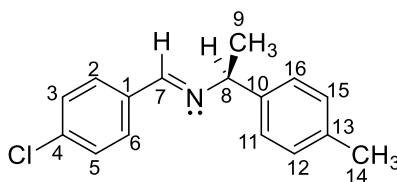


Figura 34. Estructura numerada de (S)-(+)-1-(4-clorofenil)-N-1-(4-metilfenil)etilmetanimina

En el espectro de RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃/TMS) (S)-(+)-1-(4-clorofenil)-N-1-(4-metilfenil)etilmetanimina [Figura 2.2. pág. 86] a 8.30 ppm se observa un singulete que

integra para 1 hidrógeno que corresponde al carbono imínico C7; en la región 7.73-7.67 ppm se aprecia un multiplete que integra para 2 hidrógenos aromáticos; en la región 7.37,7.35 ppm se observa un doblete que integra para 2 hidrógenos aromáticos; en la región 7.30, 7.29 ppm se observa un doblete que integra para 2 hidrógenos aromáticos; en 7.16, 7.14 ppm se observa un doblete que integra para 2 hidrógenos aromáticos, todas estas señales corresponden a los hidrógenos de los carbonos C2, C6, C3, C5, C11, C16, C12, C15.

En 4.52, 4.51, 4.50, 4.48 ppm cuadruplete que integra para 1 hidrógeno alifático correspondiente al carbono quiral C8; se aprecia un singulete en 2.32 ppm que integra para 3 hidrógenos de un carbono alifático C14 unido a un anillo aromático, y finalmente en 1.57,1.56 ppm se observa un doblete que integra para 3 hidrógenos alifáticos del C9.

RMN ^{13}C (500 MHz, CDCl_3/TMS) del (S)-(+)-1-(4-clorofenil)-N-1-(4-metilfenil)etilmetanimina **[Figura 2.3, pág. 87]** se observaron el número de señales esperadas para el compuesto. A 157.6 se localiza la señal para el carbono imínico C7, a 141.95, 136.56, 136.44, 134.92, 129.47, 129.18, 128.79, 126.55 ppm que corresponden a los carbonos aromáticos C2-C6, C3-C5, C1, C4, C11-C16, C12-C15, C10, C13, estas ocho señales pertenecen a los 12 carbonos aromáticos debido a la geometría de la molécula. A 69.53 ppm se observa una señal que corresponde al carbono quiral C8, a 24.75 se presenta la señal del carbono alifático C9, y a 21.10 ppm corresponde al carbono C14.

El espectro de masas del azometino 2 **[Figura 2.4, pág. 88]** nos permite observar el ion molecular (m/z 257 M^+) del compuesto y confirma la fórmula molecular propuesta $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClN}$. Los picos más sobresalientes en el espectro con relación m/z 119, 242, 91 corresponden, de acuerdo con el patrón de fragmentación, a los fragmentos ($\text{M}^+ - 138$) $\text{C}_9\text{H}_{11}^+$, ($\text{M}^+ - 15$) $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{ClN}^+$, ($\text{M}^+ - 166$) C_7H_7^+ .

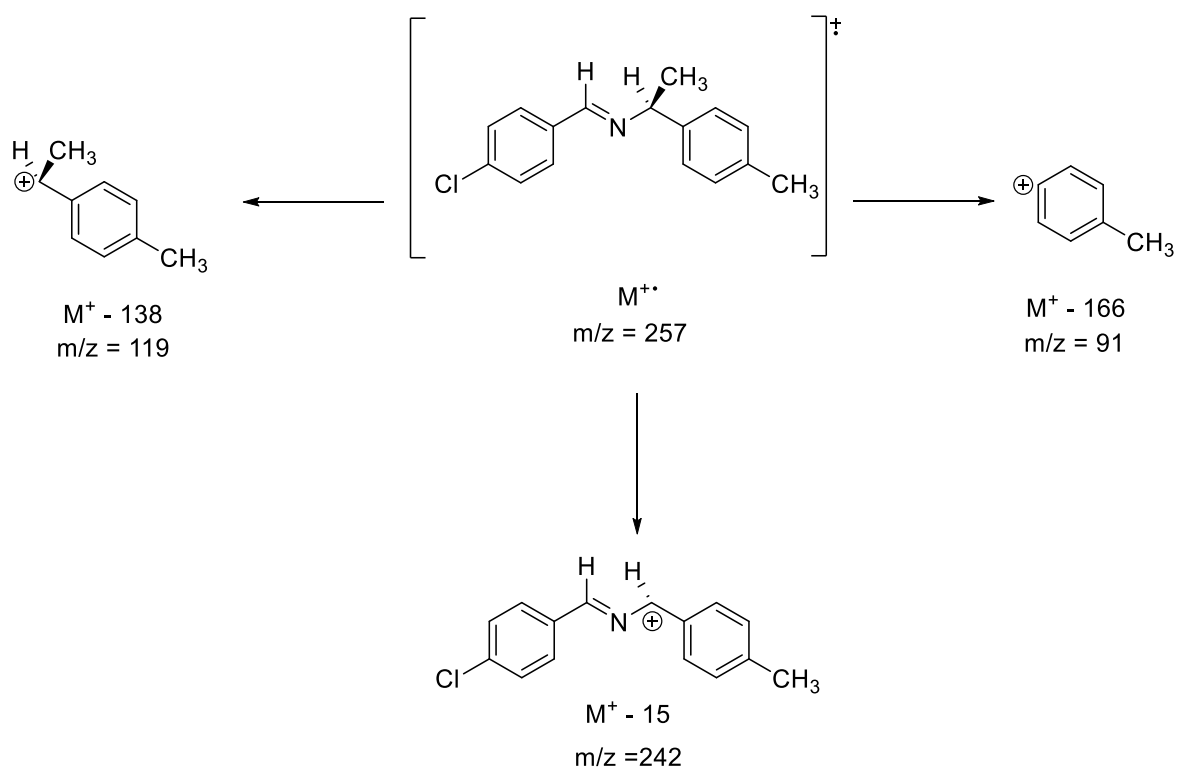
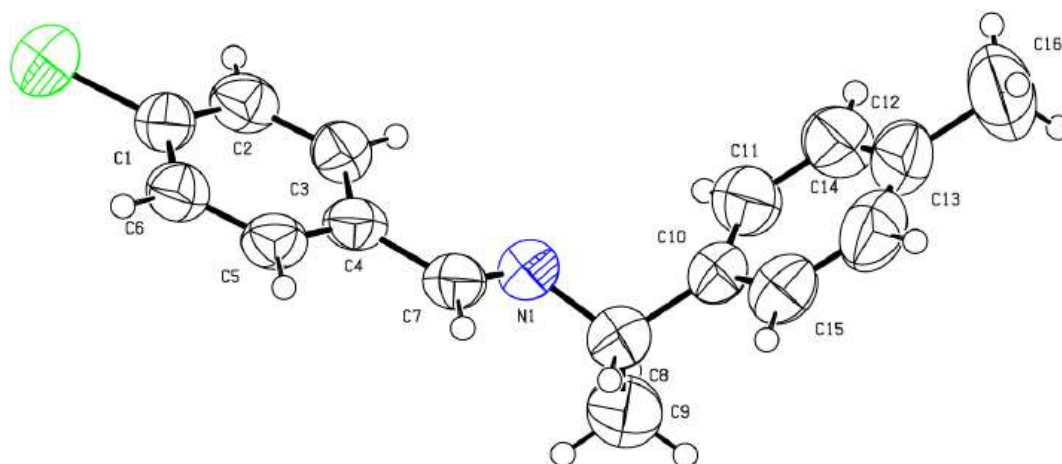


Figura 35. Patrón de fragmentación del azometino 2 (S)-(+)-1-(4-clorofenil)-N-1-(4-metilfenil)etilmethanimina

La estructura del compuesto se confirmó por medio de difracción de rayos X de monocristal (Figura 36). El diagrama muestra la geometría molecular y esquema numérico, el cual cristalizó en el sistema cristalino monocíclico. Los datos cristalográficos, las distancias (Å) y ángulos (°) seleccionados se describen en las tablas 4, 5 y 6.



22 lm4b_1_mo P 1 21 1

R = 0.06

RES= 0 -8 X

Figura 36. Representación estructural de la molécula (S)-(+)-1-(4-clorofenil)-N-1-(4-metilfenil)etilmétanimina

Tabla 4. Datos cristalográficos		
Código de identificación	lm4B_1_Mo	
Formula empírica	C ₁₆ H ₁₆ ClN	
Peso de la fórmula	257.75	
Sistema de cristal	Monocíclico	
Grupo espacial	P2 ₁	
Tamaño de celdas unitarias	a=6.8535(9)	α= 90
	b=7.5423(7)	β= 97.439(12)
	c=14.1714(18)	γ= 90
Volumen / Å³	726.37(15)	
Z	2	

$\rho_{\text{calc}}^{\text{g/cm}^3}$	1.178
μ / mm^{-1}	0.245
Tamaño de cristal / mm^3	0.282 × 0.17 × 0.1

Tabla 5. Longitudes de enlace					
Átomo	Átomo	Longitud/Å	Átomo	Átomo	Longitud/Å
C11	C1	1.735(6)	C8	C9	1.539(10)
N1	C7	1.255(8)	C8	C10	1.518(10)
N1	C8	1.463(8)	C10	C11	1.363(9)
C1	C2	1.370(9)	C10	C15	1.378(9)
C1	C6	1.356(8)	C11	C12	1.395(10)
C2	C3	1.398(9)	C12	C13	1.388(12)
C3	C4	1.383(8)	C13	C14	1.371(12)
C4	C5	1.378(8)	C13	C16	1.532(12)
C4	C7	1.473(9)	C14	C15	1.381(12)
C5	C6	1.399(8)			

Tabla de 6. Ángulos de enlace (°)							
Átomo	Átomo	Átomo	(°)	Átomo	Átomo	Átomo	(°)
C7	N1	C8	116.8(6)	N1	C8	C10	110.5(6)
C2	C1	C11	119.2(6)	C10	C8	C9	111.6(6)
C6	C1	C11	120.0(6)	C11	C10	C8	122.1(7)
C6	C1	C2	120.7(6)	C11	C10	C15	118.0(7)
C1	C2	C3	120.3(6)	C15	C10	C8	119.9(8)
C4	C3	C2	119.8(6)	C10	C11	C12	122.2(8)
C3	C4	C7	120.4(7)	C13	C12	C11	119.2(9)
C5	C4	C3	118.6(6)	C12	C13	C16	120.0(11)
C5	C4	C7	121.0(6)	C14	C13	C12	118.5(9)
C4	C5	C6	121.3(6)	C14	C13	C16	121.5(10)
C1	C6	C5	119.2(7)	C13	C14	C15	121.4(8)
N1	C7	C4	122.4(7)	C10	C15	C14	120.7(8)
N1	C8	C9	107.7(6)				

2.3 Resultado síntesis de (S)-(+)-1-(4-clorofenil)-N-1-(1-naftiletil)metanimina (Azometino 3)

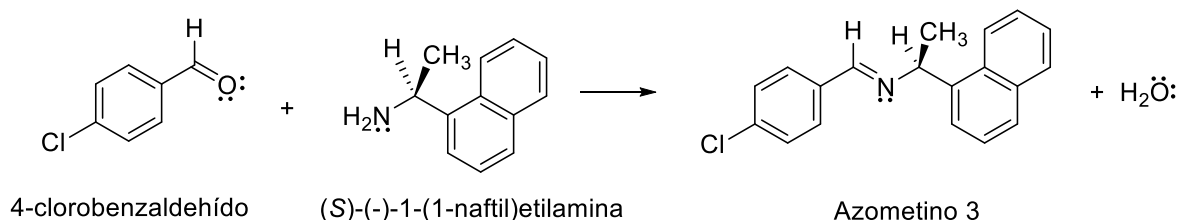


Figura 37. Reacción de la síntesis de (S)-(+)-1-(4-clorofenil)-N-1-(1-naftiletil)metanimina

La síntesis del azometino 3 se llevó a cabo haciendo reaccionar 4-clorobenzaldehído (150 mg, 1.067 mmoles) y la (S)-(-)-1-(1-naftil)etilamina (182 mg, 1.067 mmoles), en cantidades 1:1 molares mediante la técnica en medio seco, obteniéndose un sólido blanco con un rendimiento del 94%. Punto de fusión 94-96° y un $[\alpha]_D^{20} = +257.7$ (c = 1, CHCl₃).

En el espectro de infrarrojo, [Figura 3.1, pág. 89] se observa una banda de absorción con frecuencia de **1647 cm⁻¹** asignada a la vibración de valencia del enlace C=N.

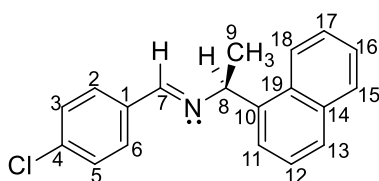


Figura 38. Estructura numerada para (S)-(+)-1-(4-clorofenil)-N-1-(1-naftiletil)metanimina

En el espectro de RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃/TMS) (S)-(+)-1-(4-clorofenil)-N-1-(1-naftiletil)metanimina [Figura 3.2, pág. 90] A 8.37 ppm se observa un singulete que integra para 1 hidrógeno que corresponde al carbono imínico C7; en la región

8.23,8.22 ppm se aprecia un doblete que integra para 1 hidrógeno aromático; en la región 7.87,7.86 ppm se observa un doblete que integra para 1 hidrógeno aromático; en la región 7.79,7.80 ppm se observa un doblete que integra para 1 hidrógeno aromático; en la región 7.76,7.75 ppm se observa un doblete que integra para 1 hidrógeno aromático; en la región 7.75-7.71 ppm se aprecia un multiplete que integra para 2 hidrógenos aromáticos; en la región 7.54-7.51 ppm se observa un multiplete que integra para 1 hidrógeno aromático; en la región 7.50-7.46 ppm se observa un multiplete que integra para 2 hidrógenos aromáticos, en la región 7.41-7.31 ppm se observa un multiplete que integra para 2 hidrógenos aromáticos, estas señales corresponden a los hidrógenos de los carbonos C2, C6, C3, C5, C11, C17, C18, C12, C16, C13, C15. En 5.37, 5.35, 5.35, 5.33 ppm cuadruplete que integra para 1 hidrógeno alifático correspondiente al carbono quiral C8; y finalmente se observa en 1.73,1.72 ppm se observa un doblete que integra para 3 hidrógenos alifáticos correspondiente al carbono alifático C9.

RMN ^{13}C (500 MHz, CDCl_3/TMS) del (S)-(+)-1-(4-clorofenil)-N-1-(1-naftiletil)metanimina **[Figura 3.3, pág. 91]** se observaron el número de señales esperadas para el compuesto. A 158.34 se localiza la señal para el carbono imínico C7, a 140.92, 136.55, 134.96, 134.01, 130.62, 129.49, 129.00, 128.84, 127.47, 125.89, 125.70, 125.40, 124.03, 123.56 ppm que corresponden a los carbonos aromáticos C2-C6, C3-C5, C1, C4, C13-C15, C12-C16, C11-C17, C10-C18, C14, C19, estas ocho señales pertenecen a los 16 carbonos aromáticos debido a la geometría de la molécula, a 65.59 ppm se observa una señal que corresponde al carbono quiral C8, a 24.50 ppm se observa la señal correspondiente al carbono alifático C9.

El espectro de masas del compuesto **[Figura 3.4, pág. 92]** nos permite observar el ion molecular (m/z 293 M^+) del compuesto y confirma la fórmula molecular propuesta $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ClN}$. Los picos más sobresalientes en el espectro con relación m/z

127, 278, 155 corresponden, de acuerdo con el patrón de fragmentación, a los fragmentos ($M^+ - 166$) $C_{10}H_7^+$, ($M^+ - 15$) $C_{18}H_{13}ClN^+$, ($M^+ - 138$) $C_{12}H_{11}^+$.

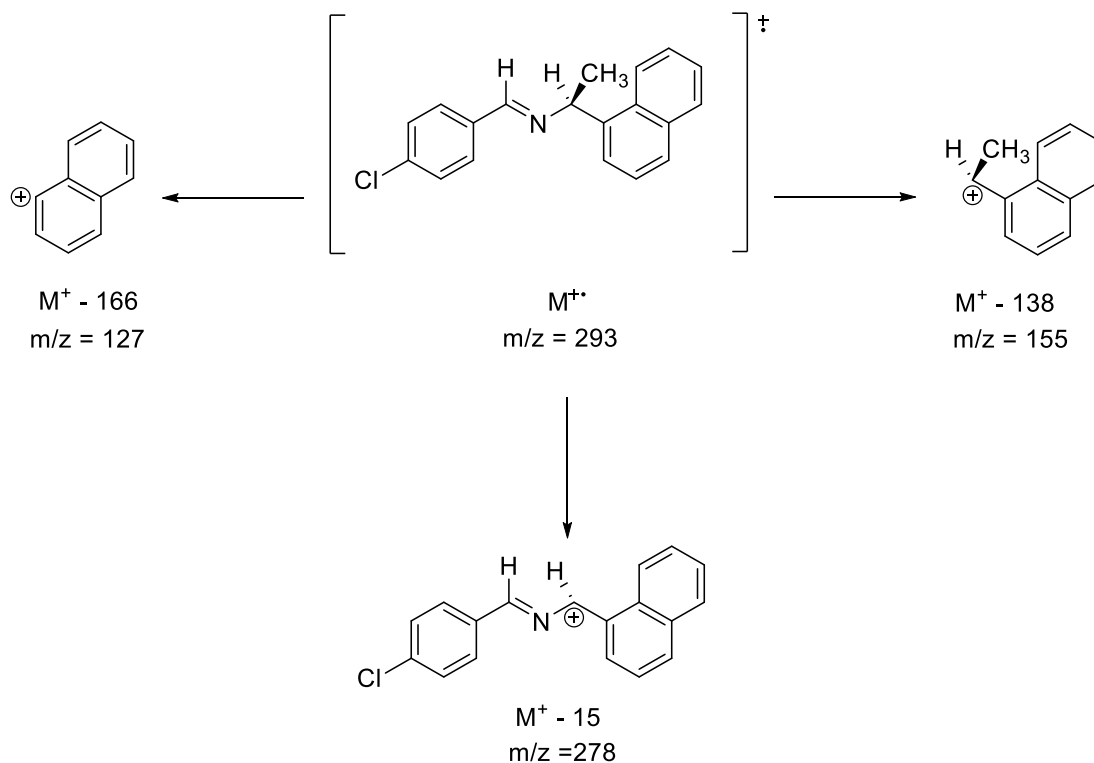
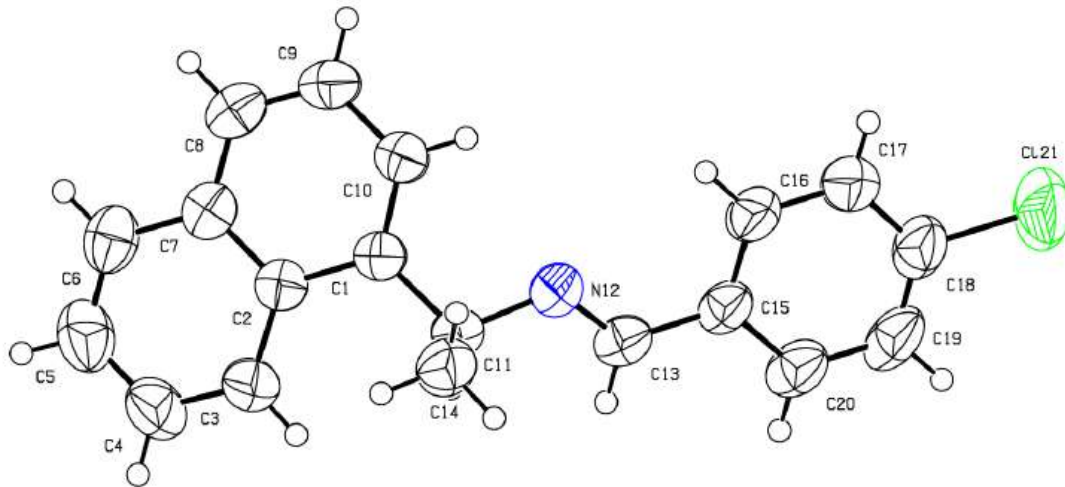


Figura 39. Patrón de fragmentación del azometino 3 (S)-(+)-1-(4-clorofenil)-N-1-(1-naftiletil)metanimina

La estructura del azometino 3 se confirmó por medio de difracción de rayos X de monocristal (Figura 40). El diagrama muestra la geometría molecular y esquema numérico, el cual cristalizó en el sistema cristalino monocíclico. Los datos cristalográficos, las distancias (Å) y ángulos ($^\circ$) seleccionados se describen en las tablas 7, 8 y 9.

NOMOVE FORCED

Prob = 50
Temp = 293



-37 lm-4-c_mo P 1 21 1 R = 0.05

RES= 0 49 X

Figura 40. Representación estructural de la molécula (S)-(+)-1-(4-clorofenil)-N-1-(1-naftiletil)metanimina

Tabla 7. Datos cristalográficos		
Código de identificación	lm-4-C_Mo	
Formula empírica	C ₁₉ H ₁₆ ClN	
Peso de la fórmula	293.78	
Sistema de cristal	monoclínico	
Grupo espacial	P2 ₁	
Tamaño de celdas unitarias	a= 8.2250(4)	α= 90
	b= 7.3755(3)	β= 101.378(4)
	c= 13.4347(5)	γ= 90
Volumen / Å³	798.98(6)	
Z	2	

$\rho_{\text{calc}}^{\text{g/cm}^3}$	1.221
μ / mm^{-1}	0.232
Tamaño de cristal / mm^3	0.573 × 0.475 × 0.257

Tabla 8. Longitudes de enlace					
Átomo	Átomo	Longitud/Å	Átomo	Átomo	Longitud/Å
C121	C18	1.738(3)	N12	C11	1.462(3)
C7	C2	1.423(3)	N12	C13	1.255(3)
C7	C8	1.408(4)	C8	C9	1.352(4)
C7	C6	1.422(3)	C11	C14	1.522(4)
C2	C1	1.430(3)	C19	C20	1.382(4)
C2	C3	1.416(3)	C19	C18	1.361(4)
C1	C10	1.373(3)	C3	C4	1.364(4)
C1	C11	1.509(3)	C6	C5	1.356(5)
C10	C9	1.405(4)	C16	C17	1.377(4)
C15	C13	1.468(3)	C4	C5	1.386(5)
C15	C20	1.385(3)	C18	C17	1.381(4)
C15	C16	1.392(4)			

Tabla de 9. Ángulos de enlace (°)							
Átomo	Átomo	Átomo	(°)	Átomo	Átomo	Átomo	(°)
C8	C7	C2	119.6(2)	C1	C11	C14	110.4(2)
C8	C7	C6	121.3(3)	N12	C11	C1	110.7(2)
C6	C7	C2	119.1(2)	N12	C11	C14	107.5(2)
C7	C2	C1	118.8(2)	N12	C13	C15	122.5(2)
C3	C2	C7	117.6(2)	C18	C19	C20	119.4(2)
C3	C2	C1	123.5(2)	C19	C20	C15	120.8(3)
C2	C1	C11	120.71(19)	C4	C3	C2	121.2(3)
C10	C1	C2	118.9(2)	C5	C6	C7	120.8(3)
C10	C1	C11	120.3(2)	C17	C16	C15	121.0(2)
C1	C10	C9	121.7(2)	C3	C4	C5	120.9(3)
C20	C15	C13	120.4(2)	C19	C18	C121	119.8(2)
C20	C15	C16	118.4(2)	C19	C18	C17	121.4(3)
C16	C15	C13	121.2(2)	C17	C18	C121	118.8(3)
C13	N12	C11	118.7(2)	C16	C17	C18	118.9(3)
C9	C8	C7	120.7(2)	C6	C5	C4	120.3(3)
C8	C9	C10	120.3(2)				

CAPÍTULO 3

RESULTADOS Y

DISCUSIÓN

Este capítulo aborda la discusión de los resultados obtenidos tras caracterizar los azometinos sintetizados, mediante:

Espectroscopía Infrarroja.

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

Resonancia Magnética Nuclear.

Los espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C se realizaron en el espectrómetro Bruker-500 (500 MHz); los desplazamientos químicos se expresan en ppm hacia campos bajos tomando como compuesto de referencia al tetrametilsilano (TMS) ($\delta=0.0$).

Espectrometría de Masas.

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

Rotación óptica $[\alpha]_D^T$

Medida en un polarímetro Perkin-Elmer 241.

Punto de Fusión

Los puntos de fusión se determinaron en aparato Electrothermal MEL-TEMP 3.0.

Difracción de rayos X

Se determinaron las estructuras de muestras sólidas por el aparato Agilent Xcalibur Atlas Gemini diffractometer.

La síntesis de los compuestos se realizó implementando los principios planteados por la Química Verde, siguiendo una metodología libre de disolventes (“Solvent-Free”).

3.1 Síntesis de (S)-(+)-1-(4-clorofenil)-N-1-(1-feniletil)metanimina (Azometino 1)

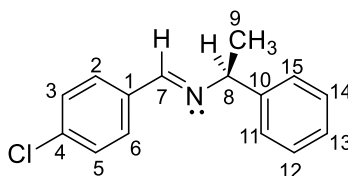


Figura 30. Estructura numerada de (S)-(+)-1-(4-clorofenil)-N-1-(1-feniletil)metanimina

La síntesis del azometino 1 (Figura 30) se llevó a cabo haciendo reaccionar 4-clorobenzaldehído (150 mg, 1.067 mmoles) y la (S)-(-)-1-feniletilamina (129 mg, 1.067 mmoles), en cantidades 1:1 molares mediante la técnica en medio seco, obteniéndose un sólido blanco con un rendimiento del 97%. Punto de fusión de 68-70° y un $[\alpha]_D^{20} = +97.3$ (c = 1, CHCl₃).

FT-IR = $\nu = 1638 \text{ cm}^{-1}$ (C=N)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃/TMS): $\delta = 8.32$ ppm (s, 1H; HC=N, C7), en la región 7.74-7.69 (m, 2H; Ar-H), 7.42, 7.41 (d, 2H; Ar-H), 7.39-7.29 (m, 4H; Ar-H), 7.56-7.22 (m, 1H; Ar-H), todas estas señales corresponden a los hidrógenos aromáticos (C2, C6, C3, C5, C11, C15, C12, C14, C13), 4.55, 4.54, 4.52 y 4.51 ppm (c, 1H, CHCH₃, C8), 1.59, 1.57 ppm (d, 3H; CH₃, C9).

¹³C RMN (CDCl₃/TMS): $\delta = 158.12$ (HC=N), 144.98, 136.51, 134.88, 129.48, 128.83, 128.50, 126.97, 126.64 ppm, estas señales pertenecen a los carbonos aromáticos (C2-C6, C3-C5, C1, C4, C11-C15, C12-C14, C10, C13) (C-Ar), 69.80 (CHCH₃, C8), 24.88 (CHCH₃, C9).

I.E. (m/z): 243 y confirma la fórmula molecular propuesta C₁₅H₁₄ClN.

El espectro de masas del compuesto nos permite observar el ion molecular del compuesto (m/z 243 M^+) y confirma la fórmula molecular propuesta $C_{15}H_{14}ClN$. Los picos más sobresalientes en el espectro con relación m/z 166, 105, 77, 228 corresponden, de acuerdo con el patrón de fragmentación, a los fragmentos (M^+-77) $C_9H_9ClN^+$, (M^+-138) $C_8H_9^+$, (M^+-166) $C_6H_5^+$, (M^+-15) $C_{14}H_{11}ClN^+$.

La estructura del azometino 1 se confirmó por medio de difracción de rayos X en monocristal (Figura 41); esta imagen demuestra su existencia en nuestra dimensión.

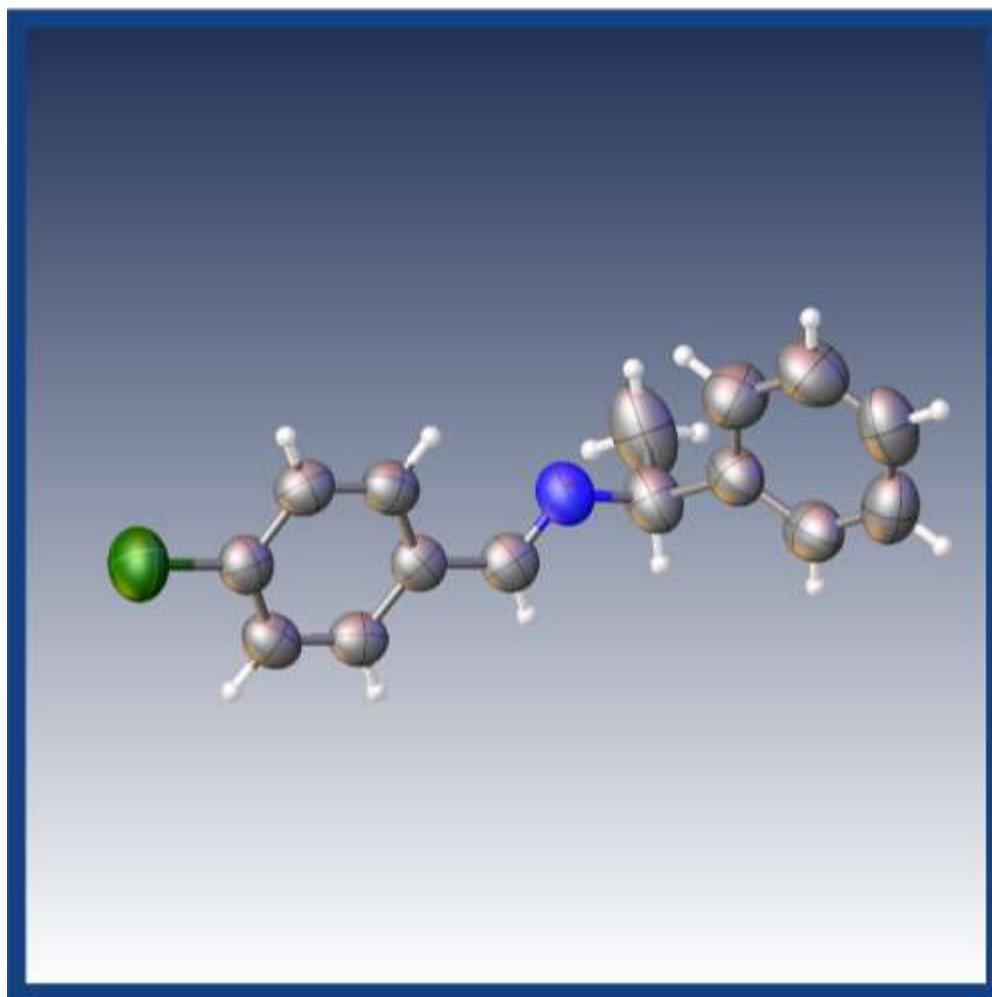


Figura 41. Representación de la estructura de (S)-(+)-1-(4-clorofenil)-N-1-(1-feniletil)metanimina

3.2 Síntesis de (S)-(+)-1-(4-clorofenil)-N-1-(4-metilfenil)etilmetanimina (Azometino 2)

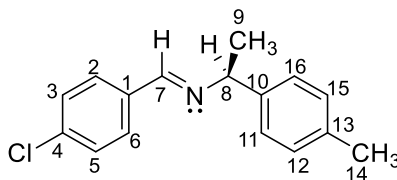


Figura 34. Estructura numerada de (S)-(+)-1-(4-clorofenil)-N-1-(4-metilfenil)etilmetanimina

La síntesis del azometino 2 (Figura 34) se llevó a cabo haciendo reaccionar 4-clorobenzaldehído (150 mg, 1.067 mmoles) y la (S)-(-)-1-(4-metilfenil)etilamina (144 mg, 1.067 mmoles), en cantidades 1:1 molares mediante la técnica en medio seco, obteniéndose un sólido blanco con un rendimiento del 98%. Punto de fusión 74-76° y un $[\alpha]_D^{20} = +91.1$ (c = 1, CHCl₃).

FT-IR = $\nu = 1635 \text{ cm}^{-1}$ (C=N)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃/TMS): $\delta = 8.30$ ppm (s, 1H; HC=N, C7), 7.73-7.67 (m, 2H; Ar-H), 7.37, 7.35 (d, 2H; Ar-H), 7.30, 7.29 (d, 2H; Ar-H), 7.16, 7.14 (d, 2H, Ar-H), hidrógenos de los carbonos aromáticos (C2, C6, C3, C5, C11, C16, C12, C15), 4.52, 4.51, 4.50 y 4.48 ppm (C, 1H; CH, C8), 2.32 ppm (s, 3H; Ar-CH₃, C14), 1.57, 1.56 ppm (d, 3H; CHCH₃, C9).

¹³C RMN (CDCl₃/TMS): $\delta = 157.6$ (HC=N), 141.95, 136.56, 136.44, 134.92, 129.47, 129.18, 128.79, 126.55 ppm, estas señales pertenecen a los carbonos aromáticos (C2-C6, C3-C5, C1, C4, C11-C16, C12-C15, C10, C13) (C-Ar), 69.53 (CHCH₃, C8), 24.75 (CHCH₃, C9), 21.10 (Ar-CH₃, C14).

I.E. (m/z): 257 y confirma la fórmula molecular propuesta C₁₆H₁₆ClN.

El espectro de masas nos permite observar el ion molecular (m/z 257 M^+) del compuesto y confirma la fórmula molecular propuesta $C_{16}H_{16}ClN$. Los picos más sobresalientes en el espectro con relación m/z 119, 242, 91 corresponden, de acuerdo con el patrón de fragmentación, a los fragmentos ($M^+ - 138$) $C_9H_{11}^+$, ($M^+ - 15$) $C_{15}H_{13}ClN^+$, ($M^+ - 166$) $C_7H_7^+$.

La estructura del azometino 2 se confirmó por medio de difracción de rayos X en monocristal (Figura 42); esta imagen demuestra su existencia en nuestra dimensión.

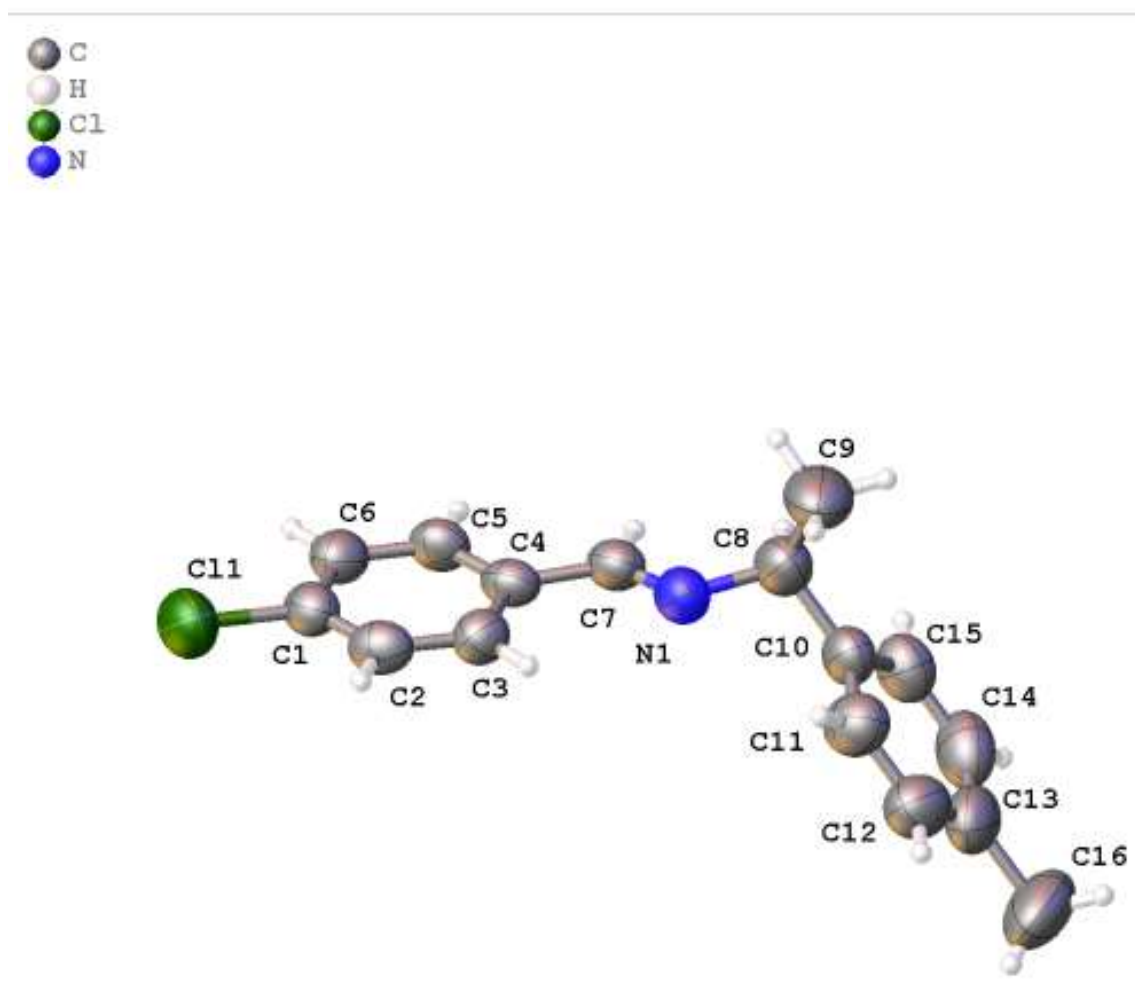


Figura 42. Representación de la estructura (S)-(+)-1-(4-clorofenil)-N-1-(4-metilfenil)etanimina

3.3 Síntesis de (S)-(+)-1-(4-clorofenil)-N-1-(1-naftiletil)metanimina (Azometino 3)

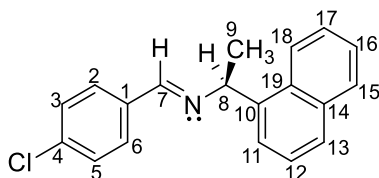


Figura 38. Estructura numerada para (S)-(+)-1-(4-clorofenil)-N-1-(1-naftiletil)metanimina

La síntesis del azometino 3 (Figura 38) se llevó a cabo haciendo reaccionar 4-clorobenzaldehído (150 mg, 1.067 mmoles) y la (S)-(-)-1-(1-naftil)etilamina (182 mg, 1.067 mmoles), en cantidades 1:1 molares mediante la técnica en medio seco, obteniéndose un sólido blanco con un rendimiento del 94%. Punto de fusión 94-96° y un $[\alpha]_D^{20} = +257.7$ ($c = 1$, CHCl_3).

FT-IR = $\nu = 1647 \text{ cm}^{-1}$

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3/TMS): $\delta = 8.37$ ppm (s, 1H; $\text{HC}=\text{N}$, C7), 8.23, 8.22 (d, 1H; Ar-H), 7.87, 7.86 (d, 1H, Ar-H), 7.79-7.80 (d, 1H, Ar-H), 7.76, 7.75 (d, 1H; Ar-H), 7.75-7.71 (m, 2H; Ar-H), 7.54-7.51 (m, 1H; Ar-H), 7.50-7.46 (m, 2H, Ar-H), 7.41-7.31 (m, 2H, Ar-H), hidrógenos de los carbonos aromáticos (C2, C6, C3, C5, C11, C17, C18, C12, C16, C13, C15), 5.37, 5.35, 5.34 y 5.33 ppm (c, 1H; CH , C8), 1.73, 1.72 (d, 3H, CHCH_3 , C9).

^{13}C RMN (CDCl_3/TMS): $\delta = 158.34$ ($\text{HC}=\text{N}$), 140.92, 136.55, 134.96, 134.01, 130.62, 129.49, 129.00, 128.84, 127.47, 125.89, 125.70, 125.40, 124.03, 123.56 ppm, estas señales corresponden a los carbonos aromáticos (C2-C6, C3-C5, C1, C4, C13-C15, C12-C16, C11-C17, C10-C18, C14, C19), (C-Ar), 65.59 (CHCH_3 , C8), 24.50 (CHCH_3 , C9).

I.E. (m/z):293 y confirma la fórmula molecular propuesta $C_{19}H_{16}ClN$.

El espectro de masas del compuesto nos permite observar el ion molecular (m/z 293 M^+) del compuesto y confirma la fórmula molecular propuesta $C_{19}H_{16}ClN$. Los picos más sobresalientes en el espectro con relación m/z 127, 278, 155 corresponden, de acuerdo con el patrón de fragmentación, a los fragmentos (M^+ -166) $C_{10}H_7^+$, (M^+ -15) $C_{18}H_{13}ClN^+$, (M^+ -138) $C_{12}H_{11}^+$.

La estructura del azometino 3 se confirmó por medio de difracción de rayos X en monocristal (Figura 43); esta imagen demuestra su existencia en nuestra dimensión.

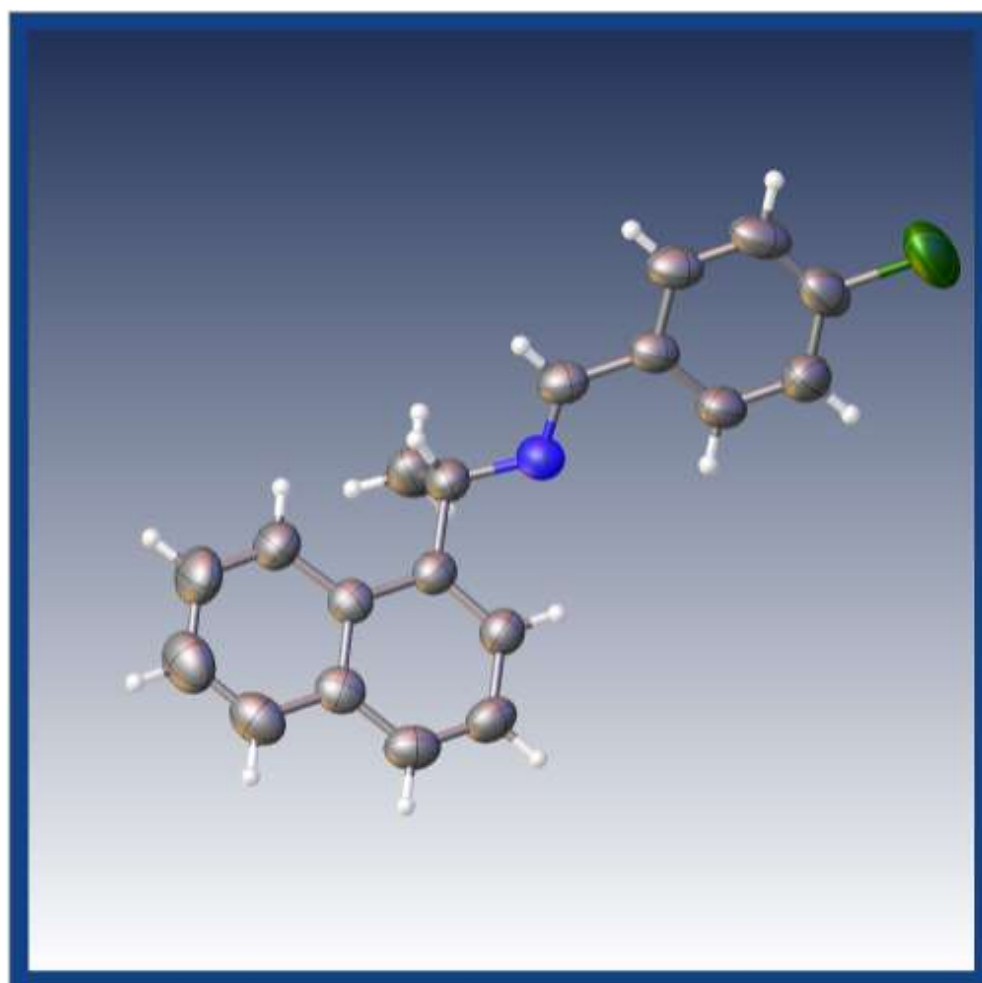


Figura 43. Representación de la estructura de (S)-(+)-1-(4-clorofenil)-N-1-(1-naftiletil)metanimina

CONCLUSIONES

Lo expuesto en el presente trabajo permite presentar las siguientes conclusiones:

1. Exitosamente se sintetizaron 3 nuevos azometinos derivados del 4-clorbenzaldehído con aminas primarias quirales, obteniendo los siguientes compuestos:
 - a) (S)-(+)-1-(4-clorofenil)-N-1-(1-feniletil)metanimina
 - b) (S)-(+)-1-(4-clorofenil)-N-1-(4-metilfenil)etilmetanimina
 - c) (S)-(+)-1-(4-clorofenil)-N-1-(1-naftiletil)metanimina
2. Se logró establecer un método de síntesis orgánica eficaz mediante la implementación de la técnica “Solvent-Free”, el cual mostró un desempeño efectivo al obtener altos rendimientos de los productos, así como también evita la contaminación del ambiente. El mecanismo realizado probó ser competente en la obtención de azometinos sin el empleo de disolventes hostiles ni equipos complementarios.
3. Posteriormente los azometinos obtenidos fueron caracterizados por medio de las técnicas espectroscópicas propuestas (FT-IR, RMN de ^1H y de ^{13}C , EM, rotación óptica y difracción de rayos X). Los resultados obtenidos mediante la aplicación de dichas técnicas resultaron ser adecuados, ya que comprueban la existencia del producto predicho por el mecanismo de reacción en la práctica. Tras el análisis de los distintos espectros se obtuvo información esencial; a partir del espectro de RMN ^1H y ^{13}C se determina la presencia de posibles estructuras presentes, mediante el espectro IR se establece la presencia de grupos funcionales claves, los pesos moleculares correctos se reportan por el espectro de masas, y la rotación óptica $[\alpha]_D^{20}$ entrega valores de acuerdo con la polarimetría.

4. Los 3 azometinos obtenidos como sólidos después de sucesivas recristalizaciones fueron analizadas por difracción de rayos X, las estructuras mostradas comprueban su existencia en nuestra dimensión al ser la imagen real del compuesto.

Podemos concluir que los objetivos previamente establecidos fueron cumplidos satisfactoriamente, además se comprobó el objetivo general mediante la realización de los objetivos específicos de la manera esperada. A su vez, la hipótesis fue cumplida exitosamente, ya que se probó una predicción acertada, evidenciada por la información recabada por los espectros obtenidos que comprueban la síntesis de nuevos azometinos derivados del 4-clorobenzaldehído. Los compuestos formados siguen los doce principios de la Química Verde al cumplir con los aspectos de Prevención, Economía Atómica, Diseñar para la eficiencia energética, Evitar derivados químicos, y Monitoreo en tiempo real para la prevención de la contaminación.

Por lo tanto, siguiendo un razonamiento secuencial del método científico, la síntesis de nuevos azometinos mediante la aplicación de los principios de la Química Verde sustenta y comprueba su intervención exitosa en la rama de la síntesis orgánica de compuestos.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Vargas Afanador, Edwin O., & Ruiz Pimiento, Lyda P. (2007). QUÍMICA VERDE EN EL SIGLO XXI; QUÍMICA VERDE, UNA QUÍMICA LIMPIA. *Revista Cubana de Química*, XIX (1),29-32. [fecha de Consulta 21 de enero de 2021]. ISSN: 0258-5995. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=443543706009>
2. Matthews, M. A. (2003). Green Chemistry. En *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology* (Vol. 12, págs. 799-818). John Wiley & Sons, Inc. doi:10.1002/0471238961.0718050513012020.a01
3. Butler, M., Innes, A., Kaatz Chary, L., Krel, O., Esq., A. L., McCracken, L., & Metcalf, C. (enero de 2015). *Green Chemistry Guide*. (M. Butler, J. M. Rivin, & C. Bouge, Edits.) Obtenido de IWMD Publications and Resources: <https://www.lacitysan.org/cs/groups/public/documents/document/y250/mdi/~edisp/cnt022546.pdf>
4. Anastas, P. T., & Williamson, T. C. (1996). Green Chemistry: An Overview. En *Green Chemistry. Designing Chemistry for the Environment* (págs. 1-17). American Chemical Society. doi:10.1021/bk-1996-0626.ch001
5. Clark, J., Macquarrie, D., Gronnow, M., & Budarin, V. (2013). Green Chemistry Principles. En K. Boodhoo, & A. Harvey (Edits.), *Process Intensification for Green Chemistry: Engineering Solutions for Sustainable Chemical Processing* (págs. 33-58). John Wiley & Sons. doi:10.1002/9781118498521.ch2
6. Vilches, A., & Gil Pérez, D. (2011). Papel de la Química y su enseñanza en la construcción de un futuro sostenible. *Edc. quím.*, 22(2), 103-116. doi:10.1016/S0187-893X(18)30122-8

7. Kirchhoff, M. M. (2003). Promoting Green Engineering through Green Chemistry. *Environmental Science & Technology*, 37(23), 5349–5353. doi:10.1021/es0346072
8. Bonfil Olivera, M. (2011). Ojo de Mosca. No. 148 El año de la química. ¿Cómo ves?, 7. Obtenido de <http://www.comoves.unam.mx/numeros/ojodemosca/149>
9. Naciones Unidas. (4 de septiembre de 2019). *La química de todos los días*. Obtenido de Noticias ONU: <https://news.un.org/es/story/2019/09/1461402>
10. Constable, D. J. (2016). Green Chemistry and Sustainability. En P. C. Lau (Ed.), *Quality Living Through Chemurgy and Green Chemistry. Green Chemistry and Sustainable Technology* (págs. 1-16). Berlín: Springer. doi:10.1007/978-3-662-53704-6_1
11. American Chemical Society. (s.f.). *Green Chemistry History*. Recuperado el 22 de enero de 2021, de What is Green Chemistry: <https://www.acs.org/content/acs/en/greenchemistry/what-is-green-chemistry/history-of-green-chemistry.html>
12. INECC. (15 de noviembre de 2007). *Historia del INE*. Obtenido de Instituto de Ecología y Cambio Climático: <http://www2.inecc.gob.mx/publicaciones2/libros/260/historia.html>
13. INECC. (s.f.). *Ficha informativa*. Obtenido de Instituto Nacional de Ecología y Cambio Climático: <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/208867/INECCFactSheets2017-3.pdf>
14. INECC. (15 de noviembre de 2007). *LA QUÍMICA VERDE EN MÉXICO*. Obtenido de Instituto Nacional de Ecología y Cambio Climático: [http://www2.inecc.gob.mx/publicaciones2/libros/438/cap3.html#:~:text=La%](http://www2.inecc.gob.mx/publicaciones2/libros/438/cap3.html#:~:text=La%20)

[20Mesa%20Redonda%20de%20Prevenci%C3%B3n, trabajo%20conjunto%20de%20estos%20y](#)

15. Ibáñez Cornejo, J. (22 de diciembre de 2020). *Celebran 30 años del Centro Mexicano de Química Verde y Microescala IBERO*. Obtenido de <https://ibero.mx/prensa/celebran-30-anos-del-centro-mexicano-de-quimica-verde-y-microescala-ibero>
16. American Chemical Society. (s.f.). *12 Principles of Green Chemistry*. Recuperado el 26 de enero de 2021, de Design Principles: <https://www.acs.org/content/acs/en/greenchemistry/principles/12-principles-of-green-chemistry.html>
17. Pájaro Castro, Nerlis Paola, & Olivero Verbel, Jesús Tadeo (2011). QUÍMICA VERDE: UN NUEVO RETO. *Ciencia e Ingeniería Neogranadina*, 21(2), 169-182. [fecha de Consulta 2 de Febrero de 2021]. ISSN: 0124-8170. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=91123440009>
18. Marteel-Parrish, A. E., & Abraham, M. A. (2013). PRINCIPLES OF GREEN CHEMISTRY AND GREEN ENGINEERING. En A. E. Marteel-Parrish, & M. A. Abraham, *Green Chemistry and Engineering: A Pathway to Sustainability* (págs. 21-42). Nueva Jersey: John Wiley & Sons, Inc. doi:10.1002/9781118720011.ch2
19. Calvo-Flores, F. G. (2009). Parámetros para el análisis de las reacciones en química sostenible. *An. Quím.*, 105(1), 42-49. Obtenido de <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=2931310>
20. Doria Serrano, M. d. (2009). Química Verde: un nuevo enfoque para el cuidado del medio ambiente. *Educación Química*, 20(4), 412-420. doi:10.1016/S0187-893X(18)30044-2

21. Ahluwalia, V. K., & Kidwai, M. (2004). Synthesis Involving Basic Principles of Green Chemistry: Some examples. En V. K. Ahluwalia, & M. Kidwai, *New Trends in Green Chemistry* (págs. 240-257). Nueva Delhi: Kluwer Academic Publishers. doi:10.1007/978-1-4020-3175-5
22. Matlack, A. S. (2013). Green Chemistry, Applications. En *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology* (Vol. 12, págs. 1-33). John Wiley & Sons, Inc. doi:10.1002/0471238961.greematl.a01
23. Layer, R. W. (1963). The Chemistry of Imines. *Chem. Rev.*, 63(5), 489-510. doi:10.1021/cr60225a003
24. Carey, F. A. (2014). Aminas. En F. A. Carey, *Química Orgánica* (págs. 858-913). Distrito Federal: McGraw-Hill.
25. Johnson, J. E., Morales, N. M., Dolliver, D. D., & McAllister, M. A. (2001). Mechanisms of Acid-Catalyzed Z/E Isomerization of Imines. *J. Org. Chem.*, 66(24), 7979-7985. doi:10.1021/jo010067k
26. Muhammad, A., Mahmood, K., Wajid, A., Mohd, M., & Ismail, Y. (2011). Synthesis, Characterization and Biological Activity of Schiff Bases. *IPCBE*, 10, 1-6.
27. Khan Academy. (9 de Noviembre de 2014). Formación de iminas y enaminas [Video]. Obtenido de <https://www.youtube.com/watch?v=4YFkAho9nOU>
28. Kaban, Ş., & Fidaner, Z. (1990). Synthesis of Schiff bases by condensation of hetarylcarboxaldehydes with p-phenetidine. *Monatsh Chem*, 121(6-7), 525-528. doi:10.1007/BF00810861
29. Varma, R. S., Dahiya, R., & Kumar, S. (1997). Clay catalyzed synthesis of imines and enamines under solvent-free conditions using microwave irradiation. *Tetrahedron Letters*, 38(12), 2039-2042. doi:10.1016/S0040-4039(97)00261-X

30. Panneerselvam, P., Nair, R. R., Vijayalakshmi, G., Subramanian, E. H., & Sridhar, S. K. (2005). Synthesis of Schiff bases of 4-(4-aminophenyl)morpholine as potential antimicrobial agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 40(2), 225-229. doi:10.1016/j.ejmech.2004.09.003
31. Guzen, K. P., Guarezemini, A. S., Órfão, A. T., Cella, R., Pereira, C. M., & Stefani, H. A. (2007). Eco-friendly synthesis of imines by ultrasound irradiation. *Tetrahedron Letters*, 48(10), 1845-1848. doi:10.1016/j.tetlet.2007.01.014
32. Das, S., Das, V. K., & Thakur, A. J. (2012). Environment-friendly and solvent-free synthesis of symmetrical bis-imines under microwave irradiation. *Green Chemistry Letters and Reviews*, 5(3), 457-474. doi:10.1080/17518253.2012.667443
33. Sakthinathan, S. P., Suresh, R., Kamalakkannan, D., Mala, V., Sathiyamoorthi, K., Vanangamudi, G., & Thirunarayanan, G. (2018). MICROWAVE ASSISTED SYNTHESIS, SPECTRAL CORRELATION AND ANTIMICROBIAL EVALUATION OF SOME ARYL IMINES. *Journal of the Chilean Chemical Society*, 63(2), 3918-3923. doi:10.4067/s0717-97072018000203918
34. Wade, J. L. (2012). *Química Orgánica*. Estado de México: Pearson.
35. Morrison, R. T., & Boyd, R. N. (1998). Estereoquímica I. Estereoisómeros. En R. T. Morrison, & R. N. Boyd, *Química Orgánica* (Quinta ed., págs. 131-134). Estado de México : Addison-Wesley / Pearson.
36. Skoog, D. A., Holler, F. J., & Crouch, S. R. (2008). *Principios de análisis instrumental*. Distrito Federal, México.: CENGAGE LEARNING.

ESPECTROS

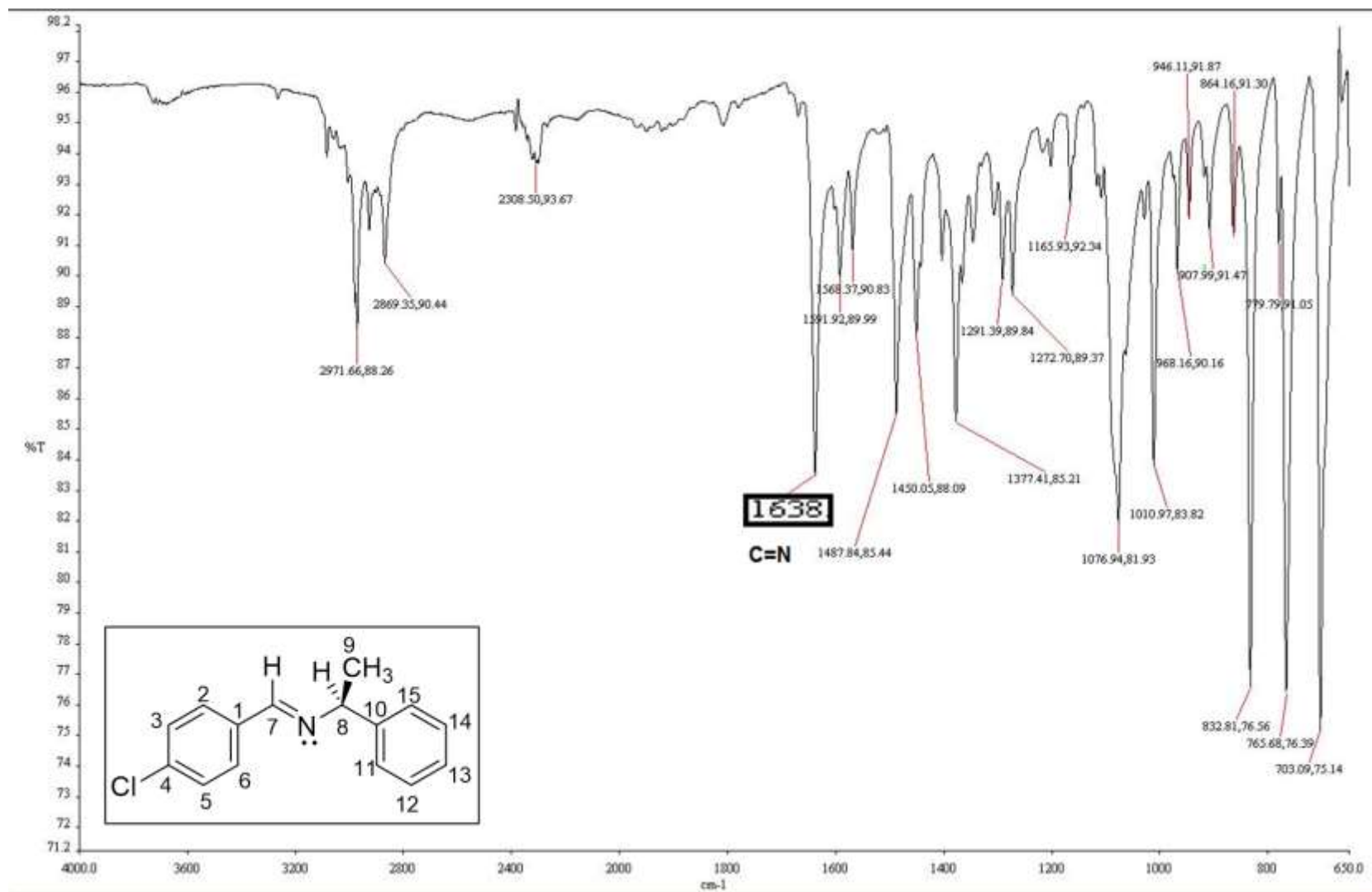


Figura 1.1. Espectro IR del azometino 1 (S)-(+)-1-(4-clorofenil)-N-1-(1-feniletil)metanimina

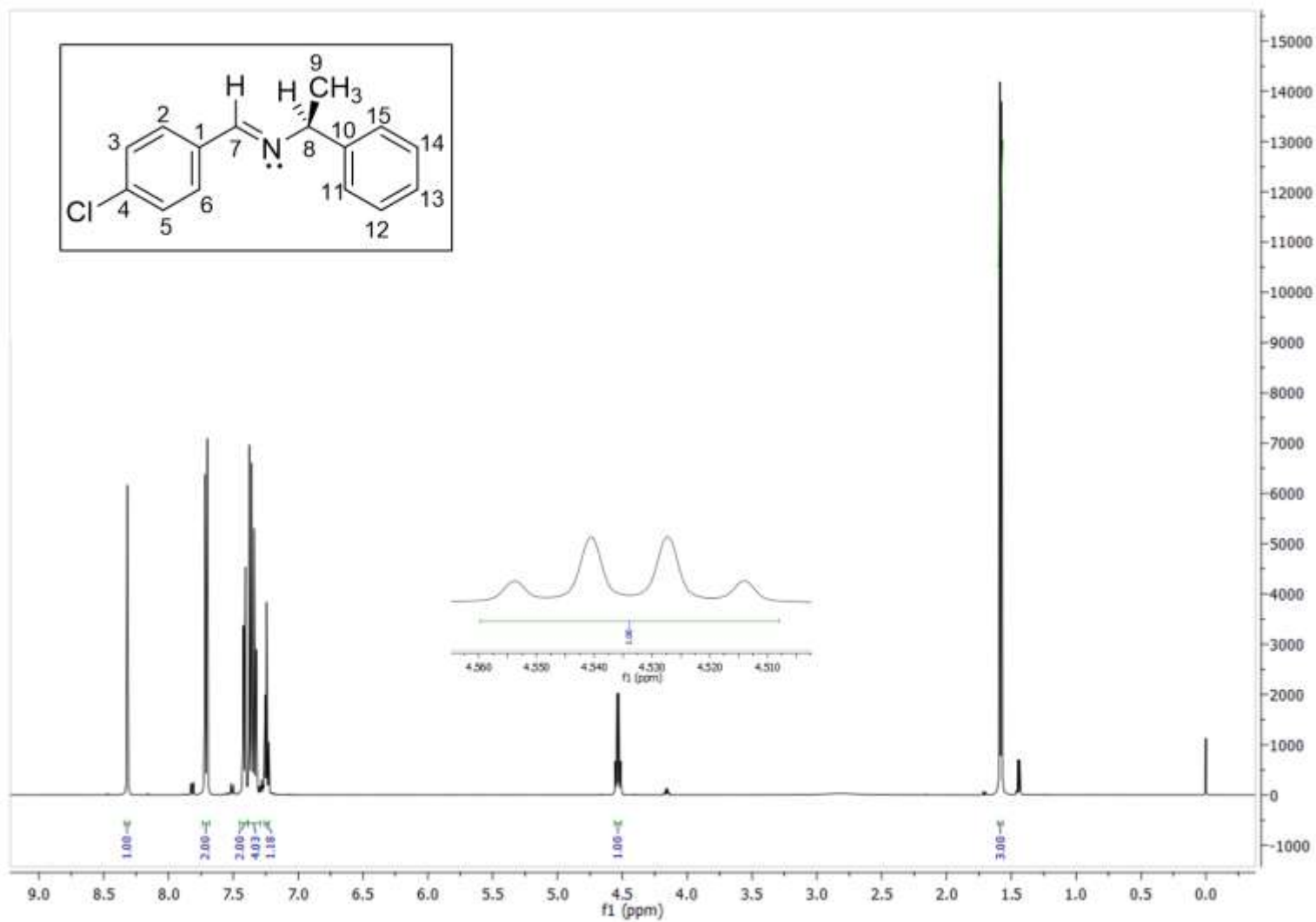


Figura 1.2. Espectro RMN ¹H del azometino 1 (S)-(+)-1-(4-clorofenil)-N-1-(1-feniletil)metanimina

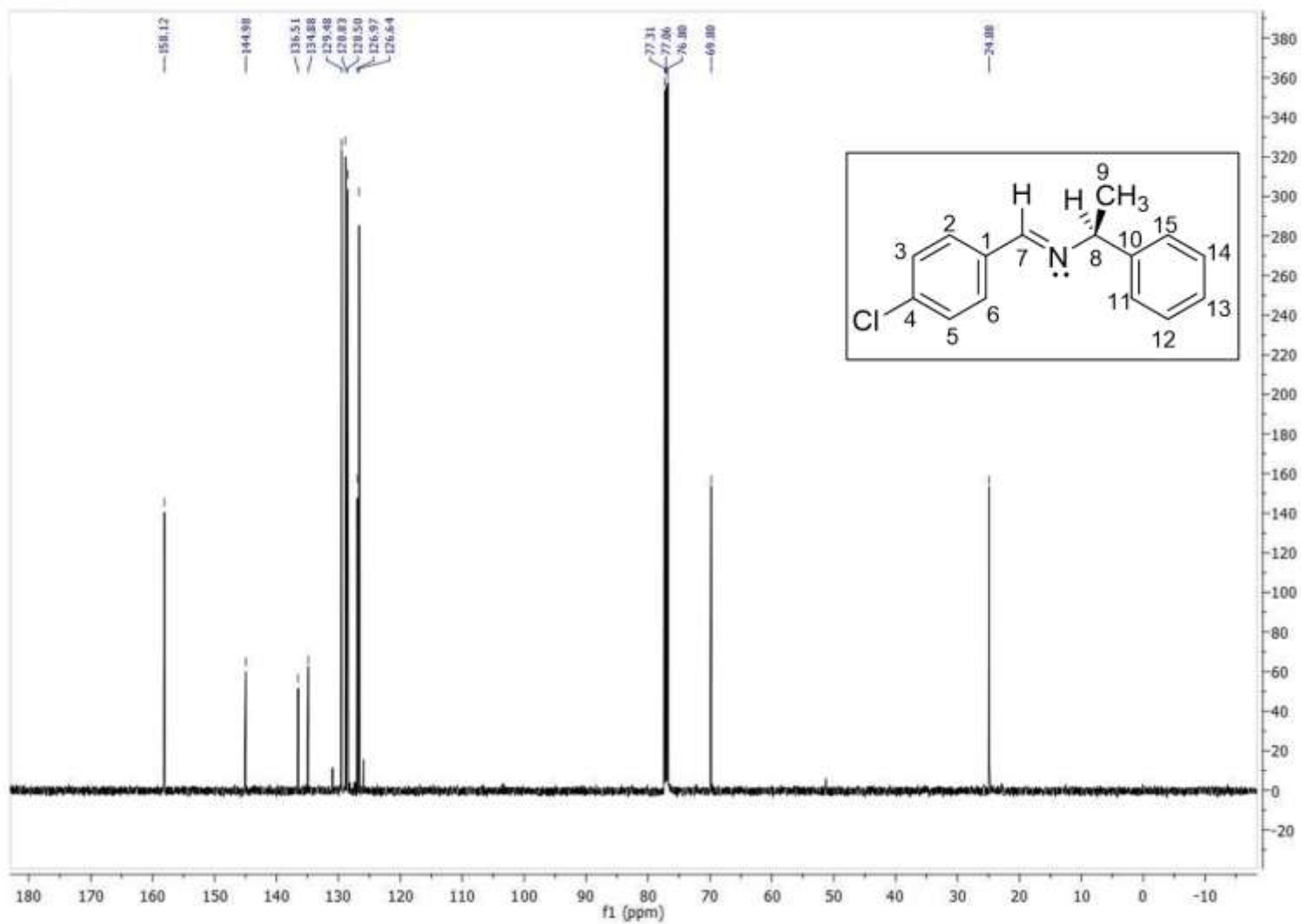


Figura 1.3. Espectro RMN ^{13}C del azometino 1 (S)-(+)-1-(4-clorofenil)-N-1-(1-feniletil)metanimina

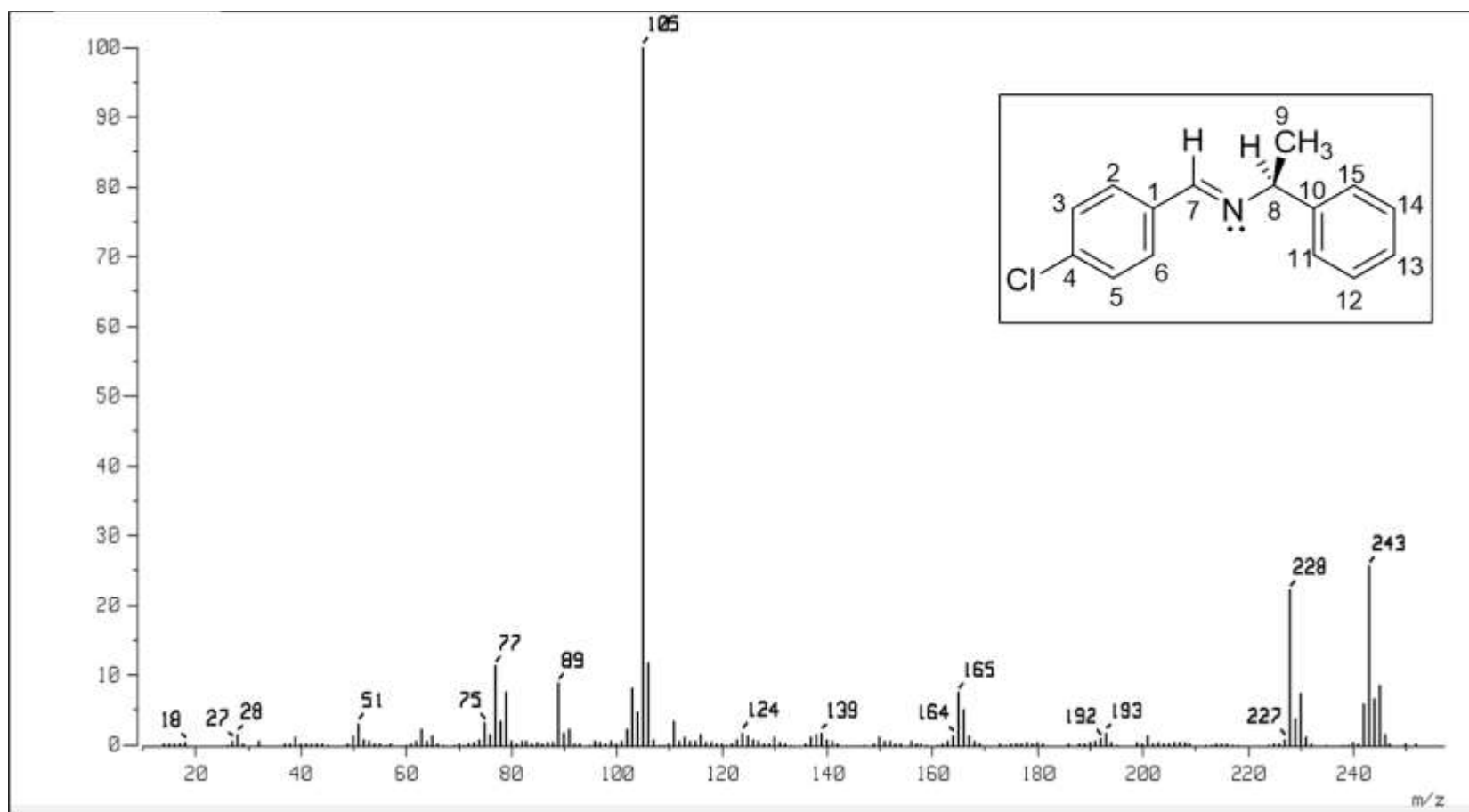


Figura 1.4. Espectro de masas del azometino 1 (S)-(+)-1-(4-clorofenil)-N-1-(1-feniletil)metanimina

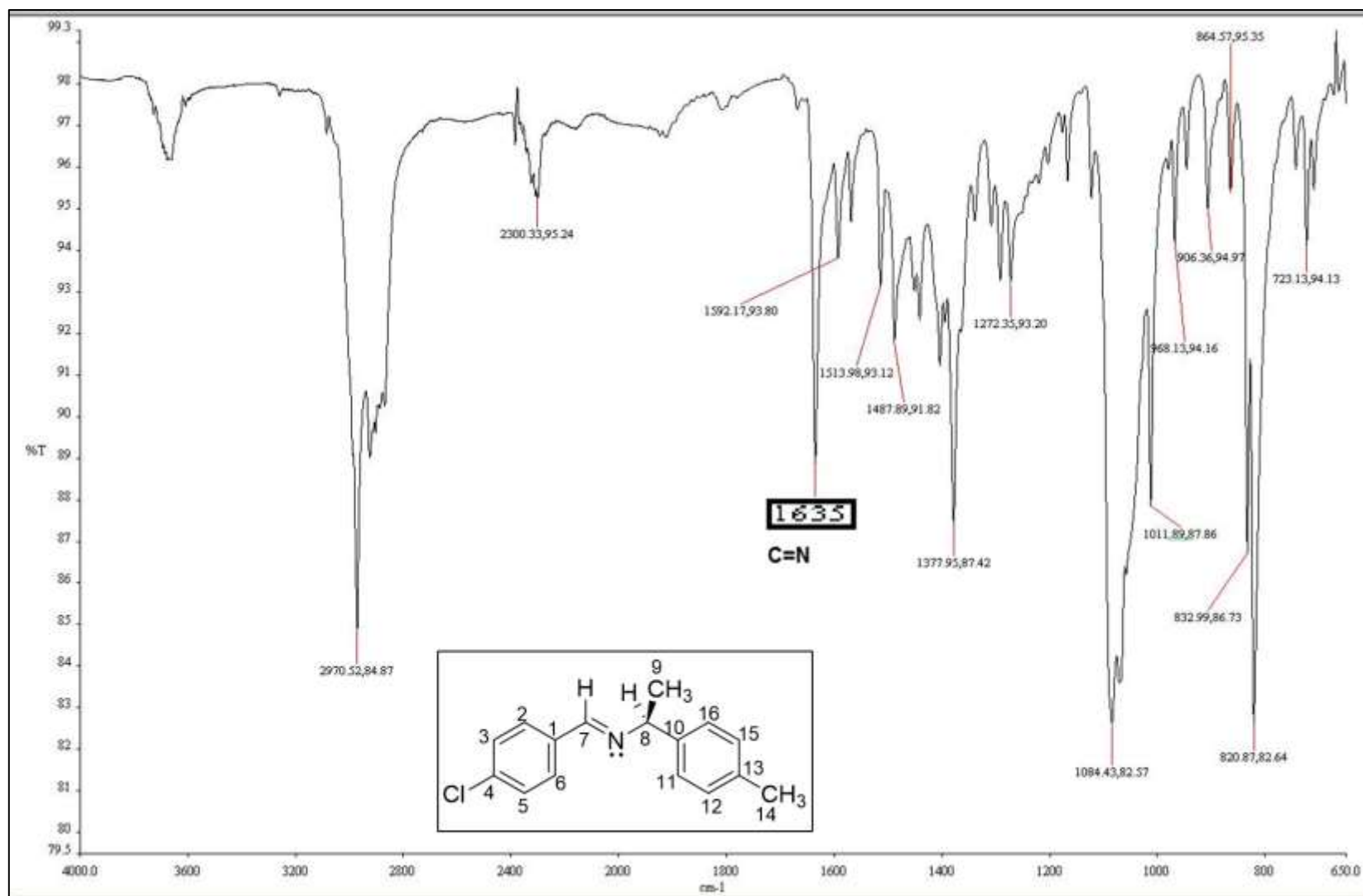


Figura 2.1. Espectro IR del azometino 2 (S)-(+)-1-(4-clorofenil)-N-1-(4-metilfenil)etilmetanimina

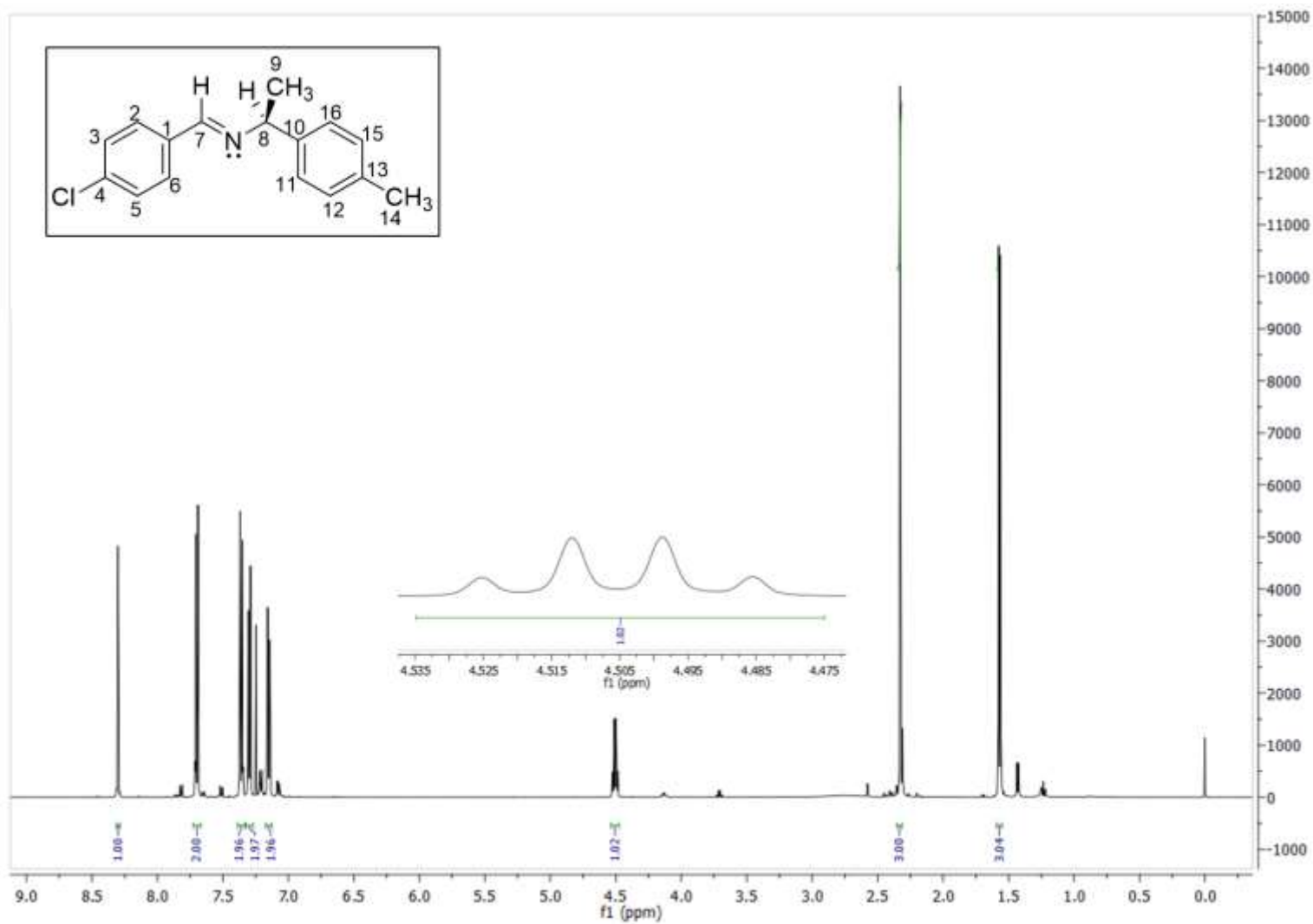


Figura 2.2. Espectro RMN ¹H del azometino 2 (S)-(+)-1-(4-clorofenil)-N-1-(4-metilfenil)etilmetanimina

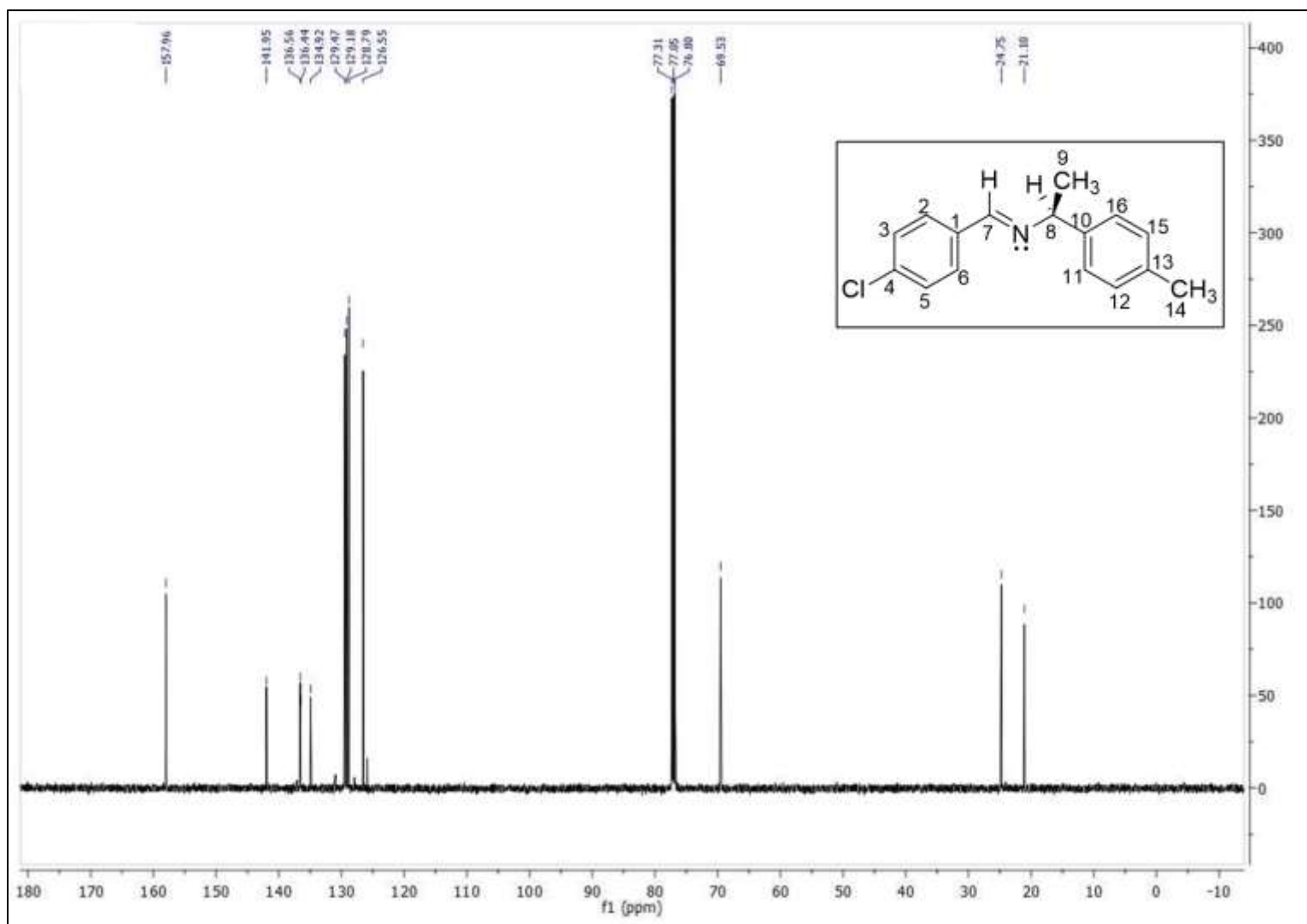


Figura 2.3. Espectro RMN ^{13}C del azometino 2 (S-(+)-1-(4-clorofenil)-N-1-(4-metilfenil)etilmetanimina

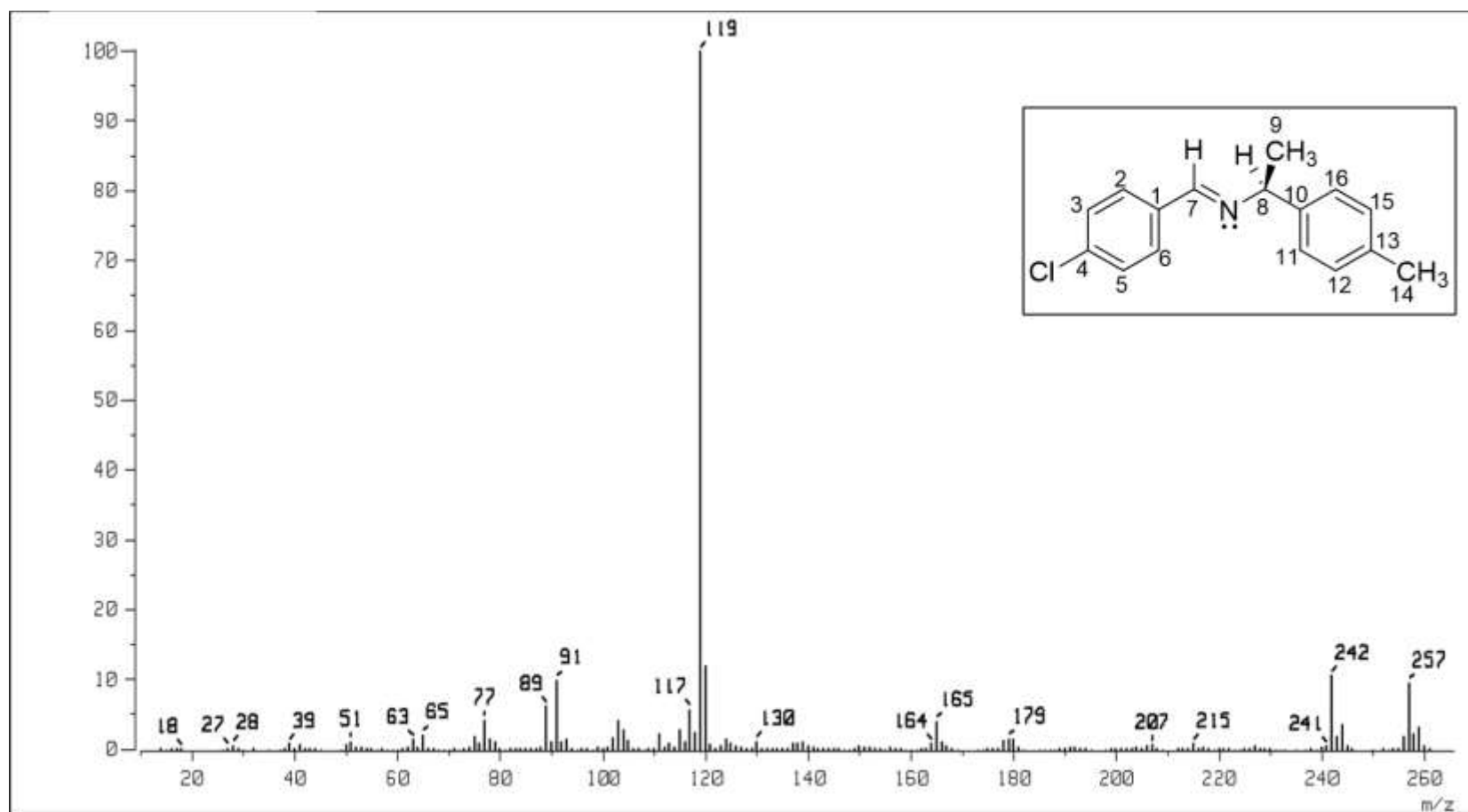


Figura 2.4. Espectro de masas del azometino 2 (S)-(+)-1-(4-clorofenil)-N-1-(4-metilfenil)etilmetanimina

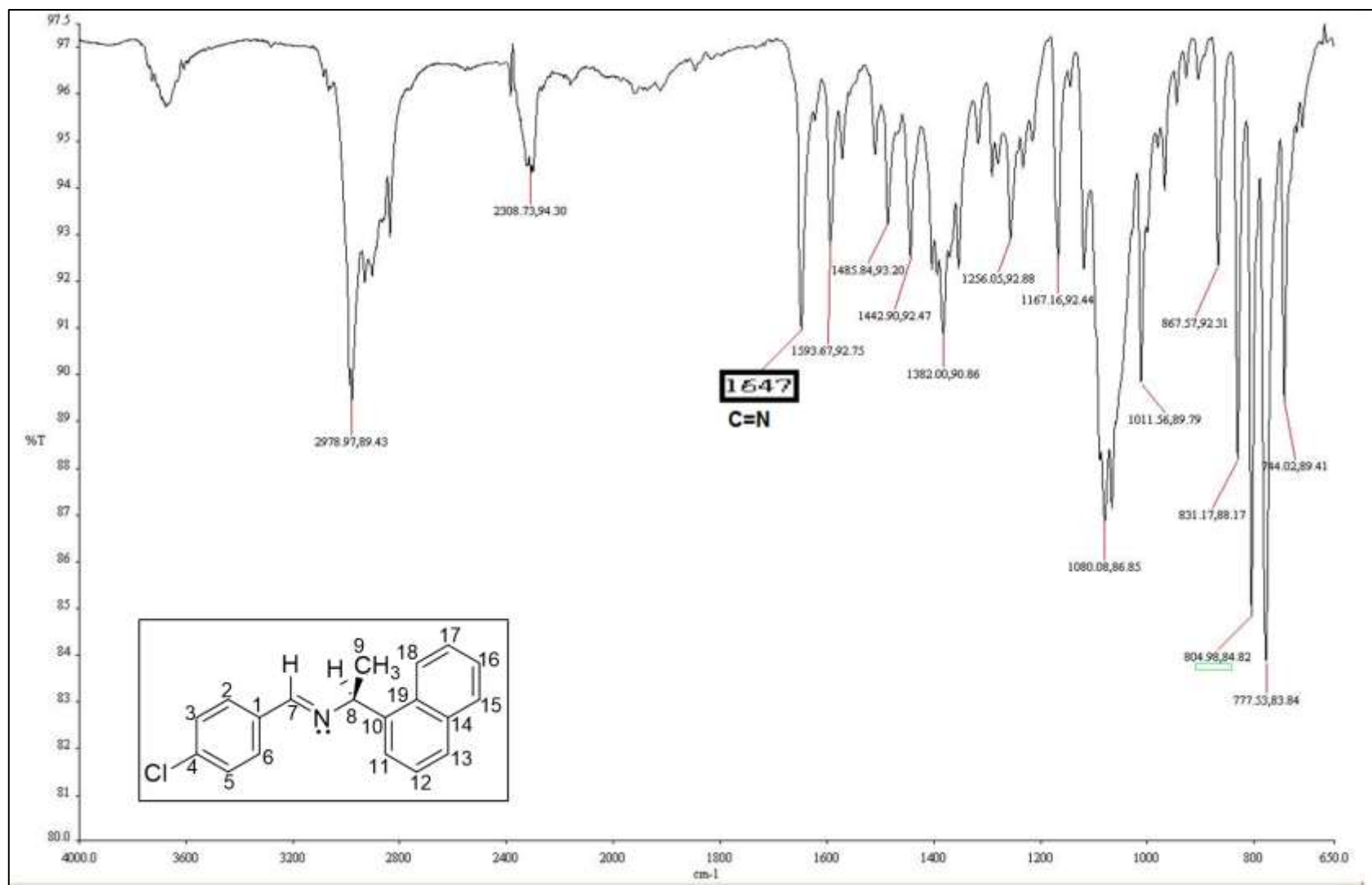


Figura 3.1. Espectro IR del azometino 3 (S)-(+)-1-(4-clorofenil)-N-1-(1-naftiletil)metanimina

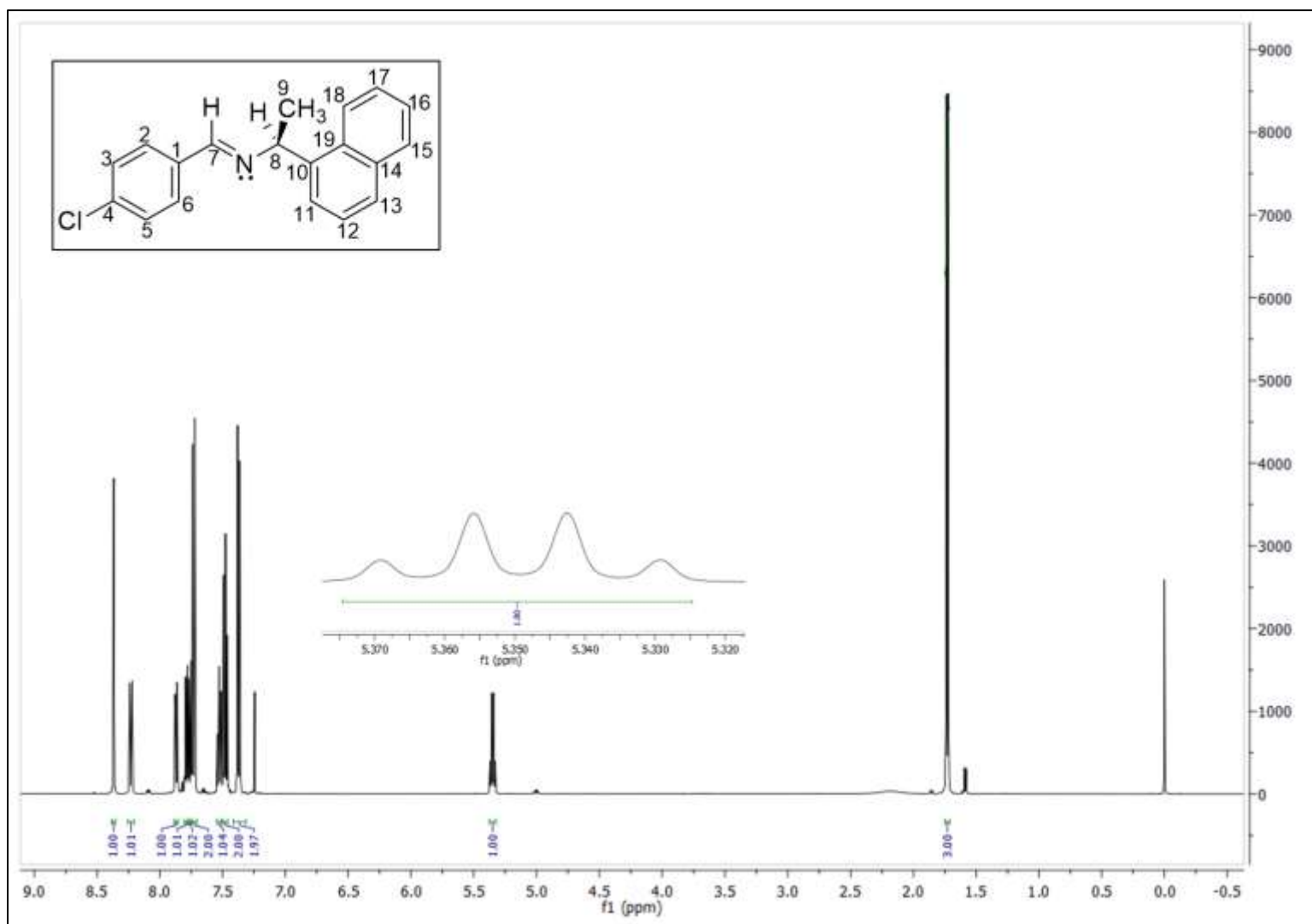


Figura 3.2. Espectro RMN ¹H del azometino 3 (S)-(+)-1-(4-clorofenil)-N-1-(1-naftiletil)metanimina

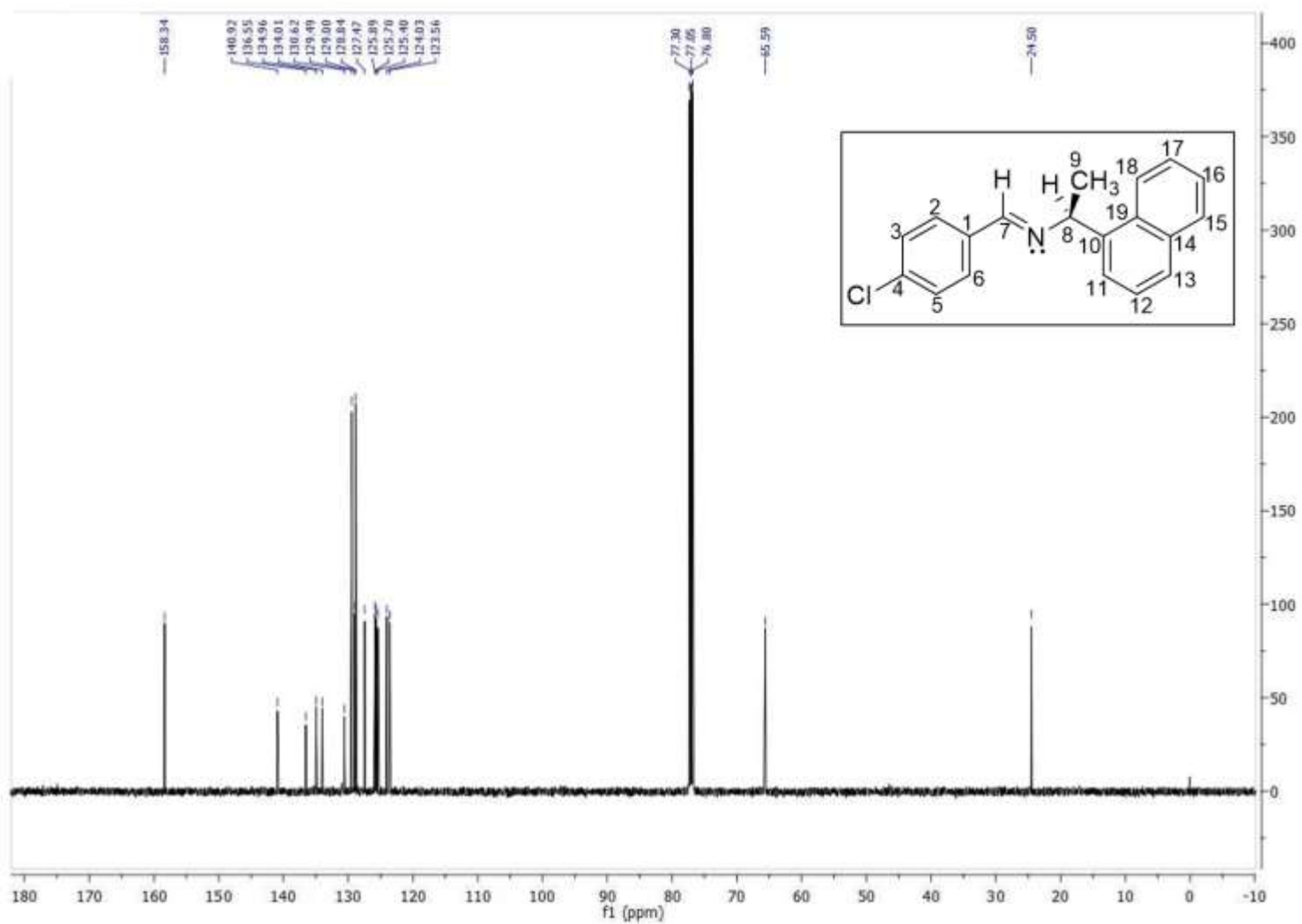


Figura 3.3. Espectro RMN ^{13}C del azometino 3 (S)- (+)-1-(4-clorofenil)-N-1-(1-naftiletil)metanimia

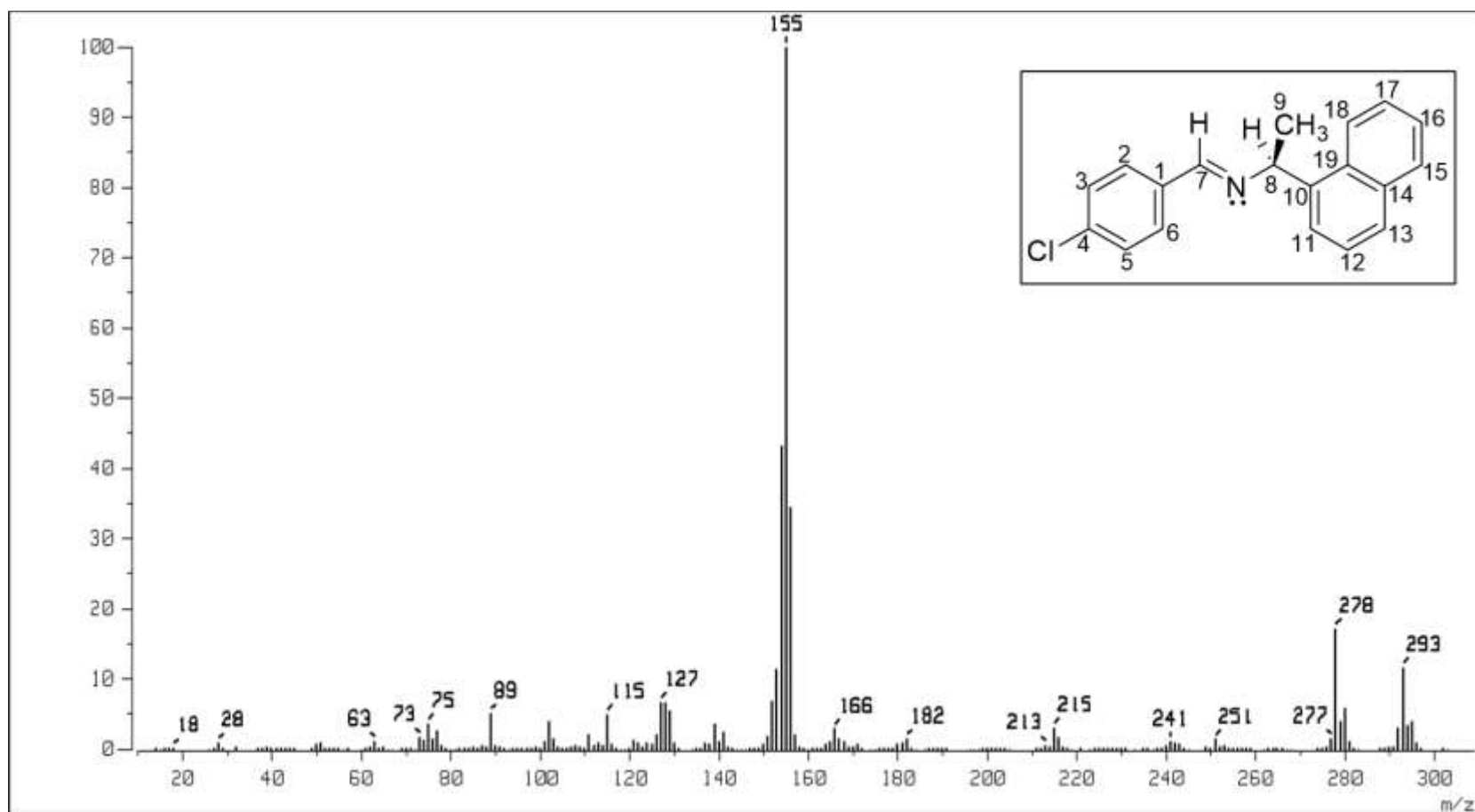


Figura 3.4. Espectro de masas del azometino 3 (S)-(+)-1-(4-clorofenil)-N-1-(1-naftiletil)metanimia