



Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Facultad de Ciencias Químicas

Licenciatura en Químico Farmacobiólogo

TESIS

**Síntesis verde de nuevas iminas quirales
derivadas del 5-feniltiofen-2-carboxaldehído y
aminas aromáticas *p*-halogenadas.**

Para obtener el grado de Químico Farmacobiólogo

Presenta

Erick Jared Capilla Garcia

Director de tesis:

M. C. María Guadalupe Silvia Hernández Téllez

Co-Director de tesis:

Dr. Ángel Gabriel Mendoza Martínez

Puebla, Pue

Mayo 2024

Agradecimientos

A la Maestra María Guadalupe Silvia Hernández Téllez, por haberme enseñado que nunca es tarde para volver a amar la Química.

A la maestra Teresa Pacheco Álvarez, por confiar en mí y por haber sido esa palabra de apoyo y de un sabio consejo.

Al Doctor Ángel Gabriel Mendoza Martínez ser esa mano de apoyo.

Dedicatoria

A mis padres, gracias por permitirme crecer.

ÍNDICE

RESUMEN.....	5
OBJETIVOS	6
CAPITULO 1. INTRODUCCION	7
CAPITULO 2. ANTECEDENTES	10
2.1 Química Verde	11
2.1.1 Origen de la Química Verde	11
2.1.2 Sustentabilidad de la Química Verde	13
2.1.3 Reacciones libres de disolventes	15
2.1.4 Fármacos derivados de la Química Verde.....	18
2.2 Estereoquímica.....	21
2.2.1 Actividad óptica y luz polarizada.....	21
2.2.2 Moléculas quirales	24
2.2.3 Configuración espacial: (<i>R</i>) y (<i>S</i>).....	26
2.3 Iminas.....	27
2.3.1 Generalidades.....	27
2.3.2 Síntesis de iminas	30
2.3.3 Actividad biológica de las iminas	31
2.4 Técnicas de caracterización de moléculas.....	35
2.4.1 Infrarrojo	35
2.4.2 Espectrofotometría de masas.....	39
2.4.3 Resonancia Magnética Nuclear RMN.....	43
2.4.4 Difracción de rayos X.....	47
CAPÍTULO 3. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	50
SÍNTESIS DE (<i>S</i>)-(+)-[1-(4-clorofenil)-N-(5-feniltiofen-2-metilideno)]etilamina	51
SÍNTESIS DE (<i>S</i>)-(+)-[1-(4-bromofenil)-N-(5-feniltiofen-2-metilideno)]etilamina ..	58
SÍNTESIS DE (<i>R</i>)-(-)-[1-(4-flourofenil)-N-(5-feniltiofen-2-metilideno)]etilamina.....	65
CAPITULO 4. PARTE EXPERIMENTAL	73
METODOLOGIA.....	74
SÍNTESIS DE (<i>S</i>)-(+)-/1-(4-clorofenil)-N-(5-feniltiofen-2-metilideno)]etilamina .	75

SÍNTESIS DE (<i>S</i>)-(+)-[1-(4-bromofenil)-N-(5-feniltiofen-2-metilideno)]etilamina	76
SÍNTESIS DE (<i>R</i>)-(-)-[1-(4-flourofenil)-N-(5-feniltiofen-2-metilideno)]etilamina.	77
CONCLUSIONES.....	78
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	79
ESPECTROS.....	82

RESUMEN

En los últimos años, el creciente proceso de industrialización y la globalización ha generado un aumento en los desechos en todo el mundo, generando contaminantes que impactan en el medio ambiente. La Química ha venido evolucionando a través de los años generando el desarrollo de nuevos procesos. Sin embargo, uno de los principales errores que ha generado esta revolución química ha sido el no poder controlar la generación de residuos y desechos que generan las reacciones e intermediarios de reacción dentro de la síntesis de nuevos productos.

Estos desechos, como intermediarios en las reacciones son, en su mayoría, tóxicos y dañinos para el planeta, afectando suelos, mantos acuíferos y a la propia atmosfera siendo la mayoría contaminantes irreversibles que generan un deterioro progresivo en el ambiente y que influyen en cambio climático.

La Química Verde en la actualidad, es una ciencia que está enfocada en disminuir el grado de reactantes y productos contaminantes producidos en la síntesis química de productos, buscando generar reacciones químicas más compatibles con la vida y menos tóxicas para el entorno.

Por ello, por medio la filosofía de la Química Verde, el presente trabajo se enfocó en proponer y realizar una serie de nuevas reacciones que tuvieran dos propósitos: sintetizar tres iminas quirales por medio de reacciones *Solvent-free* que fueran menos contaminantes con el entorno generando la mínima cantidad de desechos con un mayor rendimiento en el producto final y, proponer nuevos ligandos que pudieran funcionar como intermediarios en la formación de complejos metálicos, que a su vez fueran diseñados con el fin de buscar un efecto terapéutico.

Al final, los productos obtenidos de la síntesis obtuvieron rendimientos superiores del 85%, la pureza de los cristales se ha comprobado utilizando datos espectrales para su caracterización.

OBJETIVOS

- Objetivo general

Obtener nuevas iminas derivadas de aminas primarias quirales y aldehídos por medio de una reacción *solvent-free*, una de las técnicas de la Química Verde.

- Objetivos específicos

1. Sintetizar iminas quirales a partir de 5-feniltiofen-2-carboxaldehído y las aminas primarias:
 - a) (S)-(-)-1-(4-clorofetil)etilamina
 - b) (S)-(-)-1-(4-bromofenil)etilamina
 - c) (R)-(+)-1-(4-fluorofenil)etilamina
2. Caracterizar los productos obtenidos mediante espectroscopia de Infrarrojo, Resonancia Magnética Nuclear ^1H y ^{13}C , así como espectroscopía de masas.
3. Determinar la rotación óptica $[\alpha]_D^{20}$ y el punto de fusión de cada molécula.
4. Confirmar las estructuras sintetizadas por medio de análisis de difracción de Rayos X.

CAPITULO 1. INTRODUCCION

El creciente proceso de industrialización supuso un hito para la evolución económica mundial. El rápido aumento de la población dio lugar a una industrialización excesiva, lo que provocó una mayor contaminación y el agotamiento de los recursos. De esta manera, los recursos naturales comenzaron a utilizarse como si no hubiera consecuencias sobre el problema ambiental (Tobiszewski, Namieśnik, Zygmunt, & Mechlińska, 2009).

Desde la década de 1940, comenzaron a surgir cuestiones ambientales en relación con el crecimiento de las actividades industriales. (De Marco B. A., 2018).

Aunado a esto, la globalización ha originado un aumento en los desechos en todo el mundo, generando contaminantes que impactan en el medio ambiente. De modo que, actualmente el cambio climático ha sido ocasionado por una desmedida contaminación producida por desechos contaminantes de diversos sectores, como el agrónomo, el industrial, farmacéutico, textil entre otros, afectando los recursos naturales y generando un desequilibrio en el entorno.

Por su parte la Química, como cualquier otra ciencia, ha venido evolucionando a través de los años generando el desarrollo de nuevos procesos y logrando innovar con los ya establecidos. Sin embargo, uno de los principales errores y como punto negativo que ha generado esta revolución química ha sido el no poder controlar la generación de desechos que generan las reacciones e intermediarios de reacción dentro de la síntesis de nuevos productos. Estos residuos químicos que se generan al momento de obtener y sintetizar nuevos productos siguen siendo uno de los principales problemas que la Química tiene que enfrentar como resultado del desarrollo continuo.

Estos en su mayoría son tóxicos y dañinos para el planeta, afectando suelos, mantos acuíferos y a la propia atmósfera siendo la mayoría contaminantes irreversibles que generan un deterioro progresivo en el ambiente y que influyen en cambio climático.

Ahora bien, la Química Verde como ciencia, es una nueva área de la Química que está enfocada en disminuir el grado de reactantes y productos contaminantes producidos en la síntesis química de productos, buscando generar reacciones más compatibles con la vida y menos tóxicas para el entorno.

De este modo, el presente trabajo se enfocó en proponer y realizar una serie de nuevas reacciones que tuvieran dos propósitos. El primero fue buscar la obtención de productos que fueran menos contaminantes con el entorno generando la mínima cantidad de desechos con un mayor rendimiento en el producto final por medio de la técnica *Solvent – free*. El segundo fue sintetizar ligandos que pudieran funcionar como intermediarios en la formación de complejos con iones metálicos, que a su vez fueran diseñados con el propósito principal de tener o no, un efecto farmacológico

Por medio de la técnica de reacciones libre de solventes se busca generar una nueva línea de síntesis, que además de ser reproducible, busque generar un alto rendimiento teórico, sin generar grandes cantidades de desechos o intermediarios tóxicos.

Al final, a los productos obtenidos de la síntesis se les caracterizo por medio de técnicas espectroscópicas.

CAPITULO 2. ANTECEDENTES

2.1 Química Verde

2.1.1 Origen de la Química Verde

La Química Verde es una de las ramas más nuevas de la Química, nacida en la década de los noventa y creada con diferentes enfoques, su principal propósito es poder implementar nuevas técnicas de síntesis que sean más amigables con el medio ambiente, generando nuevos diseños de las mismas con un concepto innovador, renovando los procesos de fabricación y buscando la reducción de contaminación ocasionada por la alta cantidad de desechos generados tanto en las industrias de la síntesis y desarrollo así como en las líneas de investigación.

Con no más de 40 años de haber sido creada, esta ciencia busca generar conciencia sobre un uso adecuado de materiales y reactivos empleados en la industria química, estableciendo nuevas oportunidades para que en el desarrollo científico y procesos industriales se genere una reducción de disolventes tóxicos empleados, tanto en la síntesis química y el análisis químico y en otras áreas, promoviendo una cultura de mínima generación de residuos, esperando disminuir y controlar en medida, la contaminación causada por estos factores.

Cathcart presentó una discusión sobre el crecimiento de la industria química irlandesa, utilizando el término "Química Verde" por primera vez en el título de un artículo en el año 1990. El concepto principal de la Química Verde es el uso de productos químicos, habilidades y conocimientos para reducir o eliminar el uso o generación de sustancias peligrosas durante la planificación, fabricación y aplicación de productos químicos para minimizar las amenazas a la salud de los operadores y el medio ambiente y a su vez que sean menos abrasivos y tóxicos, a partir de reacciones que sean compatibles con el planeta, reduciendo la producción de sustancias peligrosas, los requerimientos energéticos y eliminando solventes y catalizadores (De Marco B. A., 2018).

En los últimos años, los problemas ambientales como la deforestación, la contaminación de aguas, el uso de combustibles fósiles, la reducción de la capa de ozono entre otros, han generado a científicos y a la población en general reacciones alarmantes, debido a un descontrol que ha venido aumentando con el paso del tiempo desde años atrás. Gran parte de estos problemas se les han atribuido a los procesos químicos, al momento de generar reacciones en cadena y llevar a cabo un manejo inadecuado de reactivos, solventes y catalizadores empleados para la síntesis de diversos compuestos químicos así como para la producción de nuevas moléculas de interés.

De acuerdo a la *US Environmental Protection Agency* (EPA), la Química Verde es el "uso de la química para la prevención de la contaminación, y el diseño de productos químicos y procesos benéficos para el ambiente" (Centi & Perathoner, 2003).

En 1990, Paul Anastas y John Warner postularon en serie, doce principios que sientan las bases de lo que es la Química Verde, hasta el día de hoy en uso, los cuales buscan la reducción o no utilización de disolventes que puedan ser tóxicos en los procedimientos y análisis químicos, además de plantear un nuevo diseño de procesos que este enfocado en minimizar la generación de residuos tanto sólidos como líquidos provenientes de la industria e investigación química.

Desde su inicio y hasta la fecha, estos doce principios rigen a la Química Verde y constituyen las bases de esta ciencia, con la que se plantea crear una sociedad ecológicamente segura y en la que toda acción que se genere en los laboratorios y procesos industriales de cualquier área sean benéficas para el medio ambiente, concientizando sobre el uso inadecuado de reactivos y tratando de evitar una sobreexplotación de los recursos.

Actualmente, la Química Verde ha reformado la forma en la que se venía trabajando la química, pasando de un sistema arcaico convencional, el cual se venía practicando desde siglos atrás, a nuevos métodos de síntesis orgánica de una manera más

sustentable sin el uso de disolventes tóxicos ni la generación de residuos que llegan a ser muy peligrosos y altamente dañinos para el planeta y para la sociedad en general, obteniendo una variedad de resultados benéficos no solo para la comunidad científica, sino también para la población y para el entorno.

2.1.2 Sustentabilidad de la Química Verde

La Química Verde ha propuesto nuevos métodos para la síntesis química que permitirá no solo reducir los niveles de desechos contaminantes generados por medio de nuevas rutas sintéticas alternativas, sino que también se ha comprobado, estas rutas pueden generar productos más puros y con un menor efecto tóxico a comparación de las técnicas con las que se trabajan actualmente.

Esta nueva ciencia tiene efectos multidisciplinarios que busca generar un impacto positivo en el planeta. Poco a poco se ha logrado desarrollar nuevas rutas sintéticas alternativas que mejoran los rendimientos en comparación a las ya utilizadas.

Para la generación de fármacos, por ejemplo, el Viagra, desarrollado por la farmacéutica Pfizer, en un inicio generaba grandes cantidades de desechos al momento de su obtención y a pesar de ello, los rendimientos químicos al final del proceso llegaban a ser muy bajos. La Química Verde logró diseñar un método alternativo de síntesis del Viagra, con la que no solo logró disminuir los disolventes utilizados en su síntesis, sino que además de ello, se lograron obtener mejores rendimientos.

Uno de los doce principios se enfoca en un desarrollo consciente de los productos químicos, de modo que después de su uso, su proceso de descomposición no afecte al entorno y se conviertan en productos de degradación inofensivos para el medio ambiente, evitando también una tóxica bioacumulación.

Así, se observa que estos principios tienen que ver con la planificación del producto, a través de su síntesis, procesamiento, análisis y su destino después del uso. El principal objetivo es minimizar los riesgos ambientales y laborales inherentes a las actividades industriales (De Marco B. A., 2018).

La implementación de la Química Verde en la actualidad se debe de ver como una nueva forma de hacer Química en la actualidad, buscando reemplazarla y reformarla con el objetivo de reducir o eliminar sustancias peligrosas para el medioambiente y para la salud de la sociedad, partiendo desde una industria química sustentable y sostenible.

Es decir, que se priorice el reducir aquellos procesos en los que se detecte que se genera un peligro inminente de contaminación ya sea en reactivos, sustancias, disolventes, etc. y analizar cada una de las etapas de un proceso químico, desde el inicio de su síntesis hasta su disposición final después de su uso.

Siguiendo una trazabilidad en el ciclo de vida del producto, proceso o sustancia, y analizando diversos factores como su toxicidad, gasto energético y económico, con el fin de poder generar una mejora en el proceso y obtener resultados positivos inherentes a los ya obtenidos.

Se reducen así, los riesgos para el ser humano y el entorno a la par, pues desde un inicio se plantea tener este enfoque anti – contaminante. Si las rutas sintéticas y los procesos químicos son diseñados de una manera segura y benigna desde su inicio, se tendrá un control más certero sobre el producto y se conocerá de forma precisa el nivel contaminante que esté genere al ambiente.

Por ello se dice que esta ciencia tiene un carácter preventivo, pues se hace hincapié en el diseño de los procesos, de las reacciones químicas, de las condiciones de reacción, así como en el análisis de la toxicidad para los seres vivos del producto generado.

Por ello mismo, la Química Verde se relaciona con otras disciplinas. Dado que tiene entre sus metas reducir residuos contaminantes, se relaciona con la Ecología, Ciencias ambientales y Toxicología. Y al aplicar sus principios en los procesos industriales, se relaciona también con la Ingeniería. (Pino, 2020)

Además de ello, también se busca generar conciencia en las escuelas y centros educativos, promoviendo la información necesaria sobre las tareas que desempeña la Química Verde en la actualidad y como se puede generar un modelo de mejora hacia el medioambiente sin afectar procesos externos o terceros, que implique una fractura en la economía y entorno social.

Actualmente, la Química Verde desempeña un papel fundamental, al ser una de las pocas ciencias que está enfocada en la preservación del medio ambiente, tomando como uno de sus principales objetivos, el cuidado del planeta sin afectar la producción química.

Con una correcta planificación, esta ciencia puede sustituir un decenar de reacciones de síntesis empleadas en la actualidad, por técnicas y métodos alternativos que mejoren el rendimiento de las mismas, redirigiendo a una industria más sustentable que no afecte la producción pero que si mejore su relación con el entorno.

2.1.3 Reacciones libres de disolventes

En la actualidad, los análisis fisicoquímicos y los procesos de fabricación dentro de la industria implican el alto consumo de disolventes orgánicos y catalizadores en el desarrollo de las actividades. Las cantidades de desechos que se generan tienen un importante impacto medioambiental, pues estos desechos generalmente se llegan

a exponer al ambiente, teniendo como destino final la flora y fauna de aquellos lugares, comprometiendo toda la biodiversidad.

Para poder estimar la magnitud de este problema, diversas organizaciones ecologistas plantearon diversas formas de poder calcular el daño que causaban estos procesos industriales.

En la década de 1990, en torno a la fabricación de productos químicos y buscando el mínimo uso posible de reactivos y disolventes tóxicos, se planteó un factor utilizado para evaluar qué tan ecológico podría ser un proceso industrial. Este factor, denominado “factor E” (factor de eficiencia), fue propuesto por Roger Sheldon. Su cálculo se basa en la división de la masa de los residuos generados (kg) por la masa del producto terminado (kg) (Sheldon, 2007).

La fórmula planteada determina la cantidad de desechos generados por magnitud de producto obtenido, estimando un factor que indicaba el nivel de riesgo de un proceso industrial.

Por lo tanto, todos los procesos debían apuntar a un factor E más bajo posible. Se puede observar que cuanto mayor es la producción del segmento, menor es el factor E. La industria farmacéutica produce de 10 a 1.000 toneladas por año y tiene un factor E de 25 a 100. El bajo desempeño de la industria farmacéutica en este sentido, que también ocurre en la industria de química fina, proviene de que sus plantas industriales fueron diseñadas para emplear reacciones estequiométricas clásicas, que generan grandes cantidades de sales inorgánicas como residuos (Sheldon, 2007).

La industria farmacéutica se encuentra dentro de las mayores generadoras de desechos a nivel industrial, tanto de disolventes y catalizadores utilizados en la síntesis de fármacos y principios activos, como de reactivos y soluciones utilizadas dentro del análisis fisicoquímico, donde desafortunadamente su diseño arcaico proveniente de metodologías clásicas indirectamente genera grandes cantidades de desechos químicos.

Prat y colaboradores en 2014, hicieron una comparación de varias de estas guías y elaboraron una tabla (Figura 1) con la recopilación de las mismas, en la que dividieron los disolventes en seis categorías: "recomendados", "recomendados". ¿O problemático?", "problemático", "¿problemático o peligroso?", "peligroso" y "altamente peligroso" (Prat, Hayler, & Wells , 2014).

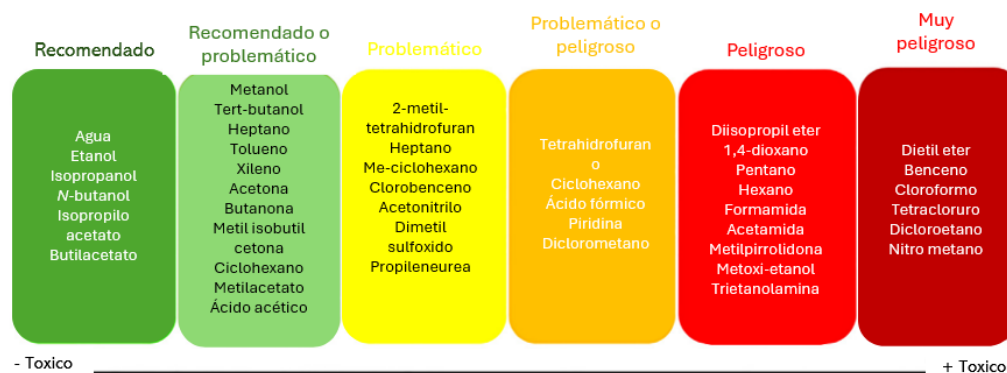


Figura 1. Clasificación de solventes

La mayoría de los disolventes son muy volátiles y provocan fácilmente la contaminación del aire. Además, muchos de ellos son inflamables y tóxicos. Por tanto, siempre que sea posible, los disolventes orgánicos deberían sustituirse por agua. Sin embargo, esto muchas veces no es posible, ya que la mayoría de los compuestos orgánicos no son solubles en este disolvente. (De Marco B. A., 2018)

En particular, las reacciones sin el uso de disolventes se han convertido en el procedimiento más recurrente dentro de las reacciones en microondas debido a que generan procedimientos más seguros y simplifican la manipulación de las reacciones por su versatilidad y, especialmente, por ser una química amigable con el ambiente. (Cruz, 2007)

Otro método de síntesis ecológicamente seguro, sin el uso de disolventes, de procedimiento sencillo y con la probabilidad de obtener buenos rendimientos, es la

utilizada por medio de reactores, los cuales utilizan energía mecano – cinética suministrada.

2.1.4 Fármacos derivados de la Química Verde

En la actualidad, la industria farmacéutica es una de los sectores más importantes e influyentes en todo el mundo, encontrándose en un continuo desarrollo tecnológico y de innovación biotecnológica, es una de las industrias más requeridas en la actualidad. Por ello, año tras año se distribuyen grandes cantidades de fármacos alrededor del mundo.

Una gran cantidad de toneladas de fármacos se fabrican al año para para tratar diversos malestares y enfermedades, por lo que se puede considerar como una industria que evoluciona con el tiempo, teniendo enfoques multidisciplinarios que acompañan su crecimiento, las líneas de investigación actualmente se dirigen a erradicar enfermedades como el cáncer, VIH, para el tratamiento de Alzheimer, antiparasitarios, analgésicos, antimicrobianos, entre otros.

A pesar de la urgente necesidad de encontrar nuevos productos antibacterianos, muchas compañías farmacéuticas han abandonado los programas de descubrimiento de antibióticos por las siguientes razones:

- ✓ Dificultad para predecir el desarrollo de resistencia que aumenta el riesgo a la inversión en investigación y desarrollo
- ✓ Cuellos de botella científicos significativos
- ✓ Requisitos regulatorios complejos y divergentes, y
- ✓ El desafío del modelo comercial: alta inversión pero bajos rendimientos (Gonzalo, 2019).

Esto ha impedido que el desarrollo farmacéutico logre lanzar al mercado nuevos productos para tratar las enfermedades existentes y emergentes que se encuentran en la sociedad actualmente y que generan alarmas importantes sobre el sistema de salud actual cada año.

Las nuevas líneas para la síntesis de la química orgánica están optando por buscar procesos que sean más amigables con el planeta, siendo de esta área de donde provienen la mayoría de los precursores de fármacos sintéticos en la actualidad.

Uno de los objetivos principales de los nuevos diseños farmacéuticos es la síntesis de nuevas moléculas. La fuente de muchos de estos agentes farmacéuticos activos son los laboratorios y, en la actualidad, ha sido posible sintetizar muchos fármacos que se puedan obtener de forma natural. Las empresas farmacéuticas prefieren este método cuando resulta rentable, por lo que ha ganado importancia la síntesis de nuevas moléculas candidatas a fármacos (Onur, Kose, Koçer, & Tümer, 2020).

Dentro de ello, la síntesis de las iminas ha sido muy popularmente usadas debido a que ellas presentan un importante carácter farmacológico, siendo precursoras de muchos fármacos en la actualidad.

Las bases de Schiff sirven como ligandos versátiles para coordinar una variedad de iones metálicos en diferentes geometrías de coordinación y estados de oxidación. Se sabe que las bases de Schiff llegan a formar complejos con todos los metales del bloque D, así como con lantánidos. Entre ellas, las bases de sulfonamida de Schiff y sus complejos metálicos ocupan un lugar único en la química medicinal debido a sus diversas propiedades biológicas. Por ejemplo, los complejos metálicos de 5-cloro-2-hidroxibencilidena)amino benceno sulfonamidas, 4-(2-aminoetil) benceno sulfonamida, 4-(2-aminometil)benceno sulfonamida y sulfisoxazol mostraron diferentes propiedades biológicas.

Por otro lado, los complejos metálicos de base de Schiff derivados de la reacción de 5-clorosalicilaldehído o indol-3-carboxaldehído con diversas sulfonamidas como sulfanilamida, sulfaguandina, sulfatiazol, sulfametoxazol, 4-(2-

aminoetil)bencenosulfonamida se descubrió que tenían propiedades antibacterianas y antifúngicas. También se sabe que las bases de sulfonamida de Schiff son potentes inhibidores de la enzima anhidrasa carbónica que contiene zinc (un importante objetivo farmacológico). En las iminas, el enlace azometino que poseen brinda de flexibilidad a los ligandos diseñados para la coordinación de iones metálicos.

Entre las terapias basadas con iones metálicos, los metalo - antibióticos ocupan una posición destacada. Los metalo - antibióticos requieren la presencia de iones metálicos junto con el principal sustrato sintético (semisintético) o derivado de microbios, como β -lactámicos, aminoglucósidos, quinolonas, etc. El ión metálico de estos metalo - antibióticos es responsable de la interacción con diversas biomoléculas, como proteínas y membranas. y ácidos nucleicos (ARN/ADN). Ejemplos de metalo - antibióticos destacados incluyen bacitracina metaloantibiótica basada en metal péptidos, metal antibióticos antitumorales de unión al ADN como la bleomicina y sus derivados metálicos, mitramicina y estreptonigrina, glicoantibiótico (Abdul Hameed, Mariya al-Rashida, Maliha Uroos, Syed Abid Ali & Khalid, 2017).

Por otro lado, se ha demostrado que los compuestos a base de diarilmetilamina poseen propiedades antimicrobianas. Para investigar las propiedades antimicrobianas de las iminas se han sintetizado compuestos a base de diarilmetilamina. Muchas de las moléculas que contienen el esqueleto de diarilmetilamina se utilizan actualmente como fármacos. Se ha descubierto que los grupos sustitutos hidroxilo y metoxi del anillo de fenilo afectan las propiedades biológicas de los compuestos de base de Schiff. Los ejemplos incluyen levocetirizina, Zyrtec, solifenacina, meclozina, etc. Las diarilmetilaminas son compuestos importantes debido a sus propiedades farmacológicas y su fácil disponibilidad. En los últimos años, las diarilmetilaminas han llamado la atención debido a su alta actividad contra la tuberculosis, diversos virus y el VIH (Onur, Kose, Koçer, & Tümer, 2020).

Las iminas sintetizadas por medio de la Química Verde representan una amplia gama de oportunidades para la elaboración de moléculas con potencial farmacológico, su mecanismo de obtención de productos, basada en una reacción de sustitución nucleofílica, es relativamente sencilla, y por su naturaleza otorga las características necesarias para generar la unión con metales de transición que permitan poder formar complejos metálicos con diferentes iones de la tabla periódica, principalmente del grupo D, lo que aumentaría su poder farmacológico.

Esto vuelve a las iminas especies particularmente interesantes, por sus características que van desde una simpleza en su síntesis hasta una llamativa actividad terapéutica una vez que interaccionan con metales pesados, se convierten en el foco de atención tanto en la industria como de los centros de investigación química, en ser pioneros en la fabricación de nuevos fármacos que ayuden a la salud pública, sin generar un rezago en el ambiente y con la posibilidad de generar mejores rendimientos a comparación de lo que podría generarse por medio de una reacción clásica como las que se vienen manejando en la actualidad.

2.2. Estereoquímica.

2.2.1 Actividad óptica y luz polarizada

La actividad óptica de las moléculas se puede determinar por medio de la polarimetría. El método analítico de polarimetría es una técnica instrumental muy común, empleada en la Química orgánica para diferenciar y determinar moléculas enantiómeros. Un enantiómero es aquella molécula que tiene la capacidad de poder girar el plano de la luz polarizada en direcciones opuestas.

La luz tiene propiedades que se pueden analizar si se comprenden desde un fenómeno ondulatorio, las vibraciones de onda que esta llega a presentar son

perpendiculares, en dirección a su desplazamiento, llegando a generar vibraciones en diferentes planos.

La luz en su mayoría se encuentra de manera no polarizada, es decir, que posee vibraciones que van hacia todas las direcciones. La manera en la que la luz se direcciona en una sola posición indica que se trata de luz polarizada. Morrison y Boyd definen la luz polarizada como “luz cuyas vibraciones ocurren en uno solo de los planos posibles” (Morrison & Boyd , 1990).

En otras palabras, cuando se habla de luz polarizada, nos referimos a la manera en que la luz puede direccionarse en una sola posición, y esta única dirección se logra obtener cuando se hace pasar ondas de luz a través de un lente o un filtro polarizante, direccionando las vibraciones que esta genera en una sola posición.

La dirección de luz que se mueve en sentido paralelo es el resultado de pasar por un filtro que genera que las ondas vibracionales puedan atravesar diversos planos de polarización.

La polarimetría es un método que permite conocer la dirección a la que la luz se manifiesta cuando se pone frente a una muestra diluida a analizar.

La luz polarizada se detecta por medio de un instrumento llamado polarímetro. El polarímetro es un instrumento analítico, el cual consta de una fuente luminosa, dos lentes (Polaroid o nicol), y entre ellas un tubo portador de la sustancia que se va a examinar para determinar su actividad óptica. La disposición de estas piezas es tal que la luz pasa por una de las lentes (polarizador), luego por el tubo, después por la segunda lente (analizador) y finalmente llega al ojo (Morrison & Boyd , 1990).

El haz de luz emitido generalmente proviene de una lámpara de sodio, la cual es la que ingresa por el filtro. La lámpara de sodio es la que se utiliza en este tipo de análisis debido a que en ella solo se emite un color, pues la luz en general tiene la propiedad de presentar varios colores en el plano. Siendo la lámpara de sodio de color amarillo, es conocida como lámpara Línea D del sodio.

En el análisis, si la muestra a analizar contiene una molécula quiral. Dicha molécula generara que el plano de la luz polarizada se direcciona en una posición específica. Este giro del plano de la luz es conocido comúnmente como "actividad óptica". Si se habla que una muestra al pasar el haz de luz sobre ella, esta no genera que la luz gire hacia una dirección, se define a la sustancia como una "ópticamente inactiva". Esto implica que en la muestra, la molécula dentro de la disolución no afecta al plano de polarización, por lo que todo el haz de luz que es transmitido sigue siendo máximo.

En cambio, a las moléculas que logran girar el plano de la luz polarizada desviándola hacia una dirección unidimensional diferente. Esta se le conoce como una sustancia ópticamente activa. La figura dos ilustra de mejor manera el mecanismo del instrumento de polarimetría.

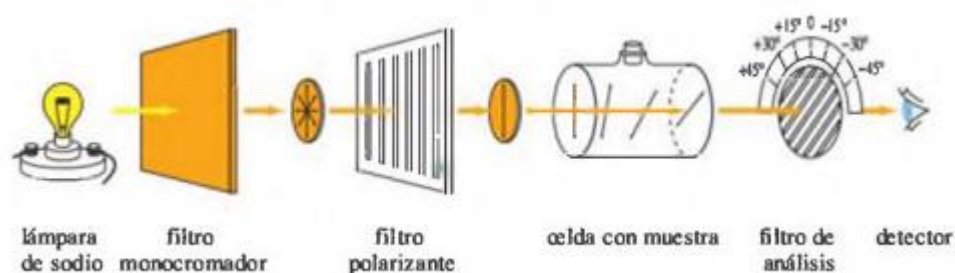


Figura 2: diagrama esquemático de un polarímetro

La luz emitida por la lámpara de sodio pasa a través de los diferentes filtros polarizantes que después atraviesa las muestras de disolución contenidas en celdas especiales, para después pasar al siguiente filtro polarizante. Este último filtro es móvil, el cual permite indicar el ángulo a la cual se mueve la sustancia.

El giro de luz se simboliza con la letra α . Una vez obtenido el resultado, si la rotación del plano gira en sentido de las manecillas del reloj, es decir, que el lente gira hacia la derecha, se dice que la sustancia *dextrógira*, (griego *dexios*, que significa "derecho"). Por el contrario, si la dirección que el ángulo posee es hacia la izquierda, se dice que la sustancia es *levógira* (griego *iaevus*, que significa izquierda) (Leroy G. Wade, 2016).

2.2.2 Moléculas quirales

Para entender el concepto de lo que implica tener a una molécula quiral, se tiene que conocer antes la definición de lo que es la estereoquímica.

De acuerdo a Wade (Wade, 2016). "La estereoquímica es el estudio de la estructura tridimensional de las moléculas". Por lo tanto, se puede decir que una molécula es quiral cuando presenta una imagen especular, la cual no es superponible a la misma.

Cuando se habla de una imagen especular, nos referimos a toda molécula que presenta una imagen similar en el plano, pero esta misma imagen es a su vez diferente a la molécula inicial, pues no logra superponerse sobre la misma y conservar la misma forma, sino que cada una presenta una conformación diferente aun así se trate del mismo objeto.

"Se dice que dos moléculas son superponibles si pueden colocarse una encima de la otra, y la posición tridimensional de cada átomo de una molécula coincide con el átomo equivalente de la otra" (Leroy G. Wade, 2016).

Mientras que las moléculas que no cumplan con ello, es decir, las cuales sus imágenes especulares no sean superponibles se les denominan como moléculas enantiómeros. Estas moléculas se les denominan quirales.

Es decir, *un compuesto cuyas moléculas son quirales puede existir como enantiómero; un compuesto cuyas moléculas son aquirales (sin quiralidad) no puede existir como enantiómero.* (Morrison & Boyd , 1990)

Por lo tanto, un compuesto que sea quiral siempre tendrá un enantiómero, es decir, una imagen especular al plano que no superponible, mientras que un compuesto que sea aquiral, (que no tenga enantiómero) siempre tendrá una imagen especular que sea igual a la molécula original. (Leroy G. Wade, 2016)

Cuando un átomo de carbono presente en una molécula este enlazado a cuatro grupos funcionales diferentes, es entonces, cuando se denomina molécula quiral.

Ahora bien, en una mezcla, cuando una molécula presenta una cantidad de partes iguales de enantiómeros, entonces se le conoce como una mezcla racémica.

Esto es importante debido a que de una mezcla racémica, se conocerá si una molécula es ópticamente activa o no. Cuando hay una mezcla de enantiómeros, al ser dos isómeros presentes en la molécula, ambas generaran rotación y por ende, presentan una rotación contraria a la otra, por lo que en un análisis por polarimetría, para determinar la rotación específica de una molécula, estas mezclas racémicas harían que el valor de rotación se cancele.

Se utiliza el prefijo \pm para especificar que una molécula es racémica en una mezcla de una sustancia.

Los centros quirales pertenecen a un grupo todavía más amplio llamado estereocentros. Un estereocentro (o átomo estereogénico) es cualquier átomo en el que el intercambio de dos grupos genera un estereoisómero.

Los carbonos asimétricos y los átomos de carbono con enlaces dobles de los isómeros cis-trans, son los tipos más comunes de estereocentros. (Leroy G. Wade, 2016).

La importancia de que una molécula sea quiral o no, influye y está directamente relacionada con el estudio de la desviación de la luz polarizada. Una molécula que sea quiral y tenga la capacidad de desviar la luz polarizada hacia la izquierda o derecha presenta mayores probabilidades de ser activa en términos farmacológicos.

De esta propiedad también depende que una molécula sea ópticamente activa con propiedades farmacológicas benéficas para el ser vivo, o por el contrario, ser tóxica y perjudicial para el ser humano.

2.2.3 Configuración espacial: (*R*) y (*S*)

Una molécula puede tener enantiómeros o ser compuestos aquirales, también puede presentar la capacidad para desviar la luz hacia la izquierda o derecha, pero ajeno a esas características propias de cada una de ellas, también pueden presentar una conformación en el espacio que depende de su estructura, conocida como conformación espacial *R* y *S*.

Sea la molécula de la que se esté hablando, siempre presentará dos configuraciones de acuerdo a su disposición en la que se encuentre en el espacio, a las cuales se les denomina como configuración espacial.

Esta configuración brinda información acerca de la representación estereoquímica de una molécula de manera tanto visual como escrita y verbal, indicando su arreglo tridimensional en el plano.

Para determinar que configuración presenta una molécula *R* o *S*, se utilizan una serie de pasos que permiten asignar de manera secuencial el signo, siguiendo un orden de prioridad.

La convención Cahn-Ingold-Prelog es el sistema más aceptado para nombrar las configuraciones de los centros quirales. A cada átomo de carbono asimétrico se le

asigna una letra (R) o (S), de acuerdo con su configuración tridimensional (Leroy G. Wade, 2016).

Para ello, se empieza determinando prioridades a cada uno de los cuatro sustituyentes que conforman la molécula. A cada uno de los sustituyentes se le asigna una prioridad, que depende del número atómico, por lo que el átomo con el número mayor es el que tiene la preferencia inicial.

Cada uno de los cuatro sustituyentes del carbono asimétrico tendrán una diferente prioridad.

Una vez asignada el número, la molécula se orienta de modo que la prioridad más baja queda detrás de la estructura. En esa posición es cuando se opta por contar las prioridades iniciando desde la más alta siguiendo su trayectoria.

Si el rumbo de prioridades se realiza en el sentido de giro de las manecillas del reloj, la configuración que se le asigna es R , si el sentido va en contra de las manecillas del reloj entonces la configuración es S .

2.3 Iminas

2.3.1 Generalidades

Las iminas, también conocidas como Bases de Schiff o azometinos, fueron reportadas por primera vez en 1864, por Hugo Schiff. Una imina es el producto de la reacción entre una amina generalmente primaria con un aldehído o una cetona.

De acuerdo a su estructura, una Base de Schiff se forma cuando el nitrógeno de la amina reemplaza al grupo carbonilo del aldehído o cetona, formando un grupo azometina o grupo imina.

En términos prácticos, se puede decir que las iminas "son el resultado de la condensación de diversas aminas primarias con compuestos carbonilos". (F.A., 2006)

En la actualidad, las iminas son de los compuestos orgánicos más nobles en su síntesis y con diversas propiedades activas, lo que las convierte en especies con bastante demanda. Debido a sus diversas aplicaciones, puede ocuparse en diferentes áreas, como en la industria farmacéutica, en la industria textil y automotriz, en la fabricación de colorantes para automóviles, en la generación de sensores ópticos, como intermediarios en la síntesis orgánica, entre muchos otros.

Se ha reportado, que las iminas que provienen de aldehídos alifáticos llegan a ser especies relativamente inestables y debido a ello, tienden a polimerizarse fácilmente. Asimismo, se tiene reportado que iminas provenientes de moléculas aromáticas llegan a ser especies mucho más estables que no se polimerizan y que llegan a conjugarse de mejor manera con metales.

De acuerdo con Gonzalo (Gonzalo, 2019) "La síntesis clásica implica la condensación de un compuesto de carbonilo con una amina bajo destilación azeotrópica para separar el agua liberada".

Esto indica que el éxito en la síntesis de una base de Schiff, implica en gran medida, de la capacidad que se tiene para eliminar el agua liberada en la reacción. El proceso de síntesis de las iminas implica un ataque nucleofílico de la amina al carbono electrofílico de la base de Schiff, justo es en esta parte donde la reacción tiende a ser reversible, dependiendo de la viabilidad del sistema para generar una reacción irreversible al no reaccionar con el agua residual.

En la década de 1990 se desarrolló un método *in situ* para la eliminación de agua, utilizando solventes deshidratantes como el ortosilicato de tetrametilo o el ortoformiato de trimetilo. Se propuso como alternativa el uso de sustancias que funcionan como ácidos Brønsted-Lowry o Lewis para activar el grupo carbonilo de

aldehídos, como son $ZnCl_2$, $TiCl_4$, $MgSO_4$ -PPTS, $Ti(OR)_4$, alúmina, H_2SO_4 , $NaHCO_3$, $MgSO_4$, $Mg(ClO_4)_2$, H_3CCOOH , $Er(OTf)_3$ y HCl . (Gonzalo, 2019)

En los últimos años, los centros de investigación han podido realizar una serie de propuestas y diversas técnicas especiales para la síntesis de nuevas moléculas en general, que incluyen técnicas de radiación de microondas sin el uso de disolventes tóxicos, síntesis en estado sólido, síntesis en microondas, entre otras.

Dentro de ellas, la síntesis por radiación de microondas actualmente ha ganado popularidad y se ha utilizado de manera bastante frecuente debido a diversos factores que mejoran la calidad de obtención de un producto, como lo pueden ser la simpleza en su modo de operación, su velocidad de síntesis y de obtención de productos y la mejora en los rendimientos.

La síntesis asistida por microondas se ha vuelto popular en el ámbito académico y farmacéutico ya que implica una nueva tecnología que permite el desarrollo de nuevos fármacos. Los químicos y científicos, prefieren métodos sintéticos por microondas sin disolventes para sintetizar compuestos orgánicos, ya que implican una duración más corta, simplicidad operativa, procedimiento de procesamiento sencillo, menos peligrosidad para los seres humanos y el medio ambiente y mejores rendimientos (Suresh R. Kamalakkannan D., Ranganathan K., R. Sundararajan , 2013).

Otro método de síntesis que resulta sencillo de generar, que es benéfico con el medio ambiente, con un gasto energético bajo y con la obtención de productos con que tiene buenos rendimientos, son los procesos mecano químicos que generan las síntesis de las sustancias por medio de la aplicación de energía mecánica suministrada.

De manera general, las iminas pueden presentar múltiples funciones en el campo de desarrollo de innovación tecnológica, debido a su diversas aplicaciones pueden fungir como pioneras en diferentes áreas, así mismo, la forma de obtención de estas bases de Schiff es una de las más estudiadas dentro de síntesis orgánica, lo que las

convierten en productos de fácil obtención y con la posibilidad de alterar diseños clásicos de síntesis sin afectar sus rendimientos químicos.

2.3.2 Síntesis de iminas

Como se había planteado anteriormente, las iminas son de los compuestos químicos de más sencilla obtención, su mecanismo de reacción implica una serie de pasos secuenciales con el uso mínimo de reactivos, y la mayoría de los catalizadores o disolventes empleados en la química orgánica general, pueden no usarse en este tipo de reacciones, sin general daños al rendimiento esperado.

Una de las principales características de las iminas, es su propiedad ligante con diversos metales, por lo que son comúnmente empleadas como intermediarios en muchas rutas biológicas.

La formación de iminas se genera por reacciones de adición nucleofílica en las que el agua se elimina de un intermediario tetraédrico formado inicialmente y se forma un nuevo enlace C=N. (McMurry, Aldehídos y cetonas: reacciones de adición nucleofílica, 2018)

Las iminas se forman en un proceso reversible catalizado por ácidos que comienza con la adición nucleofílica de la amina primaria al grupo carbonilo, seguida por la transferencia de un protón del nitrógeno al oxígeno para producir un aminoalcohol neutro, o carbinolamina. La protonación del oxígeno de la carbinolamina por un catalizador ácido convierte al -OH en un mejor grupo saliente ($-\text{OH}_2^+$), y la pérdida como la de una reacción E1 del agua produce un ion imino. (McMurry, Aldehídos y cetonas: reacciones de adición nucleofílica, 2018)

La pérdida de un protón del nitrógeno da el producto final y regenera al catalizador ácido. (McMurry, Aldehídos y cetonas: reacciones de adición nucleofílica, 2018)

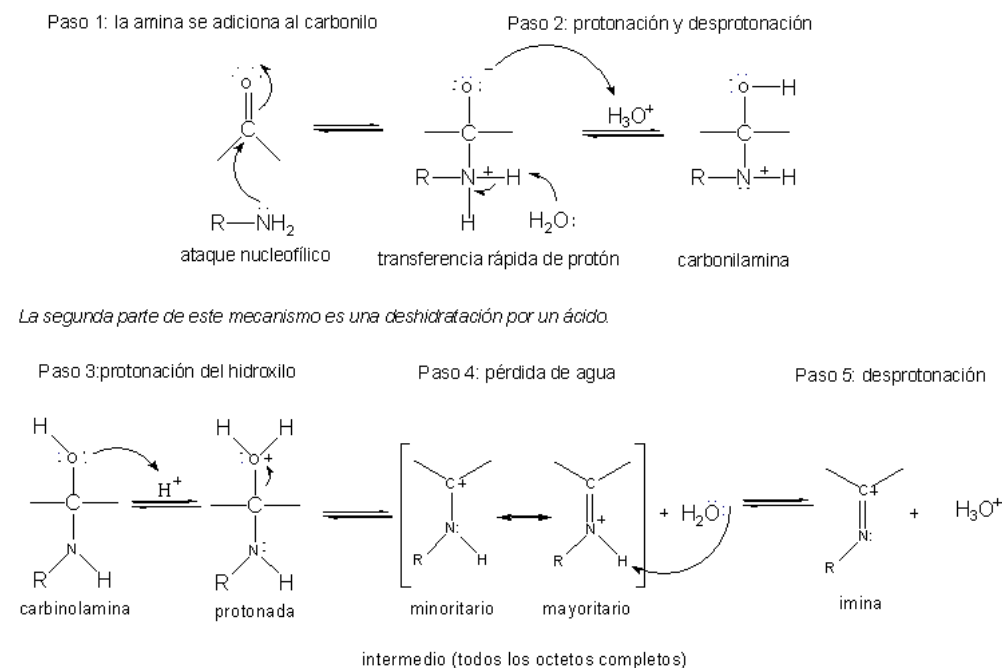


Figura 3: Síntesis general de las iminas

2.3.3 Actividad biológica de las iminas

Debido a su propiedad de ligandos, las Bases de Schiff se emplean con mucho éxito en diversas áreas, en la industria automotriz, textil, sector agronómico entre muchos otros, siendo de las más relevantes la industria farmacéutica, pues las iminas, dentro de sus propiedades, funge con gran actividad farmacológica que le brindan características únicas para fungir como potentes fármacos.

Los ligandos de base de Schiff y los complejos metálicos se utilizan con éxito en muchos campos, como la química agrícola, la medicina y los sensores ópticos y electroquímicos (Onur, Kose, Koçer, & Tümer, 2020).

Se ha informado que las bases de Schiff desempeñan funciones relevantes en la mayoría de las procesos biológicos y químicos, debido a la presencia del enlace imina. Las bases de Schiff son generalmente ligandos bidentados o tridentados capaces de formar complejos muy estables con diversos metales de transición.

Se la informado que las bases de Schiff, derivadas de aminas aromáticas y aldehídos aromáticos, están involucradas en el estudio de la catálisis asimétrica, propiedades magnéticas, fotocromismo, unión con ADN, construcción de estructuras supramoleculares, el estudio de la actividad contra el carcinoma de Ehrlichascites (EAC), el campo de los colorantes y pigmentos, el desarrollo de inhibidores de la corrosión, anti-VIH y en la evaluación de propiedades físicas en el estado cristalino. Los derivados de imina ópticamente activos poseen actividades biológicas múltiples, como antimicrobiana, anticancerígena, antiplasmódica-antihipóxica, antitubercular, nematocidalinsecticida, antiinflamatoria y lipoxigenasa (Suresh R. Kamalakkannan D., Ranganathan K., R. Sundararajan , 2013).

Actividad anti-microbiológica.

Una de las principales características de los complejos de iminas son sus propiedades antimicrobianas, destacando de entre otras propiedades, la unión de la imina con complejos metálicos puede generar efectos estereoquímicas contra microorganismos en un amplio espectro.

Actualmente, se han reportado diversos artículos que hablan precisamente sobre la capacidad farmacológica que podrían brindar las iminas, usándose como estudio en diversas áreas de investigación y brindando resultados prometedores.

En 2007, Cruz y colaboradores publicaron un artículo donde se recababan diversos artículos de iminas con efectos terapéuticos, destacando aquellos que brindaban una fuerte inhibición a microorganismos como bacterias y parásitos.

Uno de los estudios más relevantes en la actividad antimicrobiana de las iminas es el estudio del metabolismo de importantes géneros de micobacterias como *Mycobacterium tuberculosis*, agente etiológico de la tuberculosis. Estudios relevantes han demostrado que los compuestos análogos de iminas y los derivados

del ácido p-aminosalicílico (PAS), tienen un efecto negativo en el crecimiento de cepas de micobacterias. Se han realizado estudios recientemente sobre el estudio con iminas derivadas del PAS con aldehídos aromáticos (R= L-1 a L-6), las cuales se probaron con cepas de micobacterias, tales como *Mycobacterium bovis* BCG y *Mycobacterium smegmatis* (Cruz, 2007).

Los derivados de imina y los complejos metálicos son compuestos extremadamente importantes debido a estas propiedades efectivas. Todas estas ventajas subrayan que las bases de Schiff son compuestos pioneros en la industria farmacéutica (Onur, Kose, Koçer, & Tümer, 2020).

Actividad anticancerígena.

Otro de los mayores enfoques a los que estos complejos de iminas en los centros de investigación son precisamente son estudios sobre diversos tipos de cáncer.

Un grupo de Meade de la Universidad Northwest, EE. UU., sintetizó complejos de metales base de Schiff y los conjugó con el oligonucleótido Ebox mediante enlazadores. El complejo sintético diseñado se utilizó luego para inhibir los factores de transcripción de dedos de zinc que participan en la metástasis tumoral mediante la regulación de las transiciones epiteliales a mesenquimales (EMT). El ion zinc normalmente está coordinado con dos aminoácidos de histidina y dos de cisteína. La unión del factor de transcripción con el ADN a través del dedo de zinc de tipo clásico (C_2H_2) tiene un papel en la regulación de la EMT y, en última instancia, en la metástasis, lo que los convierte en objetivos interesantes para la terapia contra el cáncer. Los iones de metales de transición, utilizados en la coordinación con bases de Schiff, tienen una alta afinidad hacia residuos de aminoácidos como la histidina y la cisteína. Por lo tanto, la interacción de los complejos de metales base de Schiff con los dedos de Zn puede provocar el desplazamiento del ion zinc del dedo de Zn, lo que prohíbe la unión del ADN con el factor de transcripción (Abdul Hameed, Mariya al-Rashida, Maliha Uroos, Syed Abid Ali & Khalid, 2017).

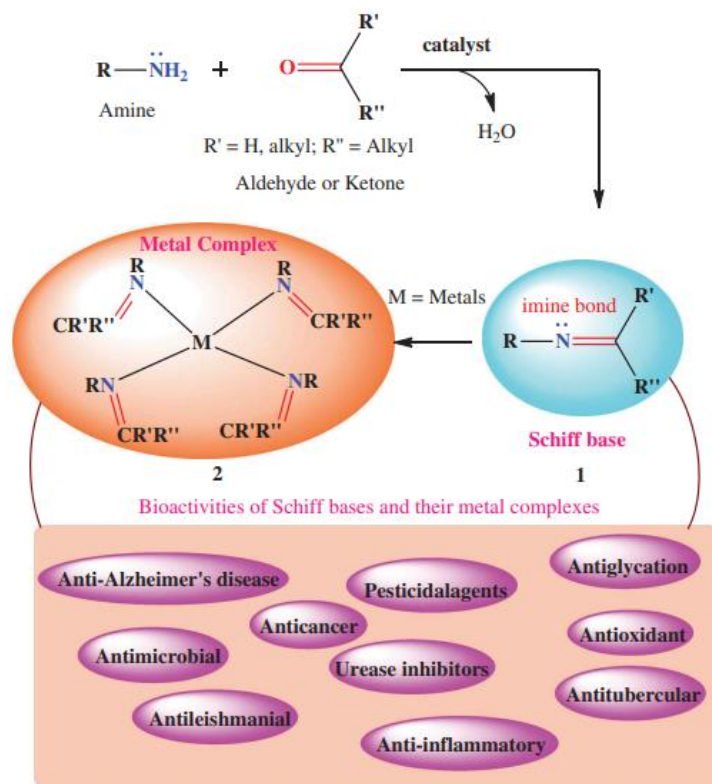


Figura 4. Bases de Schiff y su actividad terapéutica

Además, se han descrito aplicaciones de complejos de base de Schiff de bis (pirrolideimina) e is (imidazolatoimina) oro (III) como agentes quimioterapéuticos anticancerígenos. Se ha sintetizado y evaluado una gama amplia de complejos de oro para determinar su actividad anticancerígena. Los complejos de oro y base de Schiff mostraron actividad específica contra líneas celulares de cáncer de mama y colon. El cisplatino es uno de los primeros fármacos a base de metales conocidos que todavía se utiliza en la actualidad como agente anticancerígeno (Abdul Hameed, Mariya al-Rashida, Maliha Uroos, Syed Abid Ali & Khalid, 2017).

Agentes pesticidas

Por mencionar otros de los posibles efectos benéficos que pueden brindar las iminas, resulta ser su efecto como agente pesticida, el cual es relevante debido a la

alta demanda en el sector agrónomo en los últimos años, pues se buscan crear pesticidas que no afecten o alteren la composición de los alimentos provenientes de la tierra, tratando de controlar plagas pero solo de ciertos grupos específicos sin generar tóxicos al ambiente o a demás especies, y crear pesticidas de una manera más optima, en la que se generan grandes cantidades del mismo sin afectar el entorno.

El uso de bases de Schiff como pesticidas es una aplicación importante. Se han patentado nuevas sales de imina a base de pirimidina para combatir plagas animales. Compuestos a base de pirimidina mostraron una actividad de más del 75% contra diversos insectos. También se ha informado que algunas hidrazonas son pesticidas, particularmente contra plagas de artrópodos y nematodos. (Abdul Hameed, Mariya al-Rashida, Maliha Uroos, Syed Abid Ali & Khalid, 2017).

Son muchas los factores en las que las síntesis de iminas y su posterior unión con complejos pueden ofrecer a la sociedad, solo por mencionar algunas, se mostro su posible efecto antimicrobiano, anticancerígeno y anti pesticida, pero realmente tienen más de un área de crecimiento y de desarrollo, abarcando áreas como la automotriz, en el diseño de colorantes y pigmentos, en la búsqueda de nuevos tratamientos para combatir enfermedades como lo son el Alzheimer y el VIH, además de enfermedades autoinmunes, ser compuestos anti lipoxigenasas, inhibidores del ADN, compuestos para la apoptosis celular, entre muchos otros.

2.4 Técnicas de caracterización de moléculas

2.4.1 Infrarrojo

El análisis por Infrarrojo es una de las técnicas instrumentales mas usadas en la actualidad, usada en una amplia gama de pruebas en diversas áreas, permite al usuario conocer acerca de la composición química de un compuesto en estudio en

base a la presencia o no de grupos funcionales presentes en las moléculas, que se reflejan como señales al espectro infrarrojo.

El resultado de un análisis por medio de instrumentos de espectroscopia de infrarrojo, está dado por el denominado espectro de infrarrojo, el cual se extiende desde el extremo electromagnético de la región del espectro visible hasta la región de microondas.

Su función en el análisis se basa en la determinación de grupos funcionales característicos de las moléculas, que permite hacer una identificación de identidad basada en el análisis de los picos generados por el instrumento. El método en los que estos grupos funcionales pueden o no presentarse ante un espectro, es debido al fundamento químico que indica que una molécula está en constante movimiento, al no ser moléculas estáticas, sino dinámicas.

Una de las propiedades que toda molécula tiene, es su capacidad para generar diferentes tipos de movimientos, vibracional, rotacional y de flexión de los átomos de las moléculas, al momento de aplicar cualquier tipo de energía. Por lo que, la técnica de espectroscopia de infrarrojo se podría definir como un análisis que evalúa los modos vibracionales y rotacionales, así como de flexión que pueden presentar las moléculas al aplicar energía incidente.

La energía incidente que se le aplica a estas moléculas genera que estas las absorban y exciten, provocando así un tipo de movimiento que se mostrara como señales en el espectro.

En el eje de las X's se indica la intensidad de la radiación infrarroja, en número de onda (cm^{-1}) y en el eje de las Y's se indica la intensidad de radiación infrarroja absorbida. Un espectro consta de una serie de picos (bandas) de absorción, o simplemente picos, los cuales se ubican a diferentes posiciones y tienen alturas y anchuras diferentes. (Skoog D. A., West, Holler, & Crouch, Capítulo 23. Instrumentos de espectroscopia optica, 2022)

El infrarrojo se divide en tres partes, el cercano, intermedio y lejano. En forma general, un espectro de infrarrojo cercano comprende entre los 12500 cm^{-1} y 4000 cm^{-1} , zona en la que prevalece principalmente las bandas de absorción asociadas a los átomos de hidrogeno. De acuerdo a Willard, "en esta región se encuentran las bandas provenientes de las vibraciones de estiramiento de los enlaces O – N y N – H, cerca de los 7140 cm^{-1} y dentro de los 6667 cm^{-1} se encuentran las bandas resultantes de las vibraciones de estiramiento y de deformación del enlace C – H de los grupos alquilo, a los 4548 cm^{-1} y a los 3850 cm^{-1} ", (Willard H. , Merritt, Dean, & Sett, 1988).

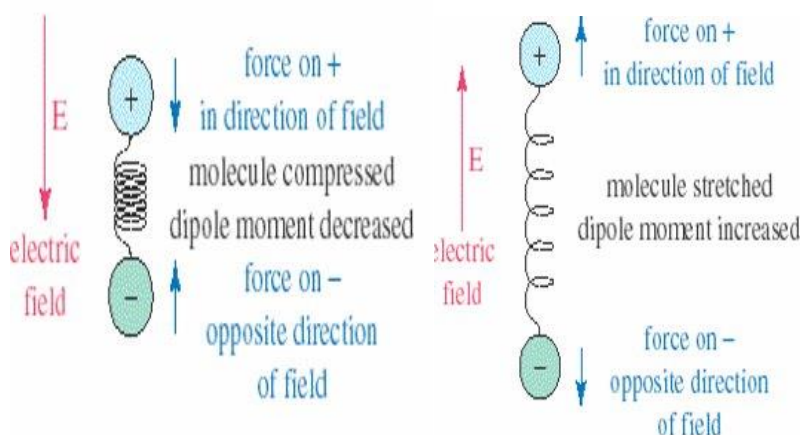


Figura 5. Vibración de las moléculas dentro de un campo eléctrico.

El infrarrojo intermedio, a su vez, se puede dividir en dos regiones: la primera conocida como frecuencias de grupo de entre $4000 - 1300\text{ cm}^{-1}$, y la segunda la sección conocida de la huella digital, con una región que comprende de $1300 - 650\text{ cm}^{-1}$. A esta región del infrarrojo es donde se dan las señales de vibración de los enlaces C – H, ya sean dobles o triples enlaces.

A una distancia de entre 1300 y 500 cm^{-1} , es la zona denominada como "zona de esqueleto", llamada así debido a que en este espacio en el espectro es donde se

pueden apreciar las frecuencias de los enlaces sencillos y las vibraciones de los sistemas poliatómicos, dando así la zona característica de la huella digital.

La región del infrarrojo lejano comprende desde los 667 cm^{-1} y es en esta región donde se encuentran las vibraciones de flexión de los enlaces con un peso molecular mayor a 19, así como movimientos de sistemas cíclicos o insaturados.

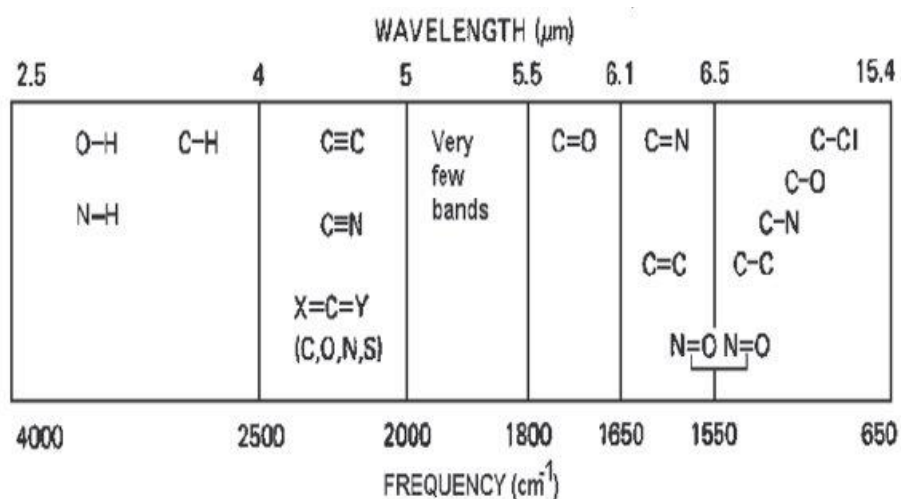


Figura 6. Regiones de IR

Los espectrómetros infrarrojos más utilizados en la actualidad son los IR de transformada de Fourier, los cuales que utilizan un interferómetro de Michelson. La función de un interferómetro es el modular la radiación dependiendo la longitud de onda a la cual se realice el análisis. El interferómetro de Michelson se caracteriza por dividir el haz de luz de la fuente de radiación en dos componentes, uno móvil y uno estático, los cuales se encargan de generar una amplitud en el sistema que al final de un análisis se ve reflejado en un aumento de interferencia.

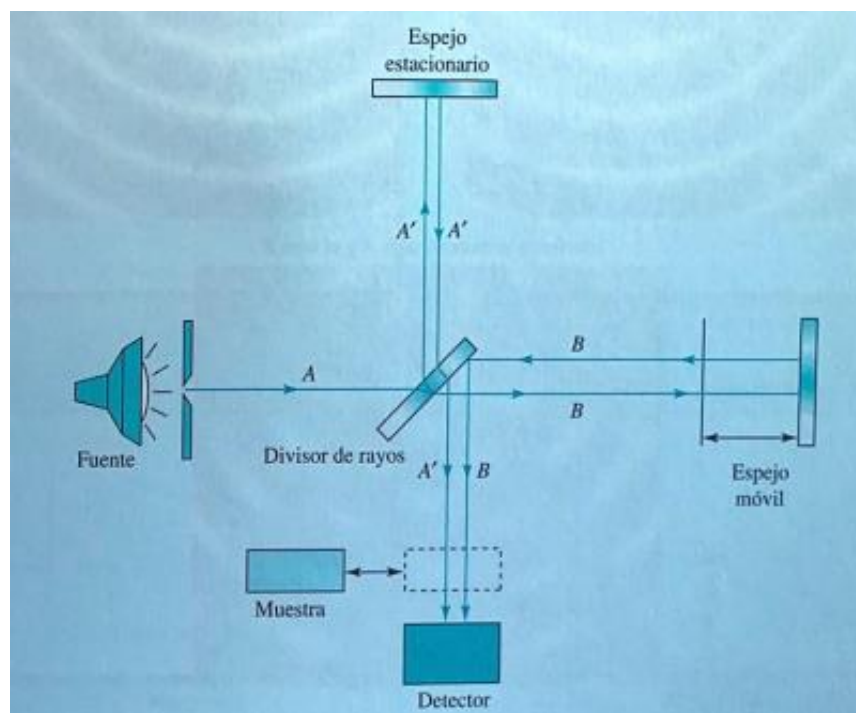


Figura 7. Diagrama de un interferómetro de Michelson.

El instrumento de IR debe de contener una fuente de radiación de energía, la cual tiene la función de transmitir energía generalmente termina o lumínica, un sistema de lentes recubiertos de metales como oro o aluminio, debido a que estos inhiben la absorción de radiación y permiten el paso de energía, un detector que pueda tomar esta radiación generada y transformarla en una señal.

2.4.2 Espectrofotometría de masas

La espectrofotometría de masas es una herramienta analítica muy usada en la actualidad en los centros de química, pues su uso brinda información particular y única acerca de una molécula de interés, como lo es la descripción de su masa molecular, así como de su composición elemental.

Cuando se utiliza una técnica de espectrofotometría de masas, la energía que se suministra a las molecular genera la fragmentación de estas moléculas, fragmentos que generan una carga a la que se le denomina relación masa – carga (m/z).

Por lo tanto, en el análisis por espectrometría de masas, al momento de aplicar energía a dicho analito, estas sustancias se convierten en iones cargados de energía. Estos iones se separan dependiendo su relación masa – carga (m/z) y al momento de pasar al detector, para el caso de este instrumento llamado transductor, se genera una señal que depende del numero de iones localizados.

Los iones con diferentes relaciones masa-carga son dirigidos a un transductor de manera secuencial por medio de un barrido o se hace que golpeen de manera simultánea un transductor multicanal. La abundancia de los iones graficada contra la relación masa carga se denomina espectro de masas. (Skoog D. A., West, Holler, & Crouch, 2023)

Las masas atómica y molecular por lo general se expresan en términos de la escala de masa atómica, basada sobre un isotopo específico de carbono. Una unidad de masa atómica unificada en esta escala es igual a $1/12$ de la masa de un átomo neutro de $^{12}_6C$. La masa atómica unificada recibe el símbolo u. Una unidad de masa unificada se denomina comúnmente Dalton (Da). (Skoog D. A., West, Holler, & Crouch, 2023)

La masa atómica química, o masa atómica promedio, de un elemento en la naturaleza está dada por la suma de las masas exactas de cada isotopo ponderadas por su abundancia fraccional en la naturaleza. La masa atómica química es el tipo de masa de interés para la mayoría de los propósitos que persiguen la química, la masa molecular química, o masa molecular promedio de un compuesto es por lo tanto, la suma de masas atómicas para los átomos que aparecen en la formula del compuesto.

Entonces, en términos prácticos, se puede decir que el espectrofotómetro de masas es un instrumentos analítico que genera iones a una sustancia cuando incide energía, los separa de acuerdo a su relación de masa – carga m/z , pasan por un transductor que los detecta y luego grafica en un espectro.

Una vez conociendo el fundamento para el análisis por espectrofotometría de masas, es preciso conocer el funcionamiento y las partes que componen al instrumento de medición. Como la mayoría de los instrumentos analíticos, un espectrofotómetro de más convencional consta de 3 partes básicas,

1. Una fuente de energía que se encarga de ionizar a las moléculas, comúnmente llamada como fuente de ionización
2. Un analizador de masas en el cual dentro de él se separan los guiones de acuerdo a su relación de masa carga (m/z) y por último
3. Un detector o transductor el cual va a ser el encargado de detectar la ionización y separación de los iones en la sustancia de interés.

Hoy en día, dentro de la instrumentación para espectrofotometría de masas, hay diversos tipos y modelos basados y enfocados en diferentes intereses analíticos, los más tradicionales y que se utilizan en laboratorios son los espectrofotómetros de masas con impacto electrónico.

De acuerdo a su metodología, para el análisis de la muestra, se debe someter el analito de interés a una preparación, a la cual después se colocará en el apartado de la fuente de ionización, la cual al iniciar el proceso, generará por medio de calor la evaporación de la muestra, haciendo que los iones de la muestra se exciten y generen un movimiento aleatorio de bombardeo debido a la alta energía. Cuando estos electrones de alta energía golpean a una molécula de interés, el impacto que recibe genera el desprendimiento de un electrón de valencia en la molécula, lo que resulta en la generación de un catión radical.

Este bombardeo transfiere tanta energía hacia los radicales que genera que la mayor parte de ellos se fragmenten y salgan desprendidos.

Al salir desprendidos por la acción de un campo eléctrico se fragmentan en pedazos más pequeños, algunos de los cuales retienen la carga positiva, y algunos de los cuales son neutros. Los fragmentos fluyen a través de una tubería curvada en un campo magnético poderoso, el cual los desvía a diferentes rutas de acuerdo con su relación de masa a carga (m/z). (Skoog D. A., West, Holler, & Crouch, 2023)

Los fragmentos neutros no son desviados por el campo magnético y se pierden en las paredes de la tubería, pero los fragmentos cargados positivamente son registrados por el detector en el espectrómetro de masas, el cual los registra en forma de picos en las distintas relaciones de m/z . (Skoog D. A., West, Holler, & Crouch, 2023)

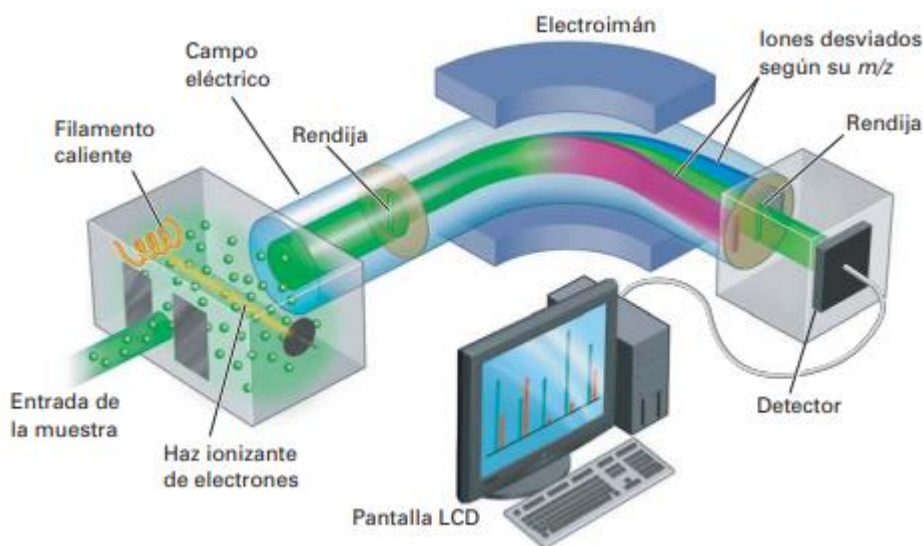


Figura 8. Esquema de un espectrómetro de masas

En el espectro de masas, generalmente por cada ion que se fragmenta el número de cargas dado es igual a 1, por lo que se puede denotar que el valor total de la masa – carga por cada ion es su masa molecular m .

Podemos concluir que la principal aplicación que brinda la espectrofotometría de masas es la de dar el valor de masa molecular, aportando un valor cuantitativo que es confiable y verídico e inherente a cada molécula que se analice. En la actualidad es una de las mediciones analíticas de soporte para la investigación en la síntesis química

2.4.3 Resonancia Magnética Nuclear RMN

La resonancia magnética nuclear es por mucho una de las herramientas más importantes utilizadas en la actualidad en el área de las ciencias, pues brinda información muy certera acerca de la composición estructural de una sustancia, en áreas como en la medicina, su enfoque se sitúa en conocer la composición anatómica de un organismo vivo. En Química orgánica, su principal función es la de demostrar la composición estructural de una molécula orgánica.

Sea la aplicación por la que se busque un análisis por Resonancia Magnética Nuclear, se basa siempre bajo el mismo principio. Como su nombre lo indica, la RMN se fundamenta en el efecto que se genera al aplicar una resonancia externa hacia los núcleos de los átomos, los cuales poseen una carga magnética, presentes en una sustancia.

Todo átomo presente en el entorno está conformado por núcleos protones y electrones. Los núcleos de los átomos tienen carga eléctrica, por lo que se pueden comportan como imanes, dado que estas cargas les confieren un momento magnético intrínseco. A este momento magnético, se lo conoce como *spin* nuclear. La palabra *spin* significa girar y hace referencia a una propiedad macroscópica de

las cargas eléctricas: cualquier cuerpo macroscópico cargado en rotación genera un campo magnético perpendicular al plano de giro. (Laurella, 2017).

Cada núcleo de un átomo presenta un momento angular, al cual se les ha dado el valor de $\frac{1}{2}$, este valor se va sumando, dependiendo el núcleo del átomo que se trate.

Los protones y neutrones que conforman los núcleos atómicos tienen spin $\frac{1}{2}$ cada uno (igual que los electrones) y el spin total de un núcleo (I) es la sumatoria de los spines de las partículas que los componen.

En un átomo, cuando la sumatoria de los neutrones y protones da un valor impar, se dice que presenta una carga asimétrica y al spin se le da el valor entero $I=1$.

Por el caso contrario, cuando la sumatoria de neutrones y protones da un valor par, la carga presente es simétrica y se dice que no presentan momento angular, por lo tanto no poseen propiedades magnéticas $I=0$. Esto es importante debido a que varias moléculas en el entorno presentan cargas pares, por lo tanto, sin propiedades magnéticas.

El valor de I , por lo tanto, depende del número atómico Z y el número de masa A .

Núcleos con Z impar y A impar	Núcleos con Z par y A impar
Estos núcleos tienen spin I semientero ($1/2, 3/2, 5/2, \text{etc}$) y todos pueden, en principio, analizarse por RMN. Algunos ejemplos son el protón ^1H ($1/2$).	Estos núcleos tienen spin I semientero ($1/2, 3/2, 5/2, \text{etc}$) y todos pueden, en principio, analizarse por RMN. Algunos ejemplos son ^{13}C ($1/2$).

(Laurella, 2017)

Para el caso de los protones con carga de $I=1/2$, la orientación que están pueden tomar en el momento de someterse a una carga electromagnética externa, son en sentido del campo aplicado (llamado campo de menor energía) que se les denomina

protones α , o en contra del sentido del campo aplicado (campo de mayor energía) que se denominan como protones β .

Estas partículas, como característica, tienen la propiedad de generar una carga magnética alrededor del eje del spin (también llamado como giro). Al momento en el que estas partículas entran a un campo magnético externo, se orientan de tal manera que su campo se logre alinear ya sea a favor o en contra del campo magnético externo.

La frecuencia exacta necesaria para la resonancia depende de la fuerza del campo magnético externo y de la identidad de los núcleos. Si se aplica un campo magnético muy fuerte, es mayor la diferencia de energía entre los dos estados de espín y se requiere radiación con mayor frecuencia (mayor energía) para invertir el espín. Si se aplica un campo magnético más débil, se requiere menos energía para efectuar la transición entre los estados de espín nucleares. (McMurry, Capítulo 13. Determinación estructural: espectroscopía de resonancia magnética nuclear, 2018)

Se utilizan imanes superconductores que producen campos enormemente poderosos de hasta 21.2 tesla (T), pero son más comunes las fuerzas de campo en el intervalo de 4.7 a 7.0 T; en una fuerza de campo magnético de 4.7 T, llamada energía de radiofrecuencia (rf) en el intervalo de los 200 MHz, pone en resonancia un núcleo de ^1H , y una energía de rf de 50 MHz pone en resonancia un núcleo de ^{13}C . (McMurry, Capítulo 13. Determinación estructural: espectroscopía de resonancia magnética nuclear, 2018)

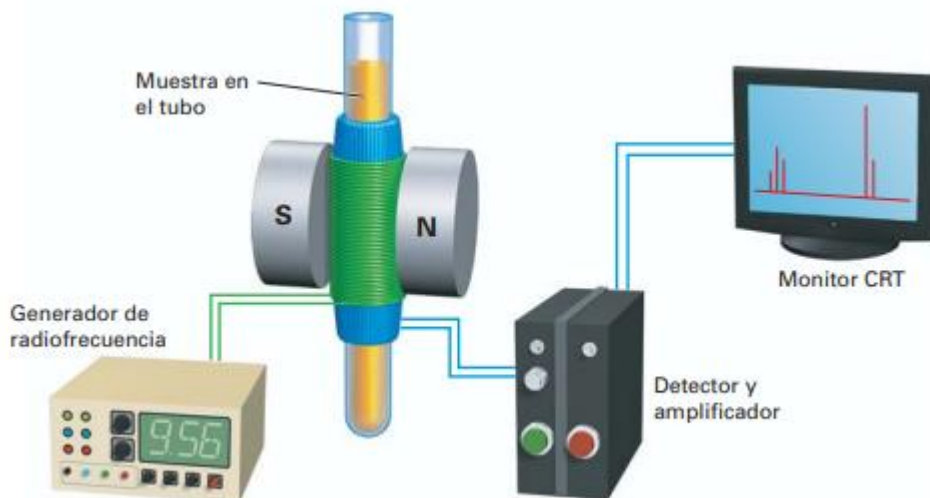


Figura 9. Esquema de un espectrómetro de RMN.

Para el uso instrumental de un espectrómetro de Resonancia Magnética Nuclear, la muestra se debe de someter a un tratamiento con disolventes orgánicos, generalmente se utiliza cloroformo deuterado debido a su ausencia de hidrógenos y se transvasan a tubos de cristal de longitud larga, el cual es colocado entre los polos de un imán,

El campo magnético que se aplica genera que los núcleos de átomos de ^1H y de ^{13}C se alineen en una de las dos orientaciones posible.

A la muestra se le irradia energía de rf . Si la frecuencia de la radiación rf se mantiene constante y se varía la fuerza del campo magnético aplicado, cada núcleo se pone en resonancia a una fuerza de campo ligeramente diferente. Un detector sensible monitorea la absorción de la energía de rf , y se amplifica la señal electrónica y se muestra en un monitor como un pico (McMurry, Capítulo 13. Determinación estructural: espectroscopía de resonancia magnética nuclear, 2018).

2.4.4 Difracción de rayos X

A finales de 1895, Wilhelm Conrad Röntgen, físico alemán, estaba realizando experimentos con un tubo de rayos catódicos en la Universidad de Würzburg (Alemania) cuando observó que, al hacer atravesar el tubo (previamente cubierto con un cartón negro para eliminar la luz visible) una corriente de alta tensión, se apreciaba una luz fluorescente en una pantalla de platino-cianuro de bario. Investigó este efecto, colocando la pantalla a distintas distancias e interponiendo objetos entre ésta y el tubo, y descubrió que esta nueva radiación podía atravesar objetos de cierto espesor, y que era posible visualizar un espectro de los huesos y músculos de su mano en la pantalla. (Llamas Martínez, 2021)

Algunos metales como el plomo o el platino también producían sombras en la pantalla que eran capaz de registrarse de manera gráfica en láminas fotográficas. Röntgen produjo así la que se considera la primera radiografía, exponiendo durante 15 minutos la mano de su mujer y registrando la imagen en una placa fotográfica. Por su carácter desconocido, a esta nueva radiación se la denominó rayos X, y por su descubrimiento, Röntgen recibió el Premio Nobel de Física en 1901 (Llamas Martínez, 2021).

La difracción de rayos X es una técnica que se utiliza principalmente para analizar materiales cristalinos.

Al igual que la mayoría de los métodos analíticos, para el caso del análisis por medio de difracción de rayos X, su fundamentos se basa en la excitación de una molécula de interés al aplicar cierta energía.

De acuerdo con Willard, (Willard, 1991) " Cuando un átomo es excitado, por la remoción de un electrón perteneciente a un nivel energético interno, podrá regresar a su estado normal transfiriendo otro electrón de un nivel más externo hasta el nivel

energético interno vacante. La energía de esta transmisión puede aparecer como rayos X, o ser utilizada para sacar otro electrón de una órbita más exterior” (Willard H. H., Merritt, Dean, & Settle, Capítulo 13. Métodos de rayos X, 1991) .

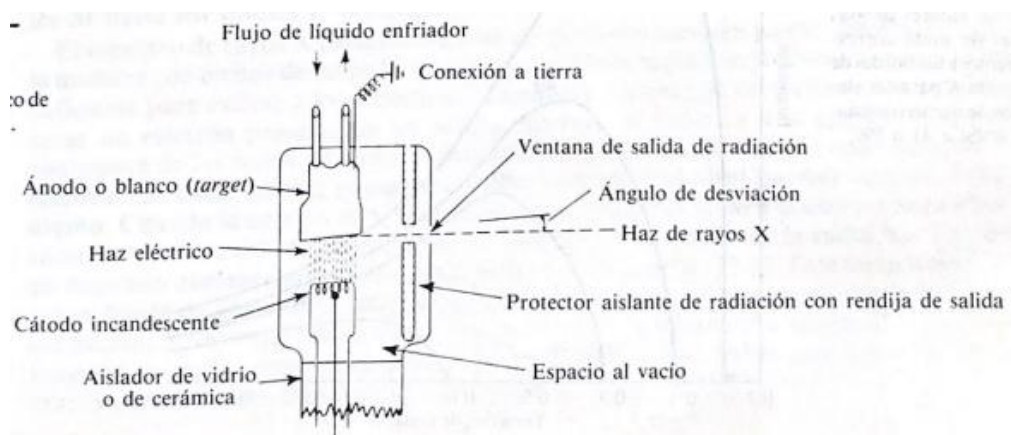


Figura 10. Diagrama esquemático de un tubo de rayos X.

Instrumentalmente, un sistema de rayos X se compone de tres partes,

1. Fuente de rayos X: la cual requiere un tubo de vidrio con un vacío donde se colocará la muestra
2. El cátodo, el cual típicamente está compuesto de tungsteno (sistema emisor de electrones).
3. El ánodo, el cual típicamente está formado por cobre, cobalto, cromo o tungsteno como material del ánodo (sistema target).

Cuando se aplica un voltaje entre ánodo y cátodo, el campo inducido genera que ambos se atraigan mediante un campo de voltaje generado, y direccionan a los electrones presentes en la disolución muestra hacia el ánodo, y aquí es donde se forman los rayos X.

El ánodo está compuesto con material capaz de adquirir la energía cinética proveniente de la excitación de los electrones, logrando que estos puedan pasar a un estado de relajación. Esta energía obtenida por el ánodo es que finalmente se detecta formando el espectro de rayos X

Cuando un haz de rayos X se hace pasar a través de una fina película de materia, su intensidad o potencia generalmente disminuye, como consecuencia de la absorción y la dispersión. La absorción de un fotón de rayos X produce la expulsión de uno de los electrones más internos de un átomo y la consecuente producción de un ion excitado. En este proceso, la energía total $h\nu$ de la radiación se divide entre la energía cinética del electrón (el fotoelectrón) y la energía potencial del ion excitado (Skoog, Holler, & Crouch, Principios de Analisis instrumental 7ma Edicion, 2018).

La difracción de rayos X permite conocer la estructura cristalina de una molécula, y es de vital relevancia en la Química orgánica, pues gracias al uso de este método es posible conocer o confirmar las estructuras moleculares de ciertas sustancias de interés.

Cada una de estas técnicas analíticas son frecuentemente utilizadas principalmente para la caracterización y confirmación de nuevas estructuras sintetizadas en investigación, y gracias a ellas es como se puede respaldar el trabajo de investigación de muchas líneas de trabajo en la actualidad, además ayudan a orientar al usuario en caso de que un proceso de síntesis no se esté desarrollando de manera óptima.

Son pruebas con una sensibilidad y especificidad alta, por lo que el uso de ellas depende en gran medida de la habilidad del químico para brindar una muestra en las condiciones ópticas necesarias.

CAPÍTULO 3. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

SÍNTESIS DE *(S)-(+)*[1-(4-clorofenil)-N-(5-feniltiofen-2-metilideno)]etilamina

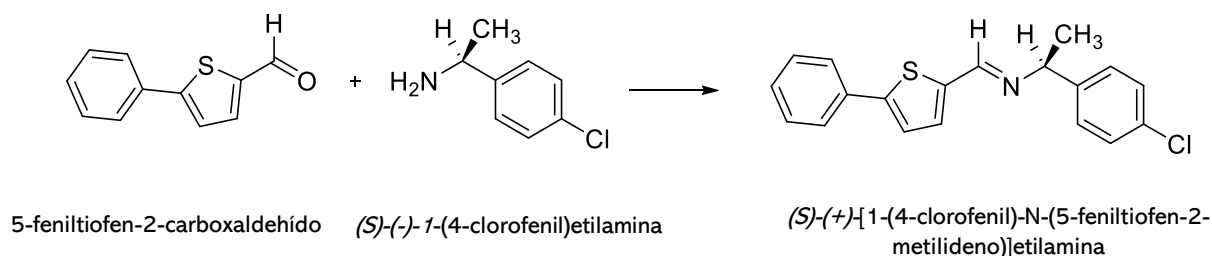


Figura 11. Reacción química general para la obtención de la *(S)-(+)*[1-(4-clorofenil)-N-(5-feniltiofen-2-metilideno)]etilamina

Para lograr la síntesis de cristales se llevó a cabo una reacción *solvent – free* mezclando dentro de un reactor al aldehído 5-feniltiofen-2-carboxaldehído con la amina *(S)-(-)*-1-(4-clorofenil)etilamina en medio seco. La reacción se ejecutó ejerciendo energía cinética hasta la obtención de un sólido blanquecino inoloro. El producto que se obtuvo se llevó a un proceso de desecación para la eliminación completa de agua generada en la reacción. Se obtuvo un rendimiento de 90%. Los productos sólidos generados fueron posteriormente recristalizados por medio de lavados empleando hexano y diclorometano (CH_2Cl_2) como disolventes.

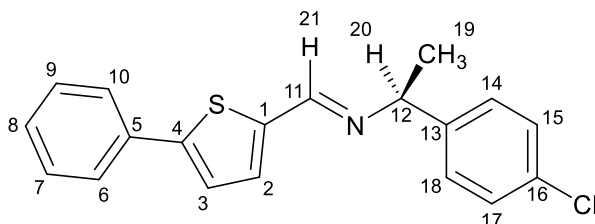


Figura 12. Estructura molecular enumerada de la *(S)-(+)*[1-(4-clorofenil)-N-(5-feniltiofen-2-metilideno)]etilamina

De acuerdo al análisis realizado en el polarímetro (Perkin – Elmer 341) para determinar la actividad óptica de la molécula, se obtuvo un $[\alpha]_D^{20} = +370.7$, indicando así el giro de la sustancia de la luz polarizada a la derecha, confirmando que se trata de una molécula dextrógira.

En el espectro de infrarrojo (Espectro C, pág. 85) a una frecuencia de 1626 cm^{-1} se logra apreciar la banda de absorción correspondiente a la vibración del enlace $\text{C}=\text{N}$.

En el espectro de Resonancia Magnética Nuclear ^1H (500 MHz, CDCl_3/TMS) (Espectro A, pág. 83) de la imina (*S*)-(+)-[1-(4-clorofenil)-N-(5-feniltiofen-2-metilideno)]etilamina (figura 12) se logra observar a 8.38 ppm un singulete que integra para un hidrógeno imínico del enlace $\text{CH}=\text{N}$ perteneciente al carbono C11, a 7.65, 7.63 ppm se observa un doblete que integra para dos hidrógenos aromáticos del enlace *Ar-H*, en 7.40 - 7.37 ppm se observa un multiplete que integra para dos hidrógenos aromáticos del enlace *Ar-H*. Se observa un multiplete en la región 7.35 – 7.29 ppm que integran para cinco hidrógenos aromáticos del enlace *Ar-H*, y en 7.28 – 7.25 se observa un multiplete que integra para dos hidrógenos aromáticos del enlace *Ar-H*, en 4.51, 4.50, 4.49, 4.47 ppm se aprecia un cuadruplete que integra para un hidrógeno del carbono quiral CHCH_3 del carbono 12, y a 1.57, 1.56 ppm se aprecia un doblete que integra para tres hidrógenos del metilo del CHCH_3 pertenecientes al carbono 19.

En el espectro de Resonancia Magnética Nuclear ^{13}C (500 MHz, CDCl_3/TMS) (espectro B, pág. 84) de la imina (*S*)-(+)-[1-(4-clorofenil)-N-(5-feniltiofen-2-metilideno)]etilamina (figura 12) se logra observar a 153.15 ppm una señal para el carbono imínico del enlace $\text{HC}=\text{N}$ perteneciente al carbono C11, en 147.73, 143.55, 141.48, 133.92, 132.50, 131.64, 129.03, 128.56, 128.28, 128.04, 126.00, 123.23 ppm se observan señales, todas estas pertenecientes a los carbonos aromáticos C1, C2, C3, C4, C5, C6 – C10, C7 – C9, C8, C13, C14 – C18, C15 – C17 y C16, siendo doce señales debido a la simetría de la molécula; se

observa a 68.51 ppm la señal que corresponde al carbono quiral CHCH_3 , del C12 y en 24.83 ppm se observa la señal que pertenece al carbono del metilo CHCH_3 en el C19.

De acuerdo con la espectroscopia de masas (espectro D, pág. 86) se puede corroborar la estructura molecular de la imina planteada, con peso un molecular de 325 g/mol y así confirmar la formula molecular propuesta $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ClNS}$. Debido a las fragmentaciones que sufre la molécula (Figura 13), la masa carga que resulta de la misma logra generar picos visibles en el espectro, de los cuales tres son los más sobresalientes y característicos de la molécula.

Estos picos son: m/z : 310; m/z : 139 y m/z : 77. Estos picos corresponden a los fragmentos: $(\text{M}^+ - 15) \text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{ClNS}^+$, $(\text{M}^+ - 186) \text{C}_{11}\text{H}_8\text{NS}^+$, $(\text{M}^+ - 248) \text{C}_6\text{H}_5^+$.

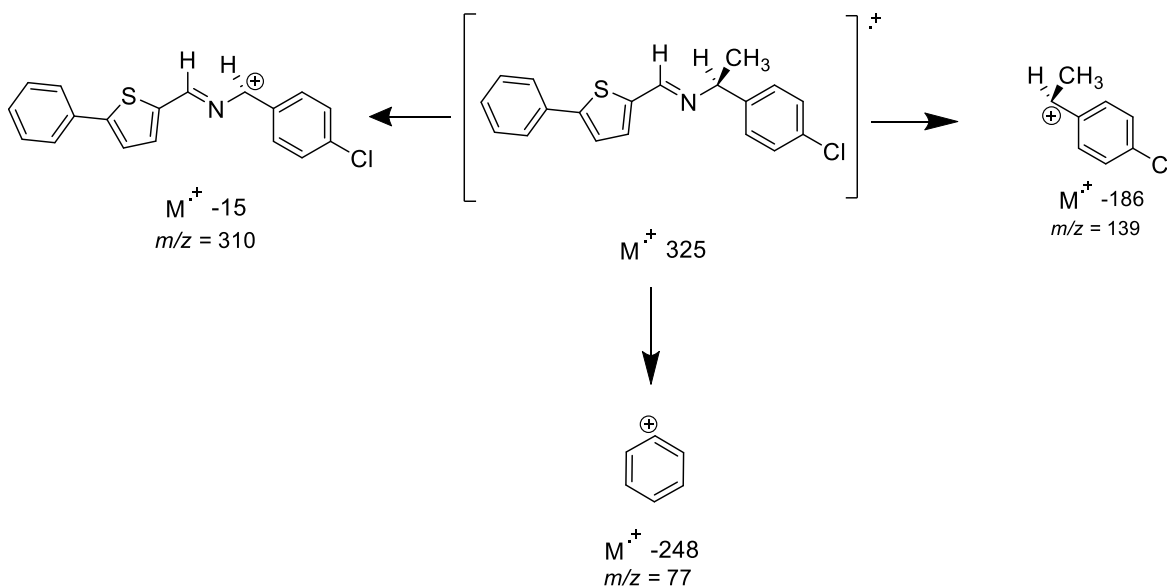


Figura 13. Patrón de fragmentación de la *(S)*-(+)-[1-(4-clorofenil)-N-(5-feniltiofen-2-metilideno)]etilamina

La estructura de la *(S)*-(+)-[1-(4-clorofenil)-N-(5-feniltiofen-2-metilideno)]etilamina (Figura 14) se confirmó por medio de la difracción de rayos X.

Los datos del cristal y los detalles de refinamiento se dan en la Tabla 1, así como los valores acerca de las longitudes y ángulos de enlace se dan en la Tabla 2 y Tabla 3 respectivamente.

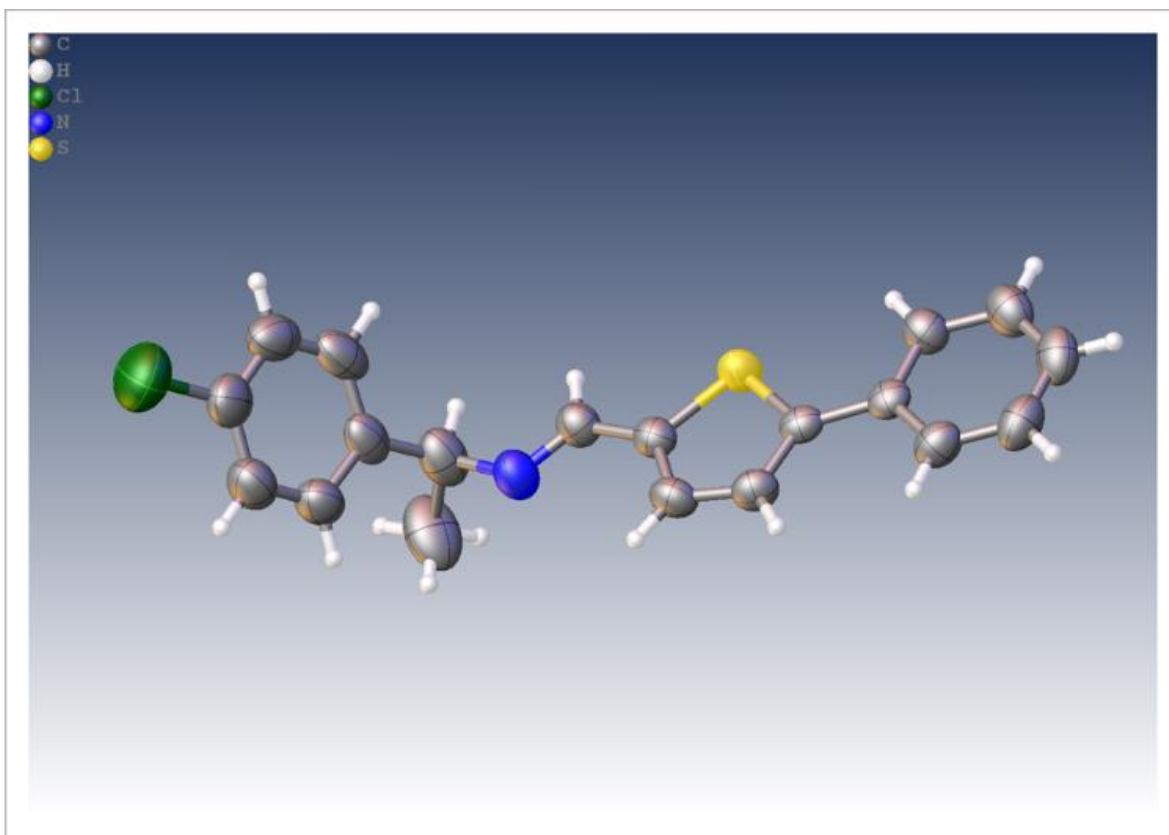


Figura 14: Estructura de rayos X de la (*S*)-(+)-[1-(4-clorofenil)-N-(5-feniltiofen-2-metilideno)]etilamina.

Tabla 1. Datos cristalográficos de la difracción de rayos X.

Datos cristalográficos	
Código de identificación	IMPhTh-L_Mo_2
Fórmula empírica	C ₁₉ H ₁₆ CIN ₅ S
Sistema del cristal	Monoclínico
Grupo espacial	P2 ₁
Tamaño del cristal	0,474 × 0,388 × 0,114 mm ³
Tamaño de celdas unitarias	a/Å 5.7938 (2) b/Å 7.5321 (2) c/Å 19.0294 (6) α/° 90 β/° 93.043 (3) γ/° 90
Volumen	829.26 (4) Å ³
Z	2
Peso molecular	325.84
Densidad (calc.)	1.305 g/cm ³
Coefficiente de absorción	0.352 mm ⁻¹

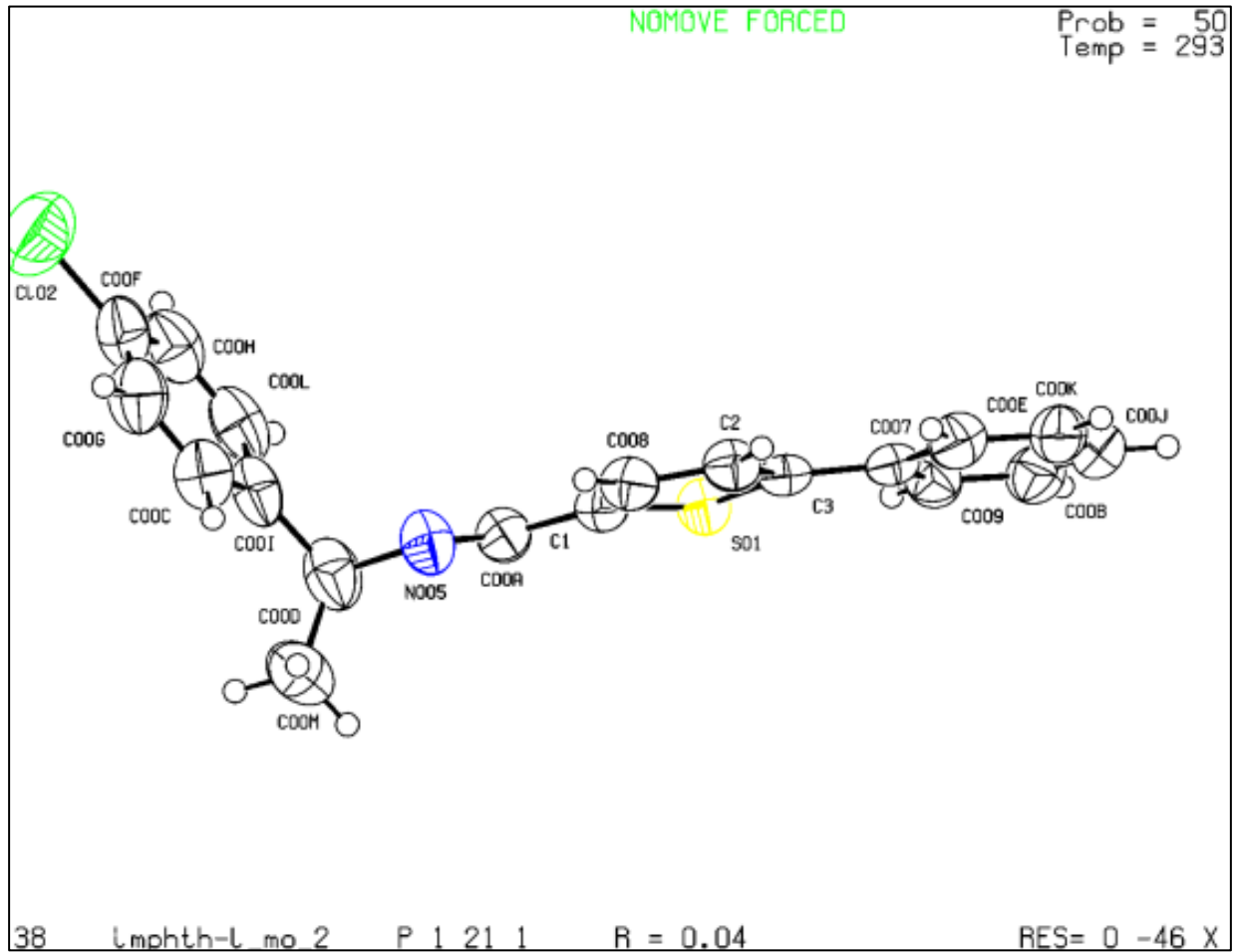


Figura 15: Diagrama *ORTEP* de la (*S*)-(+)-[1-(4-clorofenil)-N-(5-feniltiofen-2-metilideno)]etilamina.

Tabla 2. Longitudes de enlace para (*S*)-(+)-[1-(4-clorofenil)-N-(5-feniltiofen-2-metilideno)]etilamina.

Átomo	Átomo	Longitud/Å	Átomo	Átomo	Longitud/Å
S01	C1	1.721(3)	C009	C00B	1.380(4)
S01	C3	1.727(3)	C00B	C00J	1.373(5)
Cl02	C00F	1.745(5)	C00C	C00G	1.372(6)
C1	C008	1.360(4)	C00C	C00I	1.384(5)
C1	C00A	1.459(4)	C00D	C00I	1.504(5)
C2	C3	1.370(4)	C00D	C00M	1.524(6)
C2	C008	1.390(4)	C00E	C00K	1.372(5)
N005	C00A	1.256(4)	C00F	C00G	1.377(6)
N005	C00D	1.481(4)	C00F	C00H	1.340(6)
C3	C007	1.462(4)	C00H	C00L	1.373(6)
C007	C009	1.390(4)	C00I	C00L	1.399(5)
C007	C00E	1.393(4)	C00J	C00K	1.378(5)

Tabla 3. Angulo de enlace de (*S*)-(+)-[1-(4-clorofenil)-N-(5-feniltiofen-2-metilideno)]etilamina.

Átomo	Átomo	Átomo	Ángulo/°	Átomo	Átomo	Átomo	Ángulo/°
C1	S01	C3	92.73(14)	C00G	C00C	C00I	121.8(4)
C008	C1	S01	110.5(2)	N005	C00D	C00I	109.0(3)
C008	C1	C00A	130.2(3)	N005	C00D	C00M	107.9(4)
C00A	C1	S01	119.3(2)	C00I	C00D	C00M	114.0(3)
C3	C2	C008	114.6(3)	C00K	C00E	C007	120.6(3)
C00A	N005	C00D	117.2(3)	C00G	C00F	Cl02	119.5(3)
C2	C3	S01	109.1(2)	C00H	C00F	Cl02	119.7(4)
C2	C3	C007	129.8(2)	C00H	C00F	C00G	120.7(4)
C007	C3	S01	121.2(2)	C00C	C00G	C00F	119.3(4)
C009	C007	C3	121.2(2)	C00F	C00H	C00L	120.2(4)
C009	C007	C00E	118.4(3)	C00C	C00I	C00D	122.5(4)
C00E	C007	C3	120.3(3)	C00C	C00I	C00L	116.6(4)
C1	C008	C2	113.2(3)	C00L	C00I	C00D	120.9(3)
C00B	C009	C007	120.2(3)	C00B	C00J	C00K	119.2(3)
N005	C00A	C1	122.1(3)	C00E	C00K	C00J	120.7(3)
C00J	C00B	C009	120.8(3)	C00H	C00L	C00I	121.3(4)

SÍNTESIS DE *(S)-(+)*-[1-(4-bromofenil)-N-(5-feniltiofen-2-metilideno)]etilamina

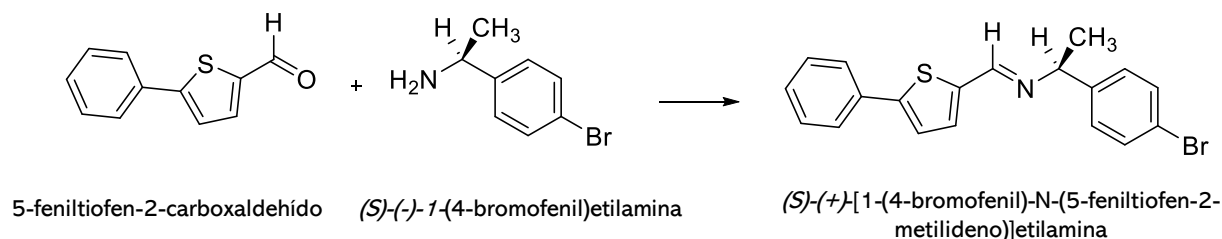


Figura 16. Reacción química general para la obtención de la *(S)-(+)*-[1-(4-bromofenil)-N-(5-feniltiofen-2-metilideno)]etilamina

Para lograr la obtención del cristal imínico se llevó a cabo una reacción *solvent – free* mezclando dentro de un reactor al aldehído 5-feniltiofen-2-carboxaldehído con la amina *(S)-(-)*-1-(4-bromofenil)etilamina en medio seco. La reacción se ejecutó ejerciendo energía mecano-cinética hasta la obtención de un sólido blanquecino inoloro. El producto obtenido se llevó a un proceso de desecación por medio de una cámara de vacío para la eliminación completa de agua generada en la reacción. Se obtuvo un rendimiento de 96 %. Los productos sólidos fueron posteriormente recrystalizados por medio de lavados con hexano y diclorometano (CH₂Cl₂).

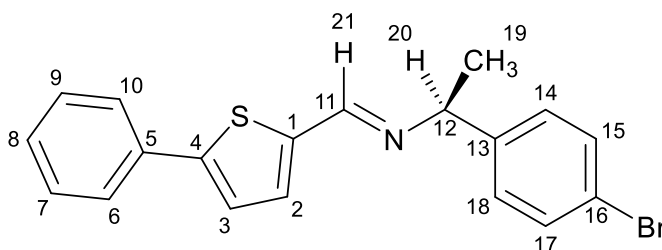


Figura 17. Estructura molecular enumerada de la imina *sintetizada (S)-(+)*-[1-(4-bromofenil)-N-(5-feniltiofen-2-metilideno)]etilamina

De acuerdo al análisis realizado en el polarímetro (Perkin – Elmer 341) para determinar la actividad óptica de la molécula, se obtuvo un $[\alpha]_D^{20} = +376.4$, indicando que el giro de la sustancia es a la derecha, confirmando así que se trata de una molécula dextrógira.

En el espectro de infrarrojo (Espectro G, pág. 89) a una frecuencia de 1613 cm^{-1} se logra apreciar la banda de absorción correspondiente a la vibración del enlace $C=N$ de la *(S)-(+)*-[1-(4-bromofenil)-N-(5-feniltiofen-2-metilideno)]etilamina.

En el espectro de Resonancia Magnética Nuclear ^1H (500 MHz, CDCl_3/TMS) (Espectro E, pág. 87) de la imina *(S)-(+)*-[1-(4-bromofenil)-N-(5-feniltiofen-2-metilideno)]etilamina (figura 17) se logra observar a 8.37 ppm un singulete que integra para un hidrógeno imínico del enlace $CH=N$ perteneciente al C11, a 7.65, 7.63 ppm se observa un doblete que integra para dos hidrógenos aromáticos del enlace $Ar-H$, un doblete en 7.47, 7.45 ppm que integra para dos hidrógenos aromáticos del enlace $Ar-H$, a 7.40 – 7.37 ppm se observa un multiplete que integra para dos hidrógenos aromáticos del enlace $Ar-H$. Se observa un multiplete en la región 7.33 – 7.25 ppm que integran para cinco hidrógenos aromáticos del enlace $Ar-H$, en 4.50, 4.48, 4.47, 4.46 ppm se aprecia un cuadruplete que integra para un hidrógeno del carbono quiral $CHCH_3$ del carbono 12, y a 1.56, 1.55 ppm se aprecia un doblete que integra para tres hidrógenos del metilo de $CHCH_3$ pertenecientes al carbono 19.

En el espectro de Resonancia Magnética Nuclear ^{13}C (500 MHz, CDCl_3/TMS) (Espectro F, pág. 88) de la imina *(S)-(+)*-[1-(4-bromofenil)-N-(5-feniltiofen-2-metilideno)]etilamina (figura 17) se logra observar a 153.15 ppm una señal para el carbono imínico del enlace $HC=N$ perteneciente al carbono C11, en 147.75, 144.09, 141.46, 133.92, 131.66, 131.51, 129.03, 128.43, 128.29, 126.00, 123.24, 120.63 ppm se observan señales pertenecientes a los carbonos aromáticos de la molécula, que corresponden a los carbonos C1, C2, C3, C4, C5, C6 – C10, C7 – C9, C8, C13, C14 – C18, C15 – C17 y C16, siendo doce señales

debido a la simetría de la molécula, se observa en 68.57 ppm la señal que corresponde al carbono quiral C12 del enlace CHCH₃, y en 24.81 ppm se observa la señal que pertenece al carbono del metilo CHCH₃ en el C19.

De acuerdo con la espectroscopia de masas (espectro H, pág. 90) se puede confirmar la estructura molecular de la imina planteada con peso un molecular de 371 g/mol y así confirmar la formula molecular propuesta C₁₉H₁₆BrNS. Debido a las fragmentaciones que sufre la molécula (Figura 18), la masa carga que resulta de la misma logra generar picos visibles en el espectro, de los cuales tres son los más sobresalientes y característicos de la molécula.

Estos picos son: m/z: 356; m/z: 185 y m/z: 77. Estos picos corresponden a los fragmentos: (M⁺ - 15) C₁₈H₁₃BrNS⁺, (M⁺ - 186) C₁₁H₈NS⁺, (M⁺ - 248) C₆H₅⁺.

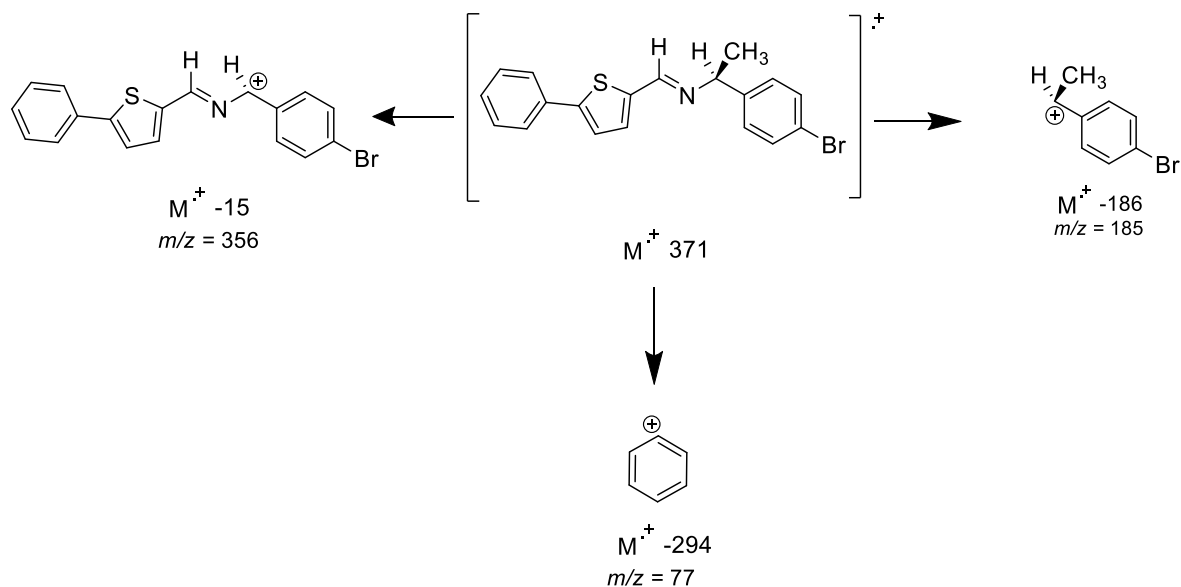


Figura 18. Patrón de fragmentación de la (S)-(+)-[1-(4-bromofenil)-N-(5-feniltiofen-2-metilideno)]etilamina.

La estructura de la (S)-(+)-[1-(4-bromofenil)-N-(5-feniltiofen-2-metilideno)]etilamina se confirmó por medio de la difracción de rayos X (Figura 19). Los datos del cristal

y los detalles de refinamiento se dan en la Tabla 4, los valores de longitud y ángulo de enlace se dan en la Tabla 5 y Tabla 6 respectivamente.



Figura 19: Estructura de rayos X de la (*S*)-(+)-[1-(4-bromofenil)-N-(5-feniltiofen-2-metilideno)] etilamina.

Tabla 4. Datos cristalográficos de la Difracción de Rayos X.

Datos cristalográficos	
Código de identificación	IM-PhTh-G-1_Mo
Fórmula empírica	C ₁₉ H ₁₆ BrNS
Sistema del cristal	Monoclínico
Grupo espacial	P2 ₁
Tamaño del cristal	0,303 × 0,277 × 0,125 mm ³
Tamaño de celdas unitarias	a/Å 5.79070(16) b/Å 7.5752(2) c/Å 19.1858(9) α/° 90 β/° 93.276(3) γ/° 90
Volumen	840.22 (4) Å ³
Z	2
Peso molecular	370.30
Densidad (calc.)	1.464 g/cm ³
Coefficiente de absorción	2,566 mm ⁻¹

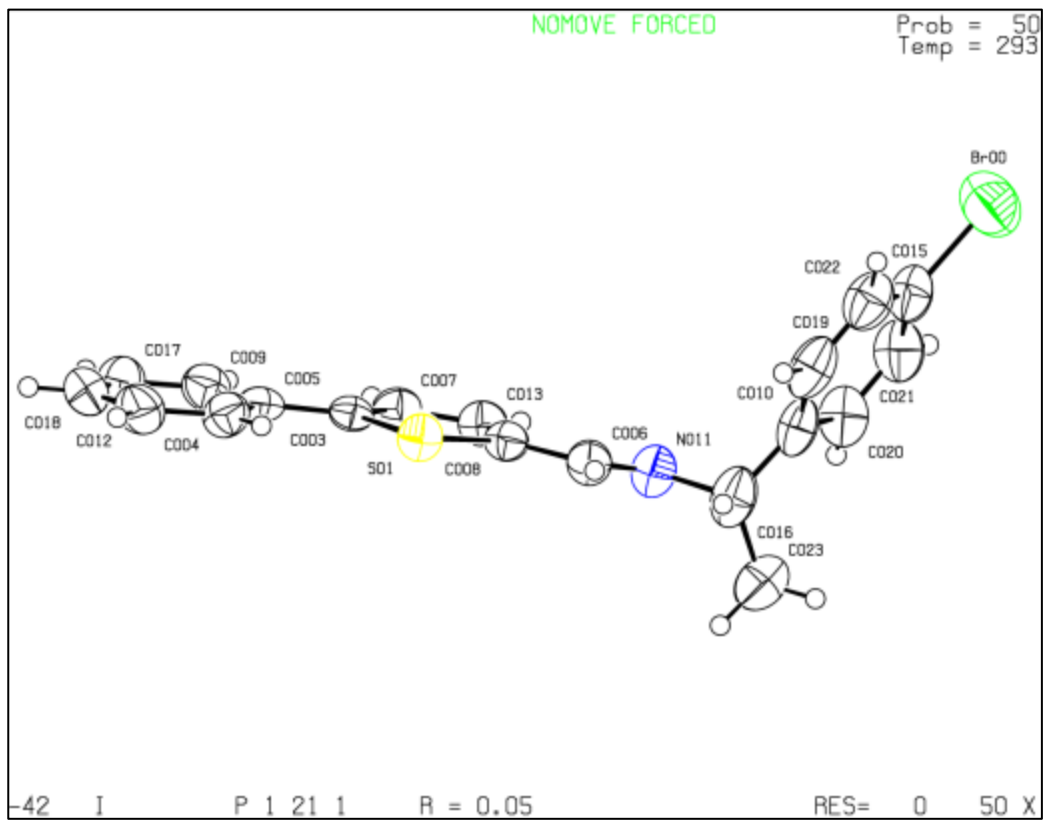


Figura 20. Diagrama *ORTEP* de la (*S*)-(+)-[1-(4-bromofenil)-N-(5-feniltiofen-2-metilideno)]etilamina.

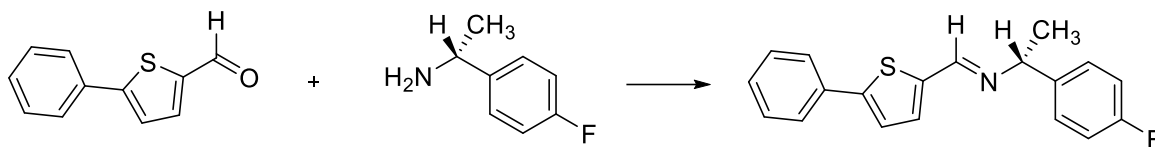
Tabla 5. Longitudes de enlace para (*S*)-(+)-[1-(4-bromofenil)-N-(5-feniltiofen-2-metilideno)]etilamina.

Átomo	Átomo	Longitud/Å	Átomo	Átomo	Longitud/Å
S01	C003	1.728(4)	C009	C017	1.362(7)
S01	C008	1.720(4)	C010	C016	1.502(8)
Br00	C015	1.900(6)	C010	C019	1.402(7)
C003	C005	1.450(6)	C010	C020	1.390(7)
C003	C007	1.376(5)	N011	C016	1.480(6)
C004	C005	1.404(6)	C012	C018	1.378(8)
C004	C012	1.378(7)	C015	C021	1.373(8)
C005	C009	1.389(6)	C015	C022	1.353(8)
C006	C008	1.458(6)	C016	C023	1.540(9)
C006	N011	1.260(6)	C017	C018	1.383(8)
C007	C013	1.385(6)	C019	C022	1.380(8)
C008	C013	1.358(6)	C020	C021	1.363(8)

Tabla 6. Angulo de enlace de (*S*)-(+)-[1-(4-bromofenil)-N-(5-feniltiofen-2-metilideno)]etilamina.

Átomo	Átomo	Átomo	Ángulo/°	Átomo	Átomo	Átomo	Ángulo/°
C008	S01	C003	92.81(19)	C020	C010	C019	116.5(6)
C005	C003	S01	121.7(3)	C006	N011	C016	117.5(4)
C007	C003	S01	108.8(3)	C018	C012	C004	121.2(5)
C007	C003	C005	129.6(4)	C008	C013	C007	113.4(4)
C012	C004	C005	120.1(5)	C021	C015	Br00	119.8(4)
C004	C005	C003	120.9(4)	C022	C015	Br00	118.8(4)
C009	C005	C003	121.1(4)	C022	C015	C021	121.4(6)
C009	C005	C004	117.9(4)	C010	C016	C023	113.9(5)
N011	C006	C008	122.1(4)	N011	C016	C010	108.9(4)
C003	C007	C013	114.6(4)	N011	C016	C023	108.3(5)
C006	C008	S01	119.3(3)	C009	C017	C018	121.0(5)
C013	C008	S01	110.4(3)	C012	C018	C017	118.6(5)
C013	C008	C006	130.3(4)	C022	C019	C010	121.9(5)
C017	C009	C005	121.2(5)	C021	C020	C010	121.6(5)
C019	C010	C016	120.9(5)	C020	C021	C015	119.7(5)
C020	C010	C016	122.6(5)	C015	C022	C019	118.8(5)

SÍNTESIS DE *(R)*-(-)-[1-(4-fluorofenil)-N-(5-feniltiofen-2-metilideno)]etilamina



5-feniltiofen-2-carboxaldehído *(R)*-(+)-1-(4-fluorofenil)etilamina *(R)*-(-)-[1-(4-fluorofenil)-N-(5-feniltiofen-2-metilideno)]etilamina

Figura 21. Reacción para la obtención de la imina *(R)*-(-)-[1-(4-fluorofenil)-N-(5-feniltiofen-2-metilideno)]etilamina

Para lograr la obtención del cristal imínico se llevó a cabo una reacción *solvent – free* mezclando en un reactor al aldehído 5-feniltiofen-2-carboxaldehído con la amina *(R)*-(+)-1-(4-fluorofenil)etilamina en medio seco. La reacción se ejecutó ejerciendo energía mecano-cinética que paro hasta la obtención de un sólido blanquecino inoloro. El producto obtenido se llevó a un proceso de desecación por medio de una cámara de vacío para lograr la eliminación completa de agua generada en la reacción. Al final, se obtuvo un rendimiento de 87%. Los productos sólidos fueron posteriormente recristalizados por medio de lavados con hexano y diclorometano (CH₂Cl₂).

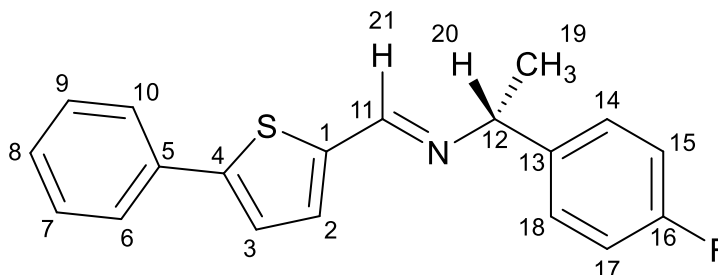


Figura 22. Estructura molecular enumerada de la *(R)*-(-)-[1-(4-fluorofenil)-N-(5-feniltiofen-2-metilideno)]etilamina

De acuerdo al análisis realizado en el polarímetro (Perkin – Elmer 341) para determinar la actividad óptica de la molécula, se obtuvo un $[\alpha]_D^{20} = -375.8$, indicando que el giro de la sustancia es a la izquierda, confirmando así que se trata de una molécula levógira.

En el espectro de infrarrojo (Espectro K, pág. 93) a una frecuencia de 1625 cm^{-1} se logra apreciar la banda de absorción correspondiente a la vibración del enlace $\text{C}=\text{N}$ de la (*R*)-(-)-[1-(4-fluorofenil)-N-(5-feniltiofen-2-metilideno)]etilamina.

En el espectro de Resonancia Magnética Nuclear ^1H (500 MHz, CDCl_3/TMS) (Espectro I, pág. 91) de la imina (*R*)-(-)-[1-(4-fluorofenil)-N-(5-feniltiofen-2-metilideno)]etilamina (figura 22) se logra observar a 8.38 ppm un singulete que integra para el hidrógeno imínico del enlace $\text{C}=\text{N}$ perteneciente al C11, a 7.65 – 7.62 ppm se observa un multiplete que integra para dos hidrógenos aromáticos del enlace *Ar-H*, un multiplete en 7.40 - 7.35 ppm que integra para tres hidrógenos aromáticos del enlace *Ar-H*, a 7.33 – 7.29 ppm se observa un multiplete que integra para dos hidrógenos aromáticos del enlace *Ar-H*. Se observa un multiplete en la región 7.28 – 7.25 ppm que integran para dos hidrógenos aromáticos del enlace *Ar-H*, en 7.05 – 7.00 se observa un multiplete que integra para dos hidrógenos aromáticos del enlace *Ar-H*, en 4.53, 4.52, 4.50, 4.49 ppm se aprecia un cuadruplete que integra para un hidrogeno del carbono quiral CHCH_3 del carbono 12 , y a 1.58, 1.56 ppm se aprecia un doblete que integra para tres hidrógenos del carbono del metilo de CHCH_3 pertenecientes al carbono 19.

Debido a que la (*R*)-(-)-[1-(4-fluorofenil)-N-(5-feniltiofen-2-metilideno)]etilamina es una molécula que está unida con el Flúor, en el espectro de Resonancia Magnética Nuclear de ^{13}C se pueden apreciar las constantes de acoplamiento que genera el halógeno en la molécula aromática.

En el espectro de Resonancia Magnética Nuclear ^{13}C (500 MHz, CDCl_3/TMS) (Espectro J, pág. 92) de la imina (*R*)-(-)[1-(4-fluorofenil)-N-(5-feniltiofen-2-metilideno)]etilamina (figura 22) se logra apreciar que a 162.77 ppm y 160.82 ppm se genera una señal debido a la constante de acoplamiento del flúor de $J_{\text{F-C}}=243.25$ Hz, a 152.94 ppm una señal para el carbono imínico del enlace $\text{HC}=\text{N}$ perteneciente al carbono C11, a 147.65 ppm y 141.54 ppm se aprecian dos señales pertenecientes al carbono aromático del enlace *C-Ar*, en 140.73 ppm y 140.71 ppm se genera otra constante de acoplamiento del Flúor $J_{\text{F-C}}=2.5$ Hz, en 133.94 ppm, 131.57 ppm, 129.03 ppm, 128.26 ppm se observan cuatro señales correspondientes al carbono aromático del enlace *C-Ar*, en 128.17 ppm y 128.11 ppm se genera la constante de acoplamiento equivalente a una señal de $J_{\text{F-C}} = 7.5$ Hz, en 125.99 ppm y 123.72 ppm se aprecian dos señales correspondientes al carbono aromático del enlace *C-Ar*, en 115.28 ppm y 115.11 ppm una señal de la constante de acoplamiento $J_{\text{F-C}} = 21.25$ Hz. Se observa a 68.48 ppm la señal que corresponde al carbono quiral C12 del CHCH_3 , y en 24.88 ppm se observa la señal que pertenece al carbono del metilo CHCH_3 en el C19.

De acuerdo con la espectroscopia de masas (espectro L, pág. 94) se puede confirmar la estructura molecular de la imina planteada con un peso molecular de 309 g/mol y así confirmar la fórmula molecular propuesta $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{FNS}$. Debido a las fragmentaciones que sufre la molécula (Figura 22), la masa carga que resulta de la misma logra generar picos visibles en el espectro, de los cuales tres son los más sobresalientes y característicos de la molécula.

Estos picos son: m/z : 294; m/z : 123 y m/z : 77. Estos picos corresponden a los fragmentos: $(\text{M}^+ - 15) \text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{FNS}^+$, $(\text{M}^+ - 186) \text{C}_{11}\text{H}_8\text{NS}^+$, $(\text{M}^+ - 248) \text{C}_6\text{H}_5^+$.

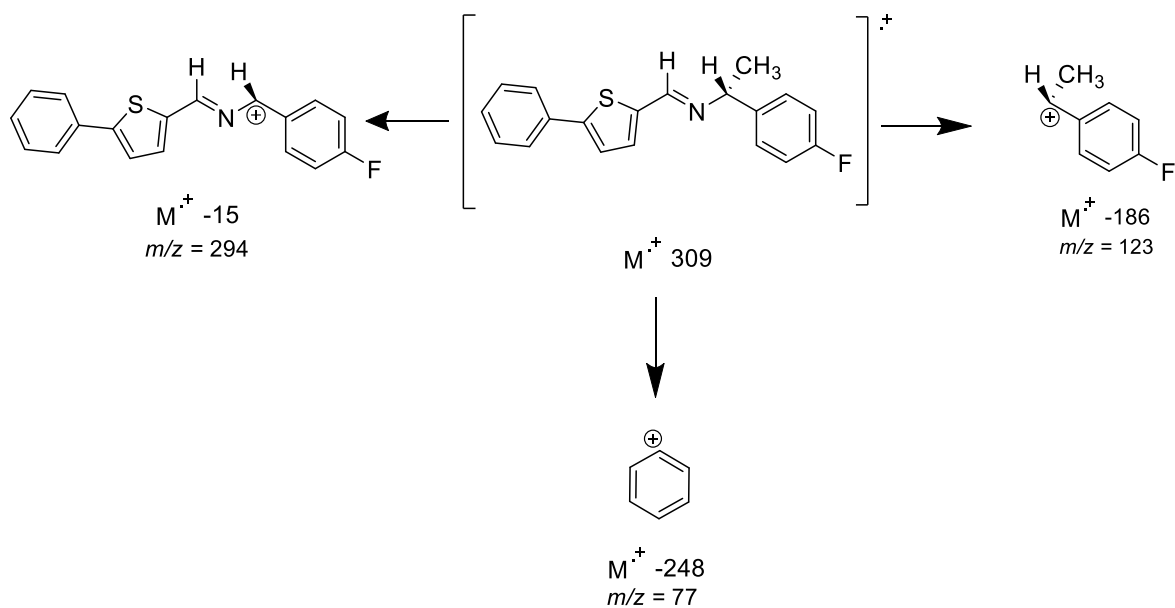


Figura 23. Patrón de fragmentación de la (*R*)-(-)-[1-(4-fluorofenil)-N-(5-feniltiofen-2-metilideno)]etilamina

La estructura de la (*R*)-(-)-[1-(4-fluorofenil)-N-(5-feniltiofen-2-metilideno)]etilamina (Figura 24) se confirmó por medio de la Difracción de rayos X. Los datos del cristal y los detalles de refinamiento se dan en la Tabla 7, los valores de longitud y ángulo de enlace se dan en la Tabla 8 y Tabla 9 respectivamente.

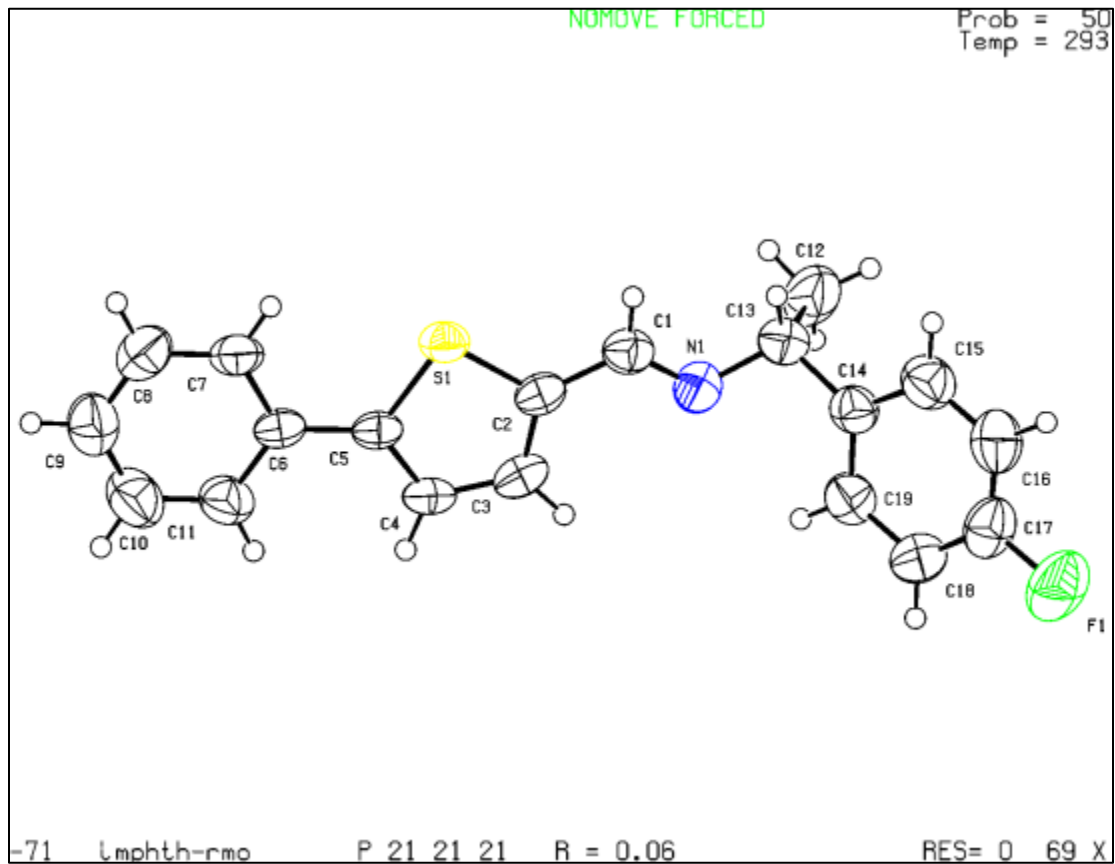


Figura 24: Diagrama de *ORTEP* de la (*R*)-(-)-1-(4-fluorofenil)-N-(5-feniltiofen-2-metilideno)etilamina.

Tabla 7. Datos cristalográficos de la Difracción de Rayos X.

Datos cristalográficos	
Código de identificación	IM-PhTh-G-1_Mo
Fórmula empírica	C ₁₉ H ₁₆ BrNS
Sistema del cristal	Monoclínico
Grupo espacial	P2 ₁
Tamaño del cristal	0,303 × 0,277 × 0,125 mm ³
Tamaño de celdas unitarias	a/Å 5.79070(16) b/Å 7.5752(2) c/Å 19.1858(9) α/° 90 β/° 93.276(3) γ/° 90
Volumen	840.22 (4) Å ³
Z	2
Peso molecular	370.30
Densidad (calc.)	1.464 g/cm ³
Coefficiente de absorción	2,566 mm ⁻¹

Tabla 8. Longitudes de enlace para (*R*)-(-)-[1-(4-fluorofenil)-N-(5-feniltiofen-2-metilideno)]etilamina

Átomo	Átomo	Longitud/Å	Átomo	Átomo	Longitud/Å
S1	C5	1.720(5)	C13	C12	1.530(7)
S1	C2	1.716(5)	C1	H1	0.9300
F1	C17	1.361(6)	C19	H19	0.9300
N1	C13	1.465(6)	C19	C18	1.381(7)
N1	C1	1.259(6)	C18	H18	0.9300
C4	H4	0.9300	C18	C17	1.359(8)
C4	C5	1.369(6)	C17	C16	1.348(8)
C4	C3	1.395(6)	C8	H8	0.9300
C5	C6	1.464(6)	C8	C9	1.371(8)
C6	N7	1.386(6)	C11	H11	0.9300
C6	C11	1.384(7)	C11	C10	1.370(7)
C2	C3	1.366(6)	C15	H15	0.9300
C2	C1	1.462(6)	C15	C16	1.379(8)
C14	C13	1.515(7)	C16	H16	0.9300
C14	C19	1.380(7)	C9	H9	0.9300
C14	C15	1.384(7)	C9	C10	1.364(8)
C3	H3	0.9300	C12	H12A	0.9600
C7	H7	0.9300	C12	H12B	0.9600
C7	C8	1.381(7)	C12	H12C	0.9600
C13	H13	0.9800	C10	H10	0.9300

Tabla 9. Ángulos de enlace de (R)-(-)-[1-(4-fluorofenil)-N-(5-feniltiofen-2-metilideno)]etilamina

Átomo	Átomo	Átomo	Ángulo/°	Átomo	Átomo	Átomo	Ángulo/°
C008	S01	C003	92.81(19)	C020	C010	C019	116.5(6)
C005	C003	S01	121.7(3)	C006	N011	C016	117.5(4)
C007	C003	S01	108.8(3)	C018	C012	C004	121.2(5)
C007	C003	C005	129.6(4)	C008	C013	C007	113.4(4)
C012	C004	C005	120.1(5)	C021	C015	Br00	119.8(4)
C004	C005	C003	120.9(4)	C022	C015	Br00	118.8(4)
C009	C005	C003	121.1(4)	C022	C015	C021	121.4(6)
C009	C005	C004	117.9(4)	C010	C016	C023	113.9(5)
N011	C006	C008	122.1(4)	N011	C016	C010	108.9(4)
C003	C007	C013	114.6(4)	N011	C016	C023	108.3(5)
C006	C008	S01	119.3(3)	C009	C017	C018	121.0(5)
C013	C008	S01	110.4(3)	C012	C018	C017	118.6(5)
C013	C008	C006	130.3(4)	C022	C019	C010	121.9(5)
C017	C009	C005	121.2(5)	C021	C020	C010	121.6(5)
C019	C010	C016	120.9(5)	C020	C021	C015	119.7(5)
C020	C010	C016	122.6(5)	C015	C022	C019	118.8(5)

CAPITULO 4. PARTE EXPERIMENTAL

METODOLOGIA

- La caracterización por la técnica de Resonancia Magnética Nuclear ^1H y ^{13}C de las nuevas iminas quirales sintetizadas se determinaron en un espectrómetro Bruker 500 (500 MHz para ^1H y ^{13}C), empleando cloroformo deuterado (CDCl_3) como disolvente. Los desplazamientos químicos de los espectros están dados en partes por millón (ppm) usando como referencia interna tetrametilsilano (TMS).
- Los espectros de Infrarrojo se realizaron en el equipo Perkin Elmer Spectrum One FT-IR Spectrometer Universal ATR. Las frecuencias de absorción para los grupos funcionales fueron dadas con cm^{-1} como unidad de medida.
- Los puntos de fusión de las nuevas iminas quirales sintetizadas se determinaron por medio del equipo Electrothermal MELTEMP 3.0.
- Los determinación de la rotación óptica de cada molécula se realizó en el polarímetro Perkin – Elmer 341.
- Las metodología empleada para la síntesis de las nuevas iminas quirales se basó en las técnicas *solvent – free* empleadas en la química verde.
- Los datos cristalográficos de los compuestos se obtuvieron a 293 (2) K por medio del equipo de difracción Xcalibur Gemini. Usando Olex2 [1], la estructura se resolvió con el SHELXD [2] y se refino con SHELXL [3]. Las estructuras se resolvieron usando doble espacio y se refinaron por medio de Mínimos cuadrados
- Los espectros de masas fueron dados por el espectrofotómetro de masas Jeol AccuTOF JMS-840 T100LC.

SÍNTESIS DE LA (*S*)-(+)-[1-(4-clorofenil)-N-(5-feniltiofen-2-metilideno)]etilamina

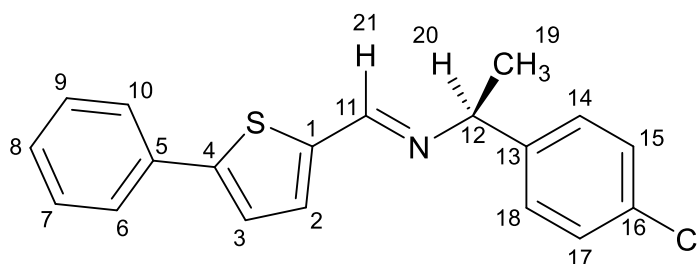


Figura 24. Estructura molecular (*S*)-(+)-[1-(4-clorofenil)-N-(5-feniltiofen-2-metilideno)]etilamina

La síntesis del compuesto (Figura 24) se llevó a cabo haciendo reaccionar 5-feniltiofen-2-carboxaldehído (134.8mg, 0.71 mmoles) y la (*S*)-(-)-1-(4-clorofenil)etilamina (111.5mg, 0.71 mmoles) en una relación 1:1 molar por la técnica en medio seco, obteniéndose un sólido blanco, con un rendimiento del 90%, con un punto de fusión de 100-101°C y un $[\alpha]_D^{20} = +370.7$ (C=1, CHCl₃).

FT-IR ν_{\max} : 1626 cm⁻¹ (C=N).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃/TMS): δ =8.38 (s, 1H; HC=N), 7.65, 7.63 (d, 2H; Ar-H), 7.40-7.37 (m, 2H; Ar-H), 7.35 – 7.29 (m, 5H; Ar-H), 7.28, 7.25 (d, 2H; Ar-H), 4.51, 4.50, 4.49, 4.47 (q, 1H; CHCH₃), 1.56, 1.55 (d, 3H; CHCH₃); ¹³C RMN (500 MHz, CDCl₃/TMS): δ =153.11 (HC=N), 147.73, 143.55, 141.48, 133.92, 132.50, 131.64, 129.03, 128.56, 128.28, 128.04, 126.00, 123.23 (C-Ar), 68.51 (CHCH₃), 24.83 (CHCH₃) ppm.

I.E. (m/z): 325 g/mol que confirma la fórmula molecular propuesta C₁₉H₁₆ClNS.

SÍNTESIS DE LA *S*-(+)-[1-(4-bromofenil)-N-(5-feniltiofen-2-metilideno)]etilamina

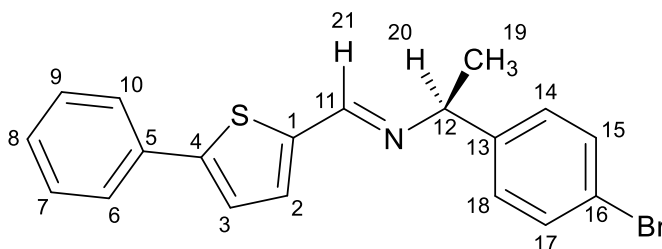


Figura 25. Estructura molecular *S*-(+)-[1-(4-bromofenil)-N-(5-feniltiofen-2-metilideno)]etilamina.

La síntesis del compuesto (Figura 25) se llevó a cabo haciendo reaccionar 5-feniltiofen-2-carboxaldehído (131.4mg, 0.69 mmoles) y la *S*-(-)-1-(4-bromofenil)etilamina (111.5mg, 0.69 mmoles) en una relación 1:1 molar por la técnica en medio seco, obteniéndose un sólido blanco, con un rendimiento del 96% y un punto de fusión de 112-114°C y un $[\alpha]_D^{20} = +376.4$ (C=1, CHCl₃).

FT-IR ν_{\max} : 1613 cm⁻¹ (C=N).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃/TMS): δ =8.37 (s, 1H; HC=N), 7.65, 7.63 (d, 2H; Ar-H), 7.47, 7.45 (d, 2H; Ar-H), 7.40-7.37 (m, 2H; Ar-H), 7.33-7.25 (m, 5H; Ar-H), 4.50, 4.48, 4.47, 4.46 (q, 1H; CHCH₃), 1.56, 1.55 (d, 3H; CH₃); ¹³C NMR (500 MHz, CDCl₃/TMS): δ =153.15 (HC=N), 147.75, 144.09, 141.46, 133.92, 131.66, 131.51, 129.03, 128.43, 128.29, 126.00, 123.24, 120.63 (C-Ar), 68.57 (CHCH₃), 24.81 (CHCH₃) ppm.

I.E. (m/z): 371 g/mol y confirma la fórmula molecular propuesta C₁₉H₁₆BrNS.

SÍNTESIS DE (R)-(-)-[1-(4-fluorofenil)-N-(5-feniltiofen-2-metilideno)]etilamina

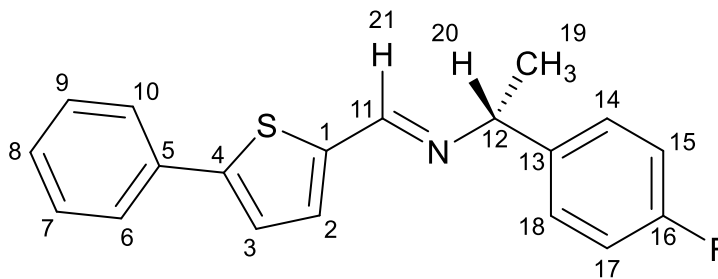


Figura 26. Estructura molecular de la (R)-(-)-[1-(4-fluorofenil)-N-(5-feniltiofen-2-metilideno)]etilamina

La síntesis del compuesto (Figura 26) se llevó a cabo haciendo reaccionar 5-feniltiofen-2-carboxaldehído (131.4mg, 0.69 mmoles) y la (R)-(+)-1-(4-fluorofenil)etilamina (111.5mg, 0.69 mmoles) en una relación 1:1 molar por la técnica en medio seco, obteniéndose un sólido blanco, con un rendimiento del 87% y un punto de fusión de 99-100°C y un $[\alpha]_D^{20} = -375.8$ (C=1, CHCl₃).

FT-IR ν_{\max} : 1625 cm⁻¹ (C=N).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃/TMS): δ =8.38 (s, 1H; HC=N), 7.65-7.62 (m, 2H; Ar-H), 7.40-7.35 (m, 3H; Ar-H), 7.33-7.29 (m, 2H; Ar-H), 7.28-7.25 (m, 2H; Ar-H), 7.05-7.00 (m, 2H Ar-H), 4.53, 4.52, 4.50, 4.49 (q, 1H; CHCH₃), 1.58, 1.56 (d, 3H; CH₃);
¹³C RMN (500 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 162.77, 160.82 (d, J_{F-C}=243.25 Hz), 152.94 (HC=N), 147.65, 141.54 (C-Ar), 140.73, 140.71 (d, J_{F-C}=2.5 Hz), 133.94, 131.57, 129.03, 128.26 (C-Ar), 128.17, 128.11 (d, J_{F-C}= 7.5 Hz), 125.99, 123.72 (C-Ar), 115.28, 115.11 (d, J_{F-C}=21.25 Hz), 68.48 (CHCH₃), 24.88 (CHCH₃) ppm.

I.E. (m/z): 309 g/mol y confirma la fórmula molecular propuesta C₁₉H₁₆FNS.

CONCLUSIONES

- ✓ Se logró realizar la síntesis completa de tres moléculas quirales por medio de una reacción libre de disolventes, una de las técnicas de la Química Verde.
- ✓ Se caracterizaron las moléculas sintetizadas por medio de técnicas espectroscópicas, como la Resonancia Magnética Nuclear, Infrarrojo y espectrometría de masas.
- ✓ Se logró confirmar la fórmula molecular planteada para cada una de las nuevas iminas, por medio de la técnica de Difracción de rayos X.
- ✓ Las nuevas iminas quirales son un ejemplo claro de que se puede seguir haciendo química y ciencia sin afectar las condiciones ambientales actuales.
- ✓ Estas nuevas moléculas quirales están a la espera de estudios farmacológicos, para ver su posible efecto terapéutico.

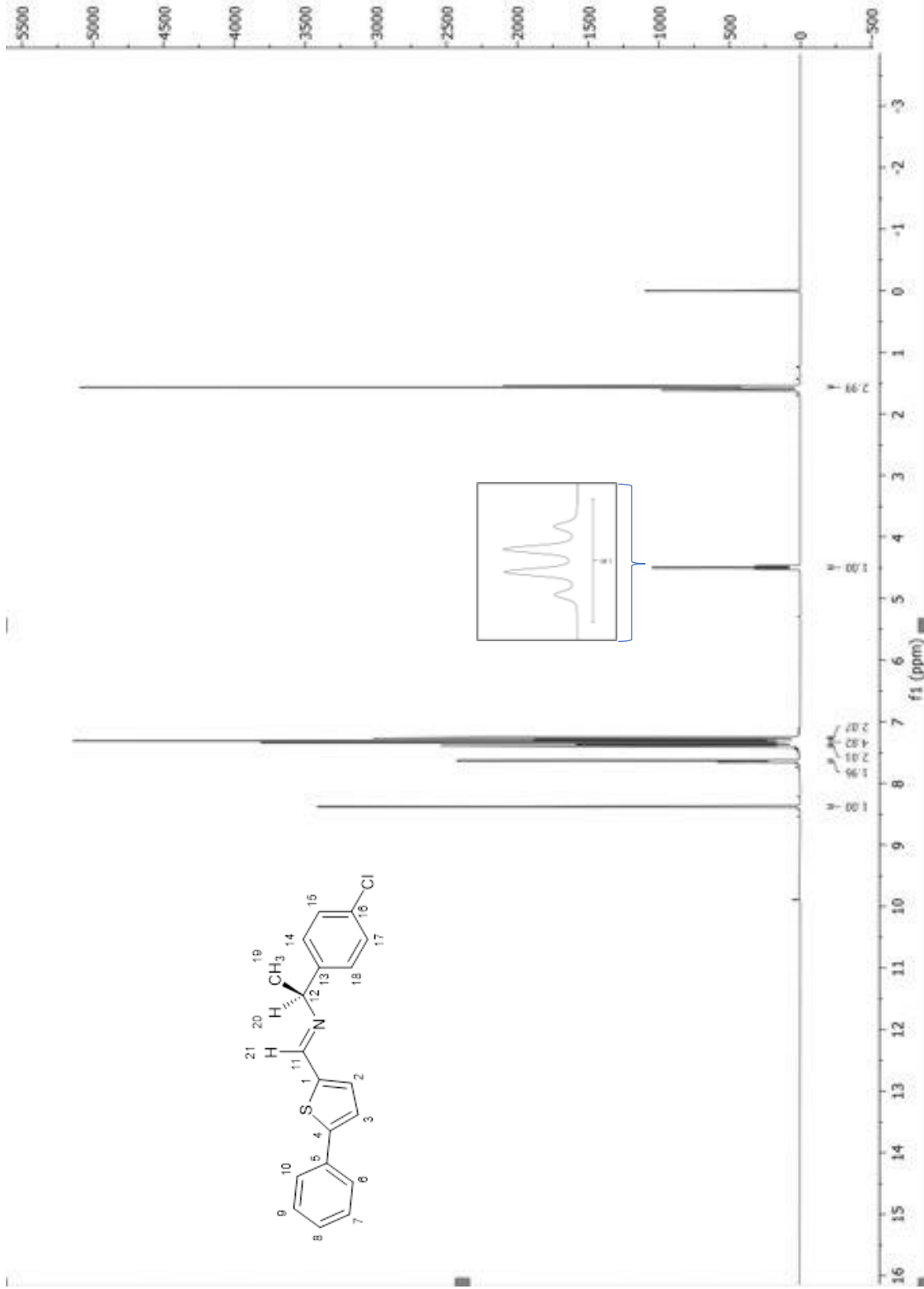
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abdul Hameed, Mariya al-Rashida, Maliha Uroos, Syed Abid Ali & Khalid. (2017). Schiff bases in medicinal chemistry: a patent. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 63 - 79.
- Anastas, P. T. (1999). Green Chemistry and the Role of Analytical Methodology Development. *Critical Reviews in Analytical Chemistry*, 167 - 175.
- Cathcart, C. (1990). Green chemistry in the emerald isle. *Chemistry and Industry (London)*, 684 - 687.
- Centi, G., & Perathoner, S. (2003). Catálisis y química sostenible (verde). *Catalisis hoy*, 287 - 297.
- Cortez, P. M. (2020). Análisis de los espectros de infrarrojo. En P. M. Cortez. Mexico: CIATEJ.
- Cruz, J. P. (2007). "SÍNTESIS Y ACTIVIDAD MICROBIOLÓGICA DE OXAZOLINAS DERIVADAS DE ALDEHIDOS AROMÁTICOS. Obtenido de https://sappi.ipn.mx/cgpi/archivos_anexo/20071194_5368.pdf
- De Marco B. A., R. B. (2018). Evolution of green chemistry and its multidimensional impacts: A review. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 5.
- F.A., C. (2006). *Química Orgánica, 6ta. Ed.* Mc Graw.
- Gonzalo, A. S. (26 de Diciembre de 2019). Síntesis de derivados de ácido sulfónico y ácido p-aminobenzoico con posible actividad antiparasitaria, anticancerígena o antibacteriana. *Casa abierta al tiempo UAM*, pág. 26.
- Laurella, S. L. (2017). Resonancia magnética nuclear: Una herramienta para la elucidación de estructuras moleculares. Argentina: Edulp.
- Lenardao, E. (2003). "Química verde: los 12 principios de la química verde y su inserción en las actividades de enseñanza e investigación". *Química Nova*, 123-129.
- Leroy G. Wade, J. (2016). Capitulo 5. Estereoquímica. En *QUÍMICA ORGÁNICA Vol 1. novena edición* (págs. 181 - 186). Mexico: Pearson.
- Llamas Martínez, P. (2021). Difracción de rayos X. . Universidad de Sevilla.
- McMurry, J. (2018). Aldehídos y cetonas: reacciones de adición nucleofílica. En J. McMurry, *Química orgánica, 9a. edición.* Mexico: Cengage Learning.

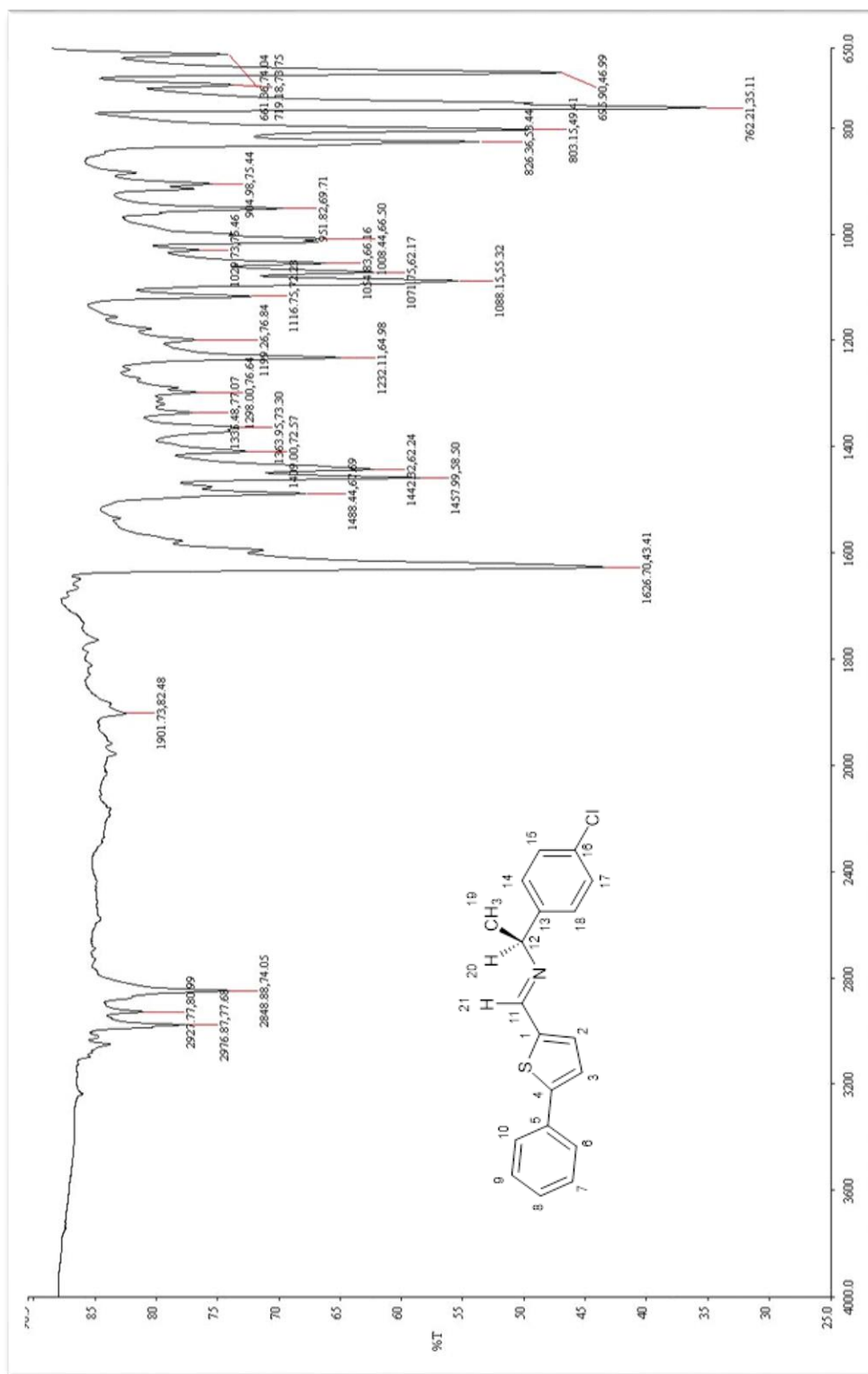
- McMurry, J. (2018). Capítulo 12. Espectroscopia de masas. En *QUÍMICA ORGÁNICA novena edición* (pág. 355). CENGAGE Learning.
- McMurry, J. (2018). Capítulo 13. Determinación estructural: espectroscopía de resonancia magnética nuclear. En *Química Organica 9a Edición* (págs. 386 - 396). Mexico: CENGAGE Learning.
- McMurry, J. (2018). Estereoquímica. En J. McMurr, *QUÍMICA ORGÁNICA 9a. edición*. Mexico: CENGAJE learning.
- Morrison, R. T., & Boyd , R. (1990). Capítulo 4. Esteroisomeros. En R. T. Boyd, *Química orgánica, Quinta Edición Robert Thornton Morrison Robert Neilson Boyd* (págs. 123 - 143). Mexico: Addison Wesley Longman.
- Navarrete López A.M. Azses Buseli J., Ramírez Quirós Y., Romero Vargas M.E., Salazar Peláez M.L. (24 de Octubre de 2020). Estudio teórico de la síntesis de iminas a partir. *Revista Tendencias en Docencia e Investigacion en Química 2020*, pág. 6.
- Onur, S., Kose, M., Koçer, F., & Tümer, F. (2020). Synthesis, characterization and antibacterial effect of Onur, S.Synthesis, characterization and antibacterial effect of diarylmethylamine-based imines. *Journal of Molecular Structure*, 2 - 6.
- Pájaro Castro, N. P., & Olivero Verbel, J. T. (2011). QUÍMICA VERDE: UN NUEVO RETO. En I. A. Jiménez, *CIENCIA E INGENIERÍA NEOGRANADINA* (págs. 169 - 178). Colombia: nose .
- Pecsok, R. L., & Shields , L. (1983). Capítulo 12. Espectroscopia de Resonancia Magnetica Nuclear. En *Métodos Modernos de Análisis Químico* (págs. 233 - 236). Editorial Limusa.
- Pecsok, R. L., & Shields, L. D. (1983). Capítulo 13. Espectroscopia de masas. En *Modern methods of chemical analysis* (págs. 233 -236). Limusa.
- Pino, A. L. (2020). Capítulo 3. Química Verde 12 principios. En A. L. Pino, *Química Verde. Enfoque Sistemático* (págs. 49 - 52). Ediciones UNL.
- Prado, A. G. (2003). Química verde, los desafíos químicos del nuevo milenio. *Química Nova*, 738 - 744.
- Prat, D., Hayler, J., & Wells , A. (2014). Un estudio sobre las guías de selección de disolventes. *Química verde*, 10, 4546 - 4551.
- Sheldon, R. (2007). El factor E: quince años después. *Química Verde. vol. 9, núm. 12,,* 1273-1283.
- Skoog, D. A., Holler, F. J., & Crouch, S. R. (2018). En *Principios de Analisis instrumental 7ma Edicion*. CENGAJE .

- Skoog, D. A., West, D., Holler, F., & Crouch, S. (2014). Capítulo 29. Espectroscopia de masas. En *Fundamentos de Química Analítica Novena Edición* (pág. 817). CENGAGE Learning.
- Skoog, D. A., West, D. M., Holler, F. J., & Crouch, S. R. (2023). Capítulo 29. Espectroscopia de masas. En *Fundamentos de Química Analítica Decima Edición* (págs. 774 - 783). CENGAGE Learning.
- Skoog, D. A., West, D., Holler, F., & Crouch, S. (2022). Capítulo 23. Instrumentos de espectroscopia óptica. En *Fundamental of analytical chemistry Tenth Edition* (pág. 649). CENGAGE Learning.
- Suresh R. Kamalakkannan D., Ranganathan K., R. Sundararajan . (2013). Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy. *Elsevier*, 10.
- Tobiszewski, M., Namieśnik, J., Zygmunt, B., & Mechlińska, A. (2009). Evolución de la química verde y sus impactos multidimensionales: una revisión. En 943-951, *TrAC Trends Anal.* (págs. 943-951). x: x.
- Willard, H. H., Merritt, L., Dean, J., & Settle. (1991). Capítulo 13. Métodos de rayos X. En *Métodos de análisis instrumental Séptima Edición* (págs. 331 - 339). Estados Unidos: Iberoamérica.
- Willard, H. H., Merritt, L., Dean, J., & Settle, F. (1988). Capítulo 15. Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear. En *Método de Análisis Instrumental* (págs. 413 - 414). Estados Unidos: Iberoamérica .
- Willard, H., Merritt, L., Dean, J., & Sett, F. (1988). Capítulo 11. Espectroscopia de infrarrojo. En *Instrumental methods of analysis Seventh Edition* (págs. 279 – 285). Estados Unidos: Wadsworth inc.

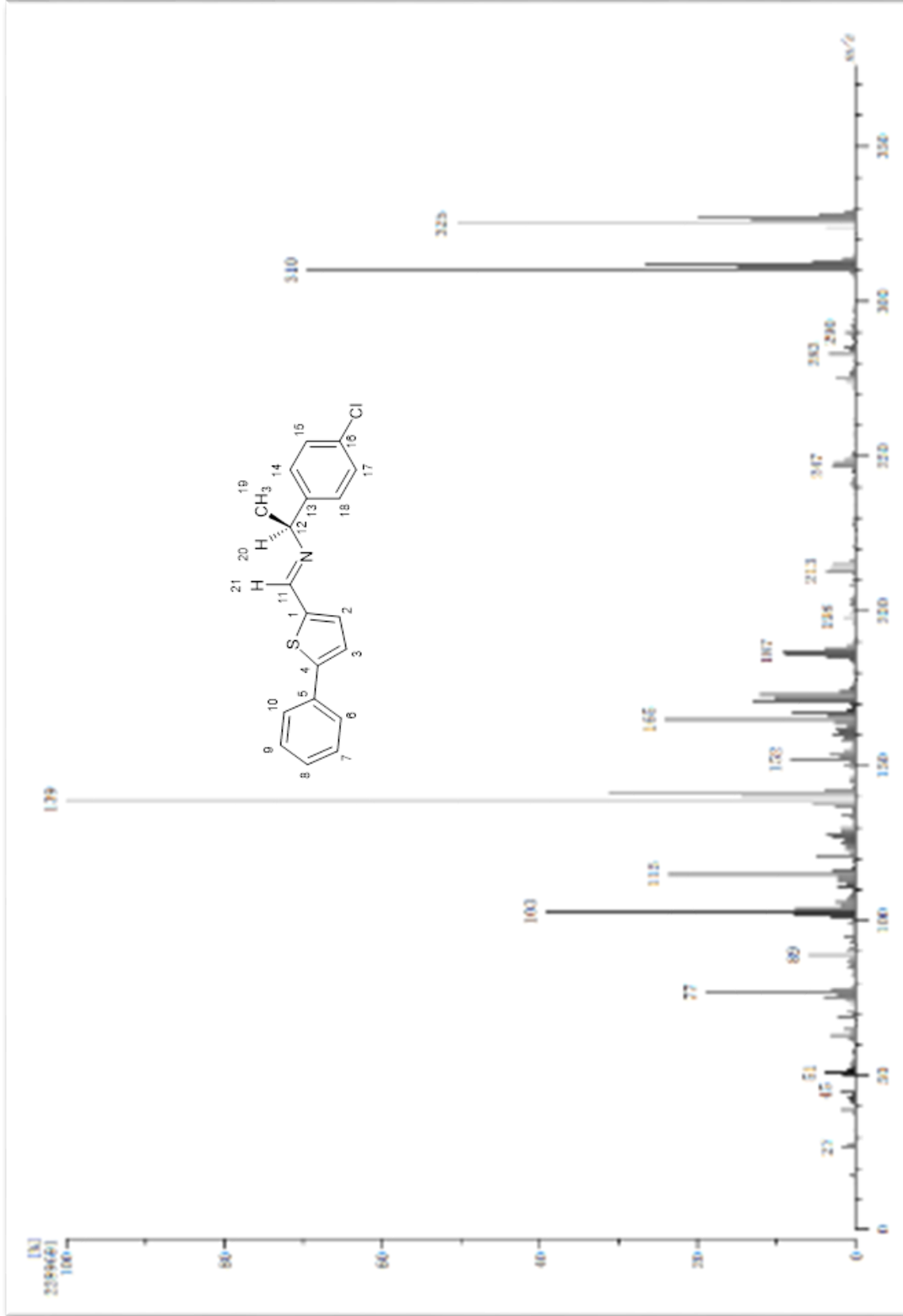
ESPECTROS



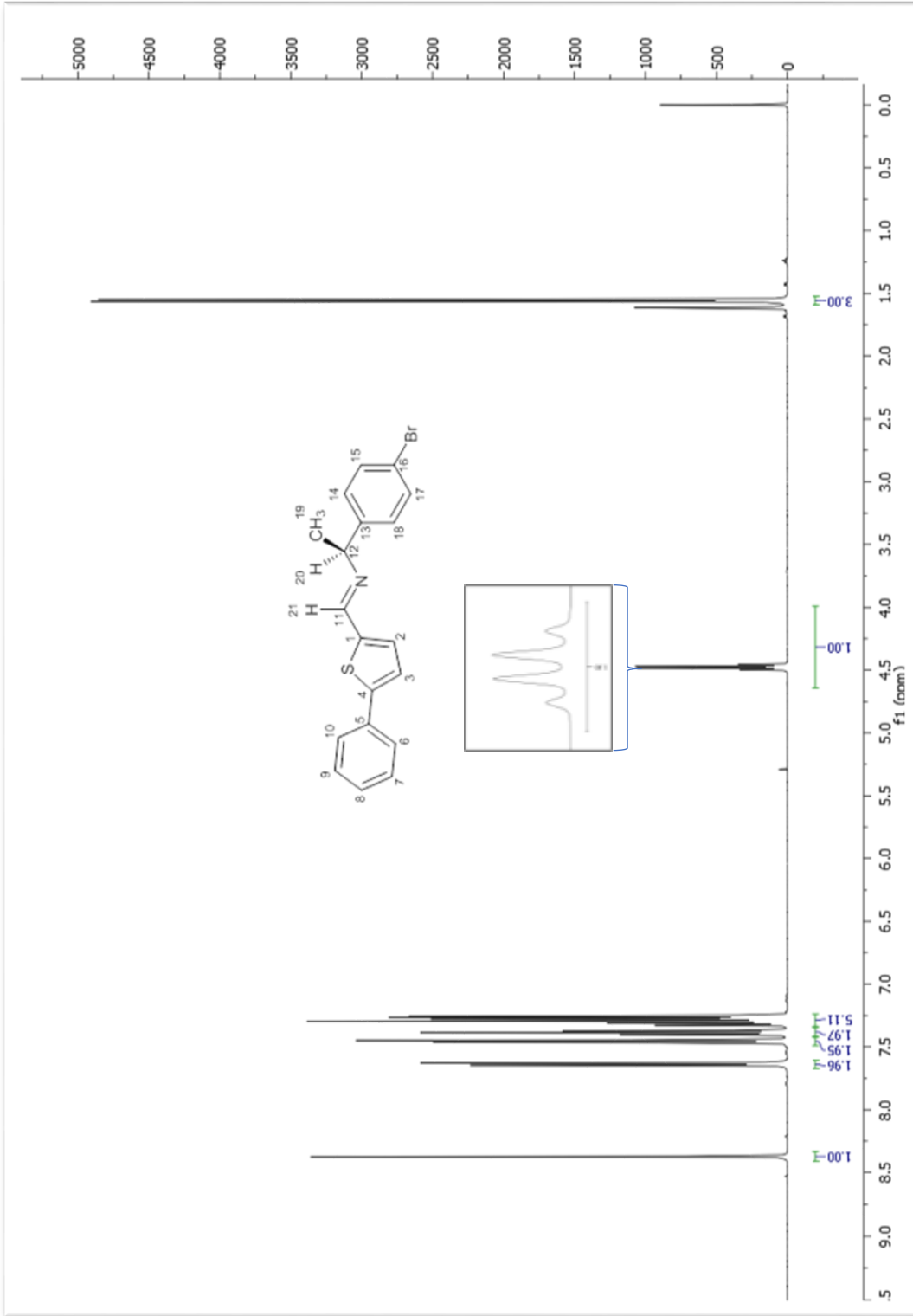
Espectro A. Espectro ^1H de R.M.N de la $(S)\text{-}(+)\text{-}1\text{-}(4\text{-clorofenil})\text{-}N\text{-}(5\text{-feniltiofen-}2\text{-metilideno})\text{etilamina}$.



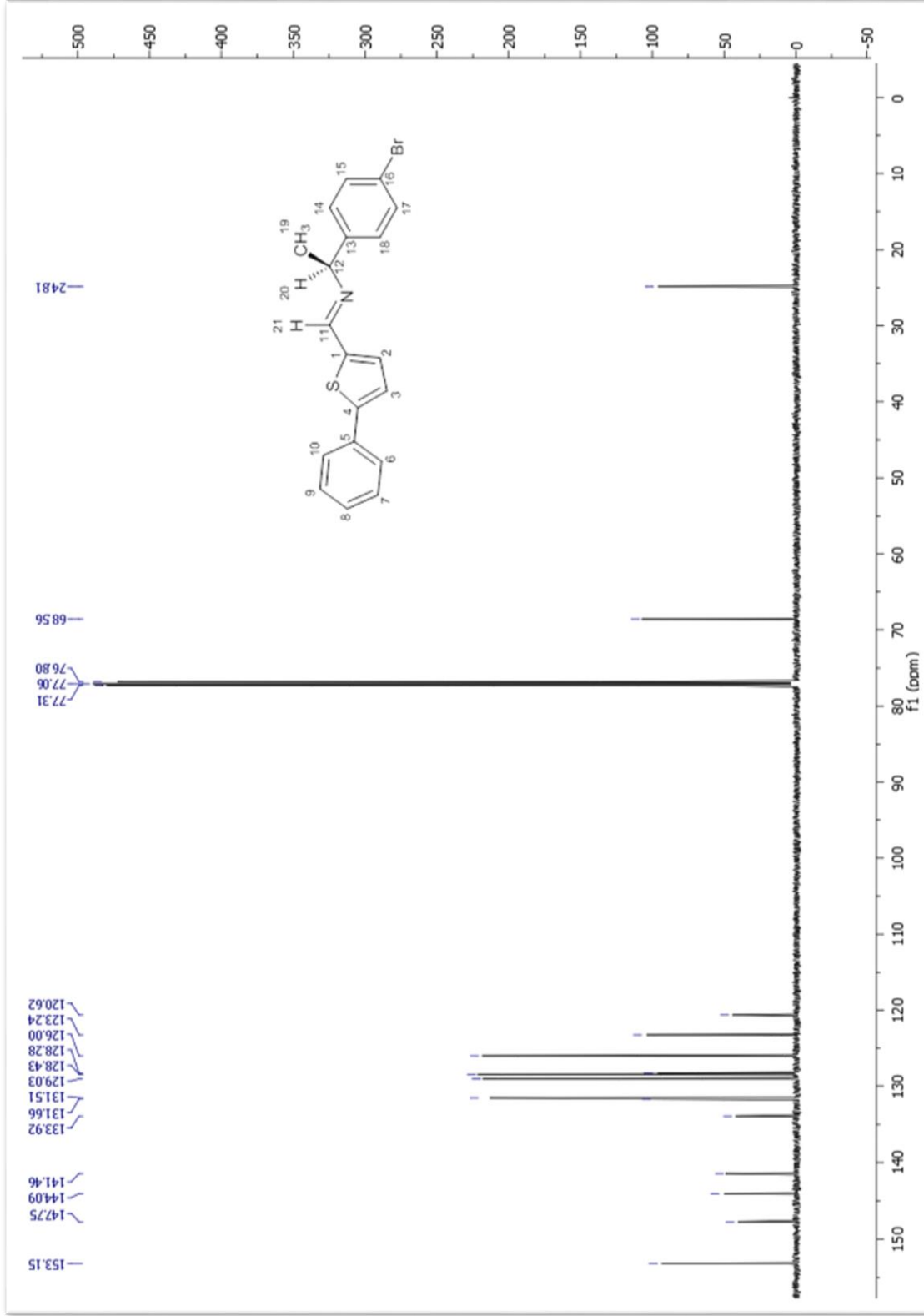
Espectro C. Espectro de Infrarrojo de la (S)-(+)-1-(4-clorofenil)-N-(5-feniltiofen-2-metilideno)etilamina.



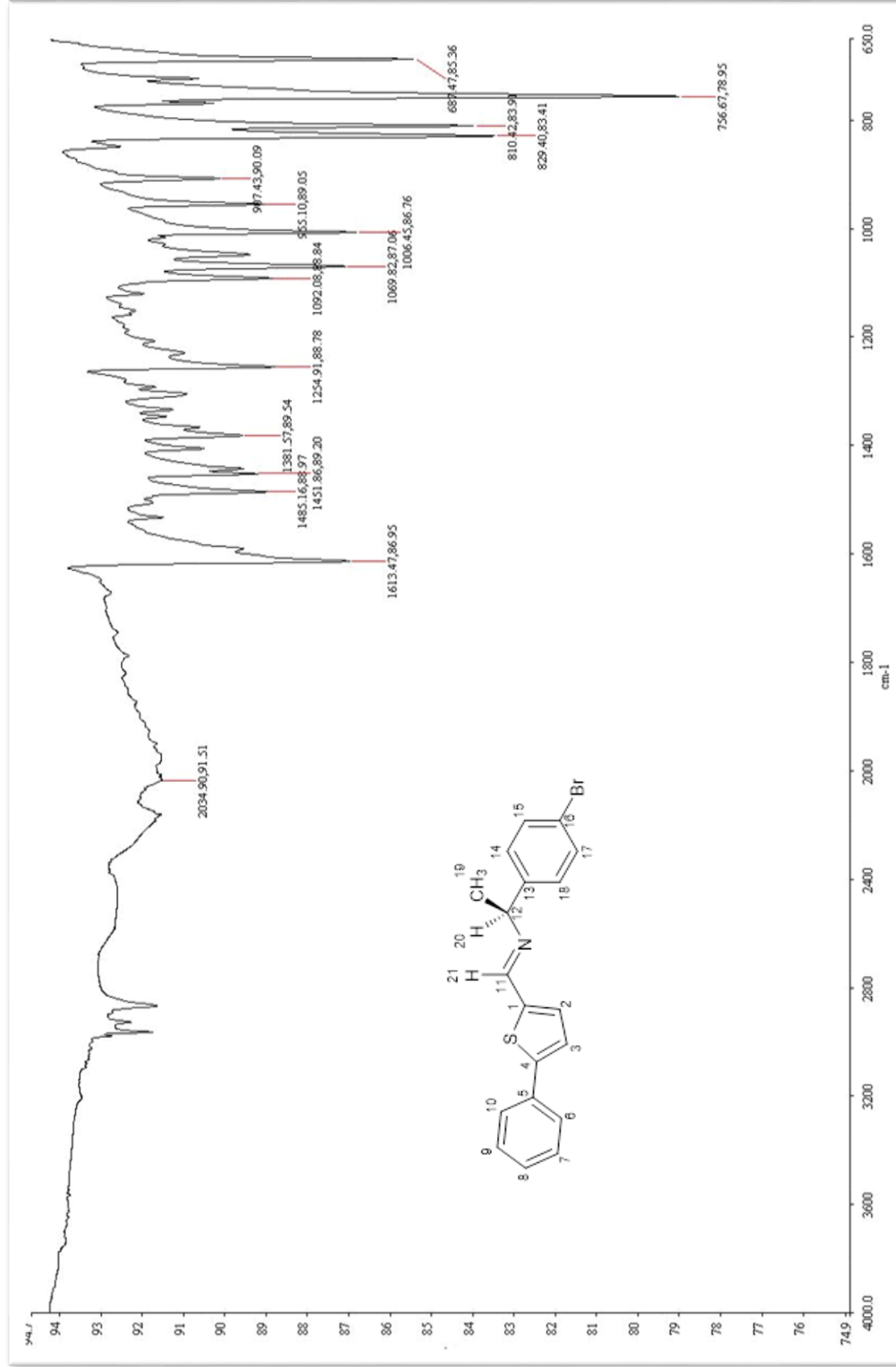
Espectro D. Espectro de masas de la (S)-(+)-[1-(4-clorofenil)-N-(5-feniltiofen-2-metilideno)] etilamina.



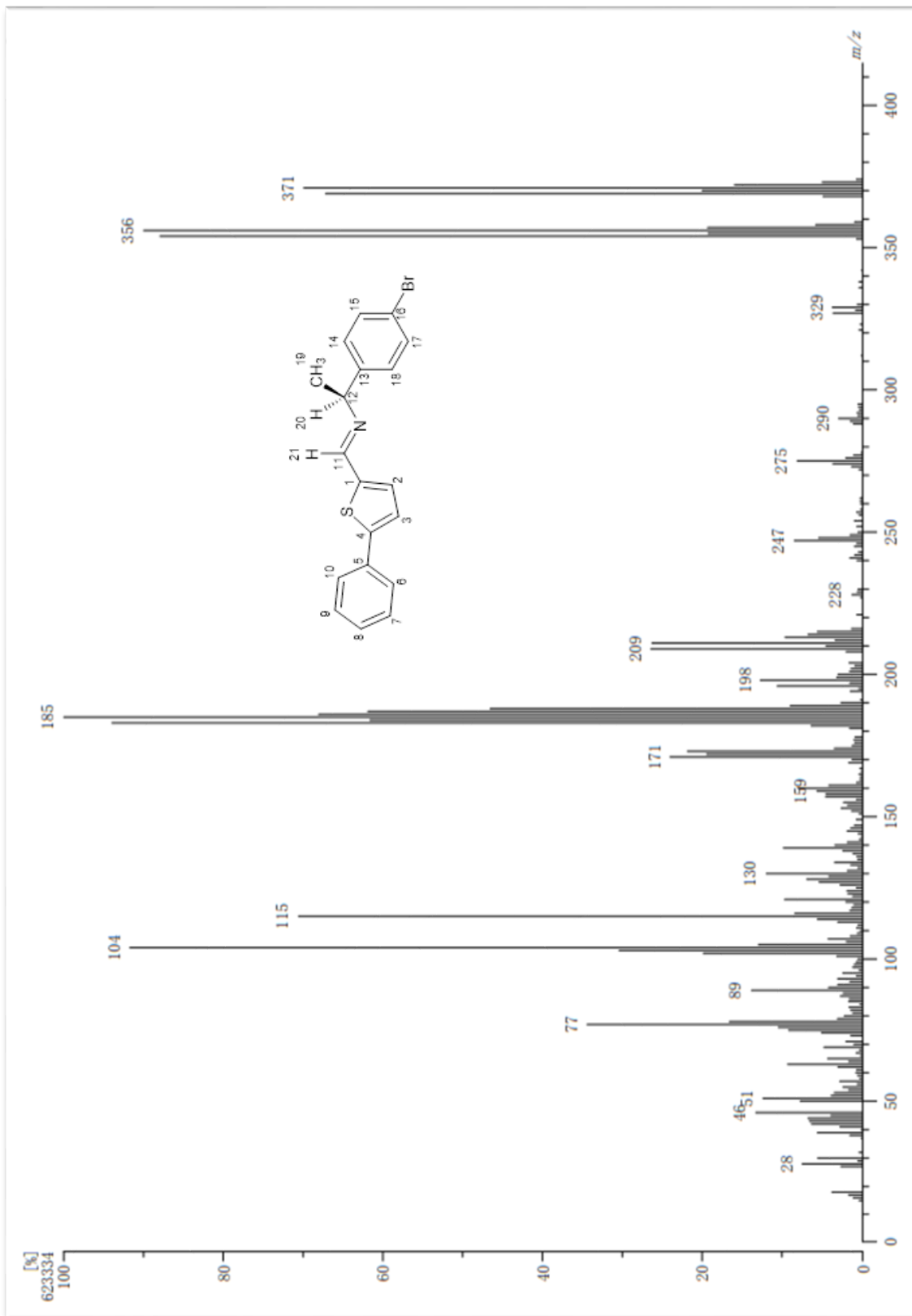
Espectro E. Espectro ¹H de R.M.N de la (S)-(+)-[1-(4-bromofenil)-N-(5-feniltiofen-2-metilideno)] etilamina.



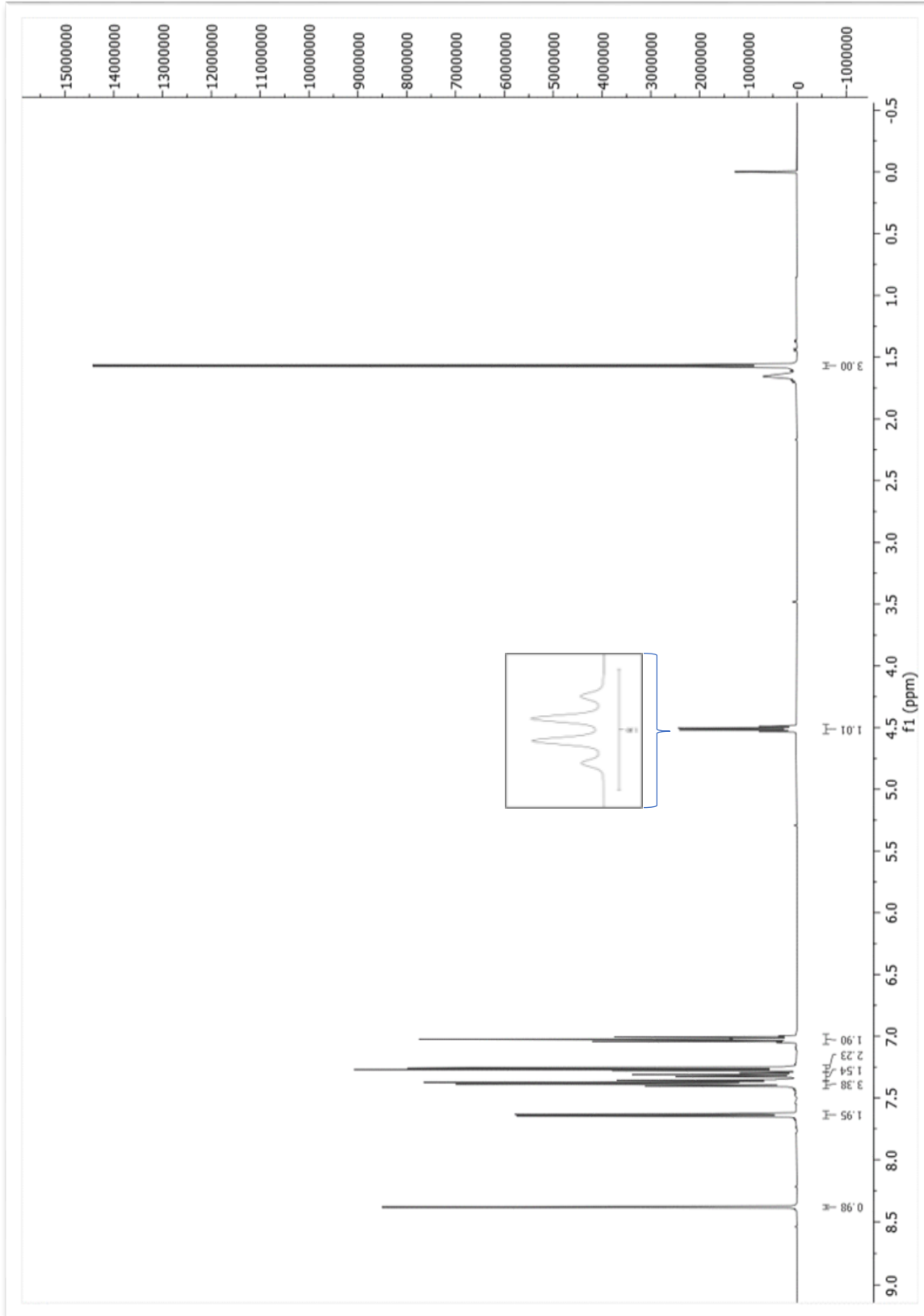
Espectro F. Espectro ^{13}C de R.M.N de la *(S)*-[1-(4-bromofenil)-N-(5-feniltiofen-2-metilideno)]etilamina.



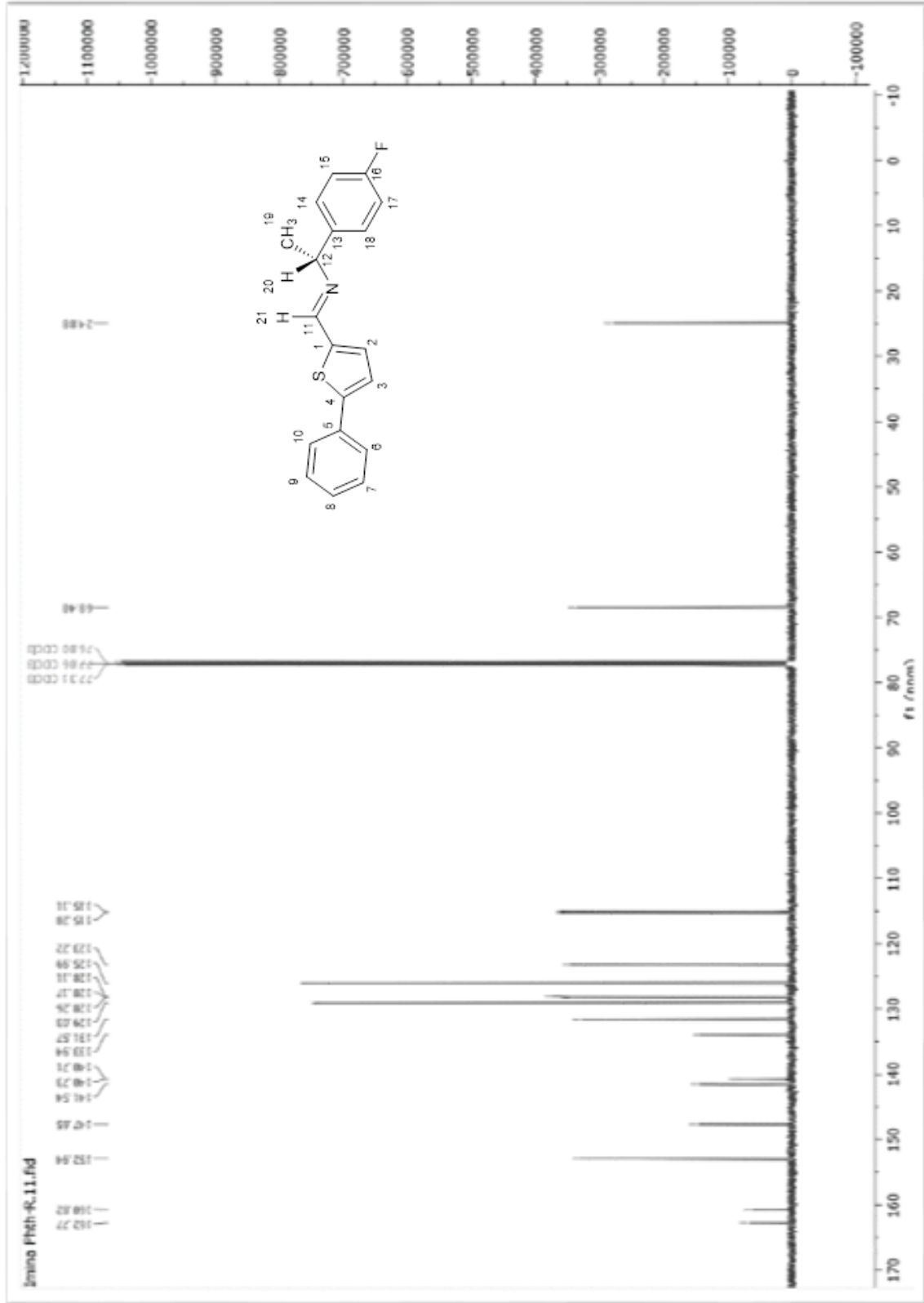
Espectro G. Espectro de Infrarrojo de la (S)-(+)-1-(4-bromofenil)-N-(5-feniltiofen-2-metilideno)etilamina.



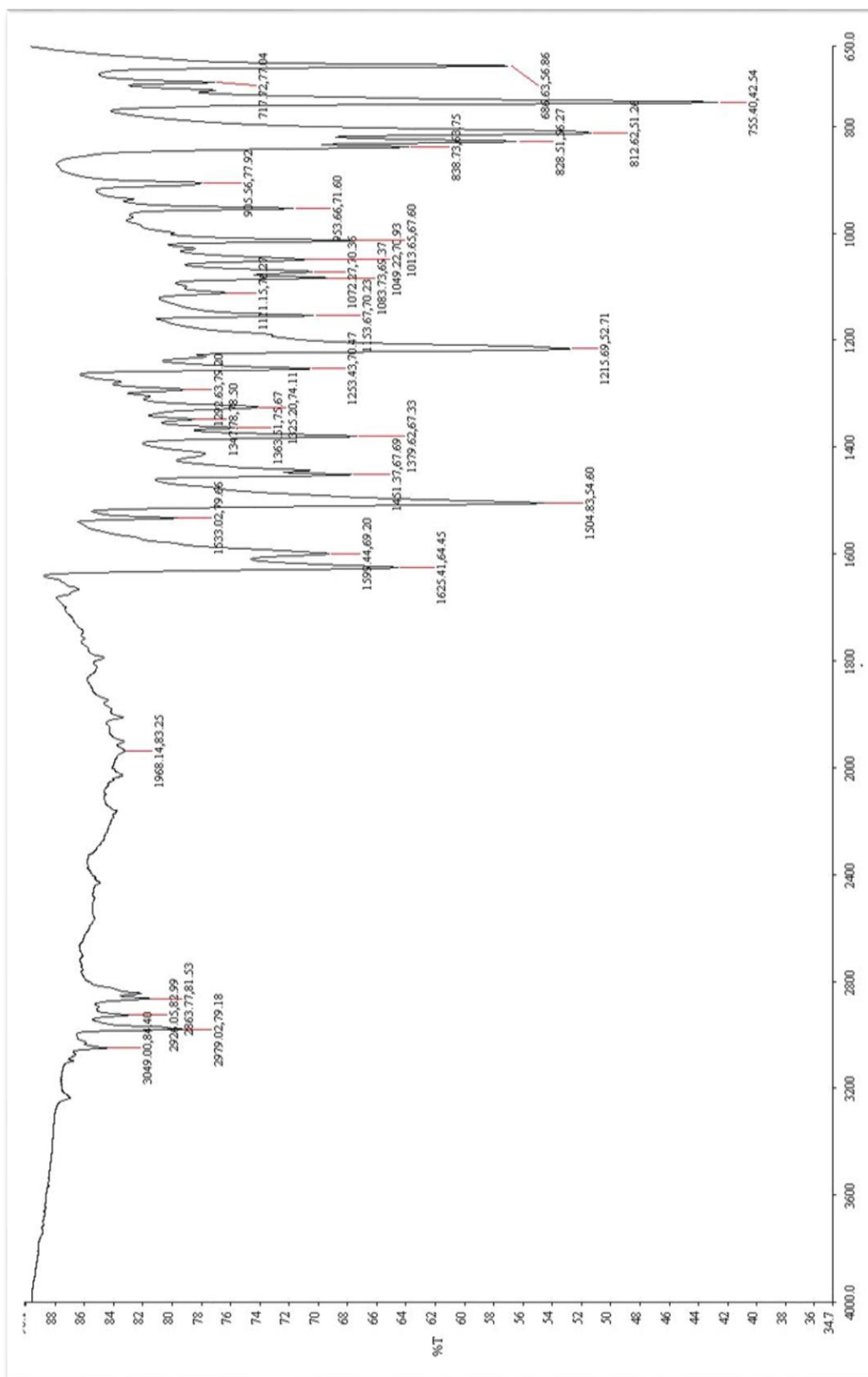
Espectro H. Espectro de masas de la (S)-(+)-1-(4-bromofenil)-N-(5-feniltiofen-2-metileno)etilamina.



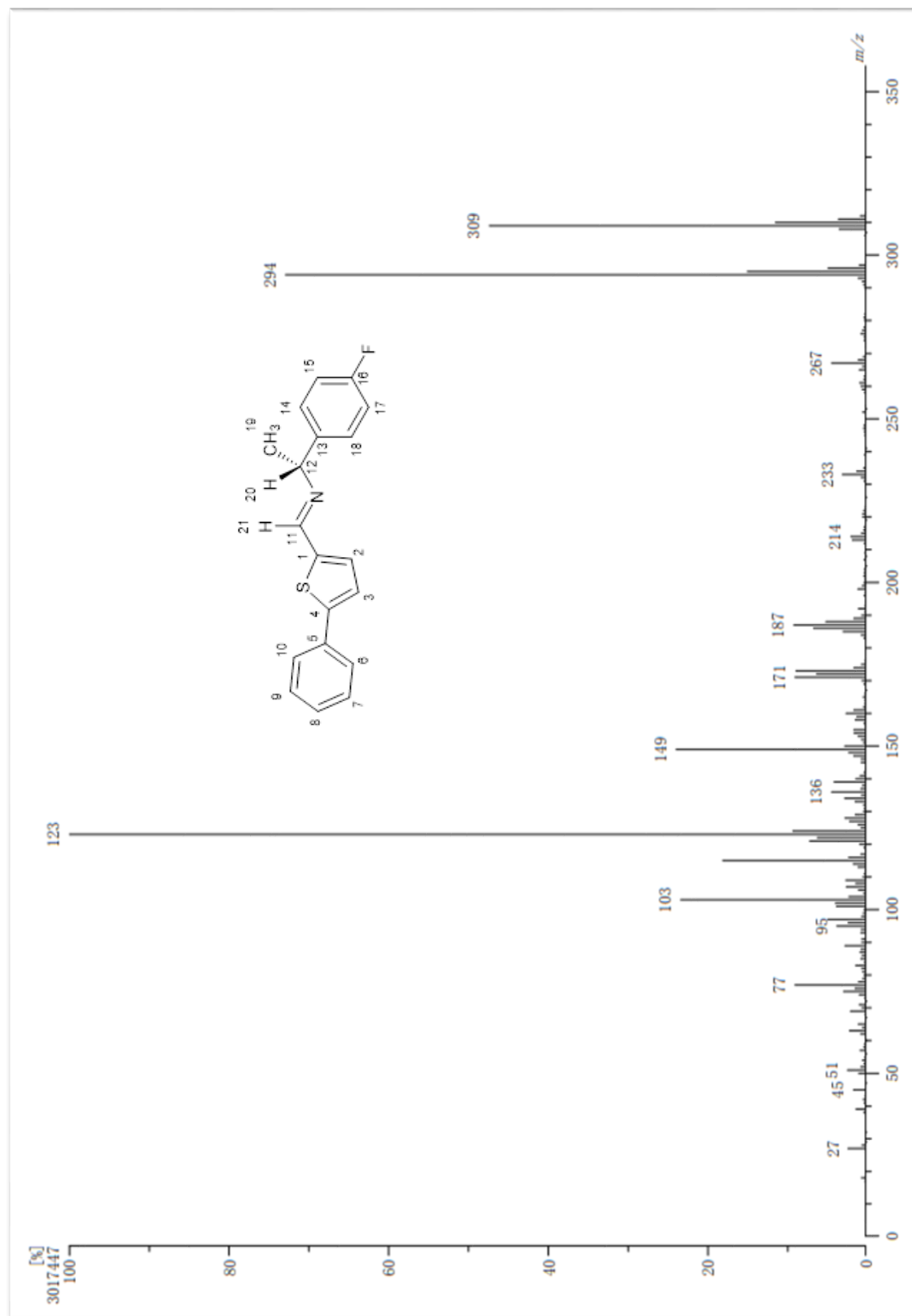
Espectro I. Espectro ¹H de R.M.N de la (R)-(-)-1-(4-fluorofenil)-N-(5-fluoritiofen-2-metilideno)jetilamina.



Espectro J. Espectro ^{13}C de R.M.N de la (R)-(-)-[1-(4-fluorofenil)-N-(5-feniltiofen-2-metilideno)]etilamina.



Espectro K. Espectro de Infrarrojo de la (R)-(-)-1-(4-fluorofenil)-N-(5-feniltiofen-2-metilideno)]etilamina.



Espectro L. Espectro de masas de la (R)-(-)-[1-(4-fluorofenil)-N-(5-feniltiofen-2-metilideno)]etilamina.