



**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA  
DE PUEBLA**

**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS**

**LABORATORIO DE SÍNTESIS DE COMPLEJOS**



**“SÍNTESIS VERDE DE NUEVAS IMINAS QUIRALES  
AZUFRADAS.”**

**TESIS PROFESIONAL**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**LICENCIADA EN QUÍMICA**

**PRESENTA:**

**ANDREA MORENO CEBALLOS**

**ASESORES:**

**M. C. MA. GUADALUPE SILVIA HERNÁNDEZ TÉLLEZ**

**DRA. GLORIA ELIZABETH MORENO MORALES**



**PUEBLA, PUE.**

**NOVIEMBRE 2015**



## ÍNDICE

RESUMEN .....	4
OBJETIVOS.....	5
CAPÍTULO 1 INTRODUCCIÓN .....	7
CAPÍTULO 2 ANTECEDENTES	
<b>2.1 Química Verde</b>	
2.1.1 Historia .....	9
2.1.2 Generalidades de la Química Verde.....	10
2.1.3 La sustentabilidad de la Química Verde .....	12
2.1.4 La Química Verde en México .....	12
<b>2.2 Reacciones libres de disolvente (“Solvent-Free”)</b>	
2.2.1 Ventajas .....	13
2.2.2 Desventajas.....	14
<b>2.3 Benzo[<i>b</i>]tiofeno-2-carboxaldehído</b>	
2.3.1 Generalidades de benzo[ <i>b</i> ]tiofen-2-carboxaldehído .....	14
2.3.2 Propiedades físicas y químicas .....	15
2.3.3 Aplicaciones .....	15
2.3.4 Trabajos realizados con benzo[ <i>b</i> ]tiofen-2-carboxaldehído .....	15
<b>2.4 Iminas</b>	
2.4.1 Generalidades de las iminas .....	18
2.4.2 Síntesis de iminas .....	18
2.4.3 Mecanismo .....	19
<b>2.5 Estereoquímica</b>	
2.5.1 Quiralidad.....	21
2.5.2 Sistema de nomenclatura: configuración absoluta <i>R</i> , <i>S</i> .....	22
2.5.3 Actividad óptica.....	23
2.5.4 Importancia de los compuestos quirales.....	24
<b>2.6 Técnicas espectroscópicas</b>	
2.6.1 La espectroscopía infrarroja.....	24
2.6.2 La espectrometría de masas.....	27



2.6.2.1 Ionización por impacto electrónico.....	28
2.6.3 La espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN).....	29

### **CAPÍTULO 3 DISCUSIÓN DE RESULTADOS**

3.1 Síntesis de ( <i>R</i> )-(-)-[1-(4-metoxifenil)- <i>N</i> -(1-benzo[ <i>b</i> ]tiofen-2-il)metilideno]etilamina.....	31
3.2 Síntesis de ( <i>R</i> )-(-)-[1-(4-fluorofenil)- <i>N</i> -(1-benzo[ <i>b</i> ]tiofen-2-il)metilideno]etilamina.....	36
3.3 Síntesis de ( <i>S</i> )-(+)-[1-(4-clorofenil)- <i>N</i> -(1-benzo[ <i>b</i> ]tiofen-2-il)metilideno]etilamina.....	41
3.4 Síntesis de ( <i>S</i> )-(+)-[1-(4-bromofenil)- <i>N</i> -(1-benzo[ <i>b</i> ]tiofen-2-il)metilideno]etilamina.....	46

### **CAPÍTULO 4 PARTE EXPERIMENTAL**

4.1 Síntesis de ( <i>R</i> )-(-)-[1-(4-metoxifenil)- <i>N</i> -(1-benzo[ <i>b</i> ]tiofen-2-il)metilideno]etilamina.....	53
4.2 Síntesis de ( <i>R</i> )-(-)-[1-(4-fluorofenil)- <i>N</i> -(1-benzo[ <i>b</i> ]tiofen-2-il)metilideno]etilamina.....	54
4.3 Síntesis de ( <i>S</i> )-(+)-[1-(4-clorofenil)- <i>N</i> -(1-benzo[ <i>b</i> ]tiofen-2-il)metilideno]etilamina.....	55
4.4 Síntesis de ( <i>S</i> )-(+)-[1-(4-bromofenil)- <i>N</i> -(1-benzo[ <i>b</i> ]tiofen-2-il)metilideno]etilamina.....	56

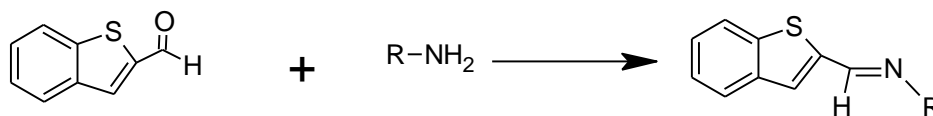
<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>57</b>
---------------------------	-----------

<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>58</b>
---------------------------	-----------

<b>ESPECTROSCOPIA.....</b>	<b>60</b>
----------------------------	-----------

## RESUMEN

El presente trabajo trata sobre la síntesis de una serie de nuevas iminas quirales azufradas a partir del benzo[*b*]tiofeno-2-carboxaldehído con cuatro aminas quirales primarias para después caracterizarlas con diferentes técnicas espectroscópicas, en la figura 1 se muestra la reacción general de síntesis de iminas quirales azufradas<sup>1</sup>:



Benzo[*b*]tiofeno-2-carboxaldehído

R= alquilo, arilo

**Figura. 1.** Reacción general de los aldehídos con aminas primarias.

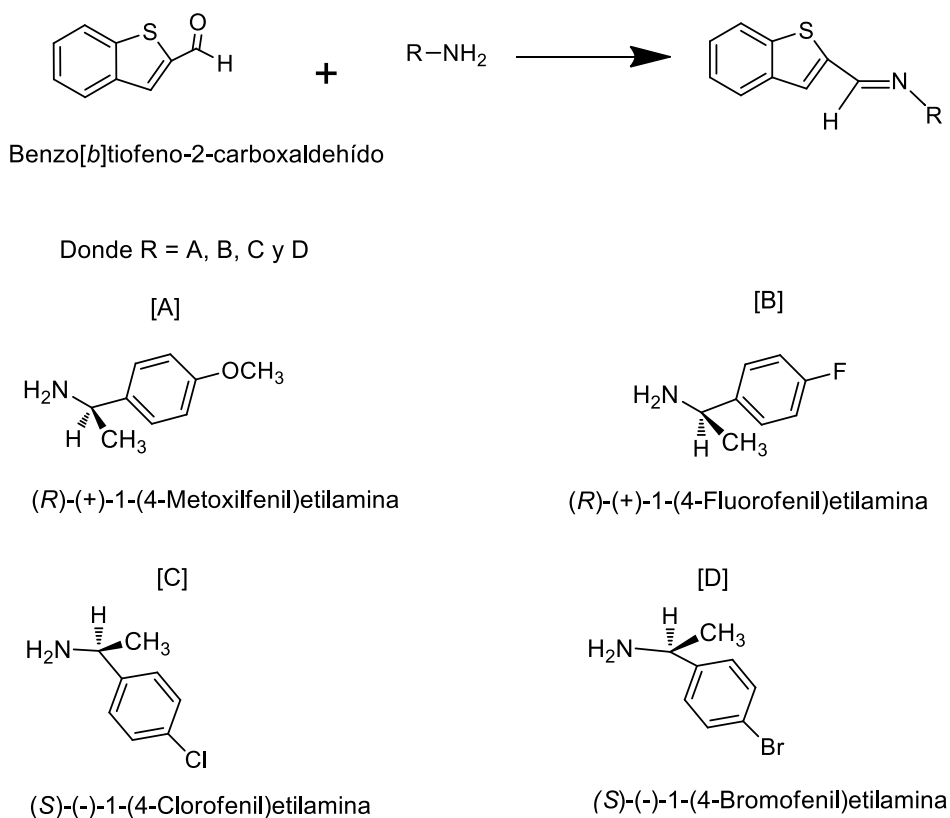
## OBJETIVOS

### Objetivo General

Sintetizar una serie de iminas quirales azufradas utilizando la técnica “Solvent-Free”, una técnica de la Química Verde.

### Objetivos Específicos

1.- Sintetizar iminas quirales a partir del benzo[*b*]tiofeno-2-carboxaldehído y aminas quirales primarias: **[A]** (*R*)-(+)-1-(4-metoxifenil)etilamina, **[B]** (*R*)-(+)-1-(4-fluorofenil)etilamina, **[C]** (*S*)-(-)-1-(4-clorofenil)etilamina, **[D]** (*S*)-(-)-1-(4-bromofenil)etilamina (Figura 2).



**Figura. 2.** Reacción general del benzo[*b*]tiofeno-2-carboxaldehído y las aminas primarias quirales.



2.- Caracterizar los productos obtenidos mediante estudios espectroscópicos de FT-IR, RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , espectrometría de masas, polarímetro y confirmando los datos espectroscópicos mediante estudios de difracción de rayos X.



## 1. INTRODUCCIÓN

En Química Orgánica, la síntesis de nuevos compuestos que tienen actividad biológica posee mucha importancia ya que se favorece el avance científico, repercutiendo en la calidad de vida de la población mundial.

En este sentido, las iminas quirales azufradas sintetizadas, las cuales consisten en sustratos con una amplia variedad de transformaciones, se tratarán en el presente escrito ya que poseen en su estructura carbono y nitrógeno, dúo de diversa reactividad. Las iminas fueron descubiertas en 1864 por Hugo Schiff y también son conocidas como bases de Schiff o azometinos.<sup>2</sup>

Algunos de los procedimientos para sintetizar iminas se han ido modificando desde los trabajos pioneros de Schiff; aunque estos cambios han traído como consecuencia la disminución del rendimiento del producto.

Por tanto, la técnica que se empleó en este trabajo para la síntesis de las cuatro iminas quirales azufradas se deriva de la Química Verde, “Solvent Free” libre de disolventes como el ácido sulfúrico, etc. Dicha práctica se ha desarrollado con buenos resultados, uno de ellos, el buen rendimiento de productos. Además, utilizar este método resulta relevante ya que se sintetizaron moléculas orgánicas de gran importancia y de manera eficiente, disminuyendo el uso de sustancias peligrosas y minimizando la contaminación.

De esa manera, se realizó la síntesis de las cuatro iminas quirales azufradas a partir de benzo[*b*]tiofeno-2-carboxaldehído, un derivado del Benzotiofeno que no tiene tanto valor comercial, haciéndolo reaccionar con cuatro aminas primarias quirales. Sintetizar con uno de sus derivados llama la atención de los campos de la química farmacéutica y orgánica, ya que éstos proporcionan nuevos compuestos que son útiles para el tratamiento de ansiedad, depresión, protección mamaria, riesgos a nivel uterino y cardiovascular.<sup>3</sup>

En este contexto, aunque los productos químicos nos han beneficiado, también han afectado al medio ambiente y a nuestra salud debido a la producción de residuos tóxicos, aumentando la contaminación; es por ello que junto con la industria y la investigación se han creado varias propuestas para darle fin a este



problema y sin que ninguna parte se vea afectada. En consecuencia, la Química Verde se instaura en 1990 para mejorar los procesos a nivel científico e industrial y asimismo crear conciencia sobre la contaminación que se producía al sintetizar compuestos.

Así pues, la Química Verde es parte importante para el desarrollo de la humanidad, ya que de surgir nuevos problemas ambientales y efectos perjudiciales al sintetizar compuestos, se podrán prevenir utilizando dicha disciplina, permitiendo así mayores avances en la investigación y beneficios para la población.

En conclusión, para este estudio resulta de gran interés el uso de la Química Verde, ya que es una herramienta simple, bastante eficiente y con beneficios varios, el más importante, la síntesis, la cual abrirá nuevos caminos en el campo de la investigación, favoreciendo por igual al medio ambiente y al avance científico.





## 2. ANTECEDENTES

### 2.1 Química Verde

La Química, ciencia central a causa de la conexión entre las ciencias naturales y exactas, es gran partícipe los avances de mayor impacto en la sociedad, su estudio se divide en cuatro etapas cronológicas generales: La prehistoria-comienzo de la era cristiana (magia negra), inicios de la era cristiana-finales de siglo XVII (alquimia), final del siglo XVII-mediados de siglo XIX (química tradicional) y mediados del siglo XIX-presente (química moderna),<sup>4</sup> en esta última fase se desarrolla un área que se dedica a reducir los riesgos ambientales y a disminuir los efectos adversos de la práctica de la ciencia y la ingeniería química. Esta es la Química Verde, se busca practicarla a modo de minimizar los riesgos y el consumo de los recursos no renovables.<sup>5</sup>

Así pues, en la última década del siglo XX varios procesos industriales fueron modificados con el fin de no generar contaminantes, dando solución a la contaminación. Es importante tener en cuenta que la liberación de contaminantes al ambiente incluyendo los accidentes que es un indicador de ineficiencia productiva, ya que su eliminación genera ahorros y beneficios económicos.

#### 2.1.1 Historia

La Química Verde ha existido a lo largo de los años y se pueden vincular a los activistas ambientales impactantes, como Rachel Carson, escritora, bióloga y el icono de la conservación del medio ambiente. En 1962, Carson, publica "Primavera Silenciosa", literatura históricamente vinculada a la puesta en marcha del movimiento ecologista. La publicación ayudó a difundir la conciencia pública sobre los peligros de la contaminación del medio ambiente y los plaguicidas en el medio ambiente.

En 1998 se publica "Doce Principios de la Química Verde" escrita por Paul Anastas y John Warner. Hasta nuestros días, algunos de los principales logros de



la Química Verde han modificado satisfactoriamente los procesos industriales e investigación.<sup>6</sup>

### **2.1.2 Generalidades de la Química Verde**

A mediados del siglo XX, algunos efectos negativos a largo plazo no podían ser ignorados. La contaminación disminuyó grandes reservas de agua en el mundo, la lluvia ácida deterioró la salud de los bosques, etc. Algunos productos químicos eran sospechosos de causar estos problemas. Muchos gobiernos comenzaron a regular la regeneración y eliminación de residuos industriales y emisiones de productos químicos dañinos para la salud de los seres vivos y del medio ambiente.<sup>7</sup>

Por consiguiente, han existido diferentes propuestas sobre el diseño, desarrollo y la implementación de productos químicos. Estas propuestas benefician la economía, protegen a la población y al planeta, logrando así, una reducción de residuos, conservando energía.

Además, es importante considerar el ciclo de vida de los reactivos, desde su obtención hasta la disposición final de estos.<sup>8</sup>

#### **Los 12 principios de la Química Verde.**

El siguiente listado elaborado en 1990 por Paul Anastas y John Warner,<sup>9</sup> nos muestra una concepción de los que podría ser química verde.

**1.- Prevenir residuos.** Es mejor prevenir que tratar los residuos o limpiar los desechos después de realizar una reacción química o un proceso.

**2.- Economía atómica.** Los métodos sintéticos deben ser diseñados para maximizar la incorporación de todos los materiales utilizados en el proceso del producto final.

**3.- Menos síntesis dañinas.** Siempre que sea posible, los métodos sintéticos deben ser diseñados para utilizar y generar sustancias que posean poca o ninguna toxicidad para la salud humana y el medio ambiente.



**4.- Diseño de químicos seguros.** Productos químicos deben ser diseñados para no afectar su función deseada y reducir al mínimo su toxicidad.

**5.- Auxiliares y disolventes seguros.** El uso de sustancias auxiliares (por ejemplo, disolventes, agentes de separación, etc.) debe hacerse innecesaria siempre que sea posible e inocuo cuando se utiliza.

**6.- Diseños para optimizar energía.** Los requerimientos de energía de los procesos químicos deben ser reconocidos por sus impactos ambientales y económicos y deben ser minimizados. Si es posible, métodos sintéticos deben llevarse a cabo a temperatura y presión ambiental.

**7.- Utilizar materias primas renovables.** Las materias primas deben ser renovables y económicas.

**8.- Reducir derivados.** La derivatización debe reducirse al mínimo o evitarse si es posible, debido a que tales pasos requieren reactivos adicionales y pueden generar residuos.

**9.- Reactivos catalíticos.** Estos deben ser tan selectivos como sea posible.

**10.- Diseños de degradación.** Productos químicos se diseñarán de manera que al final de su función se descomponen en productos de degradación inocuos y no persisten en el medio ambiente.

**11.- Análisis en tiempo real de prevención de la contaminación.** Es necesario el monitoreo y control para prevenir la formación de sustancias peligrosas.

**12.- Química intrínsecamente segura para la prevención de accidentes.** Los reactivos deben ser elegidos para minimizar el potencial de accidentes químicos, incluyendo las emanaciones, explosiones e incendios.

Con la práctica de la Química Verde podemos disfrutar de un planeta más amigable, previniendo la polución, residuos, creando mejores alternativas, reemplazando las sustancias dañinas y reduciendo su demanda; brindando productos asequibles y servicios que contribuyen al crecimiento de la población.



### **2.1.3 La sustentabilidad de la Química Verde**

Los mayores retos que tiene la sociedad en materia de sustentabilidad son: población, energía, cambio climático, falta de recursos, suministro de alimentos, sustancias tóxicas en el medio ambiente. Por tanto, la sociedad ha cometido grandes errores para solucionar estos retos, sin realmente proporcionar una solución, ocasionando mayores daños en la salud de los seres vivos. Encima, la población ha aumentado, incrementando el daño en la biosfera generando más desechos, disminuyendo la calidad de vida.

Incluso, la mayoría de generación de energía se obtiene de fuentes no renovables formando gases del efecto invernadero, agotamiento de fuentes no renovables, efectos de minería, perforación y sustancias tóxicas. El consumo de energía se ha incrementado al doble en los últimos 30 años, las energías del futuro serían carbón, nuclear y energías renovables; con la Química Verde se propone cambiar el consumo excesivo de energía, que ocasiona un desbalance inevitable en el medio ambiente.

Por lo tanto, el reto es incrementar la calidad de vida minimizando los daños a la salud, al medio ambiente y a la biosfera, eso es lo que la Química Verde hace, como principal objetivo, previene la toxicidad, la polución mientras se consigue tener un alto rendimiento en diversos procesos. Esta disciplina utiliza los desechos como materia prima, reactivos en procesos químicos, donde todos los desperdicios son un nuevo material para transformarlo en otro.

Resulta que, el uso de la Química Verde, no significa reducir la capacidad de un científico, expresa hacer mejor química, avanzar mucho más y transformar el mundo de muchas maneras positivas.

### **2.1.4 La Química Verde en México**

En México se han desarrollado algunos esfuerzos para el desarrollo de nuevas sustancias, productos y procesos amigables con el ambiente. Sin embargo, hace falta una mayor coordinación y apoyo entre los diversos actores involucrados.



Por esta razón, se han realizado diversas actividades para el desarrollo de tecnología, así como para la optimización de procesos mediante el uso de sustancias químicas amigables con el ambiente, tanto por instituciones de investigación públicas o privadas.

En el sector industrial también se han desarrollado programas para la mejora de procesos o sustitución de sustancias peligrosas, con la finalidad de reducir la generación de residuos peligrosos, mejorar el rendimiento de los procesos, y eliminar gastos por el manejo de residuos y optimizar el consumo de materias primas.<sup>10</sup>

El desarrollo de la Química Verde se basa en los reducidos apoyos que se otorgan a las instituciones de investigación de las universidades y centros independientes de investigación. Sin embargo, no se tiene una verdadera sinergia entre la industria "como usuario final" y la academia "como desarrollador de tecnología".

## **2.2 Reacciones libres de disolvente. (“Solvent-Free”)**

El proceso “Solvent-Free” reemplaza disolventes acuosos y orgánicos en numerosos procesos a nivel mundial. Más de 30 billones de disolventes orgánicos y halogenados son utilizados mundialmente cada año y también, considerando el uso de agua y el aumento de la contaminación en determinados procesos.<sup>11</sup>

Puesto que, debemos reducir el uso de disolventes porque los productos más vertidos en ríos y en los drenajes, son disolventes como metanol, tolueno, xileno, etc. Estos disolventes son culpables del smog y sus consecuencias, muchos de estos, también son ineficientes debido a su difícil recuperación, su contención y reutilización.

### **2.2.1 Ventajas**

Los beneficios de esta técnica son:<sup>12</sup>

- Incremento considerable del rendimiento.



- Reducir el tiempo de reacción
- Previene el uso de disolventes dañinos para la salud y medio ambiente.
- Mayor reactividad.
- Simplificación del proceso.
- Mayor productividad.

### 2.2.2 Desventajas

Las desventajas de esta técnica son:

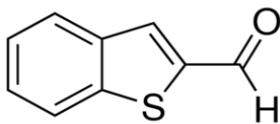
- La medición de temperatura de puntos calientes en la reacción.
- Ligera pérdida de control en la reacciones.
- Dificultad en el manejo de materiales sólidos o altamente viscosos

## 2.3 Benzo[*b*]tiofeno-2-carboxaldehído

### 2.3.1 Generalidades de benzo[*b*]tiofeno-2-carboxaldehído

El nombre sistemático del benzo[*b*]tiofeno-2-carbaldehído (Figura 3) o benzo[*b*]tiofeno-2-carboxaldehído y su fórmula condensada es  $C_9H_6OS$ . Es también conocido como tianafteno-2-carboxaldehído.

También, se ha utilizado como intermediario en la síntesis orgánica para la preparación de una variedad de moléculas, incluyendo compuestos biológicamente activos.



**Figura. 3.** Estructura del benzo[*b*]tiofeno-2-carboxaldehído.



### 2.3.2 Propiedades físicas y químicas

El benzo[*b*]tiofeno-2-carboxaldehído presenta un aspecto sólido de color amarillo claro, con peso molecular de 162.21 g/mol, su punto de fusión/ punto con un intervalo de 32 - 36 °C. Punto de inflamación > 110 °C. Con una densidad de 1.3±0.1 g/cm<sup>3</sup>, Índice de refracción de 1.720.

### 2.3.3 Aplicaciones

Los principales usos y aplicaciones de benzo[*b*]tiofeno-2-carboxaldehído y sus derivados se mencionan en seguida:

- 1.- Importante intermediario en síntesis para la obtención de compuestos con actividad biológica como la actividad contra células cancerígenas.<sup>13</sup>
- 2.- Rendimientos considerablemente buenos en la síntesis de éteres vinílicos.<sup>14</sup>
- 3.- Los aldehídos heterocíclicos como el Benzo[*b*]tiofeno-2-carbaldehído y sus derivados dan excelentes rendimientos en la síntesis de Mukaiyama.<sup>15</sup>
- 4.- Los derivados del benzo[*b*]tiofeno son importantes porque se usan como modulador y receptores de ciertos estrógenos.<sup>16</sup>
- 5.- Benzo[*b*]tiofeno y sus derivados se utilizan para fines farmacéuticos como agentes ansiolíticos, antianginosos e inmunomoduladores.<sup>17</sup>

### 2.3.4. Trabajos realizados con benzo[*b*]tiofeno-2-carboxaldehído

Algunos de los trabajos que se han realizado y publicado con benzo[*b*]tiofeno-2-carboxaldehído o sus derivados son los siguientes:

- 1.- Derivados de tiofeno y benzo[*b*]tiofeno tipo nitrógeno mostaza.

En este trabajo se reporta la síntesis de una serie de los derivados de tiofeno y benzo[*b*]tiofeno “nitrógeno mostaza” donde posteriormente se hace una evaluación anticáncer de estos compuestos sintetizados; posteriormente se obtiene la sal hidrociorada obteniendo rendimientos considerables entre 60 y 85%. Esta sal no mostró actividad significativa contra la célula carcinoma 256, Walker.<sup>18</sup>



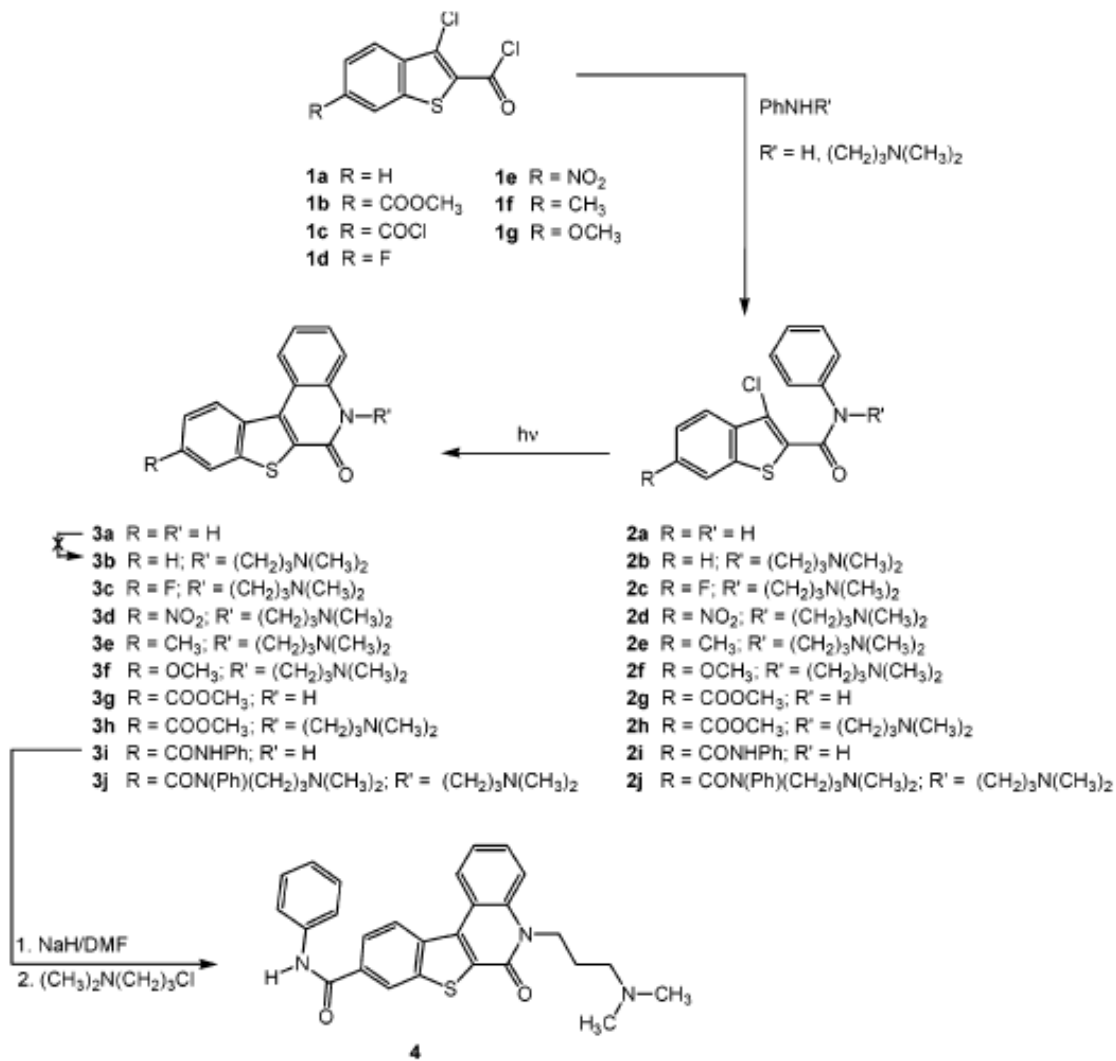
## 2.- Mecanismo de reacción de Acil fosfo(en)atos con la A- lactamasa de *Enterobacter cloacae* P99.

Una serie de acil fosfo(en)atos se sintetizó para examinar más de cerca los detalles de las interacciones de esta clase de molécula con A-lactamasas. En general, se reaccionaron con la clase C  $\beta$ -lactamasas de P99 *Enterobacter cloacae* de dos maneras, por acilación y por fosfilación. La resistencia bacteriana a los antibióticos *beta*-lactámicos surge en gran parte debido a la susceptibilidad de estas moléculas para la hidrólisis catalizada por la *beta*-lactamasas que tenía un lugar importante en la quimioterapia ya se logró con éxito la reducción del tiempo en el seguimiento de quimioterapia. El cloruro de benzo[*b*]tiofeno tuvo participación en la síntesis de los acil fosfo(en)atos, ayudando para obtener un rendimiento de 55-60% <sup>19</sup>

## 3.- Nuevos derivados de benzo[*b*]tieno [2,3-*c*] quinolonas : síntesis , fotoquímicos síntesis y evaluación antitumoral.

Nuevos derivados de benzo[*b*]tieno [2,3-*c*] quinolonas 3a-j (figura 4) se sintetizaron en un multipaso a partir del cloruro benzo[*b*]tiofeno-2-carbonilo. Los compuestos sintetizados y reportados en este artículo mostraron actividad citostática contra células malignas: carcinoma pancreático, carcinoma de mama, carcinoma cervical, carcinoma de laringe, carcinoma de colon.<sup>20</sup>





**Figura. 4.** Esquema de reacción.



## 2.4 Iminas

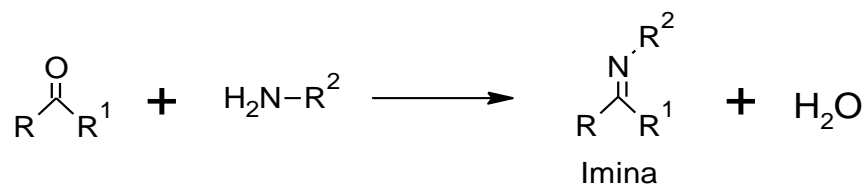
### 2.4.1 Generalidades de las iminas

Los compuesto que presentan esta unidad C=N se les llama iminas y, la agrupación RR'C=NR'' se denomina grupo imino. Las iminas se encuentran principalmente en forma de sólidos cristalinos con un punto de fusión alto. Los enlaces C=N de las iminas tienen características en el espectro infrarrojo, mostrando absorciones en 1670 cm<sup>-1</sup>.<sup>21</sup> Se les conoce también como bases de Schiff debido a que Hugo Schiff las sintetizó y caracterizó. Su carrera científica se extendió por más de 60 años, y vivió para ver la utilización de bases de Schiff.<sup>22</sup>

Una de las aplicaciones más importantes de las iminas es que son partícipes en diversos procesos biológicos, incluyendo la síntesis y degradación de aminoácidos en el cuerpo.<sup>23</sup>

### 2.4.2 Síntesis de iminas

El método más comúnmente utilizado para la preparación de iminas a partir de aldehídos<sup>24</sup> y anilinas<sup>25</sup>, consiste en mezclar una amina nucleófila con un derivado de carbonilo correspondiente.<sup>26</sup> (figura 5)



R = Alquilo, arilo o hidrógeno

R<sup>1</sup> = Alquilo o arilo

R<sup>2</sup> = Alquilo o arilo

**Figura. 5.** Reacción general de síntesis de iminas a partir del grupo carbonilo y aminas primarias.



La formación de la imina es una de las reacciones más importantes en la Química Orgánica aplicadas a la medicina<sup>27</sup> por ejemplo, algunas iminas se utilizan como componentes versátiles en la síntesis asimétrica de [ $\alpha$ ]-aminonitrilos<sup>28</sup>, la preparación de aminas secundarias por hidrogenación,<sup>29</sup> y en reacciones de cicloadición.<sup>30</sup> Además, las iminas que se han descubierto tienen una amplia gama de actividades biológicas tales como compuestos anticáncer, antiinflamatorios<sup>31</sup>, antibacteriano o con comportamiento antifúngico.<sup>32</sup>

Existen muchos procedimientos para la preparación de iminas en la literatura como los primeros trabajos de Hugo Schiff. Algunos de los métodos recientes o técnicas para la preparación de iminas, el uso de líquidos iónicos<sup>33</sup>, microondas.

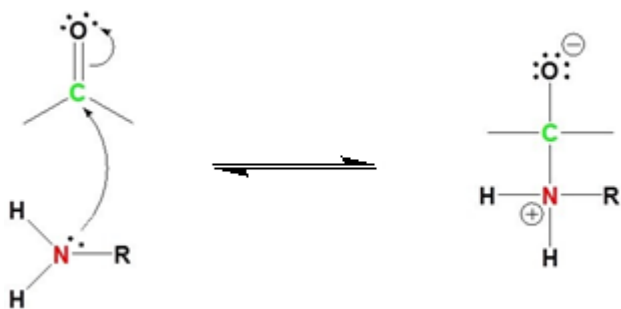
Sin embargo, el principal problema que afecta el rendimiento de los productos se origina en la inexistencia de equilibrio entre los reactivos y las iminas, junto con agua, como un subproducto de la reacción.<sup>34</sup>

Las iminas son a veces difíciles de aislar y purificar debido a su sensibilidad a la hidrólisis.

### **2.4.3 Mecanismo**

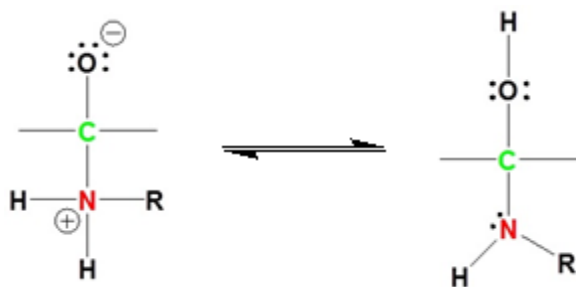
La síntesis de una imina se da por la condensación de un aldehído o cetona con una amina primaria, teniendo como subproducto agua. La reacción es catalizada por ácido o base y reversible en el mismo sentido que la formación de acetal.

- 1) Ataque nucleofílico: Adición de un nucleófilo básico: amina primaria a un grupo carbonilo. (Figura 6)



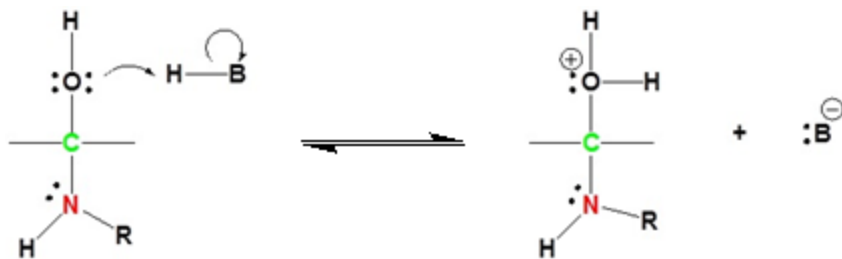
**Figura. 6.** Ataque nucleofílico al grupo carbonilo.

- 2) Se produce el intermediario inestable carbinolamina debido a la protonación de átomo de oxígeno por medio de la transferencia del átomo del hidrógeno del nitrógeno hacia el átomo de oxígeno. (Figura 7)



**Figura. 7.** Transferencia del hidrógeno.

- 3) Se protona nuevamente el oxígeno. (Figura 8)



**Figura. 8.** Protonación del átomo de oxígeno.

- 4) La carbinolamina se transforma en una imina mediante la pérdida de agua y la formación de un doble enlace. (Figura 9)

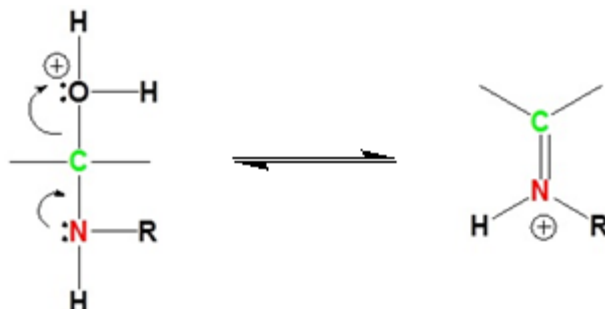


Figura. 9. Formación del doble enlace.

- 5) Pérdida del protón para dar formación a la imina. (Figura 10)



Figura. 10. Formación de imina

## 2.5 Estereoquímica

### 2.5.1 Quiralidad

La palabra quiral fue introducida por William Thomson (Lord Kelvin) en 1894 para designar objetos que no son superponibles con su imagen especular.

Quiralidad es la propiedad netamente geométrica que poseen algunas moléculas orgánicas; dichas moléculas contienen en su estructura uno o más carbonos asimétricos, los que a su vez son responsables de la asimetría y son llamados centros de quiralidad representados por  $C^*$ .<sup>35</sup>

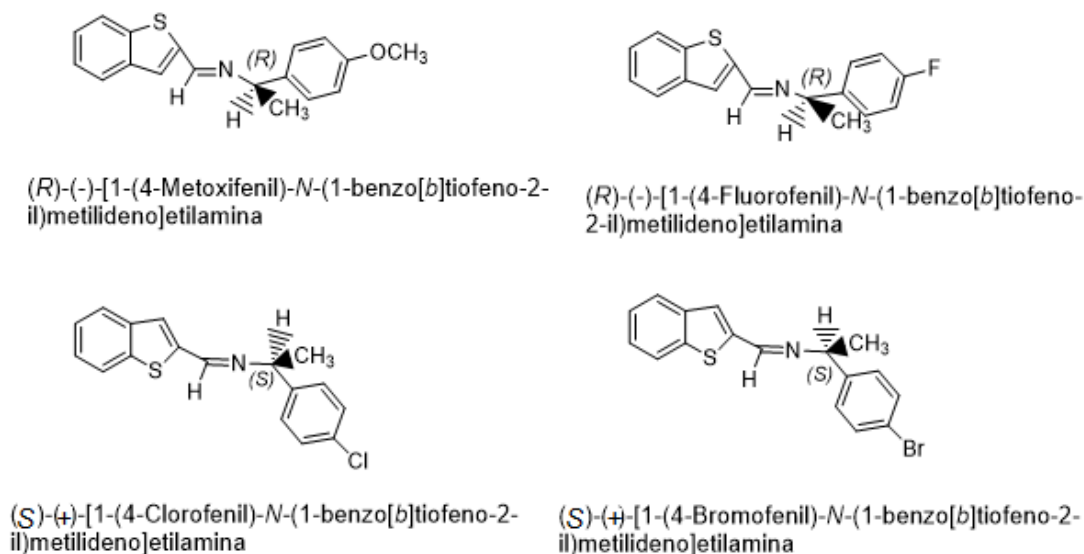


Se sintetizaron cuatro moléculas, cada una con un centro quiral, este centro les brinda asimetría, se asigna la configuración absoluta para determinar si existe estereoselectividad, y también, son capaces de desviar la luz polarizada en el plano. Así, podemos saber con exactitud que molécula estamos estudiando y más adelante, quizá, investigar y estudiar las propiedades de dichas moléculas, ya que, los métodos ordinarios de análisis estructural permiten la localización directa de los átomos en una molécula, pero no permiten una distinción entre las estructuras enantioméricas.

### **2.5.2 Sistemas de nomenclatura: configuración absoluta *R*, *S***

Los estereoisómeros también conocidos como isómeros de configuración difieren en la forma en que sus átomos se disponen en el espacio, no se interconvierten con facilidad. La causa de la quiralidad de una molécula es su centro asimétrico siendo éste un átomo tetraédrico unido a cuatro átomos distintos. En la nomenclatura de los compuesto quirales se involucran las configuraciones *R* (*rectus*, “derecho”) y *S* (*sinister* “izquierdo”) sistema inventado por Cahn, Ingold y Prelog de acuerdo a los números atómicos de los átomos conectados al carbono asimétrico. Es posible la existencia en forma de dos estereoisómeros en el caso de presentar un carbono quiral, un compuesto quiral siempre tienen un enantiómero, estos difieren en la forma en que interactúan con un plano de luz polarizada.

En el presente trabajo, se sintetizaron cuatro iminas quirales azufradas, se les designaron la configuración absoluta de cada centro quiral (figura 11).



**Figura. 11.** Iminas sintetizadas con configuración absoluta.

### 2.5.3 Actividad óptica

Las moléculas sintetizadas en este trabajo presentaron actividad óptica, debido a que las moléculas logran rotar la luz polarizada, ya sea hacia la izquierda o a la derecha.

Fórmula para calcular la actividad óptica:

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

$\alpha$ = Rotación óptica observada.

$[\alpha]$ = Rotación óptica específica.

$l$ = longitud de la celda (dm).

$c$ = concentración de la muestra (g/mL)

$\lambda$ = longitud de onda de la luz (línea D del sodio, 589 nm)



T= Temperatura 25 °C

Debe señalarse que  $\alpha$ , el ángulo de rotación observado, es proporcional al número de moléculas ópticamente activas que se encuentran en la trayectoria del haz de luz; por ende,  $\alpha$  es proporcional a la longitud de la celda de la muestra y a la concentración de la solución observado al polarímetro.

### **2.5.4 Importancia de los compuestos quirales**

En farmacología las sustancias quirales son muy importantes debido a que los fármacos con actividad biológica actúan en el organismo por medio del reconocimiento molecular, lo anterior significa que los receptores celulares son capaces de diferenciar moléculas muy semejantes que posean algún grupo funcional distinto o distinguir entre isómeros con diferente configuración reconociendo únicamente al que tiene la estereoquímica adecuada.

### **2.6 Técnicas espectroscópicas**

Las espectroscopías de infrarrojo, RMN  $^1\text{H}$  y de  $^{13}\text{C}$ , espectrometría de masas, Difracción de Rayos X.

Una de las tareas más importantes de la Química Orgánica es la determinación de la estructura de las moléculas. Siempre que se sintetiza un compuesto se tiene que determinar si el producto tiene la estructura deseada.

Existen técnicas espectroscópicas que sirven como poderosas herramientas para la determinación de estructuras en Química Orgánica:

1.- La espectroscopia de infrarrojo, se debe a las vibraciones de enlaces y proporciona información de los grupos funcionales presentes.

2.- Espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN), permite determinar el entorno que rodea a los átomos de hidrógeno u otro núcleo activo.

3- Espectrometría de masas EM, se bombardean moléculas provocando su fragmentación. El análisis de las masas de estos fragmentos da información sobre la masa molecular y en este análisis se requiere de muy poca muestra.





Cada una de estas espectroscopias se complementan entre sí para darnos información estructural, grupos funcionales, sobre el tipo de ambiente químico que tiene cada protón, etc. para poder llegar a una propuesta de una estructura lógica y será confirmada mediante difracción de Rayos X.

### **2.6.1 La espectroscopía infrarroja**

La espectroscopía de IR Indica las clases de grupos funcionales que tiene un compuesto.

La espectroscopía es el estudio de la interacción de la materia con la radiación electromagnética. La longitud indicada para un enlace entre dos átomos sólo es una longitud promedio porque en realidad un enlace se comporta como si fuera un resorte en vibración. Un enlace vibra porque experimenta movimientos de estiramiento y de flexión. Un estiramiento es una vibración que sucede a lo largo de la línea del enlace que cambia la longitud del mismo. Una flexión es una vibración que no sucede a lo largo de la línea del enlace. Las vibraciones de una molécula que tenga tres o más átomos son más complejas, estas moléculas experimentan estiramientos y/o flexiones simétricas y asimétricas, y sus vibraciones de flexión pueden ocurrir en un plano o fuera de éste, en términos descriptivos, como oscilación, de tijeras y torsión.

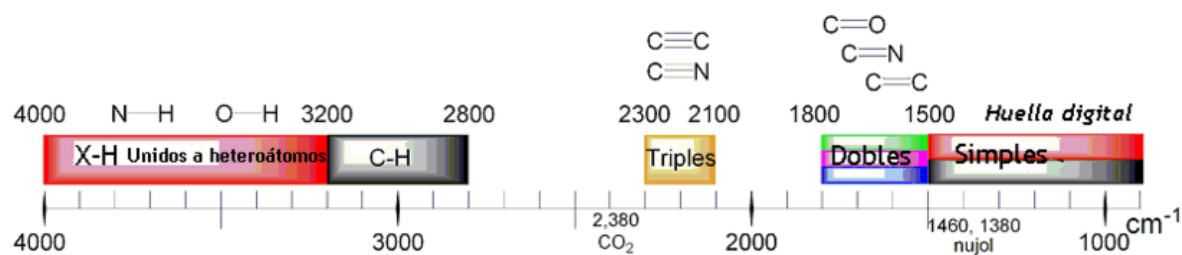
La radiación Infrarroja presenta justamente las frecuencias que corresponden a las de las vibraciones de estiramiento y de flexión en las moléculas orgánicas. Los límites de números de onda para la radiación IR son de 4000 a 600  $\text{cm}^{-1}$ .

Cuando una molécula es irradiada con una frecuencia que coincida exactamente con la de uno de sus modos de vibración, la molécula absorbe energía; ello permite que los enlaces se estiren y se flexionen un poco más. Dependiendo de la energía que absorba el compuesto con respecto al número de onda tenemos la información deseada.

Cuando revisamos el espectro de IR de anillos aromáticos estos presentan vibraciones en el plano y fuera del plano siendo más útil esta última encontramos

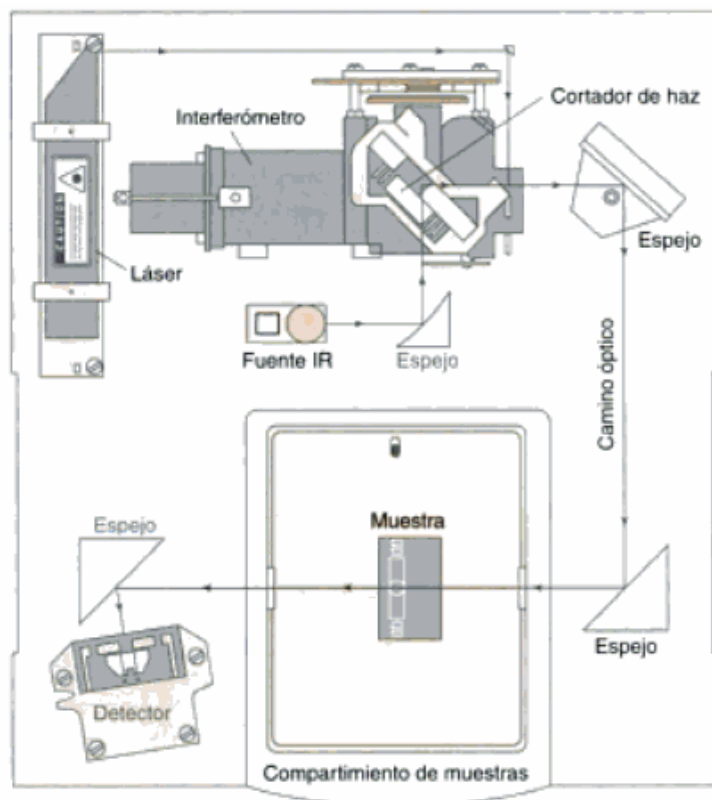
la vibración de C-H de alargamiento de tensión entre 3000-3100  $\text{cm}^{-1}$ , a menudo encontramos la vibración de alargamiento C-C entre 1500 y 1600  $\text{cm}^{-1}$  y la absorción aromática a frecuencias bajas (flexión fuera del plano de C-H) se encuentra entre 650 y 900  $\text{cm}^{-1}$ , y de flexión C-H en el plano entre 1000 y 1100  $\text{cm}^{-1}$ . Para anillos aromáticos la flexión fuera del plano de C-H presentan absorción intensa en la región entre 675-870  $\text{cm}^{-1}$ .

Dependiendo de la ubicación de los sustituyentes para muchos compuestos existe absorción en: monosustituido entre 690-710 y 730-770  $\text{cm}^{-1}$ , *orto*-disustituido 735-770  $\text{cm}^{-1}$ , *meta*-disustituido entre 690-710 y 750-810  $\text{cm}^{-1}$  y *para*-disustituido 810-840  $\text{cm}^{-1}$ . En la figura 12 se muestran frecuencias comunes de grupos funcionales.<sup>36</sup>



**Figura. 12.** Frecuencias comunes en grupos funcionales.

La instrumentación utilizada para determinar los espectros de IR fue un espectrómetro de Transformada de Fourier la cual es una herramienta muy utilizada en el campo científico que simplifica el procesos de obtención de señales de frecuencia. Las partes de este se muestra en la figura 13.



**Figura. 13.** Diagrama de un espectrómetro con transformada de Fourier.

### 2.6.2 La espectrometría de masas

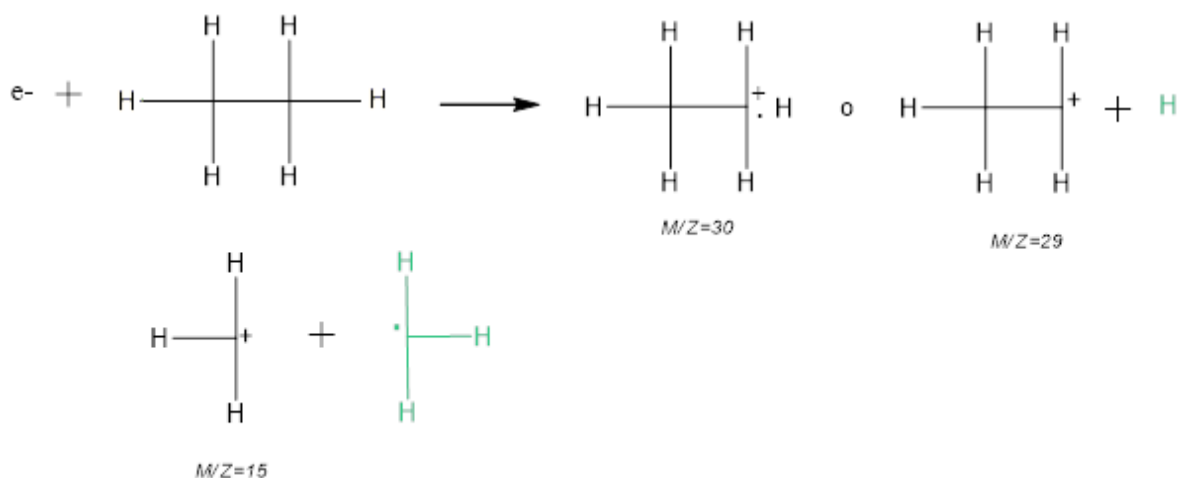
La espectrometría de masas es una poderosa técnica micro analítica usada para identificar compuestos desconocidos, para cuantificar compuestos conocidos y para elucidar la estructura, mediante la obtención de iones de la molécula orgánica estudiada.

Un espectrómetro de masas ioniza moléculas al alto vacío, clasifica los iones de acuerdo a sus masas y registra la abundancia de los iones de cada masa. Un espectro de masas es la gráfica realizada por el espectrómetro de masas, con las masas graficadas en el eje x y el número relativo de iones de cada

masa en el eje y. La ionización por impacto electrónico para la formación de iones es un método para ionizar muestras.

### 2.6.2.1 Ionización por impacto electrónico

En la fuente de iones, la muestra es bombardeada por un haz de electrones. Cuando un electrón choca con una molécula neutra, puede ionizar esa molécula desprendiendo un electrón adicional. En la figura 14, se muestra la fragmentación por este método de la molécula del etano.



**Figura. 14.** Fragmentación por ionización de impacto electrónico de la molécula del etano.

Además de ionizar una molécula, el impacto de un electrón puede romperla. Este proceso de fragmentación da una mezcla de iones característica. Al catión radical correspondiente a la masa de la molécula original se le llama ion molecular, abreviado  $M^+$ . A los iones de masas moleculares menores se les llama fragmentos. Por ejemplo, el bombardeo de moléculas de etano por electrones energéticos produce el ion molecular y varios fragmentos. Se forman fragmentos con carga y sin carga, pero solo los fragmentos con carga positiva son detectados por el espectrómetro de masas (figura 15).

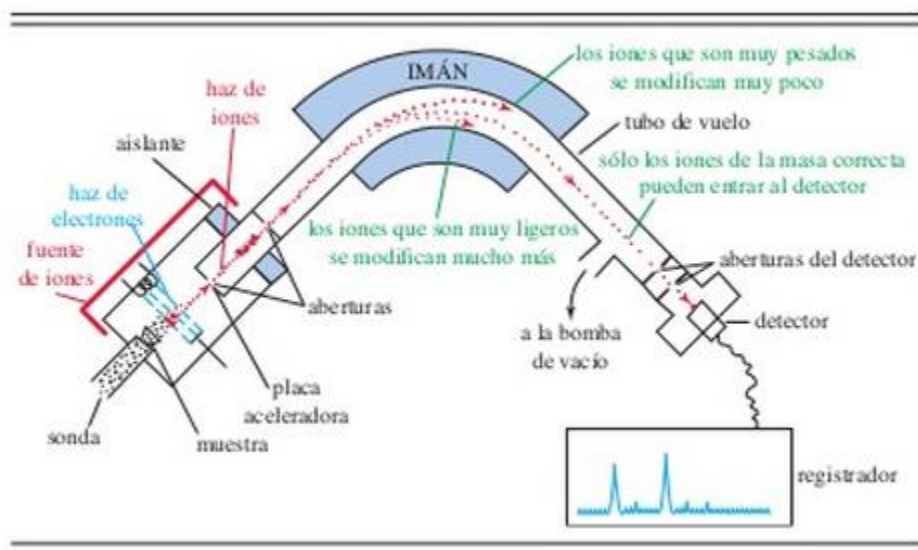


Figura. 15. Diagrama de un espectrómetro de masas.

### 2.6.3. La espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

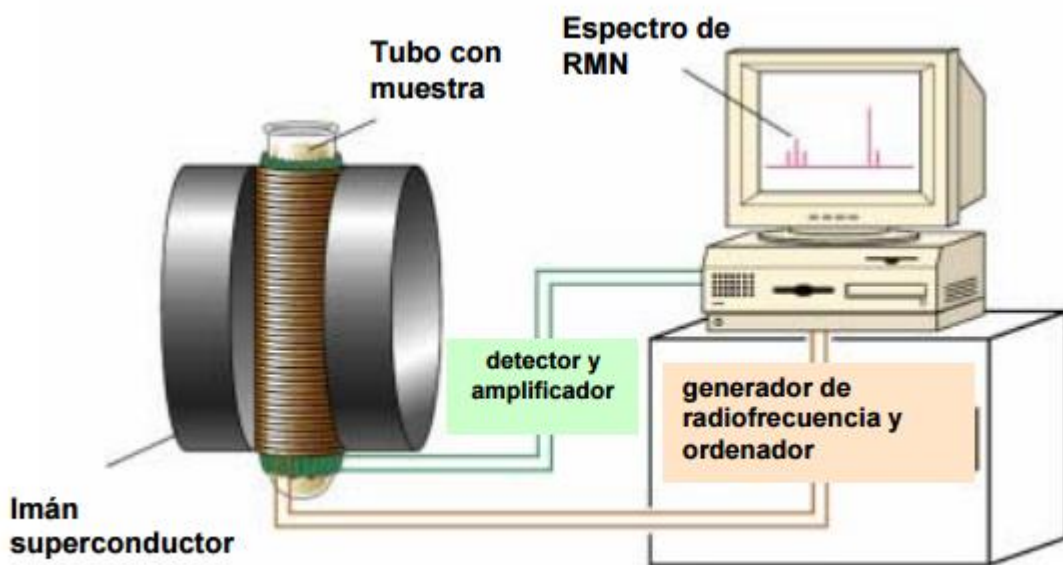
La espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) es la herramienta más poderosa que existe para la determinación de estructuras orgánicas, utiliza cantidades de muestras muy pequeñas y no se dañan. El espectro de RMN proporciona una gran cantidad de información acerca de la estructura del compuesto y pueden determinarse muchas estructuras usando sólo el espectro. Sin embargo siempre se usa junto con otras espectroscopias para determinar las estructuras de los compuestos orgánicos complicados.

La RMN se emplea para estudiar gran cantidad de núcleos, incluyendo  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{19}\text{F}$  y  $^{31}\text{P}$ .

La RMN nos ayuda para elucidar la estructura del compuesto, dependiendo en donde se encuentran la señal de los picos, dependiendo de los desplazamientos químicos.

Los alcanos y grupos saturados semejantes a los alcanos, presentarán picos en campo alto, absorciones débiles debidas a la presencia de carbonos con hibridación  $\text{sp}^3$  y a los protones unidos a ellos.

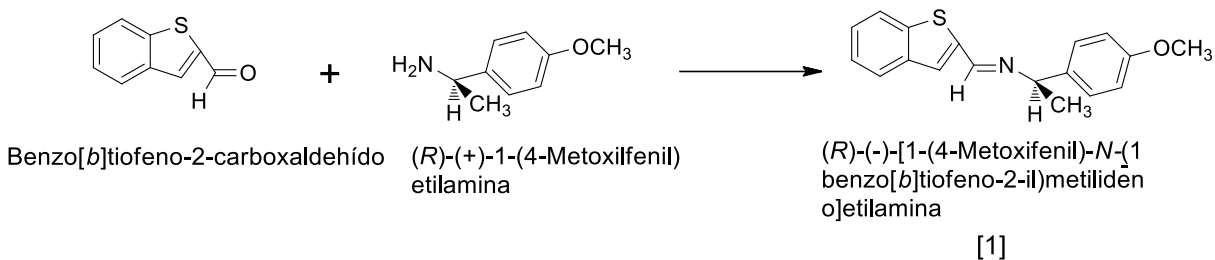
Un anillo aromático presentará absorción en campo bajo en RMN, los protones vinílicos absorben a un campo más alto que los protones aromáticos, lo que permite distinguirlos. La unión con átomos electronegativos como halógenos, oxígeno, nitrógeno desplazará los picos a un campo bajo en RMN, pero no estarán fuera de la región donde esperamos encontrarlos. El instrumento utilizado para el análisis químico de RMN es un espectrómetro de resonancia magnética nuclear, se muestra en la figura 16.



**Figura. 16.** Diagrama de un espectrómetro de RMN.

### 3. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

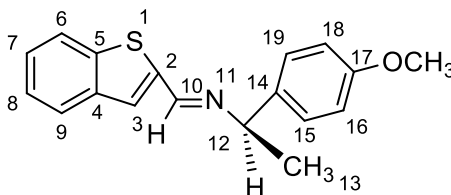
#### 3.1 Síntesis de (*R*)-(-)-[1-(4-metoxifenil)-*N*-(1-benzo[*b*]tiofen-2-il)metilideno]etilamina



**Figura. 17.** Síntesis de (*R*)-(-)-[1-(4-metoxifenil)-*N*-(1-benzo[*b*]tiofen-2-il)metilideno]etilamina.

La síntesis del compuesto [1] se muestra en la figura 17, se llevó a cabo haciendo reaccionar benzo[*b*]tiofeno-2-carboxaldehído y la (*R*)-(+)-1-(4-metoxifenil)etilamina, obteniéndose un polvo blanco con un rendimiento del 94%. Punto de fusión 110-111°C.  $[\alpha]_D^{20} = -154.9^\circ$  ( $c = 1$ , CHCl<sub>3</sub>).

En el espectro de infrarrojo de [1], (Figura 37. espectro 1.1, pág. 60) se observa una banda de absorción con frecuencia de 1634.71 cm<sup>-1</sup> asignada a la vibración del enlace C=N.



**Figura. 18.** Estructura (*R*)-(-)-[1-(4-metoxifenil)-*N*-(1-benzo[*b*]tiofeno-2-il)metilideno]etilamina.

En el espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS) (Figura 38. espectro 1.2, pág. 61) se observaron las señales esperadas para el compuesto [1] con carbonos

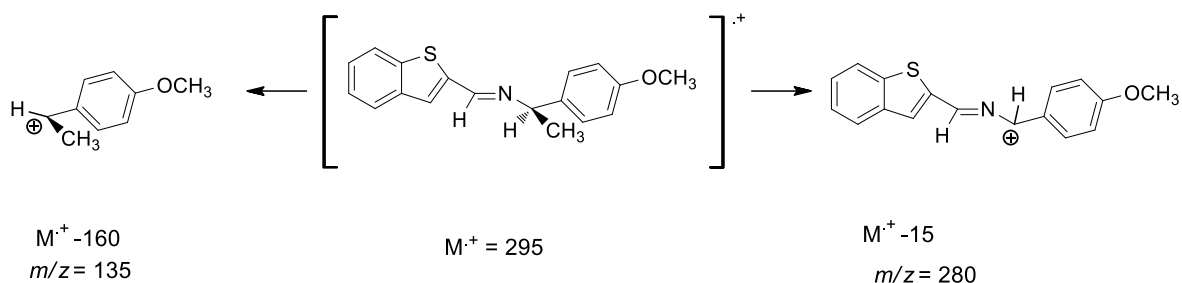


numerados de este compuesto en la figura 18. Se observa una señal doble de 1.58 ppm a 1.59 ppm que integran para 3 hidrógenos que corresponden a C13; en 3.79 ppm se aprecia un singulete que integra para 3 hidrógenos que corresponde a C20; en la región que va de 4.54 ppm a 4.58 ppm se aprecia una señal cuádruple que integra para 1 hidrógeno que pertenece a C12; en la región que va de 4.88 ppm a 7.82 ppm se aprecian diversas señales que conciernen a C3, C6, C7, C8, C9, C15, C16, C18 y C19, que integran para 9 hidrógenos aromáticos; y a 8.48 ppm se localiza un singulete que integra para 1 hidrógeno que corresponden al carbono imínico C10.

En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) (Figura 39. espectro 1.3, pág. 62) se observaron el número de señales esperadas para el compuesto [1] con carbonos numerados en la figura 18, a 24.71 ppm se aprecia una señal que pertenece a C13; a 55.33 ppm se aprecia una señal simple que concierne a C20; A 68.61 ppm se aprecia una señal que corresponde a C12; las 3 señales anteriores pertenecen a carbonos alifáticos; observándose señales con diferentes desplazamientos, a 113.88, 122.74, 124.47, 124.51, 125.93, 127.54, 127.80, 136.87, 139.37, 140.63, 143.15, 153.59 ppm se localizan las señales para los carbonos aromáticos C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, C14, C15-C19, C16-C18, C17 y a 158.59 se localiza la señal para el carbono imínico C10.

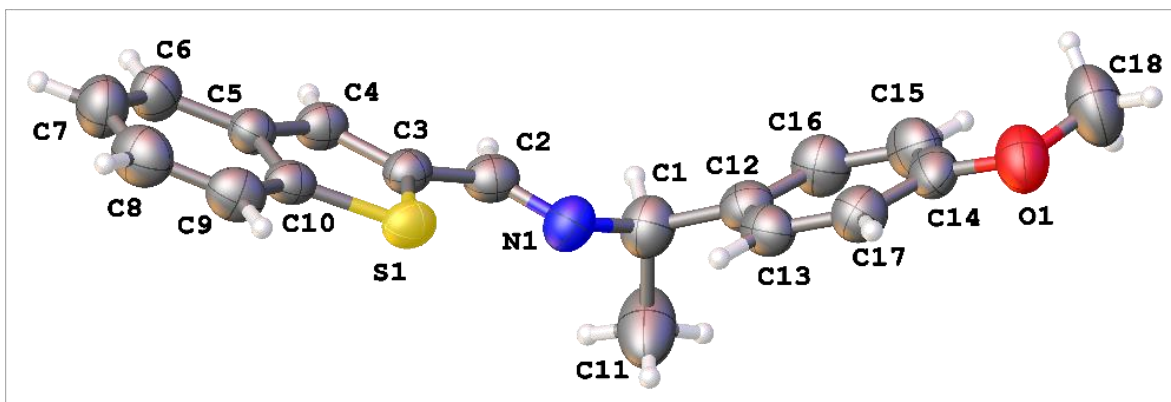
En el espectro de masas del compuesto [1] (Figura 40. espectro 1.4, pág. 63) nos permite observar el ion molecular del compuesto  $m/z$  295  $\text{M}^+$  y confirmar la fórmula molecular propuesta  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NOS}$ . Los picos más sobresalientes en el espectro con relación  $m/z$  135, 280 corresponden, de acuerdo a los patrones de fragmentación (figura 19) a los fragmentos  $(\text{M}^+-160)$   $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}^{*+}$ ,  $(\text{M}^+-15)$   $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NOS}^{*+}$ .





**Figura. 19.** Patrón de fragmentación de (*R*)-(-)-[1-(4-metoxifenil)-*N*-(1-benzo[*b*]tiofeno-2-il)metilideno]etilamina.

La estructura del compuesto [1] se confirmó por difracción de rayos X de monocristal (figura 20). El diagrama muestra la geometría molecular y esquema numérico, el compuesto cristalizó en el sistema cristalino ortorrómbico. Los datos cristalográficos, las distancias (Å) y ángulos (°) seleccionados se describen en las tablas 1, 2 y 3.



**Figura. 20.** Estructura de rayos X de (*R*)-(-)-[1-(4-metoxifenil)-*N*-(1-benzo[*b*]tiofeno-2-il)metilideno]etilamina

**Tabla 1. Datos Cristalográficos**

<b>Código de identificación</b>	IMXXIV-J_Mo
<b>Fórmula empírica</b>	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> NOS
<b>Tamaño del cristal</b>	0.4401 × 0.1159 × 0.0472 mm <sup>3</sup>
<b>Sistema del cristal</b>	Ortorrómbico
<b>Grupo espacial</b>	P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>
<b>Tamaño de celdas unitarias</b>	a = 5.6596(5) Å, α = 90°. b = 7.8605(7) Å, β = 90°. c = 35.981(4) Å, γ = 90°.
<b>Volumen</b>	1600.7(3) Å <sup>3</sup>
<b>Z, Z'</b>	4, 0
<b>Peso molecular</b>	295.38
<b>Densidad (calc.)</b>	1.226 g.cm <sup>-3</sup>
<b>Coefficiente de Absorción</b>	0.200 mm <sup>-1</sup>

**Tabla 2. Longitud de enlaces (Å)**

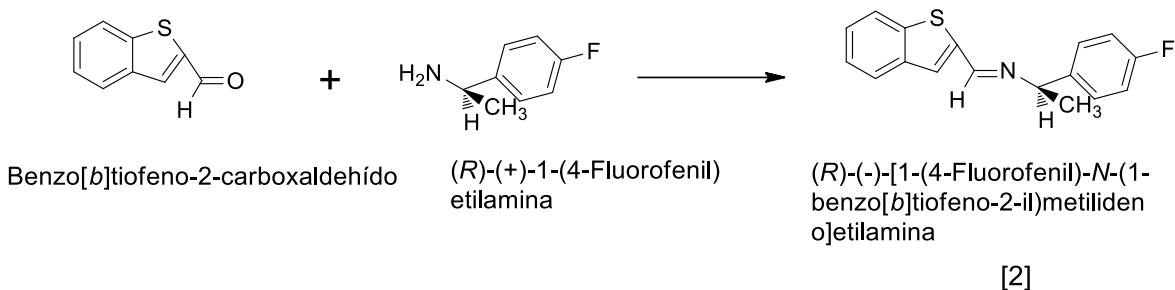
Átomo	Átomo	Longitud/Å		Átomo	Átomo	Longitud/Å
S1	C3	1.739(3)		C5	C10	1.401(4)
S1	C10	1.738(3)		C6	C7	1.364(5)
O1	C15	1.373(4)		C7	C8	1.389(6)
O1	C18	1.417(5)		C8	C9	1.375(5)
N1	C1	1.465(4)		C9	C10	1.392(5)
N1	C2	1.263(4)		C12	C13	1.388(5)
C1	C11	1.519(6)		C12	C17	1.371(5)
C1	C12	1.512(5)		C13	C14	1.372(5)
C2	C3	1.446(5)		C14	C15	1.383(5)
C3	C4	1.351(5)		C15	C16	1.371(6)
C4	C5	1.426(5)		C16	C17	1.388(6)
C5	C6	1.405(5)				



**Table 3. Ángulos de enlace (°)**

Átomo	Átomo	Átomo	Ángulo/°		Átomo	Átomo	Átomo	Ángulo/°
C10	S1	C3	90.87(17)		C9	C8	C7	121.7(4)
C15	O1	C18	116.9(4)		C8	C9	C10	118.2(3)
C2	N1	C1	117.2(3)		C5	C10	S1	111.8(3)
N1	C1	C11	108.5(4)		C9	C10	S1	127.4(3)
N1	C1	C12	110.6(3)		C9	C10	C5	120.8(3)
C12	C1	C11	111.0(3)		C13	C12	C1	122.9(4)
N1	C2	C3	122.8(3)		C17	C12	C1	120.1(4)
C2	C3	S1	121.5(3)		C17	C12	C13	117.0(4)
C4	C3	S1	112.4(3)		C14	C13	C12	121.3(4)
C4	C3	C2	126.2(3)		C13	C14	C15	120.6(4)
C3	C4	C5	113.8(3)		O1	C15	C14	115.9(4)
C6	C5	C4	129.6(3)		C16	C15	O1	124.9(4)
C10	C5	C4	111.2(3)		C16	C15	C14	119.3(4)
C10	C5	C6	119.3(3)		C15	C16	C17	119.2(4)
C7	C6	C5	119.7(4)		C12	C17	C16	122.7(4)
C6	C7	C8	120.3(4)					

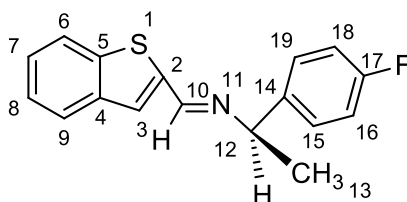
### 3.2 Síntesis de (*R*)-(-)-*N*-[(1-benzo[*b*]tiofeno-2-il)metilideno]-1-(4-fluorofenil)etilamina



**Figura. 21.** Síntesis de (*R*)-(-)-[1-(4-fluorofenil)-*N*-(1-benzo[*b*]tiofeno-2-il)metilideno]etilamina

La síntesis del compuesto [2] se muestra en la figura 21, se llevó a cabo haciendo reaccionar benzo[*b*]tiofeno-2-carboxaldehído y la (*R*)-(+)-1-(4-fluorofenil)etilamina, obteniéndose un polvo blanco con un rendimiento del 96%. Punto de fusión 156-158°C;  $[\alpha]_D^{20} = -125.2^\circ$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

En el espectro de infrarrojo de [2], (Figura 41. espectro 2.1, pág. 64) se observa una banda de absorción con frecuencia de  $1634.22 \text{ cm}^{-1}$  asignada a la vibración del enlace C=N.



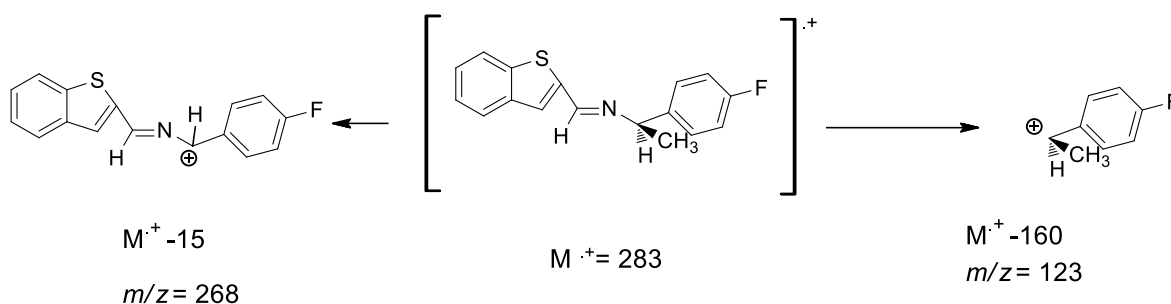
**Figura. 22.** Estructura de (*R*)-(-)-[1-(4-fluorofenil)-*N*-(1-benzo[*b*]tiofeno-2-il)metilideno]etilamina.



En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) (Figura 42. espectro 2.2, pág. 65) se observaron el número de señales esperadas para el compuesto [2] con carbonos numerados en la figura 22, se observa una señal doble de 1.57 ppm a 1.58 ppm que integran para 3 hidrógenos que corresponden a C13; en 4.54 a 4.58 ppm se aprecia una señal cuádruple que integra para 1 hidrógeno que pertenece a C12; en la región que va de 7.00 a 7.83 ppm se aprecian múltiples señales que conciernen a C3, C6, C7, C8, C9, C15, C16, C18 y C19 que integran para 9 hidrógenos aromáticos; y a 8.51 ppm se localiza un singulete que integra para 1 hidrógeno que incumben al carbono imínico C10.

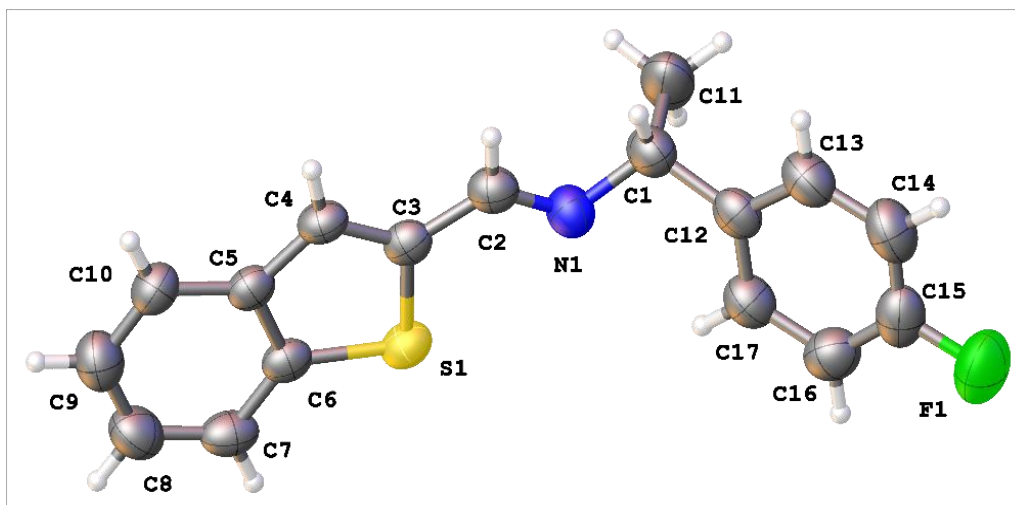
En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) (figura 42. espectro 2.3, pág. 66) se observaron el número de señales esperadas para el compuesto [2] con carbonos numerados en la figura 22, a 25.02 ppm se aprecia una señal que corresponde a C13; a 68.57 ppm se aprecia una señal que pertenece a C12; las 2 señales anteriores corresponden a carbonos alifáticos; observándose señales con diferentes desplazamientos, de 115.17-115.34 señal doble, 122.75, 124.53, 124.57, 126.05, 127.78 128.14-128.20 señal doble, 139.33, 140.54,-140.56, señal doble 140.65, 142.90, 160.87-162.82 ppm señal doble, se localizan las señales para los carbonos aromáticos C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, C14, C15-C19, C16-C18, C17; y a 153.53 se localiza la señal para el carbono imínico C10.

En el espectro de masas del compuesto [2] (figura 43. espectro 2.4, pág. 67) nos permite observar el ion molecular del compuesto  $m/z$  283  $\text{M}^{++}$  y confirmar la fórmula molecular propuesta  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{FNS}$ . Los picos más sobresalientes en el espectro con relación  $m/z$  123, 268, corresponden, de acuerdo a los patrones de fragmentación (figura 23) a los fragmentos ( $\text{M}^{++}-160$ )  $\text{C}_8\text{H}_9\text{F}^{++}$ , ( $\text{M}^{++}-15$ )  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{FNS}^{++}$ .



**Figura. 23.** Patrón de fragmentación de *(R)*-(-)-[1-(4-fluorofenil)-*N*-(1-benzo[*b*]tiofeno-2-il)metilideno]etilamina.

La estructura del compuesto [2] se confirmó por difracción de rayos X de monocristal (figura 24). El diagrama muestra la geometría molecular y esquema numérico, el compuesto cristalizó en el sistema cristalino ortorrómbico. Los datos cristalográficos, las distancias (Å) y ángulos (°) seleccionados se describen en las tablas 4, 5 y 6.



**Figura 24.** Estructura rayos X de *(R)*-(-)-[1-(4-fluorofenil)-*N*-(1-benzo[*b*]tiofeno-2-il)metilideno]etilamina.



<b>Código de identificación</b>	IMXXIV-R_Mo
<b>Fórmula empírica</b>	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> FNS
<b>Tamaño del cristal</b>	0.4997 × 0.3749 × 0.223 mm <sup>3</sup>
<b>Sistema del cristal</b>	Ortorrómico
<b>Grupo espacial</b>	P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>
<b>Tamaño de celdas unitarias</b>	a = 5.7795(2) Å, α = 90°.
	b = 7.6262(3) Å, β = 90°.
	c = 33.0232(10) Å, γ = 90°.
<b>Volumen</b>	1455.50(9) Å <sup>3</sup>
<b>Z, Z'</b>	4, 0
<b>Peso molecular</b>	283.35
<b>Densidad (calc.)</b>	1.293 g.cm <sup>-3</sup>
<b>Coefficiente de Absorción</b>	0.222 mm <sup>-1</sup>

Átomo	Átomo	Longitud/Å		Átomo	Átomo	Longitud/ Å
S1	C3	1.746(3)		C5	C10	1.410(4)
S1	C6	1.741(3)		C6	C7	1.388(4)
F1	C15	1.367(4)		C7	C8	1.371(4)
N1	C1	1.463(4)		C8	C9	1.387(5)
N1	C2	1.268(4)		C9	C10	1.370(5)
C1	C11	1.524(5)		C12	C13	1.387(4)
C1	C12	1.510(4)		C12	C17	1.377(5)
C2	C3	1.444(4)		C13	C14	1.394(5)
C3	C4	1.347(4)		C14	C15	1.355(5)
C4	C5	1.429(4)		C15	C16	1.367(5)
C5	C6	1.409(4)		C16	C17	1.395(5)

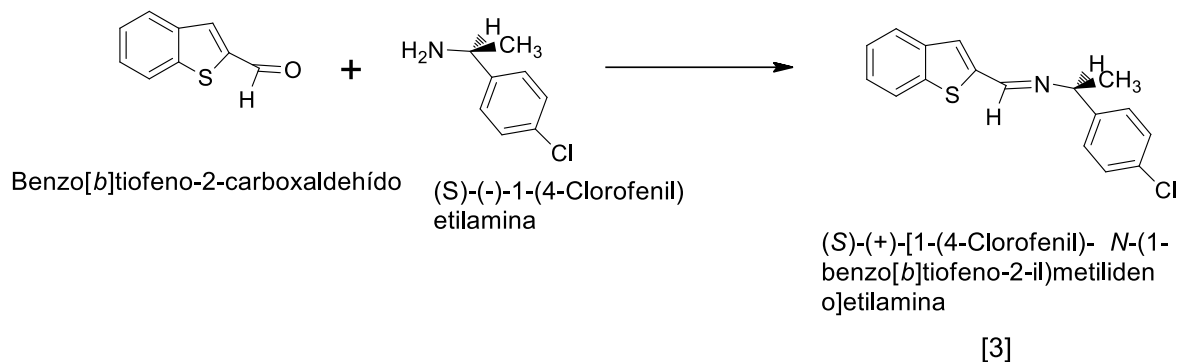


**Tabla 6. Ángulos de enlace (°)**

Átomo	Átomo	Átomo	Ángulo/°	Átomo	Átomo	Átomo	Ángulo/°
C6	S1	C3	90.90(14)	C7	C6	C5	120.9(3)
C2	N1	C1	117.3(3)	C8	C7	C6	118.8(3)
N1	C1	C11	108.3(3)	C7	C8	C9	121.1(3)
N1	C1	C12	110.5(3)	C10	C9	C8	121.1(3)
C12	C1	C11	110.5(3)	C9	C10	C5	119.0(3)
N1	C2	C3	122.9(3)	C13	C12	C1	119.0(3)
C2	C3	S1	121.3(2)	C17	C12	C1	122.7(3)
C4	C3	S1	112.7(2)	C17	C12	C13	118.3(3)
C4	C3	C2	126.1(3)	C12	C13	C14	121.2(3)
C3	C4	C5	113.5(3)	C15	C14	C13	118.0(3)
C6	C5	C4	111.5(2)	C14	C15	F1	118.5(3)
C6	C5	C10	119.0(3)	C14	C15	C16	123.5(4)
C10	C5	C4	129.5(3)	C16	C15	F1	118.0(4)
C5	C6	S1	111.3(2)	C15	C16	C17	117.6(4)
C7	C6	S1	127.8(2)	C12	C17	C16	121.5(3)



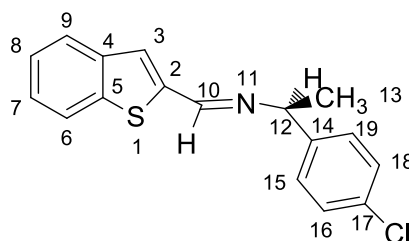
### 3.3 Síntesis de (S)-(+)-[1-(4-clorofenil)-N-(1-benzo[*b*]tiofeno-2-il)metilideno]etilamina



**Figura. 25.** Síntesis de (S)-(+)-[1-(4-clorofenil)-N-(1-benzo[*b*]tiofeno-2-il)metilideno]etilamina.

La síntesis del compuesto [3] se muestra en la figura 25, se llevó a cabo haciendo reaccionar benzo[*b*]tiofeno-2-carboxaldehído y la (S)-(-)-1-(4-clorofenil)etilamina, obteniéndose un polvo blanco con un rendimiento del 97%. Punto de fusión 125-126°C;  $[\alpha]_D^{20} = +149.5^\circ$  (c=1, CHCl<sub>3</sub>).

En el espectro de infrarrojo de [3], (figura 45. espectro 3.1, pág. 68) se observa una banda de absorción con frecuencia de 1634.59 cm<sup>-1</sup> asignada a la vibración del enlace C=N.



**Figura. 26.** Estructura de (S)-(+)-[1-(4-clorofenil)-N-(1-benzo[*b*]tiofeno-2-il)metilideno]etilamina.

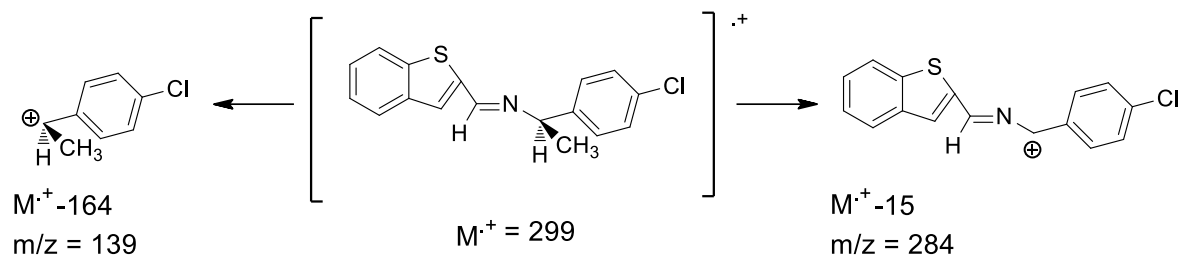
En el espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS) (figura 46. espectro 3.2, pág. 69) se observaron el número de señales esperadas para el compuesto [3]



con carbonos numerados en la figura 26, se observa una señal doble de 1.58 ppm a 1.59 ppm que integran para 3 hidrógenos que corresponden a C13; en 4.53-457 ppm se aprecia una señal cuádruple que integra para 1 hidrógeno que corresponde a C12; en la región que va de 6.90 a 7.84 ppm se aprecian múltiples señales que integra para 9 hidrógenos aromáticos que pertenecen a C3, C6, C7, C8, C9, C15, C16, C18, C19; y a 8.49 ppm se localiza una singulete que integra para 1 hidrógeno que concierne al carbono imínico C10.

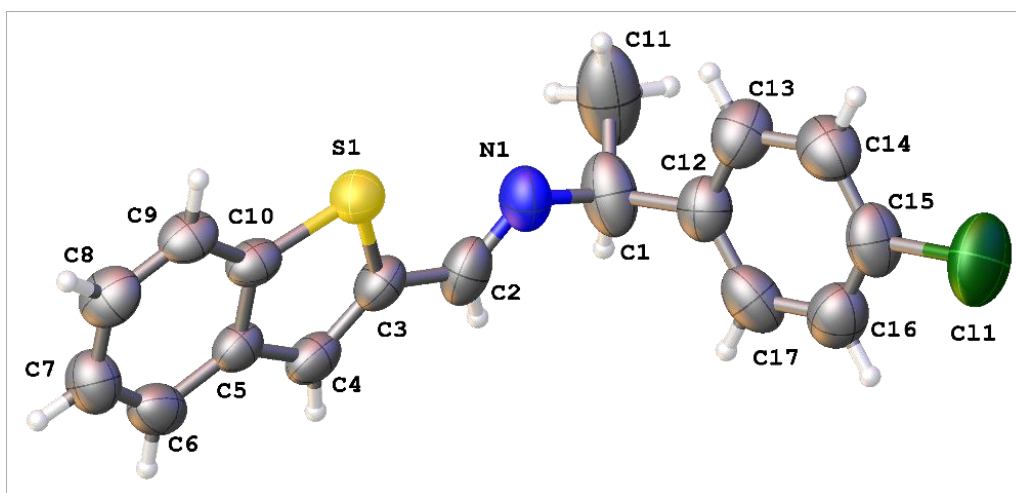
En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) (figura 47. espectro 3.3, pág 70) se observaron el número de señales esperadas para el compuesto [3] con carbono numerados en la figura 26, a 24.96 ppm se aprecia una señal que corresponde a C13; a 68.62 ppm se aprecia una señal simple que corresponde a C12; las 2 señales anteriores pertenecen a carbonos alifáticos; observándose señales cada una con diferentes desplazamientos, a 122.75, 124.54, 124.58, 126.09, 127.89, 128.05, 128.60, 132.58, 139.29, 140.64, 142.80, 143.34 ppm se localizan las señales para los carbonos aromáticos C2, C3, C4, C5, C7, C8, C6, C9, C14, C15-C19, C16-C18 y C17; y a 153.74 ppm se localiza la señal para el carbono imínico C10.

En el espectro de masas del compuesto [3] (figura 48. espectro 3.4, pág. 71) nos permite observar el ion molecular del compuesto  $m/z$  299  $\text{M}^{+\cdot}$  y confirmar la fórmula molecular propuesta  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ClNS}$ . Los picos más sobresalientes en el espectro con relación  $m/z$  139, 284 corresponden, de acuerdo a los patrones de fragmentación (figura 27) a los fragmentos ( $\text{M}^{+\cdot} - 15$ )  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClNS}^{+\cdot}$ , ( $\text{M}^{+\cdot} - 164$ )  $\text{C}_8\text{H}_9\text{Cl}^{+\cdot}$ .



**Figura. 27.** Patrón de fragmentación de (S)-(+)-[1-(4-clorofenil)-N-(1-benzo[b]tiofeno-2-il)metilideno]etilamina.

La estructura del compuesto [3] se confirmó por difracción de rayos X de monocristal (figura 28). El diagrama muestra la geometría molecular y esquema numérico, el compuesto en el sistema cristalino ortorrómbico. Los datos cristalográficos, las distancias (Å) y ángulos (°) seleccionados se describen en las tablas 7, 8 y 9.



**Figura. 28.** Estructura de rayos X de (S)-(+)-[1-(4-clorofenil)-N-(1-benzo[b]tiofeno-2-il)metilideno]etilamina.



<b>Código de identificación</b>	IMXXIVL_d_Mo
<b>Fórmula empírica</b>	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> ClNS
<b>Tamaño del cristal</b>	0.4074 × 0.1911 × 0.0729 mm <sup>3</sup>
<b>Sistema del cristal</b>	Ortorrómbico
<b>Grupo espacial</b>	P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>
<b>Tamaño de celdas unitarias</b>	a = 6.0563(6) Å, α = 90°.
	b = 8.1480(8) Å, β = 90°.
	c = 30.778(3) Å, γ = 90°.
<b>Volumen</b>	1518.8(3) Å <sup>3</sup>
<b>Z, Z'</b>	4, 0
<b>Peso molecular</b>	299.8
<b>Densidad (calc.)</b>	1.311 g.cm <sup>-3</sup>
<b>Coefficiente de Absorción</b>	0.378 mm <sup>-1</sup>

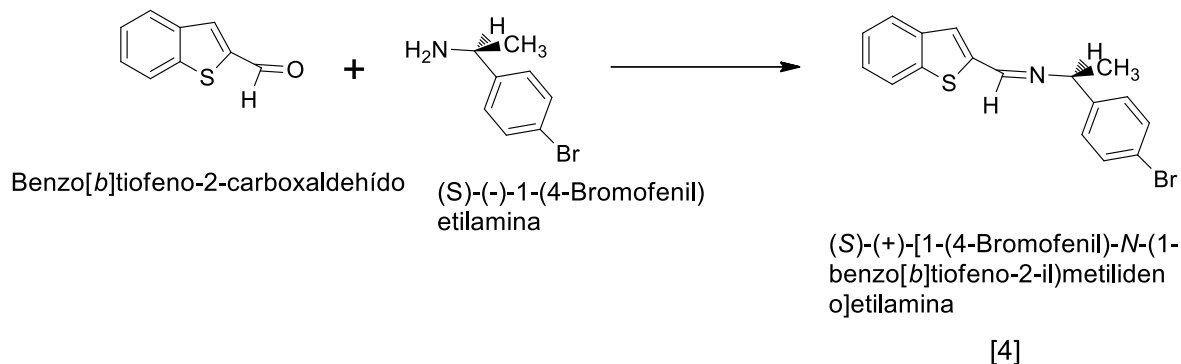
<b>Átomo</b>	<b>Átomo</b>	<b>Longitud/Å</b>		<b>Átomo</b>	<b>Átomo</b>	<b>Longitud/Å</b>
Cl1	C15	1.748(10)		C5	C10	1.398(10)
S1	C3	1.746(8)		C6	C7	1.367(12)
S1	C10	1.742(7)		C7	C8	1.402(12)
N1	C1	1.474(10)		C8	C9	1.356(10)
N1	C2	1.271(11)		C9	C10	1.399(10)
C1	C11	1.518(15)		C12	C13	1.370(12)
C1	C12	1.543(12)		C12	C17	1.376(13)
C2	C3	1.468(11)		C13	C14	1.391(13)
C3	C4	1.354(11)		C14	C15	1.385(14)
C4	C5	1.447(10)		C15	C16	1.365(14)
C5	C6	1.414(10)		C16	C17	1.365(13)



**Tabla 9. Ángulos de enlace (°)**

Átomo	Átomo	Átomo	Ángulo/°		Átomo	Átomo	Átomo	Ángulo/°
C10	S1	C3	90.8(4)		C9	C8	C7	120.6(8)
C2	N1	C1	116.4(9)		C8	C9	C10	119.0(7)
N1	C1	C11	108.8(9)		C5	C10	S1	111.8(5)
N1	C1	C12	107.6(7)		C5	C10	C9	121.1(7)
C11	C1	C12	111.7(8)		C9	C10	S1	127.0(6)
N1	C2	C3	121.3(9)		C13	C12	C1	121.0(9)
C2	C3	S1	119.6(7)		C13	C12	C17	119.1(9)
C4	C3	S1	113.1(6)		C17	C12	C1	119.9(9)
C4	C3	C2	127.2(8)		C12	C13	C14	120.0(9)
C3	C4	C5	112.5(7)		C15	C14	C13	118.9(9)
C6	C5	C4	129.3(7)		C14	C15	C11	118.9(8)
C10	C5	C4	111.7(7)		C16	C15	C11	119.6(9)
C10	C5	C6	118.9(7)		C16	C15	C14	121.5(10)
C7	C6	C5	118.7(8)		C17	C16	C15	118.1(10)
C6	C7	C8	121.5(8)		C16	C17	C12	122.3(9)

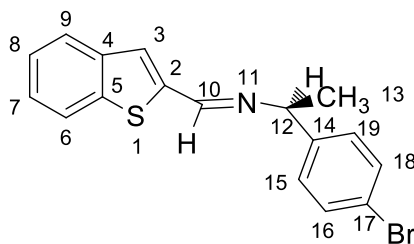
### 3.4 Síntesis de (S)-(+)-[1-(4-bromofenil)-N-(1-benzo[*b*]tiofeno-2-il)metilideno]etilamina.



**Figura. 29.** Síntesis de (S)-(+)-[1-(4-bromofenil)-N-(1-benzo[*b*]tiofeno-2-il)metilideno]etilamina..

La síntesis del compuesto [4] se muestra en la figura 29, se llevó a cabo haciendo reaccionar benzo[*b*]tiofeno-2-carboxaldehído y la (S)-(-)-1-(4-bromofenil)etilamina, obteniéndose un polvo amarillo claro con un rendimiento del 93%. Punto de fusión 142-144°C;  $[\alpha]_D^{20} = +141.9^\circ$  (c = 1, CHCl<sub>3</sub>).

En el espectro de infrarrojo de [4], (figura 49. espectro 4.1, pág. 72) se observa una banda de absorción con frecuencia de 1623 cm<sup>-1</sup> asignada a la vibración del enlace C=N.



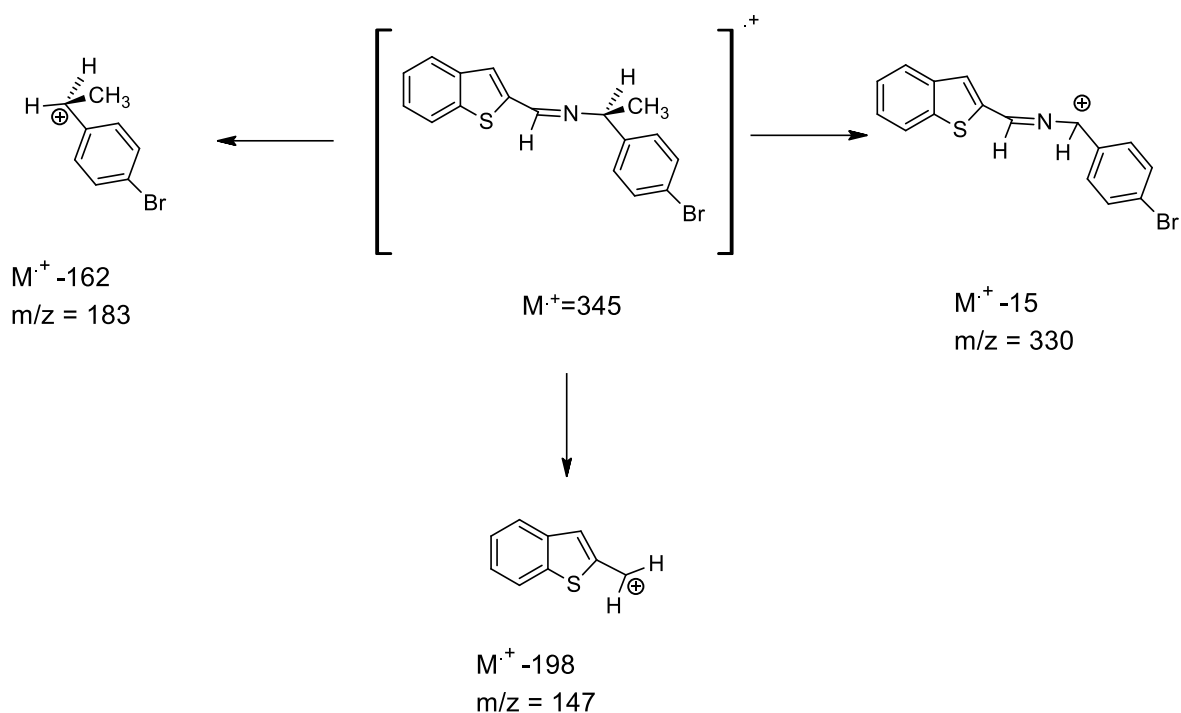
**Figura. 30.** Estructura de (S)-(+)-[1-(4-bromofenil)-N-(1-benzo[*b*]tiofeno-2-il)metilideno]etilamina.



En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) (figura 50. espectro 4.2, pág. 73) se observaron el número de señales esperadas para el compuesto [4] con carbonos numerados en la figura 30, se observa una señal doble de 1.56 ppm a 1.57 ppm que integra para 3 hidrógenos que pertenecen a C13; en 4.51 a 4.55 ppm se aprecia una señal cuádruple que integra para 1 hidrógeno que incumbe al C12; en la región que va de 7.29 a 7.83 ppm se aprecian múltiples señales que integra para 9 hidrógenos que corresponden a C3, C6, C7, C8, C9, C15, C16, C18, C19; y a 8.51 ppm se localiza un singulete que integra para 1 hidrógeno que concierne al carbono imínico C10.

En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) (figura 51. espectro 4.3, pág. 74) se observaron el número de señales esperadas para el compuesto [4] con carbonos numerados en la figura 30, a 24.94 ppm se aprecia una señal simple que corresponde a C13; a 68.67 ppm se aprecia una señal simple que pertenece a C12; las 2 señales anteriores pertenecen a carbonos alifáticos; observándose señales simples cada una con diferentes desplazamientos, a 120.72, 122.76, 124.56, 124.59, 126.10, 127.90, 128.46, 131.57, 139.32, 140.67, 142.82, 143.91 ppm se localizan las señales para los carbonos aromáticos C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, C15-C19, C16-C18, C17; y a 153.77 ppm se localiza la señal para el carbono imínico C10.

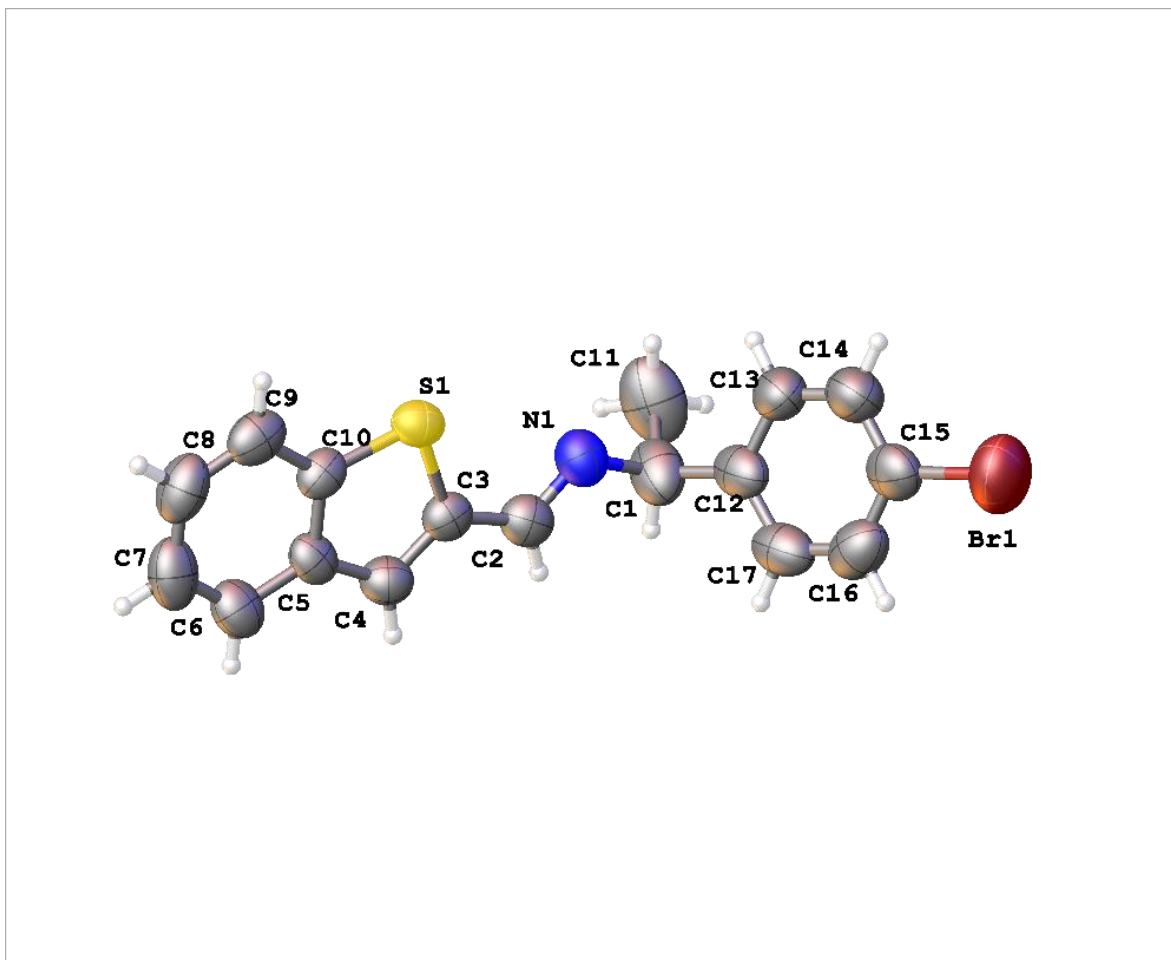
En el espectro de masas del compuesto [4] (figura 52. espectro 4.4, pág. 75) nos permite observar el ion molecular del compuesto  $m/z$  345  $\text{M}^{+}$  y confirmar la fórmula molecular propuesta  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{BrNS}$ . Los picos más sobresalientes en el espectro con relación  $m/z$  147, 183, 330 corresponden, de acuerdo a los patrones de fragmentación (figura 31) a los fragmentos ( $\text{M}^{+} - 198$ )  $\text{C}_9\text{H}_8\text{S}^{+}$ , ( $\text{M}^{+} - 162$ )  $\text{C}_8\text{H}_9\text{Br}^{+}$ , ( $\text{M}^{+} - 15$ )  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{BrNS}^{+}$ .



**Figura. 31.** Patrón de fragmentación de (S)-(+)-[1-(4-bromofenil)-N-(1-benzo[b]tiofeno-2-il)metilideno]etilamina.

La estructura del compuesto [4] se confirmó por difracción de rayos X de monocristal (figura 32). El diagrama muestra la geometría molecular y esquema numérico, el cual cristalizó en el sistema cristalino monoclinico. Los datos cristalográficos, las distancias (Å) y ángulos (°) seleccionados se describen en las tablas 10,11 y 12.





**Figura. 32.** Estructura de rayos X de (S)-(+)-[1-(4-bromofenil)-N-(1-benzo[b]tiofeno-2-il)metilideno]etilamina.



<b>Código de identificación</b>	IMXXIVG-A_Mo
<b>Fórmula empírica</b>	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> BrNS
<b>Tamaño del cristal</b>	0.3102 × 0.1137 × 0.1016 mm <sup>3</sup>
<b>Sistema del cristal</b>	Monoclínico
<b>Grupo espacial</b>	P2 <sub>1</sub>
<b>Tamaño de celdas unitarias</b>	a = 6.0615(4) Å, α = 90°.
	b = 7.7671(5) Å, β = 94°.
	c = 16.6855(10) Å, γ = 90°.
<b>Volumen</b>	783.15(8) Å <sup>3</sup>
<b>Z, Z'</b>	2, 0
<b>Peso molecular</b>	344.26
<b>Densidad (calc.)</b>	1.460 g.cm <sup>-3</sup>
<b>Coefficiente de Absorción</b>	2.747 mm <sup>-1</sup>

Átomo	Átomo	Longitud/Å	Átomo	Átomo	Longitud/Å
Br1	C15	1.890(11)	C5	C10	1.405(9)
S1	C3	1.741(7)	C6	C7	1.359(12)
S1	C10	1.721(7)	C7	C8	1.402(13)
N1	C1	1.488(11)	C8	C9	1.388(11)
N1	C2	1.266(9)	C9	C10	1.390(10)
C1	C11	1.526(15)	C12	C13	1.393(13)
C1	C12	1.523(15)	C12	C17	1.379(12)
C2	C3	1.437(10)	C13	C14	1.369(12)
C3	C4	1.348(10)	C14	C15	1.355(13)
C4	C5	1.401(10)	C15	C16	1.366(14)
C5	C6	1.416(10)	C16	C17	1.371(12)



Tabla 13. Ángulos de enlace (°)

Átomo	Átomo	Átomo	Ángulo/°		Átomo	Átomo	Átomo	Ángulo/°
C10	S1	C3	90.7(4)		C9	C8	C7	122.0(8)
C2	N1	C1	116.3(7)		C8	C9	C10	118.0(8)
N1	C1	C11	107.3(8)		C5	C10	S1	112.1(5)
N1	C1	C12	108.2(8)		C9	C10	S1	127.0(6)
C12	C1	C11	114.4(8)		C9	C10	C5	121.0(7)
N1	C2	C3	123.9(8)		C13	C12	C1	121.7(8)
C2	C3	S1	122.3(6)		C17	C12	C1	120.8(8)
C4	C3	S1	111.8(6)		C17	C12	C13	117.5(10)
C4	C3	C2	125.9(7)		C14	C13	C12	121.1(9)
C3	C4	C5	114.6(7)		C15	C14	C13	120.2(10)
C4	C5	C6	130.0(7)		C14	C15	Br1	120.8(8)
C4	C5	C10	110.8(6)		C14	C15	C16	119.9(10)
C10	C5	C6	119.2(7)		C16	C15	Br1	119.3(8)
C7	C6	C5	120.1(9)		C15	C16	C17	120.5(9)
C6	C7	C8	119.8(9)		C16	C17	C12	120.8(9)



## 4. PARTE EXPERIMENTAL

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

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

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

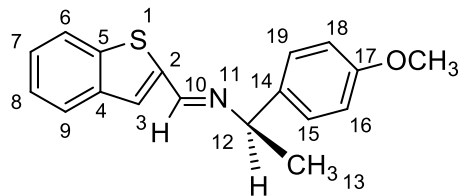
La rotación óptica se midió en un polarímetro Perkin-Elmer 241.

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

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



#### 4.1 Síntesis de (*R*)-(-)-[1-(4-metoxifenil)-*N*-(1-benzo[*b*]tiofeno-2-il)metilideno]etilamina



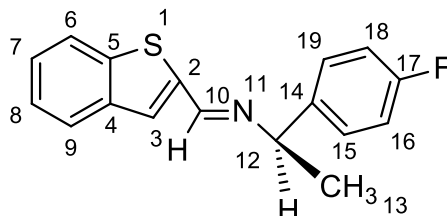
**Figura. 33.** Imina (*R*)-(-)-[1-(4-metoxifenil)-*N*-(1-benzo[*b*]tiofeno-2-il)metilideno]etilamina.

La síntesis del compuesto [1] (estructura del compuesto [1], figura 33) se llevó a cabo haciendo reaccionar benzo[*b*]tiofeno-2-carboxaldehído (109.8 mg, 0.67 mmoles) y la (*R*)-(+)-1-(4-metoxifenil)etilamina (102.4 mg, 0.67 mmoles) en cantidades 1:1 molares mediante la técnica en medio seco, obteniéndose un polvo blanco. Rendimiento: 94%. Punto de fusión 110-111°C;  $[\alpha]_D^{20} = -154.9^\circ$  ( $c = 1$ , CHCl<sub>3</sub>).

FT-IR  $\nu_{\max}$ : 1634.71 (C=N), <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>/TMS):  $\delta = 1.58, 1.59$  (d, 3H, CHCH<sub>3</sub>, C13), 3.79 (s, 3H; OCH<sub>3</sub>, C20), 4.54, 4.55, 4.56, 4.58 (c, 1H, CHCH<sub>3</sub>, C12), 4.88-7.82 (m, 9H; *H*-Ar; C3, C6, C7, C8, C9, C15, C16, C18 y C19), 8.48 (s, 1H; HC=N, C10). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>/TMS):  $\delta = 24.71$  (CHCH<sub>3</sub>, C13), 55.33 (OCH<sub>3</sub>, C20), 68.61 (CHCH<sub>3</sub>, C12), 113.88, 122.74, 124.47, 124.51, 125.93, 127.54, 127.80, 136.87, 139.37, 140.63, 143.15, 153.24 (C-Ar, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, C14, C15-C19, C16-C18, C17), 158.59 (HC=N, C10). I.E. (*m/z*): 295 M<sup>+</sup>, (M<sup>+</sup>-160) C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>O<sup>+</sup>, (M<sup>+</sup>-15) C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>NOS<sup>+</sup>.



## 4.2 Síntesis de (*R*)-(-)-[1-(4-fluorofenil)-*N*-(1-benzo[*b*]tiofeno-2-il)metilideno]etilamina



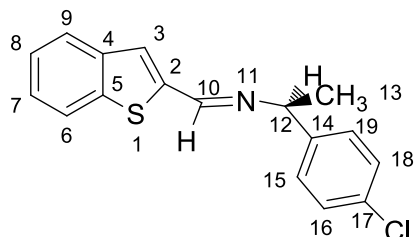
**Figura. 34.** Imina (*R*)-(-)-[1-(4-fluorofenil)-*N*-(1-benzo[*b*]tiofeno-2-il)metilideno]etilamina.

La síntesis del compuesto [2] (figura 34. estructura de compuesto [2], figura 34) se llevó a cabo haciendo reaccionar Benzo[*b*]tiofeno-2-carboxaldehído (123.4 mg, 0.76 mmoles) y la (*R*)-(+)-1-(4-Fluorofenil)etilamina (105.9 mg, 0.76 mmoles), obteniéndose un polvo blanco. Rendimiento: 96%. Punto de fusión 156-158°C;  $[\alpha]_D^{20} = -125.2$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

FT-IR  $\nu_{\text{max}}$  : 1634.22 (C=N).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ):  $\delta = 1.57, 1.58$  (d, 3H;  $\text{CHCH}_3$ , C13), 4.54, 4.56, 4.57, 4.58 (c, 1H;  $\text{CHCH}_3$ , C12), 7.00-7.83 (m, 9H; *H*-Ar, C3, C6, C7, C8, C9, C15, C16, C18, C19), 8.51 (s, 1H;  $\text{HC}=\text{N}$ , C10).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ):  $\delta = 25.02$  ( $\text{CHCH}_3$ , C13) 68.57 ( $\text{CHCH}_3$ , C12), 115.17-115.34 (d,  $J_{\text{F-C}}=24.25$  Hz, C-Ar), 122.75, 124.53, 124.57, 126.05, 127.78, 128.14-128.20 (d,  $J_{\text{F-C}}=7.5$  Hz, C-Ar), 139.33, 140.54-140.56 (d,  $J_{\text{F-C}}=2.5$  Hz, C-Ar), 140.65, 142.90 (C-Ar, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, C14, C15-C19, C16-C18, C17), 153.53 ( $\text{HC}=\text{N}$ , C10), 160.87-162.82 (d,  $J_{\text{F-C}}=243.75$  Hz, C-Ar). I.E. ( $m/z$ ): 283  $\text{M}^{+\cdot}$ , ( $\text{M}^{+\cdot}-160$ )  $\text{C}_8\text{H}_9\text{F}^{+\cdot}$ , ( $\text{M}^{+\cdot}-15$ )  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{FNS}^{+\cdot}$ .



### 4.3 Síntesis de (S)-(+)-[1-(4-clorofenil)-N-(1-benzo[*b*]tiofeno-2-il)metilideno]etilamina



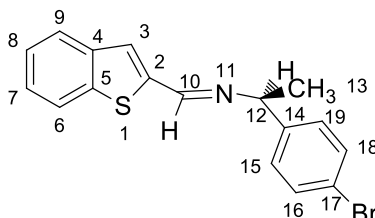
**Figura. 35.** Imina (S)-(+)-[1-(4-clorofenil)-N-(1-benzo[*b*]tiofeno-2-il)metilideno]etilamina.

La síntesis del compuesto [3] (figura 35. estructura del compuesto [3], figura 35) se llevó a cabo haciendo reaccionar Benzo[*b*]tiofeno-2-carboxaldehído (231.4 mg, 1.42 mmoles) y la (S)-(-)-1-(4-Clorofenil)etilamina (222 mg, 1.42 mmoles), obteniéndose un polvo blanco. Rendimiento: 97%. Punto de fusión 125.4-126.2°C;  $[\alpha]_D^{20} = +149.5^\circ$  (c = 1, CHCl<sub>3</sub>).

FT-IR  $\nu_{\text{max}}$ : 1634.59 (C=N). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>/TMS):  $\delta = 1.58, 1.59$  (d, 3H; CH CH<sub>3</sub>, C13), 4.53, 4.54, 4.56, 4.57 (c, 1H; CHCH<sub>3</sub>, C12), 6.90-7.79 (m, 9H; H-Ar, C3, C6, C7, C8, C9, C15, C16, C18, C19), 8.49 (s, 1H; HC=N, C10). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>/TMS):  $\delta = 24.96$  (CHCH<sub>3</sub>, C13), 68.62 (CHCH<sub>3</sub>, C12), 122.75, 124.54, 124.58, 126.09, 127.89, 128.05, 128.60, 132.58, 139.29, 140.64, 142.80, 143.34 (C-Ar, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, C14, C15-C19, C16-C18, C17), 153.74 (HC=N, C10). I.E. (*m/z*) 299 M<sup>+</sup>, (M<sup>+</sup> - 15) C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>CINS<sup>+</sup>, (M<sup>+</sup> - 164) C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>Cl<sup>+</sup>.



#### 4.4 Síntesis de (S)-(+)-[1-(4-bromofenil)-N-(1-benzo[*b*]tiofeno-2-il)metilideno]etilamina



**Figura. 36.** (S)-(+)-[1-(4-bromofenil)-N-(1-benzo[*b*]tiofeno-2-il)metilideno]etilamina.

La síntesis del compuesto [4] (figura 36. estructura del compuesto [4], figura 36) se llevó a cabo haciendo reaccionar benzo[*b*]tiofeno-2-carboxaldehído (109.2 mg, 0.67 mmoles) y la (S)-(-)-1-(4-bromofenil)etilamina (134.7 mg, 0.67 mmoles), obteniéndose un polvo amarillo claro. Rendimiento: 93%. Con punto de fusión 142-144°C;  $[\alpha]_D^{20} = +141.9^\circ$  (c = 1, CHCl<sub>3</sub>).

FT-IR  $\nu_{\max}$ : 1623 (C=N). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>/TMS):  $\delta = 1.56, 1.57$  (d, 3H; CHCH<sub>3</sub>; C13), 4.51, 4.52, 4.54, 4.55 (c, 1H; CHCH<sub>3</sub>, C12), 7.29-7.83 (m, 9H; H-Ar, C3, C6, C7, C8 C9, C15, C16, C18, C19), 8.51 (s, 1H; HC=N, C10). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>/TMS):  $\delta = 24.94$  (CHCH<sub>3</sub>, C13) 68.67 (CHCH<sub>3</sub>, C12), 120.72, 122.76, 124.56, 124.59, 126.10, 127.90, 128.46, 131.57, 139.32, 140.67, 142.82, 143.91 (C-Ar, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, C14, C15-C19, C16-C18 y C17), 153.77 (HC=N, C10). I.E (m/z): 345 M<sup>+</sup>, (M<sup>+</sup> -198) C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>S<sup>+</sup>, (M<sup>+</sup>-162) C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>Br<sup>+</sup>, (M<sup>+</sup>-15) C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>BrNS<sup>+</sup>.





## CONCLUSIONES

Del trabajo presentado se pueden extraer las siguientes conclusiones generales:

- Se sintetizaron nuevas iminas quirales a partir del benzo[*b*]tiofeno-2-carboxaldehído y aminas primarias: **[A]** (*R*)-(+)-1-(4-metoxifenil)etilamina, **[B]** (*R*)-(+)-1-(4-fluorofenil)etilamina, **[C]** (*S*)-(-)-1-(4-clorofenil)etilamina, **[D]** (*S*)-(-)-1-(4-bromofenil)etilamina

Obteniéndose las siguientes iminas:

[1] (*R*)-(-)-[1-(4-Metoxifenil)-*N*-(1-benzo[*b*]tiofeno-2-il)metilideno]etilamina

[2] (*R*)-(-)-[1-(4-Fluorofenil)-*N*-(1-benzo[*b*]tiofeno-2-il)metilideno]etilamina

[3] (*S*)-(+)-[1-(4-Clorofenil)-*N*-(1-benzo[*b*]tiofeno-2-il)metilideno]etilamina

[4] (*S*)-(+)-[1-(4-Bromofenil)-*N*-(1-benzo[*b*]tiofeno-2-il)metilideno]etilamina

- Se caracterizaron mediante estudios espectroscópicos de FT-IR, RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , espectrometría de masas y  $[\alpha]_D$ .

- Se lograron obtener monocristales apropiados para difracción de rayos X, con lo que se confirmó la estructura de las nuevas iminas.

- Con el uso de los principios de la Química Verde se logró sintetizar cuatro iminas quirales azufradas, evitando la generación de desechos y el uso de disolventes.



## BIBLIOGRAFÍAS.

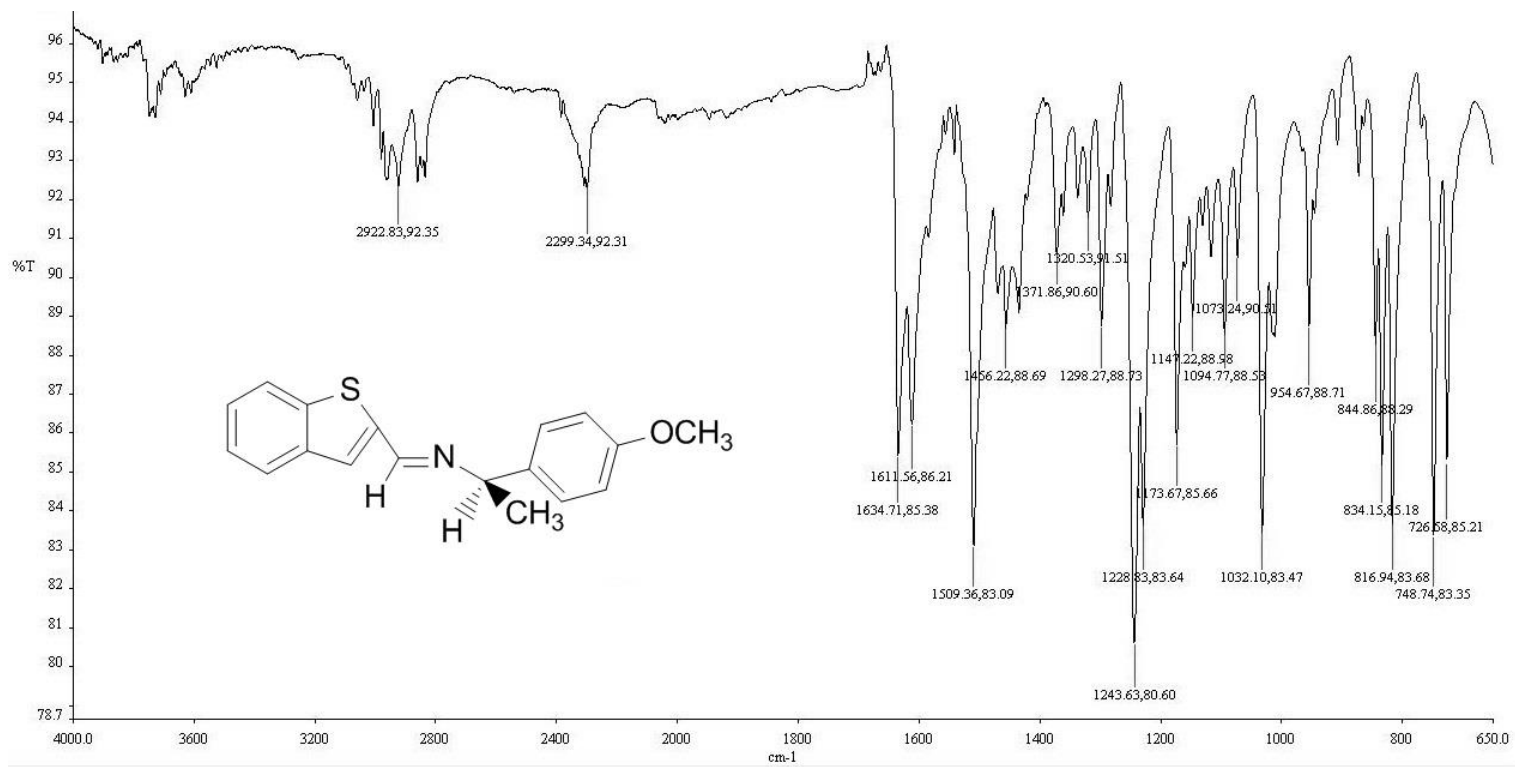
1. Wade, L.G. Jr., Química Orgánica, 2ª. Edición, México, Ed. Prentice Hall Hispanoamericana, S.A. de C.V., **1993**.
2. Lawyer, R. W. The Chemistry of imines. *Chem. Rev.*, 63, 5, **1963**, pp. 497-510.
3. Cornellana, M. J. La Menopausia a principios del siglo XXI. Editorial Glosa, S.L., **2009**, P. 112.
4. Asimov, I., Breve historia de la química, Madrid, Alianza, **1980**.
5. Manahan, S. Introducción a la química ambiental. Reverte. Pág. 344. **2006**.
6. van Noorden, R. *Chemistry World* 5, 8, **2008**.
7. Graedel, T. Green chemistry in an industrial ecology context. *Green Chem.*, 1(5): G126-G128 **1999**.
8. Clark, J. Chemistry Goes Green. *nChem.* 1, 12 – 13, **2009**.
9. Anastas, P. T.; Warner, J. C. Green Chemistry: Theory and Practice, Oxford University Press: New York, **1998**, p.30. By permission of Oxford University Press.
10. Yarto, M. Gavila, A y Martínez M. La Química Verde en México. INEECC, 3, pag. 438. Ed. Montenegro **2007**.
11. Team Science. CERS. "Solvent-Free methods of chemical synthesis lead to cancer therapies.", 12-15 **2015**.
12. Himaja, M. Poppy, D. Asif K. Green Technique-Solvent Free Synthesis and Its Advantages. *IJRAP*, 2 (4) 1079-1086, **2011**.
13. Mancuso, R., Gabriele, B., Short Note Benzo[b]thiophene-2-carbaldehyde, *Molbank* (M823), ISSN 1422-8599 **2014**.
14. Surprenant, S., Chan, W., Berthelette, C. Efficient Synthesis of Substituted Vinyl Ethers Using the Julia Olefination, *Org. Lett.*, Vol. 5, No. 25, 4851-4854 **2003**.
15. Chintareddy, V. Wadhwa, K. Verkade, J. "P(PhCH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N Catalysis of Mukaiyama Aldol Reactions of Aliphatic, Aromatic, and Heterocyclic Aldehydes and Trifluoromethyl Phenyl Ketone", *J. Org. Chem* (74), 8118–8132 **2009**.
16. David, E. Perrin, J. Pellet-Rostaing, S. Fournier dit Chabert, J. Lemaire, M. "Efficient Access to 2-Aryl-3-Substituted Benzo[b]thiophenes", UMR 5181, 43 **2005**.
17. Benzo[b]thiophene- and benzo[b]furancarboxamide derivatives, pharmaceutical compositions and use US 4808599 A, (**1989**).
18. Shirley, D. Bell Jr., G. Nitrogen Mustard Type Derivatives of Thiophene and Benzo[b]thiophene, *J. Med. Chem.* 9 (4), pp 607–609 **1966**
19. Kaur, K. Pratt, R. Mechanism of Reaction of Acyl Phosph(on)ates with the  $\beta$ -Lactamase of *Enterobacter cloacae* P99, *Biochemistry* 40, 4610-4621 **2001**.
20. Koruznjak, J. Grdišća, M. Slade, N. Zamola, B. Pavelić, K. Karminski-Zamola, G. Novel Derivatives of Benzo[b]thieno[2,3-c]quinolones:



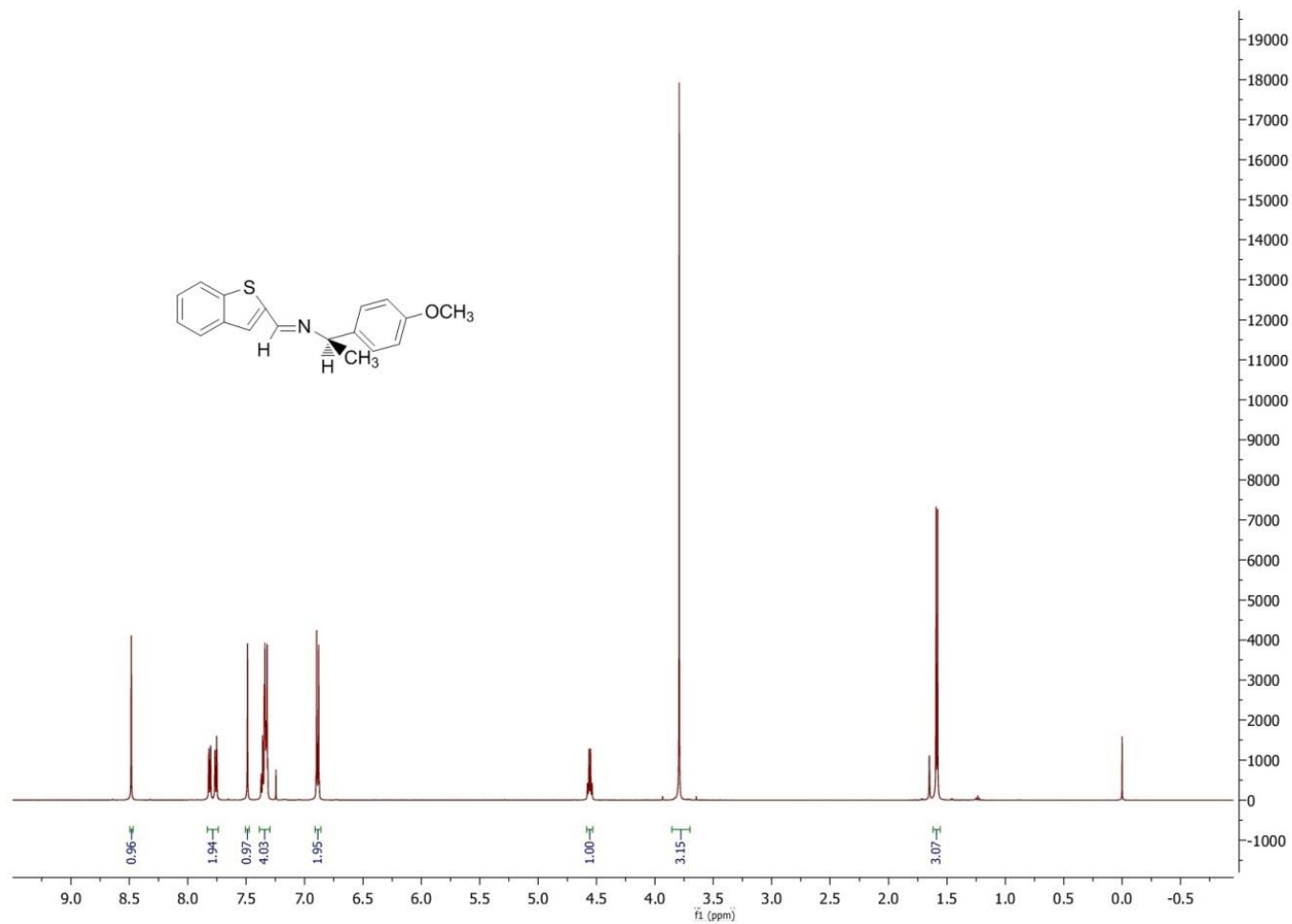
- Synthesis, Photochemical Synthesis, and Antitumor Evaluation, *J. Med. Chem.* (46), 4516-4524 **2003**.
21. Gutsche, C. Fundamentos de química orgánica. 421-426. Reverte, **1979**.
  22. Tidwell, Thomas T. Hugo Schiff, Schiff Bases, and a Century of  $\beta$ -Lactam Synthesis, *Angew. Chem. Int. Ed.* (47), 1016–1020 **2008**.
  23. McMurry. Fundamentals of Organic Chemistry. p. 310. **1995**.
  24. Nugent, T. Chiral Amine Synthesis: Methods, Developments and Applications, **2010**. P. 44.
  25. Enders, D. Eichenauer, H. Asymmetrische Synthesen via metallierte chirale Hydrazone. Enantioselektive Alkylierung von cyclischen Ketonen und Aldehyden, *Chem. Ber.*, 112, 2933 **1979**.
  26. Nugent, T.. Chiral Amine Synthesis: Methods, Developments and Applications, **2010**. p.3.
  27. Sithambaram, S., Kumar, R., Son, Y. and Suib, S. Tandem catalysis: direct catalytic synthesis of imines from alcohols using manganese octahedral molecular sieves, *J. Catal.*, 253(2), pp. 269–277 **2008**.
  28. Jiao, Z., Feng, X., Liu, B., Chen, F., Zhang, G. and Jiang, Y. 'Enantioselective Strecker reactions between aldimines and trimethylsilyl cyanide promoted by chiral N, N' -dioxides, *Eur. J. Org. Chem.*, 2003(19), pp. 3818–3826 **2003**
  29. Cao, Y.Q., Dai, Z., Chen, B.H. and Liu, R. Sodium borohydride reduction of ketones, aldehydes and imines using PEG400 as catalyst without solvent, *J. Chem. Technol. Biotechnol.*, 80(7), pp. 834–836 **2005**.
  30. Moustafa, M.M.A.R. and Pagenkopf, B.L. Ytterbium triflate catalyzed synthesis of alkoxy-substituted donor–acceptor cyclobutanes and their formal [4 + 2] cycloaddition with imines: stereoselective synthesis of piperidine, *Org. Lett.*, 12(21), pp. 4732–4735 **2010**.
  31. Gopalakrishnan, M. Sureshkumar, P. Kanagarajan, V. and Thanusu, J. New environmentally-friendly solvent-free synthesis of imines using calcium oxide under microwave irradiation, *Res. Chem. Intermediat.*, 33(6), pp. 541–548 **2007**.
  32. Hania, M. Synthesis of some imines and investigation of their biological activity, *E. J. Chem.*, 6 (3), pp. 629–632 **2009**.
  33. Law, M.C. Cheung, T.W. Wong, T-W. Chan, T.H. Synthetic and mechanistic studies of indium-mediated allylation of imines in ionic liquids *J. Org. Chem.*, 72 (3), pp. 923–929 **2007**.
  34. Ali, E. Naimi-Jamal, M. Dekamin, M. G. Highly efficient and rapid synthesis of imines in the presence of nano-ordered MCM-41- SO<sub>3</sub>H heterogeneous catalyst, *Scientia Iranica*, 20 (3), pp. 592–597 **2013**.
  35. Juaristi, E. Introducción a la estereoquímica y al análisis conformacional. El Colegio Nacional. P.3. **2010**.



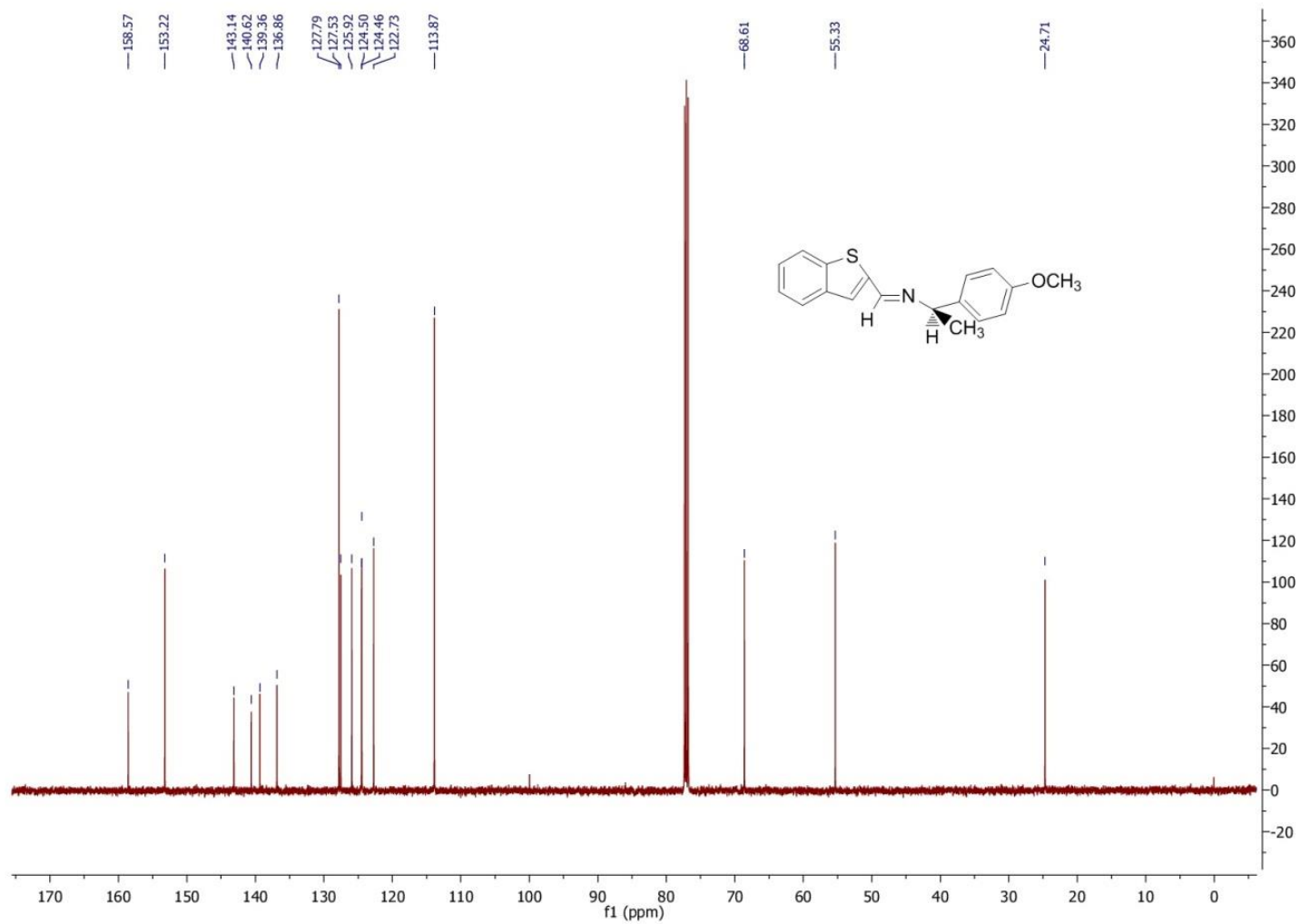
36. Thornton, R., Boyd, N. Química Orgánica. Quinta Edición. Editorial PrenticeHall. **1998.**



**Figura. 37.** Espectro 1.1 FT-IR de (R)-(-)-N-[(1-Benzo[b]tiofeno-2-il)metilideno]-1-(4-metoxifenil)etilamina.



**Figura. 38.** Espectro 1.2 RMN <sup>1</sup>H de *(R)*-(-)-*N*-[(1-Benzo[*b*]tiofeno-2-il)metilideno]-1-(4-metoxifenil)etilamina.



**Figura. 39.** Espectro 1.3 RMN  $^{13}\text{C}$  de *(R)*-(-)-*N*-[(1-Benzo[*b*]tiofeno-2-il)metilideno]-1-(4-metoxifenil)etilamina.

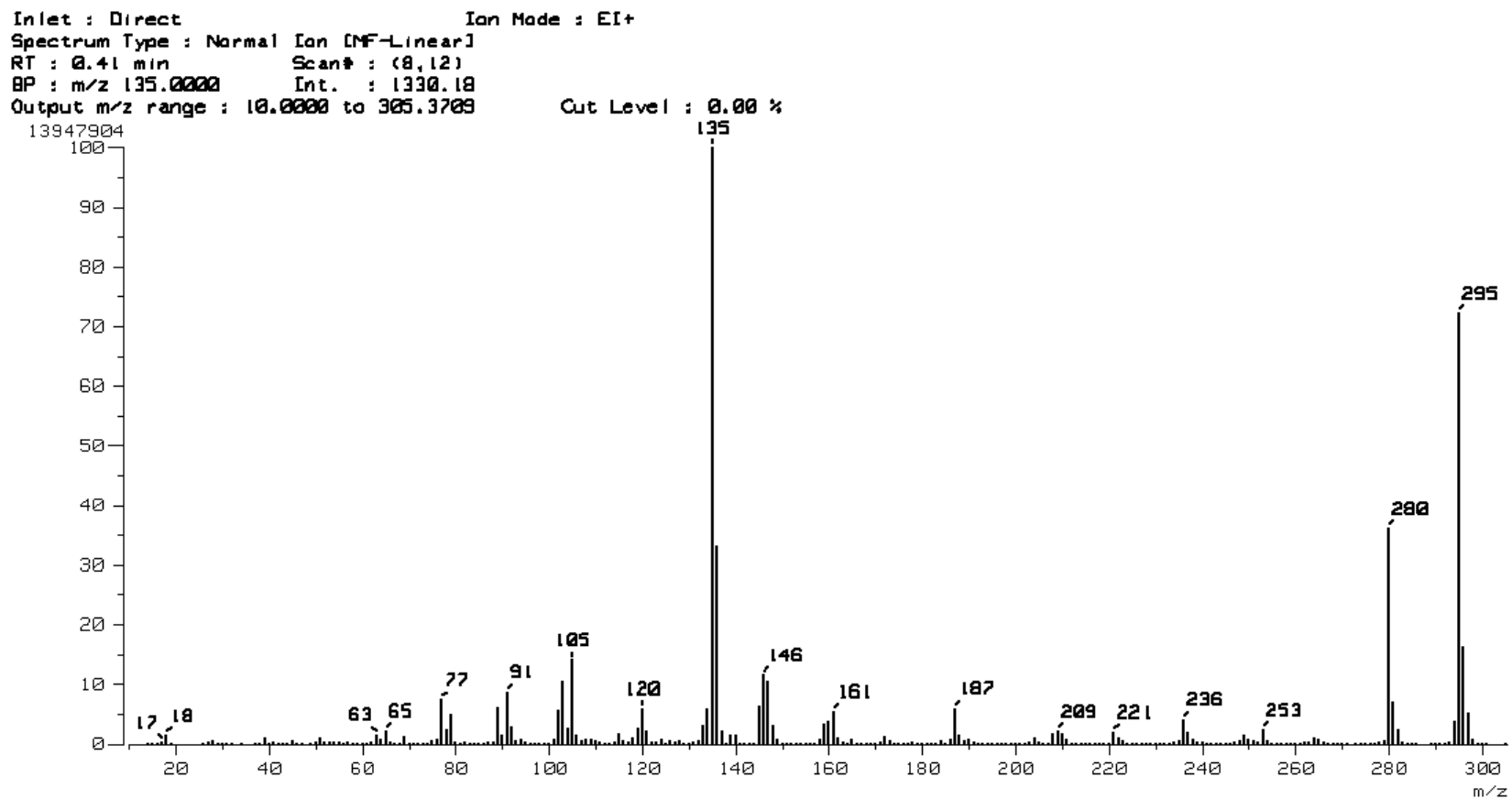
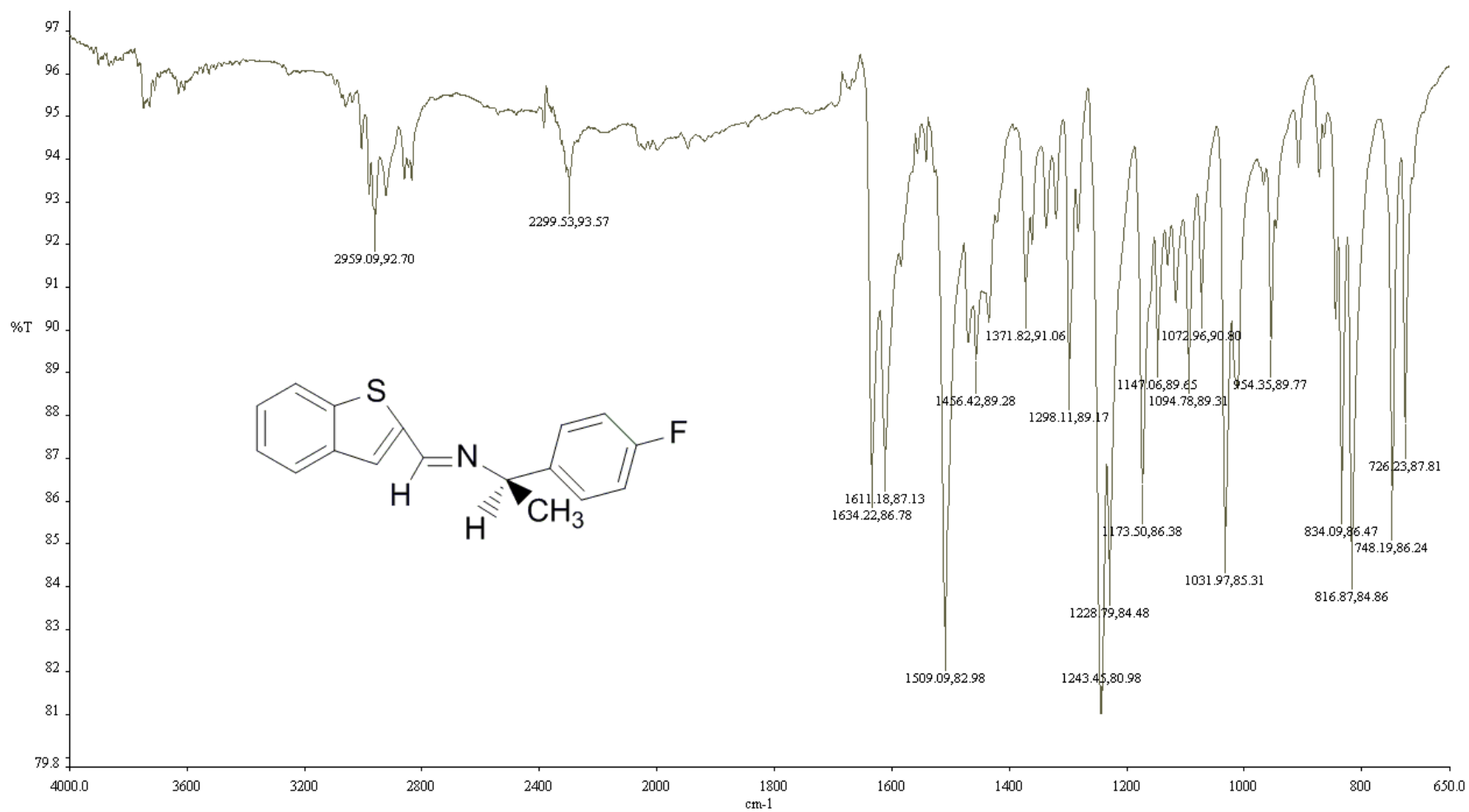
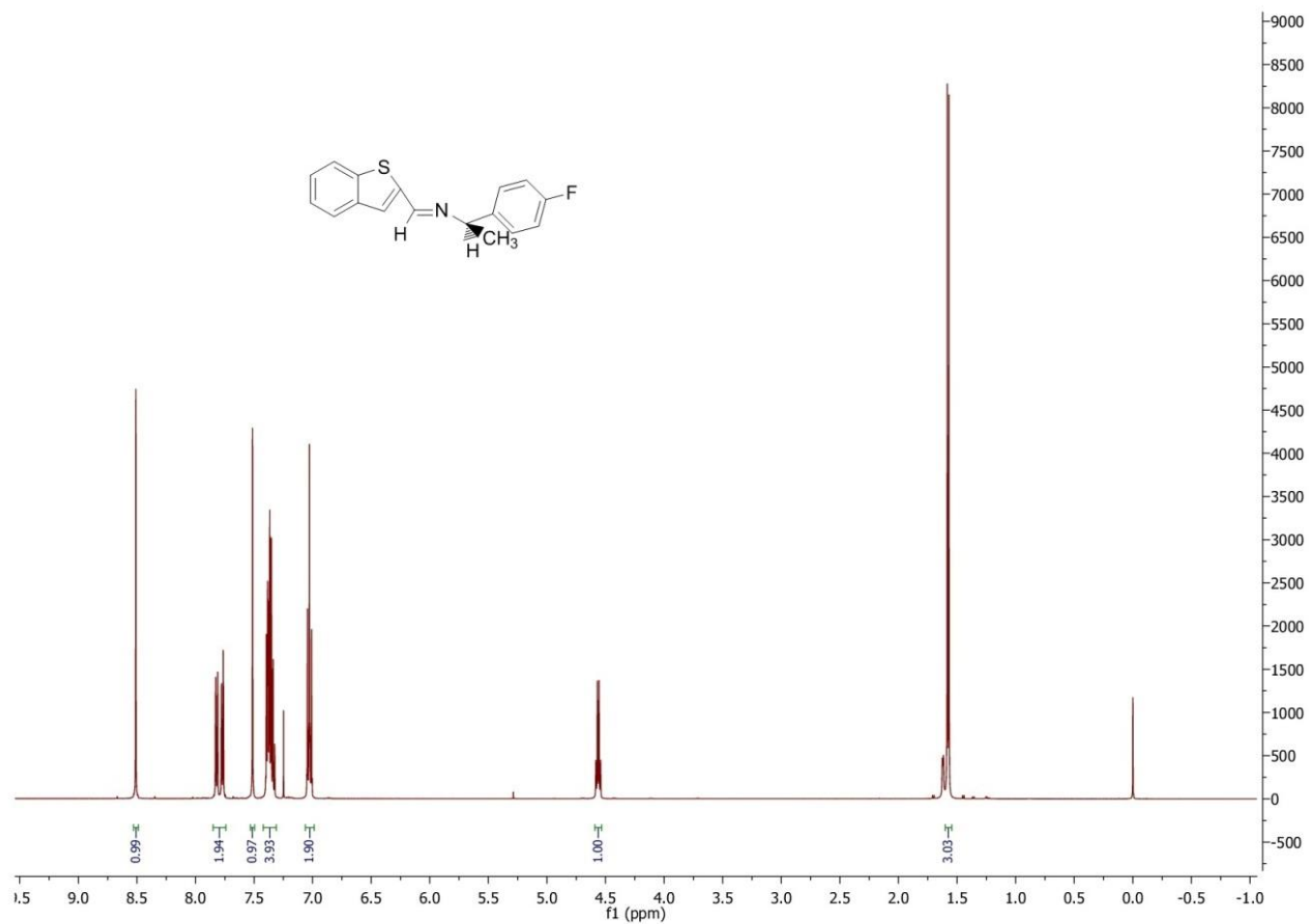


Figura. 40. Espectro 1.4 Masas de (R)-(-)-N-[(1-Benzo[b]tiofeno-2-il)metilideno]-1-(4-metoxifenil)etilamina.

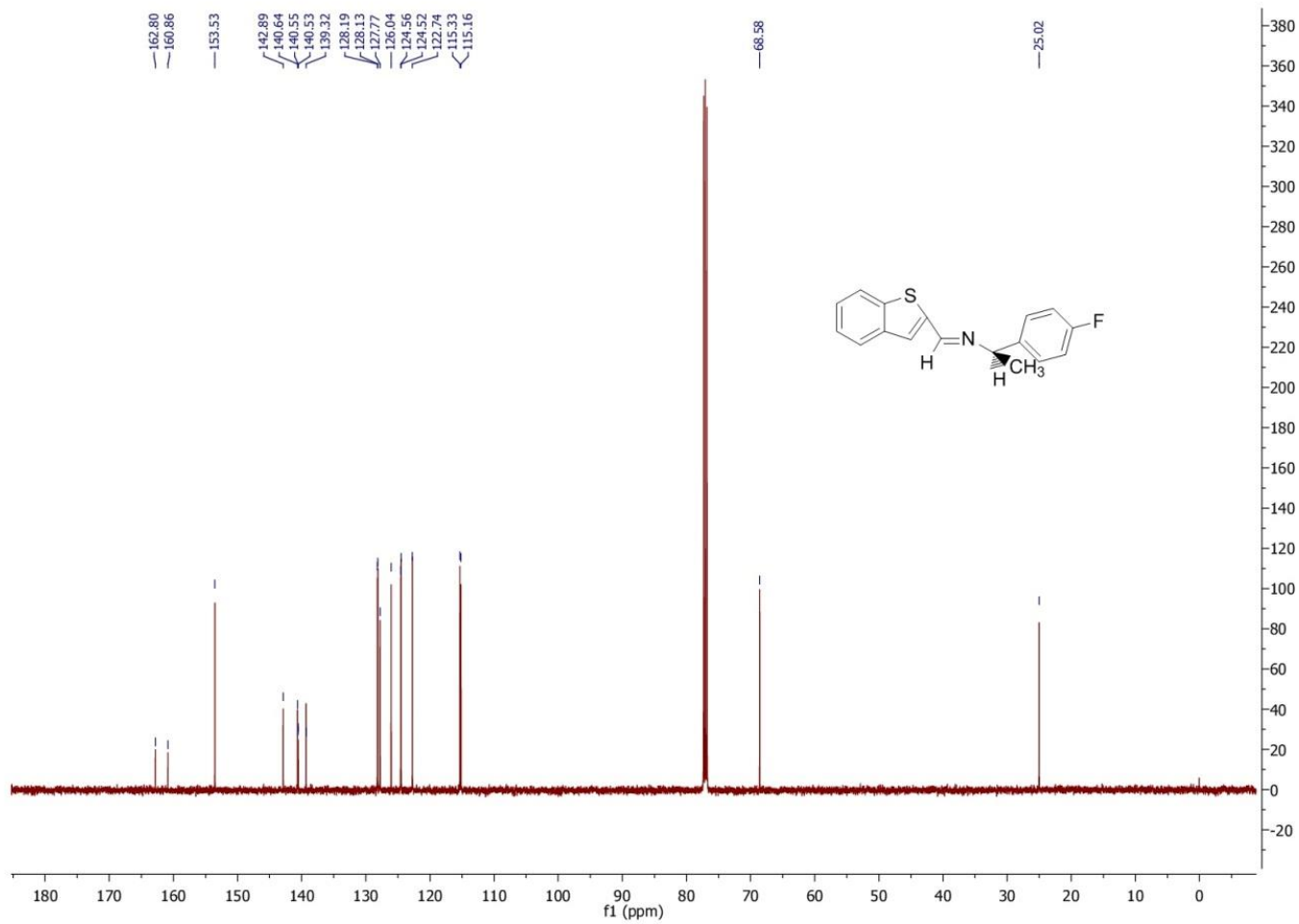




**Figura. 41.** Espectro 2.1 FT-IR de (R)-(-)-N-[(1-Benzo[b]tiofeno-2-il)metilideno]-1-(4-fluorofenil)etilamina.



**Figura. 42.** Espectro 2.2 RMN <sup>1</sup>H de *(R)*-(-)-*N*-[(1-Benzo[*b*]tiofeno-2-il)metilideno]-1-(4-fluorofenil)etilamina.



**Figura. 43.** Espectro 2.3 RMN  $^{13}\text{C}$  de *(R)*-(-)-*N*-[(1-Benzo[*b*]tiofeno-2-il)metilideno]-1-(4-fluorofenil)etilamina.

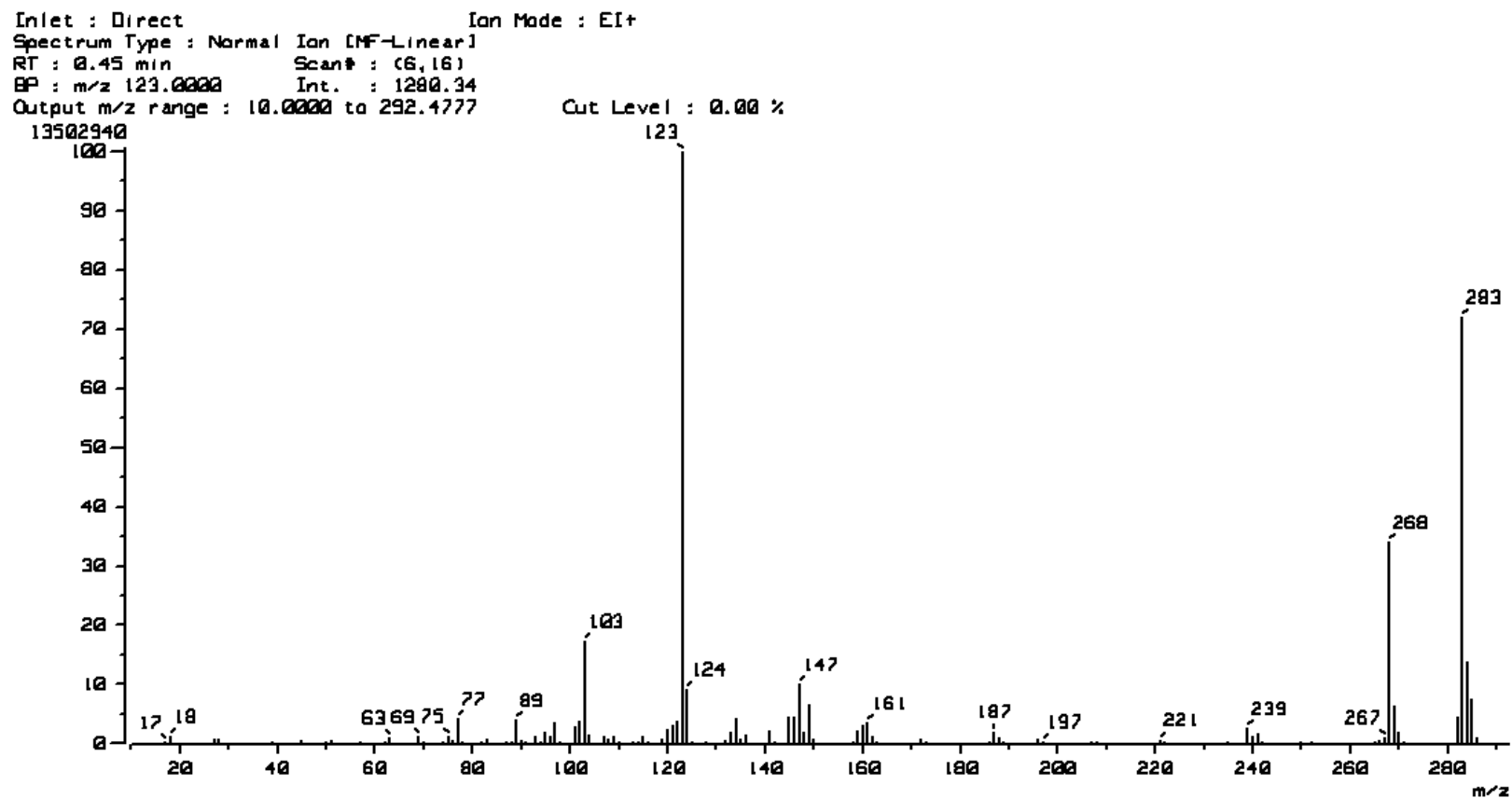
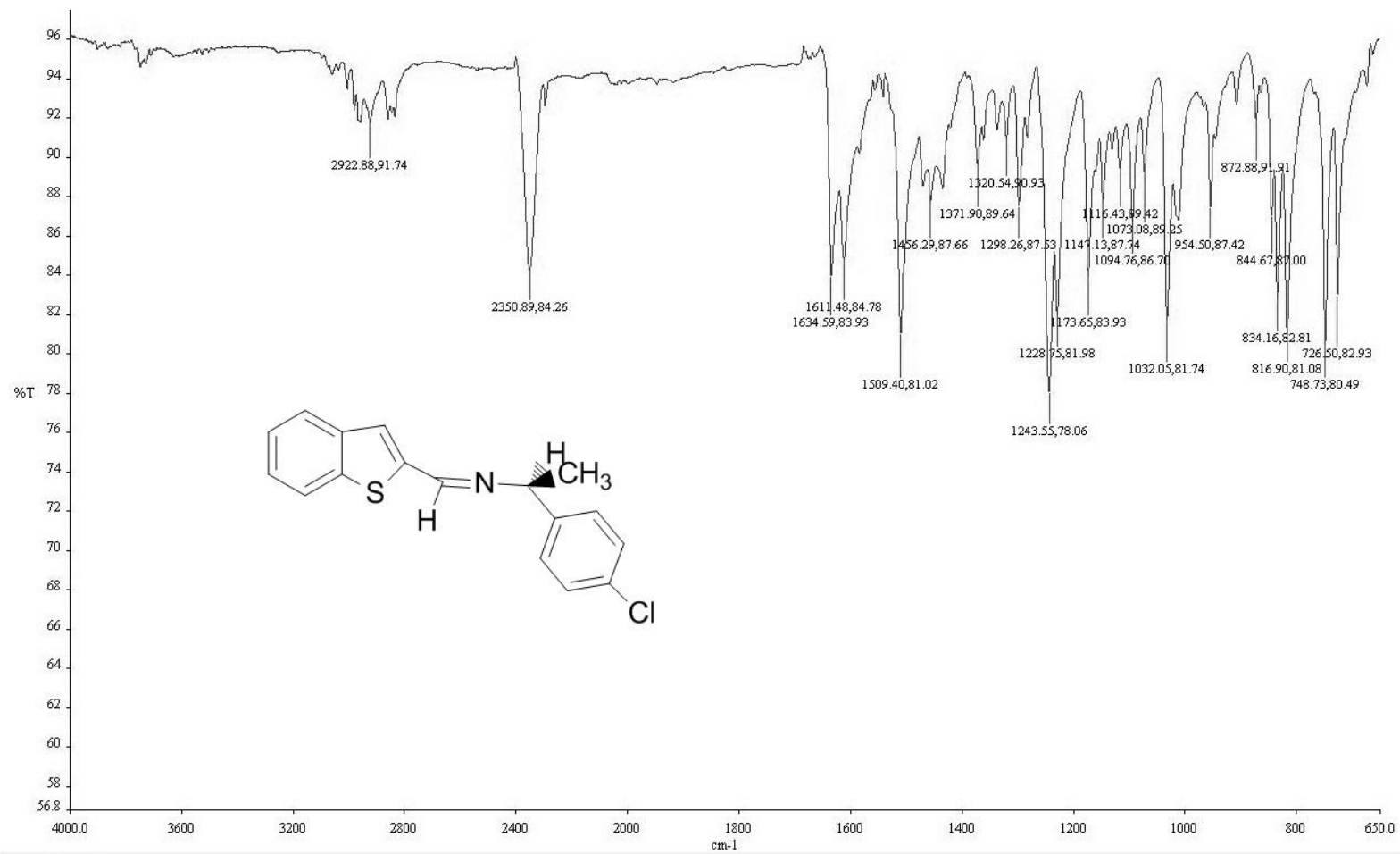
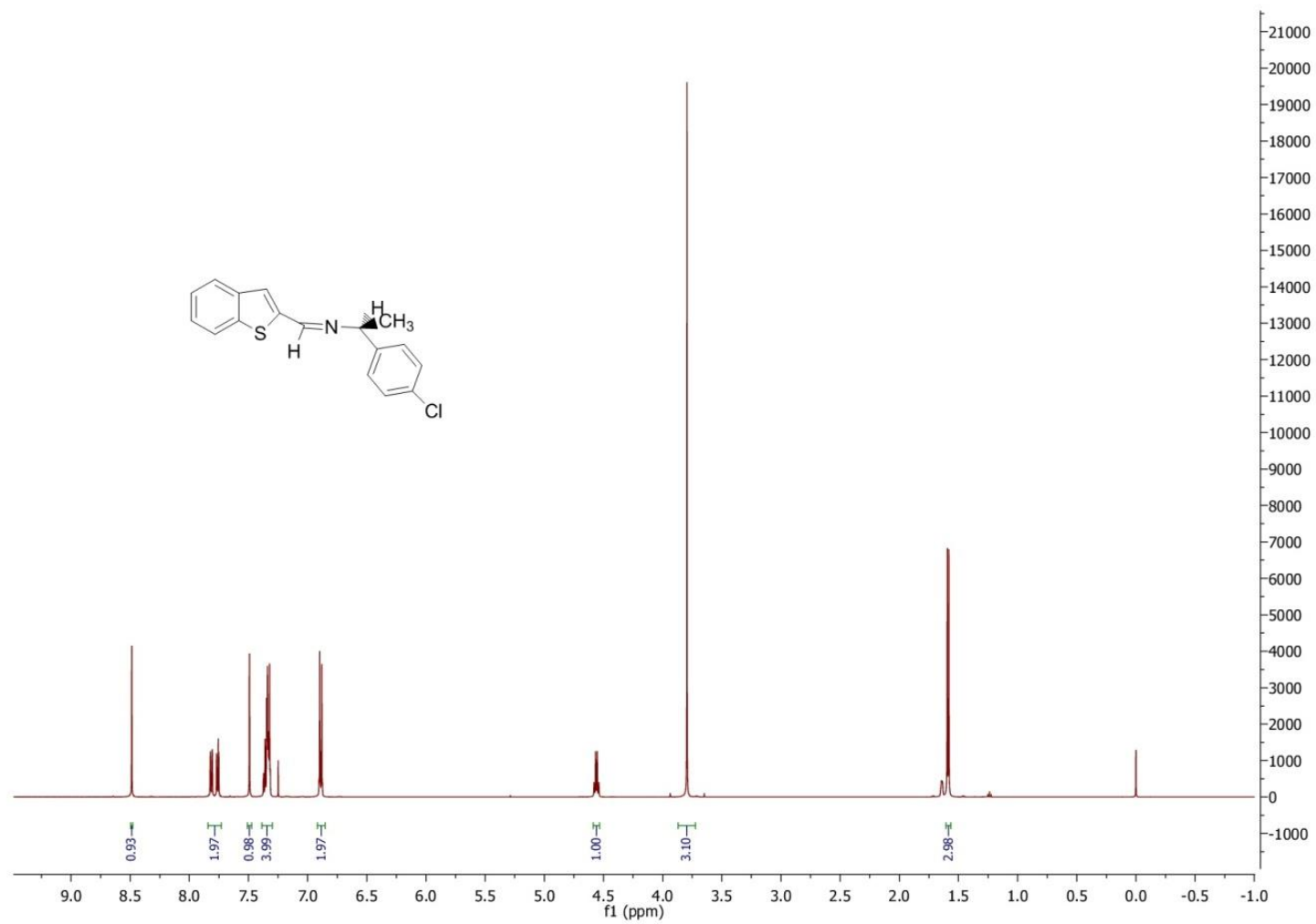


Figura. 44. Espectro 2.4 Masas de (R)-(-)-N-[(1-Benzo[b]tiofeno-2-il)metilideno]-1-(4-fluorofenil)etilamina.



**Figura. 45.** Espectro 3.1 FT-IR de (S)-(+)-N-[(1-Benzo[b]tiofeno-2-il)metilideno]-1-(4-clorofenil)etilamina.



**Figura. 46.** Espectro 3.2 RMN <sup>1</sup>H de (S)-(+)-N-[(1-Benzo[b]tiofeno-2-il)metilideno]-1-(4-clorofenil)etilamina.



Inlet : Direct Ion Mode : EI+  
Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]  
RT : 0.29 min Scan# : (1,14)  
BP : m/z 18.0077 Int. : 149.20  
Output m/z range : 10.0000 to 400.3116 Cut Level : 0.00 %

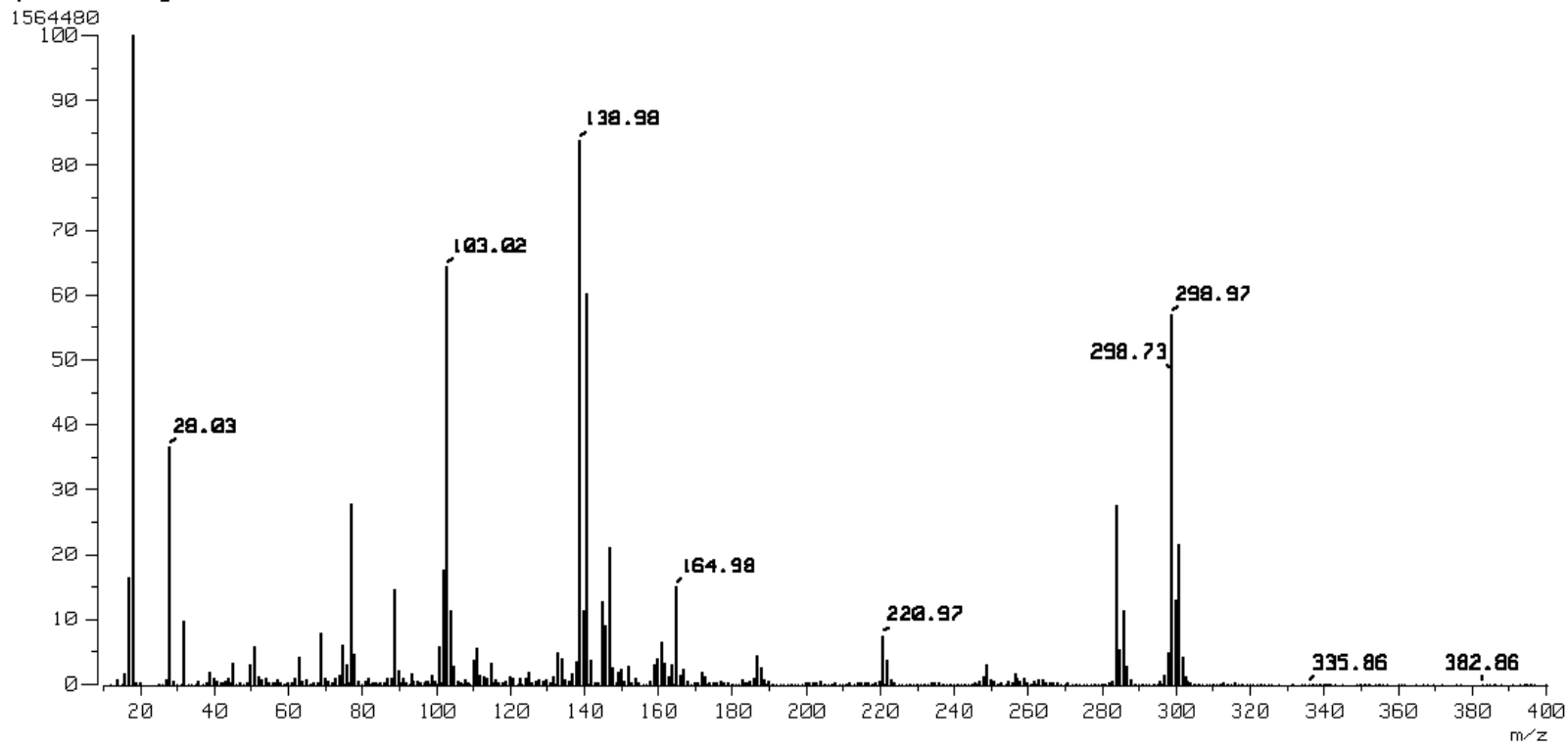


Figura. 47. Espectro 3.3 RMN  $^{13}\text{C}$  de (S)-(+)-N-[(1-Benzo[b]tiofeno-2-il)metilideno]-1-(4-clorofenil)etilamina.



Inlet : Direct Ion Mode : EI+  
Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]  
RT : 0.29 min Scan# : (1,14)  
BP : m/z 18.0077 Int. : 149.20  
Output m/z range : 10.0000 to 400.3116 Cut Level : 0.00 %

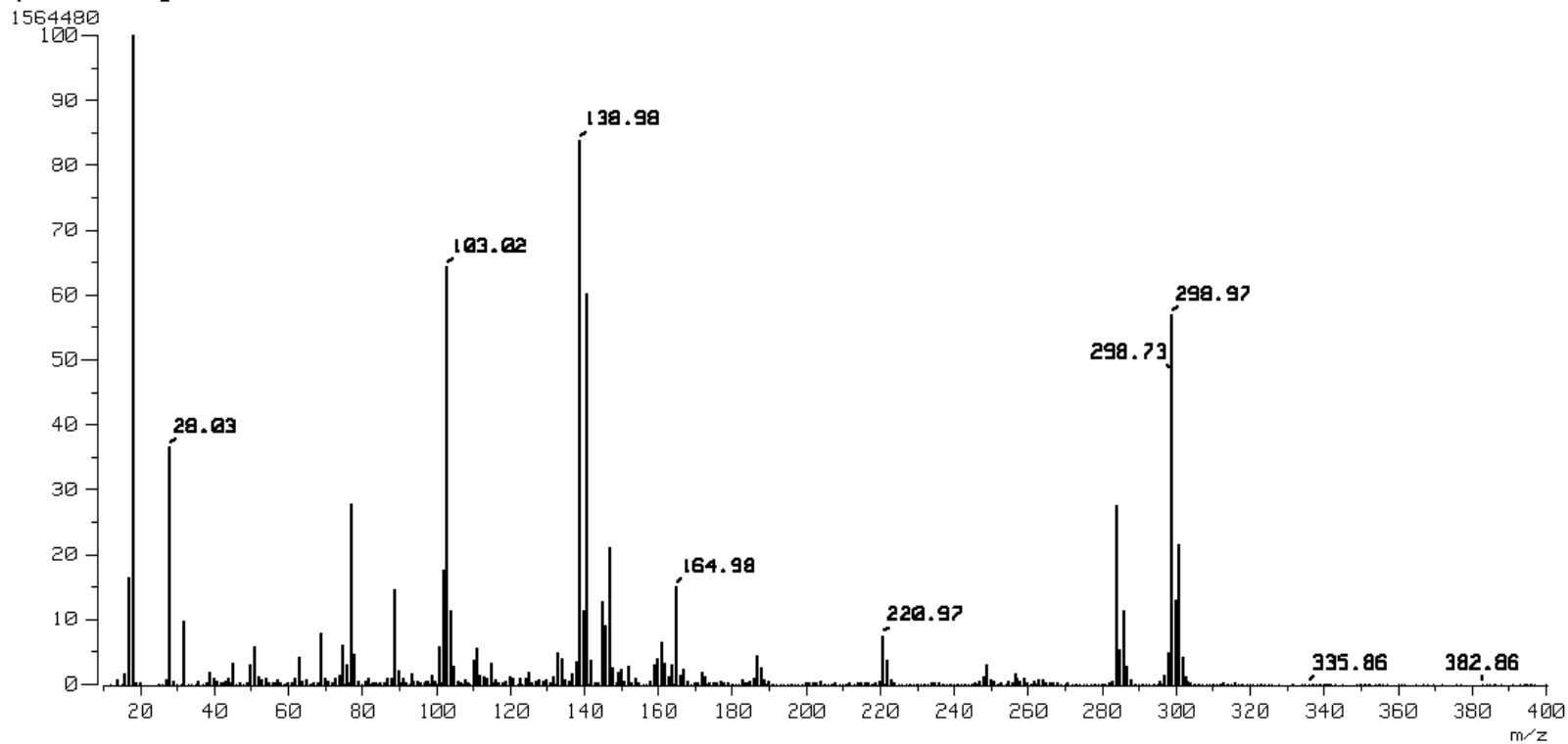
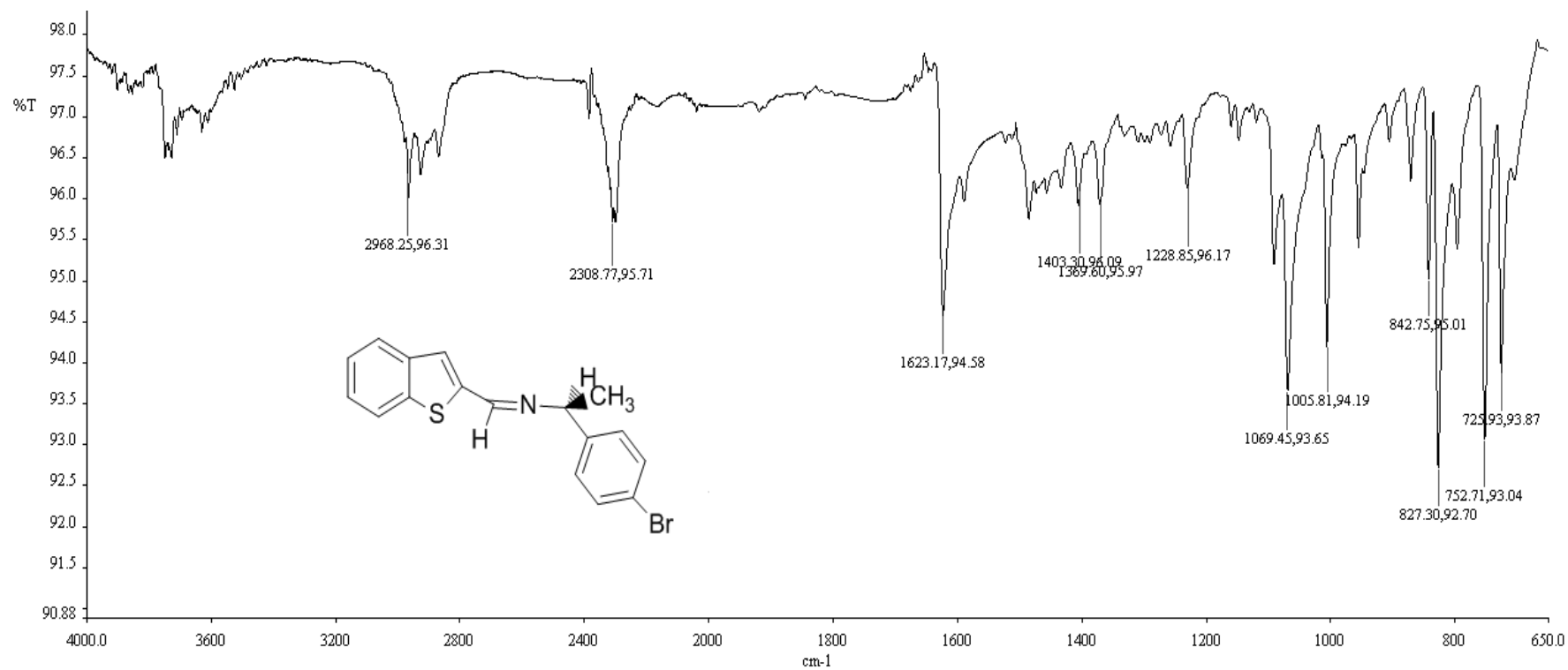
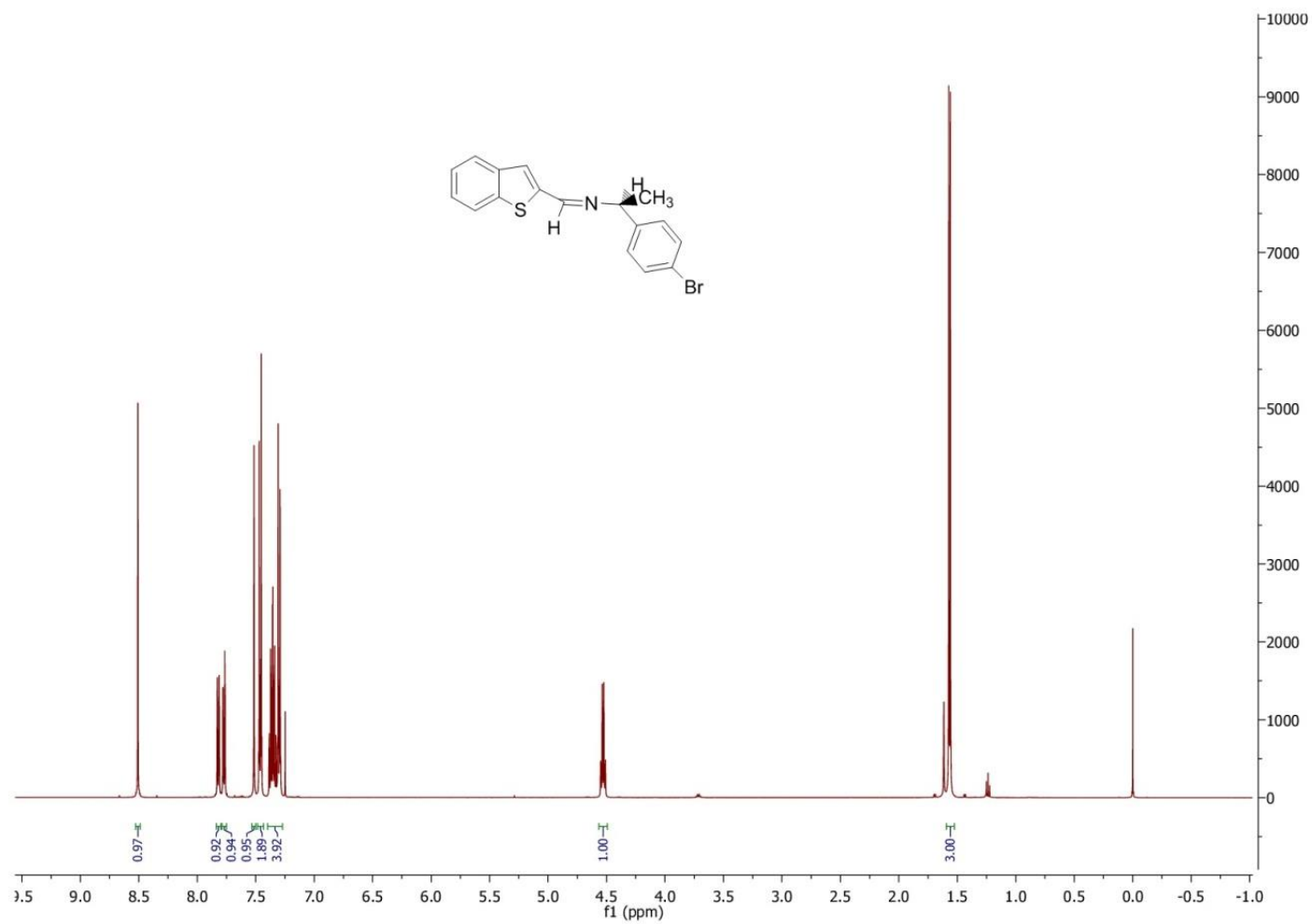


Figura. 48. Espectro 3.4 de masas (S)-(+)-N-[(1-Benzo[b]tiofeno-2-il)metilideno]-1-(4-clorofenil)etilamina.

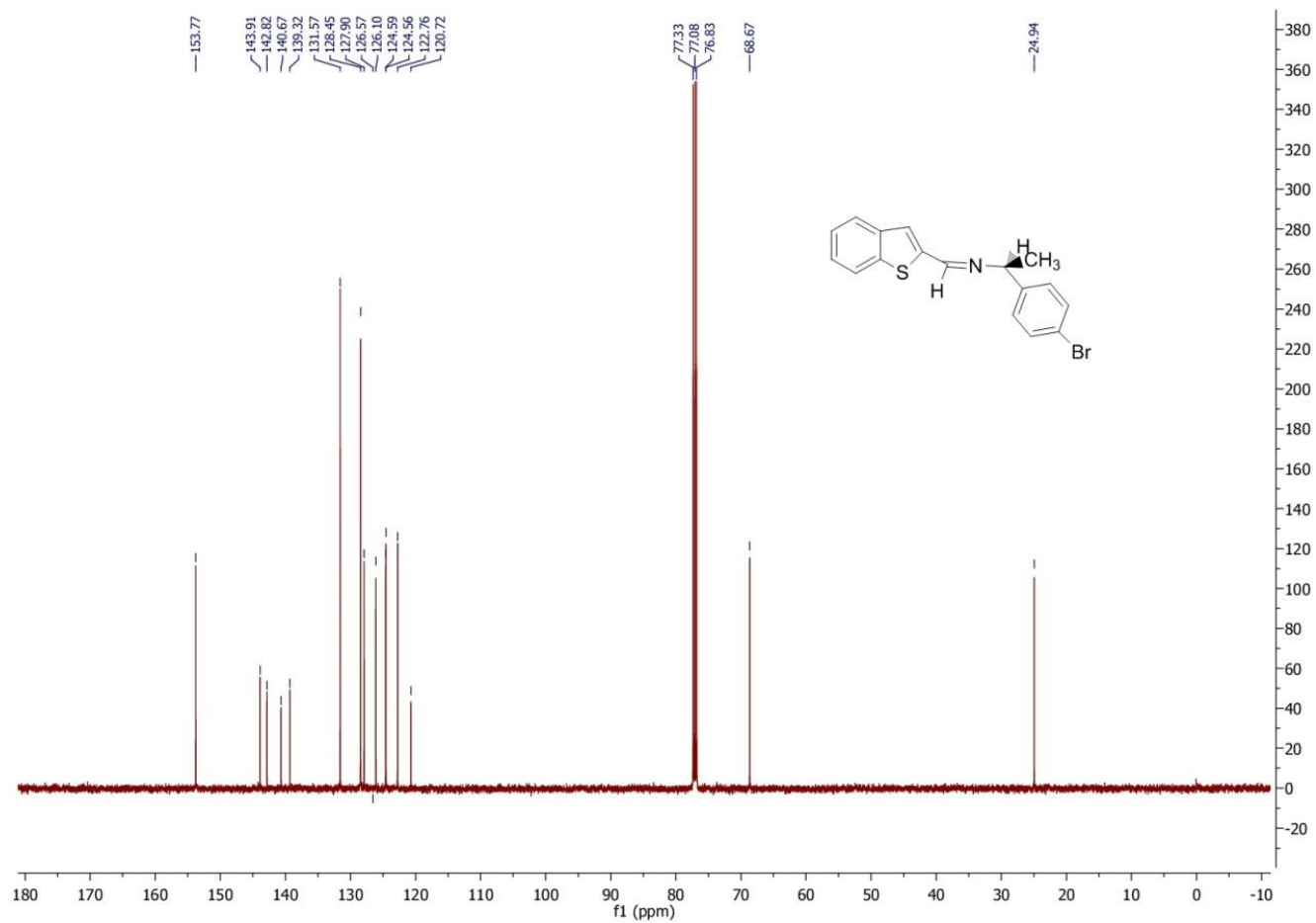




**Figura. 49.** Espectro 4.1 FT-IR de (S)-(+)-N-[(1-Benzo[b]tiofeno-2-il)metilideno]-1-(4-bromofenil)etilamina.



**Figura. 50.** Espectro 4.2 RMN <sup>1</sup>H de (S)-(+)-N-[(1-Benzo[b]tiofeno-2-il)metilideno]-1-(4-bromofenil)etilamina.



**Figura. 51.** Espectro 4.3 RMN  $^{13}\text{C}$  de (S)-(+)-N-[(1-Benzo[b]tiofeno-2-il)metilideno]-1-(4-bromofenil)etilamina.



Inlet : Direct Ion Made : EI+  
Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]  
RT : 0.45 min Scan# : (10,13)  
BP : m/z 103.0000 Int. : 56.50  
Output m/z range : 10.0000 to 361.6320 Cut Level : 0.00 %

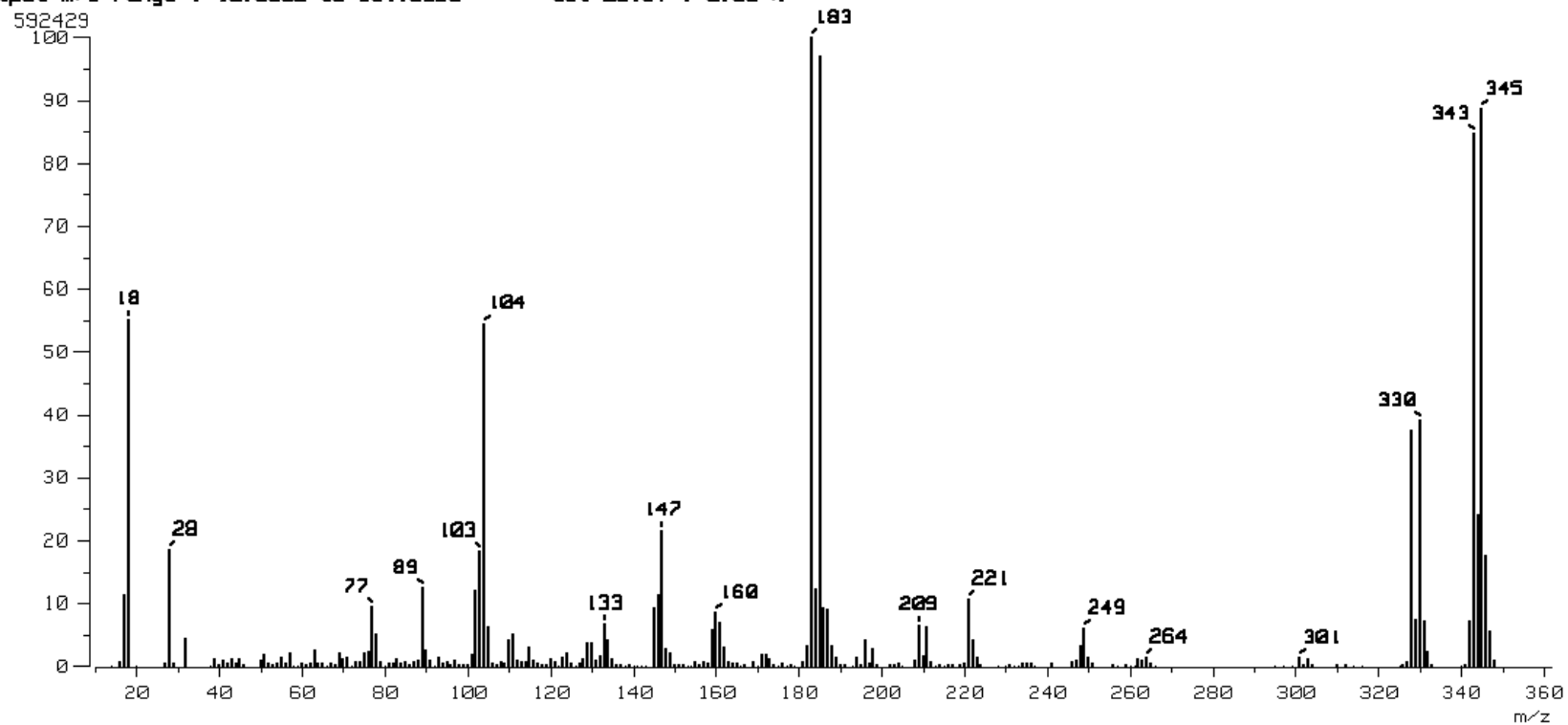


Figura. 52. Espectro 4.4 Masas de (S)-(+)-N-[(1-Benzo[b]tiofeno-2-il)metilideno]-1-(4-bromofenil)etilamina.