

# UNIVERSIDAD DE SONORA

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS QUÍMICO BIOLÓGICAS

SÍNTESIS ASISTIDA POR MICROONDAS DE LIGANTES  
DONADORES DE NITRÓGENO TIPO BASE DE SCHIFF

TESIS PROFESIONAL PRÁCTICA

Que para obtener el título de  
QUÍMICO BIOLÓGO CLÍNICO

Presenta:

Karla Alejandra López Gastélum

# Universidad de Sonora

Repositorio Institucional UNISON



**"El saber de mis hijos  
hará mi grandeza"**



Excepto si se señala otra cosa, la licencia del ítem se describe como openAccess

## VOTOS APROBATORIOS

Los miembros del jurado calificador del examen profesional de KARLA ALEJANDRA LÓPEZ GASTÉLUM hemos revisado detenidamente su trabajo escrito titulado SÍNTESIS ASISTIDA POR MICROONDAS DE LIGANTES DONADORES DE NITRÓGENO TIPO BASE DE SCHIFF y encontramos que cumple con los requisitos para la presentación de su examen profesional. Por tal motivo recomendamos se acepte dicho trabajo como requisito parcial para la obtención de título de QUÍMICO BIOLÓGO CLINICO.

Atentamente



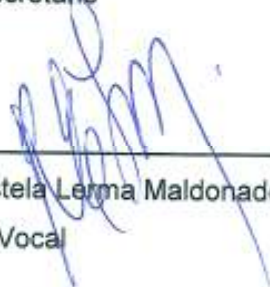
---

Dr. Fernando Rocha Alonzo  
Presidente



---

Dra. Rocío Sugich Miranda  
Secretario



---

M. en C. Rosa Estela Lerma Maldonado  
Vocal



---

Dra. María Alba Guadalupe Corella Madueño  
Suplente

Este trabajo se realizó en laboratorios del Departamento de Investigación en Polímeros y Materiales y del Departamento de Ciencias Químico Biológicas de la Universidad de Sonora bajo la dirección del Dr. Fernando Rocha Alonzo y con el apoyo económico del Programa de Mejoramiento al Profesorado (PROMEP) a través del proyecto: Desarrollo de Catalizadores para Síntesis Enantioselectiva”.

Dedico este trabajo a mi hermosa familia, pero principalmente a mi padre José Noé por alentarme día a día a salir adelante y a mí hermoso ángel que me cuida desde el cielo a ti mamita.

## AGRADECIMIENTOS

Primeramente quiero agradecer este extraordinario trabajo a mi estupendo asesor de tesis al Dr. Fernando Rocha Alonzo por su gran apoyo tanto en el ámbito académico como personal, muchas gracias por sus enseñanzas, correcciones, su paciencia y sobre todo por la hermosa amistad que formamos durante todo este tiempo trabajando juntos y lo que nos falta.

A mis hermosos padres que sin ustedes no hubiera podido llegar a cumplir este logro más en mi vida, gracias papi por ser un gran ejemplo de fortaleza y amor a tus hijos y especialmente a su nena consentida que sin usted nada hubiera sido posible, y a ti mami por ser la razón de todo mi esfuerzo y porque cada uno de mis logros son en tu memoria.

A mis hermanas Martha, Nancy, Noelia y Lupita que siempre de alguna u otra forma me estuvieron apoyando, pero especialmente a mi hermana Martha y familia que me abrieron las puertas de su casa para tener una estancia agradable y feliz durante mis estudios, de nuevo muchas gracias por haberme apoyado tanto. A mi hermanito José Noé por siempre apoyarme en todo y ayudarme con los gastos de la universidad, muchas gracias por ser tan lindo conmigo te adoro ya lo sabes, aunque seas el nene consentido de mi papi.

A toda mi familia en general muchas gracias por el amor y apoyo que me han brindado siempre, saben que los adoro y son la razón principal para salir adelante, porque a pesar de todas las adversidades seguimos al pie del cañón.

A mi amigos de la carrera los cuales hicieron y seguirán haciendo mi estancia en Hermosillo la mejor de todas, gracias Reyna, René, Enrique, Marlene, Alejandra, Chimeu, Pato, Carol, Lucia, Atza, Cristina y a Jonathan, mil gracias a todos por su hermosa amistad.

A mis sinodales, la M en C. Rosy Lerma, la Dra. Rocío Sugich y la Dra. Lupita Corella, muchas gracias por ayudarme con sus conocimientos, consejos y correcciones no solo durante este trabajo sino en toda la licenciatura.

Por último y no menos importante a Dios por permitirme seguir en esta vida luchando día a día y por poner en mi vida a personas tan maravillosas y extraordinarias, y sobre todo muchas gracias a ti mi ángel del cielo que sé que estarás muy orgullosa de mi , te extraño tanto...

## CONTENIDO

LISTA DE TABLAS	8
LISTA DE FIGURAS	9
RESUMEN	11
INTRODUCCIÓN	12
OBJETIVOS	
General	14
Particulares	14
REVISIÓN DE LA LITERATURA	
Síntesis asistida por microondas	15
Breve Historia del Horno de Microondas	15
Radiación de Microondas	15
Calentamiento Dieléctrico por Microondas	16
Polarización Dipolar	16
Conducción Iónica	17
El Microondas frente al Calentamiento Convencional	17
Establecimiento de las Condiciones de Síntesis en Microondas	18
Bases de Schiff	20
Generalidades	20
Importancia	21
Actividad Antibacteriana	21
Actividad Antifúngica	23
Actividad Antiparasitaria	24
Actividad Antiviral	25
Actividad Anticancerígena	26
Actividad Catalítica	27
Actividad Pesticida	28
Síntesis de Bases de Schiff Mediante el Uso de Microondas	30
Selección de las Condiciones de Reacción para la Síntesis de las Bases de Schiff	32
MÉTODOLOGÍA	
Materiales	35
Reactivos	35
Equipo	35

Métodos	36
Síntesis asistida por microondas de ligantes tipo base de Schiff	36
Disolvente	36
Temperatura	36
Tiempo de reacción	36
Catalizador	36
Caracterización de las bases de Schiff	36
Espectroscopia de infrarrojo	36
Resonancia magnética nuclear	36
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	37
CONCLUSIONES	49
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	50



## LISTA DE TABLAS

<b>Tabla</b>		<b>Página</b>
1	Problemas que pueden ocurrir durante la optimización de una reacción asistida por microondas y soluciones sugeridas	20
2	Comparación entre el método convencional y síntesis por microondas	30
3	Comparación de tiempo y rendimiento de los compuestos de la prueba de reacción de los ligandos 4a-m	32

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura</b>		<b>Página</b>
1	Región de las microondas en el espectro electromagnético	16
2	A. Componentes del campo eléctrico y magnético en las microondas. B. Mecanismos de calentamiento por microondas	17
3	Comparación de calentamiento convencional (a) y calentamiento por microondas (b)	18
4	Diagrama de flujo para empezar con la química de microondas	19
5	Estructura general de las bases de Schiff	20
6	Estructura de la base de Schiff N-(Salicilideno)-2-hidroxianilina, activa contra <i>Mycobacterium tuberculosis</i> H37Rv	22
7	Estructuras de los complejos de cromo(III) de bases de Schiff	22
8	Estructuras propuestas de complejos de metales de Co(II), Ni(II) y Cu(II) con ligantes bases de Schiff, con actividad antifúngica	23
9	Estructura general de complejos de rutenio(II) de ligantes tipo base de Schiff con actividad antifúngica	23
10	Estructura de Ancistrocladine	24
11	Estructura general de la base de Schiff derivada de metronidazol	24
12	Ejemplos de bases de Schiff sintéticas con actividad antiviral	25
13	Estructura general de la base de Schiff derivada de quinazolina	26
14	Estructura del ligante 2-[(2,3-dihidro-1H-inden-4-ilimino) metil] -5-nitrofenol	26
15	Estructura general de la base de Schiff derivada de quinolina-2(1H)-ona	27
16	Estructura del complejo de cobre(II) derivado del ligante tipo base de Schiff	28
17	Estructura general de los complejos de Hierro(II) y Cobalto(II) derivados de bases de Schiff	28
18	Estructura general de una semicarbazona	29
19	Estructura general del tiadiazol	29
20	Síntesis de ligantes tipo base de Schiff (L <sup>1</sup> H y L <sup>2</sup> H)	30
21	Ruta seguida para la síntesis de los ligantes tipo bases de Schiff	31
22	Mecanismo de formación de las bases de Schiff	33
23	Estructura del ligante 2 - [(2,3-dihidro-1H-inden-4-ilimino) metil] -5-nitrofenol	33
24	Reacción general de la síntesis de las bases de Schiff	37

25	Espectro de infrarrojo de <b>(A)</b> mezcla inicial y <b>(B)</b> mezcla final de reacción de <b>L1</b>	38
26	Espectros de infrarrojo de <b>(A)</b> mezcla inicial de reacción; <b>(B)</b> mezcla final de reacción a 100 °C y <b>(C)</b> Mezcla final de reacción a 160 °C de <b>L1</b>	39
27	Espectros de infrarrojo de <b>(A)</b> mezcla inicial de reacción; <b>(B)</b> mezcla final de reacción a 100 °C y <b>(C)</b> Mezcla final de reacción a 160 °C de <b>L1</b>	40
28	Espectros de infrarrojo de <b>(A)</b> mezcla inicial de reacción; <b>(B)</b> mezcla final de reacción a 180 °C de <b>L1</b>	41
29	Espectro de RMN <sup>1</sup> H de: <b>(A)</b> mezcla inicial de reacción y <b>(B)</b> el ligante <b>L1</b>	42
30	Espectro de RMN <sup>13</sup> C de: <b>(A)</b> mezcla inicial de reacción y <b>(B)</b> el ligante <b>L1</b>	43
31	Espectros de infrarrojo de <b>(A)</b> mezcla inicial de reacción; <b>(B)</b> mezcla final de reacción a 180 °C de <b>L2</b>	44
32	Espectro de RMN <sup>1</sup> H de: <b>(A)</b> mezcla inicial de reacción y <b>(B)</b> el ligante <b>L2</b>	45
33	Espectro de RMN <sup>13</sup> C de: <b>(A)</b> mezcla inicial de reacción y <b>(B)</b> el ligante <b>L2</b>	46
34	Ampliación del espectro de RMN de <sup>1</sup> H del ligante <b>L2</b>	47

## RESUMEN

La síntesis asistida por microondas se ha convertido en una herramienta de calentamiento muy útil, que permite disminuir el tiempo de reacción y reducir el uso de disolventes, minimizando así la generación de residuos y haciendo en general a los procesos más verdes. En ese sentido, interesados en la obtención de una clase de compuestos reconocidos por su gran gama de aplicaciones tanto a nivel industrial como de laboratorio, en este trabajo se planteó la síntesis asistida por microondas de las bases de Schiff 2-(1-(bencilimino etil)anilina) y 2-(1-(fenilimino etil)anilina), las cuales poseen de manera distintiva un grupo amino en posición *orto*. Estas bases de Schiff no han sido reportadas previamente en la literatura. Para establecer las condiciones de reacción en microondas se varió la temperatura, el tiempo de reacción, el disolvente y el uso de catalizador. Los mejores resultados se obtuvieron al utilizar tolueno como disolvente, tamiz molecular como catalizador y una temperatura de 180°C por 60 minutos. Se realizó la caracterización de las bases de Schiff por espectroscopia de infrarrojo, donde se observó la desaparición de la señal del grupo carbonilo a 1644 cm<sup>-1</sup> y la aparición de la señal del grupo imina a 1612 cm<sup>-1</sup>, utilizándose además espectroscopia de resonancia magnética nuclear de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C. En RMN <sup>1</sup>H se observó la desaparición de la señal de los hidrógenos del grupo –NH<sub>2</sub> de la amina utilizada y en RMN <sup>13</sup>C se observó la desaparición de la señal del carbono del grupo C=O y la aparición de una nueva señal correspondiente al carbono del grupo C=N. La caracterización realizada permitió comprobar que la síntesis de los ligantes antes mencionados fue alcanzada.

## INTRODUCCIÓN

El ser humano se ha provisto de bienestar y comodidad a través de muchos procesos químicos, sin embargo, la elaboración de muchos de los productos a nivel industrial ha tenido un impacto ambiental no muy deseable, es por esto que en la actualidad se ha buscado la elaboración de los procesos ecológicamente amigables con el medio ambiente, implementando en la medida de lo posible la química verde. La química verde se ha fundamentado en doce principios entre los que se encuentran evitar la producción de residuos, disminuir el consumo energético y minimizar el potencial de accidentes (Surati, 2012).

En concordancia con estos principios, una alternativa en síntesis química que desde hace relativamente pocos años ha tomado gran auge es la síntesis asistida por microondas (SAM). La SAM se ha convertido en una herramienta de calentamiento muy útil, que permite disminuir el tiempo de reacción, lo que la califica como una buena alternativa; además, el uso de microondas ha proporcionado alternativas que evitan el uso de disolventes, minimizando así la generación de residuos y haciendo a los procesos químicamente más verdes.

El calentamiento por microondas se debe principalmente a la polarización dipolar. Cuando las moléculas polares interactúan, con el componente eléctrico de la radiación de microondas tiende a alinearse con respecto a éste; como el campo eléctrico de estas radiaciones son oscilantes, cambia también la orientación de las moléculas, provocando esta reorientación, un calentamiento interno. El calentamiento inducido por microondas es, en muchas ocasiones, selectivo, proporcionando numerosas ventajas adicionales a la rapidez del mismo, como la reducción de las reacciones laterales, el aumento en el rendimiento, mayor reproducibilidad, mejor control de temperatura y presión, e incluso la posibilidad de realizar reacciones que por calentamiento convencional han resultado imposibles de realizar, entre otras (Liu y Zhang, 2000). Como ejemplo de lo anterior, se puede mencionar la síntesis de pirroles por medio de la reacción de Paal-Knorr, la cual de manera convencional toma un tiempo de 60 minutos y se obtiene un rendimiento del 25%, mientras que por microondas, esta misma síntesis se ha logrado llevar a cabo en un tiempo de un minuto y con un rendimiento del 77% (Juaristi, 2009).

De manera particular, en este trabajo el interés se centra en la obtención de una clase de compuestos, las bases de Schiff o iminas. Las bases de Schiff son el resultado de la condensación de aminas primarias con aldehídos y/o cetonas, que dan productos del tipo  $RR'C=N-R''$ . La importancia de la síntesis de las bases de Schiff radica principalmente en que esta clase de compuestos posee muchas aplicaciones de gran trascendencia, por ejemplo, en medicina se han utilizado como agentes antibacterianos, antifúngicos y antitumorales (Yadav, Mishra, Sharma,

Chandra, & Kumar, 2014); en síntesis orgánica, como intermedios e intermendiarios para la síntesis de otros compuestos de interés industrial (Prakash y Adhikari, 2011).

En nuestro grupo de investigación se tiene el interés de obtener bases de Schiff quelantes con átomos donadores cercano al grupo imina; se ha trabajado con bases de Schiff con un grupo hidroxilo en la posición *orto* (Leyva, 2013; Rascón, 2014 ), sin embargo, análogos con el grupo amino en esta posición no han sido reportados en la literatura (Scifinder®) y en definitiva resultarían muy interesantes tanto desde el punto de vista de la química de coordinación como de las aplicaciones químicas y biológicas mencionadas aquí. El sintetizar estos compuestos mediante el uso de microondas contribuye a implementar la filosofía de la química verde en el desarrollo de este trabajo.

## **OBJETIVOS**

### **General**

Sintetizar ligantes donadores de nitrógeno tipo base de Schiff mediante la asistencia de microondas.

### **Particulares**

- Sintetizar los ligantes 2-(1-(bencilimino etil)anilina) y 2-(1-(fenilimino etil)anilina), con la asistencia de microondas variando las condiciones de reacción (tiempo, temperatura, disolvente y catalizador).
- Caracterizar los productos de reacción mediante espectroscopia de infrarrojo (IR) y resonancia magnética nuclear (RMN).

## **REVISIÓN DE LA LITERATURA**

### **Síntesis Asistida por Microondas**

#### **Breve Historia del Horno de Microondas**

Como muchos de los grandes inventos de la actualidad, el horno de microondas fue un subproducto de la tecnología del siglo XX. Durante el desarrollo de un proyecto de investigación relacionado al radar, el Dr. Percy Spencer en la década de los 1940's, notó algo muy inusual: estaba probando un nuevo tubo de vacío llamado magnetrón cuando descubrió que la barra de chocolate en el bolsillo se había derretido; esto intrigó al Dr. Spencer, por lo que intentó otro experimento, esta vez colocó algunas palomitas de maíz cerca del tubo y vio con una chispa en sus ojos como las palomitas de maíz tronaban en todo su laboratorio; el rostro de Spencer se iluminó con una conclusión científica lógica: la barra de chocolate derretida, las palomitas de maíz, entre otros experimentos, eran todos atribuibles a la exposición a la energía de microondas. Para la década de los 1970's, los investigadores en química inorgánica advirtieron la utilidad del horno de microondas y fue a mediados de los 1980's, que esta herramienta se utilizó en síntesis orgánica (Pradhan y col., 2012).

Las ventajas de esta tecnología instrumental han sido explotadas en el contexto de la síntesis química y del descubrimiento de fármacos medicinales y han penetrado adicionalmente campos relacionados tales como síntesis de polímeros, ciencias de materiales, nanotecnología y procesos bioquímicos. Así, el uso de la irradiación de microondas en química se ha convertido en una técnica tan popular en la comunidad científica que se podría suponer que, en pocos años, la energía de microondas se utilizará para calentar las reacciones químicas a escala industrial (Ravichandran y Karthikeyan, 2011).

#### **Radiación de Microondas**

Las microondas se encuentran entre la radiación infrarroja y las ondas de radio (figura 1), lo cual corresponde a una longitud de onda de 1 cm a 1 m; las longitudes de onda de 1 a 25 cm son ampliamente utilizadas para la transmisión de radar y una longitud de onda restante se utiliza para las telecomunicaciones, por lo que con el fin de evitar interferencia con las actividades del



radar y telecomunicaciones, la mayoría de los hornos de microondas comerciales y domésticos operan a 12.5 cm (2450 MHz) (Ravichandran y Karthikeyan, 2011).

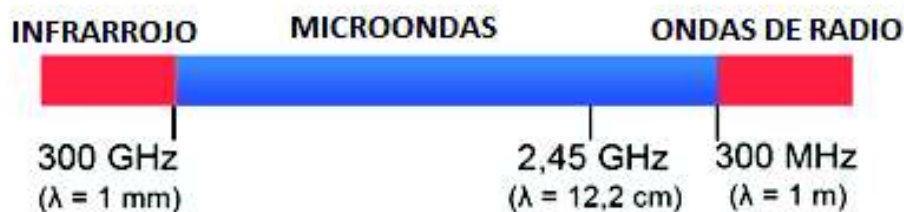


Figura 1. Región de las microondas en el espectro electromagnético.

### Calentamiento Dieléctrico por Microondas

La química de microondas se basa en el calentamiento eficiente de los materiales por "calentamiento dieléctrico de microondas". Este depende de la capacidad de un material (por ejemplo, el disolvente o el reactivo) para absorber la energía de microondas y convertirla en calor. Las microondas son ondas electromagnéticas, por lo que poseen un campo eléctrico y uno magnético oscilantes perpendicular uno del otro (figura 2A). El componente eléctrico provoca el calentamiento por dos mecanismos principales: la polarización dipolar y la conducción iónica (figura 2B).

**Polarización dipolar.** La interacción del componente eléctrico con la matriz se llama: mecanismo de polarización dipolar y establece que para que una sustancia sea capaz de generar calor cuando se irradia con microondas esta debe poseer un momento dipolar; cuando se exponen a frecuencias de microondas, los dipolos de la sustancia se alinean con el campo eléctrico aplicado y como el campo es oscilante, el momento dipolar intenta realinearse con el campo eléctrico alterno y, en el proceso, se genera energía en forma de calor.

El calentamiento por este proceso está directamente relacionado con la capacidad de la matriz para alinearse con la frecuencia del campo aplicado; si el dipolo no tiene tiempo suficiente para realinear (alta irradiación de frecuencia) o reorienta demasiado rápido (baja irradiación de frecuencia) con el campo aplicado, el calentamiento no ocurre (Kappe y col., 2009).

**Conducción iónica.** Durante la conducción iónica, las partículas cargadas disueltas en una muestra (generalmente iones) oscilan hacia adelante y hacia atrás bajo la influencia del campo de microondas, chocan con las moléculas o átomos vecinos. Estas colisiones causan agitación o movimiento, creando calor. El principio de conductividad es un efecto mucho más fuerte que el mecanismo de rotación dipolar con respecto a la capacidad de generación de calor (Kappe y col., 2009).

La energía de los fotones de microondas (0.037 kcal/mol) es muy baja en relación a la energía típica requerida para escindir enlaces moleculares (80-120 kcal/mol) por lo tanto, las microondas no afectarán a la estructura de una molécula orgánica en la excitación de las moléculas, el efecto de absorción de microondas es puramente cinético (Hayes, 2002).

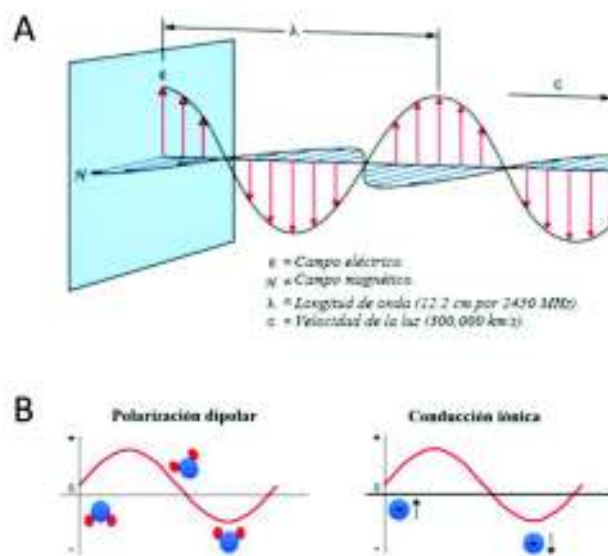


Figura 2. A. Componentes del campo eléctrico y magnético en las microondas. B. Mecanismos de calentamiento por microondas.

## El Microondas frente al Calentamiento Convencional

Tradicionalmente, la síntesis química se ha logrado mediante calentamiento por conducción con una fuente de calor externa. El calor es conducido a la sustancia, pasando primero a través de las paredes del recipiente con el fin de alcanzar al disolvente y reactantes. Este es un método

ineficiente para la transferencia de energía en el sistema, porque depende de la conductividad térmica de los diferentes materiales que deben ser penetrados y da lugar a que la temperatura del recipiente sea mayor que la de la mezcla de reacciones en el interior hasta que haya transcurrido tiempo suficiente para permitir que el recipiente y el contenido alcancen el equilibrio térmico (figura 3A).

En contraste, la irradiación por microondas produce un calentamiento interno eficiente por acoplamiento directo de la energía de microondas con las moléculas (disolvente, reactivos, catalizadores) que están presentes en la mezcla de reacción, lo que lleva a un aumento rápido de la temperatura (Kappe y col., 2009). Debido a que el proceso no depende de la conductividad térmica de los materiales, de los recipientes, los resultados son un calentamiento instantáneo localizado de cualquier material que pueda reaccionar a los mecanismos de calentamiento antes mencionados (Hayes, 2002) (figura 3B).

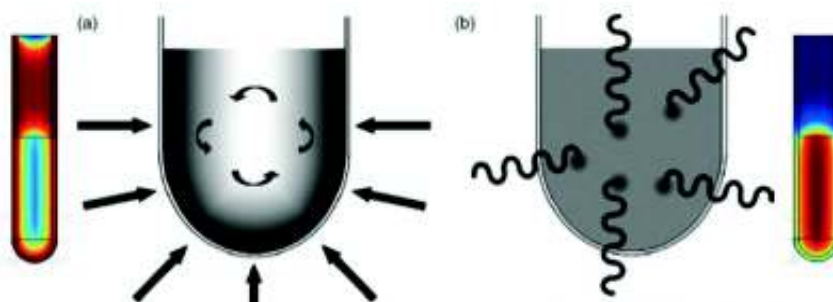


Figura 3. Comparación de calentamiento convencional (a) y calentamiento por microondas (b).

### **Establecimiento de las Condiciones de Síntesis en Microondas**

El calentamiento por microondas se aplica a menudo a reacciones ya conocidas por calentamiento convencional, con el fin de acelerar la reacción. Para adaptar una reacción llevada por métodos convencionales Kappe y col (2009) sugiere seguir el diagrama de flujo mostrado en la figura 4:

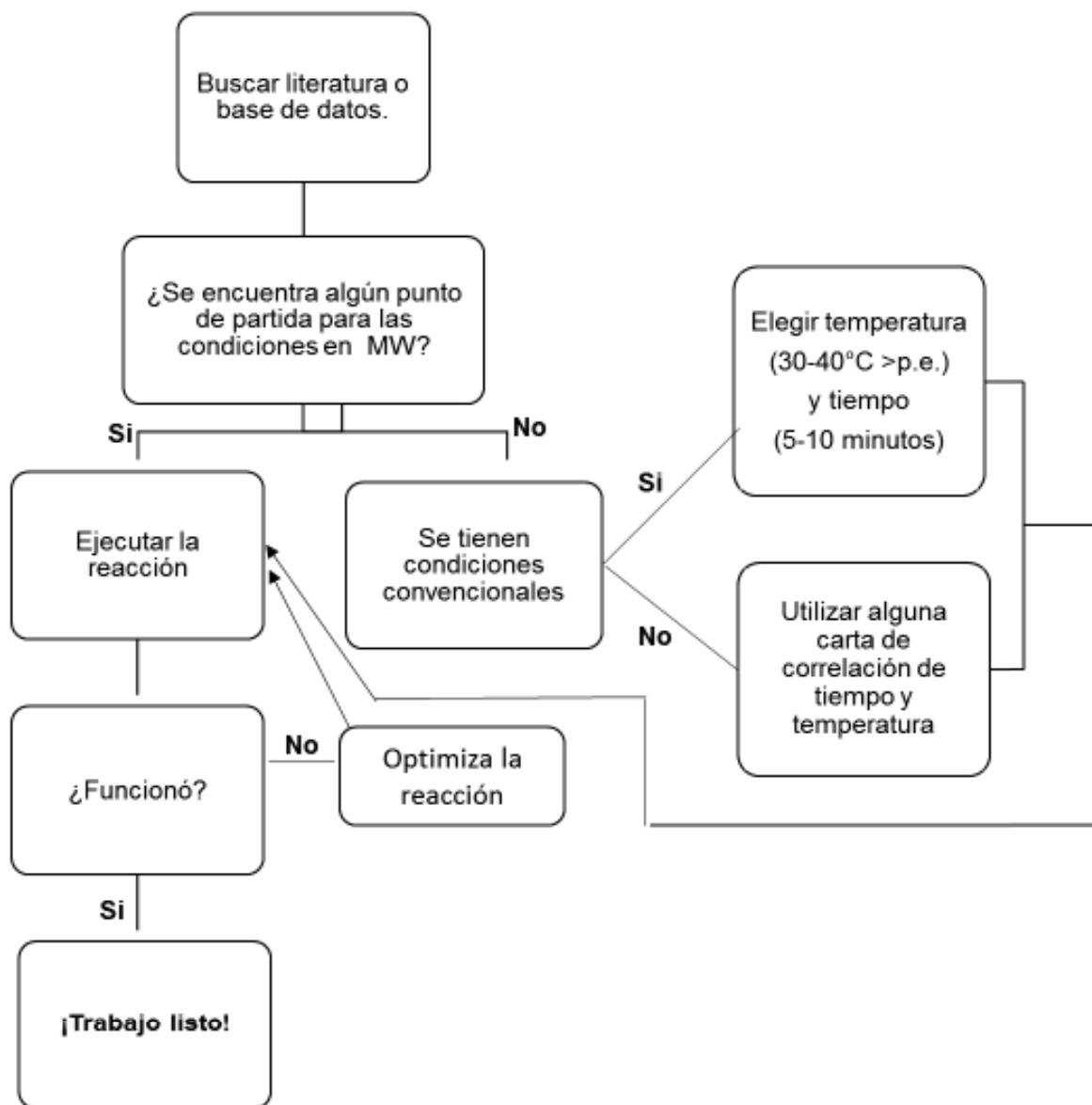


Figura 4. Diagrama de flujo para iniciar con la química de microondas.

Una vez que la síntesis en microondas ha logrado arrojar resultados satisfactorios, se puede buscar la optimización del protocolo de reacción. En general, la optimización de una síntesis de microondas es muy similar a la optimización de las reacciones convencionales, siendo el tiempo de reacción y la temperatura los principales parámetros para ser cambiados. En la tabla 1 se presenta una visión general de los problemas de optimización y las soluciones recomendadas para la obtención de las condiciones óptimas de reacción (Kappe y col., 2009).

Tabla 1. Problemas que pueden ocurrir durante la optimización de una reacción asistida por microondas y soluciones sugeridas.

<b>Resultado</b>	<b>Opciones</b>
No hay reacción o la conversión es incompleta	Aumentar la temperatura de reacción.
	Extender el tiempo de reacción.
	Cambiar de disolvente, catalizador, reactivos, etc.
	Cambiar las relaciones molares de los reactivos.
	Aumentar concentración.
	Aumentar la potencia inicial.
Descomposición de reactivos/productos	Disminuir la temperatura.
	Acortar el tiempo de reacción.
	Cambiar a un reactivo más estable a la temperatura.
	Disminuir la concentración.
	Disminuir la potencia inicial.
Reacción completa	Reducir el tiempo al mínimo donde la conversión siga siendo completa.

## Bases de Schiff

### Generalidades

Las bases de Schiff son también conocidas como iminas o azometinas, estructuralmente son análogos de nitrógeno de un aldehído o cetona en la que el grupo carbonilo (C=O) ha sido reemplazado por una imina o grupo de azometina (C=N) (Anand, Patil, Sharma, Khosa & Masand, 2012). Estas son el producto de condensación de aminas primarias con compuestos de carbonilo y se informó por primera vez su síntesis por Hugo Schiff.

Las bases de Schiff destacan ya que tienen una amplia variedad de aplicaciones en muchos campos, incluyendo la química analítica, biológica e inorgánica. Se ha reportado que el grupo azometino es esencial para la actividad biológica de esta clase de compuestos,

confiriéndoles notables actividades antibacterianas, antifúngicas, anticancerígenas y antivirales (Kajal y col., 2013).

A pesar de que la tesis no está enfocada a las aplicaciones de las bases de Schiff, sino a su síntesis, para dimensionar la importancia real de la obtención de esta clase de compuestos es necesario hablar de sus actividades por lo que a continuación se describen algunos ejemplos selectos.

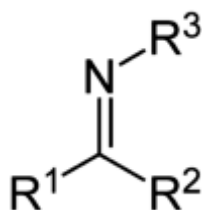


Figura 5. Estructura general de las bases de Schiff.

### Importancia

Las bases de Schiff tienen amplias aplicaciones en la industria alimentaria, industria de los colorantes, química analítica, catálisis, agroquímicos y actividades biológicas. Los complejos de base de Schiff se consideran entre los modelos estereoquímicos más importantes en la química del grupo principal y la coordinación de metales de transición debido a su accesibilidad preparativa y variedad estructural. Un número considerable de complejos de base de Schiff son de interés biológico por poseer, actividades antibacterianas, antifúngicas, anticancerígenas, antiparasitarias y antivirales; han sido utilizadas como modelos exitosos de compuestos biológicos y han jugado un papel fundamental en el desarrollo de la química de coordinación moderna. Además, esta clase de compuestos se pueden encontrar en los puntos clave del desarrollo de la bioquímica inorgánica, la catálisis y los materiales ópticos (Prakash y Adhikari, 2011).

**Actividad antibacteriana.** El incremento en la tasa de mortalidad asociada con enfermedades infecciosas está directamente relacionado con las bacterias que presentan resistencia a múltiples antibióticos. La falta de tratamientos efectivos es la principal causa de este problema. El desarrollo de nuevos agentes antibacterianos con nuevos y más eficientes

mecanismos de acción es sin duda una necesidad médica urgente. En este sentido, las bases de Schiff se han señalado como agentes antibacterianos prometedores. Por ejemplo N-(salicilideno)-2-hidroxianilina es un agente efectivo para *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv (figura 6) (da Silva C y col., 2010).

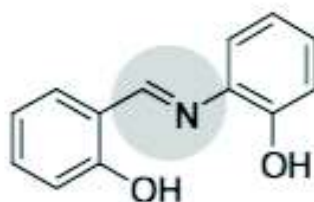


Figura 6. Estructura de la base de Schiff N-(Salicilideno)-2-hidroxianilina, activa contra *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv.

La actividad antibacteriana que exhibe esta clase de compuestos no está restringida al ligante en su forma libre, muchos complejos metálicos con bases de Schiff en su esfera de coordinación presentan también esta actividad. En la Figura 7 se muestra la estructura general de una serie de complejos de cromo (III), los cuales son activos contra *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa* (Kumar S. y col., 2014).

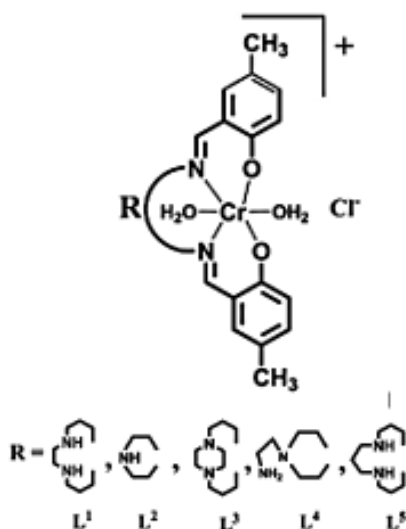


Figura 7. Estructuras de los complejos de cromo (III) de bases de Schiff.

**Actividad antifúngica.** Las infecciones por hongos por lo general no se limitan a los tejidos superficiales, la razón fundamental de esto es el aumento del número de pacientes en riesgo, incluidos los que tienen una edad avanzada, cirugía mayor, terapia inmunosupresora, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), el tratamiento del cáncer y de órganos trasplantados de progenitores hematopoyéticos, por lo que la búsqueda y desarrollo de agentes antifúngicos más eficaces son obligatorios. Algunas bases de Schiff son conocidas por ser prometedores agentes antifúngicos (da Silva C. y col., 2010), por ejemplo, Da Silva y Col. (2010) reportaron algunas bases de Schiff y sus complejos de Cu (II), Ni (II) y Co (II) (figura 7) los cuales presentan actividad contra los hongos *Candida*, *Aspergillus niger* y *Rhizopus*.

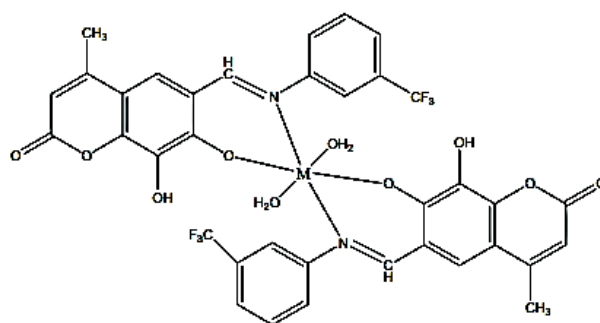


Figura 8. Estructuras propuestas de complejos de metales de Co (II), Ni (II) y Cu (II) con ligantes bases de Schiff, con actividad antifúngica.

Dharmaraj (2001) reportó por su parte una serie de complejos de rutenio (II) con ligantes tipo base de Schiff también con actividad antifúngica, los complejos mostraron actividad contra *Aspergillus flavus* (figura 8) ( Dharmaraj N. y col., 2001).

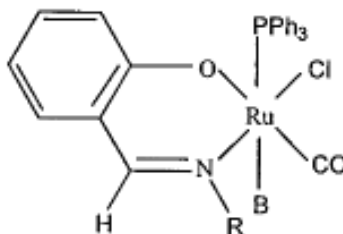


Figura 9. Estructura general de complejos de rutenio (II) de ligantes tipo base de Schiff con actividad antifúngica.



**Actividad antiparasitaria.** La búsqueda de nuevos medicamentos, vacunas e insecticidas para prevenir o tratar las enfermedades parasitarias es claramente una prioridad, sobre todo en países en vías de desarrollo. Las bases de Schiff han demostrado ser fracciones interesantes para el diseño de agentes antipalúdicos. La ancistrocladidina es un metabolito secundario producido por las plantas de las familias Ancistrocladaceae y Diocophyllaceae que presenta un grupo imina en su estructura molecular. Este componente ha demostrado ser activo contra *Plasmodium falciparum* (da Silva C. y col., 2010).

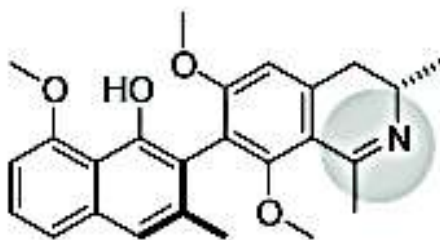


Figura 10. Estructura de Ancistrocladidina.

Las bases de Schiff derivadas de metronidazol, son otro ejemplo de ligantes que presentan actividad antiparasitaria, siendo efectivas contra *Giardia intestinales* (figura 11) (Saadeh H. y col., 2011).

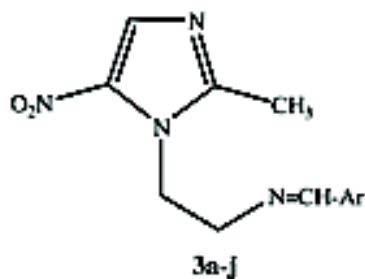


Figura 11. Estructura general de la base de Schiff derivada de metronidazol.

**Actividad antiviral.** El uso de vacunas puede conducir a la erradicación de patógenos virales, como la viruela, la poliomielitis y la rubéola. Sin embargo, relacionado con el virus de la hepatitis C y la enfermedad de inmunodeficiencia humana (VIH), han sido el inconveniente de los enfoques de vacunas. Las enfermedades virales son potencialmente mortales para los pacientes inmunocomprometidos y se requiere un tratamiento inmediato para superar este problema. Aunque hay muchas opciones terapéuticas para las infecciones virales, los agentes antivirales actualmente disponibles no son todavía plenamente eficaces, probablemente debido a la alta tasa de mutación de los virus (da Silva C. y col, 2010).

Por ejemplo las bases de Schiff derivadas de salicilaldehído de 1-amino-3-hidroxiguanidina tosilato han mostrado ser una buena plataforma para el diseño de nuevos agentes antivirales, han demostrado ser muy eficaces contra la hepatitis viral de ratón (MHV). Recientemente se ha reportado la síntesis y actividad antiviral de bases de Schiff derivadas de abacavir, siendo estos componentes una nueva serie de drogas de abacavir. El abacavir es un análogo de nucleósido capaz de inhibir la actividad de la transcriptasa reversa, por lo que es usado en el tratamiento del VIH (figura 12) (da Silva C. y col., 2010).

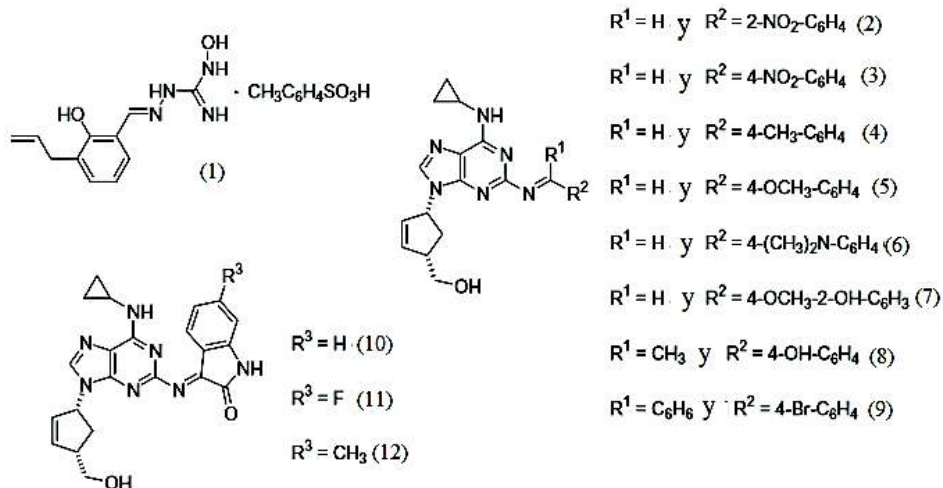


Figura 12. Ejemplos de bases de Schiff sintéticas con actividad antiviral.

La quinazolina es una molécula interesante y sus actividades farmacológicas (antibacteriana, antitumoral, antiinflamatorio, antiviral) están bien documentadas, un ejemplo son las bases de Schiff de 2-fenil quinazolina-4(3H)-onas, las cuales mostraron ser activas contra

diferentes tipos de virus tanto de DNA como RNA ( Virus herpes simple tipo 1, virus respiratorio sincitial, virus vaccinia etc.) (figura 13) (Kumar K.S. y col., 2010).

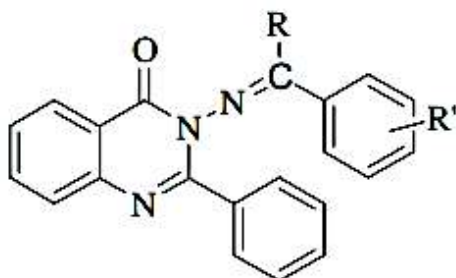


Figura 13. Estructura general de la base de Schiff derivada de quinazolina.

**Actividad anticancerígena.** La mortalidad relacionada a cáncer se ha incrementado en los últimos años, llegando a representar la segunda causa de muerte hacia el año 2000. El incremento de la expectativa de vida y los cambios que se están dando en los estilos de vida en nuestra población, hacen que el riesgo de sufrir de cáncer se incremente y que las otras enfermedades empiecen a pasar a un segundo plano, por lo que la búsqueda de terapias efectivas contra esta enfermedad se ha convertido en una prioridad médica urgente. El ligando tipo base de Schiff 2-[(2,3-dihidro-1H-inden-4-ilimino) metil] -5-nitrofenol y su complejo con Pd (II) presenta actividad anticancerígena contra las células de cáncer de mama MCF-7 (Osowole y col., 2012).

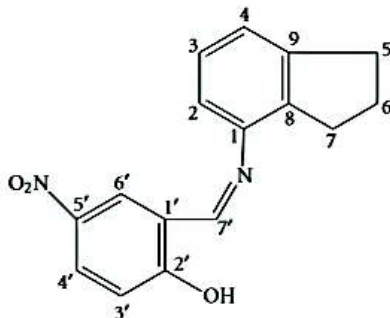


Figura 14. Estructura del ligante 2-[(2,3-dihidro-1H-inden-4-ilimino) metil] -5-nitrofenol.

Otro ejemplo importante de la actividad antitumoral que presentan algunas bases de Schiff, son los complejos de cobre (II) de los ligantes tipo base de Schiff derivados de quinolina-2(1H)-ona, los cuales han mostrado actividad (*in vitro*) contra células de carcinoma humano, Hep-G2 (figura 15) (Creaven B. y col., 2010).

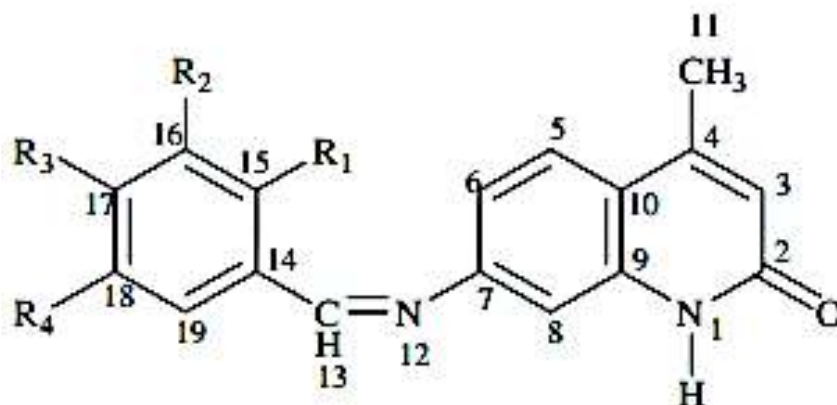


Figura 15. Estructura general de la base de Schiff derivada de quinolina-2(1H)-ona.

**Actividad catalítica.** La industria química ha venido dando muestras de una concientización creciente hacia la importancia de la catálisis. Muchos complejos de metales de transición con ligantes tipo base de Schiff han mostrado actividad catalítica en una amplia variedad de reacciones de importancia industrial. Por ejemplo, complejos de cobre (II) con bases de Schiff se sabe que son útiles en la oxidación y la escisión hidrolítica de ADN, así como en la aziridinación, ciclopropanación de olefinas y en la oxidación por oxidación de fenol a dihidroxibencenos, en la que actúan como modelos enzimáticos de catalasa (Katwal y col., 2013).

El complejo de cobre(II) con la base de schiff (Z)-4-(((2-hidroxifenil) amino) metileno) -3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-ol presenta actividad catalítica sobre la oxidación de limoneno (figura 16).

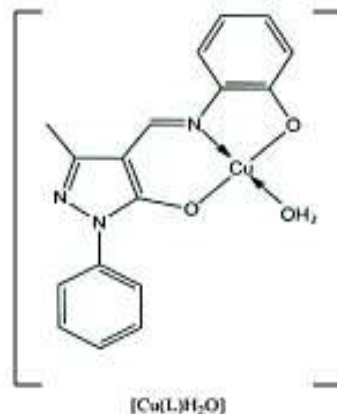


Figura 16. Estructura del complejo de cobre (II) derivado del ligante tipo base de Schiff.

Otro ejemplo de esta importante actividad es el de una serie de complejos de hierro (II) y cobalto(II) de bis piridilo (imida) y bis piridina (imina) ham, los cuales han sido utilizados como catalizadores en la polimerización de etileno y propileno (figura 17) (Gupta K.C. y col., 2008).

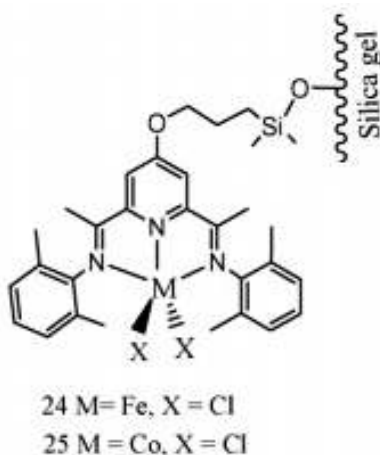


Figura 17. Estructura general de los complejos de hierro(II) y cobalto(II) derivados de bases de Schiff.

**Actividad pesticida.** El desafío de crear el alimento suficiente para la población mundial, junto con los cambios en los hábitos alimenticios, ha llevado a la necesidad de mejorar el rendimiento y calidad de cultivos a través del control de una amplia gama de plagas de insectos. Además del impacto en los cultivos, los insectos pueden ser vectores de enfermedades tan

importantes como la malaria. Con lo anterior, se puede apreciar la necesidad de desarrollar insecticidas eficientes. Debido a los requisitos para mejorar los perfiles ambientales y toxicológicos, el cambio de los requisitos reglamentarios y un espectro de desplazamiento de plagas de insectos, ha habido una continua necesidad de descubrir y desarrollar nuevos insecticidas (Sparks, 2013). En este sentido, las bases de Schiff se han convertido en una herramienta muy útil.

Complejos de cobre de semicarbazonas e hidrazonas fenólicas se han utilizado como herbicidas, insecticidas, nematocidas y rodenticidas. El ácido fenoxiacético y sus derivados actúan como herbicidas. Aniones de ariloxiacetato como ligandos en los complejos de ácido correspondiente (carboxilato) de cobre (II) poseen actividades herbicidas. Actividades pesticidas de bases de Schiff como la N- (1-fenil-2-hidroxi-2-peniletilidina) -2'4'-dinitrofenilo hidrazina], N (etilidina 1-fenil-2-hidroxi-2-fenil) 2 'hidroxi fenilimina y [N- (2 -hidroxibenzilidina) 2 'hidroxi amina fenil] derivado de benjuí, salicilaldehído, 2-aminofenol e hidracina 2,4-dinitrofenilo y sus complejos de cobre han sido estudiados contra *Tribolium castaneum* (Katwal y col., 2013).

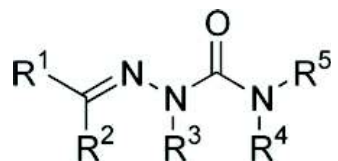


Figura 18. Estructura general de una semicarbazona.

Las bases de Schiff (tiadiazol derivadas con salicilaldehído o o-vainilina) y sus complejos metálicos con Mo (II) muestran actividad contra gusanos y promueven la supervivencia celular en la tasa de brotes de soja verde (*Vigna radiata*) (figura 19) (Prakash A. y col., 2011).

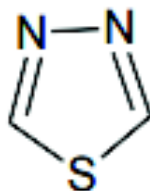


Figura 19. Estructura general del tiadiazol

## Síntesis de Bases de Schiff Mediante el Uso de Microondas

Con lo anteriormente expuesto, se puede inferir que contar con métodos que permitan la obtención de bases de Schiff tiene repercusiones prácticas importantes. A continuación se describirán un par de ejemplos donde se ha tenido éxito en este cometido mediante el uso de microondas.

Ran Vir Singh y colaboradores sintetizaron los ligandos tipo bases de Schiff que se muestran en la figura 20 mediante la condensación de S-benzilditiocarbazato con 4-nitrobenzanilida en caso de ( $L^1H$ ) y 4-clorobenzanilida en caso de ( $L^2H$ ), en presencia de unas cuantas gotas de etanol. La irradiación de microondas fue de ca. 8 minutos, obteniéndose un rendimiento final de 90 %. La síntesis convencional de esta misma base de Schiff requirió de una cantidad elevada de disolvente y un tiempo de reacción ca. 34 veces mayor al utilizado con microondas (tabla 2) (Singh y col., 2008).

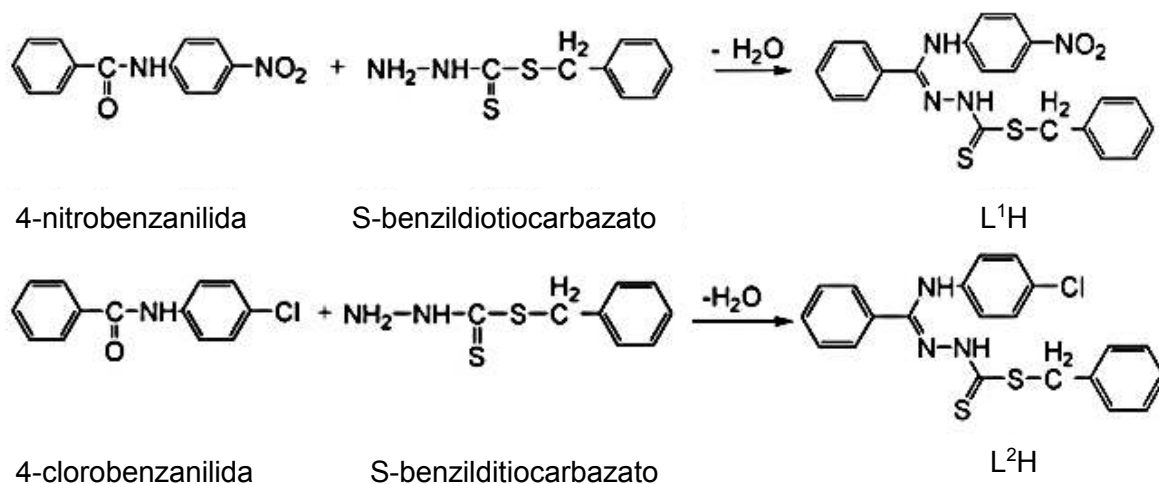


Figura 20. Síntesis de ligantes tipo base de Schiff ( $L^1H$  y  $L^2H$ ).

Tabla 2. Comparación entre el método convencional y síntesis por microondas.

Compuesto	Rendimiento (%)		Solvente (mL)		Tiempo	
	Térmico	Microondas	Térmico	Microondas	Térmico (h)	Microondas (min)
$L^1H$	84	80	100	4	4.5	8
$L^2H$	81	90	100	3	4	6

Otro ejemplo que nos señala las ventajas del uso de microondas en la síntesis de bases de Schiff es la que realizaron Venugopala K. N. y colaboradores (2013). Ellos llevaron a cabo la síntesis de bases de Schiff de 2-amino tiazolilo bromocumarina (la ruta se muestra en la figura 21). Para esta síntesis se evaluaron tres métodos: (A) calentado a reflujo, (B) calentada a 180 °C y (C) calentado con microondas. En la tabla 3 se muestran los resultados de estos experimentos. Se puede observar que el calentado convencional (método A y B) condujeron a rendimientos menores a comparación al de microondas (de ca. 60% a ca. 80%). Además, el tiempo de reacción fue entre 60 y 90 veces más corto en la síntesis por microondas.

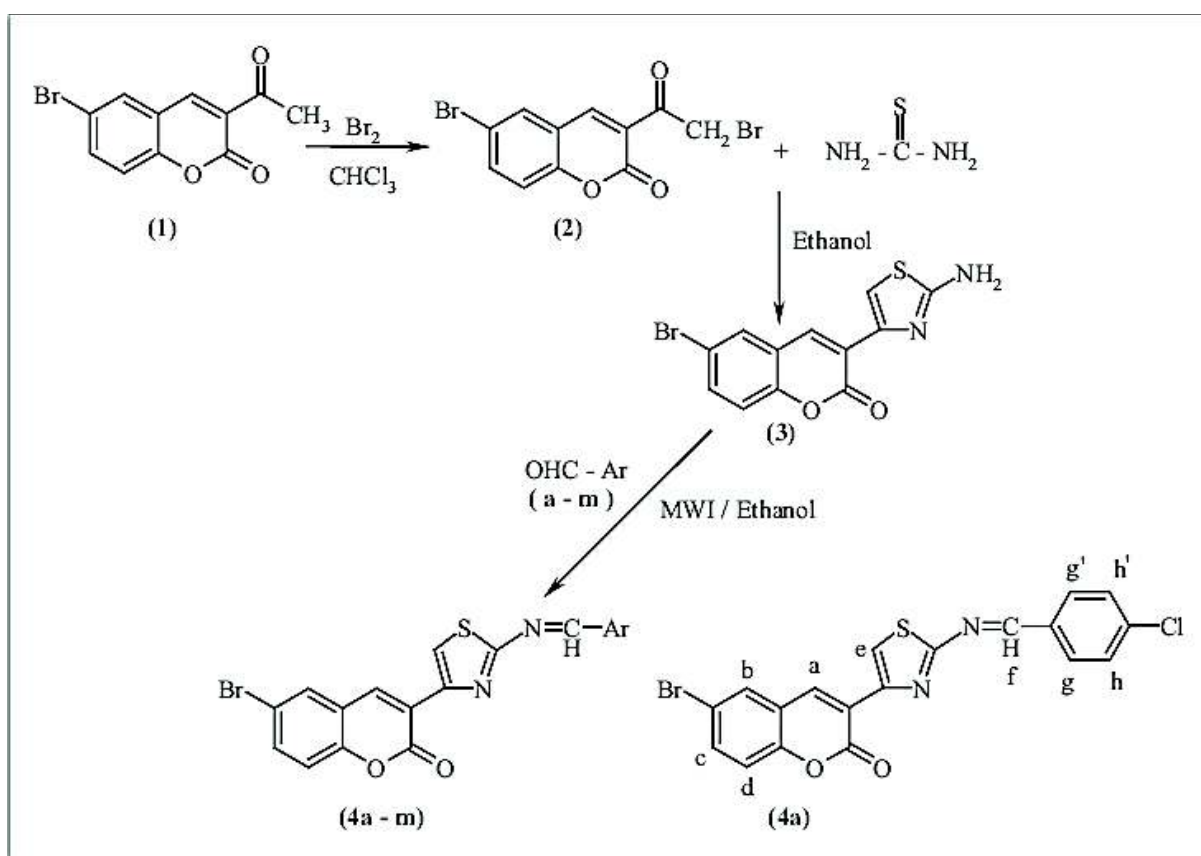


Figura 21. Ruta seguida para la síntesis de los ligantes tipo bases de Schiff.



Tabla 3. Comparación de tiempo y rendimiento de los compuestos de la prueba de reacción de los ligandos 4a-m.

Comp.No.	Rendimiento (%)			Periodo de la reacción		
	Método A (conven)	Método B (conven)	Método C (MW)	Método A (min)	Método B (min)	Método C (seg)
4a	62	57	88	120	120	105
4b	71	60	89	90	90	66
4c	58	53	73	120	120	110
4d	60	55	77	120	120	110
4e	66	64	82	150	150	108
4f	66	64	83	90	90	70
4g	69	63	89	120	120	100
4h	64	62	80	120	120	103
4i	68	64	87	60	60	65
4j	62	60	89	120	120	100
4k	78	74	91	90	90	68
4l	67	63	85	120	120	113
4m	64	61	81	120	120	106

### Selección de las Condiciones de Reacción para la Síntesis de las Bases de Schiff

En relación a las bases de Schiff planteadas en este trabajo, es importante señalar dos cosas: (i) se espera que el grupo amino de la anilina (uno de los reactivos a utilizar en este trabajo) tenga menor carácter nucleofílico que una amina primaria, por efecto de la resonancia (Bhat K. y col., 1995), lo que en principio desfavorecería la reacción y (ii), quizá como consecuencia de lo anterior, su síntesis no ha sido reportada, al menos en la búsqueda realizada a través del buscador académico Scifinder®.

De acuerdo al diagrama de flujo de la figura 4, no hay antecedentes que nos permitan seleccionar las condiciones de inicio de manera directa, sin embargo, se podrían identificar algunas variables importantes si se estudia el mecanismo de reacción. Para ilustrar este punto, en la figura 22 se muestra el mecanismo para la formación de la metanimina. El mecanismo comienza con una activación del grupo carbonilo por acción de un ácido (I) seguido del ataque nucleofílico de la amina al grupo carbonilo (II). La protonación del grupo hidroxilo genera un

intermedio inestable llamado carbinolamina, el cual posee un buen grupo saliente (III). La pérdida de agua de la carbinolamina genera una imina protonada (III), la cual se convierte en imina tras la pérdida del protón (IV) (Wade L., 2011).

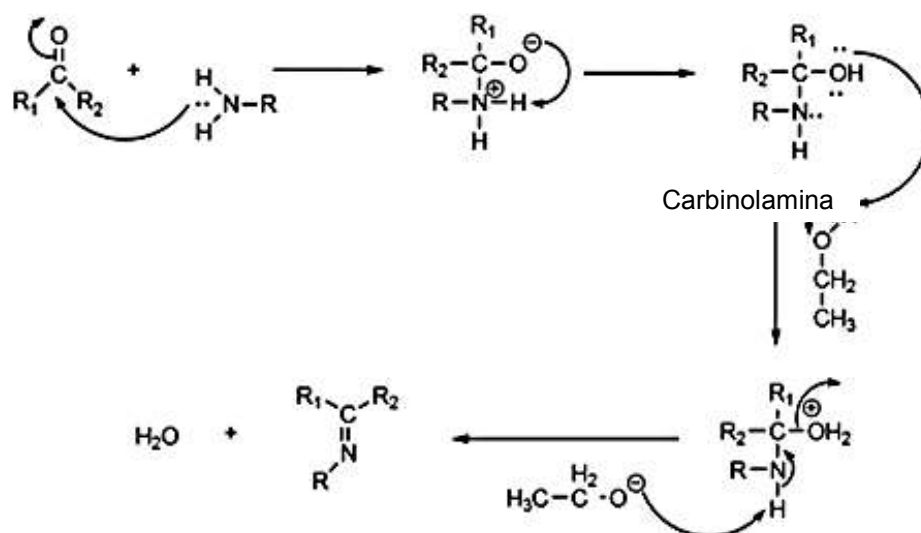


Figura 22. Mecanismo de formación de las bases de Schiff.

De acuerdo a este planteamiento, se puede pensar en la necesidad de un catalizador ácido que aumente el carácter electrofílico del grupo carbonilo, o el empleo de algún desecante que extraiga a las moléculas de agua y desplace el equilibrio a la derecha. Por ejemplo, Osowole y colaboradores reportaron la síntesis del ligante 2-[(2,3-dihidro-1H-inden-4-ilimino)metil]-5-nitrofenol (figura 22), el cual se sintetizó utilizando 2-hidroxi-5-nitrobenzaldehido y 4-amino indano, esta última, relacionada estructuralmente con las aminas utilizadas en este trabajo. La síntesis de este compuesto se logró utilizando ácido acético como catalizador (Osowole y col., 2012).

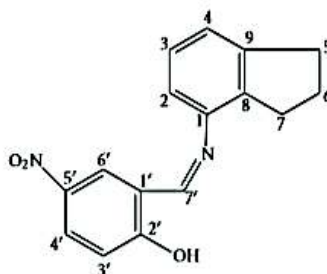


Figura 23. Estructura del ligante 2 - [(2,3-dihidro-1H-inden-4-ilimino) metil] -5-nitrofenol.

Neochoritis C. y colaboradores (2011), llevaron a cabo la síntesis de una serie de bases de Schiff de benzimidazol y 3-oxo-pirimido[1,2- $\alpha$ ]benzimidazol utilizando también ácido acético como catalizador, llevando a cabo la reacción bajo condiciones de química verde sin utilizar disolvente obteniendo excelentes rendimientos.

Otros catalizadores que se utilizan para la síntesis de iminas son el cloruro de zinc,  $TiCl_4$ , tamices moleculares y alúmina; estos últimos además pueden actuar como ácidos de Lewis (catalizando la reacción), pueden funcionar como desecantes, brindando la posibilidad de desplazar el equilibrio (Mirza-Aghayan M. y col., 2003).

Por último, dada la variedad tan amplia de reactivos que se pueden utilizar como catalizadores; la selección de alguno puede hacerse siguiendo una variedad de criterios, siendo los más importantes, después de la actividad, la disponibilidad, el riesgo y la facilidad de manejo; de esta manera, para el desarrollo de este trabajo, se optó por utilizar el ácido acético y tamiz molecular.

## MÉTODOLOGÍA

### Materiales

A continuación se enlistan los materiales y reactivos que se utilizaron en este trabajo, en el caso de los reactivos todos ellos fueron de la marca Sigma-Aldrich y a menos que se indique otra cosa, fueron utilizados sin purificación adicional.

- Tubos para microondas
- Viales
- Magnetos
- Espátula

### Reactivos

- 2-Aminoacetofenona
- Bencilamina (recién destilada)
- Anilina
- Ácido acético
- Tolueno
- Etanol
- Tamiz molecular
- Cloroformo deuterado

### Equipo

- Microondas, marca CEM Discovery
- FT-IR, Perkin-Elmer Modelo GX
- RMN, marca Bruker Avance 400.

## Métodos

### Síntesis Asistida por Microondas de Ligantes tipo Base de Schiff

En un tubo de reacción se agregó la 2'-aminoacetofenona (90  $\mu$ L, 0.74 mmol) y las aminas anilina (98  $\mu$ L, 1.07 mmol) y bencilamina (102  $\mu$ L, 0.93 mmol) en relación cetona:amina 1:1. Se variaron los parámetros disolvente, temperatura, catalizador y tiempo de acuerdo a lo siguiente:

**Disolvente.** Al tubo con la mezcla de reactivos se le añadió 1 mL del disolvente. Los disolventes utilizados fueron etanol y tolueno, además se llevó a cabo la reacción libre de disolvente.

**Temperatura.** La temperatura de reacción varió de 100 a 180 °C.

**Tiempo de reacción.** El tiempo de reacción fue de 60 minutos, aunque hubo experimentos donde este fue menor.

**Catalizador.** Los catalizadores utilizados fueron ácido acético y tamiz molecular. Al tubo con la mezcla de reacción se le agregó 2 gotas de ácido acético o 0.5 g. de tamiz molecular, además se llevo a cabo la reacción libre de catalizador.

### Caracterización de las bases de Schiff

**Espectroscopia de infrarrojo.** Los espectros de IR se obtuvieron en un sistema FTIR marca PerkinElmer modelo GX. Las muestras fueron medidas mediante películas delgadas sobre placas de NaCl.

**Resonancia magnética nuclear.** Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  se obtuvieron en un equipo marca Bruker Avence 400 que opera a 400 MHz para  $^1\text{H}$  y a 100 MHz para  $^{13}\text{C}$ . Las muestras se disolvieron en  $\text{CDCl}_3$ , utilizando TMS como estándar interno.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Como se mencionó en apartados anteriores, las bases de Schiff son el producto de condensación de aminas primarias con compuestos de carbonilo, ya sea aldehídos o cetonas (Anand y col., 2012); en este trabajo se buscó encontrar las condiciones de reacción para la síntesis de 2-(1-(bencilimino)etil)anilina (**L1**) y 2-(1-(fenilimino)etil)anilina (**L2**), utilizándose 2'-aminoacetofenona, bencilamina y anilina como materiales de partida (Figura 23).

L<sup>1</sup>H

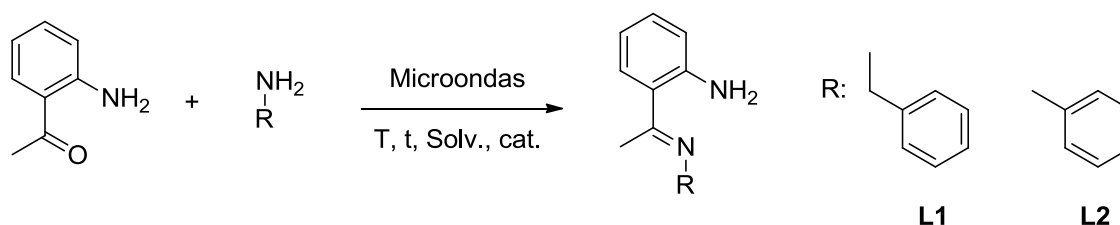


Figura 24. Reacción general de la síntesis de las bases de Schiff

Según la literatura citada, cuando las condiciones de reacción por métodos convencionales son conocidas, es relativamente más sencillo realizar esta síntesis mediante el uso de microondas, sin embargo, los compuestos sintetizados en este trabajo no han sido reportados en la literatura (Scifinder®), por lo que para estos casos se recomienda hacer variaciones de los parámetros como disolvente, catalizador, temperatura y tiempo de reacción, aunque se recomienda iniciar con condiciones utilizadas para compuestos de estructura similar. A continuación se describen los resultados obtenidos en la búsqueda de estos parámetros de reacción. Es necesario comentar que los resultados tanto para la síntesis de **L1** como de **L2** fueron similares, por lo que se darán los detalles de esta búsqueda de condiciones de reacción solamente para **L1**; para **L2**, solamente se describirán las mejores condiciones de reacción encontradas.

Una de las síntesis más sencilla para compuestos similares es mediante el uso de etanol, llevando la reacción a reflujo; para la adaptación a SAM, se recomienda elegir una temperatura 30-40 °C mayor al punto de ebullición más bajo de los reactivos presentes en la mezcla de reacción (Kapee y col., 2009), por lo que se realizó a 100 °C. En la Figura 24 se muestran los espectros de infrarrojo (IR) de la mezcla de reacción al inicio y después de 60 minutos.

El seguimiento de la reacción de formación de las bases de Schiff por espectroscopia de infrarrojo está muy bien documentado (Sari N., 2003); para el caso de **L1**, se esperaba la desaparición de la señal a  $1645\text{ cm}^{-1}$ , asignada al estiramiento del enlace  $\text{C}=\text{O}$ , y el surgimiento de una nueva, a  $1612\text{ cm}^{-1}$ , asignada al estiramiento del grupo imina  $\text{C}=\text{N}$ . Bajo las condiciones de reacción descritas en el párrafo anterior, no se observó ninguno de estos cambios, por lo que se pudo concluir que la reacción simplemente no procedió.

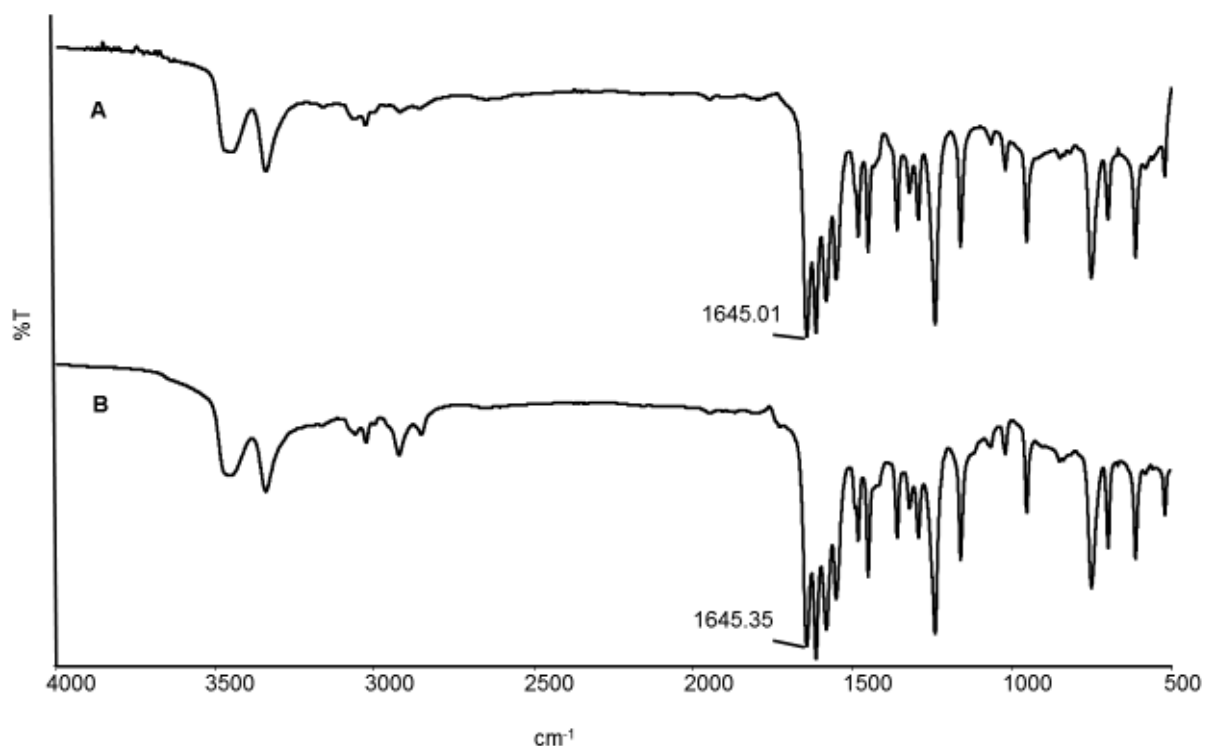


Figura 25. Espectro de infrarrojo de (A) mezcla inicial y (B) mezcla final de reacción de **L1**.

En base a los resultados mencionados, se decidió utilizar un catalizador para llevar a cabo la reacción; la síntesis de las bases de Schiff es catalizada por ácidos y uno de los catalizadores más usados es el ácido acético (Neochoritis C. y colaboradores, 2011) por lo que se utilizó en esta reacción siguiendo las mismas condiciones antes descritas. En la figura 25 se muestra el espectro de IR de la mezcla al inicio y después de 60 minutos a  $100^{\circ}\text{C}$  y se puede observar que aún no procede la reacción.

De acuerdo a todos los resultados obtenidos se optó por aumentar la temperatura de reacción hasta 160 °C, llevando a cabo la síntesis con las mismas condiciones descritas a esta nueva temperatura, obteniendo un resultado similar que en el experimento anterior, como se puede observar en el espectro de IR de la figura 25 C.

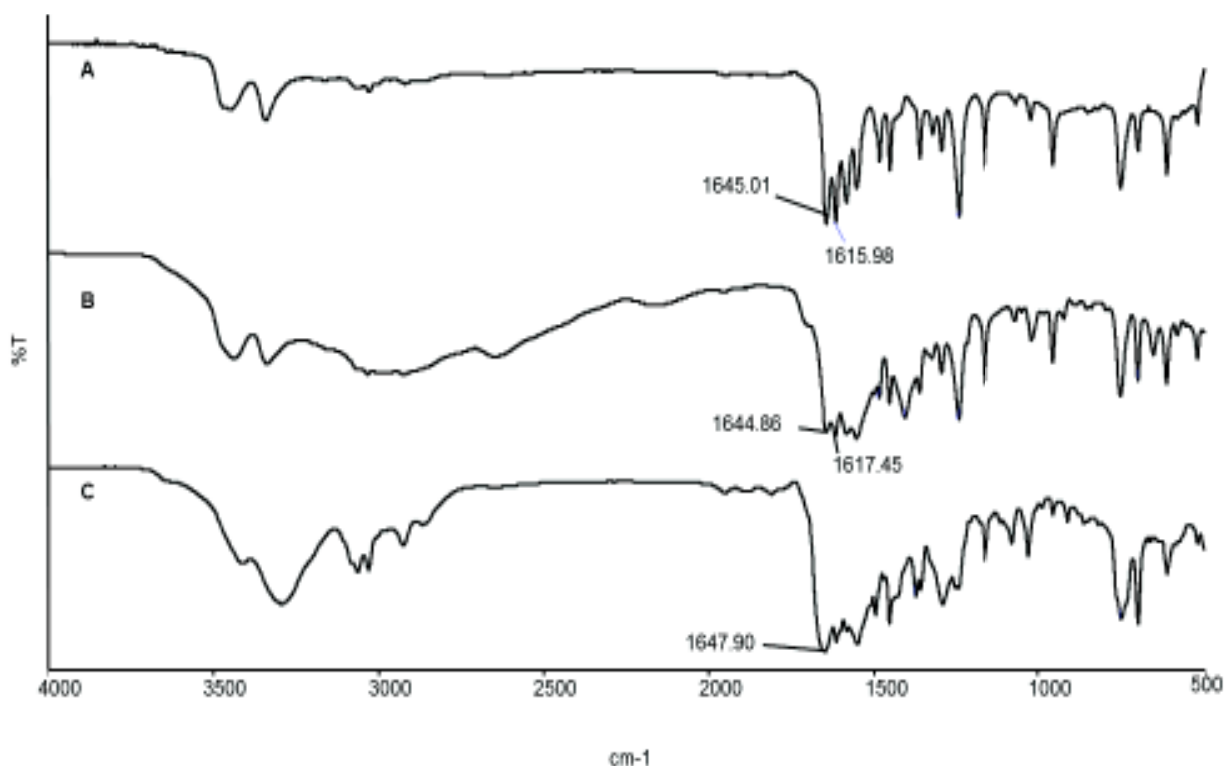


Figura 26. Espectros de infrarrojo de (A) mezcla inicial de reacción; (B) mezcla final de reacción a 100 °C y (C) mezcla final de reacción a 160 °C de L1.

Otro catalizador que ha sido utilizado para la síntesis de bases de Schiff es el tamiz molecular, debido a su alta disponibilidad y fácil manejo en los laboratorios así como también las propiedades catalíticas que presenta para diferentes reacciones (Liu Y. y col., 2015), por lo que se realizó la síntesis de L1 con este catalizador y las mismas condiciones anteriormente descritas de disolvente y temperatura. En la Figura 26 se muestran los espectros de IR de la mezcla de reacción al inicio y después de 60 minutos a 100 y 160 °C respectivamente.

Se puede observar que a la temperatura de 160 °C surge una nueva señal a 1613  $\text{cm}^{-1}$ , asignada al estiramiento del grupo imina C=N, pero aún no desaparece totalmente la señal a



1645  $\text{cm}^{-1}$ , asignada al estiramiento de enlace C=O, lo que indica que la reacción se llevó a cabo parcialmente, sin embargo, a pesar de que todavía hay material de partida, este resultado da la pauta para modificar la variable de temperatura de reacción.

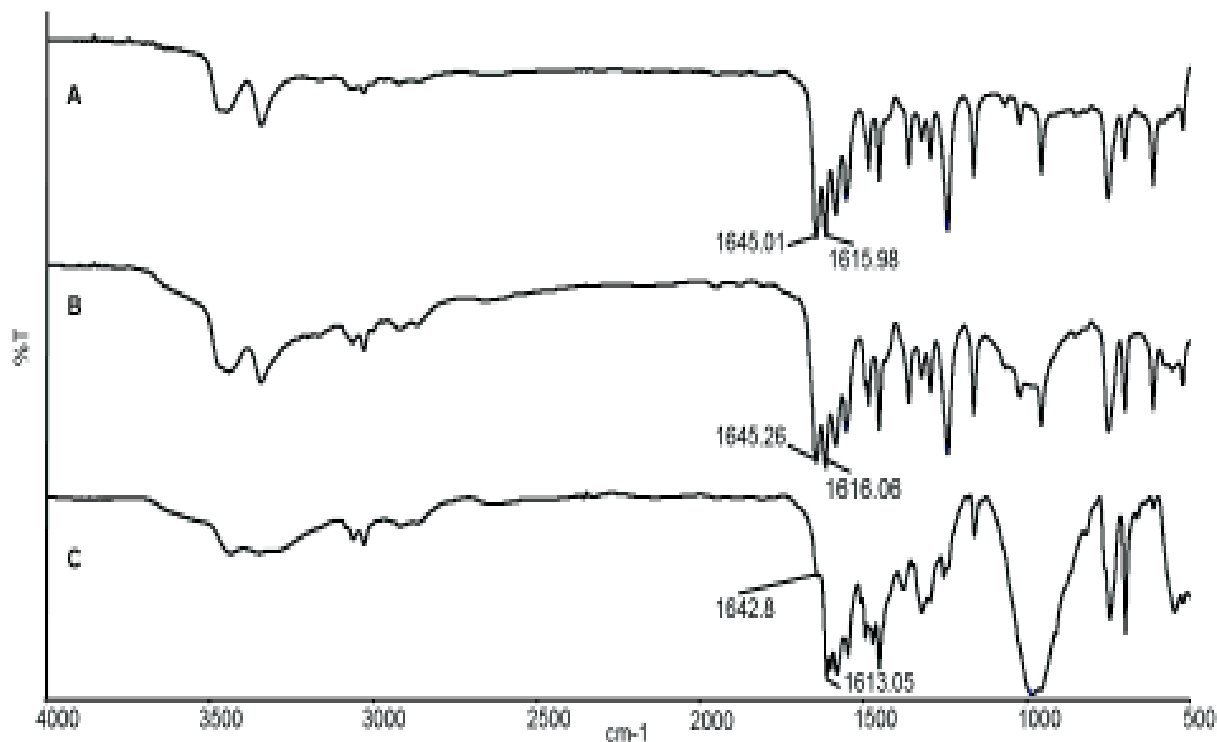


Figura 27. Espectros de infrarrojo de (A) mezcla inicial de reacción; (B) mezcla final de reacción a 100 °C y (C) Mezcla final de reacción a 160 °C de L1.

Un problema que se presentó durante la síntesis y que pudo conducir a que la reacción se llevara a cabo parcialmente, fue que el disolvente se evaporó, por lo que para aumentar la temperatura se requirió hacer un cambio de este por otro con un punto de ebullición más alto. Se seleccionó tolueno, debido a que es un disolvente de elevado punto de ebullición, de fácil acceso y manejo en los laboratorios; se realizó la reacción con las mismas condiciones antes descritas pero a una temperatura de 180°C. En la Figura 27 se muestran los espectros de IR de L1 de la mezcla de reacción al inicio y después de 60 minutos.

Se puede observar en el espectro la desaparición de la señal a 1645  $\text{cm}^{-1}$ , asignada al estiramiento del enlace C=O, y el surgimiento de una nueva, a 1612  $\text{cm}^{-1}$ , asignada al estiramiento

del grupo imina C=N. Por lo que se puede concluir que, bajo las condiciones descritas en el párrafo anterior, la reacción se llevó a cabo completamente.

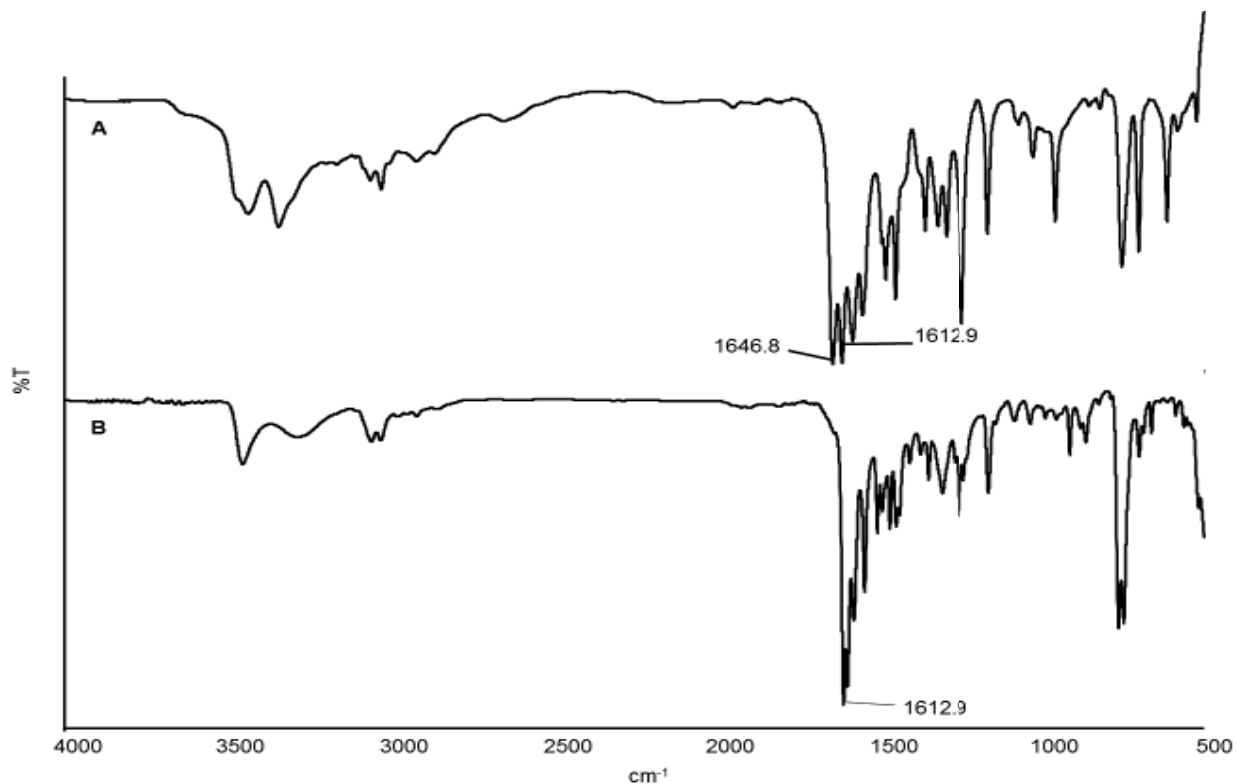


Figura 28. Espectros de infrarrojo de (A) mezcla inicial de reacción; (B) mezcla final de reacción a 180 °C de L1.

Una vez alcanzada la síntesis de L1 se trató de optimizar la reacción, siguiendo las recomendaciones bibliográficas (Kappe y col., 2009), para lo cual se cambió el tiempo de reacción y cantidad de tamiz molecular. Los cambios realizados condujeron en ambos casos a reacciones incompletas (de acuerdo a la espectroscopia de IR), concluyendo que al menos hasta este punto las condiciones óptimas para la síntesis del ligante L1 de este trabajo son: utilizar tolueno como disolvente, tamiz molecular como catalizador y una temperatura de reacción de 180°C por un tiempo de 60 minutos.

De acuerdo al seguimiento del ligante por espectroscopia de infrarrojo la reacción se llevó a cabo completamente, por lo que se prosiguió con la caracterización mediante espectroscopia de resonancia magnética nuclear de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C. La formación de las bases de Schiff por

espectroscopia de RMN está bien documentada (Wade L., 2011); para el caso RMN  $^1\text{H}$  de **L1** y **L2**, se esperaba la desaparición de la señal de los hidrógenos del grupo  $-\text{NH}_2$  de la bencilamina o anilina respectivamente (alrededor de  $\delta$  1.5-4 ppm) y en RMN  $^{13}\text{C}$ , se esperaba la desaparición de la señal del carbono del grupo  $\text{C}=\text{O}$  (alrededor de  $\delta$  200 ppm) y una nueva señal del carbono del grupo  $\text{C}=\text{N}$  (alrededor de  $\delta$  160 ppm).

En la figura 28 se muestra el espectro de RMN  $^1\text{H}$  de **L1** y se compara con el de la mezcla inicial de reacción; se observa que la señal de los hidrógenos del grupo  $-\text{NH}_2$  de la bencilamina ( $\delta$ , ppm) casi desaparece por completo; también hay un desplazamiento en la señal de los hidrógenos del grupo  $-\text{NH}_2$  de la cetona a campos altos (de 6.32 a 6.18 ppm).

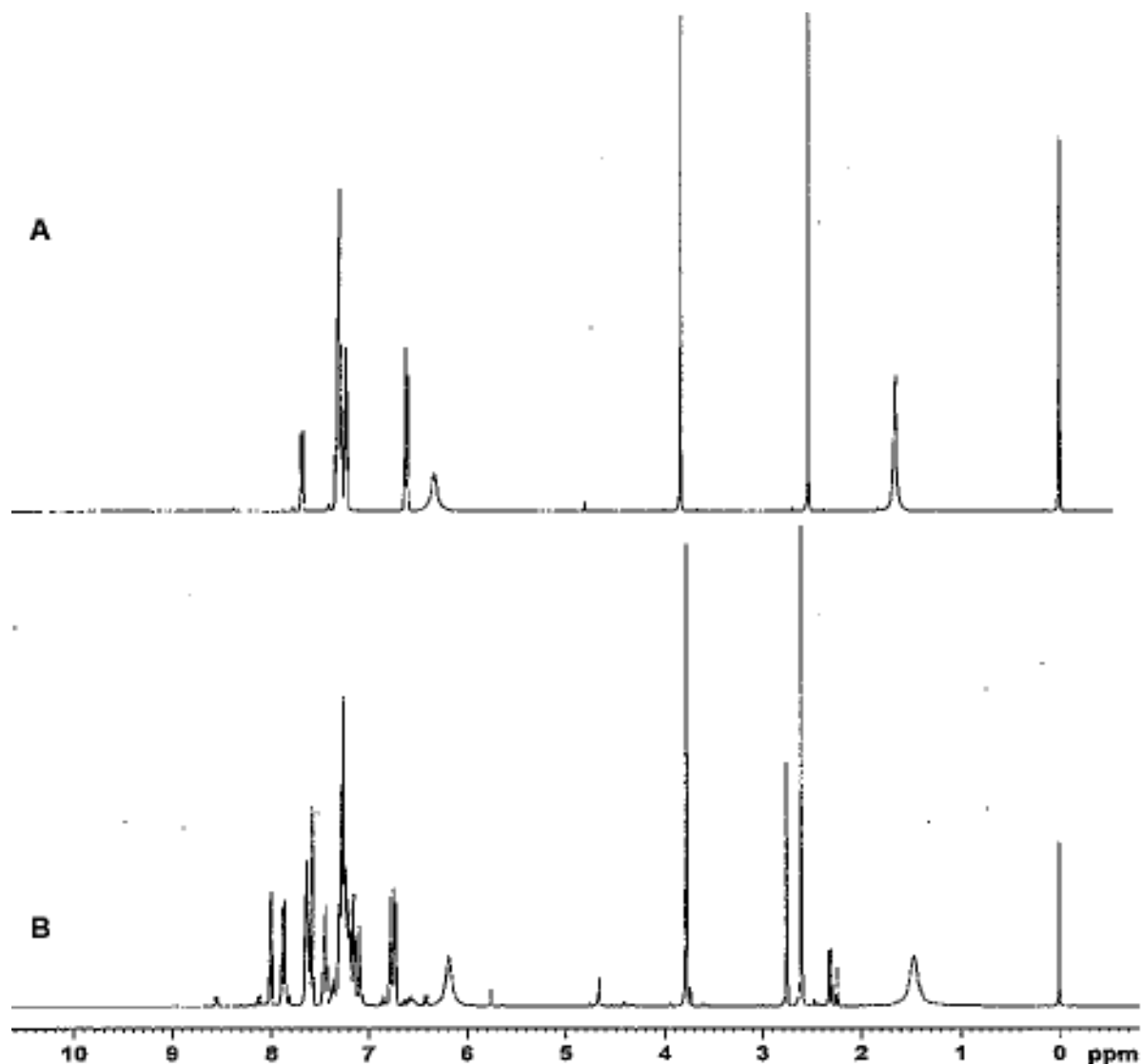


Figura 29. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de: **(A)** mezcla inicial de reacción y **(B)** el ligante **L1**.

En la figura 29 se muestra el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de **L2** y se compara con el de la mezcla inicial de reacción; se puede observar que la señal del carbono del grupo C=O ( $\delta$ , 200.7 ppm) desaparece y surge una nueva señal del carbono del grupo C=N ( $\delta$ , 158.8 ppm), confirmando con esto la formación de la base de Schiff.

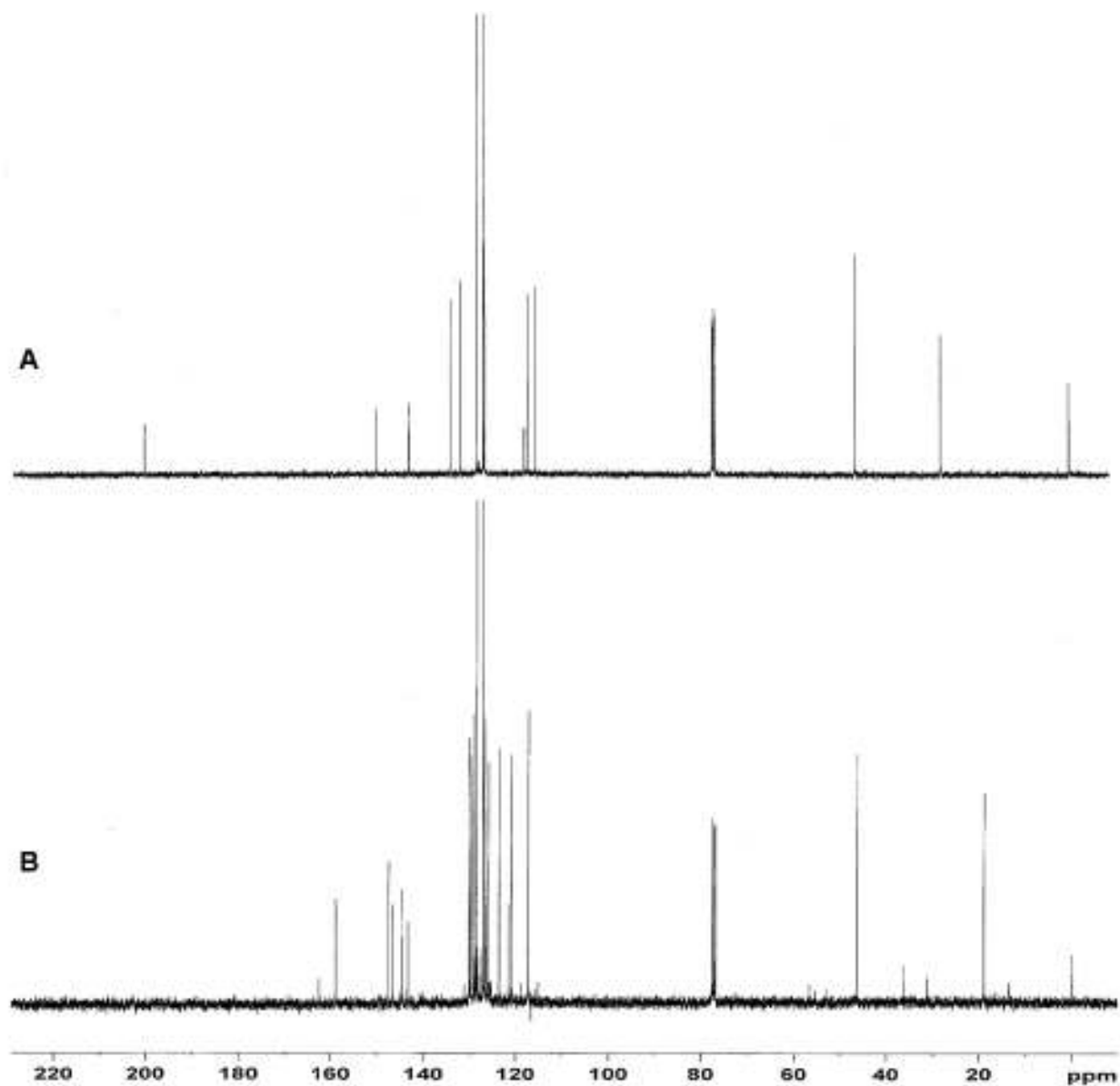


Figura 30. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de: **(A)** mezcla inicial de reacción y **(B)** el ligante **L1**.

Como se mencionó anteriormente, también se realizó la búsqueda de condiciones para la síntesis del ligante **L2**; se encontró que **L2** se obtenía con las mismas condiciones de reacción que para **L1**. En la figura 30 se muestra el espectro de IR de **L2** comparado con la mezcla inicial de reacción, donde se puede observar que la señal a  $1645\text{ cm}^{-1}$ , correspondiente al estiramiento del enlace C=O, desaparece completamente y surge una nueva a  $1615\text{ cm}^{-1}$ , asignada al estiramiento del enlace C=N (Sari N., 2003).

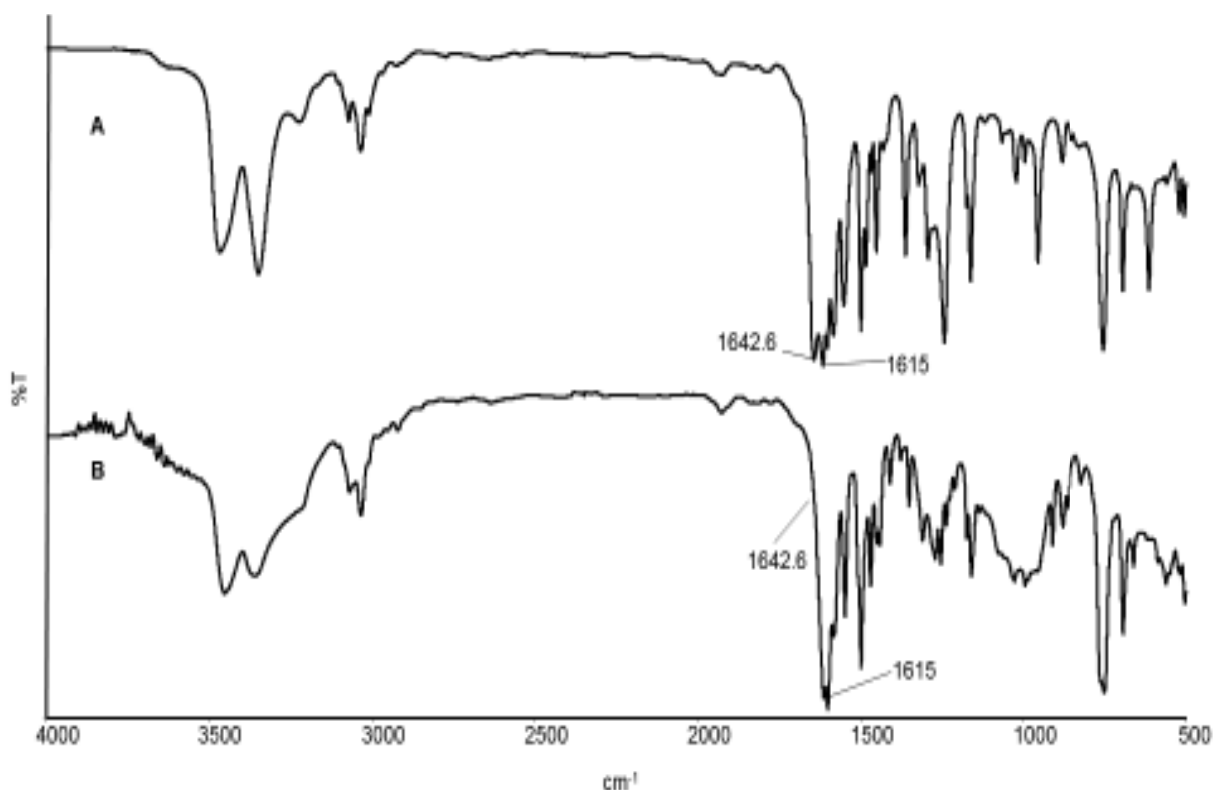


Figura 31. Espectros de infrarrojo de (A) mezcla inicial de reacción;  
(B) mezcla final de reacción a  $180\text{ }^{\circ}\text{C}$  de **L2**.

Para el ligante **L2** al igual que **L1** se realizó la caracterización por espectroscopia de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  esperando observar los principales cambios que se mencionaron anteriormente. En la figura 31 se muestra el espectro de RMN  $^1\text{H}$  de **L2** y se compara con el de la mezcla inicial de reacción; se observa que la señal de los hidrógenos del grupo  $-\text{NH}_2$  de la anilina ( $\delta$ , 3.62 ppm) desaparece; también hay un desplazamiento en la señal de los hidrógenos del grupo  $-\text{NH}_2$  de la cetona a campos altos (de 6.26 a 6.14 ppm).

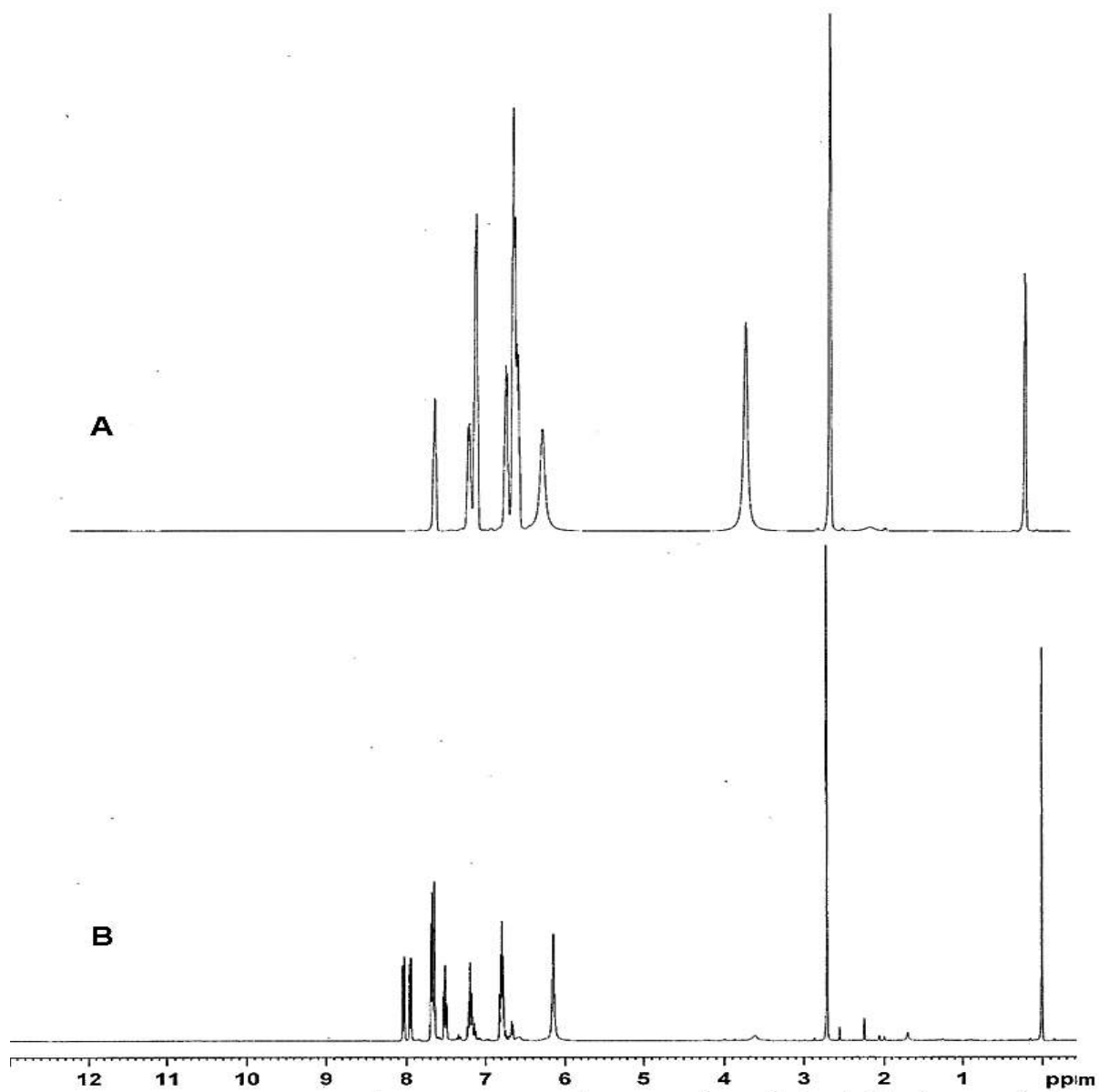


Figura 32. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de: **(A)** mezcla inicial de reacción y **(B)** el ligante **L2**.

En la figura 32 se muestra el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de **L2** y se compara con el de la mezcla inicial de reacción; se puede observar que la señal del carbono del grupo C=O ( $\delta$ , 200.8 ppm) desaparece y surge una nueva señal del carbono del grupo C=N ( $\delta$ , 158.8 ppm), confirmando con esto la formación de la base de Schiff.

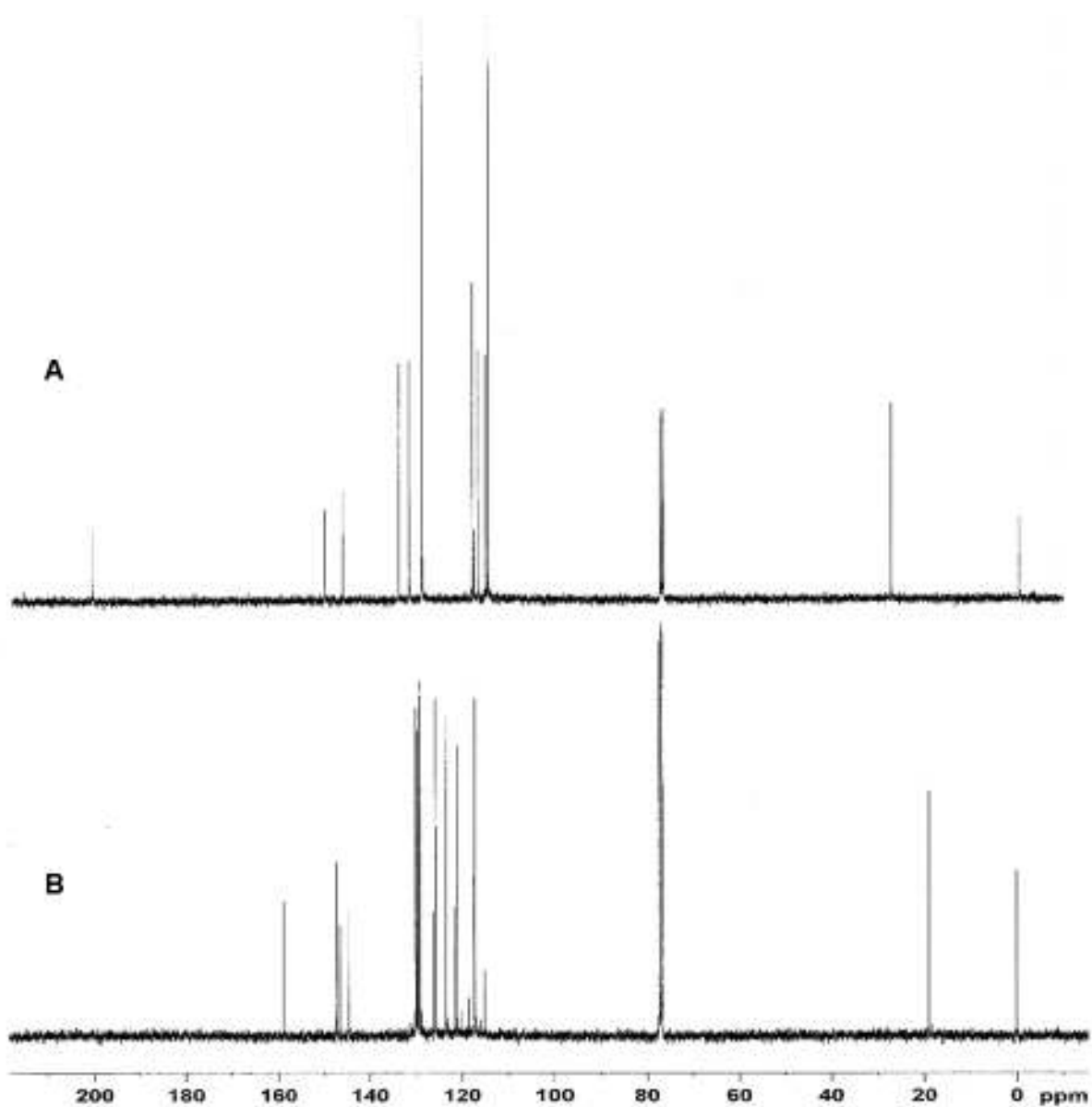


Figura 33. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de: **(A)** mezcla inicial de reacción y **(B)** el ligante **L2**.

Algo importante de señalar es que en los espectros de RMN de los ligantes sintetizados se observan trazas de materiales de partida. Para tratar de estimar la relación entre el material de partida y el producto obtenido se puede hacer uso de una propiedad de los espectros de RMN de hidrogeno: que todos los hidrógenos tienen el mismo coeficiente de absorción y por lo tanto, el área bajo la curva es proporcional a la cantidad de hidrógenos de que proviene la señal (Wade L., 2011).

Para llevar a cabo este análisis se pueden usar las señales a 3.62 ppm que corresponde a los hidrógenos del grupo  $\text{-NH}_2$  de la anilina y la señal 6.14 ppm del grupo  $\text{-NH}_2$  del ligante (Figura 33). Dado que ambas señales deberían provenir del mismo número de hidrógenos, la relación entre sus integrales corresponde a la relación molar entre ellos. Se calculó que aproximadamente hay un 10 % de material de partida.

Lo anterior podría indicar que (a) la reacción no se llevó a cabo completamente, en cuyo caso, habría que incrementar el tiempo de reacción, o (b) que el producto de reacción se había hidrolizado (dado el carácter reversible de la reacción). Pensando en la segunda posibilidad, se tomó el espectro de infrarrojo de uno de los ligantes, días después de haberse sintetizado; se encontró la reaparición de la señal del enlace  $\text{C=O}$ , lo que indicó que la hidrólisis del grupo imina, podría ser causante de tal situación.

Lo anterior conduce a las siguientes recomendaciones: (i) si se desean los ligantes puros, estos deben ser sintetizados en condiciones completamente anhidras, (ii) una vez sintetizados, estos deben ser almacenados también en un ambiente inerte; sin embargo, conscientes de que en ocasiones trabajar con estas condiciones resulta poco práctico, también se recomienda (iii) que los ligantes se utilicen inmediatamente después de su síntesis, para minimizar este tipo de problemas.

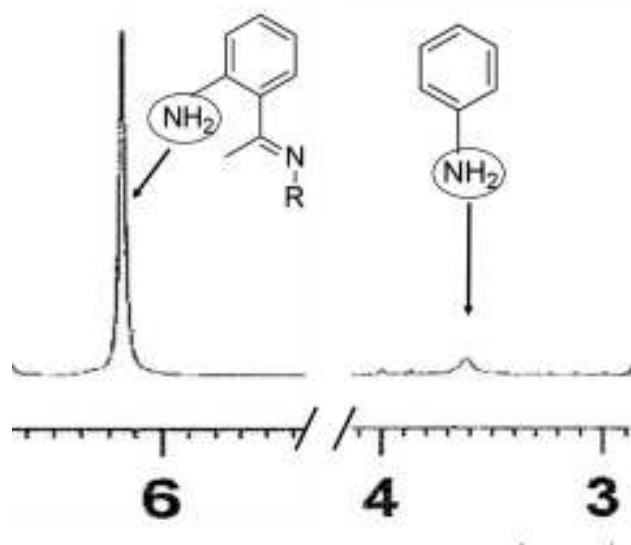


Figura 34. Ampliación del espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del ligante **L2**.



De acuerdo a los resultados anteriores, se logró establecer las condiciones de reacción para la obtención de los ligantes **L1** y **L2** mediante la asistencia de microondas, variando las condiciones de reacción anteriormente descritas. Es importante señalar que este proceso, como muchos otros, es mejorable y a pesar de que en este trabajo se realizaron algunos intentos por optimizar ciertos parámetros de reacción hay otros que valdrá la pena intentar en trabajos posteriores, por ejemplo el uso de disolventes más apegados a la química verde. El hecho de que se haya podido lograr esta síntesis estimula a seguir adelante con este tipo de investigación, así como también estudiar las propiedades biológicas y químicas que presentan estos compuestos, lo cual es un campo de gran estudio.

## CONCLUSIONES

- Se sintetizaron los ligantes 2-(1-(bencilimino etil)anilina) y 2-(1-(fenilimino etil)anilina) con la asistencia de microondas, variando las condiciones de temperatura, tiempo de reacción, disolvente y catalizador. Se encontró que la reacción se lleva a cabo utilizando tolueno como disolvente, tamiz molecular como catalizador a una temperatura de 180 °C por 60 minutos.
- Se caracterizaron los productos de reacción mediante espectroscopia de infrarrojo (IR) y resonancia magnética nuclear (RMN), confirmando la formación de los ligantes tipo base de Schiff antes mencionados.
- Se encontró que las bases de Schiff sintetizadas son sensibles a la humedad del ambiente, por lo que se recomienda que esta característica sea considerada para su uso; por ejemplo, que sean almacenados bajo condiciones inertes o que cuando se vayan a utilizar (en la síntesis de complejos, por ejemplo), su uso sea inmediato a su síntesis.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Anand P., Patil V., Sharma V., Khosa R. & Masand N. (2012). Schiff bases: A Review on Biological Insights. *International Journal of Drug Design and Discovery*, 3, 851-868.
- Bhat K., Chang K., Aggarwal M., Wang W., Penn B., Frazier D. (1996). Synthesis and characterization of various Schiff bases for non-linear optical applications. *Material Chemistry and Physics*, 44, 261-266.
- Creaven B., Duff B., Egan D., Kavanagh K., Rosair G., Thangella V., Walsh M. (2010). Anticancer and Antifungal activity of copper (II) complexes of quinolin-2(1H)-one-derived Schiff bases. *Inorganica Chimica Acta*, 363, 4048-4058.
- Da Silva C., Da Silva D., Modolo L., Alves R., Resende M., Martins C., Fátima A. (2010). Schiff bases: A short review of their antimicrobial activities. *Journal of Advanced Research*, 2, 1-8.
- Dharmaraj N., Viswanathamurthi P., Watarajan K. (2000). Ruthenium(II) complexes containing bidentate Schiff bases and their antifungal activity. *Transition Metal Chemistry*, 26, 105-109.
- Gupta K., Sutar A. (2008). Catalytic activities of Schiff base transition metal complexes. *Coordination Chemistry Reviews*, 252, 1420-1450.
- Hayes B, D.Ph. (2002). *Microwave synthesis, chemistry at the speed of light*. CEM publishing, 11-18.
- Juaristi E. (2009). *Aplicaciones de Microondas en Química y en Biología*. El Colegio Nacional. 153p.
- Kajal A., Bala S., Kamboj S, Sharma N. & Saini V. (2013). Schiff Bases: A Versatile Pharmacophore. *Hindawi Publishing Corporation Journal of Catalysts*, 2013, 14.
- Kappe O., Dallinger D., Murphree S. (2009). *Practical Microwave Synthesis for Organic Chemists*. Wiley-Vch, pp 11-23, 161-187.
- Katwal R., Kaur H. & Kapur B. (2013). Applications of Copper – Schiff's Base Complexes : A Review. *Sci. Revs. Chem. Commun*, 3(1), 1-15.
- Kumar K., Ganfule S., Veerasamy R., De Clercq E. (2010). Synthesis, antiviral activity and cytotoxicity evaluation of Schiff bases of some 2-phenyl quinoxaline-4(3H)-ones. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45, 5474-5479.
- Kumar S., Suresh R., Giribabu K., Manigandan R., Munusamy S., Narayanan V. (2014). Synthesis and characterization of chromium(III) Schiff base complexes: Antimicrobial activity and its

- electrocatalytic sensing ability of catichol. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 139, 431-441.
- Leyva A. (2013). Evaluación de la actividad en catálisis asimétrica de complejos de rutenio(II) con ligantes tipo base de Schiff en la formación de alcoholes quirales. Universidad de Sonora.
- Lui H. & Zhang L. 2011. *Microwave Heating in Organic Synthesis and Drug Discovery*. Edited by Usha Chandra.
- Lui Y., Whang Z., Lui C. (2015). Mechanism of template removal for the synthesis of molecular sieves using dielectric barrier discharge. *Catalysis today*, 256, 137-141.
- Mirza-Aghayan M., Ghassemsadeh M., Hoseini M., Bolourtchian M. (2003). Microwave-Assisted Synthesis of the Tetradentate Schiff-Bases Under Solvent-Free and Catalyst-Free Condition. *Synthetic Communications*, 33, 4, 521-525.
- Morrison RT. (1990). *Química Orgánica*. 5ª edición. New York. pp 123-142.
- Neochoritis C., Zarganes-Tzitzikas T., Tsoleridis C., Stephanidou-Stephanatou J., Kontogiorgios C., Hadjipavlou-Litiana D., Choli-Papadopoulou T. (2011). One-pot microwave assisted synthesis under green chemistry conditions, antioxidant screening, and cytotoxicity assessments of benzimidazole Schiff bases and pyrimidol [1,2-a] benzimidazol-3(4H)-ones. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46, 297-306.
- Oswole A., Ott I. Y Ogunlana O. (2012). Synthesis, Spectroscopic, Anticancer, and Antimicrobial Properties of Some Metal(II) Complexes of (Substituted) Nitrophenol Schiff Base. Hindawi Publishing Corporation *International Journal of Inorganic Chemistry*, 2012, 6.
- Pradhan D., Dharamrajan T., Mishra M, Michra A. (2012). An over-view of microwave oven in the field of synthetic chemistry. *International Journal of Research and Development in Pharmacy and Life Sciences*, 1, 44-50.
- Prakash A & Adhikari D (2011). Application of Schiff bases and their metal complexes-A Review. *International Journal of ChemTech Research*, 3, 1891-1896.
- Rascón M. (2014). Obtención de alcoholes quirales mediante catálisis asimétrica por complejos de rodio(III) con ligantes tipo base de Schiff. Universidad de Sonora.
- Ravichandran S. & Karthikeyan E. (2011). Microwave synthesis - a potential tool for green chemistry. *International Journal of ChemTech Research*, 3, 466-470.
- Saadon H., Abu E., Mosleh I., Al-Bakri A., Mubarak M. (2011). Synthesis, characterization and biological activity of Schiff bases derived from metronidazole. *Medicinal Chemistry Research*, 21, 2969-2974.
- Sari N., Arslan S., Logoglu E., Sakiyan I. (2003). Antibacterial activities of some new amino acid-Schiff bases. *G. U. Journal of Science*, 16 (2), 283-288.

- Satyanarayana V., Sreevani P., Sivakumar A., Vijayakumar V. (2008). Synthesis and antimicrobial activity of new Schiff bases containing coumarin moiety and their spectral characterization. *ARKIVOC* (xvii), 221-233.
- Singh R., Chaudhary P., Chauhan S., Swami M. (2009). Microwave- assisted Synthesis, characterization and biological activities of organotin (IV) complexes with some thio Schiff bases. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 72, 260-268.
- Sparks T. (2013). Insecticide discovery: An evaluation and analysis. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 107, 8-7.
- Surati M., Jauhari S., Desai K. (2012). A brief review microwave assisted organic reaction. *Archives of Applied Science Research*, 4 (1): 645-661.
- Venogupala K.N, Rashmi V., Bharti O. (2013). Review on natural coumarin lead compounds for their pharmacological activity. *BioMed Research International*.
- Wade, L. (2011). *Química Orgánica*. Pearson Education, pp 561-578.
- Yadav, M., Mishra, N., Sharma, N., Chandra, S., & Kumar, D. (2014). Microwave assisted synthesis, characterization and biocidal activities of some new chelates of carbazole derived Schiff bases of cadmium and tin metals. [Article]. *Spectrochimica Acta Part a-Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 132, 733-742.