

PREPARACIÓN, ESTUDIO POLIMÓRFICO Y RESOLUCIÓN ESTRUCTURAL POR
DIFRACCIÓN DE RAYOS X DE MUESTRAS POLICRISTALINAS DE LA
(E)-N-BENCILIDEN-4-CLOROANILINA



MAYRA LIZETH GARCÍA OLAVE

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER

FACULTAD DE CIENCIAS

ESCUELA DE QUÍMICA

BUCARAMANGA

2018

PREPARACIÓN, ESTUDIO POLIMÓRFICO Y RESOLUCIÓN ESTRUCTURAL POR
DIFRACCIÓN DE RAYOS X DE MUESTRAS POLICRISTALINAS DE LA
(E)-N-BENCILIDEN-4-CLOROANILINA

MAYRA LIZETH GARCÍA OLAVE

Trabajo de grado para optar el título de Químico

DIRECTOR:

JOSE ANTONIO HENAO MARTÍNEZ
QUÍMICO, *Dr. Química Aplicada*

CODIRECTORES:

JUAN MANUEL URBINA GONZÁLEZ
QUÍMICO, *Dr. rer. nat.*

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER

FACULTAD DE CIENCIAS

ESCUELA DE QUÍMICA

BUCARAMANGA

2018

**“Mira que te mando que te esfuerces
y seas valiente; no temas ni desmayes,
porque Jehová tu Dios estará contigo
en donde quiera que vayas”**

Josué 1:9

DEDICATORIA

Así como le he dedicado día tras día mi vida, fuerza y corazón recibiendo sorprendentes bendiciones de su parte, quiero dedicarle también este trabajo; Con sus detalles a través de la naturaleza y de personas maravillosas que ha puesto en mi camino, hoy puedo decir que este trabajo le pertenece pues obró milagros para que yo pueda cumplir uno de mis sueños. DIOS eres lo mejor que me ha pasado.

AGRADECIMIENTOS

Mi mayor agradecimiento es para el dueño de mi vida, Aquel que ha dirigido y bendecido mi camino para llegar hoy hasta aquí, a DIOS GRACIAS.

A los dos seres que me han cuidado a lo largo de mi vida, y quienes son mi mayor motivo de admiración, mis padres Carmen y Omar a quienes amo con todas las fuerzas de mi corazón.

A los profesores José A. Henao y Juan M. Urbina, quienes me permitieron hacer parte de su grupo de investigación (*GIQUE* y *LQOBio* respectivamente), y me transmitieron parte de sus valiosos conocimientos para prepararme y poder alcanzar este título tan importante para mí.

A todos los miembros del Laboratorio de rayos X y de manera especial al profesor Robert A. Toro, quien estuvo siempre dispuesto a enseñarme y guiarme durante todo el proceso de investigación. A la universidad Industrial de Santander y a todos los docentes y profesionales en diferentes áreas que participaron en mi formación académica y personal.

A mis amigos que me han acompañado a lo largo de este proceso, Katherín, Andrés y Silvia con quienes he compartido inolvidables experiencias, y la que considero que ha sido la mejor etapa de mi vida. A demás a todas aquellas personas que de una u otra forma colaboraron en la realización del presente trabajo.

Finalmente, y no menos importante, Jaime Arévalo esa persona especial que me apoya en todos mis planes, y que hace que mis días tengan más razones para sonreír.

TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	20
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	22
2. JUSTIFICACIÓN.....	23
3. OBJETIVOS.....	24
3.1 OBJETIVO PRINCIPAL.....	24
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	24
4. MARCO TEÓRICO.....	25
4.1 IMINAS O BASES DE SCHIFF.....	25
4.2 SÍNTESIS DE BASES DE SCHIFF.....	26
4.3 SÍNTESIS DE LA <i>N</i> -BENCILIDENANILINAS.....	27
4.4 CRISTALIZACIÓN.....	28
4.5 ESPECTROSCOPIA ATR-FTIR.....	31
4.6 ACOPLAMIENTO CROMATOGRAFÍA DE GASES – ESPECTROMETRÍA DE MASAS.....	32
4.7 RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR.....	32
4.8 CALORIMETRÍA DE BARRIDO DIFERENCIAL (DSC) Y ANÁLISIS TERMOGRAVIMÉTRICO (TGA).....	33
4.9 DIFRACCIÓN DE RAYOS X.....	33
4.9.1 Recolección de datos para la resolución estructural.....	38
4.9.2 Tratamiento de datos.....	38
4.9.3 Indexado	39
4.9.4 Refinamiento de las constantes de celda unidad.....	41
4.9.5 Descomposición del patrón de polvo en sus intensidades integradas, I_{hkl}	42
4.9.6 Determinación del Grupo Espacial.....	43
4.9.7 Resolución de la estructura.....	44

4.9.8 Refinamiento de la estructura por el método de Rietveld.....	46
4.9.9 Validación de la estructura.....	47
4.10 ENLACES DE HIDRÓGENO	48
4.11 POLIMORFISMO	53
4.12 ORIENTACIONES PREFERENCIALES Y LOS ÍNDICES DE MILLER	54
5. HIPÓTESIS.....	56
6. PARTE EXPERIMENTAL	57
6.1 PREPARACIÓN DE LA (E)-N-BENCILIDEN-4-CLOROANILINA	57
6.1.1 Metodología 1.(Wheeler y Gore) ²³	57
6.1.2 Metodología 2 (Taguchi y Westheimer) ⁴⁸	57
6.1.3 Metodología 3 (Tanaka y Shiraishi) ⁴⁹	58
6.2 CARACTERIZACIÓN DEL PRODUCTO	59
6.2.1 Espectroscopia Infrarroja	59
6.2.2 Cromatografía de gases acoplado a espectrometría de masas.....	59
6.2.3 Resonancia magnética nuclear.....	59
6.2.4 Cromatografía <i>Flash</i>	60
6.3 CRISTALIZACIÓN	60
6.4 ESTUDIO DE POLIMORFOS.....	60
6.5 ESTUDIO POR DIFRACCIÓN DE RAYOS X DE MUESTRAS POLICRISTALINAS	61
6.5.1 Preparación de las muestras y toma de datos.....	61
6.5.2 Tratamiento de datos	62
6.5.3 Indexado de las reflexiones	62
6.5.4 Refinamiento de las constantes de celda unidad.....	62
6.5.5 Descomposición del patrón de polvo en sus intensidades integradas ...	63
6.5.6 Búsqueda del grupo espacial.....	63
6.5.7 Resolución de la estructura por el método de Rietveld.....	63
6.5.8 Refinamiento de la estructura mediante el método de Rietveld	63
6.5.9 Validación de la estructura.....	63

7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	64
7.1 PREPARACIÓN DE LA (E)- <i>N</i> -BENCILIDEN-4-CLOROANILINA	64
7.2 CARACTERIZACIÓN DE (E)- <i>N</i> -BENCILIDEN-4-CLOROANILINA POR ESPECTROSCOPIA IR.....	65
7.3 Caracterización de (E)- <i>N</i> -benciliden-4-cloroanilina por CG-EM.....	69
7.4 Caracterización de (E)- <i>N</i> -benciliden-4-cloroanilina por ¹ H-RMN	71
7.6 Análisis térmico por TGA y DSC	73
7.7 Estudio por difracción de rayos X de muestras policristalinas	75
7.8 Indexado y refinamiento.....	76
7.9 Determinación del grupo espacial.....	79
7.10 Descomposición del patrón de polvo en sus intensidades integradas	80
7.11 Resolución de la estructura cristalina	82
7.12 Refinamiento de la estructura	82
7.13 Validación de la estructura.....	83
7.14 Polimorfismo	96
7.15 Cálculo de la Morfología	99
8. CONCLUSIONES	100
CITAS BIBLIOGRÁFICAS.....	101
BIBLIOGRAFÍA.....	107
ANEXOS.....	113

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Mecanismos de nucleación primaria.	29
Figura 2. Mecanismos de nucleación secundaria.	30
Figura 3. Proceso general de cristalización.	31
Figura 4. Proceso general para la obtención de los cristales y la resolución de estructuras cristalinas mediante la técnica de difracción de rayos X de polvo	36
Figura 5. Visualización de los parámetros geométricos d , D , θ , φ , ψ , r para el enlace de hidrógeno.	50
Figura 6. Configuraciones que pueden adoptar las interacciones de tipo D—H \cdots π fenil (D = átomo donador).	51
Figura 7. Cuatro arreglos básicos de empaquetamiento de compuestos aromáticos. (a) Espinas de bacalao, (b) Paralelo-espina de bacalao, (c) Arreglo γ y (d) Arreglo β	52
Figura 8. Estructuras cristalinas dentro de un material policristalino.....	54
Figura 9. Productos obtenidos por la metodología según (a) Wheeler y Gore (MGE3A), (b) Taguchi y Westheimer (MGE10B) (c) Tanaka y Shiraishi (MGE14C).....	64
Figura 10. Espectro infrarrojo de la (E)- <i>N</i> -benciliden-4-cloroanilina, muestra MGE3A.	66
Figura 11. Espectro infrarrojo de la (E)- <i>N</i> -benciliden-4-cloroanilina, muestra MGE10B.	67
Figura 12. Espectro infrarrojo de la (E)- <i>N</i> -benciliden-4-cloroanilina, muestra MGE14C.	68
Figura 13. Cromatograma por la técnica CG-EM para la muestra MGE3A utilizando acetato de etilo como solvente.	70

Figura 14. Espectro de resonancia magnética de protones para la muestra MGE3A.	72
Figura 15. Termograma de TGA de la (E)-N-benciliden-4-cloroanilina.	73
Figura 16. Termograma de dsc de la (E)-N-benciliden-4-cloroanilina.	74
Figura 17. Perfiles de difracción de rayos X de muestras policristalinas para los productos MGE3A, MGE10B y MGE14C.....	76
Figura 18. Perfil de difracción de rayos X de polvo de la (E)-N-benciliden-4- cloroanilina, muestra MGE3A.	75
Figura 19. Patrón de difracción de rayos X experimental de la (E)-N-benciliden-4- cloroanilina (negro) comparado con el reportado en la base de datos PDF-2, de la 4-cloroanilina (rojo).	79
Figura 20. Ajuste por algoritmo Le Bail del patrón de polvo de la muestra MGE3A.	81
Figura 21. Patrón de difracción experimental (azul), comparado con el patrón calculado (verde) y refinado por el método de Rietveld.....	83
Figura 22. Estructura de la (E)-N-benciliden-4-cloroanilina.....	84
Figura 23. Representación de la celda unidad a lo largo de los ejes <i>a</i> (Fig. 23a) y <i>c</i> (Fig. 23b) de la estructura de la (E)-N-benciliden-4-cloroanilina (MGE3A).....	85
Figura 24. Enlaces de hidrógeno intermoleculares del tipo C—H--- π en la (E)-N- benciliden-4-cloroanilina, simulado con el programa MERCURY	86
Figura 25. Enlaces del tipo C—H--- π entre tres moléculas de la (E)-N-benciliden-4- cloroanilina, simulados en el programa MERCURY.	87
Figura 26. Interacciones intermoleculares de tipo π - π entre moléculas de (E)-N- benciliden-4-cloroanilina.	88
Figura 27. Interacciones de tipo π entre las moléculas de (E)-N-benciliden-4- cloroanilina.....	89
Figura 28. Enlaces intermoleculares del tipo anillo-H---Cg y π --- π entre moléculas de (E)-N-benciliden-4-cloroanilina.	90

Figura 29. estadísticas de estructuras reales con un ángulo de torsión similar a $178,041^\circ$ para el fragmento C-C=N-C, vistas a través del programa Mogul (MERCURY).	92
Figura 30. Ángulo de giro descrito entre planos para los anillos que conforman la (E)- <i>N</i> -benciliden-4-cloroanilina.	93
Figura 31. Ángulo de 53° entre los planos descritos por los anillos aromáticos en la (E)- <i>N</i> -benciliden-4-cloroanilina. anillo a (plano rojo), anillo b (plano verde)....	94
Figura 32. Vista de los elementos de simetría en la celda unidad de la estructura cristalina de la (E)- <i>N</i> -benciliden-4-cloroanilina.....	95
Figura 33. Patrones de difracción de polvo de muestras cristalizadas en acetato de etilo (negro), mezcla etanol/agua (rojo), etanol (azul), y en metanol (verde), correspondientes al estudio de polimorfos para la (E)- <i>N</i> -benciliden-4-cloroanilina.....	98
Figura 34. Morfología con plano de orientación preferencial (0,4,0).....	99
Figura 35. Morfología vista desde (a) cara b y (b) cara c.....	99

LISTA DE ESQUEMAS

	Pág.
Esquema 1. Ruta de síntesis de las bases de Schiff.	25
Esquema 2. Preparación de la (E)- <i>N</i> -benciliden-4-cloroanilina según la metodología de Wheeler y Gore.	57
Esquema 3. Preparación de la (E)- <i>N</i> -benciliden-4-cloroanilina según la metodología de Taguchi y Westheimer.	58
Esquema 4. Preparación de la (E)- <i>N</i> -benciliden-4-cloroanilina según la metodología de Tanaka y Shiraishi.....	58

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Clasificación de los enlaces de hidrógeno.....	49
Tabla 2. Condiciones de registro por difracción de rayos X para la medición de las diferentes cristalizaciones la (E)-N-benciliden-4-cloroanilina.....	61
Tabla 3. Rendimiento y punto de fusión de la (E)-N-benciliden-4-cloroanilina preparada mediante tres diferentes metodologías.....	64
Tabla 4. Frecuencias más representativas obtenidas en el espectro infrarrojo para la muestra MGE3A.	66
Tabla 5. Frecuencias más representativas obtenidas en el espectro infrarrojo para la muestra MGE10B.	67
Tabla 6. Frecuencias más representativas obtenidas en el espectro infrarrojo para la muestra MGE14C.	68
Tabla 7. Resultados obtenidos por cromatografía de capa fina para los productos MGE3A, MGE10B y MGE14C.	71
Tabla 8. Pureza y tiempo de retención de la muestra MGE3A medida con la técnica cromatografía flash. (solvente: metanol, 254 nm sílica esférica con un tamaño de partícula entre 40-70 μm y tamaño de poro de 70 angstrom).	73
Tabla 9. Parámetros de celda unidad obtenidos del proceso de refinamiento para MGE3A, utilizando el programa NBS * AIDS80.	78
Tabla 10. Parámetros <i>hkl</i> utilizados para la determinación del grupo espacial. (Aus: ausencia sistemática).	80
Tabla 11. Factores de ajuste obtenidos por algoritmo Le Bail del patrón de polvo de MGE3A.	81
Tabla 12. Interacciones, distancias de enlace H-Cg (d_{HCg}), ángulo entre H y el plano perpendicular al plano de Cg (α) y ángulo entre el átomo donador, el hidrógeno y el centroide (X-H---Cg).	87

Tabla 13. Ángulos de torsión calculados por el programa PLATON para la estructura molecular de la (E)- <i>N</i> -benciliden-4-cloroanilina.	91
Tabla 14. Distancias de enlace calculadas para la (E)- <i>N</i> -benciliden-4-cloroanilina mediante el programa PLATON.....	95
Tabla 15. Operaciones de simetría calculadas por mercury para la (E)- <i>N</i> -benciliden-4-cloroanilina.	96
Tabla 16. Cristalizaciones en diferentes solventes bajo diferentes condiciones cinéticas y termodinámicas.....	97
Tabla 17. Parámetros de celda unidad para los diferentes ensayos de polimorfismo.	97

LISTA DE ANEXOS

	Pág.
Anexo A. Resultados obtenidos del proceso de indexado para la muestra MGE3A.....	105
Anexo B. Elementos de simetría traslacional y sus ausencias sistemáticas.....	107
Anexo C. Ángulos de enlace entre los átomos que conforman la (E)-N-benciliden-4-cloroanilina.....	108
Anexo D. Cromatogramas medidos a diferentes valores de longitudes de onda...	109

RESUMEN

TÍTULO: PREPARACIÓN, ESTUDIO POLIMÓRFICO Y RESOLUCIÓN ESTRUCTURAL POR DIFRACCIÓN DE RAYOS X DE MUESTRAS POLICRISTALINAS DE LA (E)-N-BENCILIDEN-4-CLOROANILINA*

AUTOR: MAYRA LIZETH GARCÍA OLAVE**

PALABRAS CLAVE: BASES DE SHIFF, DIFRACCIÓN DE RAYOS X DE MUESTRAS POLICRISTALINAS, POLIMORFISMO.

Las bases de Schiff han sido ampliamente estudiadas y utilizadas en la formación de moléculas con actividad biológica. La (E)-N-benciliden-4-cloroanilina es una base de Schiff preparada por primera vez en 1901 que ha sido utilizada como precursor en la preparación de fármacos, especialmente en aquellos que tienen significativa actividad antiparasitaria, sin embargo, a pesar de que ha transcurrido tanto tiempo desde su primera preparación, no se encuentra reportada su estructura cristalina en las bases de datos cristalográficas.

La difracción de rayos X de muestras policristalinas es una técnica de cristalografía que permite la determinación de la estructura cristalina de una sustancia, y el estudio de sus posibles polimorfos. Con base en los resultados de este análisis para una sustancia, se ha logrado el desarrollo de la farmacología, la nanotecnología y la biotecnología, por tal motivo es importante conocer los datos cristalográficos de una sustancia, particularmente de la (E)-N-benciliden-4-cloroanilina que se encuentra en compuestos con actividad biológica.

Utilizando la técnica de difracción de rayos X de muestras policristalinas se determinó que la (E)-N-benciliden-4-cloroanilina cristaliza en el sistema cristalino monoclinico con cuatro moléculas por celdad unidad ($Z = 4$) y grupo espacial $P2_1/n$. A demás según el estudio de polimorfismo, no se encontraron polimorfos cuando se utilizan como solventes el acetato de etilo, etanol, mezcla etanol/agua y metanol.

*Trabajo de grado

**Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Director: José A. Henao, *Dr. Química Aplicada*; Codirector: Juan Manuel Urbina G., *Dr. rer. nat.*

ABSTRACT

TITLE: PREPARATION, POLYMORPHIC STUDY AND STRUCTURAL RESOLUTION BY DIFFRACTION OF X-RAYS OF POLYCRYSTALLINE SAMPLES OF (E) -N-BENZYLIDEN-4-CHLOROANILINE*

AUTHOR: MAYRA LIZETH GARCÍA OLAVE**

KEYWORDS: BASIS OF SHIFF, DIFFRACTION OF X-RAYS OF POLYCRYSTALLINE SAMPLES, POLYMORPHISM.

The bases of Schiff have been widely studied and used in the formation of molecules with biological activity. (E) -N-benzylidene-4-chloroaniline is a Schiff base prepared for the first time in 1901 that was used as a precursor in the preparation of drugs, especially in that they have significant antiparasitic activity, however, although it has after so much time since its first preparation, it is not reported in its crystal structure in the crystallographic data bases.

X-ray diffraction of polycrystalline samples is a crystallography technique that allows the determination of the crystalline structure of a substance, and the study of its possible polymorphs. Based on the results of this analysis for a substance, the development of pharmacology, nanotechnology and biotechnology has been achieved, for this reason it is important to know the crystallographic data of a substance, particularly the (E)-N-benzylidene-4-chloroaniline found in compounds with biological activity.

Using the X-ray diffraction technique of polycrystalline samples, it was determined that the (E)-N-benzylidene-4-chloroaniline crystallizes in the monoclinic crystalline system with four molecules per unit ($Z = 4$) and spatial group $P2_1/n$. The others, according to the polymorphism study, did not find polymorphisms when they were used as solvents, ethyl acetate, ethanol, ethanol / water mixture and methanol.

* Undergraduate research project

** Science Faculty. School of Chemistry Director: José A. Henao, *Dr. Applied chemistry*; Co-director: Juan Manuel Urbina G., *Dr. rer. nat*

INTRODUCCIÓN

Las iminas son compuestos nitrogenados de gran importancia debido a que un buen número de componentes implicados en los procesos biológicos contienen este grupo funcional, forman compuestos coordinados con metales utilizados como modelos en sistemas biológicos (hemoglobina, vitamina B12, nonactina, entre otros), y se emplean como precursores para la formación de productos para combatir enfermedades, tales como la malaria y la leishmaniasis. Debido a estas razones, el Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular-*LQOBio* de la Universidad Industrial de Santander ha hecho de las iminas sustratos importantes en parte de su campo de investigación.

La (E)-*N*-benciliden-4-cloroanilina es una imina de interés debido a que es utilizada como precursor en la preparación de moléculas con potenciales propiedades farmacéuticas, por tanto, no se comercializa directamente como fármaco, sino que es utilizada como reactivo químico¹.

De otra parte, cada material orgánico producto de una reacción debe ser caracterizado mediante técnicas de análisis que revelen su identidad y propiedades. Una manera y quizás la más precisa para los sólidos cristalinos, es la caracterización estructural por la técnica de difracción de rayos X. Un cristal presenta una disposición atómica o molecular ordenada, lo que permite conocer las posiciones atómicas de cada uno de los átomos y de allí, sus interacciones. Los cristales existen en la naturaleza, pero también pueden ser generados en el laboratorio sintéticamente. En los últimos años los cristales han adquirido gran importancia en la industria, en la investigación académica y en la tecnología moderna².

Por consiguiente, en el Grupo de Investigación en Química Estructural-*GIQUE* se llevó a cabo el estudio estructural mediante la técnica de difracción de rayos X de

muestras policristalinas de la (E)-*N*-benciliden-4-cloroanilina, sustancia que se sintetizó mediante tres metodologías diferentes y posteriormente se realizó el estudio de sus posibles polimorfos. Las bases de datos Powder Diffraction File (PDF-2) y Cambridge Structural Database (CSD) actualizadas a la fecha, no contienen registros de datos cristalográficos para el compuesto bajo estudio, motivo por el cual la información que se recopiló sobre dicho compuesto es de gran interés para la comunidad científica.

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El conocimiento de la estructura de un compuesto es fundamental para poder comprender sus propiedades. El polimorfismo es un fenómeno del estado sólido, el cual puede tener un impacto tanto positivo como negativo en las propiedades fisicoquímicas, termodinámicas y biológicas entre otras, de los materiales. Particularmente, en los últimos años, el polimorfismo ha tenido marcada importancia en la industria farmacéutica, debido a que sus moléculas pueden adoptar diferentes conformaciones espaciales, que generan diferencias en sus propiedades³.

Como se mencionó anteriormente, la (E)-*N*-benciliden-4-cloroanilina es una imina ampliamente utilizada en la síntesis de sustancias de importancia farmacéutica⁴; sin embargo, a pesar de que ha sido preparada y estudiada, como producto de la revisión bibliográfica y en las bases de datos cristalográficas consultadas, hasta ahora el estudio estructural de dicha imina no ha sido reportado. Por estas razones, en este trabajo de grado se determinó la estructura cristalina y adicionalmente se estudió la “historia polimórfica” de la imina en cuestión.

2. JUSTIFICACIÓN

Las iminas son compuestos utilizados como precursores en la preparación de heterociclos nitrogenados, sustancias con diversas aplicaciones en polímeros, aditivos para alimentos, cosméticos, desinfectantes y como intermediarios en importantes rutas biológicas⁵. Particularmente, la (E)-*N*-benciliden-4-cloroanilina, es una imina utilizada como trampa altamente enantioselectiva de intermediarios zwitteriónicos⁶, y en la síntesis de una extensa variedad de derivados quinolínicos⁷ con significativa actividad antibacteriana, antimalárica⁸, anti-inflamatoria y antitumoral⁹, incluso se ha demostrado que algunas quinolinas tienen efectos sobre el sistema nervioso central¹⁰.

En el Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular-*LQOBio*, bajo la supervisión del profesor Juan Manuel Urbina G. se han venido realizando diversas preparaciones de compuestos heterociclos nitrogenados, productos de reacciones con iminas, precursores que permiten síntesis rápidas y eficientes, además de ser fácilmente asequibles, contribuyendo con el hallazgo de productos con potencial actividad antifúngica^{11,12}, leishmanicida¹², e incluso potenciales aplicaciones en la electrónica orgánica¹³. Luego de una extensa revisión bibliográfica se ha observado que no existen reportes acerca de la estructura cristalina de la (E)-*N*-benciliden-4-cloroanilina¹⁴. De acuerdo a lo anterior, la presente investigación está justificada por el hecho de que no existe ninguna información cristalográfica sobre el compuesto que se sintetizó.

La caracterización estructural de la (E)-*N*-benciliden-4-cloroanilina se realizó en el Grupo de Investigación en Química Estructural – “*GIQUE*” donde se adquirió experiencia en la purificación, cristalización y análisis estructural del compuesto orgánicos de interés por difracción de rayos X de muestras policristalinas, lo cual permitió culminar con éxito esta investigación.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Caracterizar estructuralmente la (E)-*N*-benciliden-4-cloroanilina y sus polimorfos.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

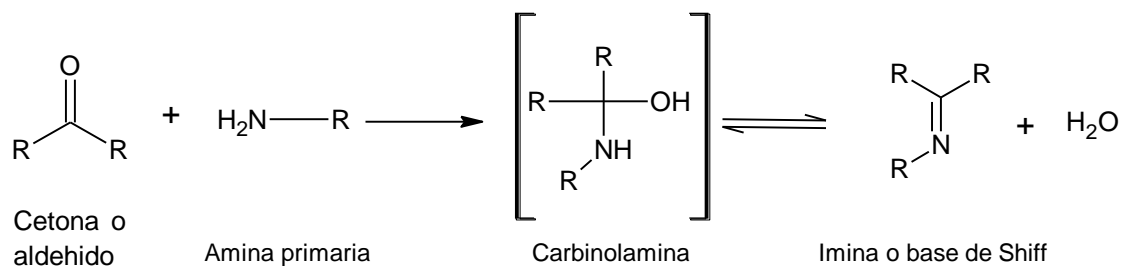
- Preparar la (E)-*N*-benciliden-4-cloroanilina.
- Caracterizar los productos obtenidos mediante técnicas espectroscópicas (IR, CG-EM, RMN- ^1H y ^{13}C) y análisis térmico (TGA-DSC).
- Determinar la estructura de la (E)-*N*-benciliden-4-cloroanilina mediante difracción de rayos X de muestras policristalinas.
- Someter la (E)-*N*-benciliden-4-cloroanilina a diferentes condiciones de cristalización y caracterizar los polimorfos obtenidos mediante difracción de rayos X de muestras policristalinas.

4. MARCO TEÓRICO

4.1 IMINAS O BASES DE SCHIFF

Las iminas son sustancias orgánicas que poseen el grupo $RR'C=NR''$, donde R' puede ser un átomo de hidrógeno o un grupo orgánico, cuyos compuestos se denominan aldiminas y cetiminas respectivamente. Las aldiminas también se pueden clasificar, según sus diversos sustituyentes, como bases de Schiff o azometinas cuando R es arilo y R'' es arilo o alquilo, o como aniles cuando la molécula deriva de la anilina y aldehídos alifáticos o aromáticos^{15,16}, (ver Esquema 1). Con el tiempo esta sencilla reacción se convirtió en uno de los más ricos legados de la química orgánica¹⁴.

Esquema 1. Ruta de síntesis de las bases de Schiff.



Las bases de Schiff, llamadas así en honor a Hugo Schiff (1834-1915), hacen parte de los compuestos más ampliamente utilizados en la agroindustria, como pigmentos y colorantes, estabilizadores de polímeros, productos intermedios de síntesis inorgánica, como catalizadores, además de una amplia aplicabilidad en química orgánica en la síntesis de heterociclos nitrogenados que poseen extensa variedad de actividades biológicas, como propiedades anti-inflamatorias, antivirales, antibacterianas, antipalúdicas, y antipiréticas, entre otras, por lo cual se encuentran presentes en diversos fármacos^{5,17}. Particularmente la (E)-N-benciliden-4-

cloroanilina ha demostrado tener actividad antiparasitaria y ser utilizada en la preparación de diferentes medicamentos⁴.

Con relación a la isomería, el hecho de que exista un doble enlace en las moléculas indica la presencia de los isómeros geométricos *E* y *Z*. En el caso particular de las bases de Schiff, se encuentran preferentemente formando el isómero *E* (>90%), debido principalmente a que existen interacciones repulsivas entre el sustituyente del carbono y el del nitrógeno en la configuración *Z*¹⁸. La rotación que se da alrededor del doble enlace C=N es posible en condiciones especiales debido a la polarización, ya sea por la densidad de carga negativa sobre el carbono o sobre el nitrógeno^{19,20}.

4.2 SÍNTESIS DE BASES DE SCHIFF

Las primeras preparaciones de iminas fueron reportadas por H. Schiff, tratándose de la reacción de aldehídos o cetonas con una amina mediante destilación azeotrópica²¹.

Los aldehídos alifáticos y aromáticos reaccionan de manera fácil y casi cuantitativa con aminas para dar las iminas correspondientes. En cuanto a los aldehídos alifáticos, el hecho de que posean solo un hidrógeno α , provoca que la imina resultante sea incapaz de separarse de la amina para dar una enamina que podría posteriormente polimerizarse.

La preparación de iminas a partir de cetonas se vuelve más lenta en comparación con los aldehídos, debido a que estas reacciones requieren temperaturas más elevadas y mayores tiempos de reacción, sin embargo, los rendimientos alcanzados, al igual que con los aldehídos están entre 80 y 90%.

Cuando las aminas se encuentran unidas a un grupo alquílico terciario son menos viables para formar iminas con aldehídos primarios, debido al impedimento estérico provoca que las condensaciones aldólicas sean difíciles.

El método convencional usa la condensación de un grupo carbonilo proveniente de un aldehído o una cetona, con una amina primaria bajo destilación azeotrópica¹⁴.

4.3 SÍNTESIS DE LA *N*-BENCILIDENANILINAS

R.W. Layer en su review "*The chemistry of imines*", abarca el estudio de las iminas por un periodo aproximado de cien años; allí se registra la (*E*)-*N*-benciliden-4-cloroanilina, preparada por primera vez en 1901 por Arthur Rudolph Hantzsch y Otto Schwab²².

En 1960 Owen H. Wheeler y Peter H. Gore realizaron la síntesis de diversas (*E*)-*N*-benciliden-4-cloroanilina por condensación de cantidades equimolares de benzaldehído y anilinas 4-sustituidas utilizando el mínimo volumen de disolvente (etanol absoluto). La reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente y agitación continua. La recristalización fue realizada utilizando etanol como solvente²³.

En 2009 Hania, reportó la síntesis mezclando también cantidades equimolares de benzaldehído y anilinas, sometiéndolos a reflujo durante dos horas; la purificación de los productos se realizó por filtración y posteriormente se cristalización en etanol²⁴.

Otra manera de obtener estas iminas es mediante la adición lenta de un aldehído sobre una amina a una temperatura de 0 °C, seguida por la adición de KOH; el tratamiento para separar el compuesto del agua y finalmente la destilación del compuesto con KOH, produce las (*E*)-*N*-benciliden-4-cloroanilina de manera eficiente.

En general, se ha encontrado que, durante la reacción de condensación para la obtención de muchas iminas, entre ellas la (E)-N-benciliden-4-cloroanilina, el producto formado es sensible a hidrolizarse; además, algunas iminas son higroscópicas, inestables a altas temperaturas y difíciles de purificar por destilación o cromatografía en columna²⁵.

4.4 CRISTALIZACIÓN

Desde tiempos remotos, los cristales han conseguido la atención de los seres humanos debido a sus variadas formas, tamaños y colores. En el siglo XVI, la curiosidad por la simetría hexagonal de los copos de nieve llevó a Johannes Kepler a realizar la primera descripción matemática de los cristales, "Cristalografía geométrica". Luego en el siglo XVII, Kepler descubrió las constantes de los ángulos entre las caras de un tipo de cristal, lo cual condujo a los científicos a la idea de que los cristales deben estar formados por planos ordenados. Sin embargo, el proceso de formación del cristal se ignoró durante mucho tiempo y fue a mediados del siglo XX cuando surgió el interés por comprender la formación de los mismos, al descubrir la importancia que tenían en la industria farmacéutica, biotecnológica, química analítica, electrónica, etc. Actualmente se define la cristalización como el proceso en el que ocurre un cambio de fase líquido/sólido, en donde el sistema pasa de un estado de desequilibrio y desorden a un estado de equilibrio y ordenamiento de las sustancias que componen el cristal²⁶.

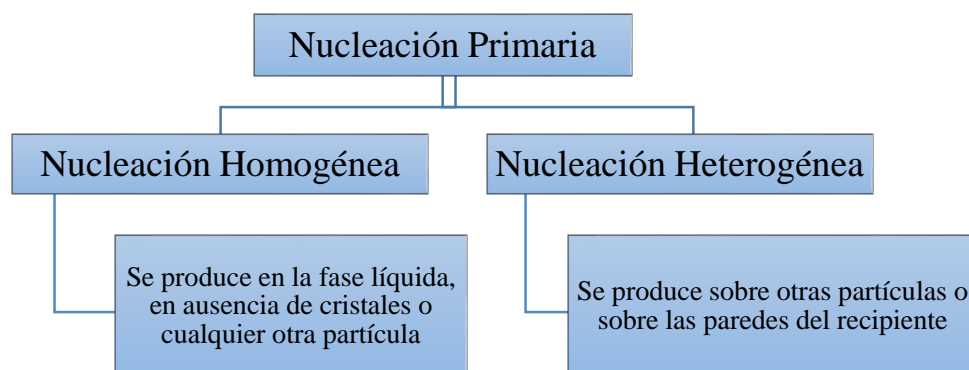
La cristalización está dividida en subgrupos: preparación de cristales individuales o monocristales, cristalización en masa, producción de capas delgadas, cristalización de azúcares, solidificación de metales, biomineralización, entre otros. No obstante, todos los subgrupos están regidos por el mismo principio y se llevan a cabo mediante los mismos procesos, "*la nucleación y el crecimiento de los cristales*".

Nucleación: Para que la cristalización ocurra, la solución debe estar sobresaturada con la sustancia a precipitar, lo que favorece la formación de pequeños núcleos primarios correspondientes a amontonamientos de átomos, moléculas o iones. Tales amontonamientos reciben el nombre de *clusters*, que no en su totalidad, comenzarán a crecer aumentando su volumen hasta alcanzar un tamaño macroscópico factible para filtrar. La velocidad de nucleación está determinada por la formación y crecimiento de los núcleos pequeños por unidad de tiempo²⁶.

Existen diferentes métodos para llevar a cabo la cristalización: reflujo, macerado, mecanoquímica, sonoquímica, mecanoquímica asistida por solvente, entre otros, dependiendo de si se desea obtener un monocristal. La cristalización es conocida aún en el mundo científico como un arte, debido a que la transición a la fase cristalina no se conoce totalmente²⁷.

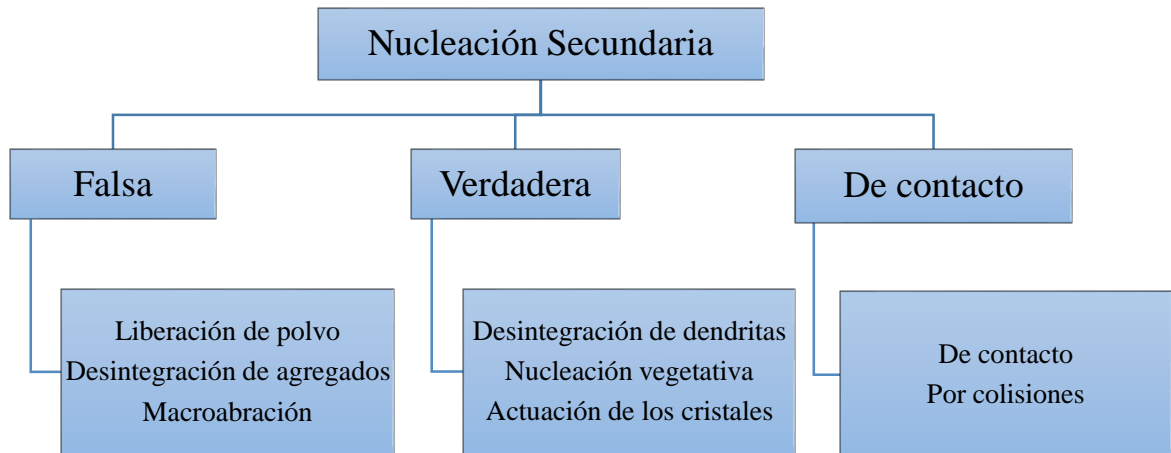
Nucleación primaria: En la nucleación primaria la formación de agregados ordenados o *clusters* ocurre en ausencia de una fase sólida, es decir, en una disolución libre de partículas de la fase sólida, o bien en una disolución que contenga únicamente partículas extrañas a la parte sólida que se forma. Cuando los *clusters* superan un tamaño crítico venciendo una barrera energética, se convierten en núcleos, mientras que los demás se redisuelven.

Figura 1. Mecanismos de nucleación primaria.



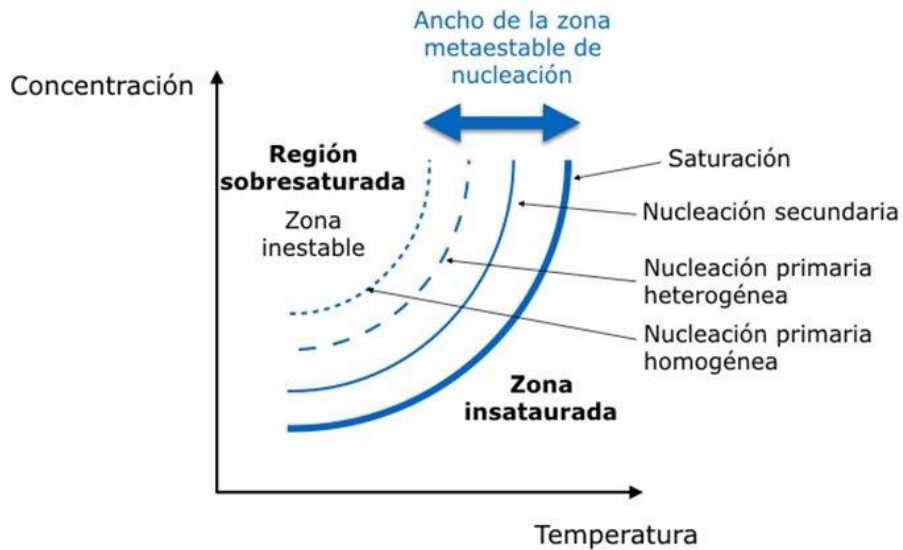
Nucleación secundaria: En la nucleación secundaria los cristales en formación están condicionados por la presencia de partículas de la misma fase en el sistema sobresaturado. Este tipo de nucleación juega un papel muy importante en la cristalización a nivel industrial.

Figura 2. Mecanismos de nucleación secundaria.



Crecimiento de cristales: Luego del proceso de nucleación, comienza el crecimiento de los cristales de tamaño visible. La teoría de energía de superficie se basa en la forma que asume un cristal en crecimiento y es aquella en la cual la energía de superficie es mínima. Este postulado, aunque no por completo, ha ido quedando en desuso. Estas teorías de difusión suponen que la materia se deposita de manera continua en una cara del cristal a una velocidad proporcional a la concentración entre el punto de deposición y la mayor parte de la solución²⁶. En la Figura 3 se muestra gráficamente el proceso de formación de un cristal.

Figura 3. Proceso general de cristalización.



Fuente: Condorchem envitech

4.5 ESPECTROSCOPIA ATR-FTIR

La espectroscopia infrarroja es una técnica que permite la identificación de grupos funcionales presentes en un compuesto, debido a que el grupo funcional que tiene la capacidad de rotar y vibrar a distintas frecuencias una vez absorbe radiación infrarroja. El ATR (*Attenuated Total Reflection*) es un método de muestreo usado en IR, que se produce cuando una radiación infrarroja entra en un cristal ATR transmisor y de alto índice de refracción. El cristal está diseñado para permitir una reflexión interna total que crea una onda evanescente sobre la superficie del cristal. Esta onda se extiende a la muestra que se mantiene en contacto íntimo con el cristal, registrándose el espectro de infrarrojo del analito²⁸.

4.6 ACOPLAMIENTO CROMATOGRAFÍA DE GASES – ESPECTROMETRÍA DE MASAS

La cromatografía de gases acoplada a un detector selectivo de masas (CG-EM), es una técnica analítica eficiente para separar, identificar y cuantificar compuestos orgánicos volátiles y semivolátiles, debido a que combina la capacidad de separación que presenta la cromatografía de gases con la sensibilidad y capacidad selectiva del detector de masas. La separación depende de la diferencia en las distribuciones de las sustancias presente en el compuesto, en la fase móvil y en la estacionaria. Una vez han sido separadas, las sustancias son fragmentadas y analizadas en función de su patrón de fragmentación, el cual se puede comparar con los datos registrados en las bases de datos. Para la utilización de esta técnica se requieren muy pequeñas cantidades de muestra²⁹.

4.7 RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

La resonancia magnética nuclear es un método espectral que estudia los cambios que experimentan los núcleos con propiedades magnéticas bajo el efecto de un campo magnético intenso y la aplicación de una energía de radio frecuencia; estos cambios son afectados por la presencia de los electrones, lo que permite hacer un estudio detallado de la estructura de las moléculas²⁸. La técnica de RMN permite la cuantificación de productos, la realización de estudios cinéticos y estereoquímicos, la observación de heteroátomos, la realización de experimentos con temperatura variable entre otras funciones, razón de su gran aplicación en los sectores educativo, investigación, e industriales.

4.8 CALORIMETRÍA DE BARRIDO DIFERENCIAL (DSC) Y ANÁLISIS TERMOGRAVIMÉTRICO (TGA)

La técnica de calorimetría diferencial de barrido mide la diferencia de temperatura entre una muestra y una referencia interna en función del tiempo y la temperatura, lo que permite determinar la cantidad de calor que es absorbido o liberado por una sustancia, cuando es mantenida a temperatura constante, durante un tiempo determinado; es decir, esta técnica permite conocer el punto de fusión de la muestra y determinar si ocurren reacciones en el estado sólido y transiciones de fase en los compuestos sintetizados³⁰. De otro lado, el análisis termogravimétrico es la medida de la variación de la masa de una muestra cuando es sometida a una rampa de temperatura en una atmósfera controlada, permitiendo realizar medidas para determinar la composición de un material y predecir su estabilidad a temperaturas hasta de 1500 °C. Por tanto, esta técnica permite caracterizar materiales que presentan pérdida o ganancia de masa debido a la descomposición, oxidación o deshidratación. Estas dos técnicas mencionadas permiten determinar la pureza de la muestra obtenida y hallar con precisión el punto de fusión de los compuestos sintetizados²⁸.

4.9 DIFRACCIÓN DE RAYOS X

La difracción de rayos X se produce al bombardear un metal con electrones de alta energía. En el momento en que los electrones penetran en el metal se desaceleran produciendo radiación en un intervalo de longitudes de onda que se superponen generando picos agudos de alta intensidad. Estos picos son producidos por la interacción entre los electrones incidentes con los electrones de las capas internas de los átomos: la colisión expulsa un electrón de un orbital y otro electrón de mayor energía desciende a la vacante, emitiendo el exceso de energía como un fotón de rayos X.

Cuando un haz de rayos X incide sobre un cristal, éste choca con los átomos haciendo que los electrones que se encuentren en su trayectoria vibren con una frecuencia idéntica a la de la radiación incidente. Estos electrones actúan como fuentes secundarias de nuevos frentes de onda de rayo X con la misma longitud de onda y frecuencia. Las ondas electromagnéticas dispersadas reemitidas interfieren entre sí constructivamente sólo en algunas direcciones, mientras que las demás se anulan.

La difracción de rayos X como técnica, proporciona intensidades de las figuras de difracción, haciendo posible construir un esquema detallado de los átomos y su entorno. Los métodos de difracción de rayos X constituyen un instrumento útil para el estudio de la estructura interna de los materiales cristalinos, otorgando resultados de compuestos estructurales a la química, mineralogía y biología³¹.

Difracción de Rayos-X de muestras policristalinas

La difracción de rayos X de los polvos policristalinos es una técnica introducida en el año 1916 por P. Debye y P. Scherrer en Alemania y simultáneamente en Estados Unidos por A. W. Hull. El descubrimiento de este fenómeno se convirtió rápidamente en una técnica experimental de extendido uso, debido a los diversos campos de aplicación que refieren el estudio de las sustancias cristalinas. Actualmente la técnica constituye una extraordinaria utilidad en diferentes disciplinas científicas y tecnológicas, debido a su carácter polifacético en cuanto a la variedad de información que proporciona.

El método de difracción de rayos X de polvo es el único que, en cierta medida, permite abordar el estudio cristalográfico de las especies que no se presentan o no son posibles de obtener en forma de monocristales. El estado habitual de este tipo de especies es de polvo policristalino, siendo el caso de una amplia gama de

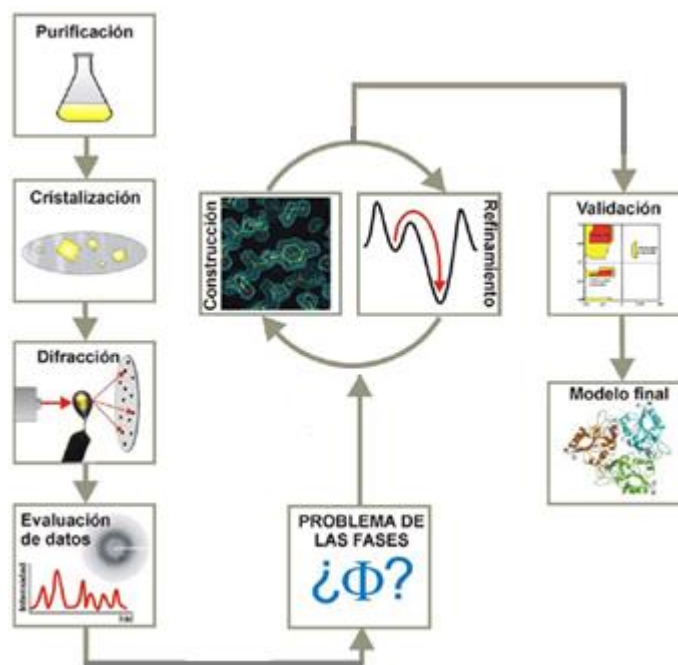
sustancias que va desde los metales y aleaciones hasta una gran mayoría de minerales y productos orgánicos sintéticos.

Dado a que uno de los parámetros experimentales en que se basa la teoría del método es el de la desorientación relativa que existe entre los numerosos cristalitos que componen la muestra, en los diagramas de difracción quedarán reflejados tanto cuantitativa como cualitativamente los efectos debidos a las orientaciones preferentes que puedan existir en los cristalitos.

El campo más importante de aplicación del método de polvo está tanto en el análisis cualitativo como en el cuantitativo, siendo en muchas ocasiones una técnica insustituible tanto en investigación como en control industrial. Otra característica relevante de la técnica es la sencillez de su utilización práctica, tanto en lo que se refiere a sus dispositivos experimentales como en los métodos de preparación de las muestras.

La difracción de rayos X de polvo es una técnica no destructiva que permite conocer la estructura interna de un cristal, y establecer las distancias interatómicas, los ángulos de enlaces y de torsión, los planos atómicos y moleculares, entre otros importantes parámetros estructurales^{32,33}. Los pasos generales que involucran la obtención de los cristales y la determinación de su estructura se observan en la Figura 4.

Figura 4. Proceso general para la obtención de los cristales y la resolución de estructuras cristalinas mediante la técnica de difracción de rayos X de polvo.



El primer paso consiste en obtener cristales apropiados para el experimento, con calidad y tamaño adecuados. Posteriormente los cristales se exponen a los rayos X y se obtiene el patrón de difracción utilizando la longitud de onda apropiada, generalmente se utiliza la de cobre ($\text{Cu} = 1,5406 \text{ nm}$). El patrón de polvo obtenido se evalúa para determinar los parámetros de celda unidad ($a, b, c, \alpha, \beta, \gamma$), la simetría (grupo espacial) y las intensidades de difracción. A partir de esta información se construye un modelo de perfil estructural inicial (modelo calculado) que luego se ajusta con el perfil observado, mediante la variación de las constantes de celda unidad, posiciones atómicas, parámetros de movimiento térmico, los parámetros del perfil (u, v y w) entre otros, para conseguir que el patrón de difracción calculado sea lo más similar al patrón de difracción experimental. Finalmente se valida el modelo obtenido.

El proceso de la solución de una estructura cristalina mediante el método de difracción de rayos X de muestras policristalinas PDRX (por sus siglas en inglés) puede considerarse bajo las siguientes etapas:

- Toma de datos o recolección de datos
- Tratamiento de datos
- Determinación de la celda unidad, proceso llamado INDEXADO
- Refinamiento de las constantes de celda unidad
- Descomposición del patrón de polvo en sus intensidades integradas, I_{hkl}
- Asignación del Grupo Espacial a partir de las ausencias sistemáticas
- Resolución de la estructura por polvo
- Refinamiento de la estructura mediante el método de Rietveld
- Validación de la estructura

4.9.1 Recolección de datos para la resolución estructural En la actualidad el patrón de difracción puede registrarse por medio de difractómetros automatizados para muestras policristalinas que utilizan contadores de radiación como sistema de detección o sistemas de detección electrónicos unidimensionales. La radiación proveniente de un tubo de rayos X con una longitud de onda determinada " λ " incide sobre los espaciados interplanares de la muestra, el haz es reflejado con un ángulo θ de acuerdo con la ley de Bragg ($\text{sen } \theta = n\lambda/2d$). El detector registra simultáneamente el haz reflejado. Finalmente, el resultado de intensidad en función del ángulo es el patrón de polvo (difractograma) que proporciona información sobre la estructura cristalina de la muestra²⁷.

4.9.2 Tratamiento de datos Previo a la realización del proceso de asignación de los índices a las diferentes reflexiones del difractograma experimental (INDEXADO), se realiza el tratamiento de los datos, para ello se emplea el programa PowderX27 con el cual se obtiene finalmente la posición de los picos de difracción con mayor exactitud. Los pasos a seguir para el tratamiento de datos al utilizar el programa son:

- *Suavizado (smoothing) de datos*: Este procedimiento de condicionamiento numérico se realiza para optimizar la relación señal/ruido presente en cualquier patrón de difracción de polvo, mejorando el aspecto del patrón de difracción de polvo mas no la calidad de los datos.
- *Ajuste y sustracción de la radiación de fondo (background)*: La radiación de fondo se origina por la dispersión inelástica, fluorescencia de rayos X, monocromatización incompleta, ruido del detector, contribución del material amorfo, dispersión del aire etc. Por tanto, es inevitable que cada patrón de difracción de polvo posea diferentes niveles de ruidos de fondo. La eliminación del *background* debe hacerse previa a la extracción de las contribuciones $K\alpha_2$.

- *Extracción de radiación $K\alpha_2$* : La presencia de un segundo haz incidente y difractado, puede dificultar la interpretación de los patrones de difracción de polvo debido a la adición de un conjunto de reflexiones desde todos los puntos de la red recíproca. La extracción de la radiación $K\alpha_2$ se realiza a todos los picos del difractograma observado. La sustracción de $K\alpha_2$ es un paso válido en la preparación del patrón de polvo para la siguiente búsqueda automática de los picos.
- *Búsqueda de picos o máximos de difracción*: Con el fin de llevar a cabo el análisis cualitativo y cuantitativo de la muestra en cuestión, es necesario realizar la búsqueda de los picos o máximos de difracción; este proceso se basa en la asignación de un valor de intensidad umbral en el programa, a partir del cual los registros con intensidad mayor o igual a dicho umbral son identificados. Posteriormente, se halla para cada uno de los picos el ancho máximo de altura media, *Full Width at Half Maximum (FWHM)*, trazando finalmente por el punto medio del FWHM una perpendicular que une el tope del pico con la abscisa (2θ). El valor hallado en la abscisa corresponde a la posición del pico.

4.9.3 Indexado³⁴ El proceso de indexado de un patrón de polvo, involucra la asignación de los índices de Miller a cada una de las reflexiones de un difractograma. Como resultado de dicha asignación de índices, se obtiene el sistema cristalino y las constantes de la celda unidad.

Existen algunas consideraciones basadas en las condiciones que impone la simetría, las cuales se deben tener en cuenta para lograr un indexado aceptable. Algunas de estas se enuncian a continuación:

- Se considera como mejor, la celda unidad con mayor simetría, puesto que alta simetría se traduce en un menor número de puntos en la red recíproca

simétricamente independientes y, por ende, menor número de reflexiones de Bragg posibles.

- La mejor solución generalmente se encuentra en la celda unidad de menor volumen.

Figuras de mérito: Son criterios matemáticos utilizados para evaluar la validez física de los resultados obtenidos en el indexado.

La Figura de Mérito M_N propuesta por P.M de Wolff³⁵, se define mediante la siguiente expresión:

$$M_{20} = \frac{d_{20}^*}{2|\Delta d^{*2}|} \frac{1}{N_{poss}} \quad \text{Ecuación 1}$$

Donde d_{20}^* es el valor para la 20ma línea observada e indexada, $|\Delta d^{*2}|$ es la discrepancia promedio entre d^{*2} para los primeros 20 valores de los patrones calculados y observados; y N_{poss} es el número de máximos de difracción posibles utilizados en el proceso de indexado. Para un valor de $M_N > 10$ se considera que el indexado es el adecuado.

También se contempla la figura de mérito F_N fue definida por Smith y Snyder³⁴ de la siguiente manera:

$$F_N = \frac{1}{|\Delta 2\theta|} \frac{N}{N_{poss}} \quad \text{Ecuación 2}$$

Donde N es el número de máximos de difracción observados, N_{poss} es el número posible de máximos de difracción independientes en el rango experimental medido, $|\overline{\Delta 2\theta}|$ es la diferencia absoluta media entre valores 2θ observados y calculados. Finalmente, el mejor indexado será el que presente valores altos de figuras de mérito F_N y M_{20} , aunque no necesariamente la mayor de todas³⁶.

Actualmente existen varios programas especializados que realizan el proceso de indexado de los patrones de polvo y entre los principalmente utilizados están: DICVOL14³⁷, y la rutina de indexado del programa FULLPROF³⁸.

4.9.4 Refinamiento de las constantes de celda unidad Debido a que el valor de las constantes de la celda unidad obtenidas en el proceso de indexado no son refinadas, es necesario hacer el cálculo para hallar los mejores valores de dichas constantes. El refinamiento consiste en calcular un patrón de difracción con base en las constantes de celdas que se han hallado en el indexado, pero utilizando adicionalmente el grupo espacial, la densidad y el número de moléculas por celda unidad. Este perfil de difracción es calculado y comparado con el perfil experimental de la muestra estudiada y mediante la variación de los valores de las constantes de la celda unidad ($a, b, c, \alpha, \beta, \gamma$) se ajusta el perfil calculado al experimental mediante el método de mínimos cuadrados. La diferencia entre los valores calculados y el valor experimental se utilizan como criterio de ajuste. Este paso se realiza mediante el programa NBS*AIDS80 que se deriva de varios años de experiencia de la National Bureau of Standards (NBS), el cual mejora la calidad de los datos de difracción de monocristal y de los datos de difracción de polvo.

Para los datos obtenidos por el método de polvo, el programa compara los espaciados d observados y calculados, ausencias sistemáticas si están presente, y calcula las figuras de mérito $F(N)$ y $M(N)$. Además, el programa prepara una tabla de datos en polvo para publicación. El programa puede ser utilizado para generar valores de 2θ y espaciados d sobre la base de información de la celda unidad de entrada y el grupo espacial. Esta característica se deriva del programa "Refinamiento por mínimos cuadrados de parámetros de red" con modificaciones menores.

La técnica de refinamiento más comúnmente empleada en la actualidad fue sugerida en 1960 por Rietveld³⁹. La base del método de Rietveld consiste en utilizar los datos del perfil de intensidad de cada reflexión en vez de su área integrada en

el proceso de refinamiento, lo que permite extraer la máxima cantidad de información contenida en el patrón de polvo²⁷.

4.9.5 Descomposición del patrón de polvo en sus intensidades integradas, I_{hkl}

Mediante este proceso, se extraen las intensidades integradas a partir del patrón de polvo observado. La extracción de las intensidades integradas es un proceso relativamente sencillo durante la solución de una estructura. Para realizar este proceso se utilizan principalmente dos técnicas, la primera de ellas se denomina el método de Le Bail⁴⁰, el cual se basa en el ajuste de los perfiles de difracción observados y calculados mediante mínimos cuadrados, utilizando el método de Rietveld³⁹ para determinar las magnitudes de los factores de estructura observados. El segundo método, corresponde al denominado método de Pawley⁴¹ el cual también trabaja mediante la aplicación de los mínimos cuadrados.

Aunque la extracción de las intensidades integradas, en principio, no es difícil, es particularmente en esta parte del proceso de resolución estructural en que se resalta claramente la pérdida de información durante la medición de un patrón de polvo. Actualmente, existen diferentes programas especializados con los cuales se puede realizar la extracción de las intensidades: GSAS⁴², FULLPROF³⁸ y TOPAS⁴³ entre otros.

4.9.6 Determinación del Grupo Espacial La presencia de simetría traslacional causa la ausencia de ciertos tipos de reflexiones. Esta propiedad de los elementos de simetría infinita es útil en la determinación de la posible simetría de los grupos espaciales a partir de los datos de difracción, mediante el análisis de los índices de Miller de los picos de Bragg observados. Es importante señalar que solo los elementos de simetría infinita causan las ausencias sistemáticas y, por lo tanto, pueden detectarse a partir de este análisis. Elementos de simetría finita, como rotación y ejes de inversión, planos y centro de inversión, no producen ausencias sistemáticas y, por lo tanto, no son distinguibles usando este enfoque.

Tradicionalmente, la determinación del grupo espacial a partir de datos de polvo es realizado manualmente mediante el estudio de las ausencias sistemáticas. Realmente, el estudio de las ausencias sistemáticas en un patrón de polvo para obtener el grupo espacial, únicamente indica el símbolo de extinción y a menudo deja una pequeña ambigüedad sobre el grupo espacial preciso. Por ejemplo, el símbolo de extinción asociado con el grupo espacial $P2_1$ (eje único b), es $P - 2_1$ - el cual es compartido con el grupo espacial $P2_1/m$ (eje único b). En otras palabras, ambos grupos espaciales comparten las mismas ausencias sistemáticas las cuales son $k = 2n+1$ para $0k0$. Por lo tanto, el análisis de ausencias sistemáticas usualmente permite restringir la elección de la simetría del grupo espacial a solo unas pocas posibilidades, y la simetría real del material generalmente se establece en el proceso de la determinación completa de su estructura cristalina. Los grupos espaciales se pueden estimar también en forma automática, mediante el uso del programa CHEKCELL²⁷.

4.9.7 Resolución de la estructura Aunque se ha desarrollado una gran variedad de métodos para resolver la estructura cristalina, existen dos métodos cristalográficos convencionales: el primero implica técnicas que son aplicables en el espacio directo mediante la construcción de un modelo a partir de consideraciones distintas al conjunto disponible de amplitudes de estructura y el segundo método usa una matriz experimental de datos de difracción, es decir, los valores absolutos de las amplitudes de la estructura, para proporcionar pistas iniciales sobre la estructura cristalina de un material. Por lo tanto, son aplicables en el espacio recíproco. La escogencia del método es orientada por la naturaleza química del material en estudio⁴⁴.

Técnicas del Espacio Directo para la resolución de la estructura: Las técnicas del espacio directo (*Direct Space Techniques- DST*, por sus siglas en inglés), pueden ser usadas cuando la información molecular está disponible, puesto que no se requiere la descomposición del patrón. Las *DST* utilizan algoritmos de optimización global para orientar y localizar el modelo estructural. Estos algoritmos son capaces de localizar el mínimo global desde cualquier punto de partida al azar, siendo así capaz de escapar de los mínimos locales (que corresponden a las estructuras determinadas de manera incorrecta).

Existe una cifra adecuada llamada función de costo (FC), que está asociada con cada modelo estructural generado. La función de costo cuantifica la congruencia entre el patrón de difracción de polvo experimental con el calculado. Por lo tanto, se espera encontrar para la estructura de prueba, bajos valores de función de costo. Las técnicas de optimización global se utilizan para encontrar la estructura de prueba asociada con FC bajos, que es equivalente a encontrar el mínimo global de la hipersuperficie definido por la función de costo, variando el conjunto de variables que define la estructura cristalina generada.

El método de “recocido simulado” es uno de los métodos de búsqueda más utilizados para éste propósito⁴⁴ y se describe a continuación.

Método de recocido simulado: En el método (*Simulated Annealing-SA*, por sus siglas en inglés) el factor de escala T (temperatura), se reduce lentamente durante el procedimiento, de acuerdo con un software de recocido. Es una estrategia de optimización global clasificada como punto a punto. El nombre y la filosofía del método proceden del recocido en metalúrgica, una técnica que implica el calentamiento y enfriamiento controlado de un material para incrementar el tamaño de sus cristales y reducir sus defectos. El calor causa que los átomos comiencen a alejarse de sus posiciones iniciales (en un mínimo local de energía interna) y moverse de forma aleatoria a través de los estados de mayor energía, mientras que el enfriamiento lento da más oportunidades para encontrar configuraciones con menor energía interna que en la configuración inicial. Varios estudios han demostrado que los métodos de “Recocido Simulado” son robustos, fáciles de implementar y de aplicación general para la resolución.

La aplicación de los métodos directos (*Direct Methods DM*, por sus siglas en inglés) a los datos de polvo requiere un procedimiento previo de descomposición total del patrón. En su forma más básica *DM* utiliza dos tipos de información previa: la positividad del mapa de densidad electrónica, y la atomicidad (los electrones no se dispersan en la celda unidad, pero se encuentra concentrada en torno a los núcleos). Esta información, al parecer trivial, es muy útil para tener éxito en todos los pasos de un procedimiento de *DM* moderno: 1. La escala de las intensidades observadas y normalización de los factores de estructura; 2. Estimación de los invariantes de la estructura; 3. La aplicación de la fórmula de la tangente y 4. La terminación estructural y refinamiento.

La principal dificultad que se presenta al manejar los datos de polvo, es que aun así no haya ambigüedades debido a la superposición de los picos, la serie de datos de

polvo serán considerablemente más pequeñas que las obtenidas en un estudio por monocristal, lo cual hace que el procedimiento de obtención de las fases sea menos sencillo. Sin embargo, es importante resaltar que las técnicas de resolución del problema de las fases utilizando datos de polvo son robustas ya que es posible determinar estructuras bajo esas circunstancias desfavorables⁴⁴. La resolución de la estructura se lleva a cabo usando el programa EXPO14⁴⁵.

4.9.8 Refinamiento de la estructura por el método de Rietveld La determinación de una estructura cristalina puede ser considerada completa sólo cuando múltiples variables de los patrones y parámetros cristalográficos de un modelo han sido totalmente ajustadas (refinados) frente a los datos de difracción de polvo observados. Obviamente, el modelo refinado debe seguir siendo razonable desde los puntos de vista físicos y químicos. La técnica de refinamiento más comúnmente empleada en la actualidad se basa en la idea sugerida en 1960 por Rietveld³⁹. La esencia del método de Rietveld es que los datos experimentales de difracción de polvo experimental se utilizan, sin extracción de las intensidades integradas individuales o factores de estructura individuales, y todos los parámetros estructurales e instrumentales se refinan mediante el ajuste de un perfil calculado contra los datos observados.

Hasta cierto punto, el método de Rietveld es similar a la descomposición del patrón utilizando el método de Pawley y/o algoritmos de Le Bail, excepto que los valores de las intensidades integradas ya no son tratados como variables libres de mínimos cuadrados⁴¹ o determinadas de forma iterativa después de cada ciclo de refinamiento⁴⁰. Se incluyen los parámetros de muestra y parámetros estructurales en todos los cálculos como funciones geométricas relevantes²⁷.

El éxito del método de Rietveld, aunque está directamente relacionado con la calidad de los datos de polvo (a mayor calidad, mejor es el resultado), depende en gran medida de la experiencia y la habilidad del usuario para seleccionar

adecuadamente una secuencia en que se refinan los diversos grupos de parámetros.

El programa GSAS-II⁴² es un proyecto de código Python (abierto) que se ocupa de todo tipo de estudios cristalográficos, a partir de materiales simples y macromoléculas, utilizando tanto difracción de polvo como difracción de cristal único y es uno de los más utilizados para el refinamiento de la estructura cristalina.

Como guía para el proceso de resolución de la estructura, existe un factor estadístico de correlación R_p (Ecuación 3) que describe la diferencia relativa entre los factores de estructura F_o y F_c . Junto con el factor R existe otro factor residual que permite evaluar la calidad del modelo, el Factor R_{wp} (Ecuación 4) incluye función de peso (w) que evita el desajuste de las diferencias relativas entre F_o y F_c .

$$R_p = \frac{\sum |F_o| - |F_c|}{\sum |F_o|} \quad \text{Ecuación 3}$$

$$R_{wp} = \left(\frac{\sum w_i \Delta_i^2}{\sum w_i F_{o,i}^2} \right)^{1/2} \quad \text{Ecuación 4}$$

4.9.9 Validación de la estructura Uno de los mejores programas computacionales disponibles para la verificación y validación de estructuras cristalinas es PLATON. Este programa comenzó como una herramienta útil para el cálculo automatizado de datos geométricos, es decir, distancias de enlace, ángulos de enlace y ángulos de torsión; desde entonces, esa función básica se convirtió en una función automática para calcular un conjunto de parámetros estructurales e interacciones tanto intra como intermoleculares⁴³.

La validación de la estructura de un cristal resuelve tres cuestiones importantes: 1. ¿Es completa la información suministrada?, 2. ¿Cuál es la calidad del análisis? y 3. ¿La estructura es correcta? El formato .CIF en el que se ingresan los datos a

PLATON ofrece un mecanismo adecuado para que esta información esté disponible para el procesamiento computacional posterior. Respecto a la calidad del análisis, depende de muchos factores como la calidad del cristal, la recopilación de datos, la experiencia del investigador y el software utilizado. Sin embargo, se pueden comparar algunos valores calculados con valores estándares que son generalmente aceptados. Por ejemplo, la resolución y la integridad del conjunto de datos, la precisión de enlace, la convergencia del refinamiento de mínimos cuadrados y los factores R. Y si la estructura es correcta es cuestión es quizá la más importante y es algo a lo que un programa no puede proporcionar una respuesta completa. PLATON puede informar si ha detectado la existencia de características inusuales. Cuando una estructura es incorrecta se pueden presentar uno o más de las siguientes condiciones: a. Distancias de enlace inusuales, b. Parámetros de desplazamiento irrazonables y c. Contactos intra e intermoleculares imposibles. El programa informa de una o más estructuras inusuales, pero una estructura de alta calidad puede dar el nivel de confianza necesario para declarar que efectivamente tiene características únicas⁴⁶.

4.10 ENLACES DE HIDRÓGENO

Cuando un átomo de hidrógeno es atraído por dos átomos simultáneamente, y es capaz de lograr la interacción con ambos, considerando que actúa como un vínculo entre ellos, se genera un enlace de hidrógeno; esta unión es posible debido a que, al estar unido el hidrógeno a un átomo altamente electronegativo, adquiere una carga parcialmente positiva, haciendo que comience a atraer otros átomos electronegativos hacia sí. Este tipo de enlace presenta una atracción más fuerte que en las interacciones de tipo van der Waals, pero más débil que los enlaces covalentes e iónicos.

Los enlaces de hidrógeno pueden ser clasificados como intramoleculares e intermoleculares y de acuerdo a su energía y parámetros geométricos pueden ser fuertes o débiles. En la Tabla 1 se observa una lista de enlaces de hidrógenos clasificados como muy fuertes, fuertes y débiles según sus propiedades geométricas, energéticas y termodinámicas.

El enlace de hidrógeno es quizá la fuerza de interacción más importante en los compuestos orgánicos, debido a que en muchos casos son los encargados de mantener unidas las moléculas orgánicas en un cristal.

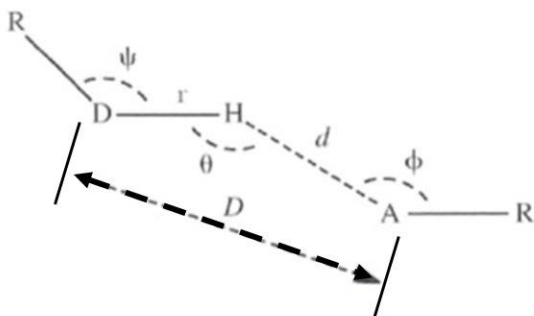
La formación de un enlace de hidrógeno se describe usualmente en términos geométricos, definiendo los parámetros d , D , θ , Φ , Ψ , r , como se muestra en la Figura 5. En dicha figura, r es la distancia desde el átomo donador al hidrógeno, d la distancia hidrógeno-aceptor, D la distancia donador-aceptor, θ ángulo donador-hidrógeno-aceptor, Φ ángulo hidrógeno-aceptor-sustituyente, ψ ángulo sustituyente-donador-hidrógeno.

Tabla 1. Clasificación de los enlaces de hidrógeno.

	Muy fuerte	Fuerte	Débil
Energía de enlace (-Kcal/mol)	15-40	4-15	<4
Ejemplos	[F-H...F]- [N-H...N]+ P-OH...O=P	O-H...O=C N-H...O=C O-H...O-H	C-H...O O-H... π
Longitud de enlace	H-A \approx D-H	H...A>D-H	H...A>>D-H
Alargamiento de la distancia, D-H (Å)	0,05-0,2	0,01-0,05	3,0-4,0
Distancia donador-aceptor, D...A (Å)	2,2-2,5	2,5-3,2	3,0-4,0
Distancia hidrógeno-aceptor, H...A (Å)	1,2-1,5	1,5-2,2	2,0-3,0
θ (D-H...A) (°)	175-180	130-180	90-180

D = átomo donador A = átomo aceptor

Figura 5. Visualización de los parámetros geométricos d , D , θ , Φ , Ψ , r para el enlace de hidrógeno.

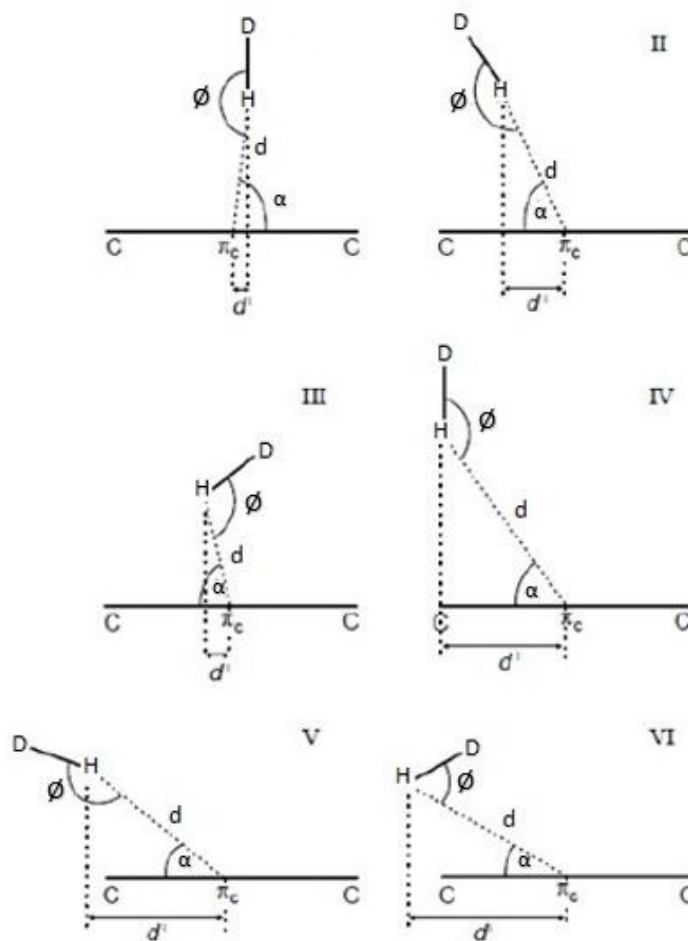


Otros tipos de interacciones débiles que pueden tener influencia en el empaquetamiento de materiales orgánicos son las interacciones dipolo-dipolo, que están asociadas a moléculas polares con dipolos permanentes. Otra interacción presente en estos materiales son las de van der Waals, que resultan de la polarización instantánea de las moléculas no polares, como consecuencia de las oscilaciones de la nube electrónica alrededor del núcleo de un átomo. Este tipo de fuerzas de enlace determina las propiedades de los cristales, por ejemplo, que sean blandos, y que tengan bajas temperaturas de fusión.

Interacciones tipo $D-H \cdots \pi$: Son consideradas como interacciones de enlaces de hidrógeno débiles, donde el sistema π actúa como aceptor del enlace de hidrógeno. Cuando el sistema π proviene de un anillo aromático ($D-H \cdots \pi$ fenil) significa que la interacción ocurre entre un átomo de hidrógeno y la nube π de un anillo aromático (ya sea intra o intermolecularmente).

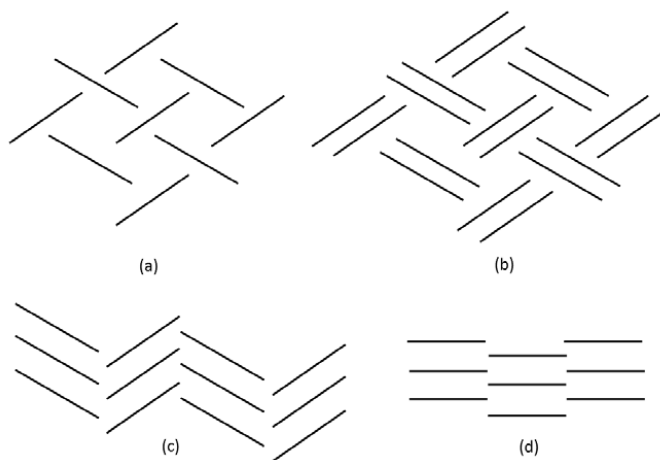
En la Figura 6 se pueden observar algunas de las interacciones de este tipo, donde α corresponde al ángulo entre el enlace donador-H (X-H) y el enlace aceptor-H (d-H).

Figura 6. Configuraciones que pueden adoptar las interacciones de tipo D—H... π fenil (D = átomo donador).



Para las moléculas que presentan anillos aromáticos vecinos se han establecido cuatro modelos generales de ensamblaje que se pueden observar en la Figura 7.

Figura 7. Cuatro arreglos básicos de empaquetamiento de compuestos aromáticos. (a) Espinas de bacalao, (b) Paralelo-espina de bacalao, (c) Arreglo γ y (d) Arreglo β .



Cuando las interacciones son borde a cara contribuyen a la formación del arreglo estructural conocido como “espina de bacalao” (a). En el arreglo “paralelo-espina de bacalao” las moléculas se arreglan en pares (b). En el arreglo γ , a lo largo de una dirección, las moléculas forman un ensamblaje infinito mientras que, en otra dirección, forman el arreglo estructural de “espina de bacalao”. Si las interacciones son cara a cara se favorece el empaquetamiento en forma de placas tipo grafito denominado como arreglo β .

Todas las interacciones que pueden estar presentes entre moléculas que forman el cristal son, finalmente, las responsables del arreglo molecular, la simetría y, en muchos casos, la morfología del cristal. En principio, compuestos con diferentes estructuras deberían cristalizar con diferentes morfologías. Cuando en una serie de ensayos un mismo material cristaliza con diferentes morfologías, ello pudiera indicar la existencia de diferentes polimorfos, solvatos, hidratos del material en cuestión.

4.11 POLIMORFISMO

El polimorfismo fue un término introducido por primera vez en 1656 en relación a la diversidad de formas. En 1822 Mitscherlich utilizó el polimorfismo en cristalografía para describir a un mismo compuesto con diferentes estructuras cristalinas³. Actualmente se describe el polimorfismo como la capacidad que tiene un compuesto para cristalizar en más de una estructura cristalina.

Cuando los cristales son obtenidos en solución, el solvente puede quedar incluido en el sólido cristalino; este tipo de cristales reciben el nombre de solvatos y exhiben un amplio rango de comportamientos. En el caso donde el disolvente está fuertemente enlazado, son requeridas fuertes condiciones para el proceso de desolvatación, debido a que en muchos de estos casos el solvente llega a ser parte integral de la estructura cristalina original llevando al colapso de la estructura cuando se intenta eliminar el solvente, formando así una nueva estructura. Otro es el caso en donde el solvente se encuentra débilmente enlazado y la desolvatación puede no inducir la destrucción o la modificación de la estructura cristalina original.

Esta propiedad solo ocurre en el estado sólido y puede ponerse en evidencia en diferencias de coloración o en las formas que toman los cristales. Existe una gran variedad de técnicas analíticas para el estudio y la caracterización de polimorfos: medida del índice de refracción, difracción de rayos X (de muestras monocristalinas y policristalinas), espectroscopia infrarroja, espectroscopia raman, espectroscopia de resonancia magnética nuclear en el estado sólido, microscopia electrónica de barrido, medidas de densidad, observación al microscopio óptico de luz polarizada, medidas de la velocidad de disolución, entre otras³. Sin embargo, cada sistema presenta ciertas particularidades con el tipo de técnica utilizada; por ejemplo, en espectroscopia IR de transmisión en el momento de preparar la pastilla de KBr la compresión del polvo cristalino puede producir las transformaciones polimórficas,

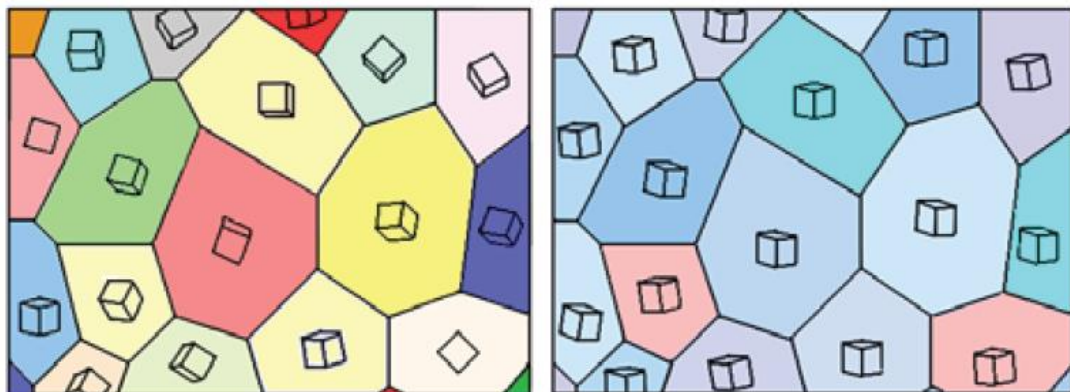
por tal motivo las técnicas mencionadas no se pueden usar de manera general, sino que depende del cristal en cuestión.

Existen otras técnicas que permiten realizar una cuantificación polimórfica y el grado de cristalinidad de la muestra. Estas técnicas pueden ser la calorimetría de barrido diferencial, DSC (del inglés, *Differential Scanning Calorimetry*), el análisis termogravimétrico, TGA (del inglés, *Thermogravimetric Analysis*), la espectroscopia de resonancia magnética de sólidos o la difracción de rayos X de polvo. En cualquier caso, la difracción de rayos X resulta ser la técnica más útil para el estudio de polimorfos debido a que los patrones de difracción presentan notables diferencias⁴⁷.

4.12 ORIENTACIONES PREFERENCIALES Y LOS ÍNDICES DE MILLER

La orientación preferencial es la tendencia estadística de los cristales policristalinos para orientarse en una o más orientaciones particulares. En la Figura 8 se muestra un material que en (a) tiene ausencia de orientaciones preferenciales y en (b) sí se presentan las orientaciones preferenciales.

Figura 8. Estructuras cristalinas dentro de un material policristalino.



Fuente: Bunge, 1969.

Una orientación preferencial puede designarse en la forma de componentes *hkl*. Estos componentes son denominados índices de Miller, y se refieren a las direcciones por donde un material facilita sus deslizamiento y transformación física; dichos lugares o planos que se utilizan para identificar por dónde es más susceptible un elemento, de sufrir dislocaciones y movimientos en su interior cristalino. Los índices de Miller son números enteros, que pueden ser negativos o positivos, dependiendo de la orientación del plano con respecto al eje de coordenadas. Conocer estas direcciones es necesario para identificar la orientación de un monocristal o de un material policristalino. En la industria esto es de vital importancia, para el uso, deformación y formación de nuevos materiales. En general, es necesario encontrar o tener en cuenta la posición y dirección cristalográfica de un material porque así es posible aprovechar al máximo sus propiedades mecánicas.

Los índices de Miller de un plano cristalino se definen como el recíproco de los puntos de intersección (con fracciones simplificadas) que el plano presenta con los ejes cristalográficos x , y , z de las tres aristas no paralelas de la celda unidad. Las aristas de una celda unitaria tienen longitudes unidad y las intersecciones de los planos reticulares se miden con base a estas longitudes².

5. HIPÓTESIS

Mediante el proceso de preparación de la (E)-*N*-benciliden-4-cloroanilina usando la metodología de Wheeler y Gore²³ se obtiene una cantidad mínima de residuos de benzaldehído, logrando la mayor cantidad de muestra pura posible, lo cual facilitará la resolución de la estructura por difracción de rayos X de muestras policristalinas, al igual que favorecerá el estudio polimórfico de los cristales obtenidos a partir de recristalización en diferentes solventes.

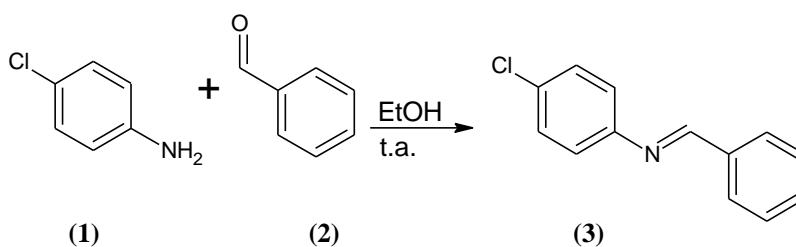
6. PARTE EXPERIMENTAL

6.1 PREPARACIÓN DE LA (E)-N-BENCILIDEN-4-CLOROANILINA

Debido a que han sido reportadas diferentes metodologías para la preparación de las *N*-bencilidenanilinas, en este trabajo se determinó preparar la (E)-*N*-benciliden-4-cloroanilina mediante tres metodologías diferentes:

6.1.1 Metodología 1 (Wheeler y Gore)²³ La (E)-*N*-benciliden-4-cloroanilina se preparó a partir de cantidades equimolares de *p*-cloroanilina (**1**) (1,01 g, 7,84 mmol) y benzaldehído (**2**) (0,83 g, 7,84 mmol) en alcohol etílico 95% V/V, a temperatura ambiente y bajo agitación continua (ver Esquema 2). Una vez obtenido el sólido se realizó la purificación mediante la técnica de recristalización en una mezcla etanol/agua.

Esquema 2. Preparación de la (E)-*N*-benciliden-4-cloroanilina según la metodología de Wheeler y Gore.

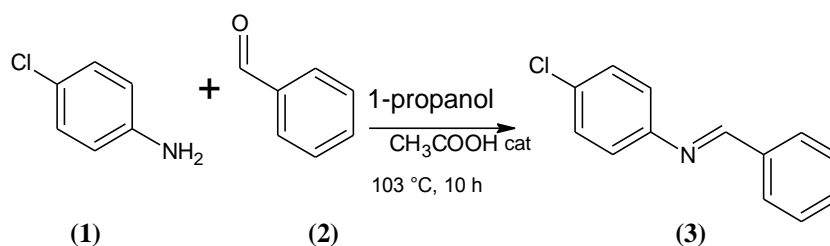


6.1.2 Metodología 2 (Taguchi y Westheimer)⁴⁸

En 50 mL de 1-propanol se agregó benzaldehído (2) (0,83 g, 7,84 mmol) y *p*-cloroanilina (1) (1,0 g, 7,84 mmol) añadiendo 3 gotas de ácido acético. La solución se dispuso a reflujo a una temperatura de 103 °C y agitación continua durante 10 horas (Esquema 3). Posteriormente se rotoevaporó para obtener un sólido amarillo

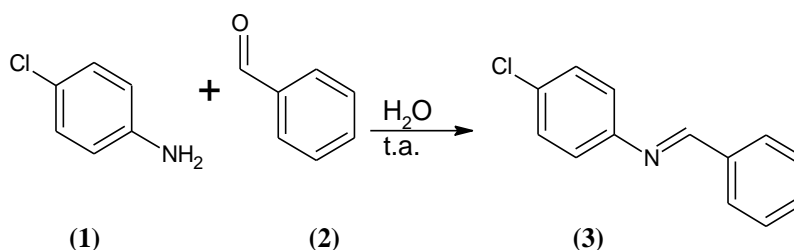
La purificación se llevó a cabo por medio de cromatografía de columna (fase móvil mezcla en relación 20:1 de éter de petróleo: acetato de etilo y fase estacionaria Sílica).

Esquema 3. Preparación de la (E)-N-benciliden-4-cloroanilina según la metodología de Taguchi y Westheimer.



6.1.3 Metodología 3 (Tanaka y Shiraishi)⁴⁹ En 5 mL de agua a temperatura ambiente, se agregó una mezcla equimolar de los precursores benzaldehído (2) (0,25 g, 2,35 mmol) y p-cloroanilina (1) (0,30 g, 2,35 mmol). La mezcla se agitó vigorosamente durante 30 minutos (Esquema 4). El producto formado fue recogido por filtración con lavados de agua y secado al vacío. La purificación se llevó a cabo por cromatografía seca, método utilizado por Goodman & Love.

Esquema 4. Preparación de la (E)-N-benciliden-4-cloroanilina según la metodología de Tanaka y Shiraishi.



Los reactivos empleados en cada una de las metodologías descritas para la síntesis de la imina fueron reactivos comerciales de la marca Merck (*p*-cloroanilina y benzaldehído 95%). El progreso de la reacción se monitoreo mediante cromatografía en capa fina sobre cromatoplasmas de aluminio silufofol UV de 0.25 mm de grosor, y se revelaron en una cámara UV-Vis marca CAMAG 366 nm a 254 nm. Los puntos de fusión se midieron en fusiómetro Digital melting point instrument IA9000 Series y los datos fueron confirmados por TGA y calorimetría de barrido diferencial (DSC), empleando un equipo DSC TA instrument Q10, [en la escuela de Química UIS]. Las condiciones de calentamiento fueron de 10 °C/min dentro de un rango de temperatura ambiente hasta 500 °C, en atmósfera inerte (N₂).

6.2 CARACTERIZACIÓN DEL PRODUCTO

6.2.1 Espectroscopia Infrarroja Los espectros de infrarrojo (IR) fueron colectados usando un espectrómetro FT-IR marca Bruker, modelo Tensor 27 con celda ATR, [Escuela de Química-UIS], registrando un rango de 4000-400 cm⁻¹, con 32 scans y un paso óptico de 0,4747 cm/sec.

6.2.2 Cromatografía de gases acoplado a espectrometría de masas Para la identificación por cromatografía de gases acoplado a espectrometría de masas (GC-MS) se empleó un cromatógrafo de gases Hewlett Packard 5890a Serie II acoplado a un detector selectivo de masas HP 5972 (MSD), con impacto de electrones a 70 eV y empleando una columna capilar de 60m HP-5MS [5%-fenil-poli(dimetil-siloxano)], nitrógeno a 85 KPa como gas de arrastre, con válvula Split [Análisis instrumental-UIS].

6.2.3 Resonancia magnética nuclear El espectro de resonancia magnética nuclear de protones (RMN-H¹) se recolectó empleando un espectrómetro Bruker

AM-400. Los desplazamientos químicos son reportados en ppm, con relación al solvente empleado (CDCl_3 , 7,24 para protones).

6.2.4 Cromatografía *Flash* Para la purificación de uno de los compuestos se empleó un equipo de cromatografía Flash con detector de luz LED UV, REACH DEVICES RD2, con longitudes de onda de detección de 254 nm y 280 nm, y rango de detección de 0,001-800 AU. Se empleó sílica esférica con un tamaño de partícula entre 40-70 μm y tamaño de poro de 70 angstrom, el equipo es marca Solvent Technologies.

6.3 CRISTALIZACIÓN

Las cristalizaciones se llevaron a cabo por el método de evaporación lenta del solvente. Los disolventes que se utilizaron para este proceso fueron metanol, etanol 96%, acetato de etilo y mezcla 2:3 de etanol/agua. Las condiciones termodinámicas de eliminación de solvente fueron establecidas a temperatura ambiente (20 °C) y refrigeración (4 °C); el proceso se llevó a cabo entre 6 horas hasta 2 meses.

6.4 ESTUDIO DE POLIMORFOS

Los cristales obtenidos bajo el método de evaporación lenta en los diferentes solventes y diferentes condiciones cinéticas y termodinámicas, se sometieron a difracción de rayos X de polvo.

6.5 ESTUDIO POR DIFRACCIÓN DE RAYOS X DE MUESTRAS POLICRISTALINAS

6.5.1 Preparación de las muestras y toma de datos Una vez formados los cristales de la (E)-*N*-benciliden-4-cloroanilina, se determinó la estructura mediante la técnica de difracción de rayos X para muestras policristalinas. El equipo utilizado fue un difractómetro de muestras policristalinas marca BRUKER, modelo D8 ADVANCE con geometría DAVINCI, usando un detector lineal LYNXEYE, a una temperatura de 298 °K y radiación de CuK α ($\lambda=1,5406$ Å). Las muestras cristalizadas fueron molturadas y homogenizadas en un mortero de ágata y luego fueron montadas en un portamuestra PMMA con centro de silicio “low background” mediante la técnica de zero background. Las condiciones experimentales para el registro de los datos de difracción de rayos X de polvo se reportan en la Tabla 2.

Tabla 2. Condiciones de registro por difracción de rayos X para la medición de las diferentes cristalizaciones la (E)-*N*-benciliden-4-cloroanilina.

Condiciones de registro	
Voltaje	40 Kv
Corriente	40 Ma
Rendija de divergencia	0,6 mm
Rendijas soller 1° y 2°	2,5 (°)
Tamaño de paso	0,02035 (° 2 θ)
Tiempo por paso	0,8 s
Rango de registro	3,5 a 70 (° 2 θ)
Radiación	CuK α 1
Filtro	Níquel
Uso de anti-dispersor de aire	Sí
Detector	Lineal Lynxeye
Tipo de barrido	A pasos

6.5.2 Tratamiento de datos Obtenidos los datos de difracción de polvo para cada una de las muestras, se realizó el procesamiento preliminar de datos utilizando el programa PowderX5: alisamiento del perfil, eliminación del ruido de fondo (background), eliminación de las líneas de difracción producidas por la radiación $K\alpha_2$ y la determinación de las posiciones en 2θ de los máximos de difracción.

6.5.3 Indexado de las reflexiones Con el fin de determinar el sistema cristalino y las constantes de celda unidad se hizo un indexado utilizando el programa DICVOL14. Inicialmente, en el indexado se introdujeron las primeras 20 líneas correspondientes a las reflexiones más intensas, obteniéndose una posible solución del sistema cristalino y de los parámetros de celda unidad. Para evaluar la confiabilidad de estos primeros resultados, se tuvieron en cuenta los valores de las figuras de mérito. Posteriormente se ingresaron más valores (de las reflexiones más representativas) hasta llegar a un total de 63 picos para la muestra MGE3A.

6.5.4 Refinamiento de las constantes de celda unidad Una vez finalizado el indexado, se procedió a realizar el refinamiento de los valores de las constantes de celda unidad utilizando el programa NBS*AIDS80, que permite comparar las reflexiones calculados generadas por el programa con las reflexiones observadas en el difractograma. Para este estudio fueron introducidos el número de líneas obtenidas en el indexado, junto con los parámetros a, b, c y β , el número de fórmulas por celda unidad, la fórmula molecular y se indicó que la muestra correspondía a material orgánico. Una vez ejecutado el programa se obtuvieron los mejores valores de las constantes de celda unidad.

6.5.5 Descomposición del patrón de polvo en sus intensidades integradas

Posteriormente se obtuvieron las intensidades integradas mediante la descomposición del patrón de polvo por la metodología de Le Bail usando el programa FullProf50.

6.5.6 Búsqueda del grupo espacial

Con el sistema cristalino obtenido para la muestra MGE3A, se procedió a analizar las ausencias sistemáticas con el fin de determinar el grupo espacial. Esta determinación se realizó mediante la observación de los índices de Miller obtenidos en el indexado. Posteriormente, el grupo espacial que se obtuvo fue corroborado mediante el programa especializado CHEKCELL.

6.5.7 Resolución de la estructura por el método de Rietveld

La resolución de la estructura se llevó a cabo por la técnica del espacio directo mediante el método de recocido simulado (simulated annealing) usando el programa EXPO14.

6.5.8 Refinamiento de la estructura mediante el método de Rietveld

Con el total de las reflexiones observadas y tratadas, el refinamiento de las constantes de celda unidad obtenidas en el indexado se realizó mediante el método de Rietveld utilizando el programa GSAS. Se introdujeron los archivos .CIF y .DAT correspondientes a cada una de las muestras. Cada uno de los ciclos se inició por el refinamiento del Background, para continuar con la introducción y refinamiento de los parámetros instrumentales y finalmente se realizó el refinamiento de los parámetros de la muestra. Los ciclos se llevaron a cabo hasta tener valores aceptables de R_{wp} ($< 10\%$).

6.5.9 Validación de la estructura

Con el fin de evaluar la fiabilidad del modelo estructural calculado, en términos cristalográficos, la validación del modelo se llevó a cabo mediante el uso del software PLATON, donde se evaluó el modelo estructural obtenido para la (E)-N-benciliden-4-cloroanilina obtenida en la muestra etiquetada como MGE3A.

7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

7.1 PREPARACIÓN DE LA (E)-N-BENCILIDEN-4-CLOROANILINA

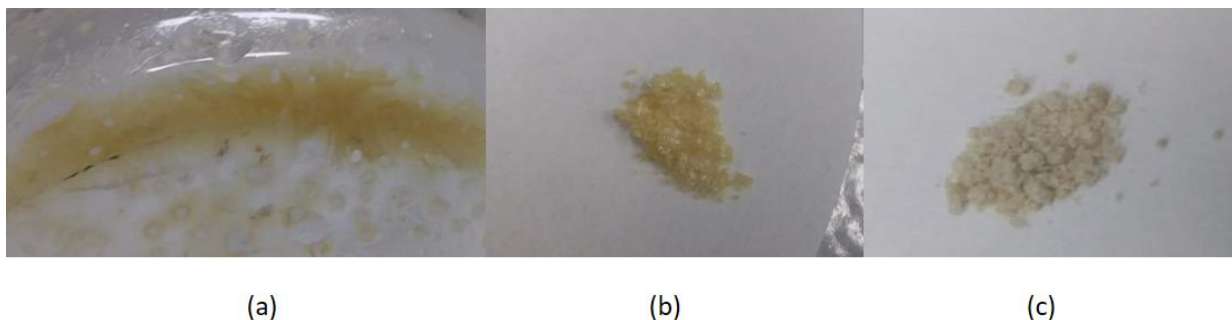
La preparación de la (E)-N-benciliden-4-cloroanilina se llevó a cabo mediante las tres metodologías descritas en la parte experimental, obteniendo los rendimientos y puntos de fusión que se registran en la Tabla 3.

Tabla 3. Rendimiento y punto de fusión de la (E)-N-benciliden-4-cloroanilina preparada mediante tres diferentes metodologías.

Metodología	Identificación de la muestra	Rendimiento (%)	Punto de fusión (°C)
1. Wheeler y Gore	MGE3A	89	59,4-59,7
2. Taguchi y Westheimer	MGE10B	76	56,0-57,0
3. Tanaka y Shiraishi	MGE14C	97	60,5 – 61,0

La muestra MGE3A (Figura 9a) se obtuvo como cristales en forma de agujas de color amarillo oscuro y posterior a la purificación se formaron agujas de color amarillo pálido. La muestra MGE10B (Figura 9b) presentó una apariencia en forma de placas amarillas brillante. Luego de la separación cromatográfica se obtiene un sólido de la misma morfología y color amarillo claro. La muestra MGE14C (Figura 9c) se obtiene en forma de polvo fino blanco-amarillento conservándose el aspecto físico luego de la purificación.

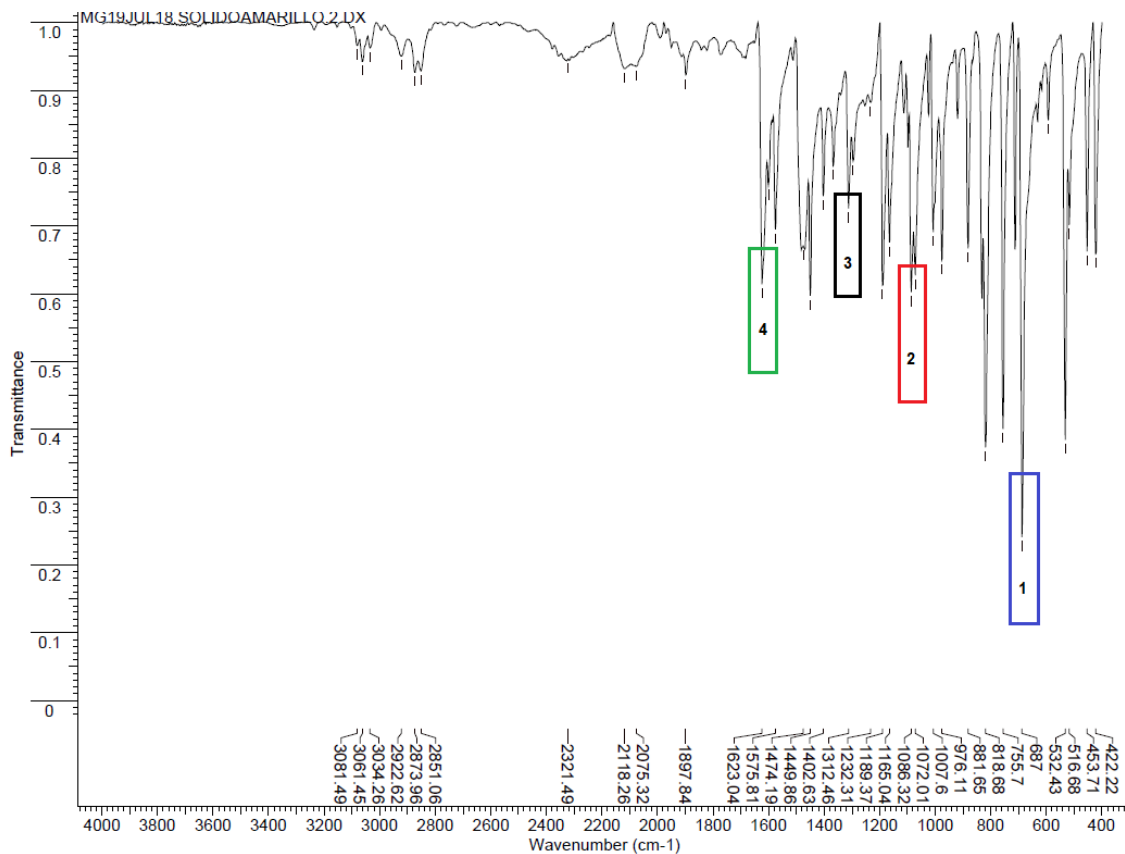
Figura 9. Productos obtenidos por la metodología según (a) Wheeler y Gore (MGE3A), (b) Taguchi y Westheimer (MGE10B) (c) Tanaka y Shiraishi (MGE14C).



7.2 CARACTERIZACIÓN DE (E)-N-BENCILIDEN-4-CLOROANILINA POR ESPECTROSCOPIA IR

Las *N*-bencilidenanilinas monosustituidas son moléculas constituidas por 25 átomos con vibraciones activas en el infrarrojo. Si el sustituyente es un halógeno, a frecuencias bajas, alrededor 668 cm^{-1} y 693 cm^{-1} se encuentran las bandas correspondientes a la vibración Ph-X. En la región entre $820\text{-}990\text{ cm}^{-1}$ se observan las bandas de absorción que corresponden a las vibraciones del grupo azometina (-CH=N-) y en el tramo aproximado a 1630 cm^{-1} aparece la banda más característica de este grupo funcional. La tensión de los enlaces C-H de los anillos aromáticos aparece en 2950 cm^{-1} (tensión simétrica) y en 2970 cm^{-1} (tensión asimétrica)⁵¹. Estas y otras bandas características se observan en las Figuras 10,11 y 12 para las muestras MGE3A, MG10B y MG14C, respectivamente. En el espectro aparentemente no se observan bandas de absorción correspondientes a los precursores.

Figura 10. Espectro infrarrojo de la (E)-N-benciliden-4-cloroanilina, muestra MGE3A.



En la Tabla 4 se registran los números de onda (cm⁻¹) para las señales más representativas obtenidas en el espectro infrarrojo para la muestra MGE3A

Tabla 4. Frecuencias más representativas obtenidas en el espectro infrarrojo para la muestra MGE3A.

Señal	Número de onda (cm ⁻¹)	Asignación
1	687,00	Cl-Ph
2	1189,37	N-Ph
3	1232,31	C-Ph
4	1623,04	C=N

Figura 11. Espectro infrarrojo de la (E)-N-benciliden-4-cloroanilina, muestra MGE10B.

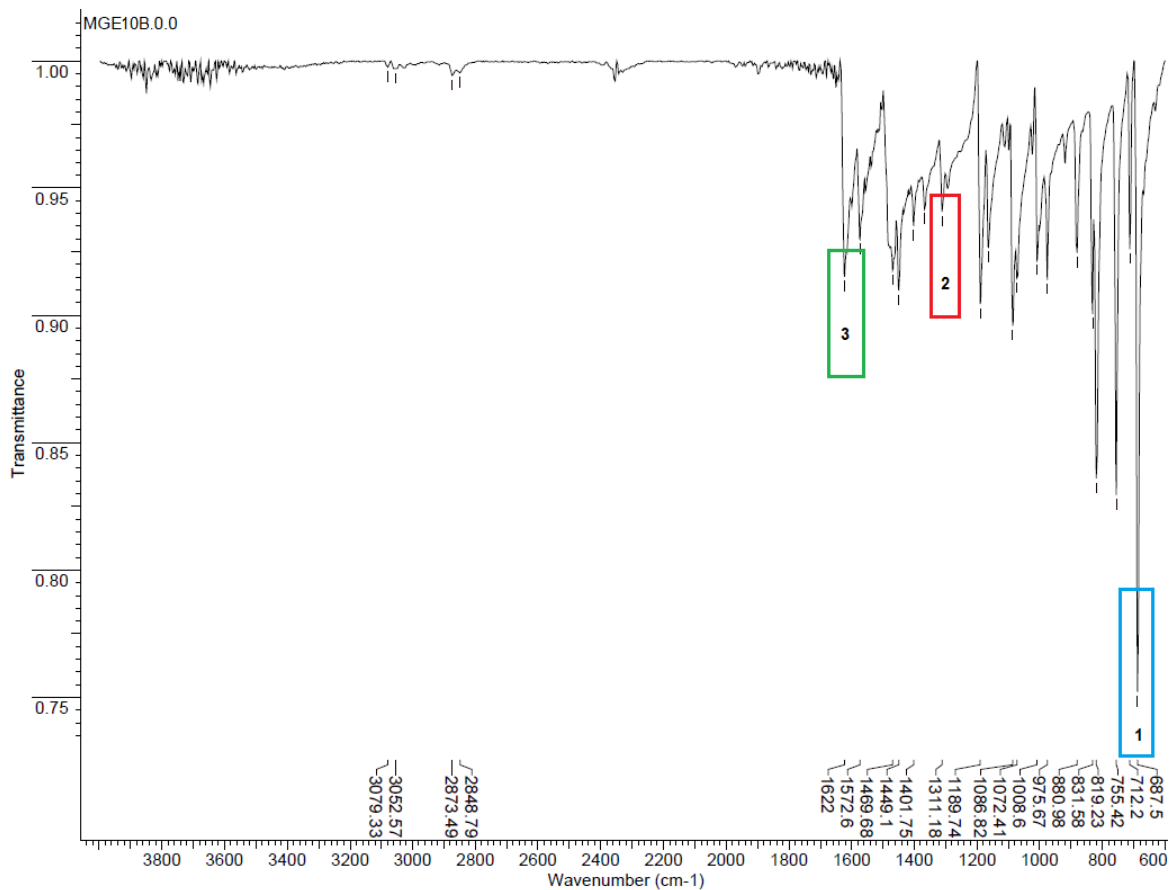


Tabla 5. Frecuencias más representativas obtenidas en el espectro infrarrojo para la muestra MGE10B.

Señal	Frecuencia (cm ⁻¹)	Asignación
1	687,50	Cl-Ph
2	1189,74	N-Ph
3	1622,00	C=N

Figura 12. Espectro infrarrojo de la (E)-N-benciliden-4-cloroanilina, muestra MGE14C.

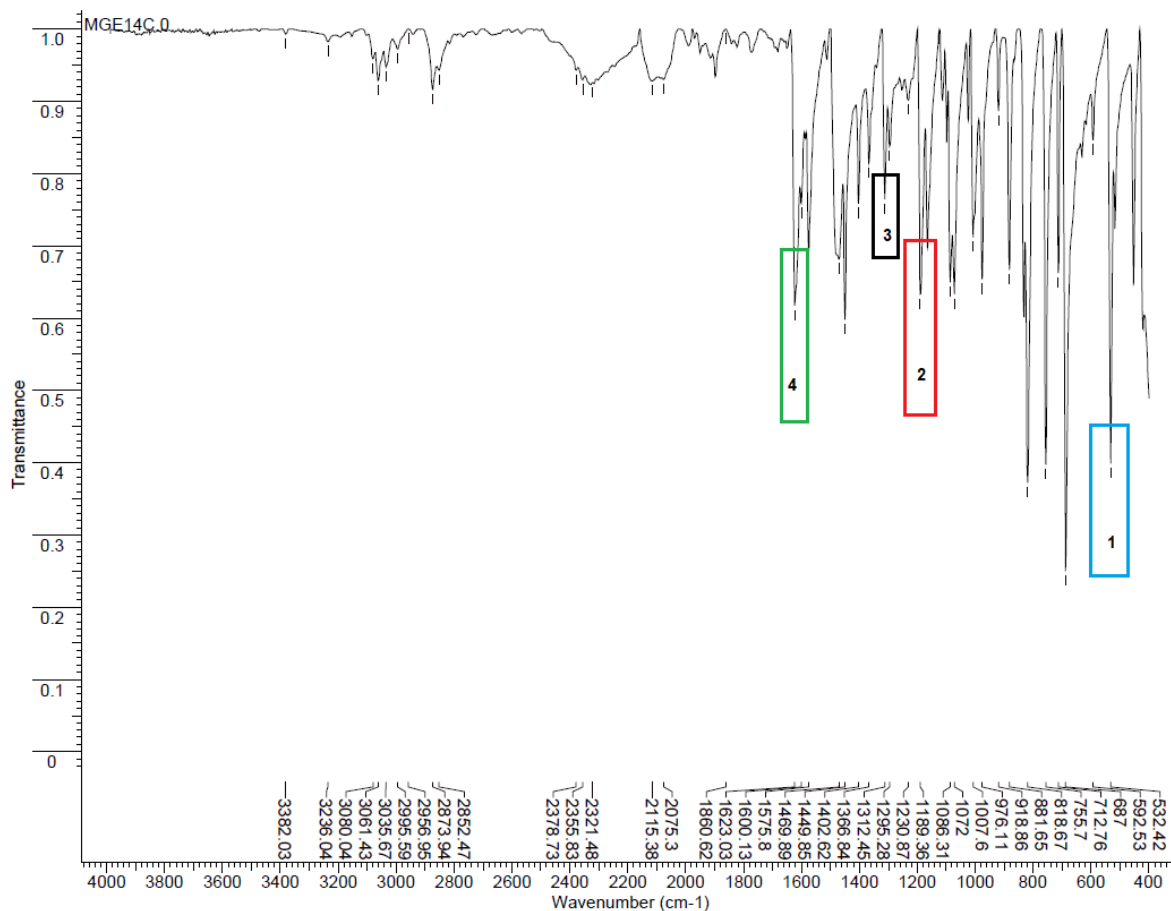


Tabla 6. Frecuencias más representativas obtenidas en el espectro infrarrojo para la muestra MGE14C.

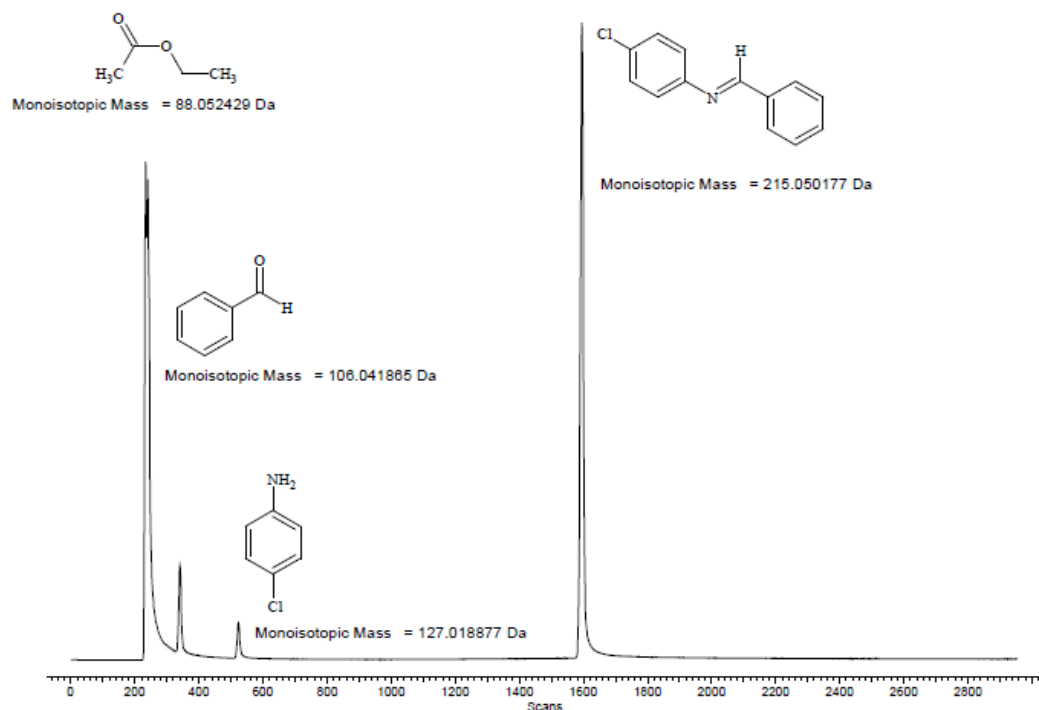
Señal	Frecuencia (cm ⁻¹)	Asignación
1	687,00	Cl-Ph
2	1189,36	N-Ph
3	1230,87	C-Ph
4	1623,03	C=N

El análisis detallado de los espectros IR demuestra la presencia de los principales grupos funcionales en cada una de las muestras preparadas, por lo que se confirma que se llevó a cabo la formación de las iminas de la (E)-*N*-benciliden-4-cloroanilina con cada una de las metodologías. Debido a la ausencia de señales en 3300 cm⁻¹ y en 1700 cm⁻¹ correspondientes al grupo amino $\nu(\text{NH}_2)$ y al aldehído $\nu(\text{C}=\text{O})$ respectivamente, se aprecia que no están presentes los compuestos de partida en las sustancias analizadas.

7.3 CARACTERIZACIÓN DE (E)-*N*-BENCILIDEN-4-CLOROANILINA POR CG-EM

Mediante el estudio de la pureza de la (E)-*N*-benciliden-4-cloroanilina (muestra MEG3A) mediante la técnica de CG-EM se observó en el espectro de la Figura 13 la presencia de impurezas. En el cromatograma se espera observar una sola señal (además de la señal del solvente) que corresponda a la muestra, sin embargo, están presentes tres señales correspondientes a tres sustancias distintas. La señal más intensa de 215,05 Da corresponde al peso molecular de la (E)-*N*-benciliden-4-cloroanilina, la siguiente señal de 127,01 Da corresponde a la *p*-cloroanilina, la señal de 106,04 Da pertenece al benzaldehído y finalmente la señal de 88.05 Da es originada por el acetato de etilo, que fue el solvente utilizado para tomar el experimento. Estos resultados muestran que los precursores (aunque en pequeña cantidad) siguen presentes en la muestra MGE3A aun después de purificar.

Figura 13. Cromatograma por la técnica CG-EM para la muestra MGE3A utilizando acetato de etilo como solvente.



Se utilizaron diferentes técnicas para la purificación de las muestras preparadas (cromatografía de columna, re-cristalización, pre-columna y cromatografía seca por el método Goodman & Love). Los sólidos obtenidos de cada proceso de purificación aún contenían *p*-cloroanilina y benzaldehído que fueron detectados mediante cromatografía de capa fina. Sin embargo, para la muestra MGE3A solo se detectó una “mancha” en la capa fina sin observar la presencia de los dos R_f correspondientes a los precursores, por lo que se dedujo que la sólo estaba presente el producto esperado (ver Tabla 7). Con base en estos resultados se realiza el espectro de resonancia magnética nuclear de protones únicamente a la muestra MGE3A.

Tabla 7. Resultados obtenidos por cromatografía de capa fina para los productos MGE3A, MGE10B y MGE14C.

Sustancia	R _f MGE3A	R _f MGE10B	R _f MGE14C
<i>p</i> -cloroanilina		0,28	0,23
Benzaldehído		0,51	0,41
Producto formado	0,56	0,62	0,55

7.4 CARACTERIZACIÓN DE (E)-N-BENCILIDEN-4-CLOROANILINA POR ¹H-RMN

El espectro H¹-RMN de (E)-N-benciliden-4-cloroanilina (MGE3A) se muestra en la Figura 14. Entre 7,16 ppm y 7,21 ppm aparece un doblete generado por los protones en posición *orto*- al Cl (2H y 2'H) correspondientes al anillo aromático identificado como anillo A; proveniente de la *p*-cloroanilina; los protones que se registran como un doblete centrado en 7,38 ppm corresponden a los protones 3H y 3'H en posición *meta*- al átomo de cloro, también provenientes del anillo A. La presencia del protón del grupo azometina se identifica claramente como un singulete que aparece en 8,4 ppm. Entre 7,48 ppm y 7,62 ppm se observan las señales mezcladas del doblete y el triplete generado por los protones 7H, 7'H y 8H, en la región entre 7,88 ppm y 7,97 ppm aparece como un doblete de tripletes la de los protones 6H y 6'H, todos pertenecientes al anillo aromático identificado como B, proveniente del benzaldehído.

En el espectro se observan señales adicionales que no son asignables al compuesto preparado. Por esta razón se procedió a purificar mediante la técnica de Cromatografía *Flash* la muestra MGE3A.

7.5 CROMATOGRAFÍA FLASH

La solución de 100 mg de muestra en 3 ml de solvente fue inyectada directamente en el equipo. Los resultados obtenidos se presentan en la Tabla 8, donde se evidencia que la muestra contiene un 97% de pureza. Posteriormente se realizó un control por la misma técnica trascurridas 19 horas, observándose disminución de la pureza al 75% y aumento de la cantidad de *p*-cloroanilina y benzaldehído en la muestra. Con base en estos resultados se comprueba que en las condiciones de trabajo la (*E*)-*N*-benciliden-4-cloroanilina es una molécula fácilmente hidrolizable²⁵.

Figura 14. Espectro de resonancia magnética de protones para la muestra MGE3A.

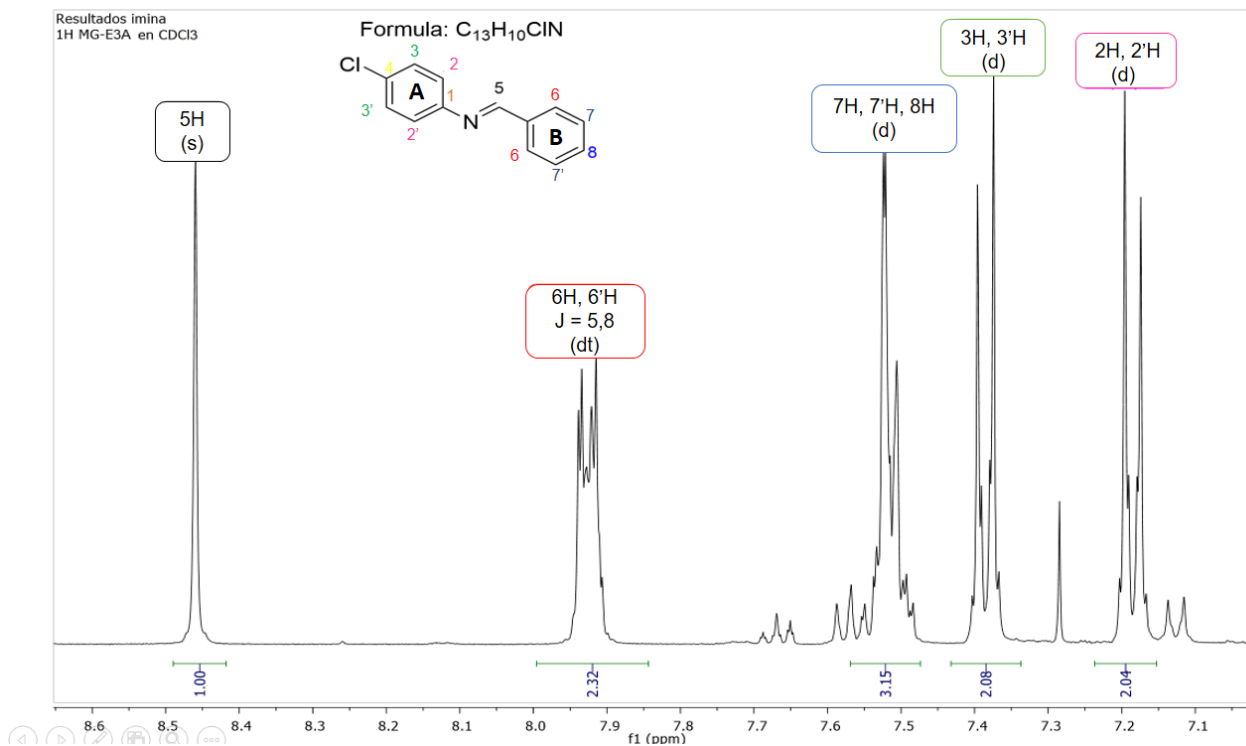
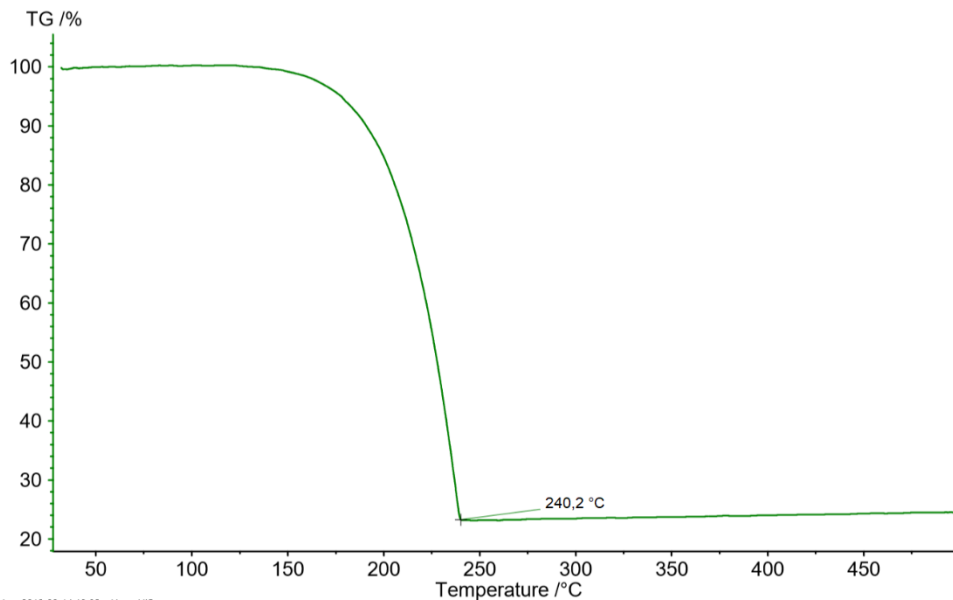


Tabla 8. Pureza y tiempo de retención de la muestra MGE3A medida con la técnica cromatografía Flash. (solvente: metanol, 254 nm sílica esférica con un tamaño de partícula entre 40-70 μm y tamaño de poro de 70 angstrom).

Pico		Primera medida		Segunda medida (19 horas después)	
		Resultado (%)	Tiempo de retención (min)	Resultado (%)	Tiempo de retención (min)
1	Benzaldehído	0,789	2,794	11,989	2,858
2	<i>p</i> -cloroanilina	1,432	2,989	12,752	3,060
3	(E)- <i>N</i> -benciliden-4-cloroanilina	97,778	3,741	75,267	4,040

7.6 ANÁLISIS TÉRMICO POR TGA Y DSC

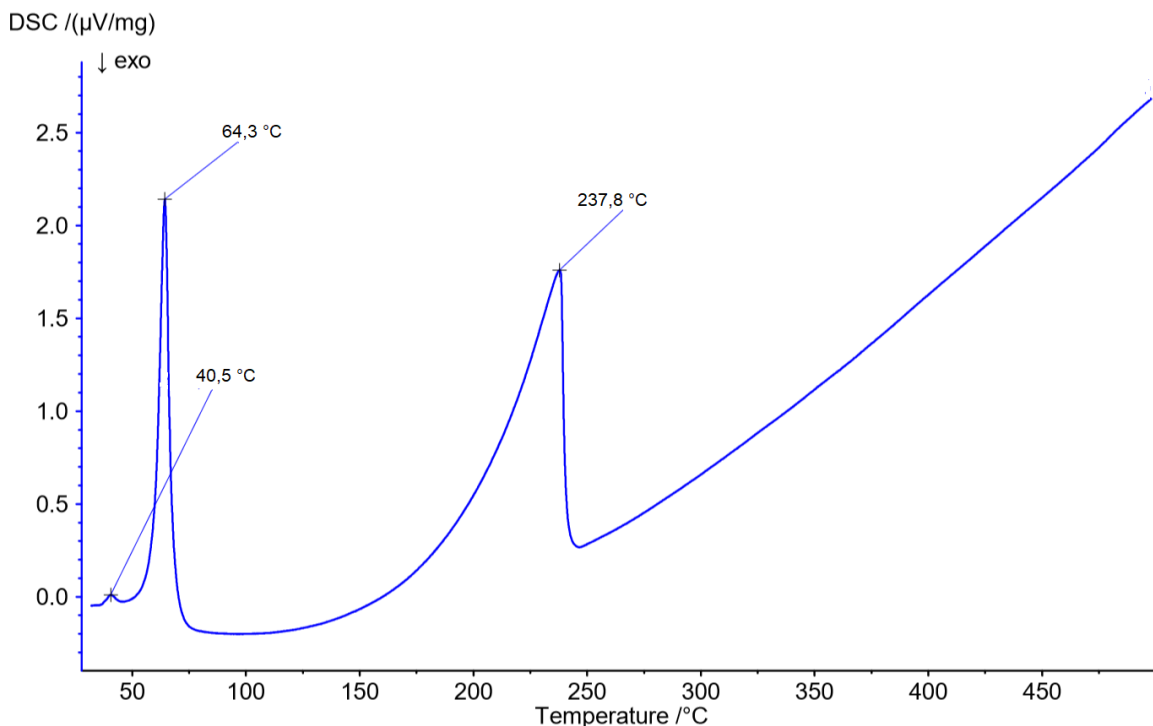
FIGURA 15. Termograma de tga de la (E)-*N*-benciliden-4-cloroanilina.



En la Figura 15 se observa el estudio termogravimétrico realizado para la (E)-*N*-benciliden-4-cloroanilina para la muestra MGE14C; se puede apreciar que no hubo

pérdidas de peso. A una temperatura de 240,2 °C se observa una descomposición de la molécula.

Figura 16. Termograma de DSC de la (E)-N-benciliden-4-cloroanilina.



El estudio de DSC de la (E)-N-benciliden-4-cloroanilina (ver Figura 16), presenta tres endotermas. En 40,5 °C la endoterma es atribuida a una posible pérdida de humedad puesto que esta muestra (MGE14C), fue preparada en medio acuoso. La siguiente endoterma a una temperatura de 64,3 °C corresponde al punto de fusión de la (E)-N-benciliden-4-cloroanilina y finalmente en 237,8 °C se presenta la descomposición de la molécula.

Para la muestra MGE14C los posibles contaminantes son la *p*-cloroanilina (punto de fusión 72,5 °C), y el ácido benzoico (punto de fusión 122 °C) que se formaría por la oxidación del benzaldehído. Sin embargo, en los termogramas no se observan

cambios en los valores de temperatura correspondientes al punto de fusión de cada muestra.

7.7 ESTUDIO POR DIFRACCIÓN DE RAYOS X DE MUESTRAS POLICRISTALINAS

Como se observa en la Figura 17, los tres perfiles de difracción de polvo para las muestras MGE3A, MGE10B y MGE14C son similares, confirmando que corresponden al mismo producto y que además presentan la misma estructura cristalina. Debido a que se utilizaron solventes diferentes (Etanol 95%, 1-propanol y agua) para las tres metodologías, se puede estimar que la estructura cristalina es independiente del solvente y que probablemente sea la forma más estable. Las orientaciones preferenciales observadas por lo general corresponden a sólidos que cristalizan en forma de agujas y placas. Como se indica en la literatura⁴, la (E)-*N*-benciliden-4-cloroanilina cristaliza en forma de agujas lo que explicaría la presencia de las orientaciones preferenciales en el patrón de polvo.

El patrón de la muestra MGE3A (ver Figura 18), en comparación a MGE10B y MGE14C, presenta máximos más definidos y más intensos, por lo tanto, el tratamiento de datos y la resolución de la estructura se llevará a cabo utilizando el patrón de polvo obtenido de la muestra MGE3A.

Figura 17. Perfiles de difracción de rayos X de muestras policristalinas para los productos MGE3A, MGE10B y MGE14C.

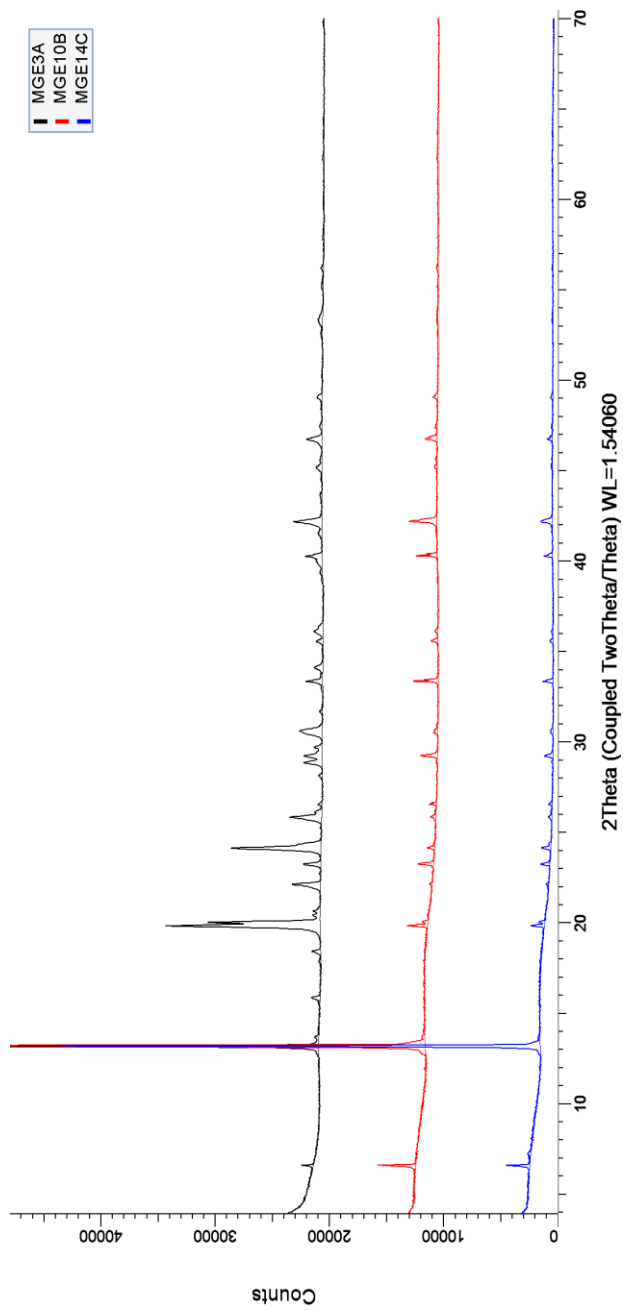
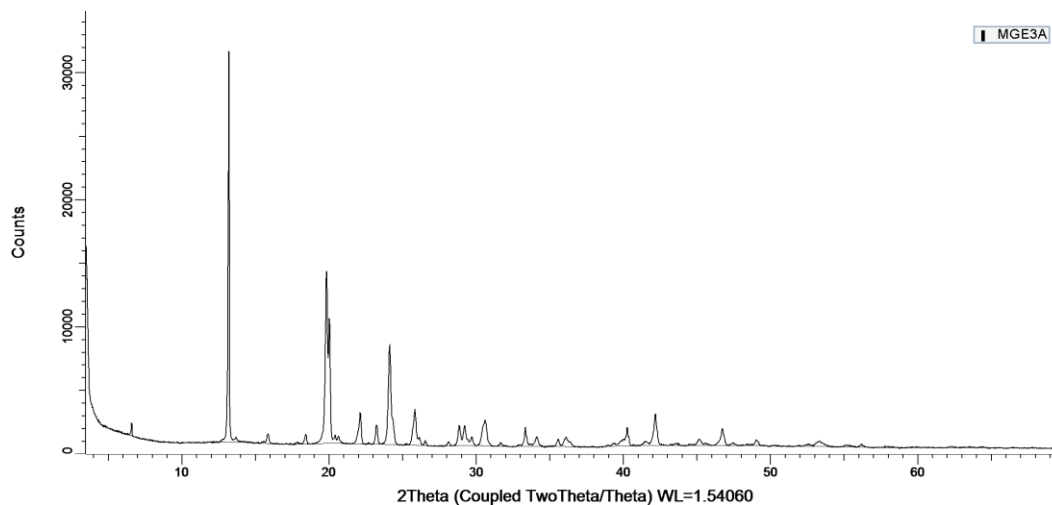


Figura 18. Perfil de difracción de rayos X de polvo de la (E)-N-benciliden-4-cloroanilina, muestra MGE3A.



7.8 INDEXADO Y REFINAMIENTO

Se indexaron 59 máximos de difracción obtenidos después del tratamiento de datos. En el Anexo A se presentan los resultados.

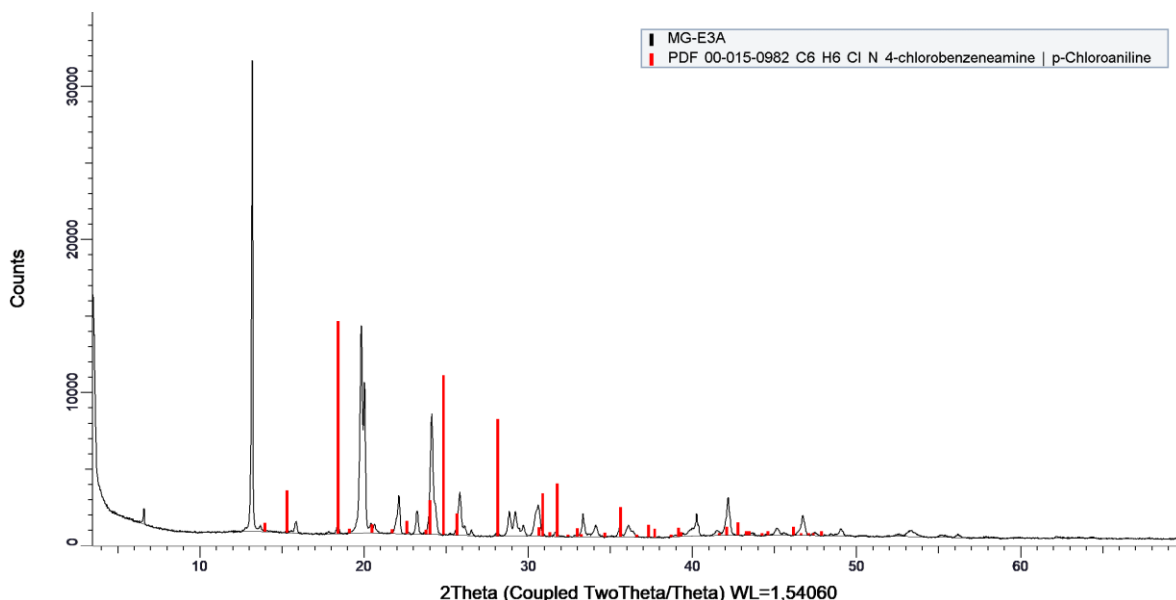
Posteriormente, con el total de las reflexiones observadas en el indexado, se realizó el refinamiento de las constantes de celda unidad con el programa *NBS*AIDS80*. En la Tabla 9 se observan los resultados extraídos del proceso de refinamiento.

Tabla 9. Parámetros de celda unidad obtenidos del proceso de refinamiento para MGE3A, utilizando el programa NBS*AIDS80.

Parámetros cristalográficos	
a (Å)	7,384(1)
b (Å)	26,859(4)
c (Å)	5,716(1)
β (°)	90,565
Volumen (Å ³)	1133,6(3)
Z	4
M_N	31,9
F_N	48,9
Sistema cristalino	Monoclínico

Es muy importante resaltar que en el resultado del indexado no fue rechazado ningún máximo de difracción y que los valores de las figuras de mérito son favorables, lo que indica que todos los máximos de difracción obtenidos en el patrón de polvo corresponden a una celda unidad y que no presenta reflexiones atribuibles a la *p*-cloroanilina, uno de los precursores que como ya se mencionó anteriormente, se encuentra presente en los productos obtenidos. Para confirmar lo anterior, se realizó la superposición entre el perfil de polvo de la (E)-*N*-benciliden-4-cloroanilina obtenido experimentalmente con el patrón de difracción de la *p*-cloroanilina reportado en la base de datos PDF-2. En la Figura 19 se observan los resultados. También puede ser que la *p*-cloroanilina esté presente, pero como un sólido amorfo para no generar máximos de difracción.

Figura 19. Patrón de difracción de rayos-X experimental de la (E)-N-benciliden-4-cloroanilina (negro) comparado con el reportado en la base de datos PDF-2, de la 4-cloroanilina (rojo).



7.9 DETERMINACIÓN DEL GRUPO ESPACIAL

Luego de analizar los valores de hkl asignados en el proceso de indexado utilizando el programa DICVOL14, se observa que no existen condiciones para las reflexiones hkl . Como se puede observar en la Tabla 10, los valores hkl asignados son todos pares, todos impares e incluso mezclados (pares con impares), lo que indica que se trata de una celda primitiva (P). De igual manera, al analizar los índices $0k0$, se observa que están ausentes los índices con $k = 2n+1$, lo cual indica la presencia de un eje de tornillo (2_1) paralelo al eje b de la celda. Finalmente, al estudiar las reflexiones que indican la presencia de planos de deslizamiento, se encontró que los índices del tipo $0k0$ con $k = 2n+1$ estaban ausentes, indicando la presencia de un plano de deslizamiento tipo n perpendicular al eje b de la celda. Finalmente, considerando el tipo de red y los elementos de simetría traslacional hallados, se

concluye que el grupo espacial en el cual cristaliza la molécula (E)-*N*-benciliden-4-cloroanilina corresponde al $P2_1/n$ (No 14). En la Tabla 10 se resumen las condiciones halladas para el cálculo del tipo de red y de los elementos de simetría traslacional. En el anexo B se presenta la tabla que se utilizó para identificar el grupo espacial de acuerdo con las ausencias sistemáticas.

Tabla 10. Parámetros hkl utilizados para la determinación del grupo espacial. (Aus: ausencia sistemática).

<i>hkl</i>	$2\theta(obs)$	$2\theta(cal)$
020	6,592	6,580
040	13,191	13,181
021	13,696	13,698
060	19,827	19,827
151	25,849	25,850
080	26,556	26,541
20-1	Aus	28,673
201	Aus	28,952
122	29,722	29,734
10-2	Aus	33,523
102	Aus	33,706
302	Aus	48,272

7.10 DESCOMPOSICIÓN DEL PATRÓN DE POLVO EN SUS INTENSIDADES INTEGRADAS

Para corroborar que la celda reproduce todos los máximos de difracción observados en el patrón experimental, se realizó un ajuste con el algoritmo Le Bail mediante el programa FULLPROF, usando los datos cristalinos obtenidos del indexado. En la Figura 20 se observa que el patrón calculado (negro), se ajusta al patrón

experimental (rojo) con respecto a todos los máximos observados, obteniéndose factores de ajuste por debajo del 10%, indicando que la celda es la correcta. Estos resultados se presentan en la Tabla 11.

Figura 20. Ajuste por algoritmo LeBail del patrón de polvo de la muestra MGE3A.

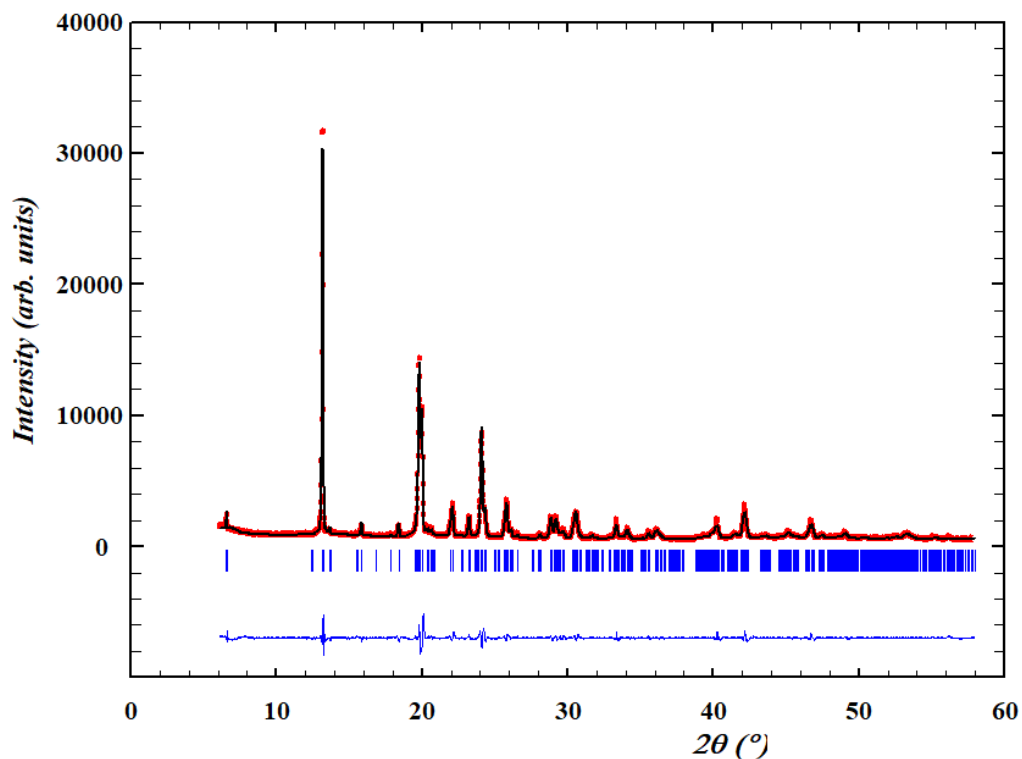


Tabla 11. Factores de ajuste obtenidos por algoritmo LeBail del patrón de polvo de MGE3A.

Factores de ajuste							
R_p	5,52 %	R_{wp}	7,33 %	R_{exp}	3,08 %	χ^2	5,65 %

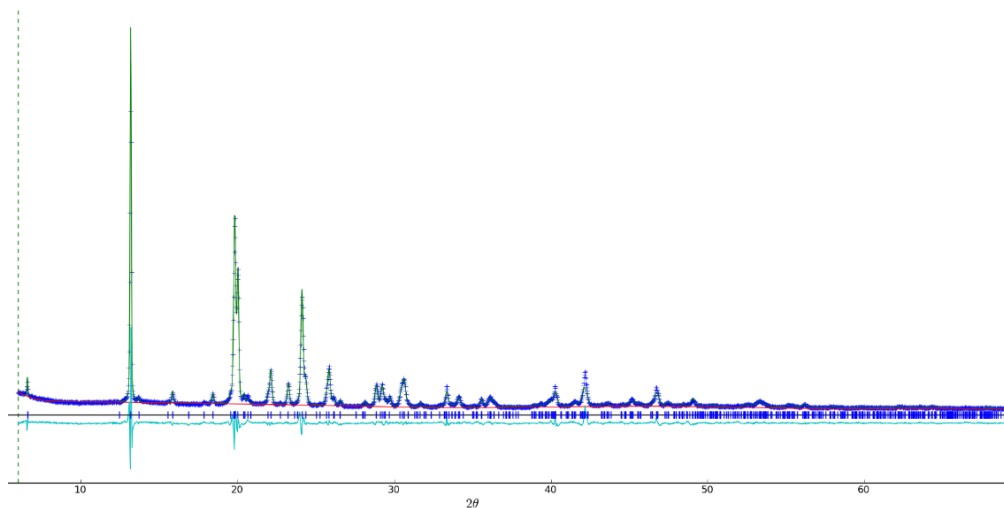
7.11 RESOLUCIÓN DE LA ESTRUCTURA CRISTALINA

Al realizar el modelado con EXPO14 utilizando el método de recocido simulado, el programa ubica la molécula (E)-*N*-benciliden-4-cloroanilina en una celda unidad con los parámetros previamente calculados y refinados, la orienta en el espacio en diferentes posiciones y simultáneamente modifica su geometría de tal manera que el patrón calculado para esa estructura coincida con el patrón de difracción experimental. Luego de diez ciclos de trabajo, el programa proporcionó un resultado para cada ciclo, obteniendo que el mejor correspondía a una función de costo (FC) de 14,165. Al realizar una visualización detallada de los valores obtenidos de las longitudes de enlace entre los átomos presentes en la molécula, los mismos coinciden con los valores reportados en la literatura, lo que permite continuar con el proceso de refinamiento.

7.12 REFINAMIENTO DE LA ESTRUCTURA

Una vez obtenida la mejor estructura tridimensional de la molécula en estudio, se realizó el proceso de refinamiento por el método de Rietveld, con el que finalmente se obtiene las posiciones espaciales de cada uno de los átomos de la molécula (E)-*N*-benciliden-4-cloroanilina. Un parámetro establecido para conocer si el proceso de refinamiento es bueno, es que el valor del factor wR sea menor a 10% y en este proceso se obtuvo un $wR= 8,61\%$. En la Figura 21 se puede observar el patrón de difracción luego del refinamiento, demostrando que la estructura determinada con datos de polvo reproduce el patrón experimental.

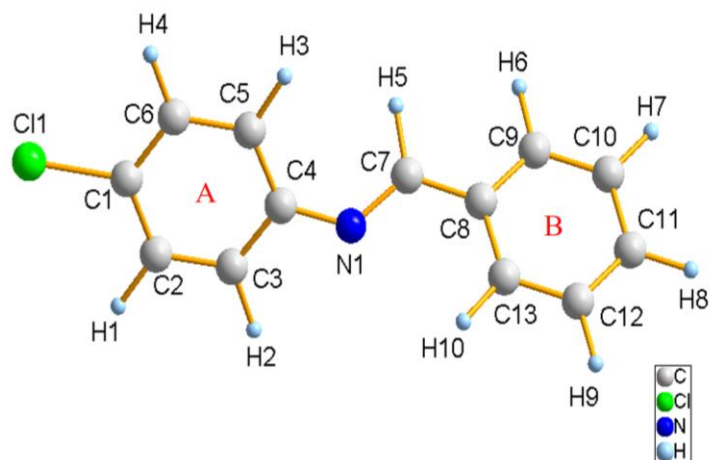
Figura 21. Patrón de difracción experimental (azul), comparado con el patrón calculado (verde) y refinado por el método de Rietveld.



7.13 VALIDACIÓN DE LA ESTRUCTURA

El resultado del refinamiento por el método de Rietveld permite determinar un modelo inicial de la estructura que describe las posiciones relativas de los átomos en el espacio. La molécula se presenta en la Figura 22.

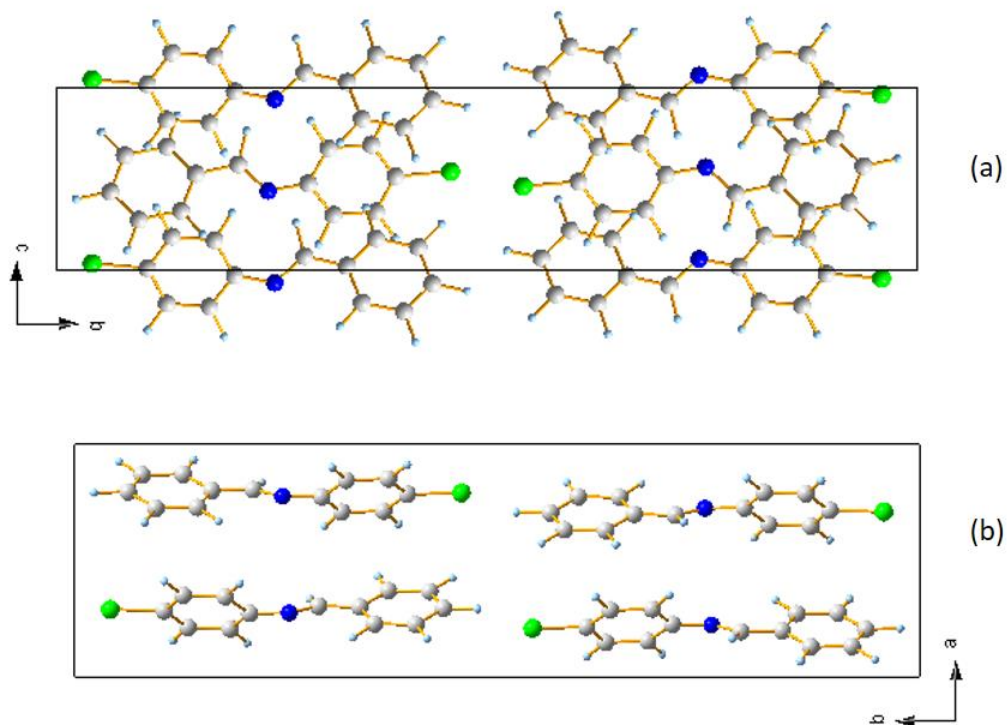
Figura 22. Estructura de la (E)-N-benciliden-4-cloroanilina.



Debido a que la muestra corresponde a un policristal, todos los átomos se consideran con vibraciones térmicas isotrópicas alrededor de su posición de equilibrio, por lo tanto, los átomos representados en los modelos propuestos tienen formas esféricas y no elipsoides como es el caso de los átomos anisotrópicos.

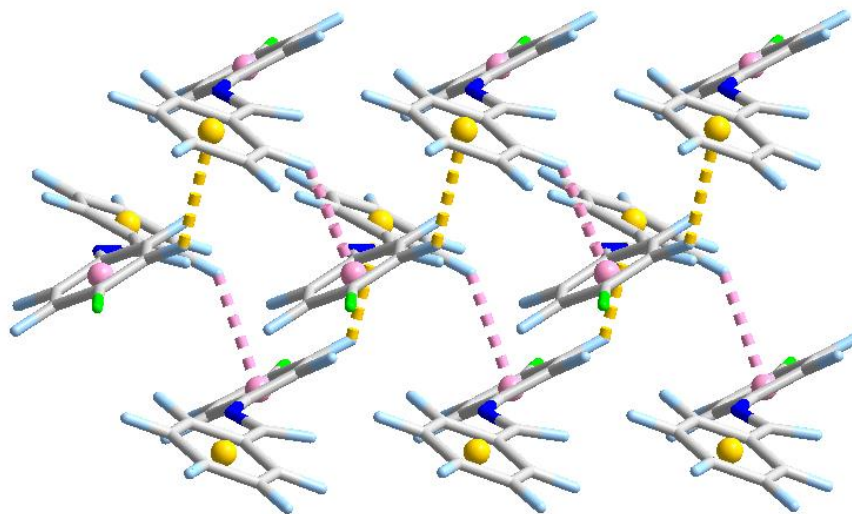
En la Figura 23 se observa cómo se encuentran distribuidas las moléculas a lo largo del eje *a* (Fig. 23a), y a lo largo del eje *c* (Fig. 23b); en este último es evidente el número de moléculas por celda unidad, $Z = 4$. Las moléculas se empaquetan en forma de cadenas lineales a lo largo del eje *b* (Figura 23b) mientras que en la proyección del eje *a* (Figura 23a), se observa que las moléculas se orientan de forma alternada con el átomo de cloro en las direcciones $-b$ y $+b$.

Figura 23. Representación de la celda unidad a lo largo de los ejes a (Fig. 23a) y c (Fig. 23b) de la estructura de la (E)-N-benciliden-4-cloroanilina (MGE3A).



El empaquetamiento está gobernado principalmente por interacciones con la nube π de los anillos aromáticos. Como se puede apreciar en la Figura 24, en el material se presentan interacciones intermoleculares de tipo C—H--- π . En esta conexión participan un átomo de carbono como átomo dador con el átomo de hidrógeno unido a él por un enlace covalente, y el centroide del anillo aromático de la molécula vecina.

Figura 24. Enlaces de hidrógeno intermoleculares del tipo C—H... π en la (E)-N-benciliden-4-cloroanilina, simulado con el programa MERCURY⁵².



En la Figura 25, se aprecian de manera más detallada las interacciones π que se dan entre los centroides de los anillos aromáticos A y B. Para el anillo A aparece el centroide Cg1 (x, y, z: 0.279133, 0.843567, 0.004783), y debido a la mayor densidad electrónica del sistema aromático, interacciona con el átomo de hidrógeno H6 de menor densidad electrónica de las moléculas vecinas (ver Figura 22, para identificación de la numeración empleada). Respecto al centroide Cg2 (x, y, z: 0.298000, 0.612567, 0.021783) del anillo B, las densidades electrónicas están menos marcadas y lo que determina la interacción es la distancia adecuada con el átomo de hidrógeno H3 de menor densidad electrónica. Este tipo de interacciones se presentan únicamente cuando un átomo de hidrógeno y un centroide de otra molécula se encuentren a una distancia menor a 3 Å y el ángulo α sea menor de 30°. En la Tabla 12. se presentan los valores geométricos obtenidos para estas dos interacciones. Por ejemplo, el centroide Cg1 del anillo A de la molécula (II) interacciona con el átomo H6 de la molécula (I) a una distancia = 2,75 Å y el centroide Cg2 del anillo B interacciona con el átomo H4 de la molécula (III) a una

distancia = 2,75 Å. El átomo de hidrógeno del grupo azometina no participa en estas interacciones debido a que tiene densidad electrónica inversa a los protones *orto*-al Cl del anillo aromático A y por ello no se muestra en la figura.

Figura 25. Enlaces del tipo C—H--- π entre tres moléculas de la (E)-N-benciliden-4-cloroanilina, simulados en el programa MERCURY⁵².

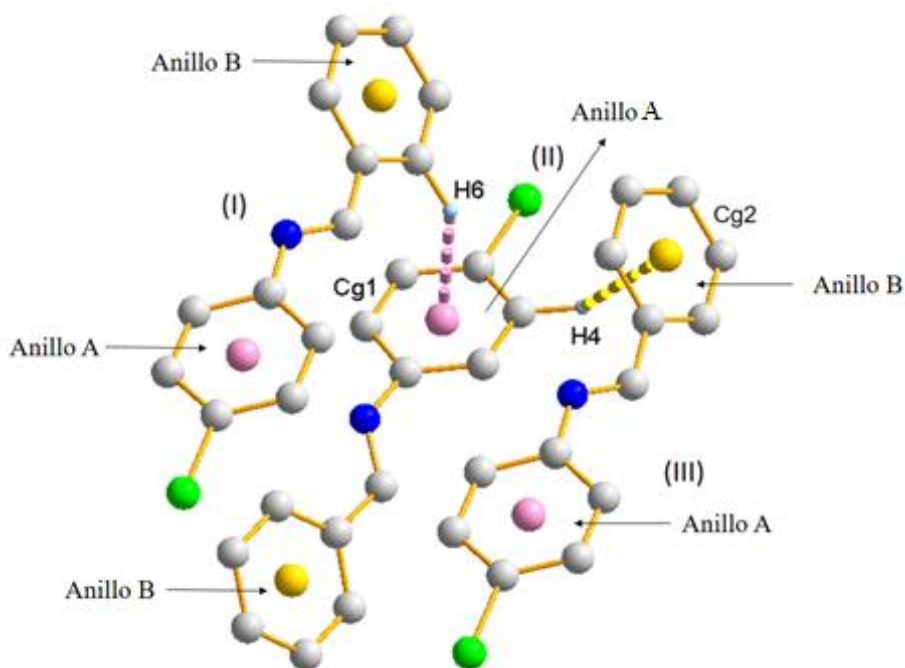


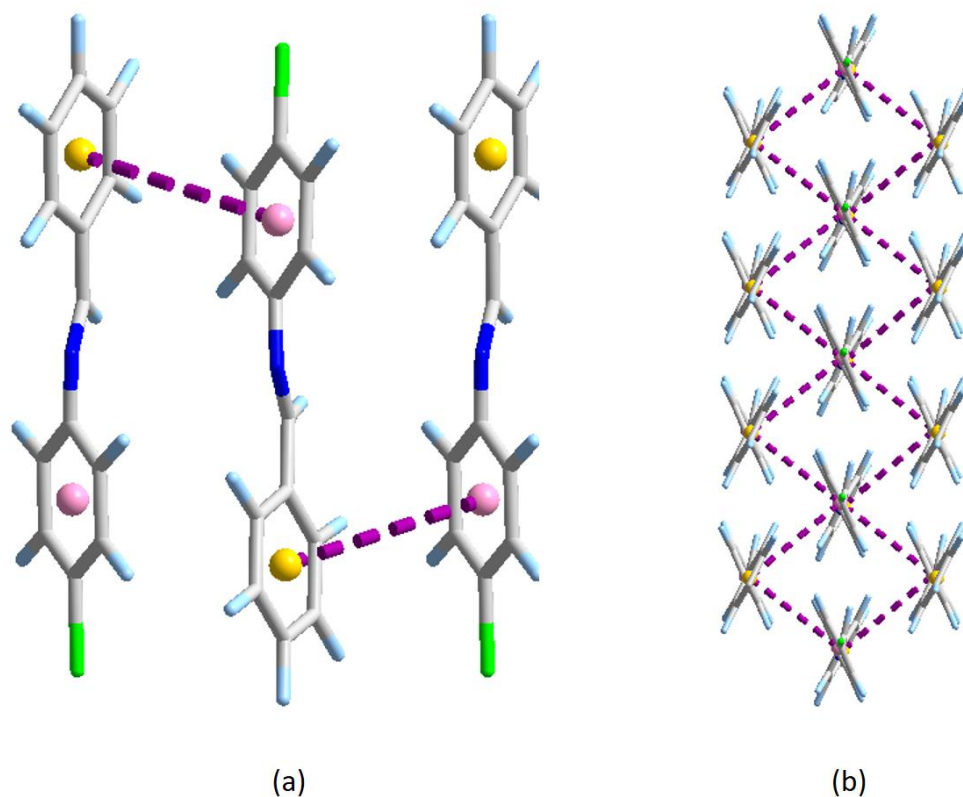
Tabla 12. Interacciones, distancias de enlace H-Cg ($d_{\pi C}$), ángulo entre H y el plano perpendicular al plano de Cg (α) y ángulo entre el átomo donador, el hidrógeno y el centroide (X-H---Cg).

Interacción	$d_{\pi C}$ Å	α (°)	X-H---Cg (°)
C6-H4---Cg2	2,75	11,7	126
C9-H6---Cg1	2,75	8,47	135

Otras interacciones intermoleculares que se presentan en la estructura son las de tipo π - π que se dan entre dos centroides de moléculas diferentes y adyacentes.

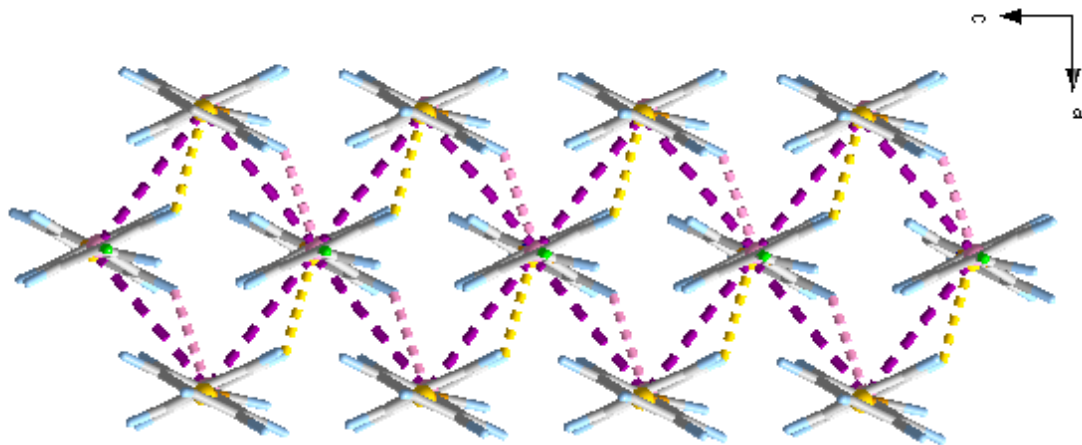
Uno de esos centroides comprometidos en la interacción corresponde al anillo A y el otro al anillo B (ver Figura 22). Este tipo de enlace se presenta bajo condiciones geométricas definidas, es decir, las distancias entre centroides debe ser menor a 6 Å y en ángulo menor a 60°. En la Figura 26a se presentan dos proyecciones de las interacciones tipo π - π entre moléculas de (E)-N-benciliden-4-cloroanilina. En la Figura (26b) se observa la proyección de la estructura a lo largo del eje *b*, esta vista permite identificar que el empaquetamiento en el cristal de las moléculas de (E)-N-benciliden-4-cloroanilina corresponde a una geometría llamada *arreglo* β .

Figura 26. Interacciones intermoleculares de tipo π - π entre moléculas de (E)-N-benciliden-4-cloroanilina.



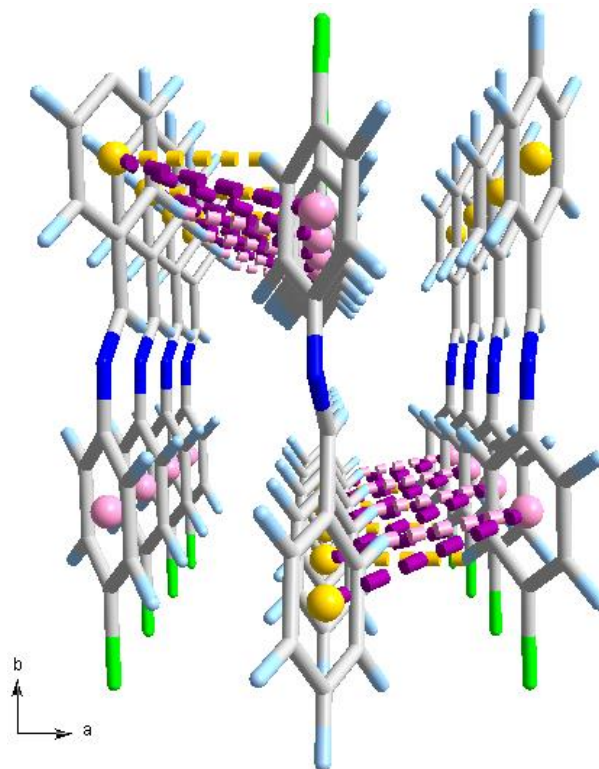
Para comprender gráficamente cómo se realizan simultáneamente las interacciones de tipo π entre las moléculas de (E)-N-benciliden-4-cloroanilina, se presenta la Figura 27, en donde además se observa nuevamente el ensamblaje tipo β .

Figura 27. Interacciones de tipo π entre las moléculas de (E)-N-benciliden-4-cloroanilina.



Finalmente, en la Figura 28 se puede observar en la proyección a lo largo del eje c , la formación de una red infinita de moléculas de (E)-N-benciliden-4-cloroanilina unidas mediante las interacciones Cg...Cg (moradas) y las interacciones de tipo Anillo-H...Cg (amarillas). Estas interacciones de tipo π son las responsables de la estabilidad y del ensamblaje molecular observado en la estructura del material.

Figura 28. Enlaces intermoleculares del tipo Anillo-H...Cg y π ... π entre moléculas de (E)-N-benciliden-4-cloroanilina.



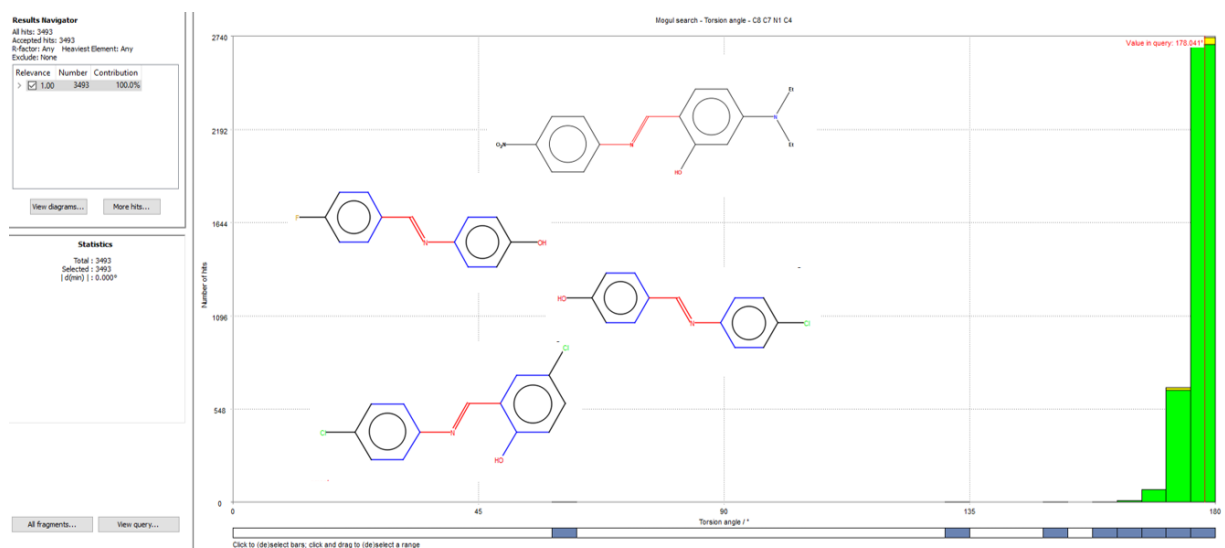
A continuación, en la Tabla 13 y con referencia a la numeración descrita en la Figura 22, se presentan los ángulos de torsión obtenidos en el proceso de validación mediante el programa PLATON. Se podría esperar que debido a que la molécula (E)-N-benciliden-4-cloroanilina está conformada por dos anillos aromáticos y el doble enlace de la azometina, presentaría una configuración plana en el espacio; sin embargo, al observar el ángulo de torsión entre los átomos C4-N1=C7-C8 su ángulo de torsión es de 178,04° (resaltado en amarillo), lo que indica que esta molécula tiene los grupos sustituyentes opuestos al doble enlace confirmando su estereoquímica (E).

Tabla 13. Ángulos de torsión calculados por el programa PLATON para la estructura molecular de la (E)-N-benciliden-4-cloroanilina.

Átomo 1	Átomo 2	Átomo 3	Átomo 4	Ángulo (°)
C7	N1	C4	C3	142,42
C7	N1	C4	C5	37,6
C4	N1	C7	C8	178,04
Cl1	C1	C2	C3	179,89
C6	C1	C2	C3	0,07
Cl1	C1	C6	C5	179,9
C2	C1	C6	C5	0,06
C1	C2	C3	C4	0,06
C2	C3	C4	N1	179,8
C2	C3	C4	C5	0,19
N1	C4	C5	C6	179,78
C3	C4	C5	C6	0,2
C4	C5	C6	C1	0,08
N1	C7	C8	C9	165,52
N1	C7	C8	C13	14,54
C7	C8	C9	C10	179,74
C13	C8	C9	C10	0,2
C7	C8	C13	C12	179,85
C9	C8	C13	C12	0,09
C8	C9	C10	C11	0,11
C9	C10	C11	C12	0,09
C10	C11	C12	C13	0,21
C11	C12	C13	C8	0,12

Con el fin de comprobar que el ángulo de torsión $\varphi=178^\circ$ es un ángulo posible para esta molécula, se realizó un tratamiento estadístico usando el programa Mogul a través de MERCURY para comparar la molécula obtenida en el modelado a través de EXPO y refinado posteriormente en GSAS, con estructuras determinadas por difracción de rayos X de monocristal y posteriormente reportadas en la base de Datos de Cambridge. Como se puede observar en la Figura 29, de las 3493 moléculas que están reportadas en la base de datos que tienen el fragmento analizado (C-C=N-C), 2740 moléculas tienen un ángulo de torsión similar a la molécula presentada en este trabajo.

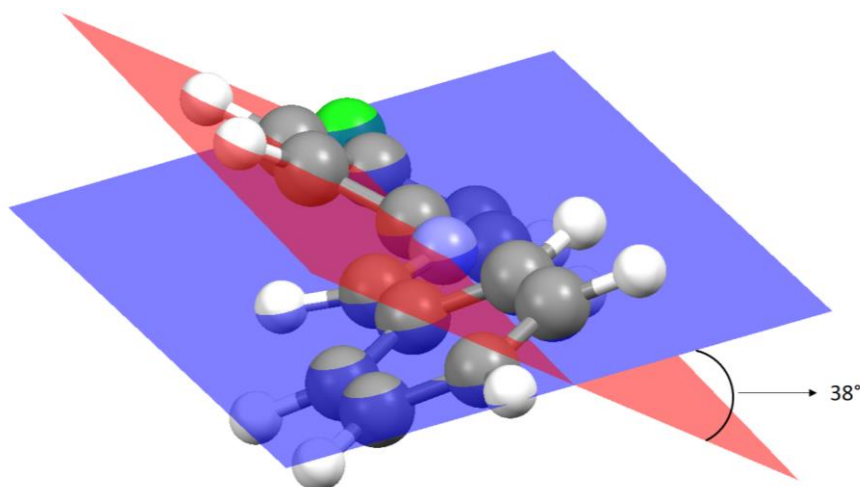
Figura 29. Estadísticas de estructuras reales con un ángulo de torsión similar a $178,041^\circ$ para el fragmento C-C=N-C, vistas a través del programa Mogul (MERCURY).



Adicionalmente, según un estudio realizado por H.B. Burgi y J.D. Dunitz acerca de la conformación molecular de la *N*-bencilidenanilina y dos de sus derivados, se encontró que estas moléculas exhiben una característica llamativa respecto al giro del anillo de anilina fuera del plano del fragmento C-N=C-C describiendo un ángulo entre $41-55^\circ$,¹⁹ y otros autores sugieren que este giro es entre 30 a 90° . Con los

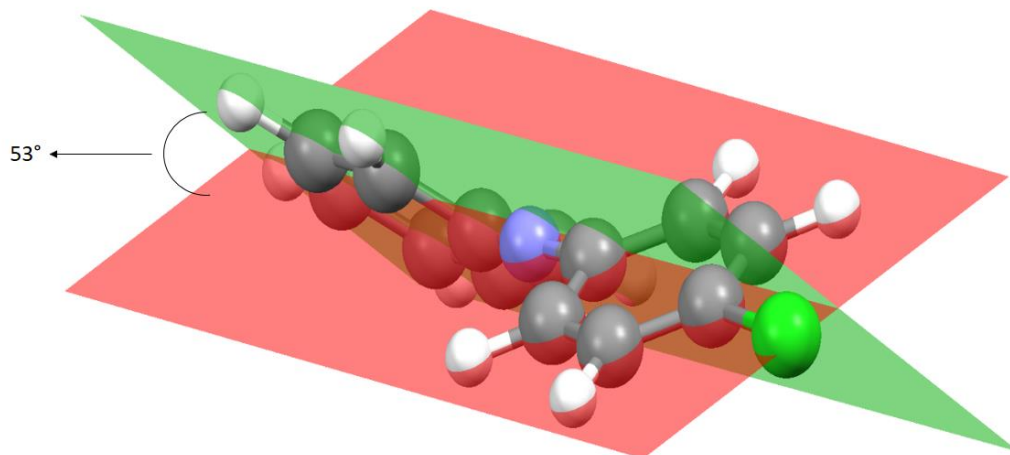
resultados obtenidos del refiamiento de la estructura para la (E)-N-benciliden-4-cloroanilina⁵³, se determinó que el ángulo de giro entre el plano descrito por el anillo A (rojo) y el plano descrito por el fragmento C-N=C-C (azul) es de 38° (ver Figura 30). Este resultado se encuentra en el rango descrito por Haselbach & Heilbronner⁵³.

Figura 30. Ángulo de giro descrito entre planos para los anillos que conforman la (E)-N-benciliden-4-cloroanilina.



En la Figura 31 se observa que el plano promedio del anillo A (rojo) y el del anillo B (verde) forman un ángulo de 53° como consecuencia del giro del anillo A fuera del plano del fragmento C-N=C-C en la (E)-N-benciliden-4-cloroanilina.

Figura 31. Ángulo de 53° entre los planos descritos por los anillos aromáticos en la (E)-N-benciliden-4-cloroanilina. Anillo A (plano rojo), anillo B (plano verde).



En la Tabla 14 se presentan las distancias de enlace entre los átomos que componen la (E)-N-benciliden-4-cloroanilina. Todas las distancias entre los diferentes enlaces están acordes con lo reportado en la literatura.

La información obtenida sobre los ángulos de enlace a través del proceso de validación con el programa PLATON se presentan en el anexo C.

Otra información relevante que puede ser extraída a partir de la resolución de la estructura, son las operaciones y elementos de simetría. En la Tabla 16 se presentan todas las operaciones de simetría, incluyendo la identidad que están presentes en la estructura cristalina de la molécula.

Tabla 14. Distancias de enlace calculadas para la (E)-N-benciliden-4-cloroanilina mediante el programa PLATON.

Átomo 1	Átomo 2	Distancia (Å)	Átomo 1	Átomo 2	Distancia (Å)
Cl1	C1	1,7277	C10	C11	1,3414
N1	C4	1,2722	C11	C12	1,3410
N1	C7	1,2654	C12	C13	1,3421
C1	C2	1,3409	C2	H1	1,1000
C1	C6	1,3410	C3	H2	1,1100
C2	C3	1,3416	C5	H3	1,1000
C3	C4	1,3492	C6	H4	1,1000
C4	C5	1,3480	C7	H5	1,1000
C5	C6	1,3451	C9	H6	1,1000
C7	C8	1,3519	C10	H7	1,1000
C8	C9	1,3478	C11	H8	1,1000
C8	C13	1,3480	C12	H9	1,1000
C9	C10	1,3405	C13	H10	1,1000

En la Figura 32 se observa la celda unidad con las operaciones de simetría relacionadas mediante colores con la Tabla 15.

Figura 32. Vista de los elementos de simetría en la celda unidad de la estructura cristalina de la (E)-N-benciliden-4-cloroanilina.

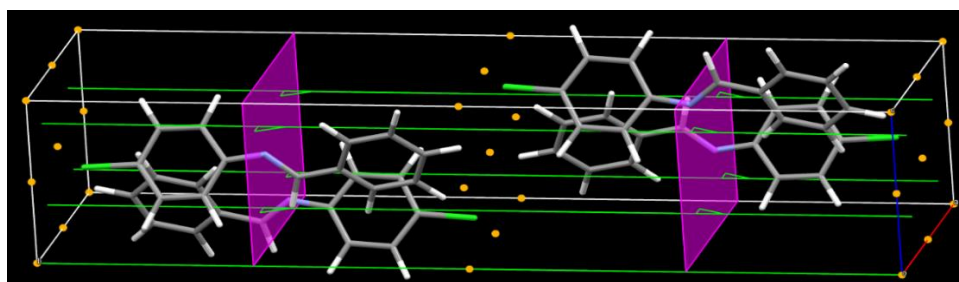


Tabla 15. Operaciones de simetría calculadas por MERCURY⁵² para la (E)-N-benciliden-4-cloroanilina.

Color	Operación de simetría	Descripción	Descripción detallada	Orden
Gris	x,y,z	Identidad	Identidad	1
Verde	1/2-x, 1/2+y, 1/2-z	eje del tornillo	eje del tornillo con dirección [0, 1, 0] a 1/4 con componente de tornillo [0, 1/2, 0]	2
Naranja	-x, -y, -z	Centro de inversión	Inversión a [0, 0, 0]	2
Morado	1/2+x, 1/2-y, 1/2+z	Plano de desplazamiento	Plano de desplazamiento perpendicular a [0, 1, 0] con componente de desplazamiento [1/2, 0, 1/2]	2

7.14 POLIMORFISMO

Los ensayos de polimorfismo se realizaron sometiendo a la (E)-N-benciliden-4-cloroanilina a diferentes condiciones de re-cristalización (ver Tabla 16).

Los sólidos obtenidos en cada proceso fueron caracterizados por difracción de rayos X de polvo. La Figura 33 muestra los patrones de obtenidos por cada uno de los materiales, como se puede observar los perfiles son similares entre sí y también son iguales al obtenido por la muestra MGE3A, indicando que los cuatro productos presentan la misma estructura cristalina determinada para MGE3A.

Tabla 16. Cristalizaciones en diferentes solventes bajo diferentes condiciones cinéticas y termodinámicas.

Solvente	Tiempo	Temperatura
Acetato de etilo	1 mes	ambiente
Etanol	6 horas	ambiente
Etanol/agua	2 meses	4 °C
Metanol	48 horas	4 °C

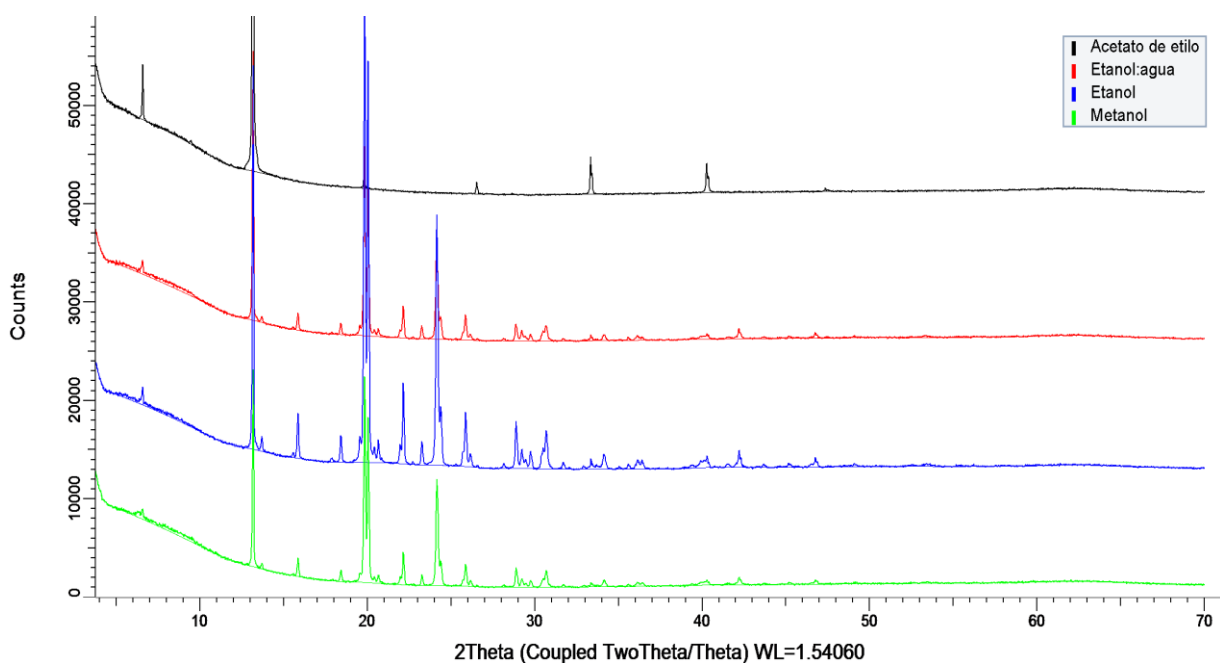
Tabla 17. Parámetros de celda unidad para los diferentes ensayos de polimorfismo.

Parámetros	Etanol/agua	Etanol	Metanol
a (Å)	7,368(1)	7,363(1)	7,349(3)
b (Å)	26,840(6)	26,832(6)	26,723(2)
c (Å)	5,705(1)	5,704(1)	56,925(6)
β (°)	90,649(1)	90,612(1)	90,622(3)
Volumen (Å ³)	1128,33	1126,85	1118,02
Z	4	4	4
M ₂₀	51,5	41,10	15,1
F ₂₀	18,3	87,20	31,6
Grupo espacial	P2 ₁ /n	P2 ₁ /n	P2 ₁ /n
Sistema cristalino	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico

El tratamiento de datos e indexado de cada uno de estos patrones resultan en parámetros de celda unidad, presentados en la Tabla 17, similares a los obtenidos

para la muestra MGE3A, sin embargo, el patrón obtenido para la muestra recristalizada en acetato de etilo no se aprecia en esta tabla porque presenta pocos máximos de difracción, correspondientes a orientaciones preferenciales posiblemente por la manera como se organizó la muestra en el portamuestras y por lo tanto el programa DICVOL14 no permitió indexar los datos, sin embargo el patrón de difracción es similar al obtenido para las muestras recristalizadas en los otros solventes. por lo cual se puede inferir que la (E)-N-benciliden-4-cloroanilina no muestra polimorfismo bajo las condiciones ensayadas.

Figura 33. Patrones de difracción de polvo de muestras cristalizadas en acetato de etilo (negro), mezcla etanol/agua (rojo), etanol (azul), y en metanol (verde), correspondientes al estudio de polimorfos para la (E)-N-benciliden-4-cloroanilina.



7.15 CÁLCULO DE LA MORFOLOGÍA

En la Figura 34 se observa la morfología determinada con el programa MERCURY para un cristal de la molécula en estudio, y en color rojo se resalta el plano (040), responsable de la orientación preferencial observada en el patrón de polvo de las muestras MGE3A, MGE10B y MGE14C. Debido a que este plano es paralelo al eje *b* y que esta cara es la que presenta mayor área superficial, es posible decir que las unidades cristalinas se encuentran orientadas preferencialmente en esta dirección. En la Figura 35 se aprecia la morfología en forma de placas vista desde la cara *b* y la cara *c*.

Figura 34. Morfología con plano de orientación preferencial (0,4,0).

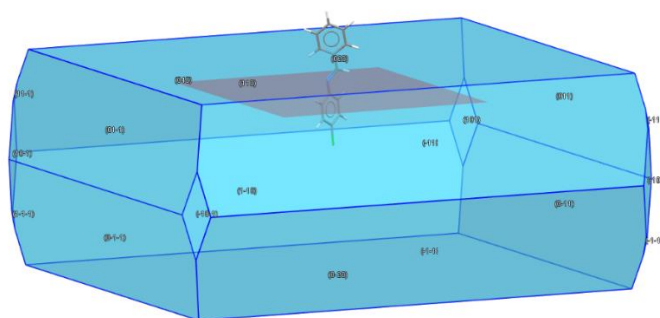
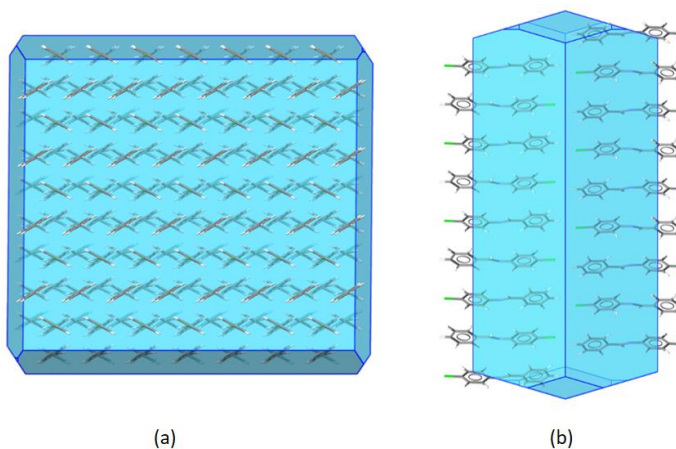


Figura 35. Morfología vista desde (a) cara *b* y (b) cara *c*.



8. CONCLUSIONES

En las condiciones empleadas para las purificaciones, el doble enlace C=N se hidrolizó, por lo que se recomienda emplear una metodología de purificación de la (E)-*N*-benciliden-4-cloroanilina, diferente a las ensayadas.

De las tres metodologías empleadas en este trabajo, se comprueba que la mejor es la reportada por Owen H. Wheeler y Peter H. Gore, obteniendo una mejor morfología del cristal y un patrón de polvo de mejor resolución. Al igual que muchos derivados de la *N*-bencilidenanilina, la (E)-*N*-benciliden-4-cloroanilina no es una molécula plana, si no que presenta un ángulo de torsión de 178,041°.

El valor determinado para el ángulo de torsión de la (E)-*N*-benciliden-4-cloroanilina es 178,041°, es decir que no es una molécula plana.

El sistema cristalino y el grupo espacial obtenido para la (E)-*N*-benciliden-4-cloroanilina es monoclinico con P21/n.

Bajo las condiciones de cristalización utilizadas [acetato de etilo (temperatura ambiente), etanol (temperatura ambiente), mezcla etanol/agua (4 °C) y metanol (4 °C)], la (E)-*N*-benciliden-4-cloroanilina no presenta polimorfos.

CITAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Cornec, A.-S.; Monti, L.; Kovalevich, J.; Makani, V.; James, M. J.; Vijayendran, K. G.; Oukoloff, K.; Yao, Y.; Lee, V. M.-Y.; Trojanowski, J. Q.; et al. Multitargeted Imidazoles: Potential Therapeutic Leads for Alzheimer's and Other Neurodegenerative Diseases. *J. Med. Chem.* 2017, 60 (12), 5120–5145.
- (2) Klein, C.; Hurlbut, C. S. *Manual de Mineralogía*; Manual de mineralogía basado en la obra de J. Dana; Reverté, 1996.
- (3) Bernstein, J. *Polymorphism in Molecular Crystal*, Oxford University Press.; New York, 2002.
- (4) Al-Kahraman, Y; Madkour, H; Ali, D; Yasinzai, M. Antileishmanial, Antimicrobial and Antifungal Activities of Some New Aryl Azomethines. *Molecules* 2010, 15 (2), 660–671.
- (5) Kouznetsov, V. V.; Palma, A. *Iminas. Sustratos Versátiles en la Construcción de Heterociclos Nitrogenados*; Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga. 2000.
- (6) Qiu, H.; Li, M.; Jiang, L.-Q.; Lv, F.-P.; Zan, L.; Zhai, C.-W.; Doyle, M. P.; Hu, W.-H. Highly Enantioselective Trapping of Zwitterionic Intermediates by Imines. *Nat. Chem.* 2012, 4 (9), 733–738.
- (7) Povarov, L. S.; Grigos, V. I.; Karakhanov, R. A.; Mikhailov, B. M. Reaction of Halogen-Containing Schiff Bases with Unsaturated Ethers. *Russ. Chem. Bull.* 1965, 14 (2), 344–345.
- (8) Batista, V. F.; Pinto, D. C. G. A.; Silva, A. M. S. Synthesis of Quinolines: A Green Perspective. *ACS Sustain. Chem. Eng.* 2016, 4 (8), 4064–4078.
- (9) Meléndez Gómez, C. M.; Kouznetsov, V. V.; Sortino, M. A.; Álvarez, S. L.; Zacchino, S. A. *In Vitro* Antifungal Activity of Polyfunctionalized 2-

- (Hetero)Arylquinolines Prepared through Imino Diels–Alder Reactions. *Bioorg. Med. Chem.* 2008, 16 (17), 7908–7920.
- (10) Nevin, R. L. Idiosyncratic Quinoline Central Nervous System Toxicity: Historical Insights into the Chronic Neurological Sequelae of Mefloquine. *Int. J. Parasitol. Drugs Drug Resist.* 2014, 4 (2), 118–125.
- (11) Kouznetsov, V.; Urbina, J.; Palma, A.; López, S.; Devia, C.; Enriz, R.; Zacchino, S. Synthesis and *In Vitro* Antigungal Properties of 4-Aryl-4-*N*-arylamino-1-Butenes and Related Compounds. *Molecules* 2000, 5 (3), 428–430.
- (12) Klangués, F. *Tratado de Química Orgánica*; Reverté S.A.: Barcelona, 1968; Vol. 1.
- (13) Roa, D. A.; Urbina, J. M. Obtención de 2-Fenil Lepidinas Durante La Alquilación de Friedel-Crafts Asistida Por Microondas de N-(α -Alilbencil) Anilinas Soportadas En Sílica-Ácido Sulfúrico. *Ingeniería y competitividad* vol 15 N° 1, págs. 71-77, 2013.
- (14) Layer, R. W. The Chemistry of Imines. *Chem. Rev.* 1963, 63 (5), 489–510.
- (15) Urbina G., J. M. Preparación de 4-*N*-Ariamino1-Butenos(Heptenos) Como Precursores en la Síntesis de (Tetrahidro)Lepidinas 2,6-Disustituidas, Potenciales Antifúngicos y Leishmanicidas. Trabajo de grado - Maestría en Química, Universidad Industrial de Santander, 2001.
- (16) Gold, V. Compendium of Chemical Terminology. *Int. Union Pure Appl. Chem.* Versión 2.3.1, 2014.
- (17) da Silva, C. M.; da Silva, D. L.; Modolo, L. V.; Alves, R. B.; de Resende, M. A.; Martins, C. V. B.; de Fátima, Â. Schiff Bases: A Short Review of Their Antimicrobial Activities. *J. Adv. Res.* 2011, 2 (1), 1–8.

- (18) Weiss, K.; Warren, C. H.; Wettermark, G. Cis-Trans Isomerization about the Carbon-Nitrogen Double Bond. Structures of the Isomers of N-Benzylideneaniline. *J. Am. Chem. Soc.* 1971, 93 (19), 4658–4663.
- (19) Bürgi, H. B.; Dunitz, J. D. Molecular Conformation of Benzylideneanilines. *Helv. Chim. Acta* 1971, 54 (5), 1255–1260.
- (20) Bulgarevich, S. B.; Burdastykh, T. V.; Selezneva, E. S. Molecular Polarizability of Organic Compounds and Their Complexes: L. Molar Volumes and Steric Structure of Some Schiff Bases and Their Structural Analogs in Infinitely Dilute Solutions. *Russ. J. Gen. Chem.* 2007, 77 (4), 596–603.
- (21) Tidwell, T. T. Hugo (Ugo) Schiff, Schiff Bases, and a Century of β -Lactam Synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 47 (6), 1016–1020.
- (22) Hantzsch, A.; Schwab, O. Zur Kenntniss der Condensationsproducte aus Aldehyden und Aminen. *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* 1901, 34 (1), 822–839.
- (23) Gore, P. H.; Wheeler, O. H. Absorption Spectra of Aromatic Azo and Related Compounds. III. Substituted Azobenzene. *J. Org. Chem.* 1961, 26 (9), 3295–3298.
- (24) Hania, M. M. Synthesis of Some Imines and Investigation of Their Biological Activity. *E-J. Chem.* 2009, 6 (3), 629–632.
- (25) Vázquez, M. Á.; Landa, M.; Reyes, L.; Miranda, R.; Tamariz, J.; Delgado, F. Infrared Irradiation: Effective Promoter in the Formation of N-Benzylideneanilines in the Absence of Solvent. *Synth. Commun.* 2004, 34 (15), 2705–2718.
- (26) Grases Freixedas, F.; Costa Bauza, A.; Sohnel, O. *Cristalización en Disolución. Conceptos Básicos*; Reverté S.A.: Barcelona, 2000.
- (27) Toro, R. *Caracterización Estructural Por Difracción de Rayos X de Monocristal. Fundamentos Básicos y Práctica.*; Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, 2018.

- (28) Skoog, Douglas A.; Holler, F. James; Nieman, Timothy A. *Principios de Análisis Instrumental*, 9ta ed.; Mcgraw-hill: Madrid. 2015
- (29) Gutiérrez, M. C.; Droguet, M. la cromatografía de gases y la espectrometría de masas: identificación de compuestos causantes de mal olor. Boletín Intertext N° 122, Universidad Politécnica de Catalunya. 2002.
- (30) Suriñach, S.; Baró, S.; Bordas, S.; Clavaguera, N.; Clavaguera-Mora, M. T. La Calorimetría Diferencial de Barrido y su Aplicación a la Ciencia de Materiales. *Boletín Soc. Esp. Ceram. Vidr.* 1992, 31 (1), 11-17.
- (31) Hector Fabio Cortes Hernandez. *Fundamentos de Cristalografía*; Elizcom S.a.s. Quindío, Colombia. 2006.
- (32) Worlmand, J. *Métodos de Difracción*; Editorial Reverté S.A.: Barcelona, 1978.
- (33) Polonio, J. B. *Métodos de Difracción de Rayos X Principios y Aplicaciones*; Ediciones Pirámide, S.A.: Madrid, 1981.
- (34) Smith, G. S.; Snyder, R. L. A Criterion for Rating Powder Diffraction Patterns and Evaluating the Reliability of Powder-Pattern Indexing. *J. Appl. Crystallogr.* 1979, 12 (1), 60–65.
- (35) de Wolff, P. M. A Simplified Criterion for the Reliability of a Powder Pattern Indexing. *J. Appl. Crystallogr.* 1968, 1 (2), 108–113.
- (36) Jenkins, R.; Snyder, R. *Introduction to X-Ray Powder Diffractometry*; Chemical Analysis: A Series of Monographs on Analytical Chemistry and Its Applications; Wiley, 2012.
- (37) Louër, D.; Boultif, A. Some Further Considerations in Powder Diffraction Pattern Indexing with the Dichotomy Method. *Powder Diffr.* 2014, 29 (S2), S7–S12.
- (38) Dinnebier, R. Rietveld Refinement from Powder Diffraction Data. International Union of Crystallography. *Newsletter* (26) 47, 2001.

- (39) Rietveld, H. M. A Profile Refinement Method for Nuclear and Magnetic Structures. *J. Appl. Crystallogr.* 1969, 2 (2), 65–71.
- (40) Bail, A. L.; Duroy, H.; Fourquet, J. L. A B - initi o structure determination of lisbw08 by X-ray powder diffraction. 23 (3).
- (41) Pawley, G. S. Unit-Cell Refinement from Powder Diffraction Scans. *J. Appl. Crystallogr.* 1981, 14 (6), 357–361.
- (42) Toby, B. H.; Von Dreele, R. B. GSAS-II: The Genesis of a Modern Open-Source All Purpose Crystallography Software Package. *J. Appl. Crystallogr.* 2013, 46 (2), 544–549.
- (43) Dinnebier, R. E., Billinge, S. J. L; *Powder Diffraction: Theory and Practice*; Royal Society of Chemistry: Cambridge, 2008.
- (44) Pecharsky, V. K.; Zavalij, P. Y. *Fundamentals of Powder Diffraction and Structural Characterization of Materials*; Springer: New York, 2005.
- (45) Altomare, A.; Burla, M. C.; Camalli, M.; Cascarano, G. L.; Giacovazzo, C.; Guagliardi, A.; Moliterni, A. G. G.; Polidori, G.; Spagna, R. SIR 97: A New Tool for Crystal Structure Determination and Refinement. *J. Appl. Crystallogr.* 1999, 32 (1), 115–119.
- (46) Spek, A. L. Single-Crystal Structure Validation with the Program *PLATON*. *J. Appl. Crystallogr.* 2003, 36 (1), 7–13.
- (47) Horta, A.; Llorente, M. A. *Técnicas de caracterización de polímeros (UNED)*, 1ra ed.; UNED. Universidad Nacional de Educación a Distancia: Madrid, 1991.
- (48) Westheimer, F. H.; Taguchi, K. Catalysis by Molecular Sieves in the Preparation of Ketimines and Enamines. *J. Org. Chem.* 1971, 36 (11), 1570–1572.
- (49) Tanaka, K.; Shiraishi, R. Clean and Efficient Condensation Reactions of Aldehydes and Amines in a Water Suspension Medium. *Green Chem.* 2000, 2 (6), 272–273.

- (50) Rodríguez, J. Recent Developments of the Program FULLPROF. *Newsletter* 2001, 26, 12–15.
- (51) Güner, V.; Bayari, S. Infrared spectra and am1 calculations of *N*-benzylideneanilines. *Spectrosc. Lett.* 2002, 35 (1), 83–98.
- (52) Macrae, C. F.; Bruno, I. J.; Chisholm, J. A.; Edgington, P. R.; McCabe, P.; Pidcock, E.; Rodriguez-Monge, L.; Taylor, R.; van de Streek, J.; Wood, P. A. Mercury New Features for the Visualization and Investigation of Crystal Structures. *J. Appl. Crystallogr.* 2008, 41 (2), 466–470.
- (53) Haselbach, E.; Heilbronner, E. Elektronenstruktur und physikalisch-chemische Eigenschaften von Azo-Verbindungen. Teil XIV: Die Konformation des Benzalanilins. *Helv. Chim. Acta* 1968, 51 (1), 16–34.

BIBLIOGRAFÍA

- Al-Kahraman, Y; Madkour, H; Ali, D; Yasinzai, M. Antileishmanial, Antimicrobial and Antifungal Activities of Some New Aryl Azomethines. *Molecules* 2010, 15 (2), 660–671.
- Altomare, A.; Burla, M. C.; Camalli, M.; Cascarano, G. L.; Giacovazzo, C.; Guagliardi, A.; Moliterni, A. G. G.; Polidori, G.; Spagna, R. SIR 97: A New Tool for Crystal Structure Determination and Refinement. *J. Appl. Crystallogr.* 1999, 32 (1), 115–119.
- Bail, A. L.; Duroy, H.; Fourquet, J. L. A B - initi o structure determination of lisbw08 by X-ray powder diffraction. 23 (3).
- Batista, V. F.; Pinto, D. C. G. A.; Silva, A. M. S. Synthesis of Quinolines: A Green Perspective. *ACS Sustain. Chem. Eng.* 2016, 4 (8), 4064–4078.
- Bernstein, J. *Polymorphism in Molecular Crystal*, Oxford University Press.; New York, 2002.
- Bulgarevich, S. B.; Burdastykh, T. V.; Selezneva, E. S. Molecular Polarizability of Organic Compounds and Their Complexes: L. Molar Volumes and Steric Structure of Some Schiff Bases and Their Structural Analogs in Infinitely Dilute Solutions. *Russ. J. Gen. Chem.* 2007, 77 (4), 596–603.
- Bürgi, H. B.; Dunitz, J. D. Molecular Conformation of Benzylideneanilines. *Helv. Chim. Acta* 1971, 54 (5), 1255–1260.
- Cornec, A.-S.; Monti, L.; Kovalevich, J.; Makani, V.; James, M. J.; Vijayendran, K. G.; Oukoloff, K.; Yao, Y.; Lee, V. M.-Y.; Trojanowski, J. Q.; et al. Multitargeted Imidazoles: Potential Therapeutic Leads for Alzheimer's and Other Neurodegenerative Diseases. *J. Med. Chem.* 2017, 60 (12), 5120–5145.

- da Silva, C. M.; da Silva, D. L.; Modolo, L. V.; Alves, R. B.; de Resende, M. A.; Martins, C. V. B.; de Fátima, Â. Schiff Bases: A Short Review of Their Antimicrobial Activities. *J. Adv. Res.* 2011, 2 (1), 1–8.
- de Wolff, P. M. A Simplified Criterion for the Reliability of a Powder Pattern Indexing. *J. Appl. Crystallogr.* 1968, 1 (2), 108–113.
- Dinnebier, R. E., Billinge, S. J. L; *Powder Diffraction: Theory and Practice*; Royal Society of Chemistry: Cambridge, 2008.
- Dinnebier, R. Rietveld Refinement from Powder Diffraction Data. International Union of Crystallography. *Newsletter* (26) 47, 2001.
- Gold, V. Compendium of Chemical Terminology. *Int. Union Pure Appl. Chem.* Versión 2.3.1, 2014.
- Gore, P. H.; Wheeler, O. H. Absorption Spectra of Aromatic Azo and Related Compounds. III. Substituted Azobenzene. *J. Org. Chem.* 1961, 26 (9), 3295–3298.
- Grases Freixedas, F.; Costa Bauza, A.; Sohnle, O. *Cristalización en Disolución. Conceptos Básicos*; Reverté S.A.: Barcelona, 2000.
- Güner, V.; Bayari, S. Infrared spectra and am1 calculations of *N*-benzylideneanilines. *Spectrosc. Lett.* 2002, 35 (1), 83–98.
- Gutiérrez, M. C.; Droguet, M. la cromatografía de gases y la espectrometría de masas: identificación de compuestos causantes de mal olor. Boletín Intertex N° 122, Universidad Politécnica de Catalunya. 2002.
- Hania, M. M. Synthesis of Some Imines and Investigation of Their Biological Activity. *E-J. Chem.* 2009, 6 (3), 629–632.
- Hantzsch, A.; Schwab, O. Zur Kenntniss der Condensationsproducte aus Aldehyden und Aminen. *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* 1901, 34 (1), 822–839.

- Haselbach, E.; Heilbronner, E. Elektronenstruktur und physikalisch-chemische Eigenschaften von Azo-Verbindungen. Teil XIV: Die Konformation des Benzalanilins. *Helv. Chim. Acta* 1968, 51 (1), 16–34.
- Hector Fabio Cortes Hernandez. *Fundamentos de Cristalografía*; Elizcom S.a.s. Quindío, Colombia. 2006.
- Horta, A.; Llorente, M. A. *Técnicas de caracterización de polímeros (UNED)*, 1ra ed.; UNED. Universidad Nacional de Educación a Distancia: Madrid, 1991.
- Jenkins, R.; Snyder, R. *Introduction to X-Ray Powder Diffractometry*; Chemical Analysis: A Series of Monographs on Analytical Chemistry and Its Applications; Wiley, 2012.
- Klangues, F. *Tratado de Química Orgánica*; Reverté S.A.: Barcelona, 1968; Vol. 1.
- Klein, C.; Hurlbut, C. S. *Manual de Mineralogía*; Manual de mineralogía basado en la obra de J. Dana; Reverté, 1996.
- Kouznetsov, V. V.; Palma, A. *Iminas. Sustratos Versátiles en la Construcción de Heterociclos Nitrogenados*; Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga. 2000.
- Kouznetsov, V.; Urbina, J.; Palma, A.; López, S.; Devia, C.; Enriz, R.; Zacchino, S. Synthesis and *In Vitro* Antifungal Properties of 4-Aryl-4-*N*-arylamine-1-Butenes and Related Compounds. *Molecules* 2000, 5 (3), 428–430.
- Layer, R. W. The Chemistry of Imines. *Chem. Rev.* 1963, 63 (5), 489–510.
- Louër, D.; Boultif, A. Some Further Considerations in Powder Diffraction Pattern Indexing with the Dichotomy Method. *Powder Diffr.* 2014, 29 (S2), S7–S12.
- Macrae, C. F.; Bruno, I. J.; Chisholm, J. A.; Edgington, P. R.; McCabe, P.; Pidcock, E.; Rodriguez-Monge, L.; Taylor, R.; van de Streek, J.; Wood, P. A. Mercury New Features for the Visualization and Investigation of Crystal Structures. *J. Appl. Crystallogr.* 2008, 41 (2), 466–470.

- Meléndez Gómez, C. M.; Kouznetsov, V. V.; Sortino, M. A.; Álvarez, S. L.; Zacchino, S. A. *In Vitro* Antifungal Activity of Polyfunctionalized 2-(Hetero)Arylquinolines Prepared through Imino Diels–Alder Reactions. *Bioorg. Med. Chem.* 2008, 16 (17), 7908–7920.
- Nevin, R. L. Idiosyncratic Quinoline Central Nervous System Toxicity: Historical Insights into the Chronic Neurological Sequelae of Mefloquine. *Int. J. Parasitol. Drugs Drug Resist.* 2014, 4 (2), 118–125.
- Pawley, G. S. Unit-Cell Refinement from Powder Diffraction Scans. *J. Appl. Crystallogr.* 1981, 14 (6), 357–361.
- Pecharsky, V. K.; Zavalij, P. Y. *Fundamentals of Powder Diffraction and Structural Characterization of Materials*; Springer: New York, 2005.
- Polonio, J. B. *Métodos de Difracción de Rayos X Principios y Aplicaciones*; Ediciones Pirámide, S.A.: Madrid, 1981.
- Povarov, L. S.; Grigos, V. I.; Karakhanov, R. A.; Mikhailov, B. M. Reaction of Halogen-Containing Schiff Bases with Unsaturated Ethers. *Russ. Chem. Bull.* 1965, 14 (2), 344–345.
- Qiu, H.; Li, M.; Jiang, L.-Q.; Lv, F.-P.; Zan, L.; Zhai, C.-W.; Doyle, M. P.; Hu, W.-H. Highly Enantioselective Trapping of Zwitterionic Intermediates by Imines. *Nat. Chem.* 2012, 4 (9), 733–738.
- Rietveld, H. M. A Profile Refinement Method for Nuclear and Magnetic Structures. *J. Appl. Crystallogr.* 1969, 2 (2), 65–71.
- Roa, D. A.; Urbina, J. M. Obtención de 2-Fenil Lepidinas Durante La Alquilación de Friedel-Crafts Asistida Por Microondas de N-(α -Alilbencil) Anilinas Soportadas En Sílica-Ácido Sulfúrico. *Ingeniería y competitividad* vol 15 N° 1, págs. 71-77, 2013.
- Rodríguez, J. Recent Developments of the Program FULLPROF. *Newsletter* 2001, 26, 12–15.

- Skoog, Douglas A.; Holler, F. James; Nieman, Timothy A. *Principios de Análisis Instrumental*, 9ta ed.; Mcgraw-hill: Madrid. 2015
- Smith, G. S.; Snyder, R. L. A Criterion for Rating Powder Diffraction Patterns and Evaluating the Reliability of Powder-Pattern Indexing. *J. Appl. Crystallogr.* 1979, 12 (1), 60–65.
- Spek, A. L. Single-Crystal Structure Validation with the Program *PLATON*. *J. Appl. Crystallogr.* 2003, 36 (1), 7–13.
- Suriñach, S.; Baró, S.; Bordas, S.; Clavaguera, N.; Clavaguera-Mora, M. T. La Calorimetría Diferencial de Barrido y su Aplicación a la Ciencia de Materiales. *Boletín Soc. Esp. Ceram. Vidr.* 1992, 31 (1), 11-17.
- Tanaka, K.; Shiraishi, R. Clean and Efficient Condensation Reactions of Aldehydes and Amines in a Water Suspension Medium. *Green Chem.* 2000, 2 (6), 272–273.
- Tidwell, T. T. Hugo (Ugo) Schiff, Schiff Bases, and a Century of β -Lactam Synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 47 (6), 1016–1020.
- Toby, B. H.; Von Dreele, R. B. GSAS-II : The Genesis of a Modern Open-Source All Purpose Crystallography Software Package. *J. Appl. Crystallogr.* 2013, 46 (2), 544–549.
- Toro, R. *Caracterización Estructural Por Difracción de Rayos X de Monocristal. Fundamentos Básicos y Práctica.*; Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, 2018.
- Urbina G., J. M. Preparación de 4-N-Arilamino-1-Butenos(Heptenos) Como Precursores en la Síntesis de (Tetrahidro)Lepidinas 2,6-Disustituidas, Potenciales Antifúngicos y Leishmanicidas. Trabajo de grado - Maestría en Química, Universidad Industrial de Santander, 2001.

Vázquez, M. Á.; Landa, M.; Reyes, L.; Miranda, R.; Tamariz, J.; Delgado, F. Infrared Irradiation: Effective Promoter in the Formation of *N*-Benzylideneanilines in the Absence of Solvent. *Synth. Commun.* 2004, 34 (15), 2705–2718.

Weiss, K.; Warren, C. H.; Wettermark, G. Cis-Trans Isomerization about the Carbon-Nitrogen Double Bond. Structures of the Isomers of *N*-Benzylideneaniline. *J. Am. Chem. Soc.* 1971, 93 (19), 4658–4663.

Westheimer, F. H.; Taguchi, K. Catalysis by Molecular Sieves in the Preparation of Ketimines and Enamines. *J. Org. Chem.* 1971, 36 (11), 1570–1572.

Worlmand, J. *Métodos de Difracción*; Editorial Reverté S.A.: Barcelona, 1978.

ANEXOS

Anexo A. Resultados obtenidos del proceso de indexado para la muestra MGE3A.

N	2θ(obs)	2θ(cal)	l/l _o	h	k	l	D(obs)	D(cal)	Δ2θ
1	6,592	6,581	2	0	2	0	13,3978	13,4204	-0,011
2	13,191	13,184	72	0	4	0	6,7065	6,7102	-0,007
3	13,696	13,697	3	0	2	1	6,4603	6,4596	0,001
4	15,862	15,857	1	1	1	0	5,5827	5,5844	-0,005
5	17,846	17,863	3	0	4	1	4,9662	4,9616	0,017
6	18,428	18,420	100	-1	3	0	4,8107	4,8129	-0,008
7	19,818	19,830	5	-1	1	1	4,4763	4,4736	0,012
8	20,044	20,034	5	1	1	1	4,4263	4,4284	-0,010
9	20,395	20,407	12	-1	4	0	4,3509	4,3483	0,012
10	20,653	20,649	1	-1	2	1	4,2972	4,2981	-0,004
11	22,135	22,133	6	1	3	1	4,0127	4,0130	-0,002
12	23,245	23,242	41	0	6	1	3,8235	3,8241	-0,003
13	24,124	24,134	<1	0	0	2	3,6862	3,6847	0,010
14	24,389	24,363	1	0	1	2	3,6467	3,6505	-0,026
15	25,849	25,848	16	1	5	1	3,4440	3,4441	-0,001
16	26,160	26,177	4	0	7	1	3,4037	3,4015	0,017
17	26,556	26,546	2	0	8	0	3,3539	3,3551	-0,010
18	28,135	28,136	2	1	6	1	3,1691	3,1690	0,001
19	28,860	28,865	22	-1	1	2	3,0911	3,0906	0,005
20	29,223	29,223	21	0	8	1	3,0536	3,0535	0,000
21	29,722	29,729	30	1	2	2	3,0034	3,0028	0,007
22	30,465	30,499	18	-1	7	1	2,9318	2,9286	0,034
23	30,647	30,636	2	1	7	1	2,9148	2,9158	-0,011
24	31,686	31,674	1	-1	4	2	2,8216	2,8226	-0,012
25	32,358	32,358	6	0	9	1	2,7645	2,7645	0,000
26	32,908	32,908	1	2	3	0	2,7195	2,7196	0,000
27	33,362	33,355	5	0	10	0	2,6836	2,6841	-0,007
28	33,884	33,884	1	1	9	0	2,6434	2,6434	0,000

29	34,119	34,104	3	2	4	0	2,6257	2,6268	-0,015
30	35,569	35,568	8	0	10	1	2,5220	2,5220	-0,001
31	36,103	36,128	<1	1	9	1	2,4859	2,4842	0,025
32	37,363	37,338	<1	-2	6	0	2,4049	2,4064	-0,025
33	37,953	37,953	1	0	3	3	2,3688	2,3688	0,000
34	38,933	38,956	3	-1	10	1	2,3114	2,3101	0,023
35	39,283	39,317	5	-2	7	0	2,2916	2,2898	0,034
36	39,813	39,848	9	-2	1	2	2,2624	2,2605	0,035
37	40,272	40,280	27	2	1	2	2,2376	2,2372	0,008
38	40,666	40,666	15	1	2	3	2,2168	2,2168	0,000
39	40,716	40,716	<1	2	2	2	2,2142	2,2142	0,000
40	41,501	41,501	1	-2	8	0	2,1742	2,1742	0,000
41	42,176	42,188	1	0	12	1	2,1409	2,1403	0,012
42	45,158	45,159	1	-1	12	1	2,0062	2,0062	0,001
43	46,733	46,748	1	1	13	0	1,9422	1,9416	0,015
44	49,042	49,058	4	0	14	1	1,8560	1,8554	0,016
45	50,237	50,265	2	2	3	3	1,8146	1,8137	0,028
46	50,527	50,539	8	0	3	4	1,8049	1,8045	0,012
47	51,239	51,248	2	-3	4	1	1,7815	1,7812	0,009
48	51,912	51,890	<1	2	12	0	1,7600	1,7606	-0,022
49	52,567	52,590	1	0	15	1	1,7396	1,7389	0,023
50	53,606	53,629	1	-3	6	1	1,7083	1,7076	0,023
51	53,877	53,888	3	3	6	1	1,7003	1,7000	0,011
52	55,131	55,130	<1	-1	15	1	1,6646	1,6646	-0,001
53	55,384	55,393	<1	3	7	1	1,6576	1,6573	0,009
54	56,170	56,189	<1	0	16	1	1,6362	1,6357	0,019
55	57,153	57,183	<1	0	15	2	1,6104	1,6096	0,030
56	57,826	57,846	1	-2	12	2	1,5932	1,5927	0,020
57	58,519	58,534	1	3	6	2	1,5760	1,5756	0,015
58	59,268	59,271	7	-1	8	4	1,5579	1,5578	0,003
59	59,726	59,712	<1	1	15	2	1,5470	1,5473	-0,014

Anexo C. Ángulos de enlace entre los átomos que conforman la (E)-N-benciliden-4-cloroanilina.

Átomo 1	Átomo 2	Átomo 3	Ángulo (°)	Átomo 1	Átomo 2	Átomo 3	Ángulo (°)
C4	N1	C7	127,42	C1	C2	H1	121
Cl1	C1	C2	120,40	C3	C2	H1	120
Cl1	C1	C6	120,33	C2	C3	H2	118
C2	C1	C6	119,27	C4	C3	H2	120
C1	C2	C3	119,88	C4	C5	H3	123
C2	C3	C4	122,01	C6	C5	H3	116
N1	C4	C3	115,41	C1	C6	H4	120
N1	C4	C5	127,49	C5	C6	H4	119
C3	C4	C5	117,10	N1	C7	H5	119
C4	C5	C6	121,45	C8	C7	H5	117
C1	C6	C5	120,29	C8	C9	H6	121
N1	C7	C8	124,69	C10	C9	H6	118
C7	C8	C9	120,23	C9	C10	H7	120
C7	C8	C13	122,06	C11	C10	H7	120
C9	C8	C13	117,72	C10	C11	H8	120
C8	C9	C10	121,40	C12	C11	H8	120
C9	C1	C11	120,13	C11	C12	H9	120
C10	C1	C12	119,31	C13	C12	H9	120
C11	C1	C13	120,23	C8	C13	H10	122
C8	C1	C12	121,21	C12	C13	H10	117

Anexo D. Cromatogramas medidos a diferentes valores de longitudes de onda.

