

**SÍNTESIS, ELUCIDACIÓN ESTRUCTURAL Y ESTUDIO CRISTALOGRÁFICO
POR DIFRACCIÓN DE RAYOS X DE POLVO DE LAS (E)-N-BENCILIDEN-4-
YODO(BROMO)ANILINAS Y N-(α -ALILBENCIL)-4-YODO(BROMO)ANILINAS
COMO BLOQUES ESTRUCTURALES DE MOLÉCULAS MÁS COMPLEJAS**

ANGY KATHERIN SOTO NAVARRO

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA DE QUÍMICA
BUCARAMANGA**

2019

**SÍNTESIS, ELUCIDACIÓN ESTRUCTURAL Y ESTUDIO CRISTALOGRAFICO
POR DIFRACCIÓN DE RAYOS X DE POLVO DE LAS (E)-N-BENCILIDEN-4-
YODO (BROMO) ANILINAS Y N-(α -ALILBENCIL)-4-YODO(BROMO)ANILINAS
COMO BLOQUES ESTRUCTURALES DE MOLÉCULAS MÁS COMPLEJAS**

ANGY KATHERIN SOTO NAVARRO

Trabajo de grado para optar al título de Química

Director

JOSÉ ANTONIO HENAO MARTÍNEZ

Doctor en Química

Codirector

JUAN MANUEL URBINA GONZÁLEZ

Doctor Rer. Nat. en Química

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER

FACULTAD DE CIENCIAS

ESCUELA DE QUÍMICA

BUCARAMANGA

2019

DEDICATORIA

Al Dios de la creación:

Porque en su obra, tenemos evidencia de su inmenso poder y divinidad.

(Romanos 1:8).

A mi familia:

Los honro con este logro obtenido con esfuerzo de todos.

AGRADECIMIENTOS

Mis más profundos agradecimientos los expreso al Dios eterno, quien consideró como buena cosa el darme entrada al complejo, maravilloso y envolvente mundo de las ciencias químicas y a quien debo todo lo que soy.

A la Universidad Industrial de Santander, a la Escuela de Química y su cuerpo docente, por impartir el conocimiento, brindar los recursos y generar los espacios que han hecho de mí una profesional ética, con ánimo de participar activamente en la construcción de un mejor entorno.

Al Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular, al Laboratorio de Rayos X y al Grupo de Investigación en Química Estructural por poner a disposición los recursos necesarios para desarrollar este trabajo de investigación y por la toma de datos de difracción de Rayos X.

A los doctores Juan Manuel Urbina González y José Antonio Henao Martínez, por su disposición y paciencia para impartir a mí los conocimientos fundamentales de la química orgánica y de la cristalografía; por apoyar mi propósito de emprender este camino de la ciencia que tanto me apasiona. Igualmente, gracias por sus enseñanzas de vida.

Al doctor Robert Toro, por su amabilidad y su disposición para enseñar, por estar atento a mis inquietudes en el área de cristalografía y por colaborar en los trabajos de divulgación.

A mis padres y a mi hermana Tania, por armarse de paciencia para transitar este camino juntos. Por patrocinar mi educación, por mantenerse despiertos conmigo mientras trabajaba y por levantarme el ánimo cuando las situaciones parecían ser más grandes que yo; Por los consejos dados y por el amor con que me rodearon en todo momento.

A Juan David, por confortarme en cada etapa difícil, por confiar en mis capacidades y potenciarlas, por animarme e impulsarme a cumplir mis propósitos de vida. Por su paciencia y amor. Por hacer de mis cargas, las suyas. Por su apoyo incondicional.

A Mayra, por los buenos consejos. A Andrés, por compartir la pasión por la química orgánica. A Julia, por siempre estar dispuesta a escuchar. A Angie, por el cariño y la confianza ofrecida a mí y a mi familia. Por los momentos de amistad y aprendizaje, por las risas y las lágrimas, a todos ellos, gracias.

A los miembros de La Alianza, por rodearme con amor fraternal y llevar mi proceso de crecimiento académico y personal en su corazón.

CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	20
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN	23
2. OBJETIVOS.....	25
2.1 OBJETIVO GENERAL	25
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	25
3. HIPÓTESIS.....	26
4. MARCO TEÓRICO	27
4.1 COMPUESTOS NITROGENADOS: IMINAS Y HOMOALILAMINAS.....	27
4.1.1 Iminas o bases de Schiff.....	29
4.1.2 Homoalilaminas.....	31
4.2 ELUCIDACIÓN ESTRUCTURAL DE LOS COMPUESTOS ORGÁNICOS.....	35
4.3 DIFRACCIÓN DE RAYOS X.....	39
4.3.1 Difracción de Rayos X de Polvo.....	40
5. ANTECEDENTES.....	48
6. PARTE EXPERIMENTAL	55
6.1 CONSIDERACIONES GENERALES	55
6.2 METODOLOGÍA DE SÍNTESIS	57
6.2.1 Síntesis de las (<i>E</i>)- <i>N</i> -benciliden-4-yodo(bromo)anilinas	58
6.2.2 Síntesis de las <i>N</i> -(α -alilbencil)-4-yodo(bromo)anilinas.....	60
6.3 METODOLOGÍA PARA LA TOMA Y ANÁLISIS DE DATOS DE DIFRACCIÓN DE RAYOS X.....	62
7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	67

7.1 CARACTERIZACIÓN POR ESPECTROSCOPIA INFRARROJA (IR) DE LAS (<i>E</i>)- <i>N</i> -BENCILIDEN-4-YODO(BROMO)ANILINAS (3a-b) Y DE LAS <i>N</i> -(α - ALILBENCIL)-4-YODO(BROMO)ANILINAS (4a-b).....	69
7.1.1 (<i>E</i>)- <i>N</i> -benciliden-4-yodo(bromo)anilinas	69
7.1.2 <i>N</i> -(α -alilbencil)-4-yodo(bromo)anilinas	71
7.2 CARACTERIZACIÓN POR RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN) DE LAS (<i>E</i>)- <i>N</i> -BENCILIDEN-4-YODO(BROMO)ANILINAS (3a-b) Y DE LAS <i>N</i> -(α - ALILBENCIL)-4-YODO(BROMO)ANILINAS (4a-b).....	73
7.2.1 (<i>E</i>)- <i>N</i> -benciliden-4-yodoanilina (3a)	73
7.2.2 (<i>E</i>)- <i>N</i> -benciliden-4-bromoanilina (3b).....	76
7.2.3 <i>N</i> -(α -alilbencil)-4-yodo(bromo)anilinas	79
7.3 CARACTERIZACIÓN DE LAS (<i>E</i>)- <i>N</i> -BENCILIDEN-4- YODO(BROMO)ANILINAS (3a-b) Y DE LAS <i>N</i> -(α -ALILBENCIL)-4- YODO(BROMO)ANILINAS (4a-b) POR CG/MS	87
7.3.1 (<i>E</i>)- <i>N</i> -benciliden-4-yodoanilina.....	87
7.3.2 <i>N</i> -(α -alilbencil)-4-yodo(bromo)anilinas.....	94
8. ESTUDIO CRISTALOGRÁFICO Y SOLUCIÓN DE LA ESTRUCTURA POR DIFRACCIÓN DE RAYOS X DE POLVO Y MONOCRISTAL DE LAS (<i>E</i>)- <i>N</i> - BENCILIDEN-4-YODO(BROMO)ANILINAS Y DE LAS <i>N</i> -(α -ALILBENCIL)-4- YODO(BROMO)ANILINAS	100
8.1 (<i>E</i>)- <i>N</i> -BENCILIDEN-4-YODOANILINA.....	100
8.2 (<i>E</i>)- <i>N</i> -BENCILIDEN-4-BROMOANILINA	114
8.3 <i>N</i> -(α -ALILBENCIL)-4-YODO(BROMO)ANILINAS	126
9. CONCLUSIONES	148
10. RECOMENDACIONES.....	150
11. DIVULGACIÓN	151
BIBLIOGRAFÍA.....	152
ANEXOS.....	167

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Iones derivados de la fragmentación de las (<i>E</i>)- <i>N</i> -benciliden-4-yodo(bromo)anilinas 3a-b.	92
Tabla 2. Iones derivados de la fragmentación de las <i>N</i> -(α -alilbencil)-4-yodo(bromo)anilinas 4a-b.	98
Tabla 3. Parámetros de celda refinados con NBS de la (<i>E</i>)- <i>N</i> -benciliden-4-yodonilina 3a.	105
Tabla 4. Valores obtenidos de la descomposición del patrón de polvo de la imina 3a.	106
Tabla 5. Parámetros cristalográficos de la (<i>E</i>)- <i>N</i> -benciliden-4-yodoanilina 3a a partir de las muestras de distinto origen de cristalización 3a-A y 3a-B analizadas por el método de DRX de polvo y monocristal.	112
Tabla 6. Parámetros de celda refinados con NBS de la <i>N</i> -benciliden-4-bromoanilina 3b.	114
Tabla 7. Resultados de la descomposición del patrón de polvo (WPPD) de la <i>N</i> -benciliden-4-bromoanilina 3b.	117
Tabla 8. Interacciones C—H $\cdot\pi$ y C—Br $\cdot\pi$ en la (<i>E</i>)- <i>N</i> -benciliden-4-bromoanilina 3b.	124
Tabla 9. Parámetros cristalográficos obtenidos por NBS de la <i>N</i> -(α -alilbencil)-4-yodoanilina 4a y <i>N</i> -(α -alilbencil)-4-bromoanilina 4b.	128
Tabla 10. Descomposición del patrón de polvo (WPPD) de las homoalilaminas <i>N</i> -(α -alilbencil)-4-yodo(bromo)anilinas 4a-b.	130
Tabla 11. Datos cristalográficos y resultados del Refinamiento Rietveld de las estructuras <i>N</i> -(α -alilbencil)-4-yodo(bromo)anilinas 4a-b.	135

Tabla 12. Interacción C—H·π en la estructura de la <i>N</i> -(α-alilbencil)-4-yodoanilina	139
Tabla 13. Enlaces de hidrógenos presentes en la estructura de la <i>N</i> -(α-alilbencil)- 4-yodoanilina 4a.....	141
Tabla 14. Enlaces de hidrógenos presentes en la estructura de la <i>N</i> -(α-alilbencil)- 4-bromoanilina.	143
Tabla 15. Interacciones C—H·π en la estructura de la <i>N</i> -(α-alilbencil)-4- bromoanilina.	144
Tabla 16. Parámetros cristalográficos condensados de las (<i>E</i>)- <i>N</i> -benciliden-4- yodo(bromo)anilinas 3a-b y de las homoalilaminas <i>N</i> -(α-alilbencil)-4- yodo(bromo)anilinas 4a-b.	146

LISTA DE FIGURAS

Pág.

Figura 1. Apariencia de los picos cuando la radiación es monocromática (izquierda) y cuando hay contribución de la radiación $K\alpha_2$ (derecha).	41
Figura 2. Homoalilaminas con importante actividad biológica sobre la especie fúngica <i>Epidermophyton floccosum</i> estudiada por Urbina y colaboradores.....	53
Figura 3. Espectro FT-IR de la imina (<i>E</i>)- <i>N</i> -benciliden-4-yodoanilina 3a (superior) y de la (<i>E</i>)- <i>N</i> -benciliden-4-bromoanilina 3b (inferior).	69
Figura 4. Espectro FT-IR de la <i>N</i> -(α -alilbencil)-4-yodoanilina 4a (superior) y de la <i>N</i> -(α -alilbencil)-4-bromoanilina 4b (inferior).....	71
Figura 5. Espectro RMN ^1H de la (<i>E</i>)- <i>N</i> -benciliden-4-yodoanilina 3a.....	73
Figura 6. Espectro RMN ^{13}C – APT de la (<i>E</i>)- <i>N</i> -benciliden-4-yodoanilina 3a.	75
Figura 7. Espectro RMN ^1H de la (<i>E</i>)- <i>N</i> -benciliden-4-bromoanilina 3b.	76
Figura 8. Espectro de ^{13}C – APT de la (<i>E</i>)- <i>N</i> -benciliden-4-bromoanilina 3b.	78
Figura 9. Espectro RMN ^1H de la <i>N</i> -(α -alilbencil)-4-yodoanilina 4a.	79
Figura 10. Señal obtenida para el multiplete generado por el protón H_3 (negro) en comparación con la señal calculada a través del software MestReNova V. 6.0.2 – 5475 versión de prueba (fucsia).....	81
Figura 11. Espectro RMN ^{13}C –APT de la <i>N</i> -(α -alilbencil)-4-yodoanilina 4a.	83
Figura 12. Espectro RMN ^1H de la <i>N</i> -(α -alilbencil)-4-bromoanilina 4b.	84
Figura 13. Espectro del ensayo ^{13}C – APT de la <i>N</i> -(α -alilbencil)-4-bromoanilina 4b.	86
Figura 14. Cromatograma de gases de la (<i>E</i>)- <i>N</i> -benciliden-4-yodoanilina 3a (superior) y de la (<i>E</i>)- <i>N</i> -benciliden-4-bromoanilina 3b (inferior).	87
Figura 15. Espectro de masas de la (<i>E</i>)- <i>N</i> -benciliden-4-yodoanilina 3a.	88
Figura 16. Espectro de masas de la (<i>E</i>)- <i>N</i> -benciliden-4-bromoanilina 3b.....	91

Figura 17. Cromatograma de gases de la <i>N</i> -(α -alilbencil)-4-yodoanilina 4a (superior) y de la <i>N</i> -(α -alilbencil)-4-bromoanilina 4b (inferior).....	94
Figura 18. Espectro de masas de la <i>N</i> -(α -alilbencil)-4-yodoanilina obtenido en el experimento GC/MS.	95
Figura 19. Espectro de masas de la <i>N</i> -(α -alilbencil)-4-bromoanilina 4b.....	97
Figura 20. Perfil de difracción de la (<i>E</i>)- <i>N</i> -benciliden-4-yodoanilina de las muestras 3a-A (azul) y 3a-B (negro).	101
Figura 21. Superposición de los picos del ácido benzoico (rojo) sobre los difractogramas de 3a-A y 3a-B.	102
Figura 22. Descomposición del patrón de polvo de la (<i>E</i>)- <i>N</i> -benciliden-4-yodoanilina 3a mediante el programa TOPAS. Patrón experimental (azul), patrón calculado (rojo) y diferencia entre los dos perfiles (gris).	105
Figura 23. Estructura modelada a partir de los datos de polvo de la muestra 3a-B de la (<i>E</i>)- <i>N</i> -benciliden-4-yodoanilina.....	107
Figura 24. Refinamiento Rietveld de la (<i>E</i>)- <i>N</i> -benciliden-4-yodoanilina 3a. Perfil experimental (azul), calculado (rojo), diferencia (gris).	108
Figura 25. Unidad asimétrica de la (<i>E</i>)- <i>N</i> -benciliden-4-yodoanilina 3a derivada del análisis por DRX de monocristal de la muestra (3a-A).	109
Figura 26. Vista a lo largo del eje a de la estructura de la (<i>E</i>)- <i>N</i> -benciliden-4-yodoanilina 3a.....	110
Figura 27. Arreglo de “espina de bacalao” de la estructura de la (<i>E</i>)- <i>N</i> -benciliden-4-yodoanilina 3a.....	110
Figura 28. Estructura de la (<i>E</i>)- <i>N</i> -benciliden-4-yodoanilina 3a derivada del análisis por monocristal de la muestra 3a-B.	111
Figura 29. Perfiles de difracción de la imina 3a. Muestra 3a-A experimental (fucsia) y simulado (naranja). Muestra 3a-B experimental (azul) y simulado (verde).	113
Figura 30. Perfil de difracción experimental de la <i>N</i> -benciliden-4-bromoanilina 3b.	115

Figura 31. Descomposición del patrón de polvo de la (<i>E</i>)- <i>N</i> -benciliden-4-bromoanilina 3b mediante el programa TOPAS. Patrón experimental (azul), patrón calculado (rojo) y en gris se muestra la diferencia de intensidades.	116
Figura 32. Estructura de la <i>N</i> -benciliden-4-bromoanilina 3b modelada por el programa EXPO 14 mediante la metodología de recocido simulado.	117
Figura 33. Refinamiento Rietveld de la <i>N</i> -benciliden-4-bromoanilina 3b. Perfil experimental (azul), calculado (rojo), diferencia (gris).	120
Figura 34. Unidad asimétrica de la (<i>E</i>)- <i>N</i> -benciliden-4-bromoanilina 3b.	121
Figura 35. Empaquetamiento de la (<i>E</i>)- <i>N</i> -benciliden-4-bromoanilina visto a lo largo del eje b.	122
Figura 36. Interacciones C–H··· π (fucsia, azul y naranja) y C–Br··· π (verde oliva) de la (<i>E</i>)- <i>N</i> -benciliden-4-bromoanilina. Átomo de bromo señalado en verde oliva. ...	124
Figura 37. Interacciones tipo π --- π (rojo) entre los anillos aromáticos entre moléculas de la (<i>E</i>)- <i>N</i> -benciliden-4-bromoanilina 3b.	125
Figura 38. Perfil de difracción de polvo obtenido experimentalmente (negro) y calculado a partir de los datos de difracción de Rayos X de cristal único (naranja) de la (<i>E</i>)- <i>N</i> -benciliden-4-bromoanilina.	126
Figura 39. Difractograma de la <i>N</i> -(α -alilbencil)-4-yodoanilina 4a (magenta) y de la <i>N</i> -(α -alilbencil)-4-bromoanilina 4b (naranja).	127
Figura 40. Descomposición del patrón de polvo de la <i>N</i> -(α -alilbencil)-4-yodoanilina 4a y de la <i>N</i> -(α -alilbencil)-4-bromoanilina 4b.	129
Figura 41. Máximos de difracción experimentales de la amina <i>N</i> -(α -alilbencil)-4-yodoanilina 4a (magenta) y de la <i>N</i> -(α -alilbencil)-4-bromoanilina 4b (naranja) correspondientes a las reflexiones de Bragg (0 0 2) y (1 0 -2) calculadas por TOPAS.	131
Figura 42. <i>N</i> -(α -alilbencil)-4-yodoanilina 4a (rosa) superpuesta sobre la <i>N</i> -(α -alilbencil)-4-bromoanilina 4b (naranja), alineadas con respecto al enlace C α –C del fragmento alílico.	132

Figura 43. Rotación de los planos que contienen a los átomos de (a) anillo no sustituido (anillo B) y (b) anillo sustituido con el halógeno (anillo A) de las homoalilaminas 4a-b.....	133
Figura 44. Resultado del refinamiento Rietveld de los patrones de difracción de la <i>N</i> -(α -alilbencil)-4-yodoanilina (superior) 4a y de la <i>N</i> -(α -alilbencil)-4-bromoanilina 4b (inferior).....	134
Figura 45. Unidad asimétrica de: a) <i>N</i> -(α -alilbencil)-4-bromoanilina y b) <i>N</i> -(α -alilbencil)-4-yodoanilina.	136
Figura 46. Empaquetamiento de los pares de enantiómeros de la a) <i>N</i> -(α -alilbencil)-4-yodoanilina [R (amarillo), S (morado)] y de la b) <i>N</i> -(α -alilbencil)-4-bromoanilina [R (azul), S (rojo)].	137
Figura 47. Operaciones de simetría dentro de la celda unidad de la a) <i>N</i> -(α -alilbencil)-4-yodoanilina y de la b) <i>N</i> -(α -alilbencil)-4-bromoanilina.....	138
Figura 48. Empaquetamiento de las homoalilaminas 4a (rosa) y 4b (naranja). ...	139
Figura 49. Vista de la interacción C-H \cdots π en la proyección a lo largo del eje <i>b</i> de la <i>N</i> -(α -alilbencil)-4-yodoanilina.	140
Figura 50. Cadenas a lo largo del eje <i>c</i> formadas por los enlaces de hidrógenos en la estructura de la <i>N</i> -(α -alilbencil)-4-yodoanilina.....	141
Figura 51. Vista de las interacciones π \cdots π (inter e intramoleculares) en: a) la proyección a lo largo del eje <i>b</i> ; b) la proyección a lo largo del eje <i>c</i> de la <i>N</i> -(α -alilbencil)-4-yodoanilina.	142
Figura 52. Dímeros formados por el enlace de hidrógeno C1—H1 \cdots Br1 y cadenas a lo largo del eje <i>c</i> formadas por el enlace C10—H10 \cdots Br1 en la estructura de la <i>N</i> -(α -alilbencil)-4-bromoanilina.	143
Figura 53. Vista de las interacciones C-H \cdots π en la proyección a lo largo del eje <i>b</i> de la <i>N</i> -(α -alilbencil)-4-bromoanilina.	144
Figura 54. Vista de las interacciones π \cdots π (inter e intramoleculares) en la proyección a lo largo del eje <i>b</i> de la <i>N</i> -(α -alilbencil)-4-bromoanilina.....	145

LISTA DE ESQUEMAS

	Pág.
Esquema 1. Mecanismo de la reacción de condensación entre una amina y un aldehído o cetona para la obtención de una imina.....	30
Esquema 2. Formación del reactivo de Grignard a partir de halogenuro de alquilo (o alilo) y magnesio metálico, en presencia de éter dietílico.	33
Esquema 3. Generalidades del mecanismo de reacción de adición nucleofílica de un reactivo de Grignard sobre un compuesto carbonílico.	34
Esquema 4. Metodología general para acceder a las (<i>E</i>)- <i>N</i> -benciliden-4-yodo(bromo)anilinas (3a-b) mediante una reacción de condensación entre la anilina (1a-b) y el benzaldehído (2), y preparación de las <i>N</i> -(α -alilbencil)-4-yodo(bromo)anilinas (4a-b) por adición nucleofílica de bromuro de alilmagnesio (reacción de Grignard).	57
Esquema 5. Secuencia de pasos y software especializado para el tratamiento de datos de DRXP para las muestras analizadas.....	63
Esquema 6. Ruta de fragmentación propuesta para las (<i>E</i>)- <i>N</i> -benciliden-4-yodo(bromo)anilinas 3a-b.	93
Esquema 7. Ruta de fragmentación propuesta para las homoalilaminas <i>N</i> -(α -alilbencil)-4-yodo(bromo)anilinas 4a-b	99

LISTA DE ANEXOS

	Pág.
ANEXO A. Espectro RMN ^1H de la (<i>E</i>)- <i>N</i> -benciliden-4-yodoanilina 3a.....	167
ANEXO B. Espectro RMN bidimensional COSY de la (<i>E</i>)- <i>N</i> -benciliden-4-yodoanilina 3a.....	168
ANEXO C. Espectro RMN bidimensional HMBC de la (<i>E</i>)- <i>N</i> -benciliden-4-yodoanilina 3a.....	169
ANEXO D. Espectro RMN ^1H de la (<i>E</i>)- <i>N</i> -benciliden-4-bromoanilina 3b.	170
ANEXO E. Espectro RMN bidimensional COSY de la (<i>E</i>)- <i>N</i> -benciliden-4-bromoanilina 3b.	171
ANEXO F. Espectro RMN bidimensional HMBC de la (<i>E</i>)- <i>N</i> -bencliden-4-bromoanilina 3b.	172
ANEXO G. Espectro RMN bidimensional COSY de la <i>N</i> -(α -alilbencil)-4-yodoanilina 4a.....	173
ANEXO H. Espectro bidimensional HMBC de la <i>N</i> -(α -alilbencil)-4-yodoanilina 4a.	174
ANEXO I. Espectro RMN bidimensional COSY de la <i>N</i> -(α -alilbencil)-4-bromoanilina 4b.....	175
ANEXO J. Espectro bidimensional HMBC de la <i>N</i> -(α -alilbencil)-4-bromoanilina 4b.	176
ANEXO K. Refinamiento por NBS de la (<i>E</i>)- <i>N</i> -benciliden-4-yodoanilina 3a.	177
ANEXO L. Refinamiento por NBS de la (<i>E</i>)- <i>N</i> -benciliden-4-bromoanilina 3b.	178
ANEXO M. Refinamiento por NBS de la <i>N</i> -(α -alilbencil)-4-yodoanilina 4a.....	180
ANEXO N. Refinamiento por NBS de la <i>N</i> -(α -alilbencil)-4-bromoanilina 4b.....	182

LISTA DE ABREVIATURAS

AcOEt	Acetato de etilo
APT	<i>Attached proton test</i>
CCF	Cromatografía de capa fina
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
Cg	Centroide de un anillo aromático
COSY	<i>Correlation spectroscopy</i>
DCM	Diclorometano
DRX	Difracción de Rayos X
DRXP	Difracción de Rayos X de Polvo
EtOH	Etanol
GC/MS	Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas
IR	Infrarrojo
IPB	Ion pico de base
Lit	Literatura
<i>m/z</i>	Relación masa/carga
NBS	Software para tratamiento de datos de DRXP
P.F.	Punto de fusión
R _f	Factor de retención
R _t	Tiempo de retención
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
WPPD	<i>Whole Powder Pattern Decomposition</i>
δ	Corrimiento químico en espectros RMN
$\bar{\nu}$	Número de onda (cm ⁻¹)

RESUMEN

TÍTULO: SÍNTESIS, ELUCIDACIÓN ESTRUCTURAL Y ESTUDIO CRISTALOGRAFICO POR DIFRACCIÓN DE RAYOS X DE POLVO DE LAS (*E*)-*N*-BENCILIDEN-4-YODO (BROMO) ANILINAS Y *N*-(α -ALILBENCIL)-4-YODO(BROMO)ANILINAS COMO BLOQUES ESTRUCTURALES DE MOLÉCULAS MÁS COMPLEJAS*

AUTORA: ANGY KATHERIN SOTO NAVARRO**

PALABRAS CLAVES: Homoalilaminas, espectroscópicas, difracción de Rayos X, cristalino ortorrómbico.

DESCRIPCIÓN

Las (*E*)-*N*-benciliden-4-yodo(bromo)anilinas y las *N*-(α -alilbencil)-4-yodo(bromo)anilinas pertenecen al grupo de bases de Schiff y de las homoalilaminas, respectivamente, que poseen importantes propiedades estructurales que las hacen compuestos de interés médico, biológico, electrónico y sintético. Durante décadas, se han empleado como bloques estructurales en la formación de moléculas más complejas, biológicamente activas. Este trabajo presenta el estudio detallado de las condiciones de síntesis, metodologías de purificación, propiedades fisicoquímicas, espectroscópicas y el primer reporte de difracción de Rayos X para estas moléculas. La *N*-(α -alilbencil)-4-yodoanilina se reporta por primera vez. Se encontró que las (*E*)-*N*-benciliden-4-yodo(bromo)anilinas se obtienen con buenos rendimientos y altos grados de pureza al ser sintetizadas en etanol a temperatura ambiente y recristalizadas en éter de petróleo:acetato de etilo 2:1 y etanol:agua 2:1, respectivamente. La reacción de Grignard empleada para la síntesis de las *N*-(α -alilbencil)-4-yodo(bromo)anilinas es efectiva y en este trabajo se obtuvieron como sólidos cristalinos al ser purificadas por recristalización en *n*-heptano e isopropanol, correspondientemente. Se encontró que la (*E*)-*N*-benciliden-4-yodoanilina cristaliza en el sistema cristalino ortorrómbico, en el grupo espacial $Pna2_1$, la (*E*)-*N*-benciliden-4-bromoanilina en el sistema cristalino monoclinico en el grupo espacial $P2_1$ y las *N*-(α -alilbencil)-4-yodo(bromo)anilinas son compuestos isoestructurales que pertenecen al grupo espacial $P2_1/c$ del sistema monoclinico. Se presentan también los datos de IR, RMN y GC/MS fueron también descritos.

* Trabajo de grado

** Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Director: José Antonio Henao Martínez, Doctor en Química. Codirector: Juan Manuel Urbina González, Doctor Rer. Nat. en Química

ABSTRACT

TITLE: SYNTHESIS, STRUCTURAL ELUCIDATION AND CRYSTALLOGRAPHIC STUDY BY DIFFRACTION OF X-RAYS OF POWDER OF (E) -N-BENZYLIDEN-4-IODINE (BROMO) ANILINES AND N- (α -ALLYLBENZYL) -4-IODINE (BROMO) ANILINES AS STRUCTURAL BLOCKS OF MOST COMPLEX MOLECULES*

AUTHOR: ANGY KATHERIN SOTO NAVARRO**

KEY WORDS: Homoallylamines, spectroscopic, X-ray diffraction, orthorhombic crystalline.

DESCRIPTION

Compounds (*E*)-*N*-benzylidene-4-iodo(bromo)anilines and *N*-(α -allylbenzyl)-4-iodo(bromo)anilines belong to the Schiff bases and homoallylamines groups, correspondingly, that possess important structural properties which make them invokable molecules for medical, biological, electronic and synthesis purposes. During several years those structures have been useful building blocks in the construction of complex molecules. This work presents the first report in regard to the detailed study of their synthetic pathways, purification methodologies, physical-chemical, spectroscopical and X-Ray diffraction data. Compound *N*-(α -allylbenzyl)-4-iodoaniline is reported for the first time. It was found that species (*E*)-*N*-benzylidene-4-iodo(bromo)anilines are obtained with good yields and high purity, when synthesized in ethanol in ambient temperature conditions and recrystallized in a mixture of petroleum ether:ethyl acetate 2:1 and ethanol:water 2:1, respectively. Therewithal, Grignard reaction carried out for the synthesis of homoallylamines described herein represents a proper route for the nucleophilic addition of the allyl fragment to the imine group. These molecules can be obtained as crystalline solids when purified in *n*-heptane and isopropanol as corresponds. Imine (*E*)-*N*-benzylidene-4-iodoaniline was successfully indexed in the orthorhombic system in the Pha_2 spatial group, (*E*)-*N*-benzylidene-4-bromoaniline is a monoclinic compound which belongs to the spatial group $P2_1$ and *N*-(α -allylbenzyl)-4-iodo(bromo)anilines are isostructural entities that pertain to $P2_1/c$ group of monoclinic system. IR, NMR and GC/MS data was also described.

* Degree work

** Science Faculty. School of Chemistry Director: José Antonio Henao Martínez, PhD in Chemistry. Co-director: Juan Manuel Urbina González, Doctor Rer. Nat. In Chemistry

INTRODUCCIÓN

Los compuestos nitrogenados son de gran interés en las ciencias químicas. Están presentes de manera abundante en la naturaleza y poseen tan interesantes propiedades, que los investigadores alrededor del mundo se han dedicado a estudiarlos, replicarlos y modificarlos estructuralmente, buscando optimizar y ampliar el marco de sus aplicaciones. Han sido por muchos años partes fundamentales en la solución de diversos problemas que el mundo enfrenta, sobre todo en el área de la salud, aunque el uso de estos ha alcanzado áreas de estudio como la biología y la ciencia de los materiales.^{1,2}

Las iminas o bases de Schiff y las homoalilaminas, son compuestos que se han estudiado por un largo periodo de tiempo, y existen de estos numerosos reportes bibliográficos. Son precursores fundamentales en la construcción de heterociclos y de moléculas más complejas que presentan actividad biológica óptima para tratar enfermedades clínicamente relevantes como la malaria, el cáncer o la tuberculosis. Sus propiedades estructurales y fisicoquímicas las hacen sustratos versátiles para la ejecución de procesos sintéticos avanzados como las reacciones de adición, cicloadición, hidrogenación, ozonólisis o epoxidación, entre otras.^{3,4,5,6}

¹ KAUR, N. Review on the Synthesis of Six-Membered N,N-Heterocycles by Microwave Irradiation. *Synth. Commun.* 2015, 45 (10), 1145–1182

² NALLASIVAM, J. L.; FERNANDES, R. A. A Cascade Aza-Cope/Aza-Prins Cyclization Leading to Piperidine Derivatives. *Eur. J. Org. Chem.* 2015, 2015 (9), 2012–2022

³ WANG, L.; CHEN, B.; REN, L.; ZHANG, H.; LÜ, Y.; GAO, S. Vanadium Catalyzed Direct Synthesis of Imines from Amines or Alcohols and Amines by an Aerobic Oxidative Reaction under Mild Conditions. *Chin. J. Catal.* 2015, 36 (1), 19–23

⁴ DOBBELAAR, P. H.; MARZABADI, C. H. Povarov Reactions of Exo-Glycols: Preparation of C-Linked, Quinoline Analogues. *Tetrahedron* 2011, 67 (48), 9273–9282

⁵ YUS, M.; GONZÁLEZ-GÓMEZ, J. C.; FOUBELO, F. Diastereoselective Allylation of Carbonyl Compounds and Imines: Application to the Synthesis of Natural Products. *Chem. Rev.* 2013, 113 (7), 5595–5698

⁶ ZHENG, J.; HUANG, L.; HUANG, C.; WU, W.; JIANG, H. Synthesis of Polysubstituted Pyrroles via Pd-Catalyzed Oxidative Alkene C–H Bond Arylation and Amination. *J. Org. Chem.* 2015, 80 (2), 1235–1242

Por sí mismas poseen también atrayentes características que las han hecho estructuras apropiadas para ser empleadas en la fabricación de dispositivos electrónicos y energéticos.^{7,8} Se les ha empleado como agentes quelantes en los procesos de obtención de hidroxiapatita sintética, como ligandos en la formación de complejos metálicos con propiedades terapéuticas y como compuestos medicinales.^{9,10} En adición, los derivados de las iminas y de las homoalilaminas se han probado como analgésicos, antifúngicos, antibacteriales, antioxidantes, antiinflamatorios, antivirales, antiparasitarios y anticonvulsivos, mostrando resultados sobresalientes que resaltan su potencial uso médico.^{11,12,13,14}

En virtud de las variadas propiedades y áreas de aplicación que poseen las familias de moléculas en cuestión, estas han adquirido relevancia, tornando la mirada de muchos científicos alrededor del mundo hacia ellas. De manera que, aunque son

⁷ ZHANG, J.; XU, L.; WONG, W.-Y. Energy Materials Based on Metal Schiff Base Complexes. *Coord. Chem. Rev.* 2018, 355, 180–198

⁸ LEELA, S.; DEEPA Rani, T.; SUBASHINI, A.; BRINDHA, S.; RAMESH BABU, R.; RAMAMURTHI, K. Studies on Growth and Characterization of Nonlinear Optical Material 4-Chloro-4'-Methoxy Benzylideneaniline: A Schiff Base Organic Material. *Arab. J. Chem.* 2017, 10, S3974–S3981

⁹ ANANDAN, D.; JAISWAL, A. K. Synthesis and Characterization of Human Bone-like Hydroxyapatite Using Schiff's Base. *Ceram. Int.* 2018, 44 (8), 9401–9407

¹⁰ ABBASI, Z.; SALEHI, M.; KHALEGHIAN, A.; KUBICKI, M. In Vitro Cytotoxic Activity of a Novel Schiff Base Ligand Derived from 2-Hydroxy-1-Naphthaldehyde and Its Mononuclear Metal Complexes. *J. Mol. Struct.* 2018, 1173, 213–220

¹¹ *Ibid.*

¹² SZTANKE, K.; MAZIARKA, A.; OSINKA, A.; SZTANKE, M. An Insight into Synthetic Schiff Bases Revealing Antiproliferative Activities in Vitro. *Bioorg. Med. Chem.* 2013, 21 (13), 3648–3666

¹³ URBINA, J. M.; ZACCHINO, S. A.; ENRIZ, R. D.; RIBAS, J. C.; KOUZNETSOV, V. V. Inhibitors of the Fungal Cell Wall. Synthesis of 4-Aryl-4'-N-Arylamine-1-Butenes and Related Compounds with Inhibitory Activities on $\beta(1\pm3)$ Glucan and Chitin Synthases. *Bioorg. Med. Chem.* 2000, 8 (4), 691–698

¹⁴ VILLAGRA, S. E.; BERNINI, M. C.; RODRÍGUEZ, A. M.; ZACCHINO, S. A.; KOUZNETSOV, V. V.; ENRIZ, R. D. Conformational and Electronic Study of Homoallylamines with Inhibitory Properties against Polymers of Fungal Cell Wall. *J. Mol. Struct. - THEOCHEM* 2003, 666–667, 587–598

moléculas descubiertas hace muchos años, su estudio es hoy un tema de interés.^{15, 16, 17}

Por esta razón, el esfuerzo de este trabajo se dirigió al estudio de dos iminas, la (*E*)-*N*-benciliden-4-yodoanilina y la (*E*)-*N*-benciliden-4-bromoanilina y de dos homoalilaminas, la *N*-(α -alilbencil)-4-yodoanilina y la *N*-(α -alilbencil)-4-bromoanilina, como potenciales bloques de construcción de moléculas más complejas. En este trabajo de investigación, se buscó optimizar los procesos de síntesis y purificación de estas sustancias y así mismo, se estudiaron sus propiedades fisicoquímicas, estructurales, espectroscópicas y de difracción de Rayos X. La caracterización espectroscópica de la *N*-(α -alilbencil)-4-yodoanilina se reporta por primera vez.

Para las moléculas preparadas se suministran los diferentes datos de Difracción de Rayos X de polvo (DRXP) y monocristal, resonancia magnética nuclear (RMN), infrarrojo (IR), cromatografía de gases y/o espectrometría de masas (GC/MS), varios de ellos a la fecha no se encuentran en las bases de datos. Desde el Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular en conjunto con el Grupo de Investigación en Química Estructural y el Laboratorio de Rayos X, se contribuye al estudio estructural de estas dos parejas de compuestos.

¹⁵ WANG, CHEN, REN, ZHANG, LÜ, GAO, Op. Cit.

¹⁶ PERVAIZ, M.; AHMAD, I.; YOUSAF, M.; KIRN, S.; MUNAWAR, A.; SAEED, Z.; ADNAN, A.; GULZAR, T.; KAMAL, T.; AHMAD, A.; et al. Synthesis, Spectral and Antimicrobial Studies of Amino Acid Derivative Schiff Base Metal (Co, Mn, Cu, and Cd) Complexes. *Mol. Biomol. Spectrosc.* 2019, 206, 642–649

¹⁷ FAN, X.; ZHU, H.-B.; LV, H.; GUO, K.; GUAN, Y.-H.; CUI, X.-M.; AN, B.; PU, Y.-L. Assembly of Homoallylamine Derivatives through Iron-Catalyzed Three-Component Sulfonamidoallylation Reaction: Iron-Catalyzed Three-Component Sulfonamidoallylation Reaction. *Appl. Organomet. Chem.* 2015, 29 (9), 588–592

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

Como se ha mencionado, las iminas y las homoalilaminas son compuestos que poseen características estructurales que las hacen potencialmente útiles para diversas aplicaciones en la medicina, el área de materiales y dispositivos electrónicos. Estudiar este tipo de sustancias es uno de los focos de interés de varios grupos de investigación en el mundo.¹⁸

La ciencia, la tecnología y la medicina avanzan día a día a pasos agigantados; el mundo y la sociedad imponen constantemente nuevos retos que llevan a la comunidad científica a trabajar en soluciones prácticas para cada necesidad. Esto es importante, considerando las aplicaciones que se le ha venido dando a la familia de compuestos que es objeto de estudio en esta investigación y las propiedades que estas han revelado tener. En torno a esto, en la actualidad se hace necesario ampliar y profundizar el conocimiento que se tiene respecto a estos compuestos, teniendo en cuenta que en todo caso y para cualquier propósito de uso, es necesario conocer las características particulares que cada uno de ellos posee. Esto es, su estructura, sus propiedades fisicoquímicas y espectroscópicas, así como los métodos sintéticos disponibles para acceder a ellos.

Por lo anterior, se cree que las (*E*)-*N*-benciliden-4-yodo(bromo)anilinas y las *N*-(α -alilbencil)-4-yodo(bromo)anilinas son moléculas con alto potencial de utilidad en cualquiera de los campos de aplicación que se han mencionado hasta este punto, así como se ha hecho con sus análogos sintéticos, de los cuales se encuentra material significativo en la literatura. Sin embargo, para la *N*-(α -alilbencil)-4-yodoanilina no hay registros en las bases de datos, para la (*E*)-*N*-benciliden-4-yodoanilina no existen estudios de difracción de Rayos X de polvo ni tampoco de

¹⁸ SZTANKE, MAZIARKA, OSINKA, SZTANKE, Op. Cit.

monocristal y para la *N*-(α -alilbencil)-4-bromoanilina, que no ha sido reportada como sólido, tampoco existen datos de DRX. Además de esto, la estructura de la (*E*)-*N*-benciliden-4-yodoanilina no ha sido resuelta mediante difracción de Rayos X de polvo. Aunque se han reportado tres análogos de esta hace varios años, tampoco se ha realizado una caracterización detallada con respecto a sus características espectroscópicas, con las actuales técnicas de FT-IR, RMN, GC/MS, DRXP y DRX-Monocristal.

Dado que en el Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular este tipo de compuestos ha sido material de diversas investigaciones durante años, este trabajo se centró en sintetizar, purificar y caracterizar estructural y cristalográficamente las cuatro moléculas objetivo, las (*E*)-*N*-benciliden-4-yodo(bromo)anilinas y las *N*-(α -alilbencil)-4-yodo(bromo)anilinas. Adicionalmente, para el caso de las dos iminas, se realizó el estudio estructural por difracción de Rayos X de monocristal.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL

Ensayar diferentes condiciones sintéticas para la obtención de las iminas y caracterizar estructural y cristalográficamente la (*E*)-*N*-benciliden-4-yodoanilina, la (*E*)-*N*-benciliden-4-bromoanilina y las dos homoalilaminas *N*-(α -alilbencil)-4-yodoanilina y *N*-(α -alilbencil)-4-bromoanilina, a través de diferentes técnicas espectroscópicas, espectrométricas y de difracción de Rayos X.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Sintetizar las dos iminas (*E*)-*N*-benciliden-4-yodo(bromo)anilinas a través de una reacción de condensación y emplearlas como sustratos de partida de las dos homoalilaminas *N*-(α -alilbencil)-4-yodo(bromo)anilinas mediante reacción de Grignard.
- Caracterizar las (*E*)-*N*-benciliden-4-yodo(bromo)anilinas y las *N*-(α -alilbencil)-4-yodo(bromo)anilinas mediante las técnicas analíticas de IR, RMN y GC/MS.
- Realizar el estudio cristalográfico de las (*E*)-*N*-benciliden-4-yodo(bromo)anilinas y de las *N*-(α -alilbencil)-4-yodo(bromo)anilina mediante difracción de Rayos X de polvo.

3. HIPÓTESIS

Es posible determinar para las (*E*)-*N*-benciliden-4-yodo(bromo)anilinas y para las *N*-(α -alilbencil)-4-yodo(bromo)anilinas sus propiedades fisicoquímicas y espectroscópicas empleando las técnicas analíticas de infrarrojo, resonancia magnética nuclear, cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas y, mediante Difracción de Rayos X, el estudio cristalográfico de las mismas.

Adicionalmente se espera que las condiciones de síntesis y purificación de las iminas puedan ser optimizadas con el fin de aumentar los rendimientos y obtener los compuestos en un estado de pureza más alto.

4. MARCO TEÓRICO

4.1 COMPUESTOS NITROGENADOS: IMINAS Y HOMOALILAMINAS

A la fecha se conoce y se ha caracterizado una vasta cantidad de compuestos orgánicos, diferentes en su composición, estructura y propiedades. Entre estos existe un grupo importante que son los compuestos nitrogenados. Los últimos son de particular relevancia debido a que en la naturaleza se encuentran de manera abundante en seres humanos y en la totalidad de las plantas y animales. Los compuestos nitrogenados son también la base de la vida a nivel molecular; los ácidos nucleicos y aminoácidos son bloques fundamentales para la existencia de las especies vivas, a tal magnitud que existen enzimas especializadas encargadas de realizar los procesos metabólicos complejos que involucran a estas sustancias.¹⁹

Asimismo, una extensa cantidad de moléculas biológicamente activas son propiamente compuestos nitrogenados. Ejemplo de estas son las derivadas de la quinolina, compuesto que por sí mismo no posee muchas aplicaciones; sin embargo, derivados de este se han usado ampliamente como agentes medicinales. Los fármacos cloroquina, mefloquina y quinina se han empleado para tratar la malaria. El topotecán, así como el irinotecán, ha sido importantes en el tratamiento del cáncer.^{20,21} Así también, las quinolonas son una de las familias de agentes

¹⁹ M.M.F., M. Nitrogen Containing Compounds and Adaptation of Plants to Salinity Stress. *Biol. Plant.* 2000, 43 (4), 491–500

²⁰ KERI, R. S.; PATIL, S. A. QUINOLINE: A Promising Antitubercular Target. *Biomed. Pharmacother.* 2014, 68 (8), 1161–1175

²¹ AFZAL, O.; KUMAR, S.; HAIDER, M. R.; ALI, M. R.; KUMAR, R.; JAGGI, M.; BAWA, S. A Review on Anticancer Potential of Bioactive Heterocycle Quinoline. *Eur. J. Med. Chem.* 2015, 97, 871–910

bactericidas más importantes conocidos hasta ahora, prescritos médicamente para combatir un amplio espectro de bacterias causantes de enfermedades infecciosas.²²

Sus propiedades son tan variadas y versátiles, que el estudio de los compuestos que contienen nitrógeno, en la actualidad ha cobrado vida en campos de la investigación como la ciencia de los materiales, complejos metálicos, catalizadores y sustancias energéticas como combustibles o explosivos.^{23, 24, 25}

La manera como los compuestos nitrogenados se clasifican, las reacciones en las que estos están (o pueden estar) involucrados y sus aplicaciones prácticas, son importantes objetivos de estudio de los científicos, incluyendo a aquellos que hacen investigación desde la química orgánica.

Los compuestos nitrogenados son mayormente aminas. Uno de sus derivados son las iminas o bases de Schiff. Dada su reactividad, funcionalidad y versatilidad, tanto las aminas como las iminas son de extenso uso en los laboratorios de síntesis, gracias a que son precursores clave para la preparación de moléculas complejas, de manera que las reacciones de formación de enlaces C–N con el paso del tiempo van concentrando la atención de la comunidad científica que se dedica a las transformaciones orgánicas.^{26, 27} El grupo imina, por ejemplo, se comporta como

²² EMAMI, S.; SHAFIEE, A.; FOROUMADI, A. Quinolones: Recent Structural and Clinical Developments. *Iran. J. Pharm. Res.* 2005, 3, 123–136

²³ JANIAK, C. A Critical Account on π – π Stacking in Metal Complexes with Aromatic Nitrogen-Containing Ligands. *J. Chem. Soc., Dalton Trans* 2000, 21 (21), 3885–3896

²⁴ XUE, H.; GAO, Y.; TWAMLEY, B.; SHREEVE, J. M. New Energetic Salts Based on Nitrogen-Containing Heterocycles. *Chem. Mater.* 2005, 17 (1), 191–198

²⁵ DHAKSHINAMOORTHY, A.; GARCIA, H. Metal–Organic Frameworks as Solid Catalysts for the Synthesis of Nitrogen-Containing Heterocycles. *Chem. Soc. Rev.* 2014, 43 (16), 5750–5765

²⁶ WANG, CHEN, REN, ZHANG, LÜ, GAO, Op. Cit.

²⁷ KWON, M. S.; KIM, S.; PARK, S.; BOSCO, W.; CHIDRALA, R. K.; PARK, J. One-Pot Synthesis of Imines and Secondary Amines by Pd-Catalyzed Coupling of Benzyl Alcohols and Primary Amines. *J. Org. Chem.* 2009, 74 (7), 2877–2879

electrófilo en variadas reacciones que incluyen la adición nucleofílica, reducción, condensación, ciclación y cicloadición.^{28,29}

4.1.1 Iminas o bases de Schiff. Son una muy importante y conocida clase de compuestos orgánicos, cuyo uso es transversal en áreas como la ciencia de los materiales, la biología y la medicina, dado que estas moléculas son útiles para la síntesis de aminas más complejas como compuestos heterocíclicos y productos naturales que resultan ser, en muchos casos, farmacológicamente activos. Por causa de esto, a lo largo de los años, se han desarrollado diversas metodologías de síntesis para su obtención.

El procedimiento sintético más común para acceder a ellas es una reacción de condensación entre un compuesto carbonílico (generalmente un aldehído) y una amina, bajo condiciones ácidas. El Esquema 1 muestra un mecanismo muy conocido para la formación de estos compuestos. Inicialmente, los electrones libres del nitrógeno atacan el carbono electrofílico del compuesto carbonílico para formar el ion iminio, y seguidamente se forma un hemiaminol. Luego, un hidrógeno de la amina se pierde para protonar el oxígeno de una molécula vecina y finalmente, la salida de agua hace que se forme un enlace entre el nitrógeno y el carbono.^{30,31,32}

²⁸ BHATTACHARJEE, J.; SACHDEVA, M.; PANDA, T. K. Lanthanides Mediated Oxidative Cross Coupling of Benzylalcohol and Various Amines to Form Corresponding Imines: Lanthanides Mediated Oxidative Cross. *Z. Anorg. Allg. Chem* 2016, 642 (17), 937–940

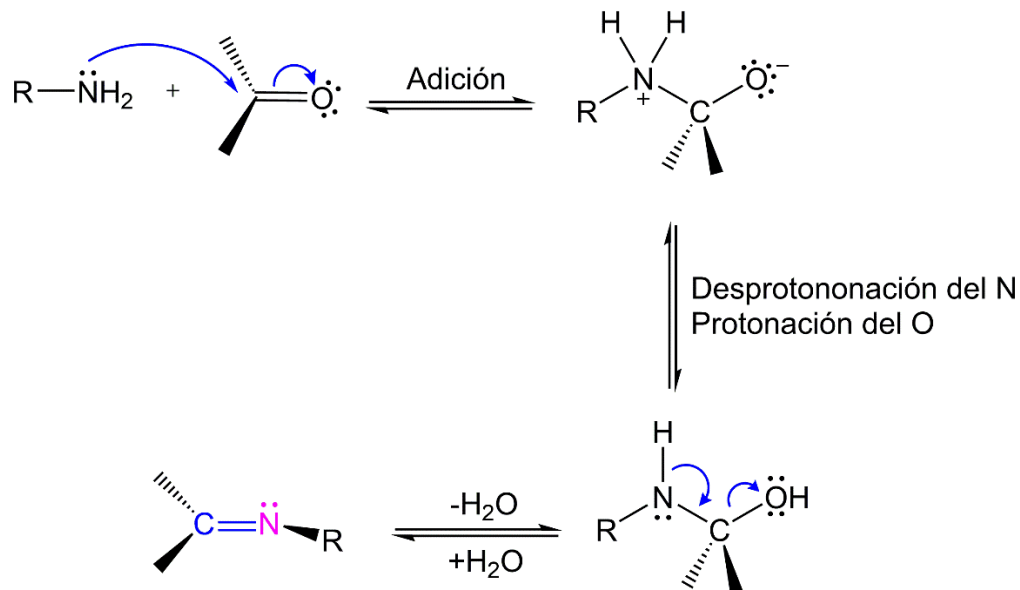
²⁹ VOLLHARDT, P.; SCHORE, N. Aldehydes and Ketones. En *Vollhardt Organic Chemistry Structure Function*; W. H. Freeman and Company: New York, NY, 2011; Vol. 1, pp 797–799

³⁰ SZTANKE, MAZIARKA, OSINKA, SZTANKE, Op. Cit.

³¹ ZHANG, Z.; WANG, Y.; WANG, M.; LÜ, J.; LI, L.; ZHANG, Z.; LI, M.; JIANG, J.; WANG, F. An Investigation of the Effects of CeO₂ Crystal Planes on the Aerobic Oxidative Synthesis of Imines from Alcohols and Amines. *Chin. J. Catal.* 2015, 36 (9), 1623–1630

³² MEIĆ, Z.; BARANOVIĆ, G.; ŠUSTE, T. Force Fields for Neutral and Protonated Schiff Bases. *J. Mol. Struct.* 1993, 296 (1–2), 163–171

Esquema 1. Mecanismo de la reacción de condensación entre una amina y un aldehído o cetona para la obtención de una imina. (Tomado y adaptado de Vollhardt y Schore).



Fuente: VOLLHARDT, P.; SCHORE, N. Aldehydes and Ketones. En Vollhardt Organic Chemistry Structure Function; W. H. Freeman and Company: New York, NY, 2011; Vol. 1, pp 797–799

Es sabido que esta reacción de condensación es reversible, lo cual hace a las iminas muy susceptibles a hidrolizarse. Esto causa que la purificación de estos compuestos sea particularmente difícil. En consecuencia, cuando una imina es empleada como intermediario en una ruta de síntesis, en el proceso siempre existe la posibilidad de encontrar el compuesto carbonílico y la amina empleados inicialmente para formarla. Sin embargo, en las condiciones sintéticas adecuadas, el equilibrio se puede desplazar hacia la imina hasta que se forma la mayor cantidad posible de producto e incluso con rendimientos altos.³³

³³ VOLLHARDT, P.; SCHORE, Op. Cit

La metodología sintética que suele emplearse en el Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular para la síntesis de iminas, es la reportada por Gore y Wheeler, que consiste en mezclar cantidades equimolares de benzaldehído y la anilina correspondiente en EtOH al 95% y a temperatura ambiente, agitando constantemente.³⁴ No obstante, en esta investigación se intentó la preparación de las iminas con dos metodologías adicionales, en un intento de desplazar la reacción hacia la formación del producto. Así, la preparación de la imina se llevó a cabo en etanol, aumentando el tiempo de reacción a 12 horas y, por otro lado, se dio lugar a la condensación de la amina con el aldehído en proporción 2:1,2 en 1-propanol y empleando como catalizador ácido acético, a 100 °C.

4.1.2 Homoalilaminas. Las homoalilaminas, nombre común para los derivados del 1-amino-3-buteno, son compuestos de gran interés en síntesis orgánica, dada la versatilidad de estas como bloques de construcción de moléculas más complejas, biológicamente activas, como fármacos, heterociclos nitrogenados y alcaloides. También se han empleado como auxiliares quirales en variados procesos de síntesis.^{35,36,37} En consecuencia, la preparación de estas ha sido el foco de interés de muchos científicos desde años atrás y es la reacción de Grignard la metodología más conocida y empleada para acceder a ellas.^{38,39,40} La formación

³⁴ GORE, P. H.; WHEELER, O. H. Absorption Spectra of Aromatic Azo and Related Compounds. III. Substituted Azobenzenes. *J. Org. Chem.* 1961, 26 (9), 3295–3298

³⁵ WATANABE, K.; KURODA, S.; YOKOI, A.; ITO, K.; ITSUNO, S. Enantioselective Synthesis of Optically Active Homoallylamines by Allylboration of N-Diisobutylaluminum Imines. *J. Organomet. Chem.* 1999, 581 (1–2), 103–107

³⁶ BILLET, M.; KLOTZ, P.; MANN, A. Syn Diastereoselectivity in the Synthesis of Homoallylamine Using Crotylsilane in the Three-Component Reaction. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42 (4), 631–634

³⁷ SUH, Y.-G.; JANG, J.; YUN, H.; HAN, S. M.; SHIN, D.; JUNG, J.-K.; JUNG, J.-W. Expedient Synthesis of Chiral Homoallylamines via N,O-Acetal TMS Ethers and Its Application. *Org. Lett.* 2011, 13 (21), 5920–5923

³⁸ KWON, KIM, PARK, BOSCO, CHIDRALA, K.; PARK, Op. Cit.

³⁹ CHOUCAIR, B.; LÉON, H.; MIRÉ, M.-A.; LEBRETON, C.; MOSSET, P. Indium- or Zinc-Mediated One-Pot Synthesis of Homoallylamines, β -Amino Esters, and β -Amino Nitriles. *Org. Lett.* 2000, 2 (13), 1851–1853

⁴⁰ IMAMOTO, T.; TAKIYAMA, N.; NAKAMURA, K.; HATAJIMA, T.; KAMIYA, Y. Reactions of Carbonyl Compounds with Grignard Reagents in the Presence of Cerium Chloride. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111 (12), 4392–4398

del enlace C–C en la posición α al nitrógeno se lleva a cabo a través de adición nucleofílica de compuestos organometálicos sobre un electrófilo como las iminas.⁴¹

Para llevar a cabo una reacción de adición nucleofílica de este tipo, es necesario preparar primero el reactivo de Grignard. Este se representa con la fórmula **RMgX** y recibe el nombre de halogenuro de alquilmagnesio (o alilmagnesio), y se prepara al disponer un halogenuro de alquilo (o alilo) sobre éter dietílico [(C₂H₅)₂O] seco con virutas de magnesio, en atmósfera inerte. De esta manera se produce una reacción vigorosa que se torna turbia y el magnesio empieza a consumirse para desaparecer progresivamente. El reactivo de Grignard generalmente no se aísla, sino que se prepara al momento de realizar la reacción deseada, ya que, por su fuerte carácter básico, es muy sensible a la humedad: puede protonarse con facilidad e impedir el avance de la reacción de adición.⁴²

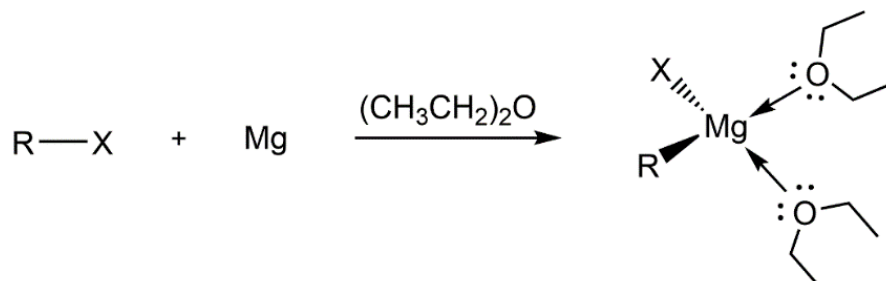
Estudios de difracción de Rayos X realizados han mostrado que cada unidad del reactivo de Grignard es estabilizada por dos moléculas de (C₂H₅)₂O presentes en el medio, que se coordinan con el átomo de magnesio formando un tetraedro, como se muestra en el Esquema 2.⁴³

⁴¹ WANG, Y.; LIU, Y.; HU, S.; ZHANG, X. An Efficient Three-Component Synthesis of Homoallylic Amines Catalysed by MgI₂ Etherate. *J. Chem. Res.* 2012, 36 (1), 21–24

⁴² VOLLHARDT, P.; SCHORE, N. Hydroxy functional Group: Alcohols. En *Vollhardt Organic Chemistry Structure Function*; W. H. Freeman and Company: New York, NY, 2011; Vol. 1, pp 304–309

⁴³ *Ibid.*

Esquema 2. Formación del reactivo de Grignard a partir de halogenuro de alquilo (o alilo) y magnesio metálico, en presencia de éter dietílico. (Tomado y adaptado de Vollhardt y Schore)



Fuente: VOLLHARDT, P.; SCHORE, N. Hydroxy functional Group: Alcohols. En Vollhardt Organic Chemistry Structure Function; W. H. Freeman and Company: New York, NY, 2011; Vol. 1, pp 304–309

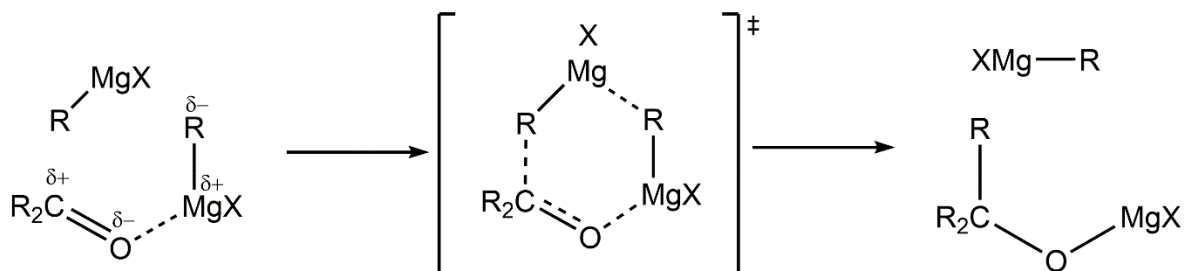
El átomo metálico se ubica entre el carbono de la cadena alifática (o alílica) y el halógeno, por un proceso llamado *metalación*, formando un enlace muy polar con cierto carácter iónico (35%), que hace que el carbono tenga sobre él una carga parcial negativa y el magnesio, una carga parcial positiva. Con el fin de representar este comportamiento, en la literatura se representa a este enlace como una forma resonante que desplaza la carga negativa casi por completo hacia el carbono.⁴⁴ Ocurre también un proceso importante en síntesis orgánica llamado *polarización reversa*: el carbono unido al halógeno es inicialmente electrofílico dado que la densidad de carga está localizada mayormente sobre el halógeno; sin embargo, cuando el metal se inserta entre estos dos átomos, el carbono pasa a recibir toda la densidad de carga negativa del nuevo enlace para convertirse en un centro nucleofílico. La especie pasa de ser $C^{\delta+}-X^{\delta-}$ a $C^{\delta-}-M^{\delta+}$.

Para las reacciones con compuestos carbonílicos se ha encontrado que el magnesio del reactivo de Grignard se acompleja primero con el oxígeno y que dos moléculas de $RMgX$ están involucradas en la adición: una es la que reacciona propiamente y

⁴⁴ SYKES, P. Nucleophilic Addition to $C=O$. En A guidebook to mechanism in organic chemistry; Longman Scientific & Technical; pp 221–223

la otra participa como ácido de Lewis aumentando la polarización positiva del carbono del compuesto carbonílico mediante la formación del complejo con el oxígeno (Esquema 3). De hecho, hay evidencia de que la presencia de este tipo de catalizadores ácidos aumenta la velocidad de las reacciones de Grignard. La adición se da cuando el carbono de RMgX hace un ataque nucleofílico sobre el carbono del compuesto carbonílico, causando que el enlace C-Mg se rompa. Esta reacción es prácticamente irreversible. Finalmente se realiza un tratamiento con agua, generalmente acidificada, para recuperar el producto formado del reactivo de Grignard.^{45, 46}

Esquema 3. Generalidades del mecanismo de reacción de adición nucleofílica de un reactivo de Grignard sobre un compuesto carbonílico. (Tomado y adaptado de Sykes).



Fuente: SYKES, P. Nucleophilic Addition to C=O. En A guidebook to mechanism in organic chemistry; Longman Scientific & Technical; pp 221–223

La adición nucleofílica hasta aquí mencionada es extensible a grupos análogos al grupo C=O como las iminas C=N para la formación de nuevos enlaces C–C. Por

⁴⁵ VOLLHARDT, SCHORE, Op. Cit.

⁴⁶ SYKES, Op. Cit.

esta razón, la reacción de Grignard se ha llevado a cabo numerosas veces para la formación de homoalilaminas a partir de iminas.^{47, 48, 49, 50}

4.2 ELUCIDACIÓN ESTRUCTURAL DE LOS COMPUESTOS ORGÁNICOS

Así como la síntesis misma de los compuestos orgánicos, parte importante de su estudio es la caracterización molecular, estructural y la determinación de sus propiedades fisicoquímicas. Es fundamental en química orgánica, que para cada molécula sintetizada se proporcione la suficiente información, para que su replicación y su reproducibilidad sean exitosas, así como son importantes sus datos para estudiar posibles rutas sintéticas y considerar áreas de aplicación.

Los compuestos orgánicos de una familia determinada poseen características similares entre sí, lo cual simplifica su comprensión y estudio. No obstante, cada molécula es diferente: su combinación de grupos funcionales y, por ende, sus características fisicoquímicas, son distintas. Es en este punto donde participa de manera importante la química analítica. En la actualidad existe una gran cantidad de herramientas de tipo analítico, esto es, técnicas espectroscópicas y espectrométricas, que permiten estudiar con detalle los compuestos orgánicos a nivel molecular.^{51, 52}

Una de las técnicas de uso más común es la espectroscopia de infrarrojo. Es una herramienta económica y de fácil acceso, que no requiere una preparación

⁴⁷ WATANABE, KURODA, YOKOI, Ito, ITSUNO, Óp. Cit.

⁴⁸ BILLET, KLOTZ, MANN, Óp. Cit.

⁴⁹ CHOUCAIR, LÉON, MIRÉ, LEBRETON, MOSSET, Óp. Cit.

⁵⁰ WANG, LIU, HU, ZHANG, Óp. Cit.

⁵¹ BRUICE, P. Y. Espectrometría de Masas, Espectroscopia Infrarroja y Espectroscopia Ultravioleta/Visible. En Química Orgánica; Pearson Educación: México, 2008; p 513

⁵² MORRISON, R. T.; BOYD, R. N. Espectroscopia y estructura. En Química Orgánica; Pearson Educación; pp 559–560

exhaustiva de la muestra y es una buena primera aproximación a la composición molecular del compuesto. Tiene su principio físico en la vibración que presentan los átomos que forman la molécula cuando son expuestos a radiación de longitudes de onda entre los 2,5 – 15 μm ($1,2 \times 10^{14}$ – $2,0 \times 10^{13}$ Hz, 4000 – 670 cm^{-1}). Cada vibración ocurre a una frecuencia característica y la radiación infrarroja tiene la energía requerida por los enlaces para causar que estos se estiren o flexionen, generando una *banda de absorción* que es típica de cada uno de ellos. Como el ambiente químico del enlace puede variar en cada molécula, es posible discriminar entre un grupo funcional y otro.

Normalmente, un grupo funcional determinado da lugar a grupos de bandas de absorción que se pueden encontrar en la región de mayor número de onda y media del espectro y que se confirman con las que se ubican a menor número de onda. Lo anterior es particularmente útil considerando que varias moléculas pueden tener los mismos grupos funcionales. Pese a esto, sus espectros de IR son diferentes; prestar atención a las bandas entre los 1400 – 600 cm^{-1} a menudo resulta útil para establecer una diferencia entre dos o más moléculas con estructura similar, o con los mismos sustituyentes. A la fecha, existen numerosas bases de datos y libros que reportan tablas de las frecuencias de vibración de los diferentes grupos funcionales.⁵³

Los análisis por resonancia magnética nuclear son también de amplio uso por parte de los químicos orgánicos. Esta técnica espectroscópica se basa en las propiedades magnéticas que poseen los núcleos atómicos, que alinean sus espines al ser expuestos a un campo magnético externo y generan una señal de frecuencia.

⁵³ BRUICE, P. Y. Espectrometría de Masas, Espectroscopia Infrarroja y Espectroscopia Ultravioleta/Visible. En Química Orgánica; Pearson Educación: México, 2008; pp 530–548

En la actualidad, el espectro de RMN se consigue fijando el campo magnético y emitiendo pulsos que abarcan todas las frecuencias posibles por cortos periodos de tiempo, repetidas veces. Con base en las señales registradas se hace una reconstrucción estructural del compuesto que se analiza, bien sea a partir de un espectro ^1H , ^{13}C o alguno de sus experimentos combinatorios como HSQC (*Heteronuclear Single Quantum Coherence Spectroscopy*) o HMBC (*Heteronuclear Multiple Bond Coherence*). Usualmente, se realizan varios de estos para tener un panorama completo del esqueleto hidrocarbonado del compuesto. El espectro de RMN comúnmente relaciona el corrimiento químico (δ ppm) versus la intensidad de la señal. A campo alto (derecha del espectro) se encuentran las señales de los protones de compuestos saturados y a campos bajos (izquierda del espectro), las de los compuestos aromáticos o en general, que están en un ambiente químico de densidad electrónica más alta como los compuestos carbonílicos.^{54, 55}

Los ensayos de RMN pueden estar acompañados por análisis de cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (GC/MS) que tiene como uno de sus objetivos verificar la pureza del compuesto y su patrón de fragmentación en términos de la relación masa/carga (m/z).⁵⁶ Esta última técnica analítica de uso amplio entre químicos es en sí una herramienta muy útil que permite caracterizar compuestos puros o mezclas de ellos con un alto nivel de precisión y exactitud. En el desarrollo de esta, inicialmente, las sustancias son separadas en el cromatógrafo de gases, donde para cada compuesto es registrada una señal a un tiempo de retención (R_t) particular. Las señales se representan por lo general en términos del R_t de la(s) molécula(s) en contra de la intensidad.

⁵⁴ HAM, B. M.; MAHAM, A. Nuclear Magnetic Resonance (NMR) Spectroscopy. En *Analytical Chemistry: A Chemist and Laboratory Technicians's Toolkit*; John Wiley & Sons, Inc: Hoboken, New Jersey, 2016; pp 277–282

⁵⁵ BRUICE, P. Y. Espectroscopia de RMN. En *Química Orgánica*; Pearson Educación: México, 2008; pp 569–619

⁵⁶ CID, M. M.; BRAVO, J. On the Search for the Appropriate Techniques for Structural Elucidation of Small Molecules. En *Structure Elucidation in Organic Chemistry: The Search for the Right Tools*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2014; pp 495–497

El acoplamiento entre las dos técnicas permite eluir los compuestos directamente en la cámara de ionización del espectrómetro de masas, donde las moléculas son fragmentadas al ser bombardeadas con electrones mediante impacto electrónico (EI), método de ionización más adecuado para esta técnica. Los fragmentos son luego analizados por un detector selectivo de masas.^{57, 58, 59}

Las técnicas mencionadas se complementan entre sí; cada una da información diferente de la molécula. En términos generales, en el laboratorio de química orgánica usualmente se sigue un flujo de análisis, que suele ir desde la técnica más básica y económica hasta la más avanzada. Se inicia por una prueba por cromatografía en capa fina (CCF), de ser posible acompañada de un punto de fusión, y se procede a registrar datos de espectroscopia IR, seguido de un análisis por GC/MS que deriva en un estudio por resonancia magnética nuclear RMN si la sustancia ha mostrado tener un grado de pureza suficientemente alto. Finalmente, si los anteriores análisis han resultado exitosos, se finaliza con un análisis de DRX, siempre que la molécula resulte ser sólida.⁶⁰

Resonancia magnética nuclear y difracción de Rayos X son las técnicas más deseadas para la elucidación estructural de los productos de síntesis. No obstante, aunque la primera brinda importantísima información del esqueleto hidrocarbonado de la molécula, son los análisis por DRX los que dan resultados definitivos de la estructura del compuesto; especialmente los estudios de DRX de cristal único. Esta última técnica, aunque puede llegar a ser la más costosa, brinda información

⁵⁷ MERRITT, C. The Combination of Gas Chromatography With Mass Spectrometry. *Appl. Spectrosc. Rev* 1970, 3 (1), 263–325

⁵⁸ GROSS, J. H. Hyphenated Methods. En *Mass Spectrometry*; Springer: New York, NY, 2011; pp 663–666

⁵⁹ HAM, B. M.; MAHAM, A. Gas Chromatography - Mass Spectrometry (GC-MS). En *Analytical Chemistry: A Chemist and Laboratory Technicians's Toolkit*; John Wiley & Sons, Inc: Hoboken, New Jersey, 2016; p 421

⁶⁰ FILHO, R. B.; GOTTLIEB, O. R. Introducción a la Espectrometría de Masas de Sustancias Orgánicas; Departamento de Asuntos Científicos, Secretaría General de la OEA: Washington D.C, 1976

estructural completa y generalmente no requiere de ninguna otra que respalde sus resultados.^{61, 62, 63}

4.3 DIFRACCIÓN DE RAYOS X

El crecimiento de un cristal está determinado fundamentalmente por las condiciones termodinámicas y cinéticas en las que se dé la formación del mismo; estos conceptos están relacionados con la solubilidad y la nucleación, respectivamente. El proceso de cristalización se lleva a cabo siguiendo, en el orden que se presenta, tres etapas fundamentales: nucleación, crecimiento y desarrollo de las caras del cristal. Estos procesos requieren condiciones de temperatura y tiempo que le permitan al compuesto realizar un cambio de fase de líquido o vapor, a sólido.⁶⁴ Aunque no todos los compuestos moleculares logran llegar al estado sólido cristalino, cuando ocurre, resulta de particular utilidad para el estudio de sus propiedades estructurales. Pese a que un estudio por difracción de Rayos X de monocristal constituye en sí la más confiable vía para el análisis estructural de un compuesto, no en todos los casos es posible obtener el sólido en fase monocristalina o un cristal de buena calidad, sin embargo, el análisis por DRXP es la más cercana y confiable alternativa para dicho propósito.⁶⁵

⁶¹ CID, BRAVO, Op. Cit

⁶² ANDERSON, R. J.; BENDELL, D. J.; GROUNDWATER, P. W. General Principles. En Organic Spectroscopic Analysis; RSC Publishing, 2004; p 3

⁶³ DUNITZ, J. D. X-Ray Analysis and the Structure of Organic Molecules; Cornell University Press, 1979

⁶⁴ SMART, L.; MOORE, E. A. Solid State Chemistry, 1 ed.; Taylor and Francis: Boca Raton, 2005

⁶⁵ CID, M. M.; BRAVO, Op. Cit.

4.3.1 Difracción de Rayos X de Polvo. La difracción de Rayos X de polvo (DRXP) es una metodología introducida por Debye y Scherrer, quienes observaron por primera vez el fenómeno de difracción en el fluoruro de litio y lograron resolver bajo ese principio, su estructura cristalina. Tiempo después, Hull, Hanawalt, Rinn y Frevel formalizaron estas aproximaciones, logrando catalogar a la técnica como adecuada para resolver estructuras cristalinas. Así, esta técnica se ha empleado durante décadas y ha sido prominentemente exitosa, constituyendo la base fundamental de cualquier estudio estructural de los compuestos que logran llegar al estado sólido cristalino, tanto para propósitos académicos, como industriales.

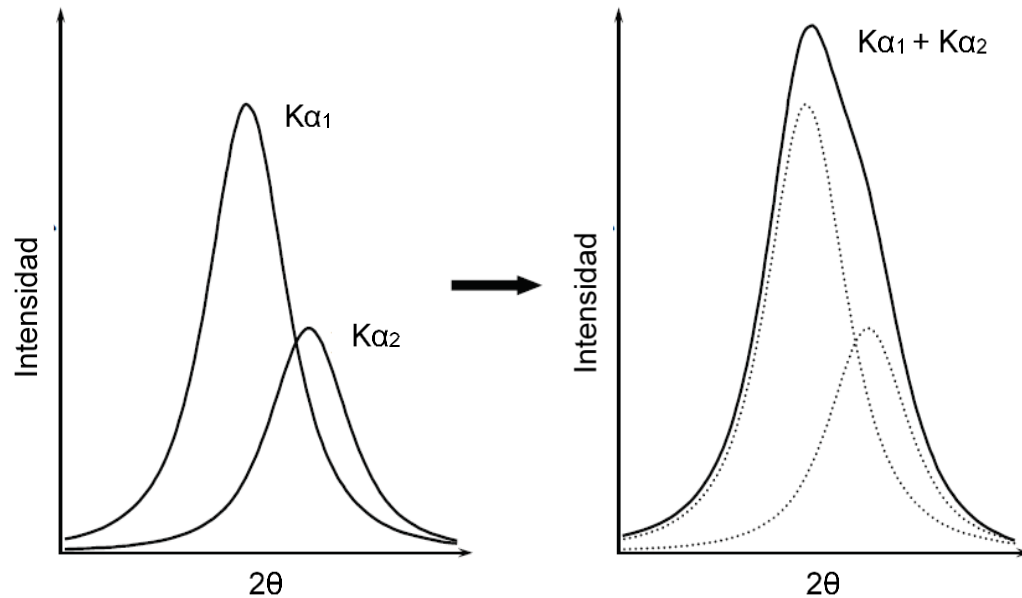
Cada patrón de difracción es una imagen en una dimensión de la red tridimensional cristalina del sólido, y a partir de este la estructura tridimensional del compuesto puede ser reconstruida. Hay tres factores a considerar: la posición de los picos, su intensidad y su forma. La posición de los picos da información acerca de los parámetros de la celda unidad, la intensidad, de los parámetros atómicos, y la forma tiene que ver con la cristalinidad, desorden o defectos del material.⁶⁶

La posición de los picos se entiende como una función de la longitud de onda de radiación y de las distancias interplanares d . Por su parte, la intensidad es una función de la periodicidad de los centros de difracción, lo que permite conocer las coordenadas en las que se encuentran los átomos dentro de la celda unidad.

Aunque los picos deberían tener forma de campana, la forma de estos se ve afectada si el material tiene defectos o si la radiación no es completamente monocromática, es decir, si hay contribución de la radiación $K\alpha_2$. En el segundo caso, el pico tendrá una apariencia como la que se muestra en la Figura 1 y por lo cual será necesario realizar un tratamiento adecuado para minimizar este efecto.

⁶⁶ DINNEBIER, R. E.; BILLINGE, S. J. L. Powder Diffraction, Theory and Practice, 1 ed.; RSC Publishing, 2008

Figura 1. Apariencia de los picos cuando la radiación es monocromática (izquierda) y cuando hay contribución de la radiación $K\alpha_2$ (derecha). (Ilustración tomada y adaptada de Pecharsky, Zavalij.)



Fuente: PECHARSKY, V. K.; ZAVALIJ, P. Y. The Powder Diffraction Pattern. En Fundamentals of powder diffraction and structural characterization of materials; Springer: New York, NY, 2009; p 162

4.3.1.1 Análisis del patrón de polvo: La determinación de la estructura cristalina de un compuesto desconocido mediante DRXP es una tarea compleja y se debe realizar con base en un modelo molecular estimado, logrado a partir del análisis de la sustancia empleando otras técnicas de elucidación estructural, como RMN, para los compuestos orgánicos. Para esto existe una serie de herramientas que permiten modelar y simular la estructura y las propiedades cristalinas de determinado compuesto. Estos modelos se van refinando y comparando cada vez, hasta obtener un perfil simulado que sea tan similar al obtenido experimentalmente, como sea posible. En ese punto, se puede asumir que la estructura y los parámetros cristalográficos, son válidos.

Las mencionadas herramientas son en principio, una serie de pasos que en la actualidad se ejecutan a través de programas de computación especializados dado que el análisis por difracción de Rayos X de polvo de un material podría involucrar algunos de los siguientes procesos:

- Determinación de la celda unidad y sus parámetros (Indexado)
- Refinamiento de las constantes de celda unidad
- Descomposición del patrón de polvo
- Asignación del grupo espacial con base en las ausencias sistemáticas
- Modelado del patrón de polvo (resolución de la estructura)
- Refinamiento Rietveld (refinamiento de la estructura)
- Validación de la estructura

Una vez registrado el perfil de difracción, se inicia el tratamiento de los datos, previo al indexado; el perfil de difracción es suavizado, se elimina la radiación de fondo (background), se extrae la radiación $K\alpha_2$ y finalmente se desarrolla lo que constituye la parte más importante de esta primera serie de pasos: la búsqueda de picos. Estos procesos se pueden ejecutar empleando el software PowderX o Diffrac.EVA.^{67,68}

El suavizado es un proceso matemático que mejora la relación señal/ruido del patrón de polvo; el ajuste de la radiación de fondo es necesario debido a que, en todo proceso de registro de datos, hay contribución de diferentes factores como material amorfo, dispersión del aire y monocromatización incompleta, entre otros. El anterior es un proceso que debe realizarse antes de la eliminación de la radiación $K\alpha_2$, la cual por su parte, busca mejorar la forma de los picos, eliminando los posibles máximos de difracción que no correspondan a los generados por la

⁶⁷ DONG, C. It PowderX: Windows-95-Based Program for Powder X-Ray Diffraction Data Processing. J. Appl. Crystallogr. 1999, 32 (4), 838

⁶⁸ XRD DIFFRAC.EVA Quick Start Guide. International Ocean Discovery Program 2017.

radiación primaria y que podrían representar un problema en el paso siguiente, que es la búsqueda de picos.

La búsqueda de picos consiste en asignar los valores de 2θ a los cuales se hallan los máximos de difracción. Se inicia considerando el ancho máximo de altura media (FWHM, por sus siglas en inglés *full width at half maximum*). Luego, en el FWHM se traza una línea perpendicular que coincide con la punta del pico y es ese justamente el valor de 2θ al que corresponde la posición.

Una vez identificados los picos, se inicia el proceso de indexado, que consiste en asignar los índices de Miller (hkl) a cada uno de los máximos de difracción. Con el paso de los años se han desarrollado diversos métodos de indexado en plataformas computacionales; una de las más comunes es DICVOL. Este es un programa de indexado a prueba y error mediante la variación de los parámetros por dicotomía sucesiva. Analiza todos los sistemas cristalinos de mayor a menor simetría incrementando sucesivamente el volumen de la celda unidad en incrementos de 400 \AA^3 (a excepción del sistema cristalino triclinico). Este programa se ha venido actualizando desde 1991 hasta versiones como la del 2014, que se usó en el desarrollo de esta investigación.⁶⁹

El indexado a través de DICVOL 14⁷⁰ permite obtener el sistema cristalino, los parámetros de celda unidad, picos que corresponden a impurezas u otras fases y arroja las figuras de mérito que son indicativo de la calidad del proceso. Puede que, eventualmente, el programa sugiera más de una solución, ante lo cual es necesario tener en consideración que se acepta como mejor solución la celda unidad de mayor simetría y/o de menor volumen, la menor discrepancia entre los picos calculados y los observados y que las figuras de mérito, como se describirá a continuación, M_{20}

⁶⁹ LOUËR, D.; BOULTIF, A. Some Further Considerations in Powder Diffraction Pattern Indexing with the Dichotomy Method. *Powder Diffr.* 2014, 29 (2), 7–12

⁷⁰ Ibid.

y F_N tengan valores aceptables. Los anteriores son factores determinantes para discriminar entre una solución y otra.

Las figuras de mérito son un valor observable de qué tan confiable es el indexado. Smith y Snyder introdujeron la figura de mérito F_N (N =número de picos de Bragg observados) y aunque no es posible establecer cuál valor de F_N es más adecuado, se reporta que este debe ser siempre superior a 10 para que sea aceptado.⁷¹

Por otro lado, Wolff introdujo la figura de mérito M_{20} (M_N) que se calcula en todos los casos para las primeras 20 reflexiones (excepto si el total de reflexiones observadas es inferior a este valor). El valor aceptado para M_{20} también puede variar dependiendo de la complejidad del patrón de polvo y del volumen de la celda unidad, sin embargo, también debería ser superior a 10.⁷²

Los parámetros de celda unidad son luego refinados a través del programa NBS*AIDS83.⁷³ Con base en los datos del indexado y suministrando el grupo espacial que puede ser calculado a partir de las ausencias sistemáticas o de manera automática empleando el software EXPO 14.⁷⁴ NBS estima los parámetros cristalográficos y los compara con los derivados del patrón de polvo experimental a través del método de mínimos cuadrados. El archivo de salida contiene los parámetros de celda refinados así como las figuras de mérito.

⁷¹ SMITH, G. S.; SNYDER, R. L. F_N : A Criterion for Rating Powder Diffraction Patterns and Evaluating the Reliability of Powder-Pattern Indexing. *J. Appl. Crystallogr.* 1979, 12 (1), 60–65

⁷² DE WOLFF, P. M. A Simplified Criterion for the Reliability of a Powder Pattern Indexing. *J. Appl. Crystallogr.* 1968, 1 (2), 108–113

⁷³ FABER, J.; FAWCETT, T. The Powder Diffraction File: Present and Future. *Acta Cryst. B* 2002, 58 (3), 325–332

⁷⁴ ALTOMARE, A.; CORRIERO, N.; CUOCCI, C.; FALCICCHIO, A.; MOLITERNI, A.; RIZZI, R. EXPO Software for Solving Crystal Structures by Powder Diffraction Data: Methods and Application: EXPO Software for Solving Crystal Structures by Powder Diffraction Data. *Cryst. Res. Technol.* 2015, 50 (9–10), 737–742

El siguiente paso es la descomposición total del patrón de polvo (WPPD por sus siglas en inglés *Whole Powder Pattern Decomposition*) que se puede hacer a través del programa TOPAS⁷⁵ y de donde se extraen las posiciones de los máximos de difracción, con base en el patrón de polvo experimental. El valor R_{wp} obtenido, descrito brevemente líneas más abajo, da información de la calidad del procesamiento y de los datos, dado que su función es ajustar los parámetros suministrados con los que a través de él mismo se han calculado; para que sea aceptable, el valor del R_{wp} debe ser bajo (inferior a 10 preferiblemente).⁷⁶

La resolución de la estructura es el paso a seguir. De aquí es posible identificar las posiciones en las que se encuentran los átomos dentro de la celda unidad. Se hace mediante el programa EXPO 14⁷⁷ a través de la metodología de *Recocido Simulado*.^{78, 79, 80} El software simula un calentamiento y un posterior enfriamiento lento para analizar los cambios que ocurren dentro de la celda unidad dadas las variaciones en la energía de la red cristalina y finalmente simula un patrón de polvo que ha tratado de ajustar al perfil experimental que se le ha suministrado. El mejor modelo es aquel que tenga la menor *función de costo* (CF), que es el parámetro que representa la concordancia entre el perfil calculado y el experimental.⁸¹

Tras este último paso, la estructura es refinada por el método de Rietveld, empleando TOPAS,⁸² que compara los patrones simulados con los calculados de manera casi equivalente a la descomposición del patrón de polvo.

⁷⁵ COELHO, A. A. TOPAS and TOPAS-Academic : An Optimization Program Integrating Computer Algebra and Crystallographic Objects Written in C++. J. Appl. Crystallogr. 2018, 51 (1), 210–218

⁷⁶ Ibid.

⁷⁷ ALTOMARE, CORRIERO, CUOCCI, FALCICCHIO, MOLITERNI, RIZZI, Óp. Cit.

⁷⁸ CHOU, C. I.; LEE, T. K. A Guided Simulated Annealing Method for Crystallography. Acta Crystallographica Section A Foundations of Crystallography 2002, 58 (1), 42–46

⁷⁹ GRETT, G. S.; SOUKOULIS, C. M.; LEVIN, K. Cooling-Rate Dependence for the Spin-Glass Ground-State Energy: Implications for Optimization by Simulated Annealing. Physical Review Letters 1986, 56 (11), 1148–1151

⁸⁰ PUTZ, H.; SCHÖN, J. C.; JANSEN, M. Combined Method for Ab Initio Structure Solution from Powder Diffraction Data. Journal of Applied Crystallography 1999, 32 (5), 864–870

⁸¹ ALTOMARE, CORRIERO, CUOCCI, FALCICCHIO, MOLITERNI, RIZZI, Óp. Cit.

⁸² COELHO, TOPAS and TOPAS-Academic, Óp. Cit.

El método de Rietveld se fundamenta en el ajuste teórico de los parámetros que definen la estructura del compuesto, creando un modelo que sea muy similar al modelo propio del material. En este proceso los parámetros de celda unidad son también refinados, así como los parámetros que definen los máximos de difracción determinados en el WPPD. El proceso de ajuste se hace de manera iterativa hasta encontrar una convergencia entre los valores experimentales y los calculados para el modelo estructural propuesto. Esta última condición se puede evaluar a través de los denominados *factores R*: R_p , R_{wp} y R_{exp} .

El valor R_p hace referencia del ajuste teórico–experimental del perfil en términos de las intensidades a través de la ecuación.

$$R_p = \frac{\sum_{i=1}^n |y_i(obs) - y_i(cal)|}{\sum_{i=1}^n y_i(obs)} \times 100$$

Por su parte, el valor R_{wp} es el indicador estadístico más significativo del ajuste global del proceso, que se define por la ecuación

$$R_{wp} = \left\{ \frac{\sum |w_i(y_i(obs) - y_i(cal))^2|}{\sum w_i |y_i(obs)|} \right\}^{1/2}$$

Finalmente, el factor del perfil residual esperado, R_{exp} y la *bondad de ajuste* (*goodness of fit*) GOF , son otros factores indicadores de la calidad del proceso, que se deducen de las ecuaciones

$$R_{exp} = 100 \left[\frac{n - p}{\sum_i w_i y_i^2} \right]^{1/2}$$

$$GOF = \left[\frac{R_{wp}}{R_{exp}} \right]^2$$

Cuanto más bajo sean estos valores, mejor es el ajuste del modelo teórico con respecto a los resultados experimentales.⁸³

El último paso es la validación de la estructura, que se puede ejecutar empleando el programa PLATON.⁸⁴ Este software es una herramienta muy útil y confiable para medir las distancias de enlace, ángulos de enlace, ángulos de torsión y defectos del material, entre otros. Adicionalmente, permite estudiar con alta precisión las interacciones intramoleculares e intermoleculares, como interacciones de hidrógeno o interacciones entre sistemas π . El archivo “.cif” de entrada, que ha sido obtenido del modelado de la estructura en EXPO 14, constituye el modelo molecular a partir del cual se pueden estudiar las características estructurales antes mencionadas. La parte más importante del análisis consiste en observar si los valores obtenidos son razonables, esto es, que no existan distancias de enlace fuera de los valores reportados en la literatura, que no se den parámetros de desplazamiento inusuales, que la estructura no contenga átomos no esperados o que, en contraste, haya átomos faltantes.⁸⁵

Cuando los datos de polvo a través de esta serie de pasos han sido suficientemente refinados y se han obtenido datos de buena calidad, la estructura del compuesto y sus parámetros cristalográficos se habrán resuelto exitosamente.

⁸³ McCUSKER, L. B.; VON DREELE, R. B.; COX, D. E.; LOUËR, D.; SCARDI, P. Rietveld Refinement Guidelines. *Journal of Applied Crystallography* 1999, 32 (1), 36–50

⁸⁴ SPEK, A. L. Single-Crystal Structure Validation with the Program PLATON. *J. Appl. Crystallogr.* 2003, 36 (1), 7–13

⁸⁵ Ibid.

5. ANTECEDENTES

Una extensa variedad de bases de Schiff y sus derivados se ha estudiado y reportado en la literatura. Se ha encontrado que dichos compuestos presentan un potencial terapéutico importante pues se han estudiado como agentes antibacteriales, antitumorales, antimaláricos, antivirales, antioxidantes, antiinflamatorios, analgésicos y antidepresivos, entre otros.^{86,87}

En el área de usos medicinales de las bases de Schiff, en 2008, fue realizado por Özkay y colaboradores el primer estudio de los efectos biológicos de diferentes *N*-bencilidenanilinas sobre líneas de células de cáncer de cervix y cáncer de pulmón en humanos. Los investigadores reportaron que las iminas dicloro y nitro sustituidas tienen efecto citotóxico sobre las células de cáncer de pulmón a concentraciones de 0,1 µg/mL y que las bencilidenanilinas tri y difluorometiladas presentan un efecto citotóxico más marcado a mayor concentración (10 µg/mL) y a tiempos de exposición más prolongados (más de 24 h). Adicionalmente, para la línea de células de cáncer de cervix estudiada encontraron que los mismos compuestos tienen menor efecto a esas mismas concentraciones, pero que incrementa conforme aumenta el tiempo de exposición.

Los autores de la investigación reportaron que la eficacia de los compuestos ensayados es diferente para las dos líneas de células estudiadas, sugiriendo así que la estructura de las *N*-bencilidenanilinas tiene la capacidad de discriminar entre los dos tipos de células. Las mencionadas bases de Schiff, además, mostraron tener un efecto antiproliferativo para estas células cancerígenas.⁸⁸

⁸⁶ SZTANKE, MAZIARKA, OSINKA, SZTANKE, Op. Cit.

⁸⁷ KERI, PATIL, Op. Cit.

⁸⁸ ÖZKAY, Y.; İNCESU, Z.; İŞIKDAĞ, İ.; YEŞILKAYA, M. Antiproliferative Effects of Some *N*-Benzylideneanilines. *Cell. Biochem. Funct.* 2008, 26 (1), 102–106

Un estudio análogo fue realizado por Sztanke y su grupo. Los autores investigaron la capacidad antiproliferativa de distintas aldiminas y cetiminas, encontrando que estas disminuyen favorablemente la proliferación *in vitro* de células tumorales humanas. Concluyeron que las bases de Schiff son prometedores estructuras para el desarrollo de nuevos agentes anticancerígenos.⁸⁹

En 2018, Anandan y Jaiswal publicaron su estudio acerca de hidroxiapatita (HAp), mayor constituyente de tejidos óseos y dientes ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$), construida empleando una base de Schiff como agente quelante. La imina ensayada fue sintetizada a partir de salicilaldehído y 1,4-diaminobutano y fue caracterizada. Se encontró que la imina tuvo un papel importante en el control del tamaño y la forma de la HAp. Tras realizar los procesos de caracterización y los estudios citotóxicos al material formado, el reporte dicta que la HAp sintetizada es biocompatible y no inhibe la proliferación celular. Los autores resaltaron asimismo el papel que jugaron las aldiminas y cetiminas ensayadas, sobre la síntesis de la HAp.⁹⁰

Complejos metálicos que contienen el grupo imina tienen también aplicaciones en la medicina. Pervaiz *et. al.*,⁹¹ realizaron en 2018 un estudio de la síntesis, las propiedades espectroscópicas y la actividad antimicrobial y antifúngica de diferentes complejos metálicos de iminas derivadas de aminoácidos, con cobre, manganeso, cobalto y cadmio. Los compuestos se probaron sobre *Escheria coli*, *Stafilococcus aureus* y *Bacilus subtilis*, así como en las especies *Aspergillus flavus* y *Aspergillus niger*. La conclusión presentada por los autores es que los complejos metálicos de los ligandos aminoacídicos ensayados presentan más alta actividad que los aminoácidos sintetizados por el hospedero para combatir los patógenos. Agregaron que estos resultados son de interés para ser considerados en posteriores

⁸⁹ SZTANKE, MAZIARKA, OSINKA, SZTANKE, Op. Cit

⁹⁰ ANANDAN, JAISWAL, Op. Cit

⁹¹ PERVAIZ, AHMAD, YOUSAF, KIRN, MUNAWAR, SAEED, ADNAN, GULZAR, KAMAL, AHMAD, et al. Op. Cit.

modificaciones estructurales así como para posibles aplicaciones en el área de fármacos, dada su alta capacidad de dañar a los microbios.⁹²

En la ciencia de los materiales las iminas tienen igualmente un papel importante. En 2018, Gondia y Sharma dieron a conocer su trabajo relacionado con el uso de bases de Schiff como ligandos para la formación de compuestos organometálicos en la creación de dispositivos ópticos que presentan la capacidad de cambiar de color. En su investigación, los autores sintetizaron dos ligandos al hacer reaccionar 2,3-diaminonaftaleno con salicilaldehído y 2,3-diaminonaftaleno con 2-hidroxí-1-naftaldehído. Posteriormente fueron acomplejados con Zn(II) para estudiar cómo estos compuestos basados en el grupo imina mostraron interesantes propiedades ópticas al formar el complejo metálico. Encontraron que sustituir la imina con un grupo fenilo adicional, causa corrimientos hacia el azul, y señalaron la importancia de este hallazgo para su posible uso en el área de dispositivos electrónicos y en lo relacionado al desarrollo de OLEDs (*Organic Light Emitting Diodes*).⁹³

Los materiales de tipo orgánico son muy importantes en el campo de dispositivos ópticos no lineales, gracias a su favorable estructura capaz de deslocalizar efectivamente los electrones, especialmente aquellos compuestos que poseen grupos tanto donadores como atractores de electrones. Dentro de los compuestos con mejor respuesta óptica no lineal reportada, se encuentran la 4-nitro-4'-metilbencilidenanilina, la 4-cloro-4'-dimetilaminobencilidenanilina y la 4-bromo-4'-clorobencilidenanilina. La imina obtenida por condensación entre *p*-clorobenzaldehído y *p*-metoxianilina fue probada como material óptico no lineal por Leela y colaboradores en 2013. Se encontró que este material posee características físicas y eléctricas óptimas para su uso en dispositivos electrónicos como pantallas

⁹² PERVAIZ, AHMAD, YOUSAF, KIRN, MUNAWAR, SAEED, ADNAN, GULZAR, KAMAL, AHMAD, et al. Op. Cit.

⁹³ GONDIA, N. K.; SHARMA, S. K. Comparative Optical Studies of Naphthalene Based Schiff Base Complexes for Colour Tunable Application. Mater. Chem. Phys. 2019, 224, 314–319

de aparatos digitales y, adicionalmente, que posee una constante dieléctrica elevada que lo hace un buen candidato para la fabricación de dispositivos cuyas aplicaciones incluyen la exposición a altas temperaturas.⁹⁴

Por su parte, las homoalilaminas se han empleado con mayor intención para la construcción de *N*-heterociclos con importante actividad biológica, como quinolinas o derivados de piperidina. Se ha reportado en numerosas ocasiones que el fragmento alílico participa en una gran variedad de transformaciones muy útiles en química orgánica, como las reacciones de cicloadición, dihidroxilación, hidroboración, hidrogenación, metátesis de olefinas y ozonólisis entre otras.^{95,96,97} Son de tal interés para propósitos sintéticos, que se han estudiado diferentes metodologías para acceder a estos compuestos.^{98,99,100,101,102,103,104,105,106,107,108} Por sí mismas han mostrado tener interesante actividad biológica, especialmente antifúngica y antiparasitaria. Investigadores del actual Laboratorio de Química

⁹⁴ LEELA, DEEPA RANI, SUBASHINI, BRINDHA, RAMESH BABU, RAMAMURTHI, Óp. Cit.

⁹⁵ NALLASIVAM, FERNANDES, Óp. Cit.

⁹⁶ YUS, GONZÁLEZ-GÓMEZ, FOUBELO, Óp. Cit.

⁹⁷ 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

⁹⁸ NALLASIVAM, FERNANDES, Óp. Cit.

⁹⁹ FAN, ZHU, LV, GUO, GUAN, CUI, AN, PU, Óp. Cit.

¹⁰⁰ KWON, KIM, PARK, BOSCO, CHIDRALA, PARK, Óp. Cit.

¹⁰¹ WATANABE, KURODA, YOKOI, ITO, ITSUNO, Óp. Cit.

¹⁰² BILLET, KLOTZ, MANN, Óp. Cit.

¹⁰³ CHOUCAIR, LÉON, MIRÉ, LEBRETON, MOSSET, Óp. Cit.

¹⁰⁴ IMAMOTO, TAKIYAMA, NAKAMURA, HATAJIMA, KAMIYA, Óp. Cit.

¹⁰⁵ WANG, LIU, HU, ZHANG, Óp. Cit.

¹⁰⁶ LAHOSA, A.; FOUBELO, F.; YUS, M. One-Pot Synthesis of *N* - Tert -Butylsulfinylimines and Homoallylamine Derivatives from Epoxides: One-Pot Synthesis of *N* - Tert -Butylsulfinylimines and Homoallylamine Derivatives from Epoxides. *Eur. J. Org. Chem.* 2016, 2016 (23), 4067–4076

¹⁰⁷ ZHANG, Y.; YAN, T.; CHENG, W.; ZUO, J.; ZHAO, W. Solvent-Free Allylation and Benzoylation of Aldimines Mediated by Zinc Powder. *Tetrahedron Lett.* 2009, 50 (24), 2925–2928

¹⁰⁸ XIE, Z.; LI, G.; ZHAO, G.; WANG, J. Three-Component Synthesis of Homoallylic Amines Catalyzed by Phosphomolybdic Acid in Water. *Chin. J. Chem.* 2009, 27 (5), 925–929

Orgánica y Biomolecular se interesaron en estudiar estos compuestos desde años atrás.^{109, 110}

En el año 2000, Urbina *et. al.*¹¹¹, sintetizaron y estudiaron las propiedades antifúngicas de una serie de 4-aril-4-*N*-arilamino-1-butenos sobre hongos patógenos para humanos. Los autores de la investigación dirigieron su foco a estudiar la actividad inhibitoria de los compuestos sobre las enzimas $\beta(1-3)$ glucano-sintasa y quitin-sintasa, encargadas de formar la pared celular de hongos mediante la síntesis de $\beta(1-3)$ glucano y quitina, que son de ésta, los componentes mayoritarios. Los ensayos biológicos realizados derivaron en que la especie *Epidermophyton floccosum* es especialmente sensible a los compuestos que se muestran en la Figura 2, los cuales presentaron interesante actividad contra este, con porcentajes de inhibición entre el 25% y el 60% para la enzima $\beta(1-3)$ glucano-sintasa y entre el 56% y 87% sobre la enzima quitin-sintasa.

Adicionalmente, a partir de las mencionadas homoalilaminas, los autores sintetizaron un grupo de tetrahydroquinolinas y quinolinas que también exhibieron actividad biológica importante sobre las especies fúngicas estudiadas, con mayor potencia sobre *Microsporum canis*.¹¹²

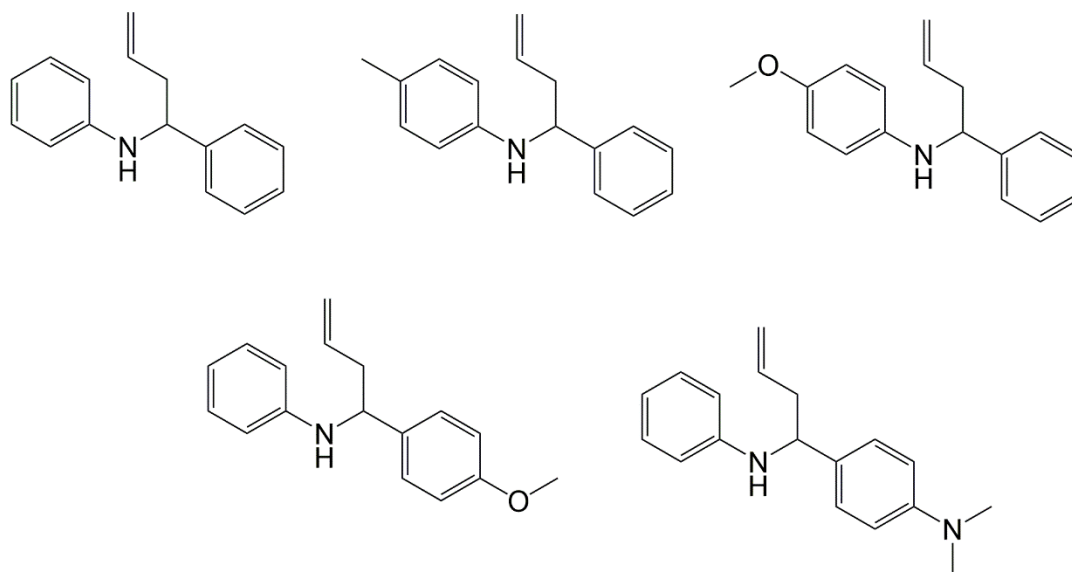
¹⁰⁹ URBINA, ZACCHINO, ENRIZ, RIBAS, KOUZNETZOV, Óp. Cit.

¹¹⁰ SUVIRE, F. D.; SORTINO, M.; KOUZNETSOV, V. V.; VARGAS M, L. Y.; ZACCHINO, S. A.; CRUZ, U. M.; ENRIZ, R. D. Structure–Activity Relationship Study of Homoallylamines and Related Derivatives Acting as Antifungal Agents. *Bioorg. Med. Chem.* 2006, 14 (6), 1851–1862

¹¹¹ URBINA, ZACCHINO, ENRIZ, RIBAS, KOUZNETZOV, Óp. Cit.

¹¹² URBINA, ZACCHINO, ENRIZ, RIBAS, KOUZNETZOV, Óp. Cit.

Figura 2. Homoalilaminas con importante actividad biológica sobre la especie fúngica *Epidermophyton floccosum* estudiada por Urbina y colaboradores.



En 2006, Gómez Barrio y colaboradores realizaron una investigación en torno a las propiedades antiparasitarias sobre *Trypanosoma cruzi* y *Trichomonas vaginalis* de una serie de compuestos nitrogenados, dentro de los cuales se estudiaron 36 homoalilaminas. Los autores encontraron que la mayoría de estas últimas presentó actividad antitripanosómica y antimalárica importante. Reportaron que, aunque los resultados obtenidos no son comparables con los de los fármacos de control, empleados para tratar las enfermedades causadas por los mencionados parásitos, las aminas estudiadas son prometedores bloques estructurales para la búsqueda de nuevos compuestos biológicamente activos.¹¹³ Este estudio complementó un

¹¹³ GÓMEZ-BARRIO, A.; MONTERO-PEREIRA, D.; NOGAL-RUIZ, J.; ESCARIO, J.; MUELAS-SERRANO, S.; KOUZNETSOV, V.; VARGAS MÉNDEZ, L.; URBINA GONZÁLEZ, J.; OCHOA, C. Antiparasitic Properties of Homoallylamines and Related Compounds. *Acta. Parasitol.* 2006, 51 (1)

reporte previo que mostró que las homoalilaminas son también relevantes agentes antileishmania.¹¹⁴

Las anteriores, entre otras aplicaciones, son de interés actual para la comunidad científica y continúan en desarrollo, lo que sugiere que es importante no solo sintetizar novedosas moléculas, sino también indagar en nuevas rutas para acceder a estos compuestos, así como su alcance sintético en términos de modificaciones a la estructura, con el fin de construir una base de datos cada vez más sólida y útil para la optimización de sus aplicaciones.

Por otro lado, los datos cristalográficos de las moléculas sustituidas con el átomo de yodo en la posición 4 de la anilina, tanto la imina como la homoalilamina, no se encuentran reportados. De manera similar, la *N*-(α -alilbencil)-4-bromoanilina no se ha reportado como sólido cristalino. Por ello, este trabajo contribuye a la comunidad científica con la caracterización estructural completa de estas moléculas, que no han sido descritas en la literatura química especializada.

¹¹⁴ FOURNET, A.; BARRIOS, A. A.; MUÑOZ, V.; HOCQUEMILLER, R.; CAVE, A.; BRUNETON, J. 2-Substituted Quinoline Alkaloids as Potential Antileishmanial Drugs. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1993, 37 (4), 859–863

6. PARTE EXPERIMENTAL

6.1 CONSIDERACIONES GENERALES

Los reactivos empleados fueron de grado síntesis de las marcas Merck, Aldrich y Panreac (si no se especifica lo contrario), así como el diclorometano empleado para los procesos de extracción y el éter dietílico requerido para las reacciones de Grignard. El acetato de etilo (AcOEt) y el éter de petróleo usados en la mayoría de los casos como eluentes para las purificaciones por cromatografía de columna, fueron de grado industrial, destilados previos a su uso. El Et₂O utilizado para la reacción de Grignard fue previamente secado.

Las purificaciones por cromatografía de columna se realizaron sobre gel de sílice 60 (70 – 230 mesh, Merck) como fase estacionaria y como fase móvil, una mezcla en diferentes proporciones de éter de petróleo y acetato de etilo. El avance de las reacciones, así como la pureza de los productos, se monitoreó por cromatografía de capa fina sobre cromatofolios de la marca Merck, de gel de sílice 60 F₂₅₄, revelados en cámara de luz UV a longitudes de onda en la región UV-Vis de 365 y 254 nm, con revelador de 2,4-dinitrofenilhidrazina (1.5 g 2,4-dinitrofenilhidrazina, 7.5 mL H₂SO₄, 10 mL H₂O, 35 mL EtOH al 95%) o con revelador fosfomolibdico. De cada reacción se realizaron, al menos, tres réplicas. Para retirar los disolventes y concentrar las fracciones de los productos purificados se empleó un rotoevaporador marca BÜCHI Waterbath B – 480.

Los procesos de purificación por recristalización se describen más adelante para cada una de las sustancias preparadas.

Los puntos de fusión de los compuestos sólidos se tomaron por triplicado (no corregidos) en un fusiómetro Electrothermal IA 9000 Digital Melting Point.

Los datos de FT-IR fueron tomados en un equipo marca Bruker Tensor II con celda ATR, disponiendo en cada caso suficiente sólido para que el cristal de la celda quedara cubierto. Se reportan las bandas de absorción características de los grupos funcionales relevantes en cm^{-1} para cada molécula, con sus respectivas asignaciones y describiendo la intensidad de las bandas bajo los siguientes rangos: **vw** (muy débil, 0 – 20%), **w** (débil, 21 – 40%), **m** (media, 41 – 60%), **s** (fuerte, 61 – 80%) y **vs** (muy fuerte, 81 – 100%).

En un cromatógrafo de gases acoplado a un detector de masas marca Agilent 5977B Series MSD se tomaron los espectros GC/MS. Las muestras fueron preparadas a concentración del 2% p/v en acetato de etilo grado análisis. El volumen de inyección se ajustó a 0.5 μL , el puerto de inyección se fijó a una temperatura de 280 °C y se fijó el modo *Split* a 10/1 mL/min. El flujo en la columna fue de 1 mL/min. El horno se ajustó para iniciar a 150 °C y aumentar a 250°C a una razón de 10 °C/min y permanecer a esa última temperatura durante 20 min.

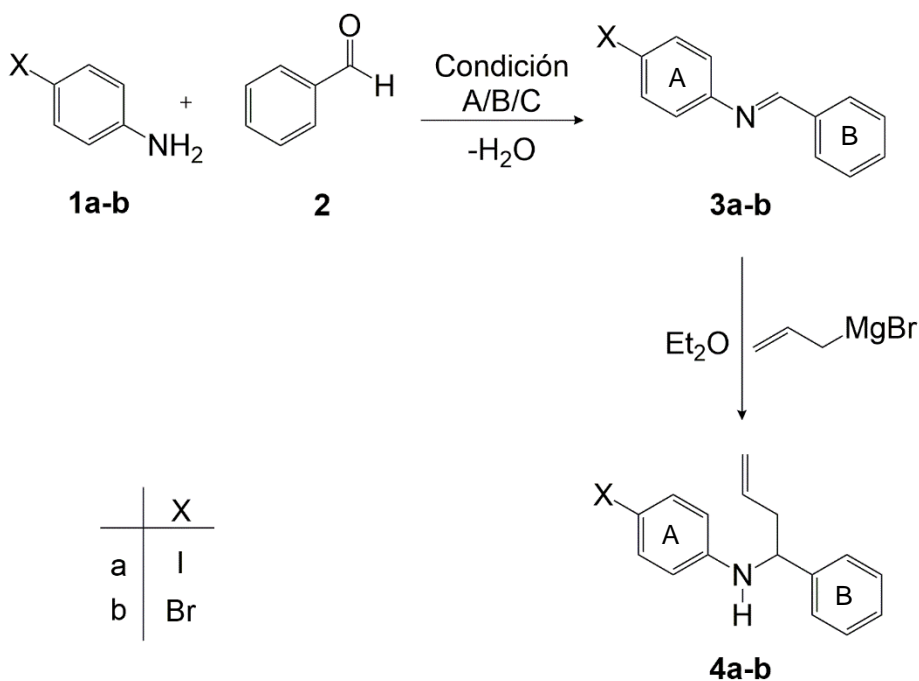
Los espectros de RMN se tomaron en un equipo Bruker Advance de 400 MHz para ^1H y de 100 MHz para ^{13}C (APT). Los tubos de resonancia donde se prepararon las muestras se lavaron con etanol, acetato de etilo y acetona previo a su uso, realizando una última purga con cloroformo y finalmente las muestras fueron preparadas empleando como disolvente cloroformo deuterado (CDCl_3) al 99.8% de la marca Merck. La escala de los espectros (δ – ppm) ^1H , ^{13}C se ajustó usando como referencia el cloroformo residual. Las ^nJ hacen referencia a la constante de acoplamiento a n enlaces y se expresan en Hz. Las abreviaturas empleadas para describir la multiplicidad de las señales son: **s** (singlete), **d** (doblete), **t** (triplete), **ta** (triplete aparente), **q** (cuartete), **dd** (doblete de dobletes), **ddd** (doblete de doblete

de dobletes), **td** (tripleto de dobletes), **dddd** (doble doblete de dobletes), **tt** (tripleto de tripletes) y **m** (multiplete).

Los patrones de difracción de polvo fueron colectados en un difractómetro de polvo marca Bruker D8 Advance. Los datos de monocristal se registraron en un difractómetro Rigaku AF11.

6.2 METODOLOGÍA DE SÍNTESIS

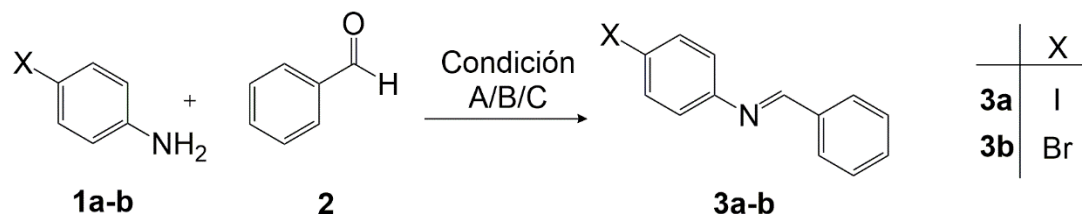
Esquema 4. Metodología general para acceder a las (*E*)-*N*-benciliden-4-yodo(bromo)anilinas (**3a-b**) mediante una reacción de condensación entre la anilina (**1a-b**) y el benzaldehído (**2**), y preparación de las *N*-(α -alilbencil)-4-yodo(bromo)anilinas (**4a-b**) por adición nucleofílica de bromuro de alilmagnesio (reacción de Grignard).



Condición: Método A: EtOH, 25 °C. Método B: EtOH, reflujo 12 h, catalizador ácido acético glacial. Método C: 1-propanol, reflujo 8 h, catalizador ácido acético glacial.

Inicialmente, la preparación de las iminas **3a-b** y de las homoalilaminas **4a-b** se llevó a cabo siguiendo el protocolo empleado en el LQOBio por J.M. Urbina durante su trabajo de maestría, bajo la dirección del Dr. Vladimir Kouznetsov. Durante esta investigación, las condiciones de reacción fueron modificadas con el fin de optimizar los procesos y aumentar los rendimientos de los productos.

6.2.1 Síntesis de las (*E*)-*N*-benciliden-4-yodo(bromo)anilinas



Condición: Método A: EtOH, 25 °C. Método B: EtOH, reflujo 12 h, catalizador ácido acético glacial. Método C: 1-propanol, reflujo 8 h, catalizador ácido acético glacial.

6.2.1.1 Método A: En un vaso de precipitados de 50 mL con un agitador magnético, se dispusieron 1.86 g (8.49 mmol) de *p*-yodo(bromo)anilina o 2.21 g (8.49 mmol) de *p*-bromoanilina, se adicionaron 5.5 mL de EtOH al 95% y se agitó a 700 rpm hasta disolución completa de la anilina. Posteriormente, se adicionaron 0.90 g (8.49 mmol) del benzaldehído (**2**) gota a gota, lentamente. Se dejó en agitación vigorosa por 10 min. El sistema de reacción se dejó sobre la placa de calentamiento hasta evaporación completa del solvente. La imina **3a** fue sometida a diferentes condiciones de recristalización: a) EtOH al 95% (3a-A)¹¹⁵, b) Mezcla 2:1 de éter de

¹¹⁵ Esta notación es necesaria para el análisis de datos de DRXP. NOTA: Los rendimientos reportados hacen referencia a los calculados después de los procesos de purificación.

petróleo:AcOEt (3a-B) y c) Mezcla 2:1 de EtOH:H₂O (3a-C). Por su parte, la imina **3b** se recrystalizó en EtOH:H₂O 2:1.

3a: Sólido cristalino con morfología de (3a-A): placas blancas (80% Rend.), (3a-B): agujas blancas o ligeramente amarillas (73% Rend.), (3a-C): agujas blancas o ligeramente amarillas (62% Rend.).

3b: Sólido cristalino con morfología de agujas blancas. 71% Rend.

6.2.1.2 Método B: En un balón de 100 mL equipado con agitador magnético, se dispusieron 1.42 g (6.47 mmol) de **1a** o 1.68 g (6.47 mmol) de **1b** se disolvieron en 50 mL de EtOH al 95%, Se agregaron luego 3 gotas de ácido acético glacial como catalizador y seguidamente se adicionaron gota a gota 0.57 g (5.39 mmol) del benzaldehído (**2**). El sistema se dispuso a reflujo en agitación vigorosa, durante 12 h. La fracción se concentró y el sólido resultante se purificó por recrystalización en una mezcla 2:1 de éter de petróleo:AcOEt en el caso de **3a** y en mezcla 2:1 de EtOH: H₂O para **3b**.

3a: Agujas blancas o ligeramente amarillas, 45% Rend.

3b: Agujas blancas, 40% Rend.

6.2.1.3 Método C: En un balón de 100 mL equipado con un agitador magnético, se dispusieron 2.94 g (13.39 mmol) de la anilina **1a** o 3.49 g (13.39 mmol) de **1b**, 55 mL de 1-propanol y 3 gotas de ácido acético glacial como catalizador. Se agitó hasta disolución completa de la anilina. Seguidamente se agregaron gota a gota 1.19 g (8.13 mmol) de benzaldehído (**2**). Se dejó en reflujo durante 8 h. La fracción se concentró y el sólido se recrystalizó como se hizo en el experimento del método B.¹¹⁶

NOTA: La purificación de estas iminas resultó difícil. Tras ensayar diversos métodos de purificación sucesivos, incluidos recrystalización fraccionada y cromatografía de columna, las iminas seguían mostrando los precursores 1a-b y 2 en los controles por CCF. Incluso para las sustancias purificadas, los reactivos de partida también se aprecian, como se observa en los espectros RMN

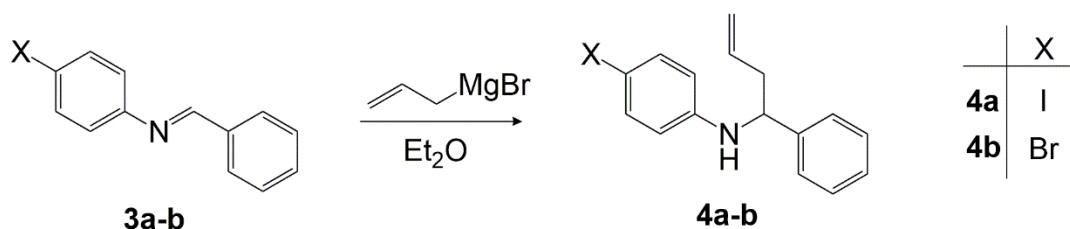
3a: Agujas blancas o ligeramente amarillas, 50% Rend.

3b: Agujas blancas, 65% Rend.

3a Lit.¹¹⁷: Agujas translúcidas, recristalizada de Et₂O:hexano. Fórmula empírica C₁₃H₁₀Nl; Peso molecular: 307.134 g/mol. P.F.: 83 – 84 °C. IR [neat, (cm⁻¹)]: 2871, 2360, 1621, 1659, 1449, 1310, 1191, 997, 829, 816, 752, 692. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃/TMS) δ (ppm): 6.93 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.43–7.50 (m, 3H), 7.66 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.85–7.90 (m, 2H), 8.38 (s, 1H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 90.27, 122.85, 128.69, 128.77, 131.52, 135.76, 138.01, 151.49, 160.58. LRMS (EI, *m/z*): 307 [M⁺].

3b Lit.¹¹⁸: Agujas café claro, recristalizada de Et₂O:hexano. Fórmula empírica C₁₃H₁₀NBr. Peso molecular: 260.133 g/mol. P.F.: 64 – 65 °C. IR [neat, (cm⁻¹)]: 2896, 1625, 1576, 1482, 1189, 1071, 1005, 881, 818, 758, 690. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃/TMS) δ (ppm): 7.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.45–7.51 (m, 5H), 7.86–7.90 (m, 2H), 8.40 (s, 1H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 119.20, 122.49, 128.71, 128.77, 131.52, 132.06, 135.80, 150.84, 160.58. LRMS (EI, *m/z*): 259 [M⁺].

6.2.2 Síntesis de las *N*-(α-ailbencil)-4-yodo(bromo)anilinas



¹¹⁷ NAKA, H.; KOSEKI, D.; KONDO, Y. Catalytic Deprotonative Functionalization of Propargyl Silyl Ethers with Imines. *Adv. Synth. Catal.* 2008, 350 (11–12), 1901–1906

¹¹⁸ Ibid

En un balón de tres bocas de 250 mL conectado a un sistema de atmósfera inerte con N₂ se dispusieron 2.94 g (120.95 mmol) de Mg metálico junto con dos cristales de yodo. Se adicionaron cuidadosamente 30 mL de Et₂O seco y se agregaron, a manera de goteo moderado, los 1.42 mL (12.61 mmol) de bromuro de alilmagnesio y se dejó el sistema en reflujo durante 1 h. La imina **3a-b** (5.72 mmol) se disolvió también en éter dietílico, en atmósfera de N₂, y se agregó luego de la misma manera (en solución y gota a gota). El reflujo continuó por 1 h más. Se procedió con el tratamiento: se verificó inicialmente pH entre 9 – 12 y la masa de reacción se vertió sobre 50 g de hielo finamente picado, lavando el balón con DCM. La fase orgánica se extrajo con este mismo disolvente y se filtró sobre SiO₂. Tras concentrar la fracción en el rotoevaporador, la homoalilamina **4a** se recristalizó de *n*-heptano y la **4b** de isopropanol.¹¹⁹

4a: Placas naranjas, 65% Rend.

4b: Placas blancas, 56% Rend.

4b Lit.¹²⁰: **Aceite amarillo**, purificado por cromatografía de columna en éter de petróleo: AcOEt 100:1. Fórmula empírica C₁₆H₁₆NBr. Peso molecular: 302.21 g/mol. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.31 (d, *J* = 4.4 Hz, 4H), 7.24- 7.21 (m, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.34 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.78-5.68 (m, 1H), 5.20-5.13 (m, 2H), 4.32 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.18 (s, 1H), 2.62-2.56 (m, 1H), 2.50-2.43 (m, 1H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 146.13, 142.81, 134.30, 131.67, 128.61, 127.09, 126.13, 118.51, 114.99, 108.93, 56.94, 43.14; MS (ESI, *m/z*) 301.7 (⁷⁹Br), 303.7 (⁸¹Br) [M+H]⁺.

¹¹⁹ NOTA: La reacción de Grignard debe llevarse a cabo lejos de fuentes de ignición y con todas las medidas de precaución, incluido el uso de máscara de gases dado el alto grado de toxicidad del bromuro de alilo y del DCM. Para el tratamiento con agua se debe proceder cuidadosamente debido a que la reacción es vigorosa y exotérmica.

¹²⁰ WANG, J.; YANG, S. A Silver Triflate-Catalyzed Cascade of in Situ-Oxidation and Allylation of Arylbenzylamines. *Tetrahedron Lett.* 2016, 57 (31), 3444–3448

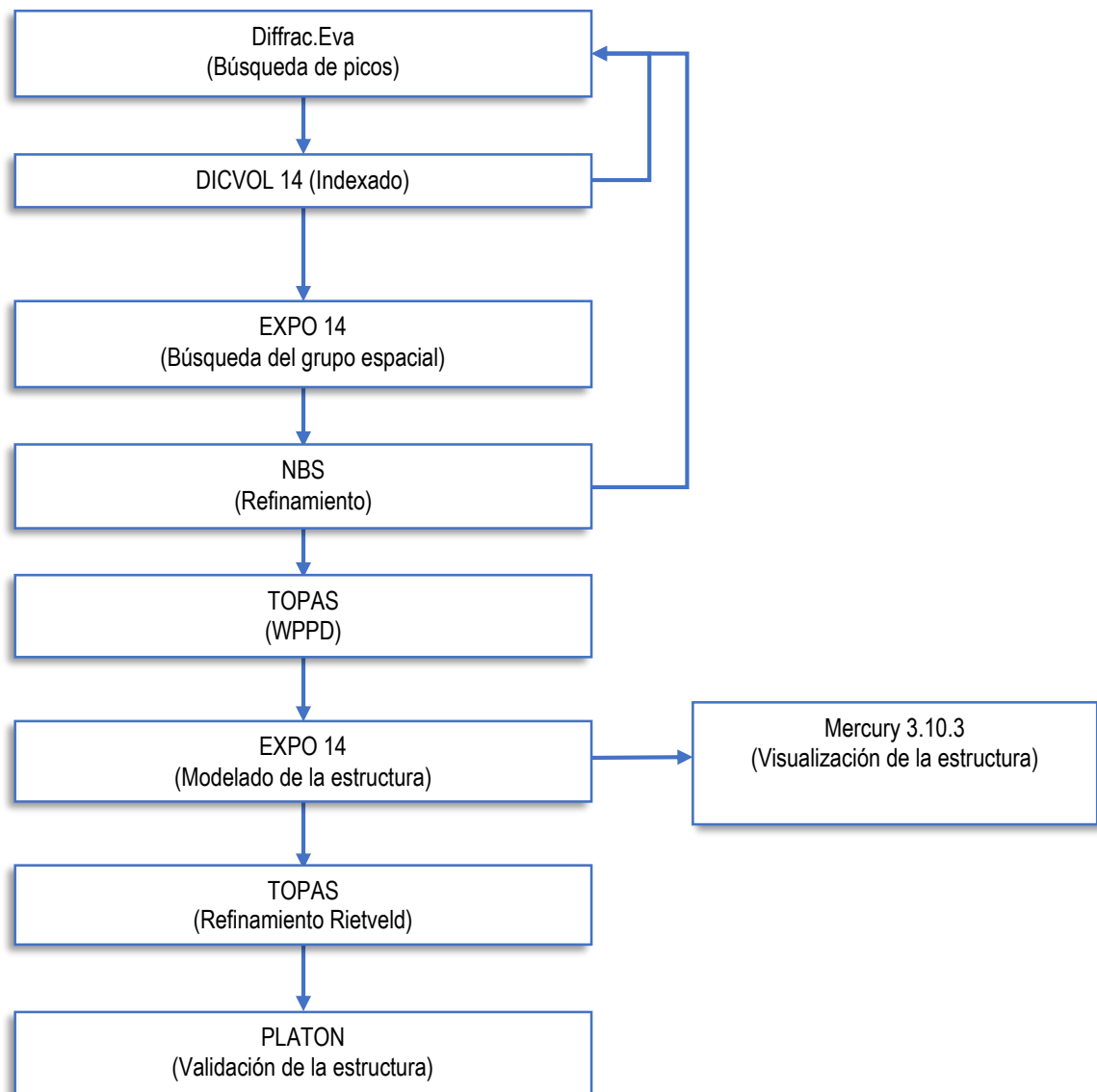
6.3 METODOLOGÍA PARA LA TOMA Y ANÁLISIS DE DATOS DE DIFRACCIÓN DE RAYOS X.

Los patrones de difracción de polvo fueron colectados en un difractómetro marca Bruker D8 Advance, empleando radiación $\text{CuK}\alpha_1$ y operando a 40 KV y 40 mA en pasos de 0.02035° (2θ) desde 2° hasta 70° a 2 segundos por paso. El difractómetro se equipó con un Soller primario y secundario de 2.5° , rendija de divergencia de 0.6 mm, filtro de níquel de 0.02 mm y detector lineal LynxEye.

El procesamiento de los datos de DRXP se ejecutó de manera análoga para las cuatro muestras preparadas, siguiendo el diagrama de flujo representado en el Esquema 5. Se inició cargando el archivo “.raw” al programa Diffrac.Eva con el propósito de ajustar la línea base, realizar el alisamiento, eliminar la radiación $\text{K}\alpha_2$ y realizar la búsqueda de picos. Se procedió con el indexado en el programa DICVOL14, haciendo una exploración del sistema cristalino en tres pasos: en el primero, se consideraron todos los sistemas cristalinos desde cúbico hasta ortorrómbico, en el segundo, únicamente el sistema monoclinico y en el tercero, se limitó la búsqueda a los sistemas cristalinos ortorrómbico y monoclinico.

En este proceso se retornó cada vez que fue necesario al perfil de difracción abierto en Diffrac.Eva para optimizar el proceso de búsqueda de picos. La selección del mejor archivo de salida se hizo con base en los valores más altos para las figuras de mérito M_{20} y F_N (Ref. 55, 56; Pág. 21)

Esquema 5. Secuencia de pasos y software especializado para el tratamiento de datos de DRXP para las muestras analizadas.



Fuente: PECHARSKY, V. K.; ZAVALIJ, P. Y. Preliminary Data Processing and Phase Analysis. En Fundamentals of Powder Diffraction and Structural Sharacterization of Materials; Springer: New York, NY, 2009; p 349

Con el sistema cristalino y los parámetros de celda identificados, se inició la búsqueda del grupo espacial empleando el software EXPO 14 mediante la metodología de métodos directos. Para esto, se cargó el archivo de salida del

sistema de registro de datos del difractómetro “.dat”, análogo al archivo “.raw”, y se suministraron los parámetros de celda obtenidos en el indexado. De aquí también, con base en el volumen calculado para la celda unidad en el indexado y el volumen calculado para la molécula por EXPO 14, se determinó el número de moléculas por celda unidad Z, relacionando los datos a través de la ecuación

$$Z = \frac{Volumen_{(celda\ unidad)}}{Volumen_{(molécula)}}$$

El siguiente paso fue refinar los parámetros cristalográficos mediante el programa NBS*AIDS*83, que fue alimentado con los valores de celda, el sistema cristalino, el grupo espacial y todos los picos seleccionados en el segundo paso. En este punto se comparó cada vez la lista de picos calculados versus los picos observados, añadiendo más (o substrayendo) picos según fuese necesario. Una vez más, la selección de la mejor solución se hizo observando la variación en los valores de los parámetros de celda a , b , c , β , V y las figuras de mérito M_{20} y F_N , considerando al mismo tiempo, que no hubiese picos rechazados.

A continuación, se realizó la descomposición del patrón de polvo *WPPD* basado en el método LeBail¹²¹ en la plataforma del programa TOPAS con los parámetros de celda ya refinados. Al programa se cargó primeramente el archivo “.raw” de cada muestra, luego el perfil de emisión “CuKa5.lam” y las condiciones experimentales “LaB₆ 2018_05_02.par”. Los parámetros cristalográficos también se registraron y se corrió el método.

¹²¹ PUTZ, SCHÖN, JANSEN, Op. Cit.

Se llevó a cabo el modelado de la estructura en EXPO 14, suministrando el archivo “.dat” junto con una estructura de la molécula en formato “.mol” y con geometría optimizada a través de ArgusLab¹²², y se iniciaron las corridas. Este programa arrojó un archivo “.cif” con el cual se ejecutó posteriormente el refinamiento Rietveld, nuevamente empleando TOPAS. Para esto, se cargó el archivo “.raw” (experimental) y “.cif”, se cargaron los parámetros de celda unidad y grupo espacial y se corrió el método. Para visualizar las estructuras se empleó el programa Mercury 3.10.3.¹²³ Finalmente, se llevó a cabo la validación de la estructura con PLATON al que se le suministraron los valores hkl refinados por el método de Rietveld en TOPAS y el archivo de salida “.cif” del modelado de la estructura.

Por otro lado, los datos de difracción de Rayos X de monocristal se registraron en un difractómetro Rigaku XTALAB – P200 con radiación MoK α de longitud de onda $\lambda=0.71073$ Å. Las líneas fueron colectadas empleando un goniómetro de tres círculos, equipado con un detector de área Rigaku Pilatus 200K. El tiempo de exposición fue de 25 segundos por línea. La recolección de los datos se llevó a cabo con el software CrystalClear-SM Expert, propiedad de Rigaku.

La resolución y refinamiento de la estructura se llevó a cabo empleando el software OLEX 2.1. Este programa recogió todos los puntos obtenidos en la toma de datos y los representó finalmente de manera gráfica, mostrando la estructura molecular tridimensional que fue manipulada empleando el conjunto de herramientas disponibles en el programa. Del programa se obtuvo un archivo en formato res que fue procesado en la plataforma del programa SHELXL.¹²⁴

¹²² RODRIGUES, R. P.; ANDRADE, S. F.; MANTOANI, S. P.; EIFLER-LIMA, V. L.; SILVA, V. B.; KAWANO, D. F. Using Free Computational Resources To Illustrate the Drug Design Process in an Undergraduate Medicinal Chemistry Course. *J. Chem. Educ.* 2015, 92 (5), 827–835

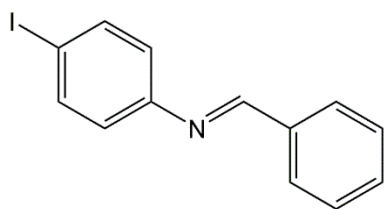
¹²³ MACRAE, C. F.; EDGINGTON, P. R.; McCABE, P.; PIDCOCK, E.; SHIELDS, G. P.; TAYLOR, R.; TOWLER, M.; Van De STREEK, J. Mercury: Visualization and Analysis of Crystal Structures. *Journal of Applied Crystallography* 2006, 39 (3), 453–457

¹²⁴ SHELDRICK, G. M. Crystal Structure Refinement with SHELXL. *Acta Crystallogr. Sect. C Struct. Chem.* 2015, 71 (1), 3–8

Terminado el refinamiento, se procedió con la validación de la estructura empleando el programa PLATON.

7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los datos colectados para las moléculas en estudio se presentan a continuación de manera condensada. En el caso de las iminas y de la homoalilamina **4b**, los datos obtenidos presentan concordancia con los reportados previamente en la literatura (Ref. 74, 75; Pág. 36,38).

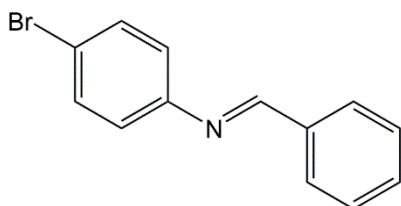


(E)-N-benciliden-4-yodoanilina 3a.

3a-A: Hojuelas beige 80% Rend. P.F.: 84 – 86 °C.

3a-B: Agujas beige 73% Rend. P.F.: 84 – 85 °C. R_f: 0,63 (éter de petróleo:AcOEt 20:1). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.41 (s, N=C-H, 1H), 7.91 – 7.89

(dd, ArH, *J* = 7.62, 2.05 Hz, 2H), 7.71 – 7.69 (d, ArH, *J* = 8.64 Hz, 2H), 7.51 – 7.46 (m, ArH, *J* = 7.62, 2.05 Hz, 3H), 6.98 – 6.96 (d, ArH, *J* = 8.64 Hz, 2H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 161.20, 152.08, 138.58(x2), 136.52, 129.41, 129.33(x2), 129.24(x2), 123.39(x2), 90.75. IR (ATR), □ (cm⁻¹): 2873 (w, Ar, C–H), 1622 (m, C=N), 1598 (m, Ar, C=C), 692 (vs, C–I), 532 (vs, C–I). GC: R_t. 15.17 min. MS (EI, 70 eV, *m/z*): 307(100%) [M]⁺.



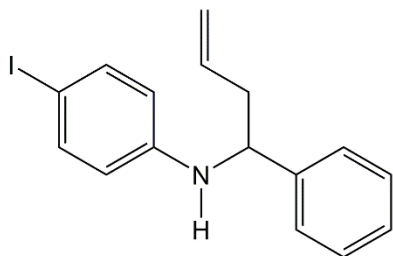
(E)-N-benciliden-4-bromoanilina 3b.

Agujas blancas 71% Rend. P.F.: 63-64 °C. R_f: 0.63

(éter de petróleo:AcOEt 20:1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.43 (s, N=C-H, 1H), 7.91 – 7.89 (dd, ArH, *J* = 7.84, 1.68 Hz, 2H), 7.52 – 7.84 (m, ArH,

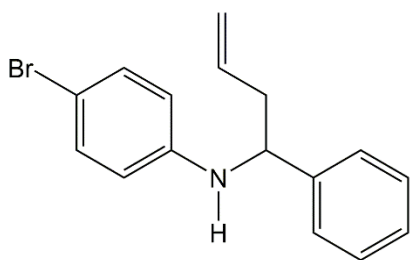
5H), 7.11 – 7.09 (d, ArH, *J* = 8.67 Hz, 2H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 160.54, 131.89, 131.45, 129.53, 128.70, 122.40 (s), 116.48. ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 160.54, 150.82, 135.72, 131.98(x2), 128.79, 128.70(x2), 128.63(x2), 122.40(x2), 119.11. IR (ATR), □ (cm⁻¹): 2873.95 (w, Ar, C–H), 1623.04

(m, C=N), 1574.38 (m, Ar, C=C), 688.43 (vs, C-Br), 531 (vs, C-Br). GC: Rt. 14.4 min. MS (EI, 70 eV, m/z): 259(100%) $[M]^{+}$, ^{79}Br , 261(97%) $[M]^{+}$, ^{81}Br .



***N*-(α -alilbencil)-4-yodoanilina 4a.**

Placas naranjas 60% Rend. P.F.: 66 – 67 °C. Rf: 0.43 (éter de petróleo: AcOEt 80:1). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.22 – 7.19 (m, ArH, 6H), 7.16 – 7.13 (m, ArH, 1H), 6.19 – 6.16 (d, ArH, $J = 8.74$ Hz, 2H), 5.68 – 5.61 (dddd, $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}$, $J = 17.05, 10.15, 7.49, 6.64$, 1H), 5.11 – 5.04 (ta, $\text{HC}=\text{CH}_2$, $J = 1.25, 3.1, 17.05, 1.36$, Hz, 2H), 4.26 – 4.22 (dd, N-CH / hombro N-H, $J = 5.08, 8.02$ Hz, 2H), 2.53 – 2.37 (m, CH_2 , $J = 14.42, 5.08, 1.36, 1.25, 6.64, 8.02, 7.49$ Hz, 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 46.85, 142.89, 137.72(x2), 134.43, 128.79(x2), 127.29, 126.32(x2), 118.67, 115.89(x2), 78.29, 57.06, 43.22. IR (ATR), \square (cm^{-1}): 3412.72 – 3387.17 (m, N-H), 919.83 (s, C=C), 502 (vs, C-I). GC: Rt. 11.32. MS (EI, 70 eV, m/z): 349(5%) $[M]^{+}$, 308(100%) [IPB].



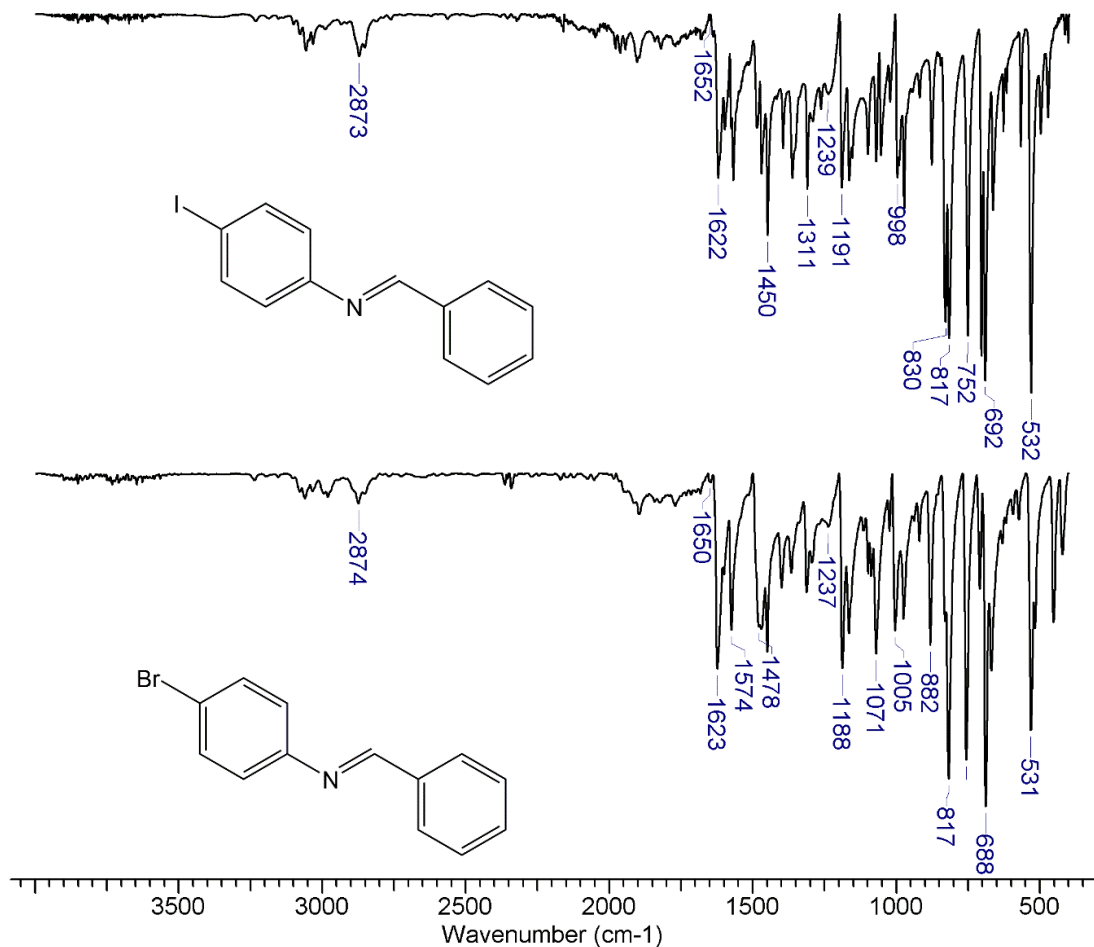
***N*-(α -alilbencil)-4-bromoanilina 4b.**

Placas blancas 56% Rend. P.F.: 45 – 46 °C. Rf: 0.43 (éter de petróleo: AcOEt 100:1). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.38 – 7.36 (da, ArH, $J = 4.64$, 2H), 7.31 – 7.20 (m, ArH, 1H), 7.18 – 7.17 (d, ArH, $J = 8.62$ Hz, 2H), 6.42 – 6.39 (d, ArH, $J = 8.62$, 2H), 5.83 – 5.74 (dddd, $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}$, 1H), 5.26 – 5.19 (ta, $\text{HC}=\text{CH}_2$, 2H), 4.40 – 4.37 (dd, N-CH / hombro N-H, 2H), 2.69 – 2.50 (m, CH_2 , 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 146.25, 142.94, 134.46(x2), 131.86, 128.79(x2), 127.29, 126.35(x2), 118.66, 115.26(x2), 109.23, 57.25, 43.25. IR (ATR), \square (cm^{-1}): 3414.17 – 3387.41 (m, N-H), 919.89 (s, C=C), 504 (vs, C-Br). GC: Rt. 17.12. MS (EI, 70 eV, m/z): 301(4%) $[M]^{+}$, 260(100%) [IPB], 303(4%) $[M]^{+}$, 262(96%) [IPB].

7.1 CARACTERIZACIÓN POR ESPECTROSCOPIA INFRARROJA (IR) DE LAS (E)-N-BENCILIDEN-4-YODO(BROMO)ANILINAS (3a-b) Y DE LAS N-(α -ALILBENCIL)-4-YODO(BROMO)ANILINAS (4a-b)

7.1.1 (E)-N-benciliden-4-yodo(bromo)anilinas

Figura 3. Espectro FT-IR de la imina (E)-N-benciliden-4-yodoanilina 3a (superior) y de la (E)-N-benciliden-4-bromoanilina 3b (inferior).



Las bandas de absorción registradas coinciden con las reportadas previamente en la literatura y se describen brevemente a continuación.¹²⁵

En la Figura 3 se observa el espectro de absorción en el infrarrojo de la imina **3a**. A esta molécula es posible atribuir cuatro bandas o grupos de bandas importantes. La primera de ellas es la banda de intensidad media ubicada en 1622 cm^{-1} (m), que corresponde al estiramiento del doble enlace C=N del grupo imina. En 1191 cm^{-1} (m) se observa la señal del estiramiento del enlace N-C_{sp²} (carbono del anillo A), y la banda muy intensa en 692 cm^{-1} (vs) que se genera por la flexión del enlace C_{sp²}-I.

Finalmente, está el grupo de bandas de absorción generadas por el estiramiento del enlace C_{sp²}-H en la región cercana a 3000 cm^{-1} ; estas se complementan con las bandas de baja intensidad alrededor de 2000 cm^{-1} , las bandas que se encuentran ubicadas entre $1600 - 1400\text{ cm}^{-1}$ correspondientes a la tensión de estiramiento de los enlaces que forman el anillo (C_{sp²}-C_{sp²}), entre las cuales se encuentra la señal en 1652 cm^{-1} (vw) y las bandas delgadas que se aprecian entre $1000 - 650\text{ cm}^{-1}$, que pertenecen a la flexión de los enlaces C=C-H. Este último grupo de bandas son características de los anillos aromáticos.

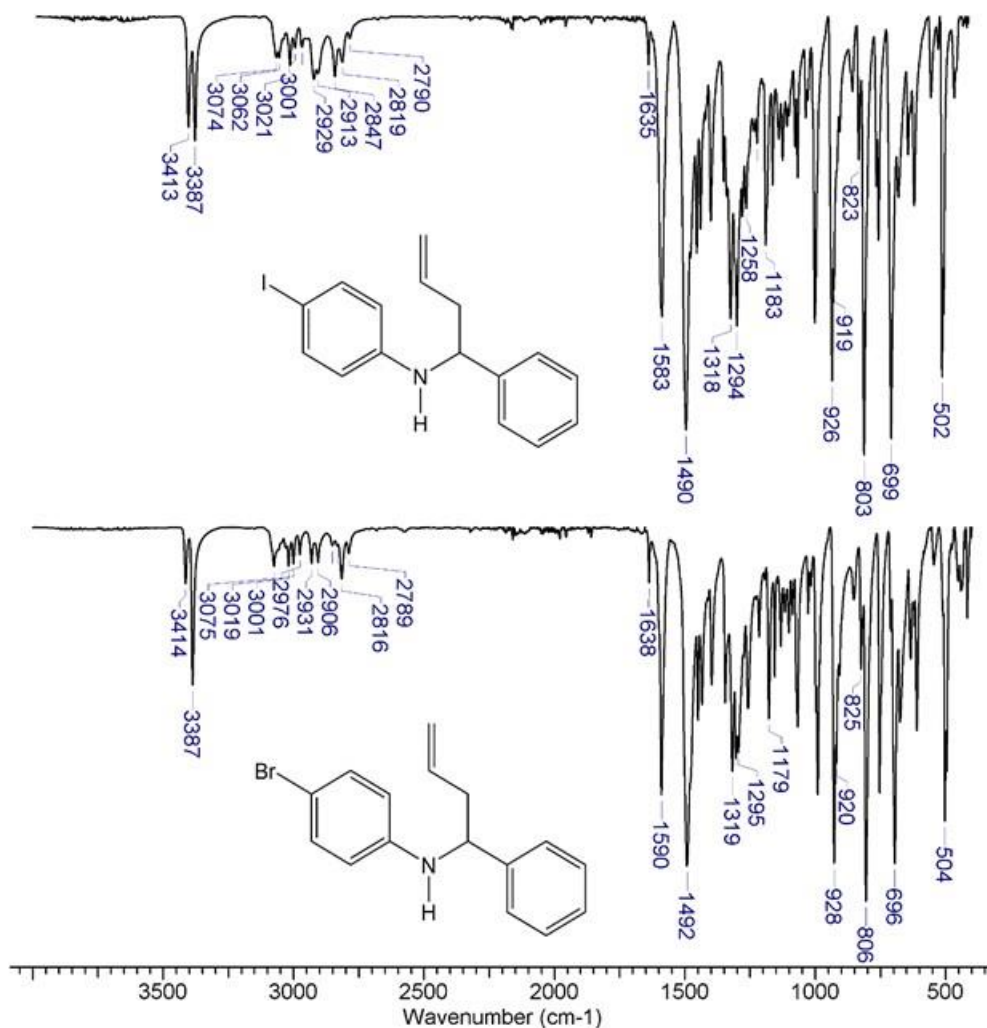
De manera análoga a la imina **3a**, fueron analizadas las bandas de absorción en el infrarrojo de la imina **3b**, de forma que fue posible evidenciar bandas equivalentes para este compuesto. En el espectro de esta molécula (Figura 5) se observa la banda característica del estiramiento del doble enlace C=N del grupo imina en 1623 cm^{-1} . A menor número de onda se encuentra la banda en 1188 cm^{-1} correspondiente al estiramiento del enlace N-C_{sp²} (carbono del anillo A), seguida de la señal intensa en 688 cm^{-1} (vs) que es generada por la flexión del enlace C_{sp²}-Br. Como se mencionó antes, las señales alrededor de 3000 cm^{-1} que se complementan con las

¹²⁵ NAKA, KOSEKI, KONDO, Óp. Cit.

bandas entre 1600 – 1400 cm^{-1} y las que se ubican entre 1000 – 600 cm^{-1} correspondientes a la tensión dentro del anillo ($\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-C}_{\text{sp}^2}$) y a la flexión de los enlaces $\text{C}=\text{C}-\text{H}$, respectivamente, son características de los anillos aromáticos.

7.1.2 *N*-(α -alilbencil)-4-yodo(bromo)anilinas

Figura 4. Espectro FT-IR de la *N*-(α -alilbencil)-4-yodoanilina 4a (superior) y de la *N*-(α -alilbencil)-4-bromoanilina 4b (inferior).



La Figura 4 (superior) muestra el espectro de absorción en el infrarrojo de la homoalilamina **4a**. Las bandas o grupos de bandas caracterizadas para este compuesto comprenden inicialmente las pertenecientes al grupo funcional amina. La primera de ellas es la pareja de señales en 3413 cm^{-1} y 3387 cm^{-1} (w) que corresponden a la vibración de tensión simétrica y asimétrica del enlace N–H; además se observa que la banda del grupo imina no existe. Al ser una amina secundaria, existe una señal generada por la flexión del enlace N–H, pero de muy baja intensidad en 1635 cm^{-1} (vw). En 803 cm^{-1} (s) se puede observar una banda de alta intensidad que corresponde al movimiento del mismo enlace. Para este grupo funcional y por ser una amina aromática también se observa una señal en 1294 cm^{-1} (m) de intensidad media, del estiramiento del enlace C–N.

El siguiente grupo importante de bandas pertenece al doble enlace del fragmento alílico en la posición α a la amina. De este grupo funcional se derivan las señales en 3000 cm^{-1} (w) y justo a la derecha de esta región entre $2938 - 2790\text{ cm}^{-1}$ (w); únicamente los alquenos y los compuestos aromáticos exhiben señales levemente por encima de los 3000 cm^{-1} . En el espectro es posible notar que las señales recién descritas son ligeramente más intensas que las mismas señales en los espectros de las iminas **3a-b** debido a que en esta región se encuentran también las señales de los anillos aromáticos A y B. Finalmente, a menor número de onda se encuentra la banda de absorción debida al estiramiento del enlace $C_{sp^2}-I$ en 699 cm^{-1} .

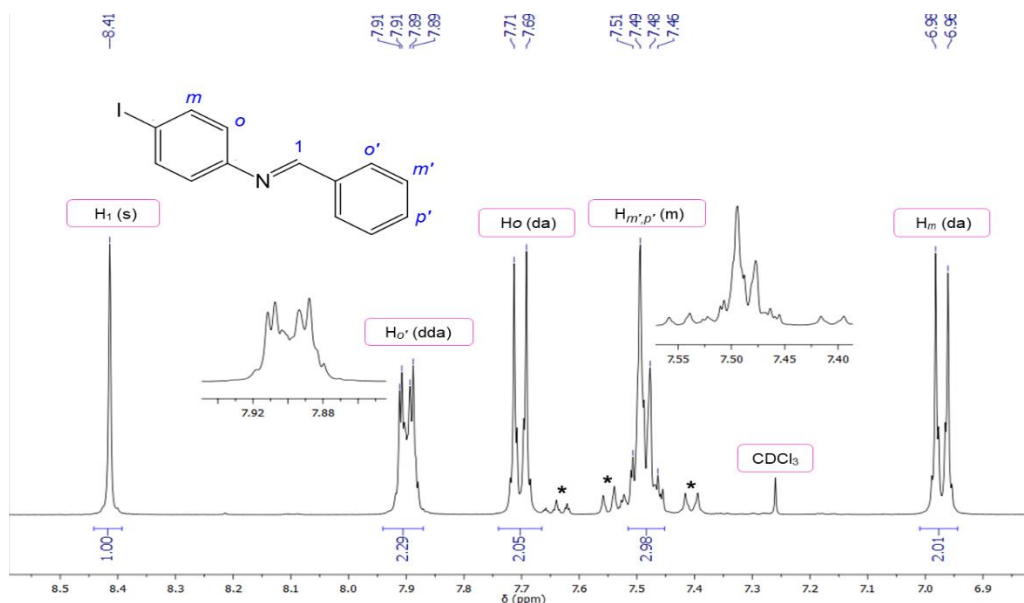
Para la homoalilamina **4b** [Figura 4 (inferior)] se presenta un análisis equivalente al de la amina **4a**. Así, de las señales del grupo funcional amina se destacan las bandas en 3414 cm^{-1} y 3387 cm^{-1} (estiramiento del enlace N–H), acompañadas de las bandas en 1638 cm^{-1} (flexión del enlace N–H), 1295 cm^{-1} (estiramiento del enlace N–H) y 806 cm^{-1} (movimiento del enlace N–H).

El grupo de bandas del doble enlace del alqueno y de los anillos aromáticos, también se encuentran en las posiciones entre 3075 – 2789 cm^{-1} , acompañadas por las respectivas señales en 1492 cm^{-1} y 1295 cm^{-1} . Finalmente, la vibración de flexión del enlace $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-Br}$ en 696 cm^{-1} .¹²⁶

7.2 CARACTERIZACIÓN POR RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN) DE LAS (E)-N-BENCILIDEN-4-YODO(BROMO)ANILINAS (3a-b) Y DE LAS N-(α -ALILBENCIL)-4-YODO(BROMO)ANILINAS (4a-b)

7.2.1 (E)-N-benciliden-4-yodoanilina (3a)

Figura 5. Espectro RMN ^1H de la (E)-N-benciliden-4-yodoanilina 3a.



Los picos marcados con el símbolo * en los espectros RMN, representan impurezas.

¹²⁶ MORRISON, BOYD, Op. Cit.

Las señales registradas en el espectro ^1H -RMN coinciden con las reportadas previamente en la literatura (Ref. 74, Pág. 36) y se describen brevemente a continuación. En el espectro (Figura 5) se evidencian cinco señales derivadas de los diez protones que contiene la molécula. Iniciando, a campo bajo se encuentran el singlete bien definido correspondiente al único protón del grupo imina (H_1), a un desplazamiento de 8.41 ppm.

El siguiente grupo de señales pertenece a los protones H_o' . Se esperaría observar un doblete de dobletes, debido al acoplamiento con los protones H_m' y H_p' del mismo anillo. La señal de los dos protones H_o' se ubica entre 7.91 – 7.89 ppm como un doblete de dobletes, con constantes de acoplamiento de $^4J_{\text{H}_o':\text{H}_p'}=2.05$ Hz y $^3J_{\text{H}_o':\text{H}_m'}=7.62$ Hz.

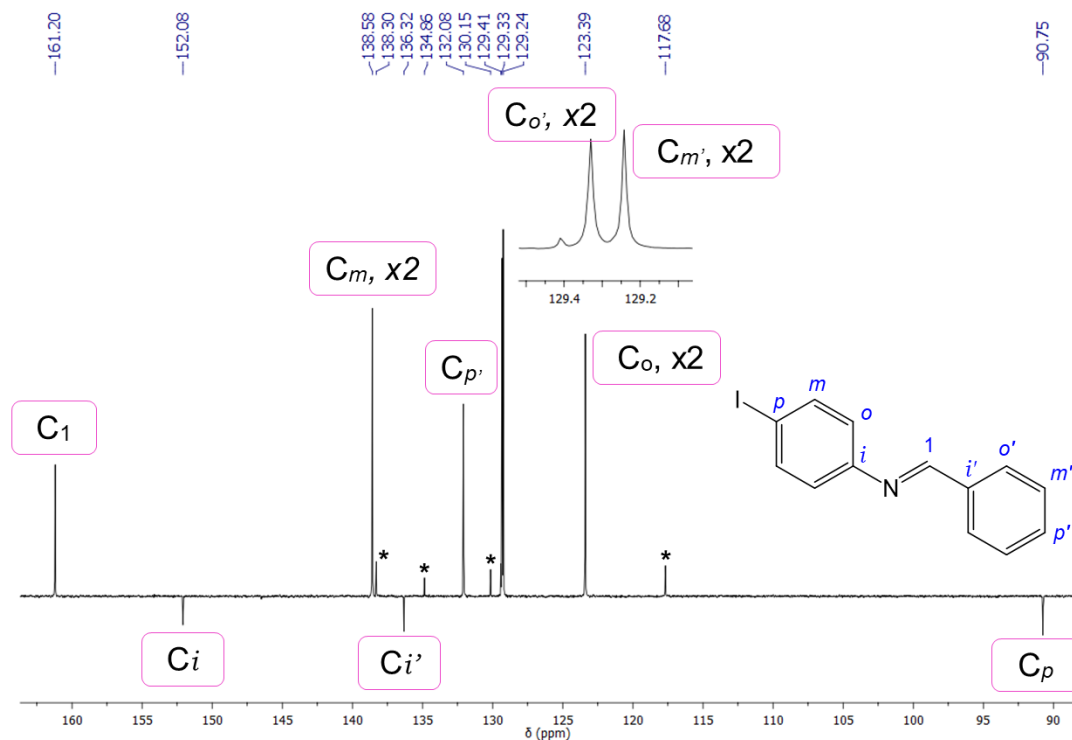
En el rango de 7.71 – 7.69 Hz se observa el doblete que corresponde a los dos protones H_m ($^3J_{\text{H}_m:\text{H}_o}=8.64$ Hz). Seguido a ese se encuentra un multiplete generado por los protones H_m y H_p' ubicado entre 7.51 – 7.46 ppm que integra 3 núcleos. Aunque este multiplete no está bien definido, se deduce que estos núcleos están interactuando con los protones H_o' con las constantes de acoplamiento $^4J_{\text{H}_o':\text{H}_p'}=2.05$ Hz y $^3J_{\text{H}_o':\text{H}_m}=7.62$ Hz.

Finalmente, a campo alto, entre 6.98 – 6.96 ppm se observa el doblete que integra para los 2 núcleos H_m , con constante de acoplamiento $^3J=8.64$ Hz.

Las demás señales de baja intensidad 10.03 ppm provienen de la *p*-yodoanilina y el benzaldehído, precursores de síntesis (Anexo A), (ver nota a pie de la página 37).

Con el experimento de RMN bidimensional COSY se corroboran las interacciones $^1\text{H} - ^1\text{H}$. En este se evidencian las interacciones entre los protones H_m (7.71 – 7.69 Hz) y los protones H_o (6.98 – 6.96 ppm), así como los acoplamientos entre los protones H_B (7.91 – 7.89 ppm) y los núcleos $\text{H}_{m',p'}$ (7.51 – 7.46 ppm) (ver Anexo B).

Figura 6. Espectro RMN ^{13}C – APT de la (*E*)-*N*-benciliden-4-yodoanilina **3a**.



La asignación de las señales de los carbonos se realizó con base en el espectro ^{13}C –APT que se muestra en la Figura 6, así como en el espectro del experimento bidimensional HMBC (Anexo C)

La imina **3a** posee tres carbonos cuaternarios: el carbono C_p unido al átomo de yodo, el carbono C_i al anillo A y el carbono C_i' del anillo B. En la Figura 6 se observan las tres señales correspondientes a estos tres átomos (fase negativa). Así, el pico en 90.70 ppm pertenece al carbono C_p . El siguiente carbono cuaternario es el que se encuentra en la posición i' al anillo B y su señal está en 136.30 ppm y por último, la señal en 152.08 ppm pertenece al carbono i del anillo A.

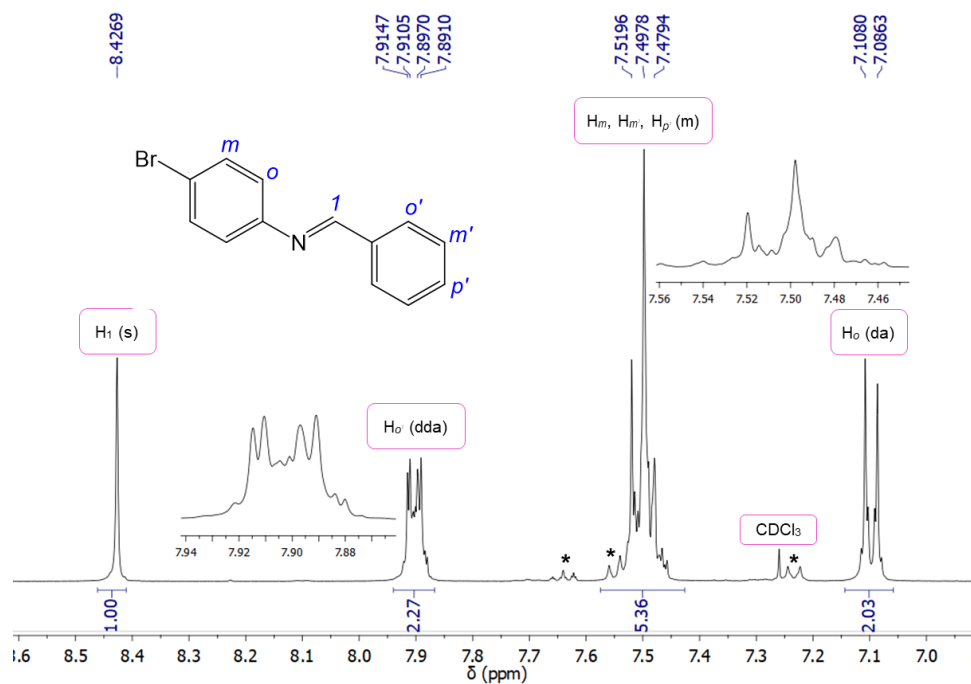
En 161.20 ppm se encuentra la señal proveniente del carbono C₁ del grupo imina.
En seguida se observa una señal en 138.58 ppm, asignada a los carbonos C_m aromáticos del anillo A, por ser estos equivalentes.

Las señales en 129.40 ppm, 129.30 ppm y 129.20 ppm corresponden a los carbonos C_{p'}, C_{o'} y C_{m'}, respectivamente.

Finalmente, se encuentra en 123.40 ppm la señal generada por los carbonos C_o (anillo A) equivalentes.

7.2.2 (*E*)-*N*-benciliden-4-bromoanilina (3b)

Figura 7. Espectro RMN ¹H de la (*E*)-*N*-benciliden-4-bromoanilina 3b.



La asignación completa para las señales de RMN ^1H de la imina **3b** se logró con base en los espectros ^1H (Figura 7) y COSY (Anexo E) considerando lo que se encontró para su análogo estructural **3a** y los datos previamente reportados en la literatura (Ref. 74, Pág. 36) y se describen brevemente a continuación.

La primera señal a campo bajo, un singlete ubicado en 8.43 ppm es la señal del protón imínico H_1 , el cual no presenta acoplamiento con ningún otro núcleo. A su derecha se observa un dd que es generado por los protones $\text{H}_{o'}$ que están acoplado con H_m y $\text{H}_{p'}$, con constantes de acoplamiento de $^4J_{\text{H}_{o'}-\text{H}_p}=1.68$ Hz y $^3J_{\text{H}_{o'}-\text{H}_m}=7.84$ Hz.

Entre 7.52 – 7.48 ppm se encuentra un multiplete integrando 5 núcleos, que contiene las señales de los protones $\text{H}_{m'}$, $\text{H}_{p'}$, y H_m mezcladas, haciendo difícil determinar las constantes de acoplamiento entre los mencionados átomos.

Por último, entre 7.11 – 7.09 ppm se observa un doblete que integra para 2 núcleos, correspondiente a los protones H_o con una constante de acoplamiento de $^3J_{\text{H}_m-\text{H}_o}=8.67$ Hz.

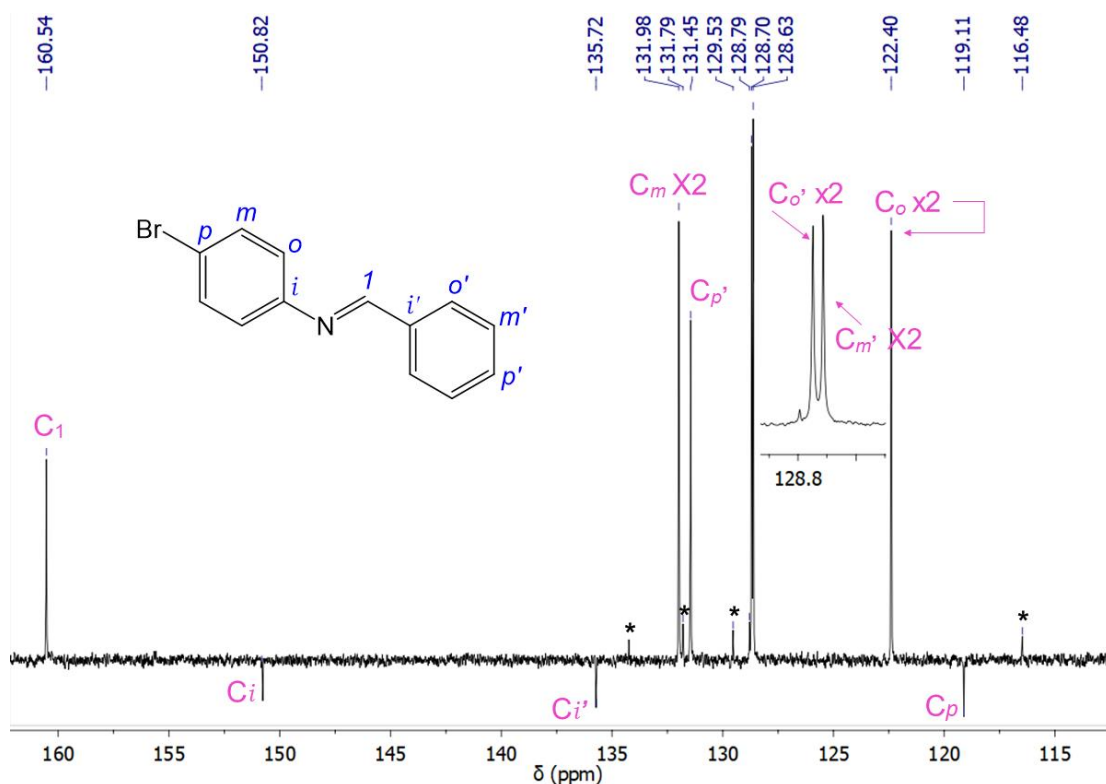
Comparando los espectros ^1H de las iminas **3a-b** se observa un corrimiento notable de las señales H_m y H_o . Esto se debe a que el halógeno afecta principalmente a los protones que se encuentran en la posición *orto con respecto a él* (H_m , Figura 5) y a pesar de que los efectos electrónicos del yodo son poco importantes, el tamaño del átomo hace que los núcleos ^1H en *orto* se acerquen a los pares de electrones no compartidos del halógeno, causando un efecto de desprotección de tipo paramagnético. En el caso de la imina **3b**, tal efecto es menos marcado dado el tamaño del bromo.¹²⁷

¹²⁷ NATHAN, P. J. Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno-1 y de Carbono-13; Departamento de Asuntos Científicos, Secretaría General de la OEA: Washington, D.C., 1973

Los acoplamientos entre las distintas señales se pueden visualizar también en el espectro COSY del Anexo E.

La asignación de los carbonos de la homoalilamina **3b** se hizo con base en los resultados obtenidos de los experimentos ^{13}C -APT (Figura 8), HMBC (Anexo F) y de aquellos valores previamente reportados en la literatura (Ref. 74, pág. 36). Así, de campo bajo a campo alto, se tienen las señales de C_1 , C_i , C_i' , C_m , $\text{C}_{p'}$, $\text{C}_{o'}$, $\text{C}_{m'}$, C_o y C_p (carbono unido al átomo de bromo), a los corrimientos químicos 160.54, 150.82, 135.72, 131.45 (x2), 131.45, 128.70 (x2), 128.63 (x2), 122.40 (x2) y 119.11 ppm, respectivamente.

Figura 8. Espectro de ^{13}C - APT de la (*E*)-*N*-bencliden-4-bromoanilina **3b**.

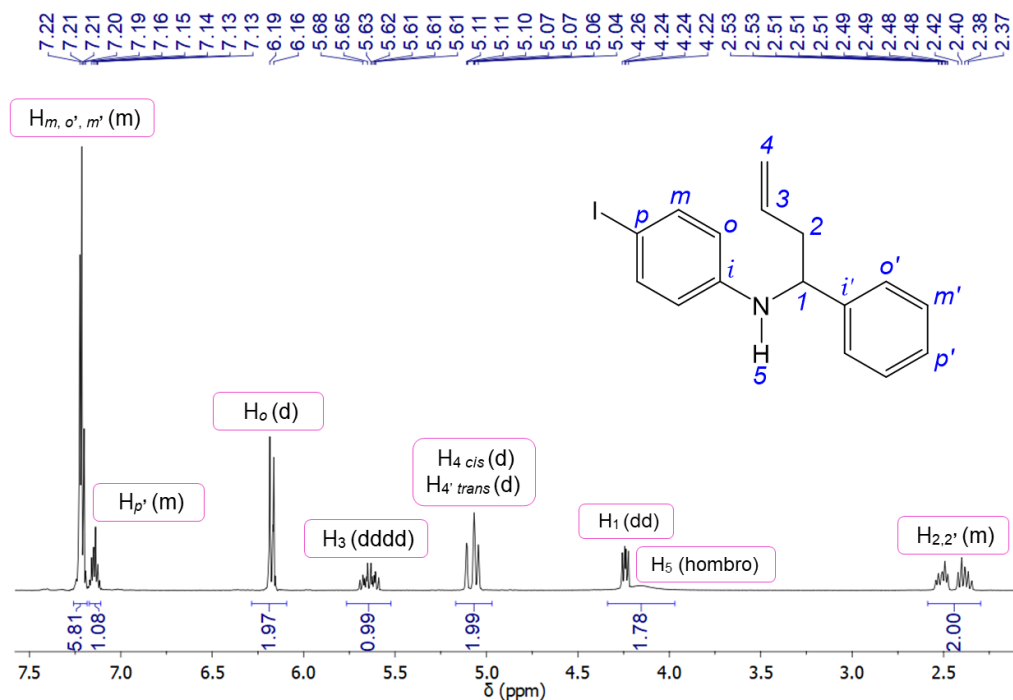


Al igual que en el caso de ^1H -RMN, los efectos *ipso* del halógeno sustituyente, causan el corrimiento de la señal C_m de 138.58 ppm en el espectro ^{13}C -APT de la imina **3a** a 131.98 ppm en el análogo de la imina **3b**, y de la señal C_p , que para la imina **3a** se encuentra en 90.74 ppm a 119.11 ppm para la imina **3b**. Esto se debe a las mismas causas que influyen en el desplazamiento químico de las señales de los núcleos ^1H , en tanto que las demás posiciones del anillo aromático siguen tendencias semejantes.¹²⁸

7.2.3 *N*-(α -alilbencil)-4-yodo(bromo)anilinas

7.2.3.1 *N*-(α -alilbencil)-4-yodoanilina (**4a**)

Figura 9. Espectro RMN ^1H de la *N*-(α -alilbencil)-4-yodoanilina **4a**.



¹²⁸ NATHAN, Óp. Cit.

La estructura de la homoalilamina **4a** posee 15 protones clasificados en 10 grupos de núcleos químicamente equivalentes. Estos son: los dos protones H_m del anillo A, los dos protones H_o del mismo anillo, el protón H_5 de la amina secundaria, el protón H_1 en la posición α del grupo amina, los dos protones H_2 en el fragmento alílico, el protón H_3 , los dos protones H_4 del doble enlace, los dos protones $H_{o'}$, los $H_{m'}$ y el protón $H_{p'}$ del anillo B.

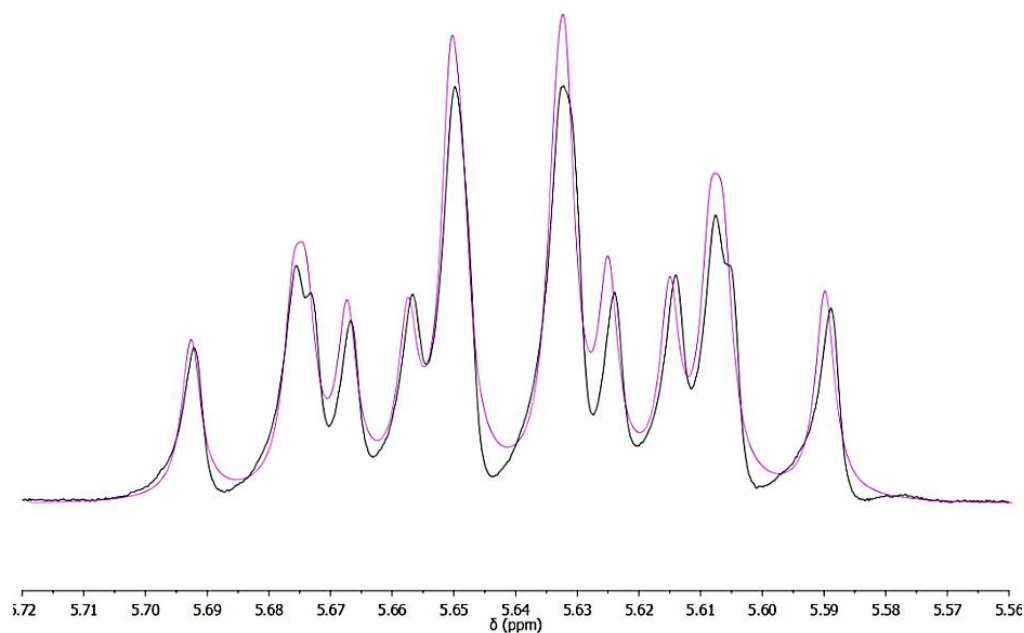
De los acoplamientos de estos protones es posible observar en la Figura 9 siete grupos de señales. La primera de estas es un multiplete que corresponde a los protones H_m , $H_{o'}$ y $H_{m'}$, se ubica entre 7.24 – 7.19 ppm e integra para los 6 protones que, aunque no son equivalentes, tienen su frecuencia de resonancia a este corrimiento químico. Justo a la derecha de esta señal hay un multiplete entre 7.17 – 7.12 ppm que pertenece al protón $H_{p'}$; la integral de esta señal es de 1 núcleo.

Entre 6.19 – 6.16 ppm se observa un doblete que integra para los dos protones H_m (anillo A) con una constante de acoplamiento $J=8.74$ Hz. Dado que la señal de los protones H_m con el que este acopla, se encuentran mezclada con otros protones, deducir la respectiva constante de acoplamiento resultó difícil.

A un corrimiento químico menor se observa la señal entre 5.69 – 5.59 ppm y, aunque en la literatura se ha reportado como un multiplete, fue posible determinar que esta es un dddd que integra para 1 núcleo. Esta señal pertenece al protón H_3 en el fragmento alílico. El cálculo de las constantes de acoplamiento y la multiplicidad de la señal se realizó mediante simulación comparativa empleando el software MestReNova V. 6.0.2 – 5475 (versión de prueba), teniendo en cuenta un sistema de espines del tipo $AA'MXX'$, dado que el protón H_3 acopla con los núcleos vecinos del fragmento alílico. Así, H_3 (M) acopla a tres enlaces con los protones H_2 (A) y H_2' (A') con constantes de acoplamiento ${}^3J_{3-2}=6.64$ Hz y ${}^3J_{3-2'}=7.49$ Hz y a tres enlaces también, está acoplando con los protones H_4 (X) y H_4' (X') del doble enlace con ${}^3J_{3-4}$

$^4J_{cis}=10.15$ Hz y $^3J_{3-4' trans}=17.05$ Hz. El multiplete calculado corresponde con la señal obtenida experimentalmente, según se muestra en la Figura 10.

Figura 10. Señal obtenida para el multiplete generado por el protón H₃ (negro) en comparación con la señal calculada a través del software MestReNova V. 6.0.2 – 5475 versión de prueba (fucsia).



Este análisis se completó basándose en el reportado por Acelas y colaboradores en 2013, obteniéndose resultados equivalentes.¹²⁹

Continuando con las asignaciones, entre 5.11 – 5.04 ppm se encuentran dos dobletes que integran 2 núcleos. Esta señal es generada por los protones H₄ y H_{4'} del doble enlace en el fragmento alílico. Las constantes de acoplamiento calculadas

¹²⁹ ACELAS, M.; GIL, E.; DOERR, M.; DAZA, M. C.; URBINA GONZÁLEZ, J. M. Synthesis of New N-Phenyl-N-(1-Phenylhex- 5-En-1-Yl)Acetamides and Their ¹H-NMR Conformational Study. Rev. Colomb. Quim. 2013, 42 (1), 5–12

para H_4 son ${}^4J_{4-2}=1.25$ Hz, ${}^4J_{4-2'}=1.25$ Hz, ${}^2J_{4-4'}=3.1$ Hz y ${}^3J_{4-3}=10.15$ Hz. De manera análoga, las constantes de acoplamiento para $H_{4'}$ son ${}^4J_{4'-2}=1.36$ Hz, ${}^4J_{4'-2'}=1.36$ Hz, ${}^3J_{4'-3}=17.05$ Hz y ${}^2J_{4'-4}=3.1$ Hz. Así, H_4 corresponde al H_{cis} y $H_{4'}$ a H_{trans} .

A continuación, aparece un doblete de dobletes, integrando un núcleo: el protón H_1 . Este acopla con los protones H_2 y $H_{2'}$ que son químicamente equivalentes y como se discutirá líneas más abajo, son diastereotópicos. Esta señal está localizada entre 4.26 – 4.22 ppm. Las constantes de acoplamiento son ${}^3J_{1-2}=5.08$ Hz y ${}^3J_{1-2'}=8.02$ Hz. Justo al lado de esta, se observa una señal ancha u hombro en 4.16 ppm generada por el protón de la amina H_5 .

La última señal caracterizada para esta molécula es el multiplete correspondiente a las dos señales independiente de los protones diastereotópicos H_2 y $H_{2'}$ entre 2.54 – 2.35 ppm que integra 2 núcleos. Acelas y su grupo de colaboradores encontraron el mismo resultado para las *N*-fenil-*N*-(1-fenilhex-5-n-1-il)acetamidas estudiadas. Las constantes de acoplamiento para estos protones son, para H_2 , ${}^2J_{2-2'}=2J_{2'-2}=14.42$ Hz (J_{gem}), ${}^3J_{2-1}=5.08$ Hz, ${}^4J_{2-4'}=1.36$ Hz, ${}^4J_{2-4}=4J_{2'-4}=1.25$, ${}^3J_{2-3}=6.64$ Hz y para $H_{2'}$, ${}^3J_{2'-1}=8.02$ Hz, ${}^4J_{2'-4'}=1.36$ Hz y ${}^3J_{2'-3}=7.49$ Hz.

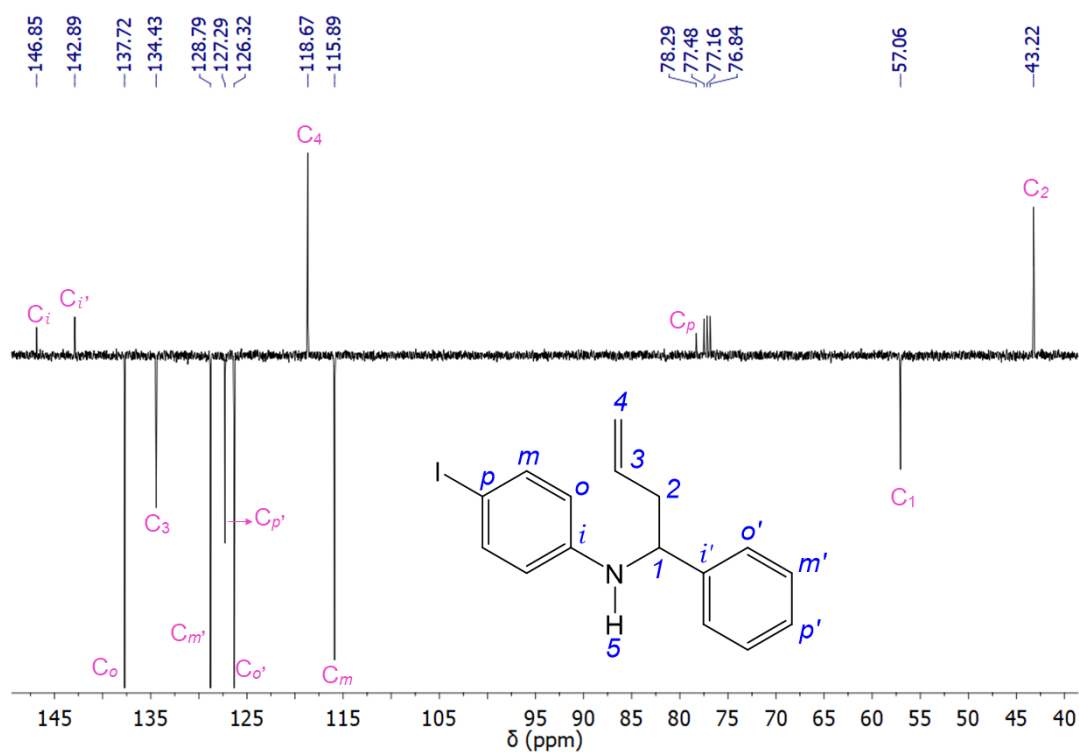
Para verificar la asignación de las señales del espectro 1H se realizó un ensayo COSY (Anexo G), donde se evidencian las interacciones entre los protones H_o y H_m , H_3 y $H_{4,4'}$, H_3 y $H_{2,2'}$, y los acoplamientos entre H_1 y $H_{2,2'}$.

El espectro RMN ${}^{13}C$ -APT se presenta en la Figura 11, y la asignación se completó con la ayuda del experimento HMBC presentado en el Anexo H.

De esta forma, se tiene que la primera señal a 146.85 ppm corresponde al C_i y a continuación se encuentra una señal a 142.89 ppm del carbono cuaternario C_i' . Seguidamente, se observa la señal del carbono C_o a 137.72 ppm y a su lado, a

134.43 ppm, la señal del carbono C₃. El siguiente grupo de señales a 128.79, 127.29 y 126.32 ppm pertenece a los carbonos C_{m'}, C_{p'} y C_{o'}.

Figura 11. Espectro RMN ¹³C-APT de la N-(α-ailibencil)-4-yodoanilina 4a.

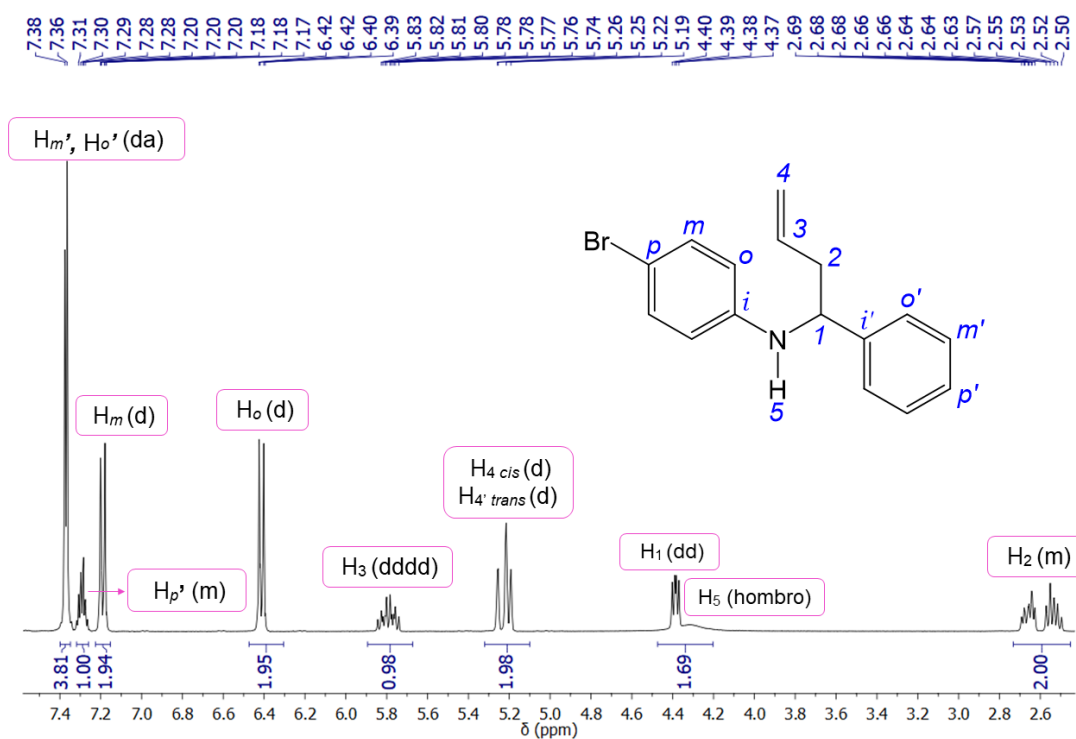


La señal del carbono C₄ se ubica en 118.67 ppm, seguida del pico a 115.89 del carbono C_m. A 78.29 ppm se encuentra la señal del carbono cuaternario unido al átomo de yodo (C_p), el pico en 57.05 ppm se genera por el carbono C₁ y finalmente, a 43.22 ppm se ubica la señal del C₂.

De esta manera, fue posible correlacionar los datos obtenidos con la estructura de la homoalilamina **4a**.

7.2.3.2 *N*-(α -alilbencil)-4-bromoanilina (4b): La homoalilamina **4b** se analizó de manera análoga a la homoalilamina **4a**.

Figura 12. Espectro RMN ^1H de la *N*-(α -alilbencil)-4-bromoanilina **4b.**



Inicialmente, es posible observar a campo bajo un grupo de tres señales que corresponden a los protones H_m , $\text{H}_{o'}$, $\text{H}_{m'}$ y al protón $\text{H}_{p'}$. La señal entre 7.38 – 7.36 ppm (multiplete) y que integra para 4 núcleos, pertenece a $\text{H}_{o'}$ y $\text{H}_{m'}$. A continuación, entre 7.31 – 7.20 ppm aparece un multiplete que integra al núcleo $\text{H}_{p'}$ y a su derecha otro doblete aparente entre 7.18 – 7.17 ppm que corresponde a los protones H_o . Determinar todas las constantes de acoplamiento resulta difícil dado que las señales no están bien definidas. Sin embargo, de las señales principales se observan: $^{2,3}J_{p'-m',o'} = 4,64 \text{ Hz}$ y $^3J_{o-m} = 8,62 \text{ Hz}$ y entre 6.42 – 6.40 ppm hay un doblete que integra

para los dos protones H_o del anillo A, en donde se encuentra también esta última constante de acoplamiento (${}^3J_{m-o}=8.62$ Hz).

Para esta molécula, al igual que para **4a**, se caracterizaron los protones H_1 , $H_{2,2'}$, H_3 y $H_{4,4'}$ considerando un sistema AA'MXX'. Con base en la descripción detallada dada para **4a**, entre 5.83 – 5.74 se observa un dddd del protón H_3 , entre 5.26 – 5.19 ppm la señal de los protones H_4 y $H_{4'}$, a la derecha de esta se encuentran un doblete de dobletes del protón H_1 con un hombro perteneciente al protón H_5 , entre 4.40 – 4.37 ppm y finalmente, a campo más alto existe un multiplete perteneciente a los protones H_2 y $H_{2'}$. Las constantes de acoplamiento determinadas para estos núcleos se listan a continuación: ${}^3J_{4'-3trans}=17.05$ Hz, ${}^3J_{4-3cis}=9.33$ Hz, ${}^3J_{2'-3}=7.14$ Hz, ${}^3J_{2-3}=6.40$ Hz, ${}^2J_{=4-4'}=3.0$ Hz, ${}^3J_{1-2}=8.05$ Hz, ${}^3J_{1-2'}=5.06$ Hz, ${}^4J_{2'-4}={}^4J_{2'-4}=1.26$ Hz, ${}^4J_{2'-4}={}^4J_{2-4}=1.36$ Hz, ${}^3J_{2'-3}=7.50$ Hz, ${}^3J_{2'-1}=5.06$ Hz.

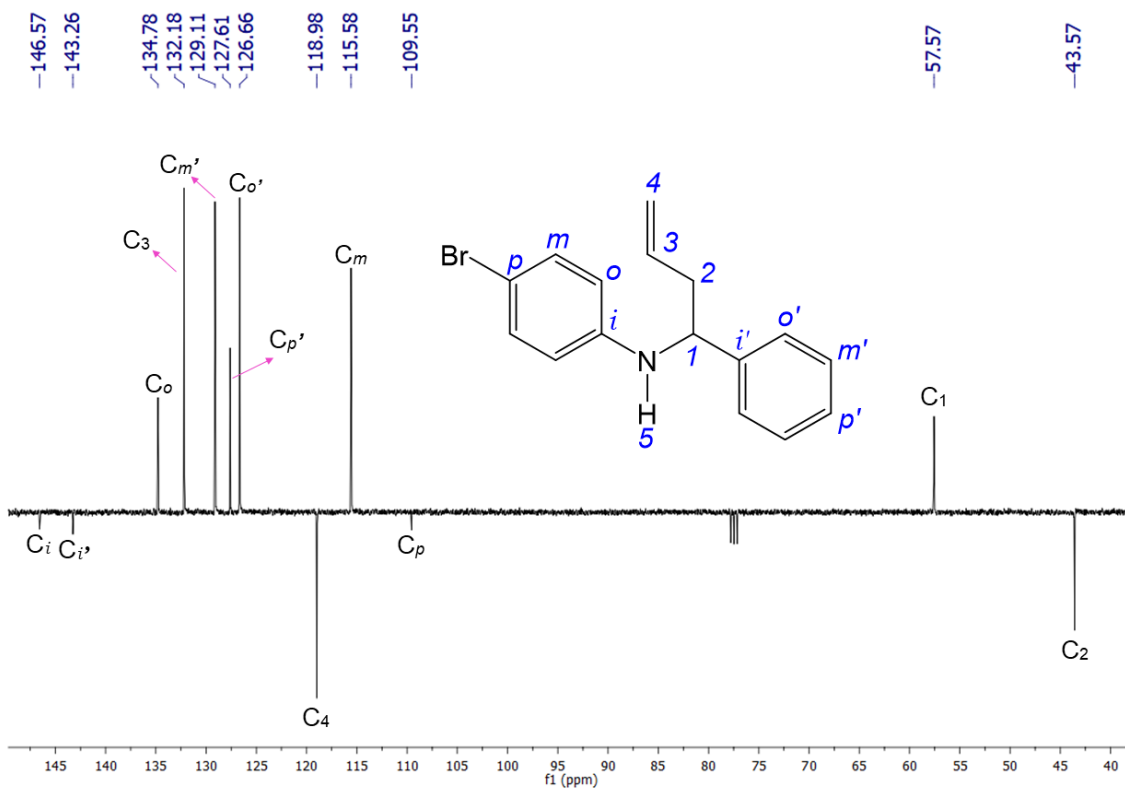
La asignación de los protones se confirmó con ayuda de un espectro COSY (Anexo I), donde se observa la interacción entre los protones H_o y H_m , así como los acoplamientos entre H_3 y $H_{4,4'}$, H_3 y $H_{2,2'}$ y H_1 y $H_{2,2'}$.

Se realizó así mismo, un experimento ${}^{13}C$ -APT (Figura 13) y un experimento HMBC (Anexo J), que permitieron una completa asignación de las señales de los carbonos de la homoalilamina **4b**, según se lista a continuación.

La primera señal a campo alto en 43.57 ppm corresponde al carbono C_2 . La señal en 57.57 ppm proviene del carbono C_1 , la de 109.55 ppm al carbono C_p unido al átomo de bromo y el pico en 115.58 se relaciona con el carbono C_m . El carbono C_4 del fragmento alílico genera la señal en 118.98 ppm. Los carbonos $C_{o'}$, $C_{p'}$, $C_{m'}$ tienen su frecuencia de resonancia en 126.66 ppm, 127.61 ppm y 129.11 ppm, respectivamente. Seguido a estos se encuentra el pico perteneciente al carbono C_3 en 132.18 ppm y a su lado, en 134.78 ppm se ubica la señal de C_o . Finalmente, a

campo bajo, se observan las señales de los carbonos cuaternarios $C_{i'}$ y C_i en 143.26 ppm y 146.57 ppm, en ese orden.

Figura 13. Espectro del ensayo ^{13}C – APT de la *N*-(α -alilbencil)-4-bromoanilina 4b.

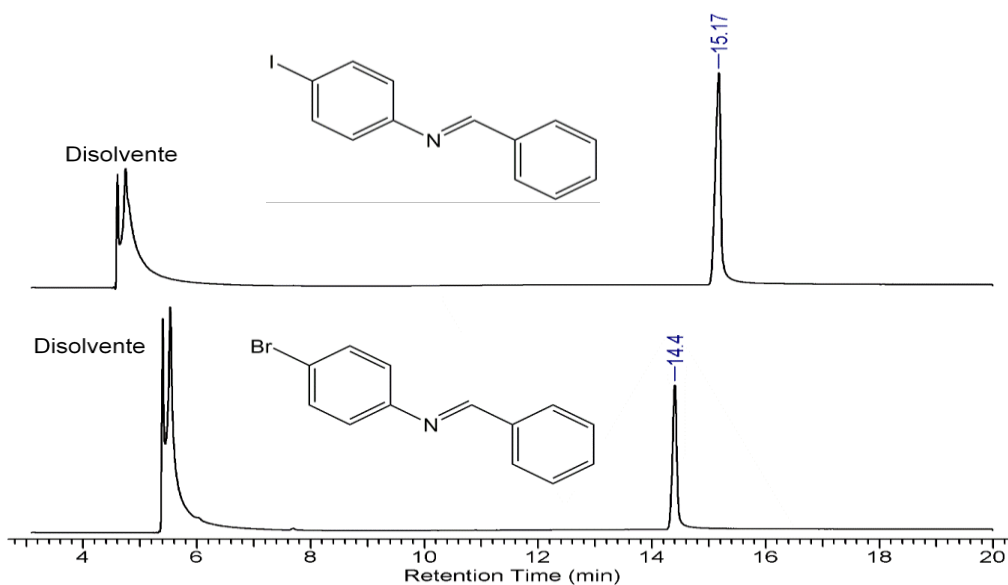


7.3 CARACTERIZACIÓN DE LAS (E)-N-BENCILIDEN-4-YODO(BROMO)ANILINAS (3a-b) Y DE LAS N-(α -ALILBENCIL)-4-YODO(BROMO)ANILINAS (4a-b) POR CG/MS

7.3.1 (E)-N-benciliden-4-yodoanilina. Como evidencia de la pureza de la muestra, el cromatograma de gases de la imina 3a mostró un único pico con un tiempo de retención a 15.17 min (Figura 14).

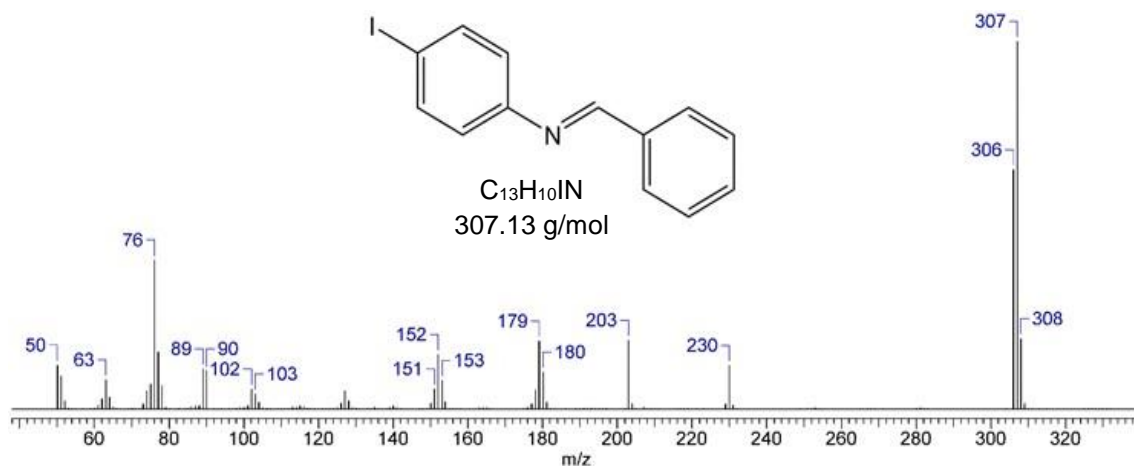
En el ensayo GC/MS, el compuesto al que le corresponde dicho tiempo de retención (**3a**), registró el espectro de masas que se muestra en la Figura 15, considerando el isótopo más abundante del yodo ^{127}I (100%).¹³⁰

Figura 14. Cromatograma de gases de la (E)-N-benciliden-4-yodoanilina 3a (superior) y de la (E)-N-benciliden-4-bromoanilina 3b (inferior).



¹³⁰ RAIMUNDO BRAZ FILHO, O. R. G. Introducción a la Espectrometría de Masas de Sustancias Orgánicas; Departamento de Asuntos Científicos, Secretaría General de la OEA: Washington D.C, 1976

Figura 15. Espectro de masas de la (*E*)-*N*-benciliden-4-yodoanilina 3a.



En el espectro de masas se observa en m/z 307 (100%) el ion molecular, que es a su vez el ion pico de base $[M]^+$, acompañado de un pico a m/z 153 (8%) del ion molecular doblemente cargado. Este hecho fue también reportado por Güsten y colaboradores en el estudio de masas del estilbena,¹³¹ de la misma manera que Srzić y su grupo en el estudio de la bencilidenanilina,¹³² sugiriendo que la abundancia de $[M]^+$, junto con la existencia del pico del ion molecular doblemente cargado y la capacidad de estas especies para deslocalizar la carga sobre los sistemas π vecinos, pueden explicar la estabilidad de estos iones. Seguidamente, en m/z 306 (65%) se encuentra el fragmento $[M-H]^+$ y menos abundante, un ion a m/z 308 (19%) que podría, eventualmente, corresponder en parte al ion molecular de la contribución isotópica nominal $[M+1]^+$ (ver Esquema 6, Tabla 1).

El pico en m/z 230 (12%) se atribuye al catión $[M-C_6H_5]^+$ generado cuando ocurre una ruptura α , donde el enlace entre el carbono de la imina y el carbono del anillo B unido a él, se rompe; sin embargo, este pico es menos abundante que el pico en

¹³¹ GÜSTEN, H.; KLASINC, L.; KRAMER, V.; MARSEL, J. Mass Spectra of Monosubstitutedtrans-Stilbenes. *Org. Mass Spectrom.* 1974, 8 (1), 323–334

¹³² SRZÍČ, D.; ČEVIZOVIĆ, N.; MEIĆ, Z. Mass Spectrometric Investigation of Benzylideneaniline. *Org. Mass Spectrom.* 1987, 22 (7), 400–405

m/z 203 (19%) del fragmento Φ_6 que se produce dada la ruptura del enlace entre el N de la imina y el carbono del anillo A unido a él; como es sabido de la literatura, un enlace N–C se rompe con más facilidad que un enlace C–C.¹³³ A relaciones m/z más bajas se aprecian los picos característicos de los anillos aromáticos.¹³⁴

Se observan también los picos menos abundantes en m/z 180 (10%) y 179 (18%) de los iones resultantes de posibles rearrreglos del fragmento Φ_2 que se representan en el Esquema 6 como $\Phi_{2,2'}$ y $[\Phi_{2,2'} - H]$, respectivamente. Los datos registrados en el presente trabajo son análogos a los que Srzić y su grupo reportaron para la bencilidenanilina.¹³⁵ Los autores estudiaron la ruta de fragmentación de la bencilidenanilina, sugiriendo tres posibles estructuras de la misma relación m/z 180 (Esquema 6, Pág. 72). La primera de ellas involucra la migración de un hidrógeno del anillo B al nitrógeno del grupo imina (Φ_2), con la posterior pérdida de otro átomo de hidrógeno del anillo A y un proceso final de ciclación para terminar en la estructura representada como $[\Phi_2 - H]$. La segunda posible estructura es la denotada como $[\Phi_{2'} - H]$, formada por la transferencia de dos hidrógenos, uno del anillo A y otro del anillo B, al carbono del grupo imina ($\Phi_{2'}$) y seguido por la formación del enlace entre los carbonos *orto* de los anillos y el nitrógeno, tras una pérdida de hidrógeno.

Un paso más adelante, estas especies pierden $[CH_2N]^+$ para generar un ion de relación m/z 152 el cual mostraron como el ion Φ_4 del Esquema 6 llamado ion radical bifenileno o catión bifenileno, previamente descrito por Güsten y colaboradores.¹³⁶

¹³³ LUO, Y.-R. Comprehensive Handbook of Chemical Bond Energies, 1st ed.; CRC Press, 2007; Vol. 1

¹³⁴ SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J. Mass Spectra of Some Chemical Classes. En Spectrometric Identification of Organic Compounds; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, New Jersey; p 37

¹³⁵ SRZÍČ, ČEVIZOVIĆ, MEIĆ, Óp. Cit.

¹³⁶ GÜSTEN, KLASINC, KRAMER, MARSEL, Óp. Cit.

Siguiendo este orden de ideas, la señal a m/z 180 [acompañada del pico a m/z 90 (10%)] podría pertenecer a los fragmentos Φ_1 y su equivalente de doble carga, Φ_2 , $\Phi_{2'}$ y Φ_3 derivados de las reacciones de rearrreglo tras la pérdida del yodo, y la señal a m/z 179, a los fragmentos $[\Phi_2 - H]$ y $[\Phi_{2'} - H]$ cuando se ha perdido un átomo de hidrógeno. Así, la posterior pérdida de $[CH_2N]^+$ genera la especie a m/z 151 (5%).

La presencia del pico con m/z 152 podría explicarse si se considera que Φ_1 puede sufrir una migración de hidrógeno para producir el fragmento Φ_3 y finalmente perder $[CH_2N]^+$.

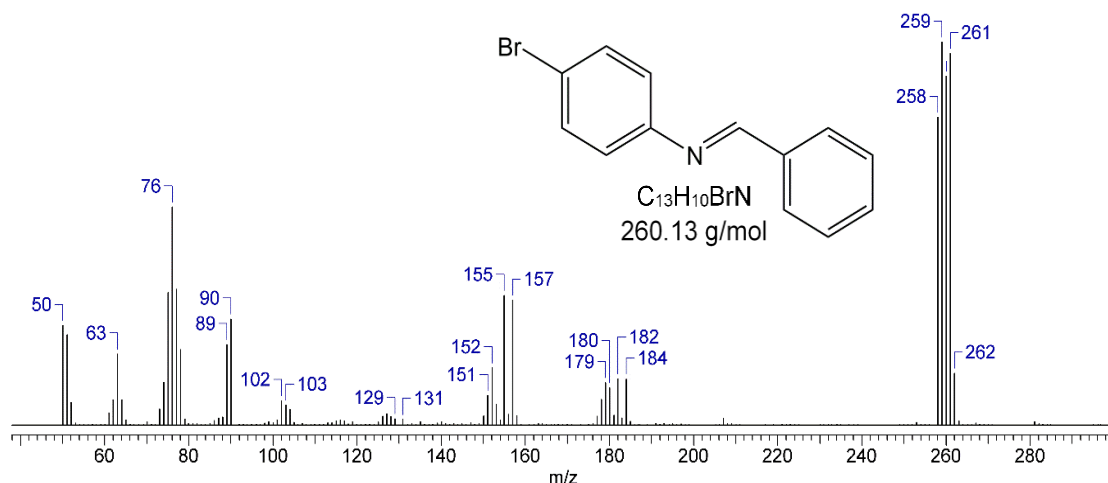
Srzić y colaboradores también reportaron un fragmento a m/z 89 que asignaron a la especie (inestable) Φ_8 , que se usa para representar la ruptura del doble enlace N=C. El espectro de masas de la imina **3a** de manera equivalente exhibe este fragmento a esta misma relación de m/z , con una intensidad relativa del 11%.

Para la imina **3b** se observa en el cromatograma de gases de la Figura 14 (inferior) un pico con un tiempo de retención igual a 14.4 min.

Su ruta de fragmentación es análoga a la de la imina **3a**, con la diferencia de que en el espectro de esta se encuentran los picos de los isótopos ^{79}Br y ^{81}Br , de abundancia relativa 100% y 97.50%, respectivamente¹³⁷ y por lo cual, de aquí en adelante, los fragmentos que contienen bromo serán descritos por parejas para los isótopos.

¹³⁷ GROSS, J. H. Mass Spectrometry, 2. ed.; Springer: New York, NY, 201

Figura 16. Espectro de masas de la (*E*)-*N*-benciliden-4-bromoanilina 3b.



Con base en el espectro de masas de la Figura 16, para esta molécula se encuentran los picos del ion molecular y pico de base $[M]^+$ a m/z 259 (100%) y 261 (97%) acompañados de sus equivalentes doblemente cargados a m/z 129 (2%) y 131 (1%), los picos de los fragmentos $[M-H]^+$ a m/z 258 (80%) y 260 (91%), y el pico de la especie de contribución isotópica $[M+1]^+$ a m/z 262 (13%).

Se observan también los picos de los iones fragmento Φ_6 generados por la ruptura del enlace entre el nitrógeno de la imina y el carbono del anillo A a m/z 155 (34%) y 157 (33%) y los picos de los iones $[M - C_6H_5]^+$ a m/z 182 (12%) y 184 (12%).

Seguido a estos, se encuentra el pico a m/z 180 (10) de los fragmentos Φ_1 , Φ_2 , Φ_2' y Φ_3 y el pico a m/z 179 (11) de los fragmentos $[\Phi_2 - H]$ y $[\Phi_2' - H]$, así como los picos de los iones fragmento Φ_4 y Φ_5 derivados de estos a m/z 152 (15%) y 151 (8%) respectivamente.

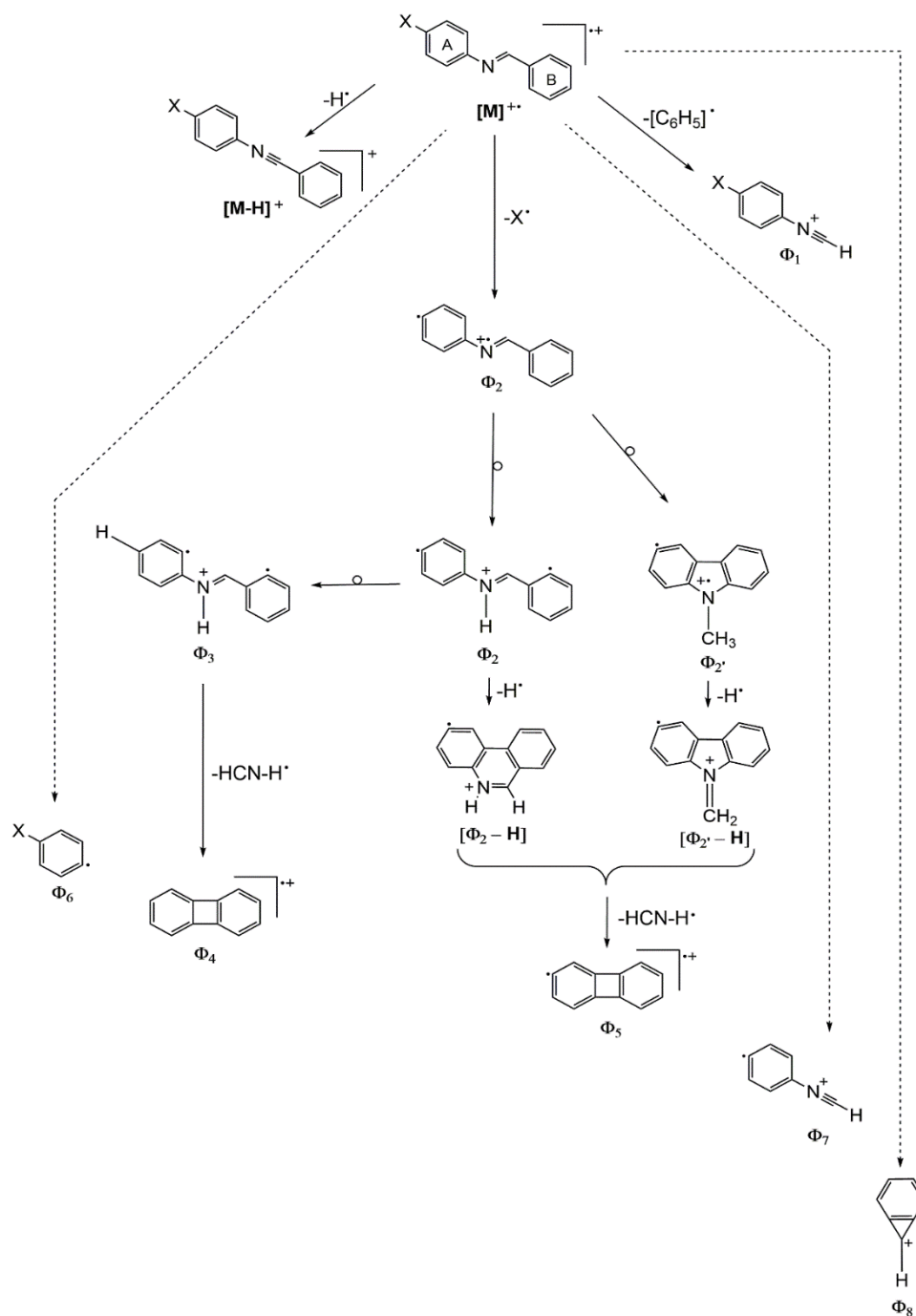
Finalmente, los picos a m/z 103 (5%) y 102 (6%) que corresponden a los fragmentos Φ_7 y $[\Phi_7 - H]$, los picos a m/z 89 (21%) y 90 (28%) de los cuales se da una descripción detallada en la sección anterior y los picos de los fragmentos característicos de los anillos aromáticos.

Considerando la información anterior, en este trabajo se plantea una posible ruta de fragmentación de las (*E*)-*N*-benciliden-4-yodo(bromo)anilinas (Esquema 6, Tabla 1), basada en la reportada previamente por el grupo de investigadores que estudiaron la bencilidenanilina, y haciendo la salvedad de que no existe evidencia que soporte que las estructuras $[\Phi_2 - H]$ y $[\Phi_{2'} - H]$ son reales; solo se han asumido así para explicar las reacciones de rearrreglo y la pérdida de hidrógeno.

Tabla 1. Iones derivados de la fragmentación de las (*E*)-*N*-benciliden-4-yodo(bromo)anilinas 3a-b.

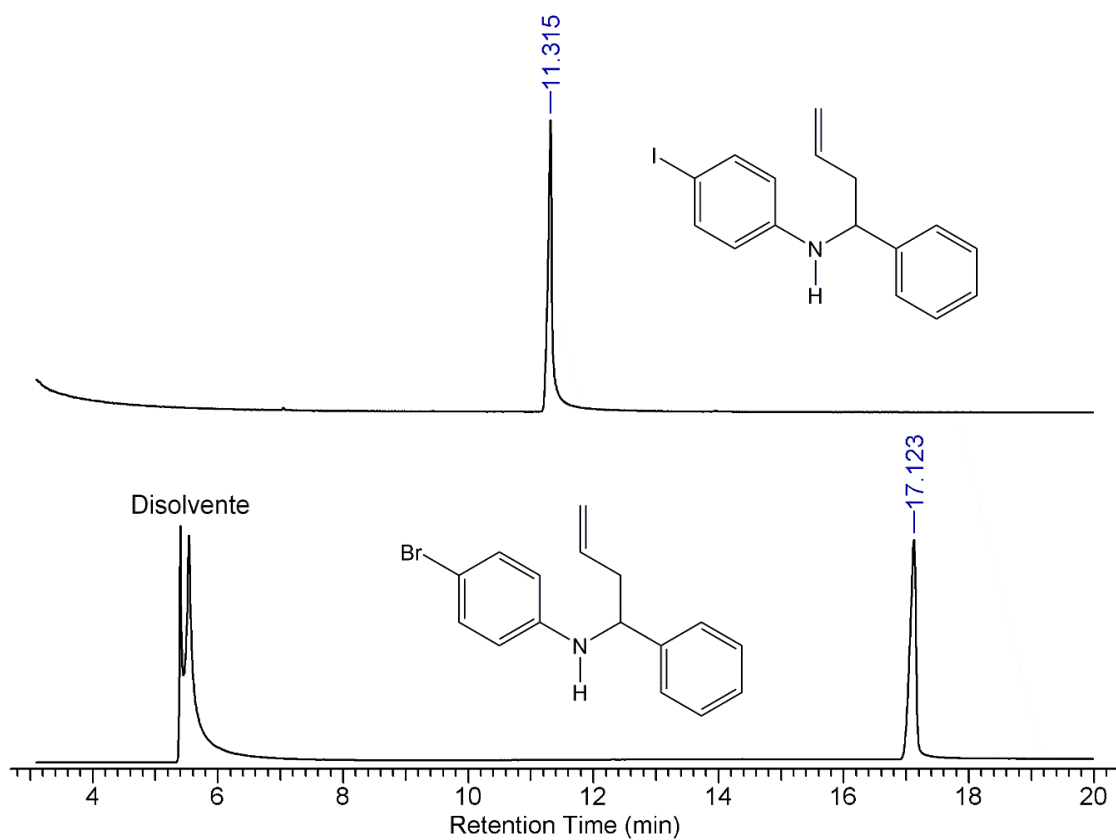
Ion Fragmento	m/z (Intensidad Relativa%)		
	¹²⁷ I	⁷⁹ Br	⁸¹ Br
$[M]^+$	307 (100)	259 (100)	261 (97)
$[M + 1]^+$	308 (19)	260 (91)	262 (13)
$[M - H]^+$	306 (65)	258 (80)	260 (91)
$[M - C_6H_5]^+$	230 (12)	182 (12)	184 (12)
$\Phi_1, \Phi_2, \Phi_{2'}$	180 (10)	180 (10)	180 (10)
$[\Phi_{2,2'} - H]$	179 (18)	179 (11)	179 (11)
Φ_6	203 (19)	155 (34)	157 (33)
Φ_4	152 (15)	152 (15)	152 (15)
Φ_5	151 (5)	151 (8)	151 (8)
Φ_7	103 (4)	103 (5)	103 (5)
$[\Phi_7 - H]$	102 (5)	102 (6)	102 (6)
Φ_8	89 (11)	89 (21)	89 (21)

Esquema 6. Ruta de fragmentación propuesta para las (*E*)-*N*-benciliden-4-yodo(bromo)anilinas 3a-b.



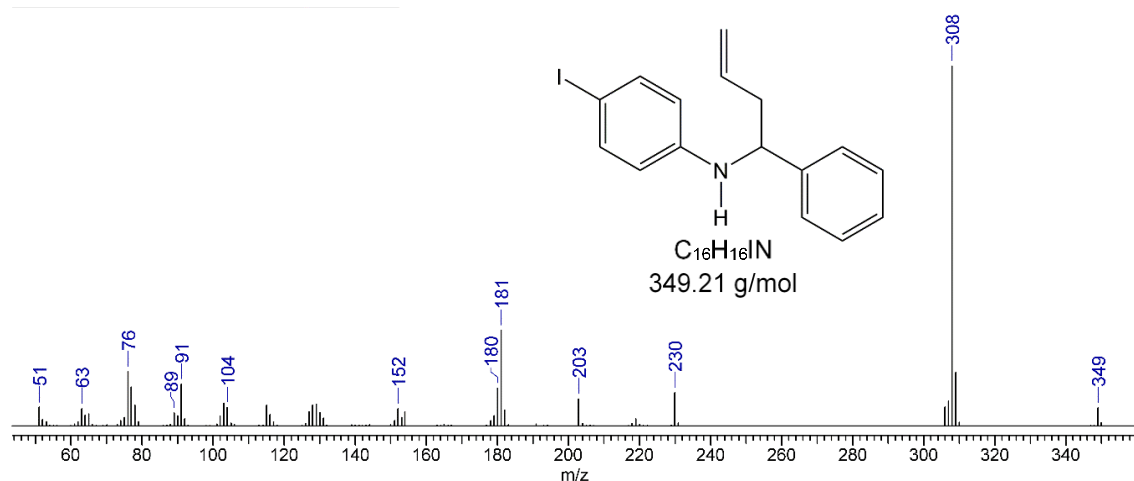
7.3.2 *N*-(α -alilbencil)-4-yodo(bromo)anilinas.

Figura 17. Cromatograma de gases de la *N*-(α -alilbencil)-4-yodoanilina **4a** (superior) y de la *N*-(α -alilbencil)-4-bromoanilina **4b** (inferior).



El cromatograma de la homoalilamina **4a** exhibe un único pico a un tiempo de retención de 11.315 min. A partir del experimento GC/MS se obtuvo el espectro de masas que se muestra en la Figura 18.

Figura 18. Espectro de masas de la *N*-(α -alilbencil)-4-yodoanilina obtenido en el experimento GC/MS.



De manera análoga al análisis previamente descrito, en este trabajo se propone una posible ruta de fragmentación para las homoalilaminas representada en el Esquema 7 basada en los resultados obtenidos en los ensayos de GC/MS y en el estudio realizado para las iminas **3a-b**, acompañada de la Tabla 2.

De esta manera, el ion molecular $[M]^{+*}$ se ubica a una relación de m/z 349 (5%) y a su lado, la señal del ion pico de base denotado Φ_1 a m/z 308 (100%). Es posible que este ion se fragmente en los dos iones producto $\Phi_{2,2'}$ y Φ_7 de relación m/z 181 (27%) y 230 (9%), respectivamente.

El primero se genera cuando el ion pico de base pierde el átomo de yodo ($\Phi_{2,2'}$) y el segundo, cuando ocurre una ruptura α al nitrógeno del grupo amina. La fragmentación del ion a m/z 181 (27%) ($\Phi_{2,2'}$) ocurre de manera similar a la fragmentación de las iminas **3a-b**. Para este, pueden ocurrir dos tipos de reacciones: una de rearrreglo y la otra de pérdida de hidrógeno. En el primer caso, puede ocurrir que el hidrógeno que está inicialmente en la posición *orto* del anillo B

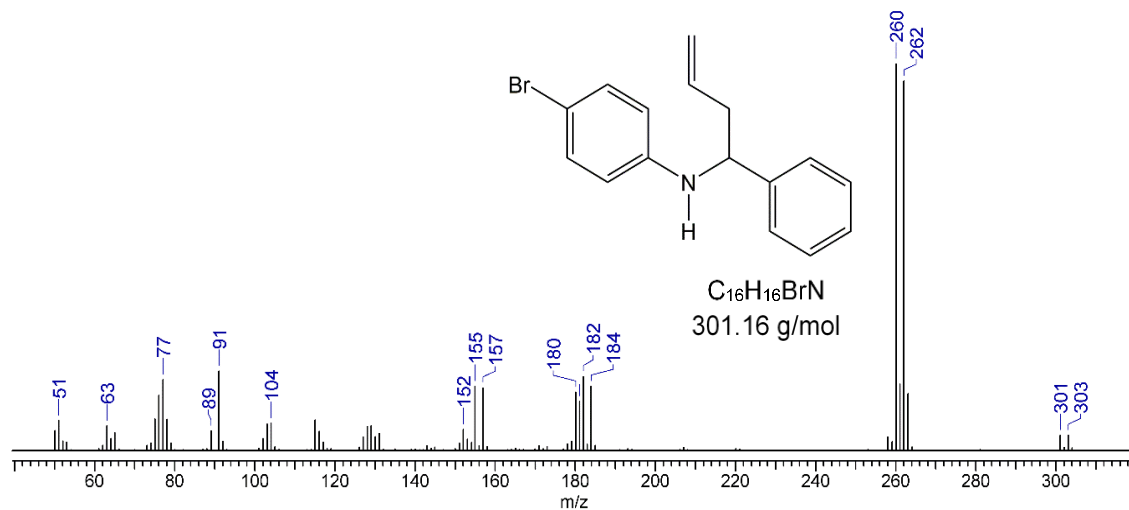
en Φ_2 , migre al carbono en la posición *para* del anillo A, dando lugar a la especie Φ_2' . Posteriormente, la pérdida de un hidrógeno del anillo A genera el catión bifenileno Φ_4 a m/z 152 (5%) descrita por Srzić y su grupo, después de haber perdido el fragmento $-\text{[HCN - H]}^+$.

Por otro lado, Φ_2 podría eventualmente perder el hidrógeno de la amina para dar lugar al ion fragmento Φ_3 de m/z 180 (11%). Es también probable que de este último provenga el fragmento $[\Phi_3 - \text{C}_7\text{H}_5\text{N}]^{+}$ cuyo pico se localiza a m/z 104 (5%) y así, la pérdida de hidrógeno derivaría en el fragmento a m/z 103 (6%).

Del mismo fragmento (Φ_2) proviene el ion Φ_5 a m/z 89 (4%) que, según se describió en la sección anterior, se genera cuando el doble enlace del grupo imina se rompe y se forma el ion a m/z 91 (12%) a partir del fragmento $[\text{C}_6\text{H}_5\text{N}]^{+}$. Los fragmentos con relaciones m/z más bajas pertenecen a aquellos que son característicos de los compuestos aromáticos.

La homoalilamina **4b**, como evidencia de su grado de pureza, también muestra un único pico con un tiempo de retención de 17.12 min [Figura 17 (inferior)]. Para este compuesto se registró el espectro de masas expuesto en la Figura 19.

Figura 19. Espectro de masas de la *N*-(α -alilbencil)-4-bromoanilina **4b**.



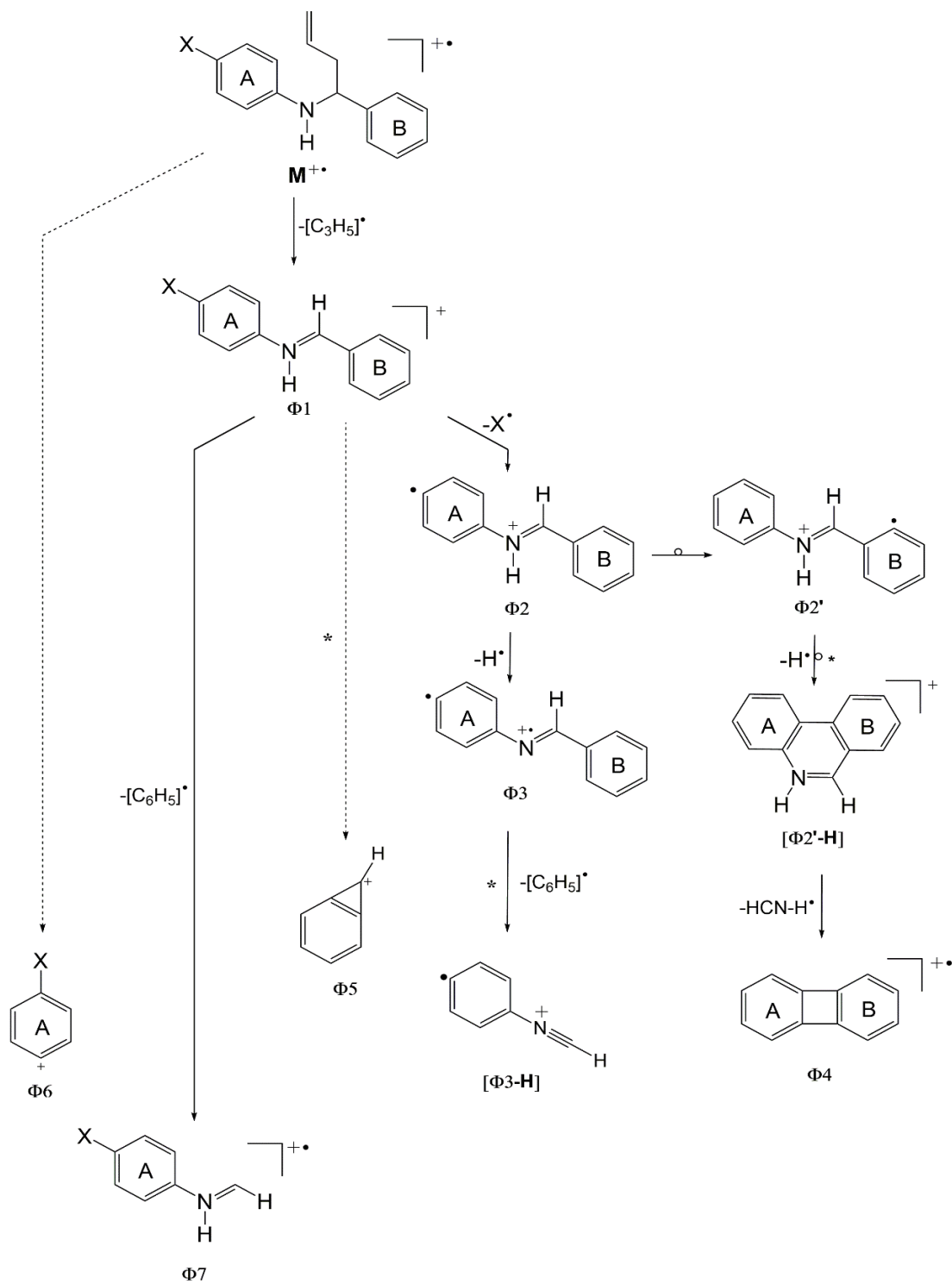
De la misma manera que la homoalilamina **4a**, y para sus respectivos isótopos, la *N*-(α -alilbencil)-4-bromoanilina muestra los picos del ion molecular $[M]^+$ a m/z 301 (4%) y 303 (4%), y del ion pico de base Φ_1 a m/z 260 (100%) y 262 (96%). Se observa también el pico del fragmento $\Phi_{2,2'}$ a m/z 181 (13%) y sus iones producto Φ_5 a m/z 89 (5%), $[C_6H_5N]^+$ a m/z 91 (21%) y Φ_3 m/z 180 (15%) (Esquema 7, Tabla 2).

Del ion precursor Φ_3 se derivan los fragmentos a $[\Phi_3 - C_6H_5]^+$ m/z 104 (7%) y a m/z 152 (6%) el catión bifenileno Φ_4 y finalmente, se registran los picos a relaciones m/z por debajo de 80, que pertenecen a los iones generados por la fragmentación de compuestos aromáticos.

Tabla 2. Iones derivados de la fragmentación de las *N*-(α -alilbencil)-4-yodo(bromo)anilinas 4a-b.

Ion Fragmento	<i>m/z</i> (Intensidad Relativa %)		
	¹²⁷ I	⁷⁹ Br	⁸¹ Br
[M] ⁺	349 (5)	301 (4)	303 (4)
Φ_1	308 (100)	260 (100)	262 (96)
$\Phi_2, \Phi_{2'}$	181 (27)	181 (13)	181 (13)
$\Phi_3, [\Phi_{2'} - H]$	180 (26)	180 (15)	180 (15)
Φ_4	152 (5)	152 (5)	152 (5)
$[\Phi_3 - C_6H_5]^+$	104 (5)	104 (7)	104 (7)
$[C_6H_5N]^+$	91 (12)	91 (21)	91 (21)
Φ_6	203 (8)	155 (17)	157 (16)
Φ_7	230 (92)	182 (20)	184 (17)
Φ_5	89 (4)	89 (5)	89 (5)

Esquema 7. Ruta de fragmentación propuesta para las homoalilaminas *N*-(α -alilbencil)-4-yodo(bromo)anilinas 4a-b



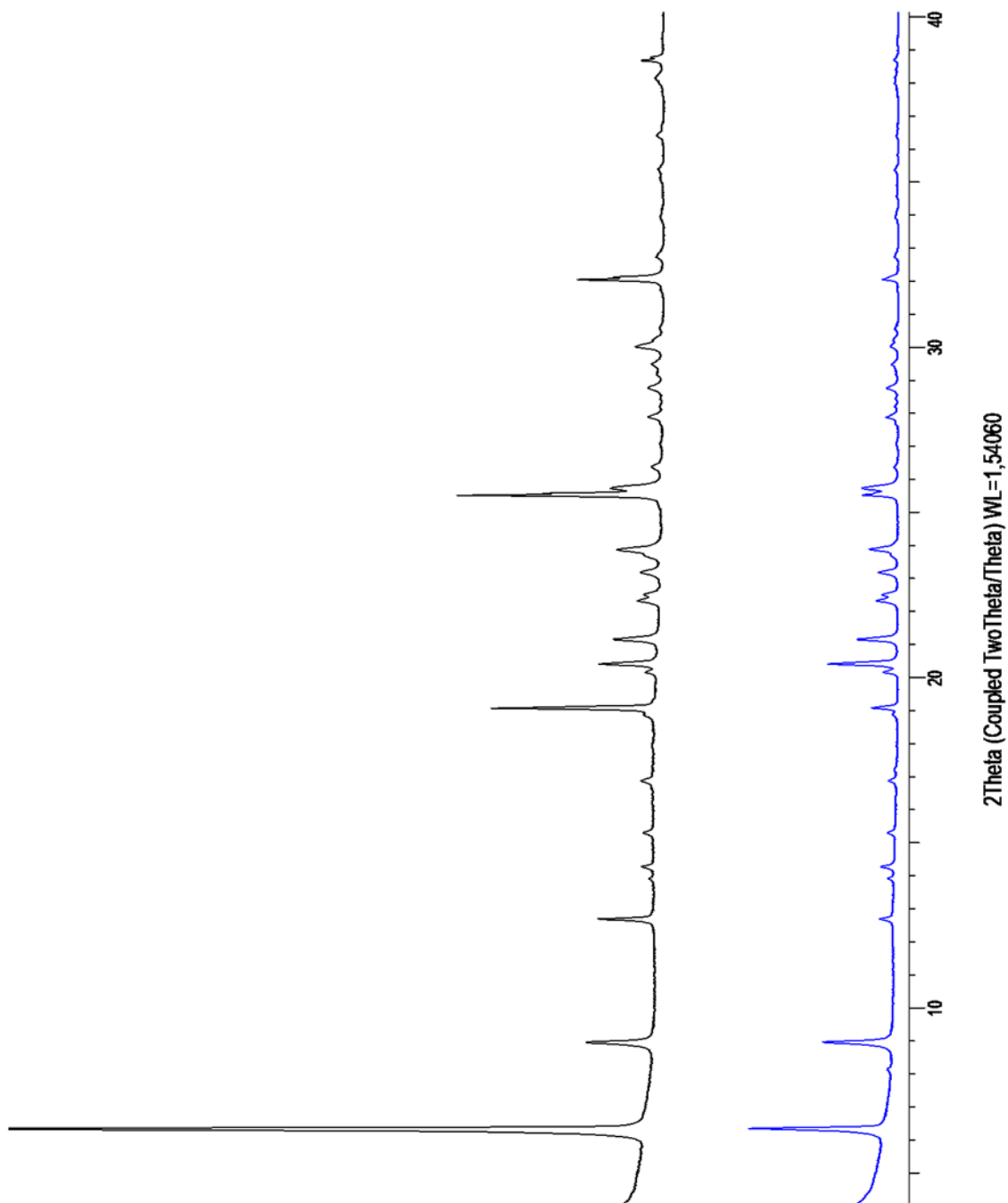
8. ESTUDIO CRISTALOGRAFICO Y SOLUCIÓN DE LA ESTRUCTURA POR DIFRACCIÓN DE RAYOS X DE POLVO Y MONOCRISTAL DE LAS (E)-N-BENCILIDEN-4-YODO(BROMO)ANILINAS Y DE LAS N-(α -ALILBENCIL)-4-YODO(BROMO)ANILINAS

8.1 (E)-N-BENCILIDEN-4-YODOANILINA

La molécula fue purificada en condiciones de recristalización diferentes, según se expuso en la sección 6.2.1. y se obtuvieron sólidos con morfología diferente, razón por la cual se decidió realizar la toma de datos para ambas muestras. Para propósitos prácticos a estas dos se les ha denominado **3a-A** (recristalización en EtOH – láminas) y **3a-B** (recristalización en éter de petróleo:AcOEt – agujas). En la Figura 20 se muestra el perfil de difracción obtenido para estas dos muestras. Como se esperaría, los perfiles de difracción son equivalentes; en la figura se observa que los difractogramas coinciden tanto en la posición como en la proporción en las intensidades de los picos. Sin embargo, entre ellos existen algunas diferencias.

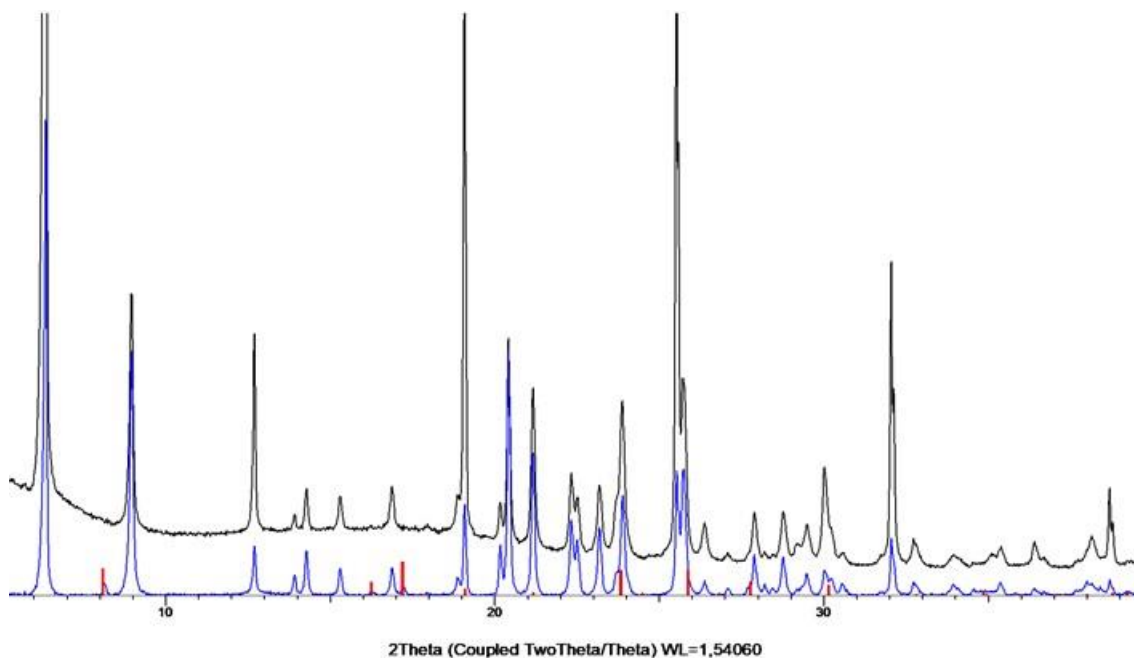
En primera instancia, en algunas posiciones del difractograma de 3a-A (azul), es posible observar máximos de difracción que no se encuentran presentes en el difractograma de 3a-B (negro). Esto podría eventualmente deberse a que el sólido presentaba más de una fase o que contenía alguna impureza.

Figura 20. Perfil de difracción de la (*E*)-*N*-benciliden-4-yodoanilina de las muestras 3a-A (azul) y 3a-B (negro).



En principio, se consideró la existencia de algún otro material cristalino ajeno a la imina y este hecho fue confirmado al superponer los picos reportados para el ácido benzoico (PDF 12-0853, benzoic acid $C_7H_6O_2$) sobre los perfiles de difracción de 3a-A y 3a-B (ver Figura 21). Lo anterior teniendo en cuenta que el benzaldehído empleado para su síntesis pudo haberse oxidado fácilmente para dar lugar a la formación de cristales de ácido benzoico.¹³⁸ De esta manera, se descartó la existencia de polimorfos.

Figura 21. Superposición de los picos del ácido benzoico (rojo) sobre los difractogramas de 3a-A y 3a-B.



¹³⁸ CHEN, P. S. Benzoic Acid Tree. J. Chem. Educ. 1970, 47 (2), A119

Un segundo factor importante es la clara diferencia entre las intensidades de los picos de las dos muestras. Se puede advertir en la Figura 20 que existe una clara orientación preferencial de ciertos planos, expresados en la intensidad de los máximos de difracción del difractograma de la muestra 3a-B.

Sucede que el proceso de crecimiento de un cristal puede variar en la medida en que cambian las condiciones de recristalización. Cuando un compuesto cristaliza en forma de agujas o láminas, generalmente se presentan orientaciones preferenciales debido a que las caras del cristal se ubican en una misma dirección. Así, por ejemplo, los cristales con forma de agujas que se orientan a lo largo del eje *c*, generarán reflexiones del tipo $(00l)$ (*i.e.* (001)).^{139,140} Otro factor que magnifica los efectos de las orientaciones preferenciales es la preparación de la muestra. Cuando el hábito cristalino es, como se mencionó, agujas o láminas, estas suelen acomodarse paralelas a la superficie del portamuestra, causando que los rayos incidentes sobre estas generen máximos de difracción más intensos. El efecto es mayor para el caso de las agujas.¹⁴¹ Este es el caso de la imina **3a** recristalizada en éter de petróleo:AcOEt. La formación de agujas causó que los planos $00l$, siendo *l* un número par, se orientaran en una misma dirección, generando picos intensos en las posiciones 2θ : 6.29, 19.13, 25.53 y 31.97.

La presentada aquí es una observación importante dado que, en términos de aplicaciones, es necesario que el sólido tenga determinadas características con el fin de que sea funcional para algún propósito particular, siendo el hábito cristalino un factor determinante en muchos de los casos. A manera de ejemplo y en términos

¹³⁹ SHELL, J. W. X-ray and Crystallographic Applications in Pharmaceutical Research III. Crystal Habit Quantitation. *J. Pharm. Sci.* 1963, 52 (1), 100–101

¹⁴⁰ POWDER DIFFRACTION. In *Crystal structure analysis: principles and practice*; Blake, A. J., Clegg, W., Eds.; International Union of Crystallography book series; Oxford University Press: Oxford; New York, 2009; p 256

¹⁴¹ PECHARSKY, V. K.; ZAVALIJ, P. Y. The Powder Diffraction Pattern. En *Fundamentals of powder diffraction and structural characterization of materials*; Springer: New York, NY, 2009; pp 194–195

de los usos médicos, la morfología del cristal de un fármaco podría eventualmente determinar la manera en que el medicamento debe ser suministrado o fijar las condiciones óptimas para comprimirlo sin dañarlo. En adición, estudios han mostrado cómo la morfología de un cristal puede llegar a variar las propiedades de los materiales conductores como baterías para autos, en un área que ha ido ganando relevancia con el paso de los años: los vehículos eléctricos.^{142, 143}

Teniendo en cuenta lo anterior, conocer estas características fundamentales de la (*E*)-*N*-benciliden-4-yodoanilina es un paso significativo para tener en cuenta al momento de considerar las posibles aplicaciones que esta pueda llegar a tener en el futuro, o las formas de purificarlo para generar un cristal adecuado según la necesidad. El sólido como morfología de agujas se obtuvo con un mayor grado de pureza que el sólido recristalizado bajo las condiciones 3a-A.

Continuando con el análisis, una vez asignados los picos se procedió con el indexado de la muestra 3a-B (más puro) empleando el programa DICVOL 14 y luego con el refinamiento de los datos mediante NBS. Los datos refinados se muestran en la Tabla 3 (Anexo K). Seguidamente, se completó la determinación del grupo espacial haciendo uso del software EXPO 14, el cual basado en las ausencias sistemáticas en la metodología de métodos directos, relacionó los datos de la muestra en el grupo espacial $Pna2_1$.

¹⁴² SHELL, Op. Cit.

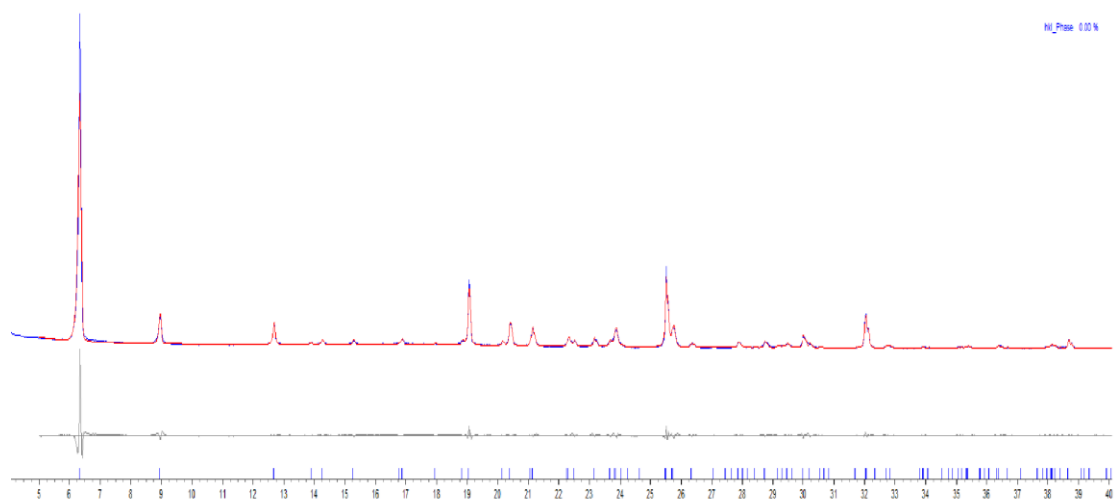
¹⁴³ HWANG, S. L.; YUI, T. F.; CHU, H. T.; SHEN, P.; SCHERTL, H. P.; ZHANG, R. Y.; LIOU, J. G. On the Origin of Oriented Rutile Needles in Garnet from UHP Eclogites. *J. Metamorph. Geol.* 2007, 25 (3), 349–362
WEI, G.-Z.; LU, X.; KE, F.-S.; HUANG, L.; LI, J.-T.; WANG, Z.-X.; ZHOU, Z.-Y.; SUN, S.-G. Crystal Habit-Tuned Nanoplate Material of $\text{Li}[\text{Li}_{1/3-2x/3}\text{Ni}_x\text{Mn}_{2/3-x/3}]\text{O}_2$ for High-Rate Performance Lithium-Ion Batteries. *Adv. Mater.* 2010, 22 (39), 4364–4367

Tabla 3. Parámetros de celda refinados con NBS de la (E)-N-benciliden-4-yodonilina 3a.

<i>Parámetros de Celda Unidad Refinados</i>	
<i>Sistema Cristalino</i>	Ortorrómbico
<i>a (Å)</i>	7.9729(6)
<i>b (Å)</i>	10.5596(3)
<i>c (Å)</i>	27.8958(2)
<i>V (Å³)</i>	2348.64(9)
<i>M₂₀</i>	29.3
<i>F₂₀</i>	60.9

A través del programa TOPAS se realizó la descomposición del patrón de polvo (WPPD) y se obtuvo un ajuste óptimo entre el patrón calculado y el experimental que se muestra en la Figura 22.

Figura 22. Descomposición del patrón de polvo de la (E)-N-benciliden-4-yodoanilina 3a mediante el programa TOPAS. Patrón experimental (azul), patrón calculado (rojo) y diferencia entre los dos perfiles (gris).



Las reflexiones de Bragg corresponden muy bien con el perfil de polvo de la (*E*)-*N*-benciliden-4-yodoanilina **3a** en sus posiciones. Al descomponer las señales se encontraron los picos que estaban solapados por otros y que fueron calculados con NBS. De esta manera se corroboró que el sólido no presenta polimorfos. Los parámetros de celda unidad fueron también refinados. Los resultados se encuentran condensados en la Tabla 4.

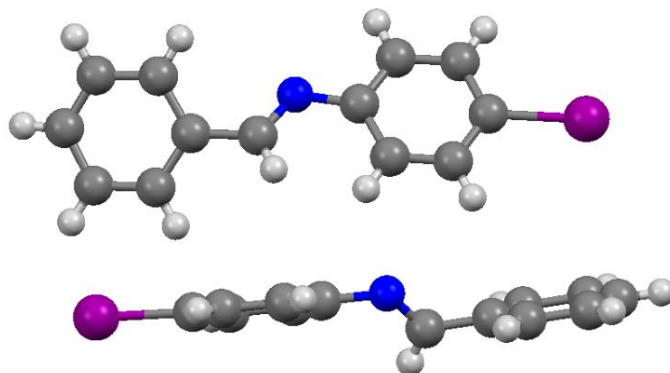
Tabla 4. Valores obtenidos de la descomposición del patrón de polvo de la imina 3a.

<i>Descomposición del Patrón de Polvo (WPPD)</i>	
R_{wp} (%)	8,94
R_{exp} (%)	1,79
R_p (%)	6,42
GOF (%)	4,98
Grupo Espacial	$Pna2_1$
V (Å ³)	2356.6(3)
a (Å)	7.9847(7)
b (Å)	10.5673 (10)
c (Å)	27.9293 (18)

La estructura de la (*E*)-*N*-benciliden-4-yodoanilina **3a** se modeló a partir de los datos de DRX de polvo mediante la metodología de *recocido simulado*,¹⁴⁴ usando el programa EXPO 14. Para ello se utilizaron los parámetros de celda unidad ya ajustados y un modelo molecular con geometría optimizada a través del programa ArgusLab. Como resultado de los procesos de minimización de energía, el programa sugirió que la conformación más estable de la molécula podría ser la que se muestra en la Figura 23.

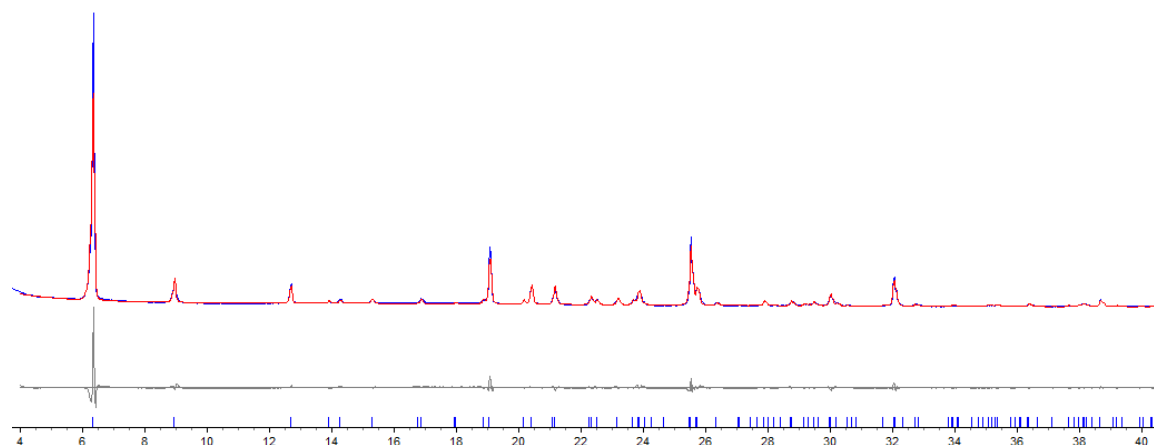
¹⁴⁴ CHOU, LEE, Op. Cit.

Figura 23. Estructura modelada a partir de los datos de polvo de la muestra 3a-B de la (*E*)-*N*-benciliden-4-yodoanilina.



El compuesto, en términos de estructura molecular, en efecto corresponde al esperado. El proceso de modelado arrojó los resultados con una función de costo $CF=16.49$. Este valor sugirió que la solución obtenida fue suficientemente confiable, por lo cual se procedió a realizar el refinamiento Rietveld de la estructura, nuevamente a través del programa TOPAS obteniéndose una correspondencia óptima entre el perfil experimental y el calculado y refinado por el programa (Figura 24). Las posiciones de los átomos más pesados (yodo y nitrógeno) se ajustaron y finalmente el proceso mostró un factor $R_{wp}=10,532$ y los parámetros de celda unidad calculados en este paso fueron $a=7.9835(6)$ Å, $b=10.5694(8)$ Å, $c=27.9310(8)$ Å y $V=2356.57(3)$ Å³.

Figura 24. Refinamiento Rietveld de la (*E*)-*N*-benciliden-4-yodoanilina **3a. Perfil experimental (azul), calculado (rojo), diferencia (gris).**



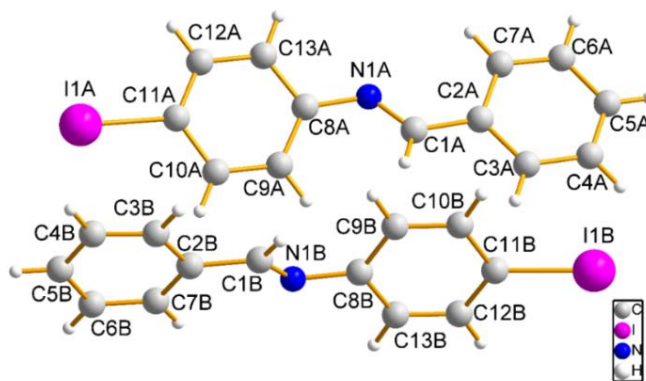
Esfuerzos adicionales en los procesos de recristalización hicieron posible obtener monocristales de la imina **3a**, tanto para la muestra 3a-A como para la muestra 3a-B, por lo que fue posible realizar un análisis por difracción de Rayos X de monocristal. A partir de este, los datos de 3a-A fueron exitosamente indexados e integrados en una celda unidad ortorrómbica $Pna2_1$. Los parámetros de la celda unidad son $a=7.9816(19)$ Å, $b=10.5644(4)$ Å, $c=27.9125(6)$ Å, $V=2353,61(12)$ Å³ y $Z=8$.

Para el grupo espacial $Pna2_1$ se espera que el número de moléculas por celda unidad sea 4. Sin embargo, la solución de la estructura obtenida por Métodos Directos usando el software SHELX derivó en la existencia de dos moléculas cristalográficamente independientes en la unidad asimétrica, explicándose así que para la imina **3a**, Z sea igual a 8.

En la Figura 25 se observan las moléculas A y B (independientes). El plano del anillo fenilo de la molécula A se encuentra desplazado $13.8(8)^\circ$ con respecto al plano del anillo sustituido por el yodo, mientras que el plano del anillo fenilo de la molécula B

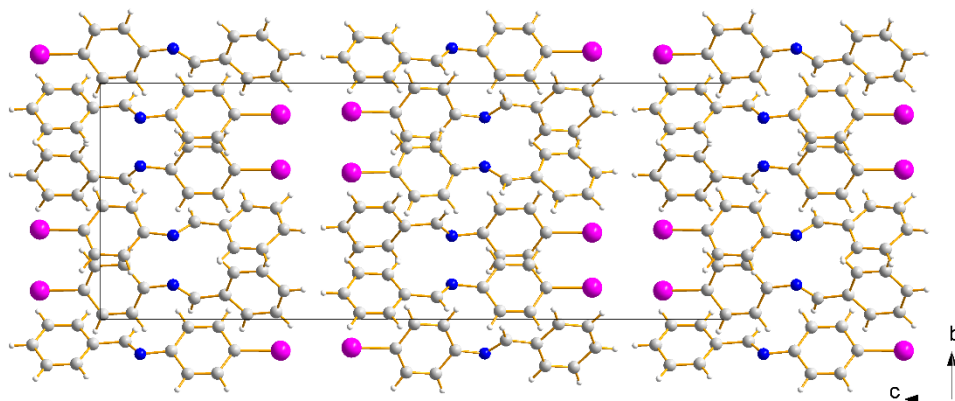
está desplazado $13.9(8)^\circ$. Adicionalmente, el plano del anillo que contiene al yodo, presenta un ángulo de giro de 25.97° con respecto al plano que contiene a los átomos del grupo C–N=C–C.

Figura 25. Unidad asimétrica de la (*E*)-*N*-benciliden-4-yodoanilina 3a derivada del análisis por DRX de monocristal de la muestra (3a-A).



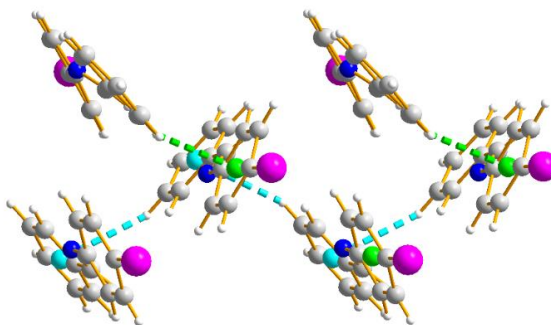
El empaquetamiento de las moléculas consiste en cadenas bidimensionales a lo largo del eje *c*, paralelas a los ejes *a* y *b*, formando cadenas helicoidales infinitas y está gobernado principalmente por interacciones de tipo $\pi \cdots \pi$ y C–H $\cdots\pi$ (Figura 26).

Figura 26. Vista a lo largo del eje a de la estructura de la (*E*)-*N*-benciliden-4-yodoanilina 3a.



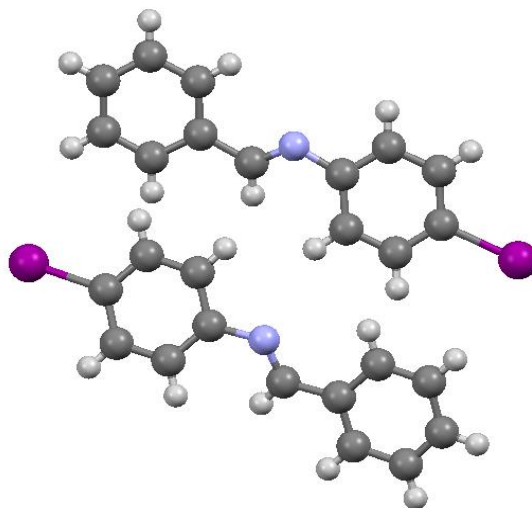
Las interacciones C-H \cdots π generan subunidades fundamentales de simetría de interacción no covalente de geometría gamma; a lo largo del eje *b* las moléculas se organizan en un modelo en forma de cinta y a lo largo del eje *c* se arreglan en forma de “espina de bacalao” (Figura 27).

Figura 27. Arreglo de “espina de bacalao” de la estructura de la (*E*)-*N*-benciliden-4-yodoanilina 3a.



En el proceso de cristalización en la mezcla de éter de petróleo:acetato de etilo 2:1 (3a-B), de donde también se obtuvo el sólido en fase monocristalina, precipitaron cristales en forma de agujas de color amarillo claro (3a-B). El estudio por difracción de Rayos X de monocristal indicó que la molécula cristaliza en el sistema cristalino ortorrómbico, con parámetros de celda unidad $a=7.9430(6)$ Å, $b=10.5321(8)$ Å, $c=27.8030(2)$ Å y $V=2325.9(3)$ Å³, el número de moléculas por celda unidad es igual a 8 y el grupo espacial al que pertenece es $Pna2_1$. Esta estructura es igual a la descrita anteriormente. La estructura molecular se muestra en la Figura 28 y las interacciones intra e intermoleculares observadas para esta, son las mismas que las interacciones en la estructura de 3a-A.

Figura 28. Estructura de la (*E*)-*N*-benciliden-4-yodoanilina 3a derivada del análisis por monocristal de la muestra 3a-B.



Empleando el programa Mercury 3.10.3 se simuló el perfil de difracción de polvo de la imina **3a** a partir del archivo “.cif” derivado del estudio por monocristal de las muestras 3a-A y 3a-B y se encontró coincidencia con los difractogramas registrados experimentalmente para cada una de las muestras, excepto que la muestra 3a-A

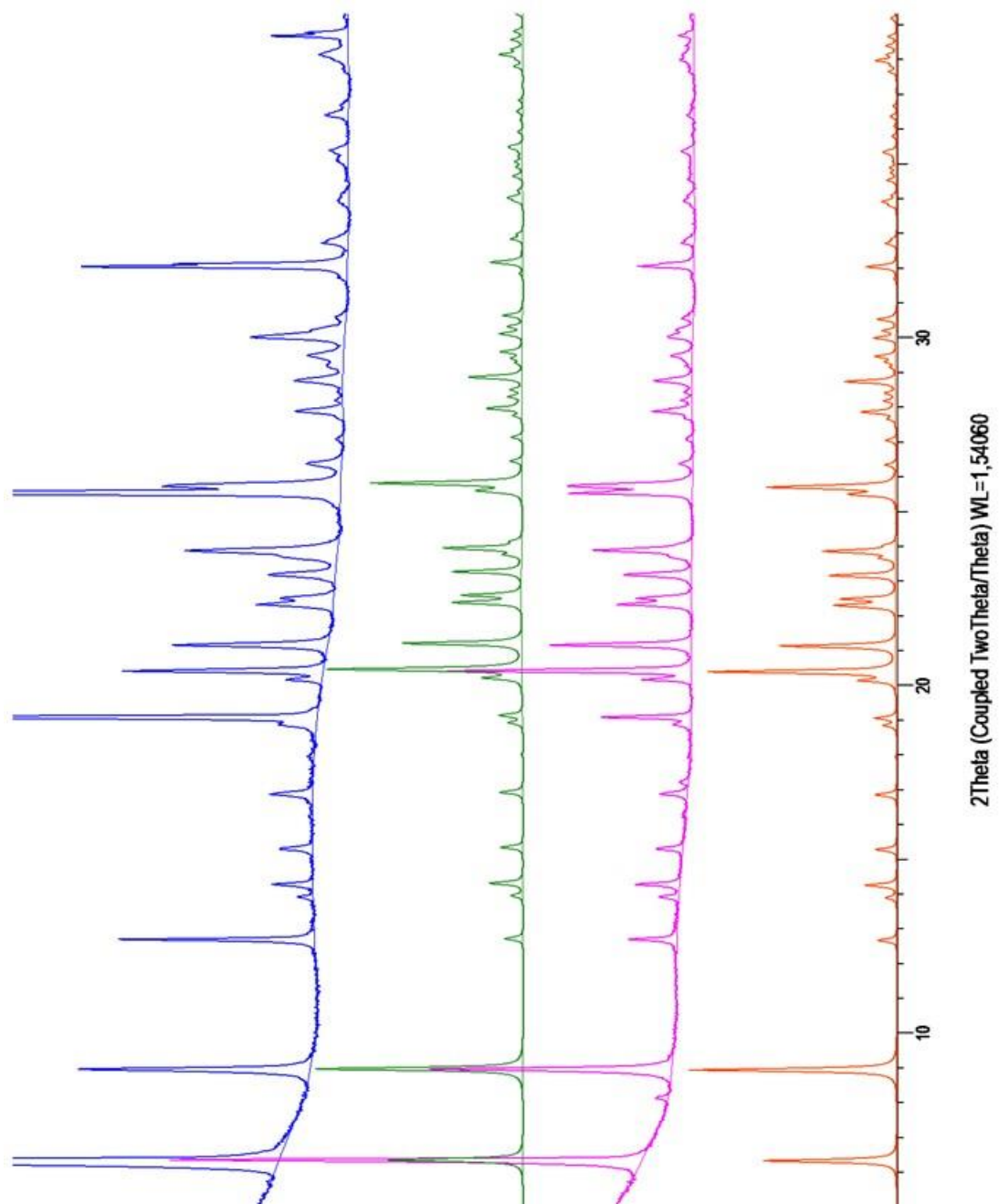
muestra adicionalmente las reflexiones del ácido benzoico, las cuales se señalan con un asterisco. Los resultados se presentan en la Figura 29.

En la Tabla 5 se presenta la información cristalográfica de la (*E*)-*N*-benciliden-4-yodoanilina con los resultados obtenidos, tanto de los análisis por DRX de monocristal como de los derivados de DRXP para ambas muestras.

Tabla 5. Parámetros cristalográficos de la (*E*)-*N*-benciliden-4-yodoanilina 3a a partir de las muestras de distinto origen de cristalización 3a-A y 3a-B analizadas por el método de DRX de polvo y monocristal.

<i>Parámetros Cristalográficos</i>				
	<i>3a-A (DRXP)</i>	<i>3a-B (DRXP)</i>	<i>3a-A (Monocristal)</i>	<i>3a-B (Monocristal)</i>
Sistema Cristalino	Ortorrómbico	Ortorrómbico	Ortorrómbico	Ortorrómbico
Grupo espacial	<i>Pna2₁</i>	<i>Pna2₁</i>	<i>Pna2₁</i>	<i>Pna2₁</i>
a (Å)	7.989(4)	7.985(7)	7.9816(2)	7.9430(6)
b (Å)	10.569(4)	10.567(1)	10.5644(4)	10.5321(8)
c (Å)	27.926(3)	27.929(2)	27.9125(6)	27.8030(2)
Volumen (Å³)	2358.2(6)	2356.6(3)	2353.6(1)	2325.9(3)
Z	8	8	8	8

Figura 29. Perfiles de difracción de la imina 3a. Muestra 3a-A experimental (fucsia) y simulado (naranja). Muestra 3a-B experimental (azul) y simulado (verde).



8.2 (E)-N-BENCILIDEN-4-BROMOANILINA

El procedimiento para el análisis de la imina **3b** se realizó de la misma manera que para la imina **3a**. El difractograma obtenido experimentalmente para esta molécula se muestra en la Figura 30. El que se observen picos tan intensos en el perfil de difracción de **3b**, sugiere nuevamente la presencia de orientaciones preferenciales, que como se dijo anteriormente, son comunes para los sólidos con hábito cristalino de agujas.¹⁴⁵

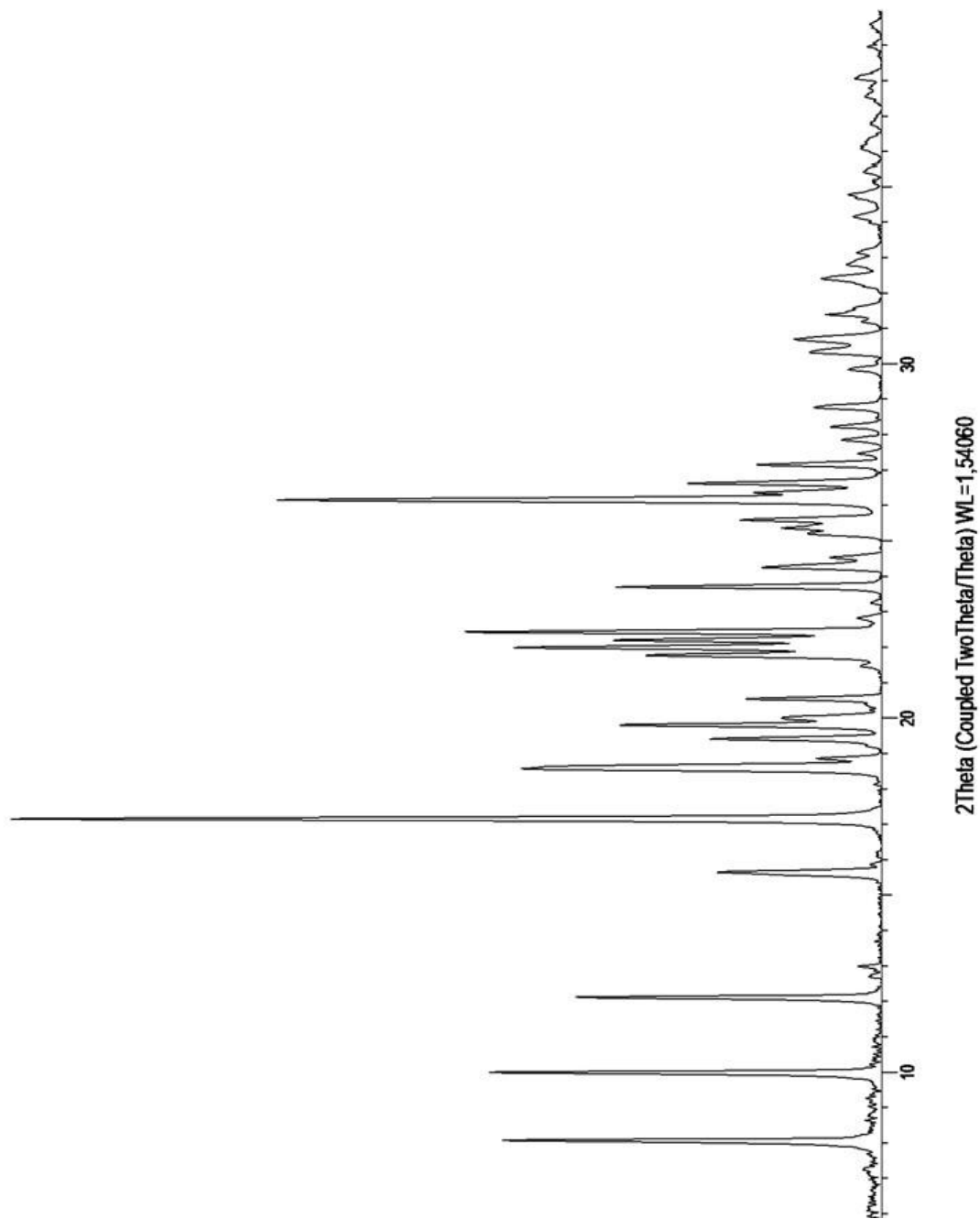
Inicialmente, a través de DICVOL14 se indexó la imina **3b** en el sistema cristalino monoclinico, siendo $a=8.8564(22)$ Å, $b=5.8591(18)$ Å, $c=21.9112(59)$ Å, $\beta=91.219(20)^\circ$ y $V=1136.74(54)$ Å³ las dimensiones de la celda unidad, relacionadas con las figuras de mérito $M_{20}=28.4$ y $F_{43}=43.8$. No obstante, el refinamiento de los datos por NBS (Anexo D) ajustó estos parámetros para derivar los valores presentados en la Tabla 6.

Tabla 6. Parámetros de celda refinados con NBS de la N-benciliden-4-bromoanilina 3b.

<i>Parámetros de Celda Unidad Refinados</i>	
<i>Sistema Cristalino</i>	Monoclinico
a (Å)	8.85534(7)
b (Å)	5.86015(6)
c (Å)	21.90904(4)
V (Å ³)	1136.68(5)
β°	91.233(9)
M_{20}	28.8
F_{30}	77.1

¹⁴⁵ PECHARSKY, V. K.; ZAVALIJ, P. Y. Crystal Structure of $tmaV_3O_7$. En Fundamentals of powder diffraction and structural characterization of materials; Springer: New York, NY, 2009; p 655

Figura 30. Perfil de difracción experimental de la N-benciliden-4-bromoanilina 3b.



Con el programa EXPO 14 se determinó el grupo espacial y este relacionó a la imina **3b** en el sistema cristalino monoclinico con grupo espacial $P2_1$. Seguidamente, la descomposición del patrón de polvo (WPPD) a través del programa TOPAS mostró una correspondencia óptima entre el perfil calculado y el patrón simulado (Figura 31) y los valores de los factores de ajuste son evidencia de ello (Tabla 7). El programa refinó los parámetros cristalográficos para dar la solución que se muestra en la Tabla 7.

Figura 31. Descomposición del patrón de polvo de la (*E*)-*N*-benciliden-4-bromoanilina **3b mediante el programa TOPAS. Patrón experimental (azul), patrón calculado (rojo) y en gris se muestra la diferencia de intensidades.**

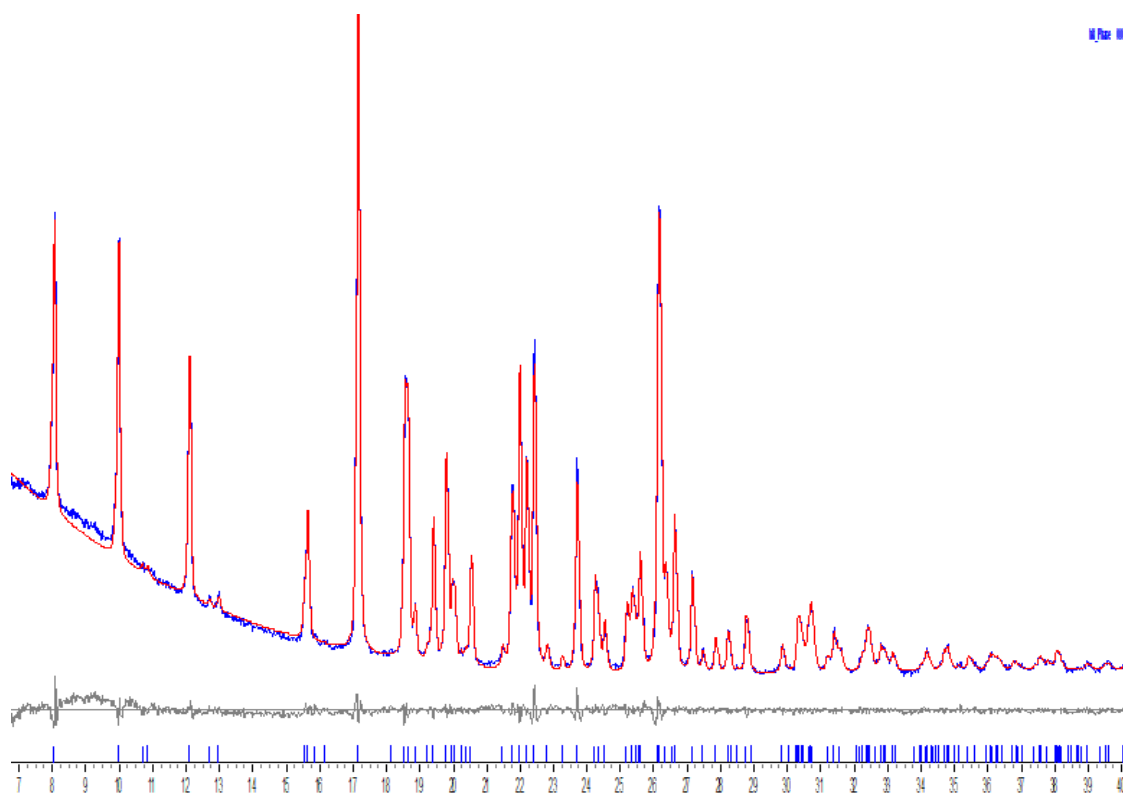
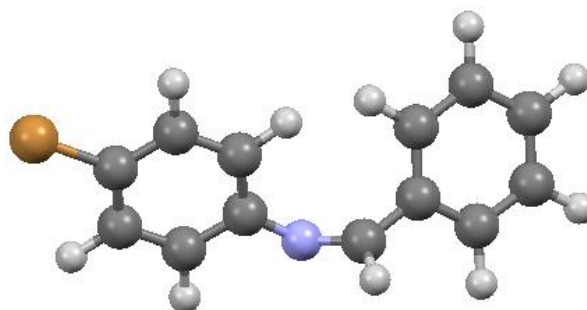


Tabla 7. Resultados de la descomposición del patrón de polvo (WPPD) de la N-benciliden-4-bromoanilina 3b.

<i>Descomposición del Patrón de Polvo (WPPD)</i>	
R_{wp} (%)	3.76
R_{exp} (%)	2.41
R_p (%)	2.98
GOF (%)	1.56
Grupo Espacial	$P2_1$
V (Å ³)	1139.71(5)
a (Å)	8.8607(2)
b (Å)	5.8639(2)
c (Å)	21.939(2)
β °	91.203(2)

Las reflexiones de Bragg corresponden con los picos registrados experimentalmente. Inicialmente, el modelado de la estructura mediante el programa EXPO 14 a través de la metodología de *recocido simulado*, empleando los parámetros de celda unidad refinados en el WPPD, generó la estructura de la imina **3b** que se muestra en la Figura 32.

Figura 32. Estructura de la N-benciliden-4-bromoanilina 3b modelada por el programa EXPO 14 mediante la metodología de recocido simulado.



En la estructura se ven los dos anillos rotados hacia un mismo lado del doble enlace del grupo imina en una conformación *Z* antes que en una conformación *E* como se esperaría. La información obtenida para su análogo estructural (*E*)-*N*-benciliden-4-yodoanilina y el hecho de que la función de costo para este proceso hubiese sido de 30.095, señala que la estructura es errónea; esta no corresponde con la configuración de más baja energía para esta molécula. Durante el modelado de la estructura, se observó que el programa simuló con dificultad las orientaciones preferenciales debidas al hábito cristalino de la muestra, sobre todo porque estas últimas pertenecen a planos de diferentes familias: (0 0 2), (1 0 0), (0 0 3), (0 1 2), (2 0 3), (1 -1 -1), (1 1 1) y (1 0 6).

Como se mencionó antes, los cristales que presentan morfología de agujas suelen tener la tendencia a orientarse de manera preferencial sobre ciertos planos, causando variaciones en la intensidad de los máximos de difracción. Varios autores, de hecho, expresan que modelar la estructura de un compuesto cuando este presenta orientaciones preferenciales, es un problema debido a las variaciones en la intensidad y forma de los picos; cuando las orientaciones preferenciales son muy marcadas, las intensidades de los picos se vuelven sesgadas, dificultando la corrección de estas hasta tanto la orientación preferencial sea bien refinada con algún modelo matemático aceptable.^{146, 147}

Tras hacer el refinamiento por el método de Rietveld, el Rwp obtenido fue alto, equivalente a 16.66%. En la Figura 33 se observa que hay reflexiones de Bragg que no están bien simuladas debido a las consecuencias del hábito cristalino. La diferencia entre ambos perfiles de difracción es grande.

¹⁴⁶ Experimental Methods in X-Ray and Neutron Crystallography. En Fundamentals of Crystallography; Oxford University Press; p 366

¹⁴⁷ PECHARSKY, V. K.; ZAVALIJ, P. Y. Crystal Structure of NiMnO₂(OH). En Fundamentals of powder diffraction and structural characterization of materials; Springer: New York, NY, 2009; pp 643–654.

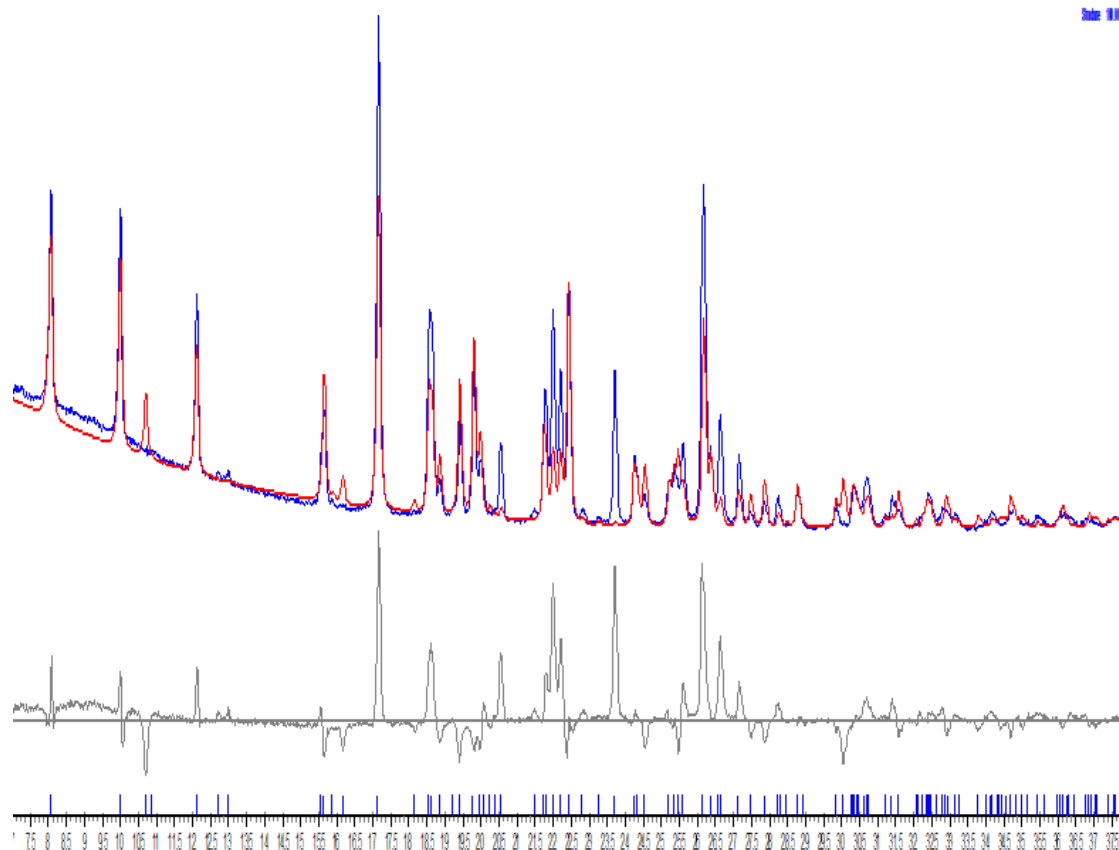
La existencia de orientaciones preferenciales originadas por el hábito cristalino es una fuerte limitación en el desarrollo de la determinación de la estructura de un compuesto a partir de los datos de difracción de Rayos X de polvo. Esto considerando que la solución de la estructura, es un proceso que inicia con ningún conocimiento del modelo estructural *correcto*, sino que se va refinando de manera sucesiva hasta encontrar uno que sea *aproximadamente correcto* basado en los diferentes factores de ajuste a lo largo de todo el tratamiento.¹⁴⁸ Pese a lo anterior, a menudo el efecto de las orientaciones preferenciales se puede mitigar realizando el registro de los datos mediante la técnica de capilaridad o de transmisión. De igual manera, el molturar la muestra hasta un tamaño de grano más pequeño (10 micras o menos), aumenta la probabilidad de que los *cristalitos* se acomoden aleatoriamente sobre el plano del portamuestra.^{149, 150}

¹⁴⁸ CHEUNG, E. Y.; HARRIS, K. D. M.; FOXMAN, B. M. A Straightforward and Effective Procedure to Test for Preferred Orientation in Polycrystalline Samples Prior to Structure Determination from Powder Diffraction Data. *Crystal Growth & Design* 2003, 3 (5), 705–710

¹⁴⁹ Ibid.

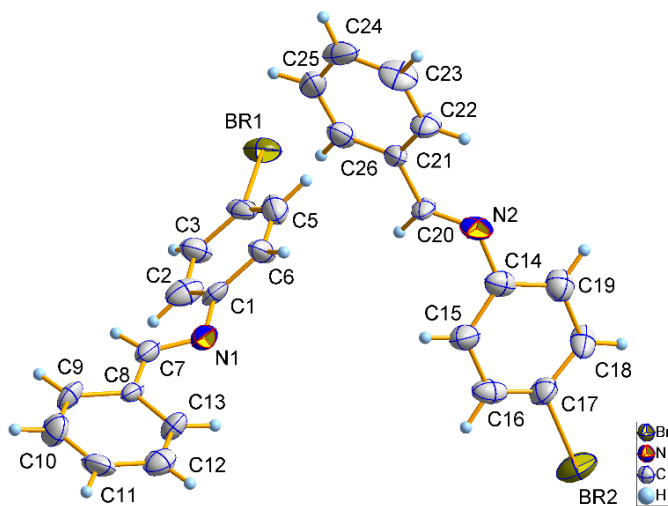
¹⁵⁰ PECHARSKY, V. K.; ZAVALIJ, P. Y. Collecting Quality Powder Diffraction Data. En *Fundamentals of powder diffraction and structural characterization of materials*; Springer: New York, NY, 2009; pp 301–317

Figura 33. Refinamiento Rietveld de la N-benciliden-4-bromoanilina **3b. Perfil experimental (azul), calculado (rojo), diferencia (gris).**



Hasta este punto, la estructura de la molécula no pudo ser resuelta de manera óptima a partir de los datos de polvo registrados en este experimento mediante los programas computacionales empleados. Sin embargo, gracias a los esfuerzos en las recristalizaciones, para la imina **3b** también se obtuvieron monocristales. El análisis por esta técnica permitió estudiar con mayor detalle y calidad la estructura de la molécula. La estructura obtenida es la que se muestra en la Figura 34; Los átomos diferentes del hidrógeno, se ubicaron en el mapa de densidad electrónica de Fourier y se refinaron anisotrópicamente. En la figura, la disposición de los átomos sugiere la conformación más estable (la conformación *E*).

Figura 34. Unidad asimétrica de la (*E*)-*N*-benciliden-4-bromoanilina **3b**.

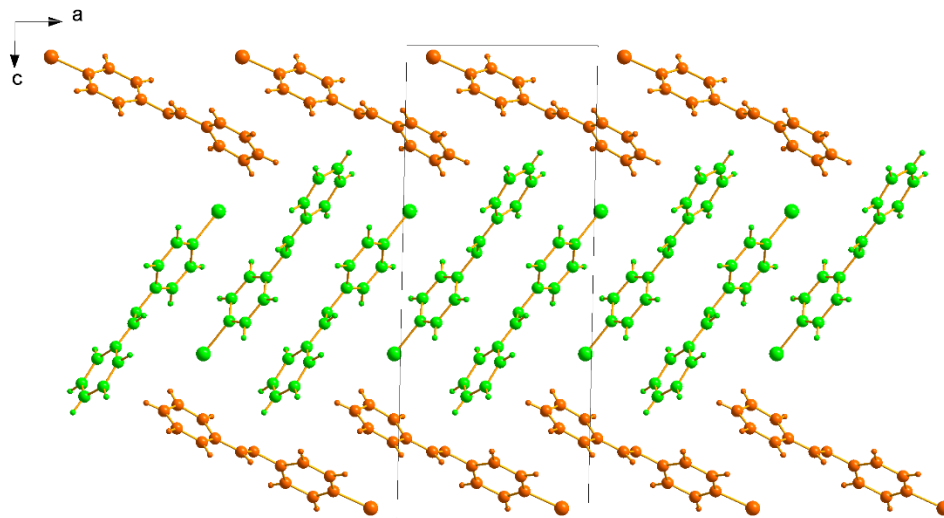


La integración de las intensidades obtenidas por difracción de Rayos X de cristal único condujo a una celda monoclinica con grupo espacial $P2_1$ con parámetros $a= 8,8709(9)$ Å, $b= 5,8700(8)$ Å, $c= 21,987(2)$ Å, $\beta= 91,208(10)$ °, $V= 1144,7(2)$ Å³ y $Z=4$, con dos moléculas cristalográficamente independientes en la unidad asimétrica como se muestra en la Figura 34. No obstante, diferente a la imina **3a**, la imina **3b** tiene un número de moléculas por celda unidad igual a 4. Para el grupo espacial $P2_1$ Z debería ser 2, sin embargo, las dos unidades cristalográficamente independientes hacen que este valor se duplique.

En la proyección del empaquetamiento a lo largo del eje b (Figura 35), se observa que las moléculas independientes de la imina **3b** empaquetan en cadenas infinitas a lo largo del eje a de moléculas A (verde) y B (naranja). Cada molécula independiente forma cadenas lineales paralelas al eje a , donde los átomos de bromo se orientan en las direcciones $-c$ y $+c$ en la molécula A y en las direcciones $-a$ y $+a$ en la molécula B . A través de la proyección de este eje, se observa que la (*E*)-*N*-

benciliden-4-bromoanilina **3b** empaqueta de forma alternada de moléculas *B-A-B-A* a lo largo eje *c*.

Figura 35. Empaquetamiento de la (*E*)-*N*-benciliden-4-bromoanilina visto a lo largo del eje *b*.



Los anillos están rotados uno con respecto al otro con un ángulo de 51.64° . Por su parte, para la unidad cristalográfica A (verde), el ángulo de giro entre el plano sustituido con el átomo de bromo y el plano que contiene a los átomos del grupo C–C=N–C es de 40.46° y este mismo ángulo, en la unidad B (naranja), es de 45.95° . Esto guarda concordancia con el estudio realizado por Bürgi y Dunitz en el que se reportó que para algunas moléculas de esta familia, las bencilidenanilinas, dicho ángulo tiene algún valor entre 40 – 55° .¹⁵¹

¹⁵¹ BÜRGI, H. B.; DUNITZ, J. D. Molecular Conformation of Benzyldeneanilines. *Helv. Chim. Acta.* 1971, 54 (5), 1255–1260

El empaquetamiento cristalino se encuentra gobernado únicamente por interacciones del tipo C—H· π y C—Br· π y no posee interacciones de la clase enlace de hidrógeno.^{152, 153, 154} En la Figura 36 se ve la interacción entre los diferentes hidrógenos aromáticos y la nube π de los centroides (fucsia, azul y naranja) que conforman la molécula. Así mismo, se observa al átomo de bromo interactuando con el centroide del anillo no sustituido de otra molécula (verde oliva).

El contacto donde participan el átomo de hidrógeno H16 de la molécula B con el centroide Cg4 (celeste) del anillo aromático de otra molécula B (Figura 36, Tabla 8) forma las cadenas lineales de moléculas B mencionadas anteriormente (Figura 35, naranja). Estas cadenas, a su vez, se encuentran unidas por la interacción C18—H18·Cg3 (naranja). La interacción C5—H5·Cg1 (fucsia) entre moléculas A forman dímeros que dan origen a las cadenas lineales a lo largo del eje a, que se unen con las de moléculas B a lo largo del eje c por las interacciones C24—H24·Cg2 (verde) y C4—Br1·Cg4 (verde oliva).

¹⁵² ARUNAN, E.; DESIRAJU, G. R.; KLEIN, R. A.; SADLEJ, J.; SCHEINER, S.; ALKORTA, I.; CLARY, D. C.; CRABTREE, R. H.; DANNENBERG, J. J.; Hobza, P.; et al. Definition of the Hydrogen Bond (IUPAC Recommendations 2011). *Pure Appl. Chem.* 2011, 83 (8), 1637–1641

¹⁵³ PARAJULI, R. Does the Recent IUPAC Definition on Hydrogen Bonding Lead to New Intermolecular Interactions? *Curr. Sci. India* 2016, 110 (4), 495–498

¹⁵⁴ DESIRAJU, G. R. A Bond by Any Other Name. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, 50 (1), 52–59

Figura 36. Interacciones C–H $\cdots\pi$ (fucsia, azul y naranja) y C–Br $\cdots\pi$ (verde oliva) de la (*E*)-*N*-benciliden-4-bromoanilina. Átomo de bromo señalado en verde oliva.

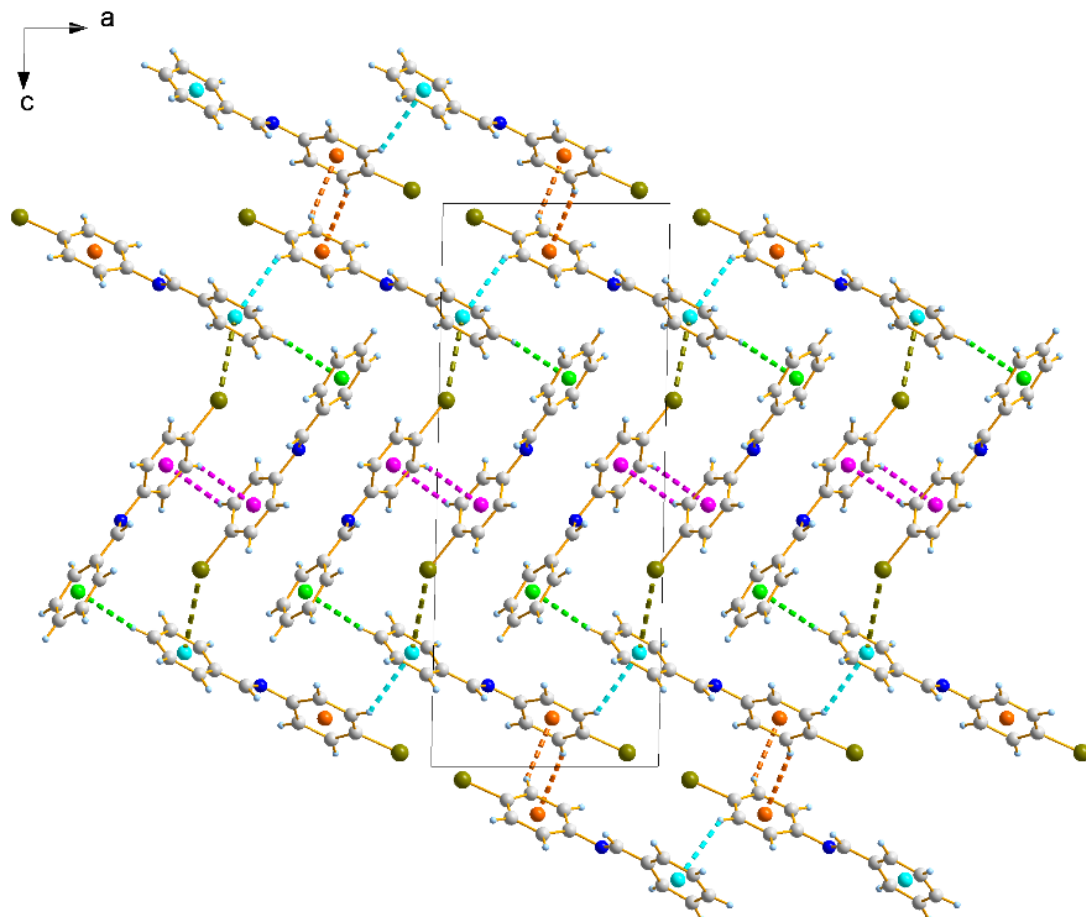
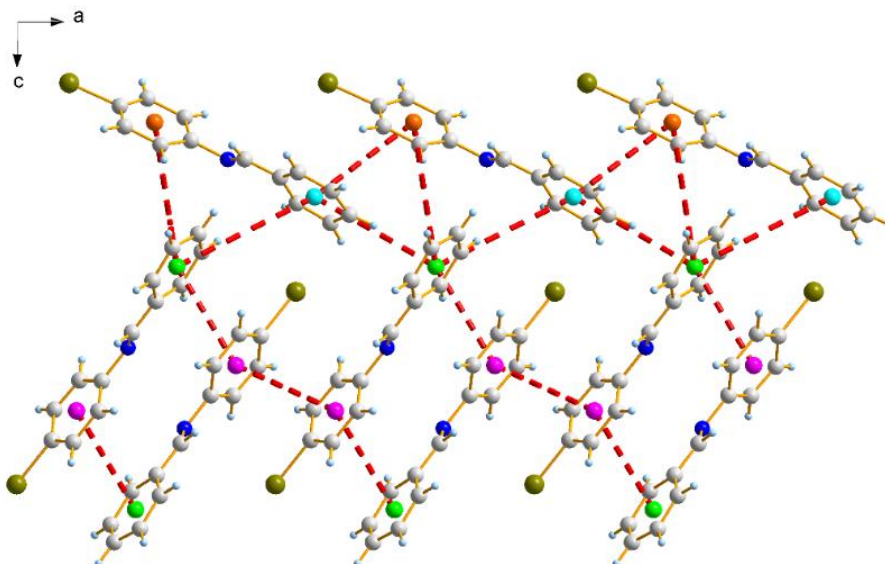


Tabla 8. Interacciones C–H $\cdots\pi$ y C–Br $\cdots\pi$ en la (*E*)-*N*-benciliden-4-bromoanilina 3b.

D-H(X) \cdots Cg	H(X) \cdots Cg (Å)	D \cdots Cg (Å)	D-H(X) \cdots Cg (°)
C5–H5 \cdots Cg1	2,80	3,55	138
C16–H16 \cdots Cg4	2,94	3,62	131
C18–H18 \cdots Cg3	2,79	3,53	138
C24–H24 \cdots Cg2	2,76	3,67	167
C4–Br1 \cdots Cg4	3,796(12)	5,56(3)	147,8(7)

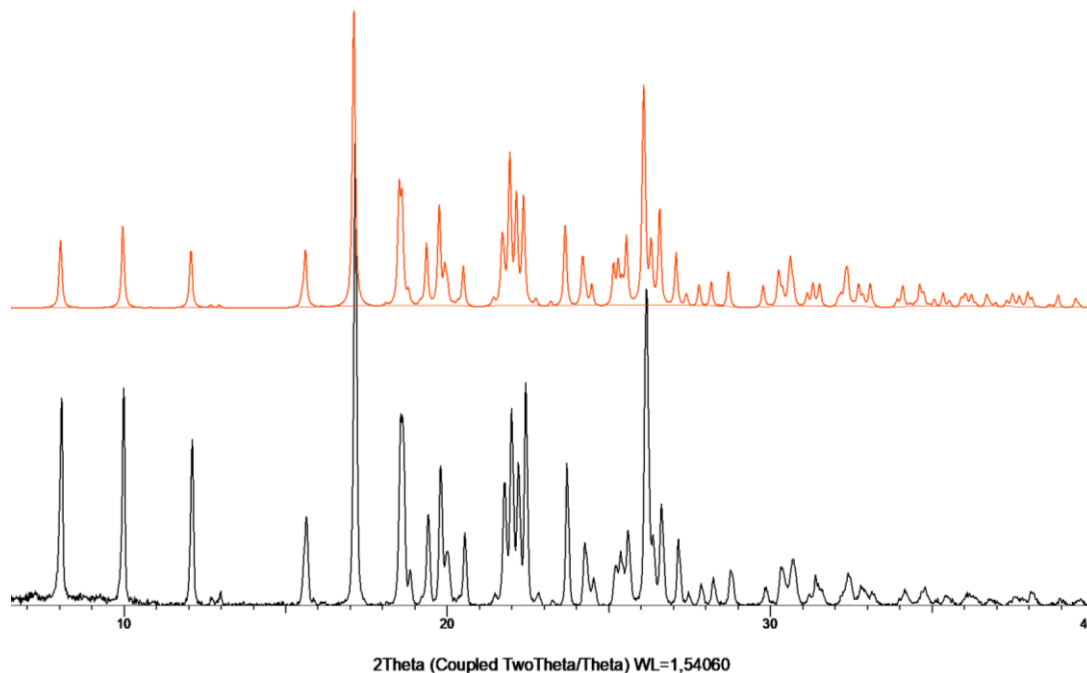
La estructura también revela interacciones del tipo $\pi\cdots\pi$ (rojo) entre los anillos aromáticos de las moléculas de **3b** (Figura 37). Estas interacciones también conectan las cadenas de moléculas A y B. Las anteriores contribuyen al enrejado tridimensional y son responsables del empaquetamiento con geometría de “espinas de bacalao” del compuesto.

Figura 37. Interacciones tipo $\pi\cdots\pi$ (rojo) entre los anillos aromáticos entre moléculas de la (*E*)-*N*-benciliden-4-bromoanilina **3b.**



A partir de los datos obtenidos por monocristal se calculó el patrón de polvo de la imina **3b** y se comparó con el obtenido experimentalmente mediante DRXP. La Figura 38 contiene los dos perfiles de difracción, en donde se puede ver que los picos coinciden en la posición y en la relación de intensidades. Esto muestra que los datos de DRXP recolectados para esta muestra sí corresponden a la (*E*)-*N*-benciliden-4-bromoanilina y no a la (*Z*)-*N*-benciliden-4-bromoanilina como mostraron los resultados de los cálculos realizados mediante EXPO 14.

Figura 38. Perfil de difracción de polvo obtenido experimentalmente (negro) y calculado a partir de los datos de difracción de Rayos X de cristal único (naranja) de la (*E*)-*N*-benciliden-4-bromoanilina.



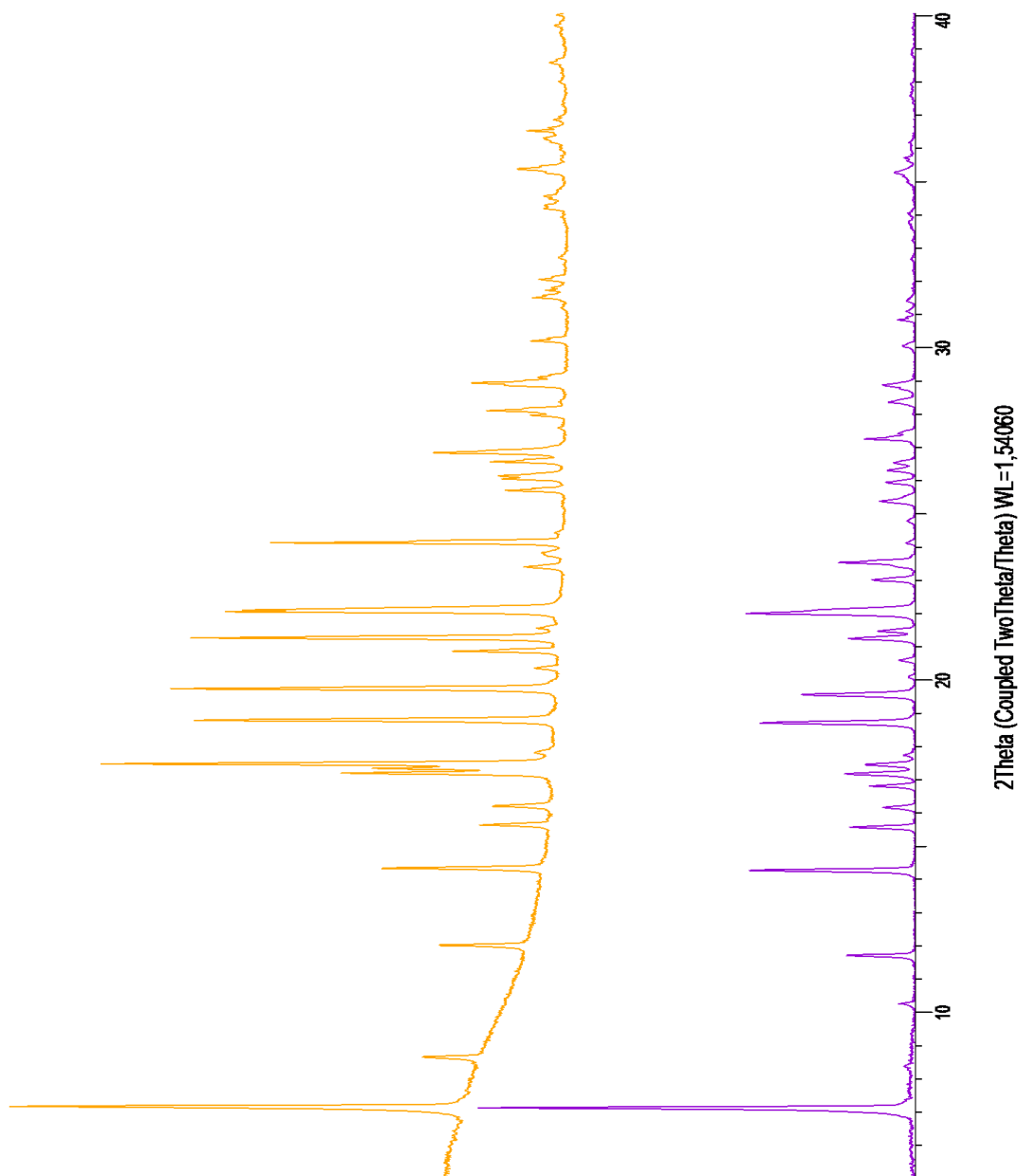
De no haber sido posible la obtención de un cristal único, el uso de la técnica de DRXP para la solución de la estructura del material hubiese estado limitado a observar las posiciones y eventualmente la forma de los picos. En ese caso, los índices de Miller (hkl) deberían coincidir.

8.3 *N*-(α -ALILBENCIL)-4-YODO(BROMO)ANILINAS

Las homoalilaminas caracterizadas cristalográfica y estructuralmente por DRXP son isoestructurales. Los difractogramas de **4a-b** (Figura 39) son una primera aproximación a la similitud estructural que hay entre ambas moléculas. Las

posiciones de los picos y la proporción en las intensidades son similares, además de los parámetros de celda unidad.

Figura 39. Difractograma de la *N*-(α -alilbencil)-4-yodoanilina 4a (magenta) y de la *N*-(α -alilbencil)-4-bromoanilina 4b (naranja).



Tras realizar el tratamiento de los datos en Diffrac.EVA, plataforma en la cual se realizó la búsqueda de picos, se inició el indexado empleando el programa DICVOL 14. De aquí, se obtuvo que ambas aminas cristalizan en el sistema monoclinico y los parámetros de celda unidad fueron, para **4a**, $a=12.2844(21)$ Å, $b=5.6792(09)$ Å, $c=21.2844(26)$ Å, $V=1499.77(39)$ Å³ y $\beta=97.641^\circ$ y para **4b**, $a=12.5032(13)$ Å, $b=5.6796(08)$ Å, $c=20.7053(18)$ Å, $V=1454.70(28)$ Å³ y $\beta=98.367^\circ$. Las figuras de mérito para este proceso fueron $M_{20}=46.5$ y $F_{52}=48.8$, $M_{20}=41.6$ y $F_{61}=51.2$ respectivamente. Estos parámetros se refinaron en el programa NBS y se obtuvieron los datos que se muestran en la Tabla 9 y en los Anexo M y Anexo N.

Tabla 9. Parámetros cristalográficos obtenidos por NBS de la *N*-(α -alilbencil)-4-yodoanilina **4a y *N*-(α -alilbencil)-4-bromoanilina **4b**.**

<i>Parámetros de Celda Unidad Refinados</i>		
<i>Molécula</i>	4a	4b
<i>Sistema Cristalino</i>	Monoclinico	Monoclinico
<i>a</i> (Å)	12.510500(49)	12.482650(34)
<i>b</i> (Å)	5.675474(02)	5.672879(22)
<i>c</i> (Å)	21.276310(97)	20.685950(95)
<i>V</i> (Å ³)	1497.387(68)	1449.275(06)
β°	97.6296(30)	98.3559(41)
<i>M</i> ₂₀	51.7	22.2
<i>F</i> ₃₀	127.9	61.9

La determinación del grupo espacial a través de EXPO 14, en primera instancia, relacionó a las aminas en el grupo $P2_1/c$. Seguidamente se llevó a cabo la descomposición del patrón de polvo (WPPD) de ambos compuestos empleando TOPAS. Los resultados obtenidos se condensan en la Figura 40 y en la Tabla 10.

Figura 40. Descomposición del patrón de polvo de la *N*-(α -alilbencil)-4-yodoanilina 4a y de la *N*-(α -alilbencil)-4-bromoanilina 4b.

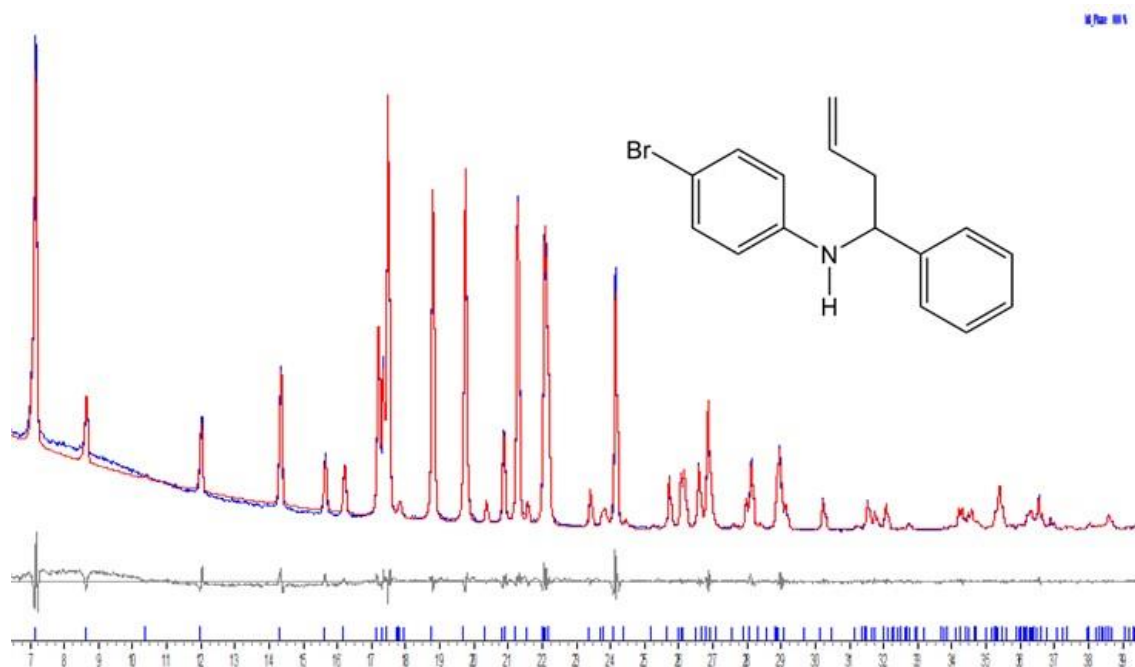
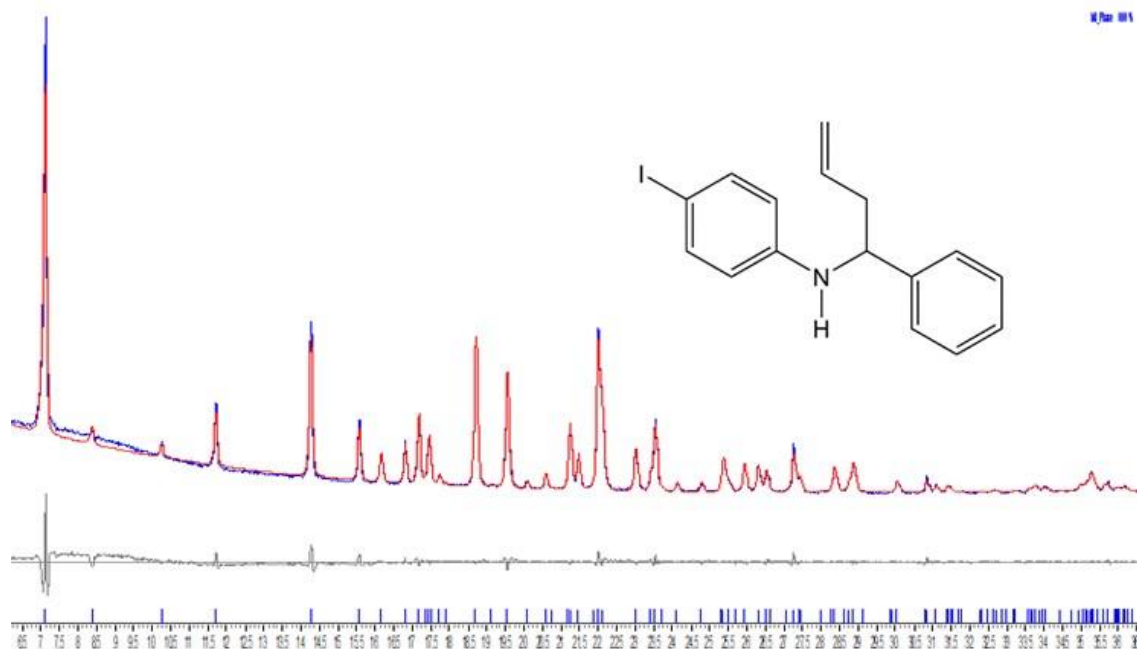
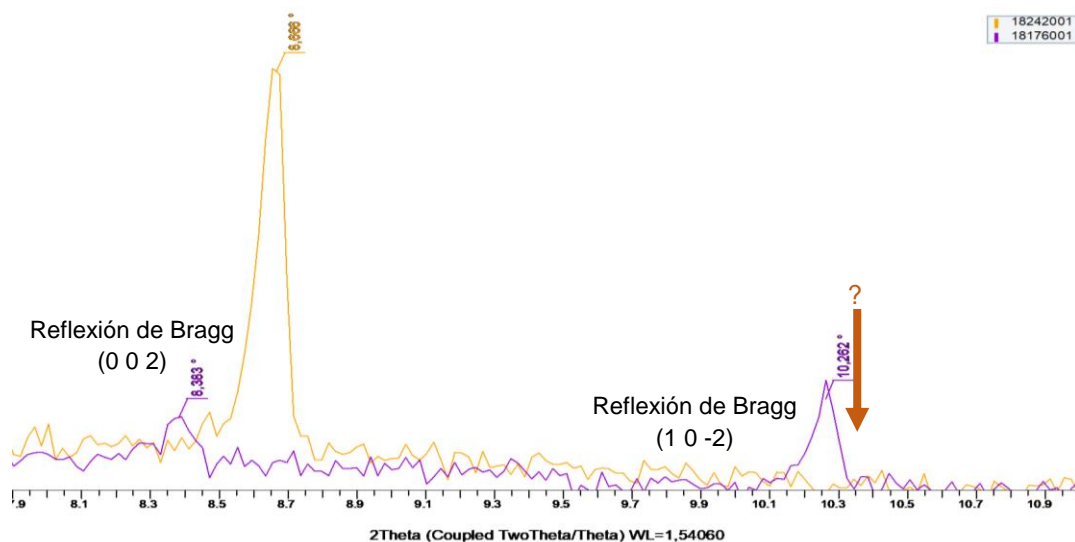


Tabla 10. Descomposición del patrón de polvo (WPPD) de las homoalilaminas *N*-(α -alilbencil)-4-yodo(bromo)anilinas 4a-b.

<i>Descomposición del Patrón de Polvo (WPPD)</i>		
<i>Molécula</i>	4a	4b
R_{wp} (%)	5,66	5,33
R_{exp} (%)	2,4	1,87
R_p (%)	4,38	4,17
GOF	2,36	2,86
<i>Grupo Espacial</i>	$P2_1/c$	$P2_1/c$
a (Å)	12,5254(6)	12,5164(3)
b (Å)	5,6784(2)	5,6871(2)
c (Å)	21,2902(8)	20,7317(6)
V (Å ³)	1500,76(1)	1460,05(7)
β°	97,653(3)	98,361(2)

Los factores de ajuste fueron de muy buena calidad (inferiores a 10); el programa logró simular el perfil de polvo de manera suficientemente precisa. Las reflexiones de Bragg corresponden de manera óptima con los picos registrados experimentalmente. No obstante, existe un par de reflexiones de Bragg a ángulos bajos que difieren en intensidad o no se observan en los difractogramas experimentales (Figura 41). Estas son, en ambos casos, las posiciones hkl (002) y (10-2) que el programa relaciona en las posiciones 8.380 y 10.254 para **4a** y 8.611 y 10.360 para **4b**.

Figura 41. Máximos de difracción experimentales de la amina *N*-(α -alilbencil)-4-yodoanilina **4a (magenta) y de la *N*-(α -alilbencil)-4-bromoanilina **4b** (naranja) correspondientes a las reflexiones de Bragg (0 0 2) y (1 0 -2) calculadas por TOPAS.**



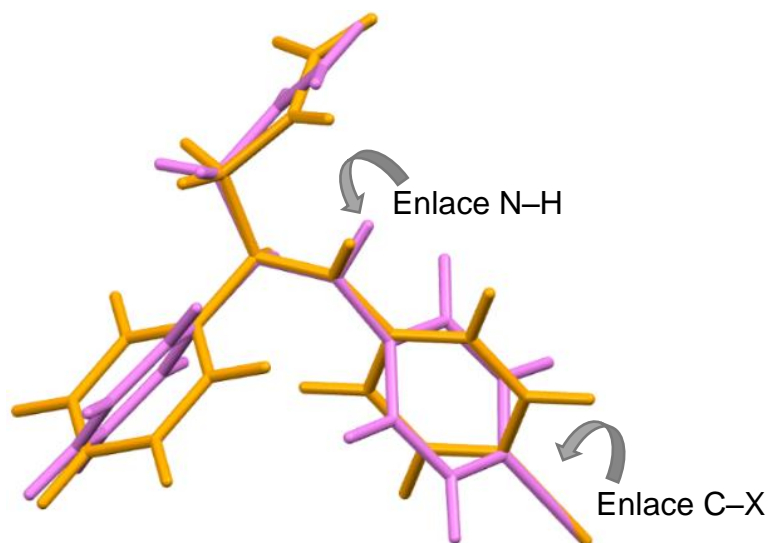
Es sabido de la literatura que un enlace sencillo tiene libre rotación, aún dentro de la celda unidad.¹⁵⁵ En las moléculas **4a-b** hay dos enlaces que eventualmente se encontrarían girando libremente. Estos son: el enlace N–C que une al grupo amina con el anillo aromático sustituido con el halógeno (anillo A) y el otro es el enlace C $_{\alpha}$ –C $_{Ar}$ (anillo B). Respecto a esto, A. Kitaigorodsky expresó que, en el estudio de cristales orgánicos, debe tenerse en cuenta que existe una diferencia entre la molécula libre y la molécula en el cristal si se consideran las rotaciones en diferentes partes de la estructura a lo largo de enlaces sencillos, de manera que esos cambios conformacionales, al aumentar (o disminuir) la energía interna de la molécula,

¹⁵⁵ DUNITZ, J. D. Crystal Structure Analysis and Chemistry. En X-Ray Analysis and the Structure of Organic Molecules; Cornell University Press, 1979; pp 312–318

podrían llegar a generar variaciones en el cristal como un todo, viéndose afectadas las señales que componen el perfil de difracción.^{156, 157}

Para las homoalilaminas se encontró que presentan diferencias conformacionales. El fragmento olefínico y los anillos se encuentran rotados uno con respecto al otro para los dos compuestos según se muestra en las Figura 42 y 43. El plano promedio definido por el anillo felino (Anillo B) de la *N*-(α -alilbencil)-4-bromoanilina está desplazado a un ángulo de $41,36^\circ$ con respecto al plano promedio del mismo anillo de la *N*-(α -alilbencil)-4-yodoanilina (Figura 43a) mientras que el ángulo formado por los planos promedios de los anillos que contienen los átomos halógenos (Anillo A) es de 77.86° (Figura 43b)

Figura 42. *N*-(α -alilbencil)-4-yodoanilina 4a (rosa) superpuesta sobre la *N*-(α -alilbencil)-4-bromoanilina 4b (naranja), alineadas con respecto al enlace $C_\alpha-C$ del fragmento alílico.

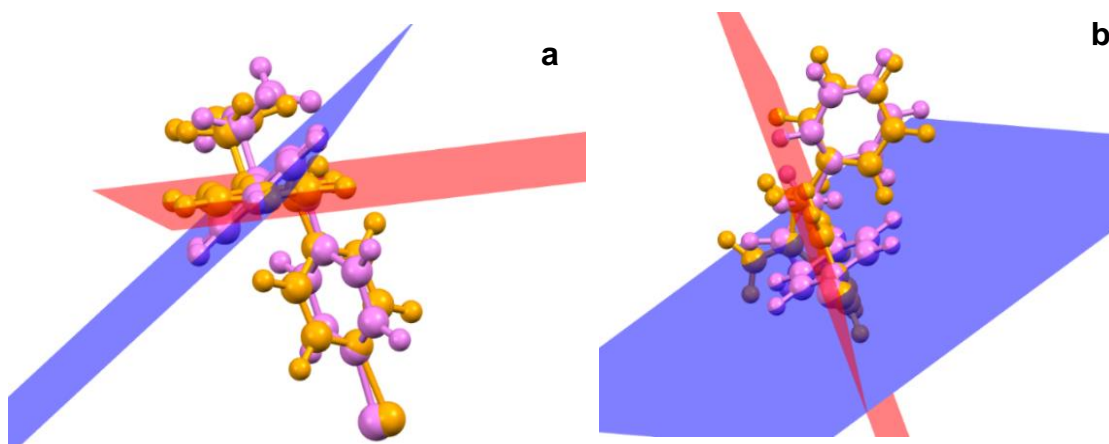


¹⁵⁶ KITAIGORODSKY, A. I. Lattice Energy. In Molecular Crystals and Molecules; Academic Press Inc.: New York, NY, 1973; p 186

¹⁵⁷ CASALONE, G. L.; MARIANI, C.; MUGNOLI, A.; SIMONETTA, M. Crystal, Molecular and Electronic Structure of 1,1-Diaryl-2-Halogenoethylenes. I. 2-Bromo-1,1-Di- *p* -Tolyethylene. Acta Cryst. 1967, 22 (2), 228–236

El plano promedio definido por el anillo fenilo (Anillo B) de la *N*-(α -alilbencil)-4-bromoanilina está desplazado a un ángulo de $41,36^\circ$ con respecto al plano promedio del mismo anillo de la *N*-(α -alilbencil)-4-yodoanilina (Figura 43a) mientras que el ángulo formado por los planos promedios de los anillos que contienen los átomos halógenos (Anillo A) es de 77.86° (Figura 43b).

Figura 43. Rotación de los planos que contienen a los átomos de (a) anillo no sustituido (anillo B) y (b) anillo sustituido con el halógeno (anillo A) de las homoalilaminas 4a-b.

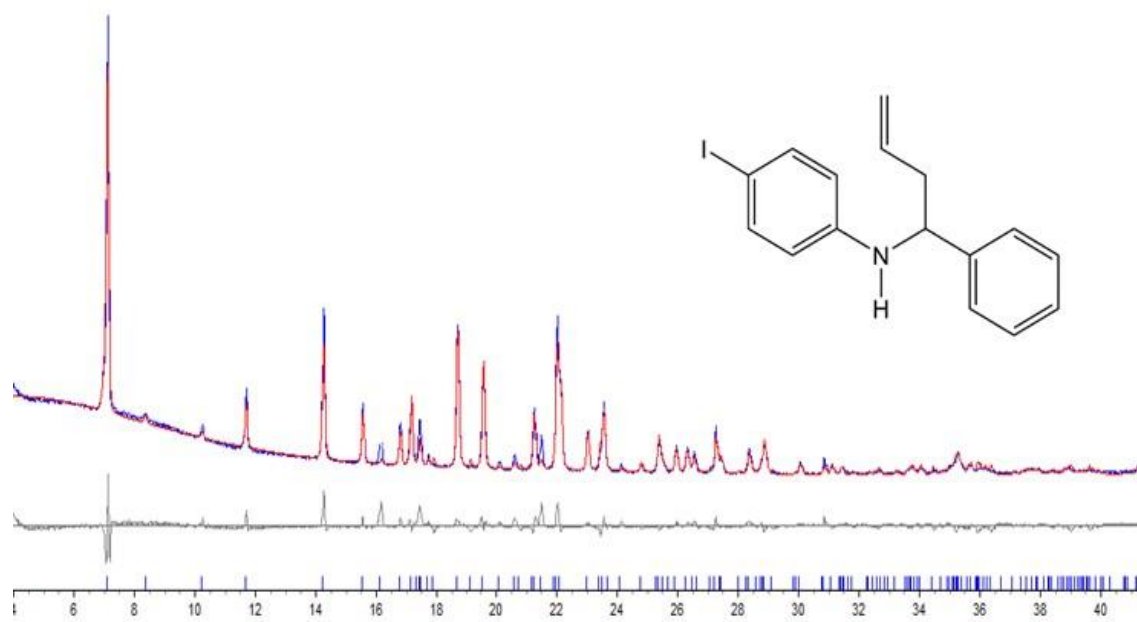


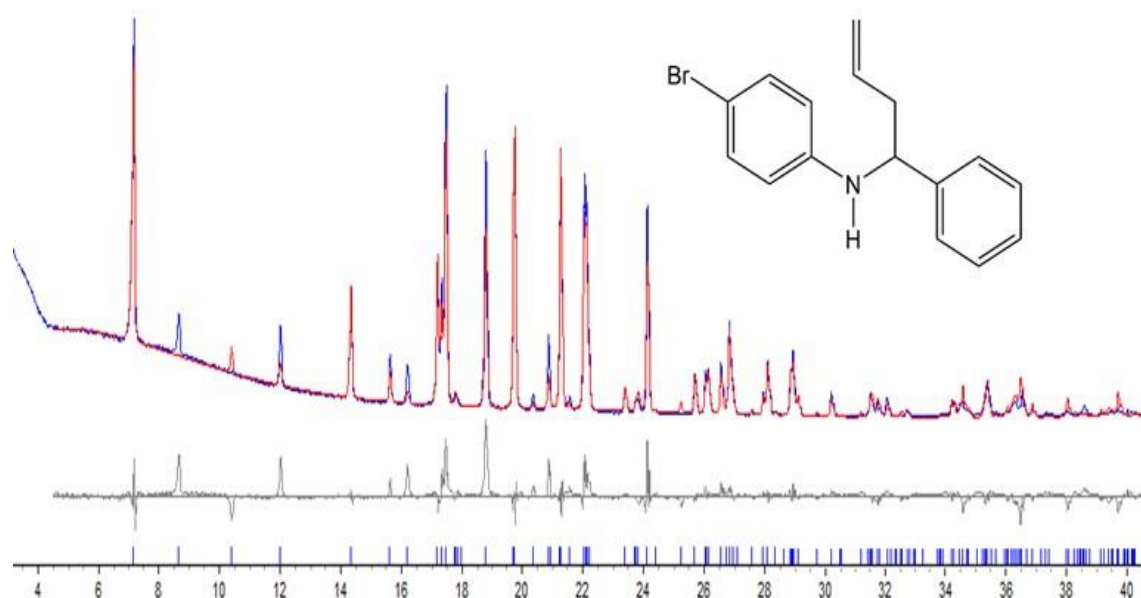
Estas diferencias conformacionales podrían explicar la discrepancia en las intensidades de los picos señalados en la Figura 41.

A través de los cálculos de minimización de energía realizados empleando EXPO 14, se obtuvo que la solución estructural con menor función de costo para los compuestos fue $CF= 21.440$ y $CF= 16.943$ para la homoalilamina sustituida con bromo y yodo respectivamente, y se refinaron por el Método de Rietveld usando el programa TOPAS. El ajuste del patrón final convergió con buenas figuras de mérito; la Figura 44 muestra el resultado del refinamiento Rietveld de los patrones de difracción experimentales de ambos compuestos. Sin embargo, debido a la propia

naturaleza morfológica de las muestras (cristales en forma de placas), luego del refinamiento se observaron intensidades originadas por la orientación que no fue posible refinar completamente.

Figura 44. Resultado del refinamiento Rietveld de los patrones de difracción de la *N*-(α -alilbencil)-4-yodoanilina (superior) 4a y de la *N*-(α -alilbencil)-4-bromoanilina 4b (inferior).





En la Tabla 11 se presentan los datos cristalinos y los resultados del refinamiento Rietveld de las estructuras determinadas por difracción de polvo de las homoalilaminas **4a-b**. El resultado del refinamiento por el método de Rietveld permitió elucidar el modelo inicial que mejor representa la estructura cristalina del material y reproduce el patrón de difracción obtenido experimentalmente.

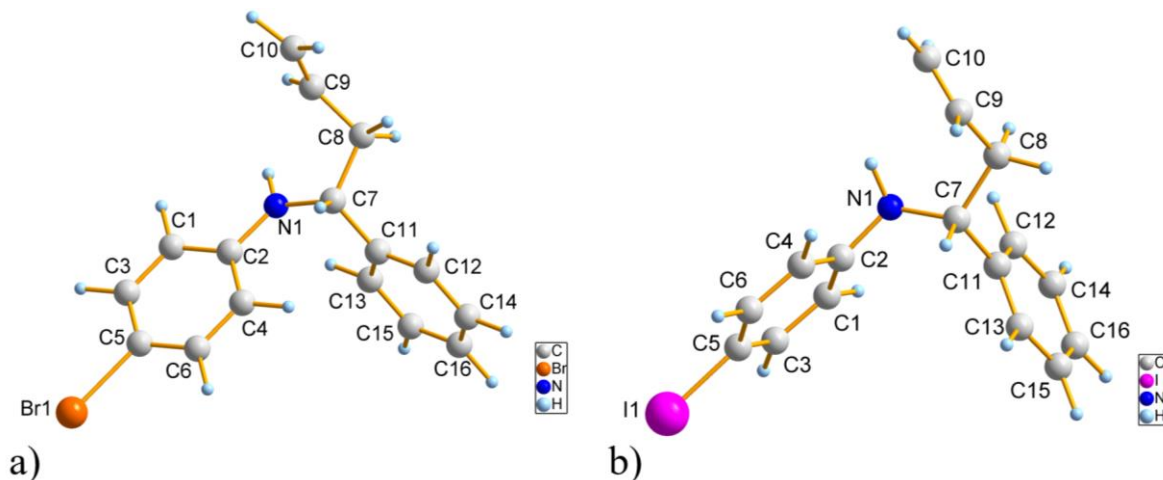
Tabla 11. Datos cristalográficos y resultados del Refinamiento Rietveld de las estructuras *N*-(α -alilbencil)-4-yodo(bromo)anilinas 4a-b.

<i>Datos cristalinos</i>		
<i>Compuesto</i>	<i>4a</i>	<i>4b</i>
Sistema cristalino	Monoclínico	Monoclínico
Grupo espacial	<i>P2₁/c</i>	<i>P2₁/c</i>
<i>a</i> (Å)	12.5408(11)	12.4937(6)
<i>b</i> (Å)	5.6851(5)	5.6751(2)
<i>c</i> (Å)	21.3189(19)	20.6928(1)
β (°)	97.664(4)	98.346(3)

Datos cristalinos		
Compuesto	4a	4b
V (Å ³)	1506.4(2)	1451.58(1)
R _{exp} (%)	2.39	1.87
R _p (%)	5.58	6.88
R _{wp} (%)	8.07	10.55
GoF (%)	3.38	5.65

Los átomos se representan con vibraciones térmicas isotrópicas alrededor de su posición de equilibrio debido a que la muestra es policristalina, por lo tanto, los átomos en los modelos propuestos tienen formas esféricas y no elipsoidales para los átomos anisotrópicos. La unidad asimétrica de cada uno de los compuestos se muestra en la Figura 45.

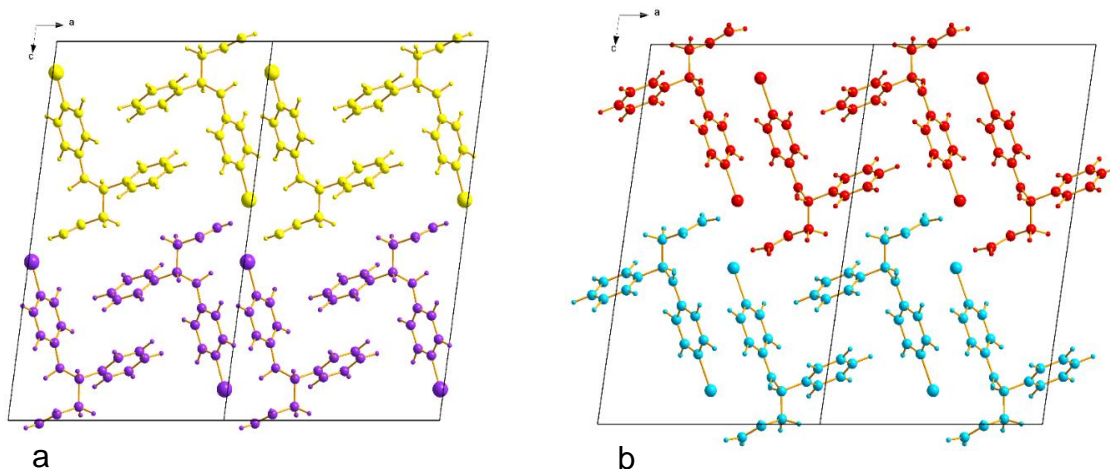
Figura 45. Unidad asimétrica de: a) *N*-(α -alilbencil)-4-bromoanilina y b) *N*-(α -alilbencil)-4-yodoanilina.



El grupo espacial $P2_1/c$ al que pertenecen ambos materiales es centrosimétrico (*i.e.* posee un centro de inversión), indicando que en el producto de reacción de ambas homoalilaminas se obtienen las configuraciones *R* y *S* de los compuestos, de manera que se obtuvo un *crystal mixto*.¹⁵⁸ En la Figura 46 es posible observar que dentro de la celda unidad, las moléculas existen como pares de enantiómeros (*R,S*), tanto para la (a) *N*-(α -alilbencil)-4-yodoanilina **4a** como para la (b) *N*-(α -alilbencil)-4-bromoanilina **4b**.

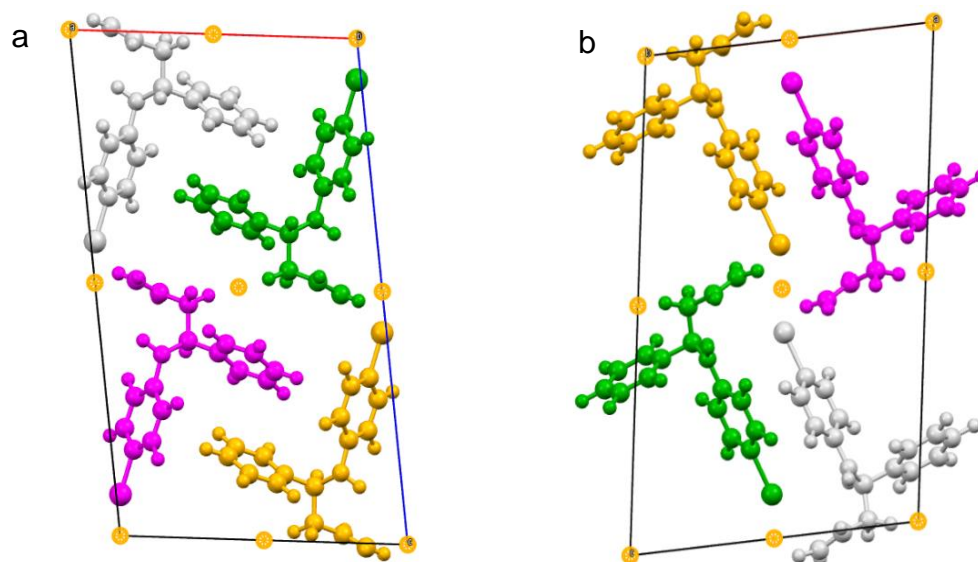
Las unidades cristalográficas se reproducen entre sí a través de los centros de inversión, los planos de deslizamiento y los ejes helicoidales. A manera de ejemplo, se muestra la Figura 47. La unidad asimétrica cristalográfica mostrada en blanco reproduce al enantiómero opuesto (amarillo) a través de un centro de inversión, al enantiómero del mismo tipo (verde) por un eje helicoidal y nuevamente al enantiómero contrario (fucsia) por un plano de deslizamiento a lo largo del eje *c*.

Figura 46. Empaquetamiento de los pares de enantiómeros de la a) *N*-(α -alilbencil)-4-yodoanilina [R (amarillo), S (morado)] y de la b) *N*-(α -alilbencil)-4-bromoanilina [R (azul), S (rojo)].



¹⁵⁸ ELIEL, E. L. Racemic Modifications. In Stereochemistry of carbon Compounds; McGraw-Hill: New York, NY, 1962; pp 45–47

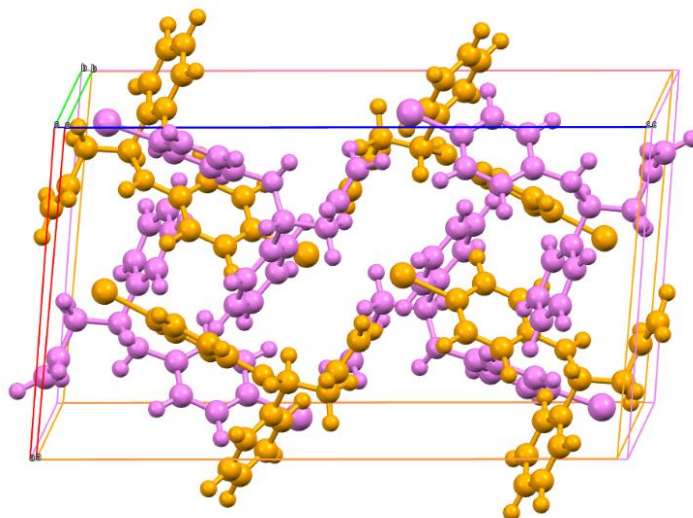
Figura 47. Operaciones de simetría dentro de la celda unidad de la a) *N*-(α -alilbencil)-4-yodoanilina y de la b) *N*-(α -alilbencil)-4-bromoanilina.



Luego de resolver la estructura, la validación de la misma se completó con PLATON y se encontró, para la *N*-(α -alilbencil)-4-yodoanilina, que cristaliza en el sistema monoclinico, que pertenece al grupo espacial $P2_1/c$ y que posee parámetros de celda unidad iguales a $a=12.5141(6)$ Å, $b=5.6730(3)$ Å, $c=21.2710(7)$ Å, $V=1496.61(5)$ Å³ y $\beta=97.66(3)^\circ$.

En lo que tiene que ver con el empaquetamiento (Figura 48), la celda unidad de la amina **4b** está ligeramente desplaza con respecto a la de la amina **4a** y viceversa, teniendo en cuenta que el volumen de la celda de la *N*-(α -alilbencil)-4-yodoanilina es 44.11 Å³ mayor.

Figura 48. Empaquetamiento de las homoalilaminas 4a (rosa) y 4b (naranja).



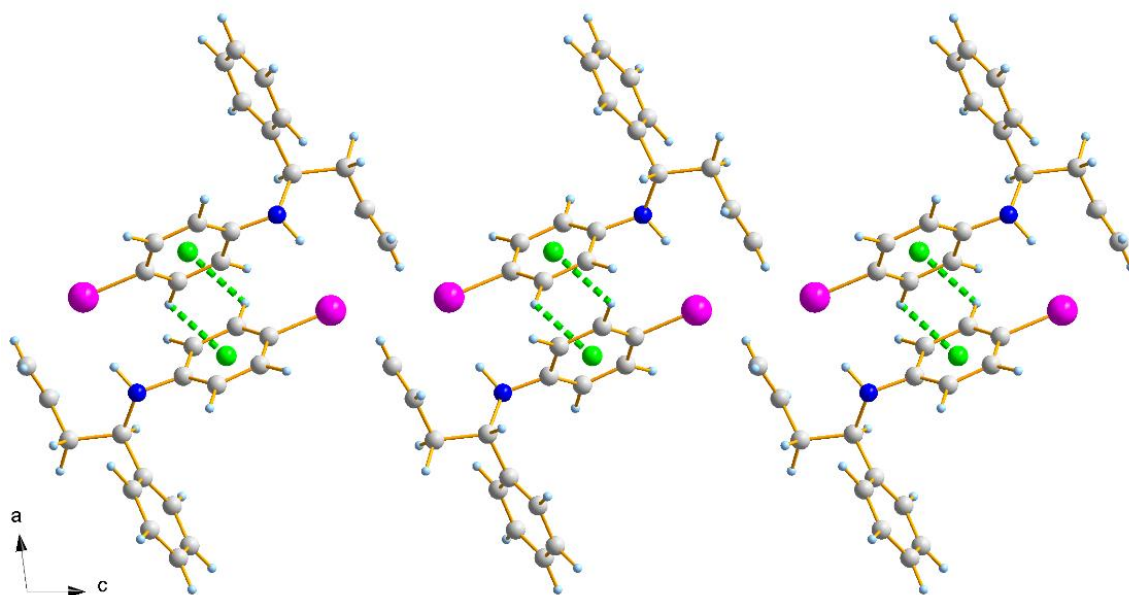
El empaquetamiento de la *N*-(α -alilbencil)-4-yodoanilina es estabilizado por enlaces de hidrógenos del tipo C—H···I e interacciones a corto alcance C—H··· π y π ··· π . En la estructura de la homoalilamina **4a** puede ser descrita, en este caso, por la formación de dímeros a lo largo del eje *c*, de moléculas de *N*-(α -alilbencil)-4-yodoanilina conectadas por la interacción intermolecular C6—H4···Cg1 (verde) (ver Tabla 12), como se muestra en la siguiente tabla.

Tabla 12. Interacción C—H··· π en la estructura de la *N*-(α -alilbencil)-4-yodoanilina

¹⁵⁹ D—H···Cg	H···Cg (Å)	D···Cg (Å)	D—H···Cg (°)
C6—H4···Cg1	2,43	3,1391	121

¹⁵⁹ D: grupo donador.

Figura 49. Vista de la interacción C-H \cdots π en la proyección a lo largo del eje *b* de la *N*-(α -alilbencil)-4-yodoanilina.



Estos dímeros a su vez están conectados entre sí a través de las interacciones tipo enlaces de hidrógeno¹⁶⁰ C10—H10A(H_{4cis}) \cdots I1¹⁶¹ (fucsia) y C10—H10B \cdots I1(H_{4trans}) (fucsia) que originan cadenas lineales que se extienden a lo largo del eje *c* (Figura 50, Tabla 13).

¹⁶⁰ ARUNAN, DESIRAJU, KLEIN, SADLEJ, SCHEINER, ALKORTA, CLARY, CRABTREE, DANNENBERG, HOBZA, et al. Op. Cit.

¹⁶¹ Protones denotados H_{4cis} y H_{4trans} en la sección anterior.

Figura 50. Cadenas a lo largo del eje *c* formadas por los enlaces de hidrógenos en la estructura de la *N*-(α -alilbencil)-4-yodoanilina.

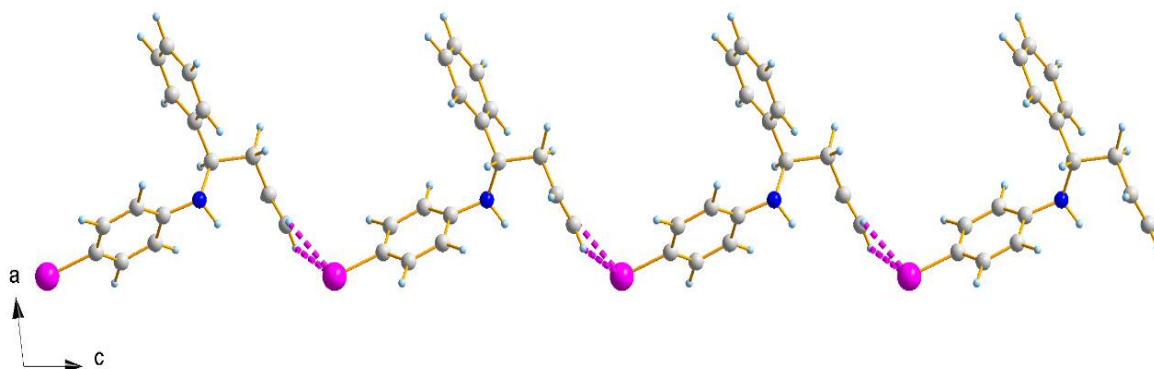


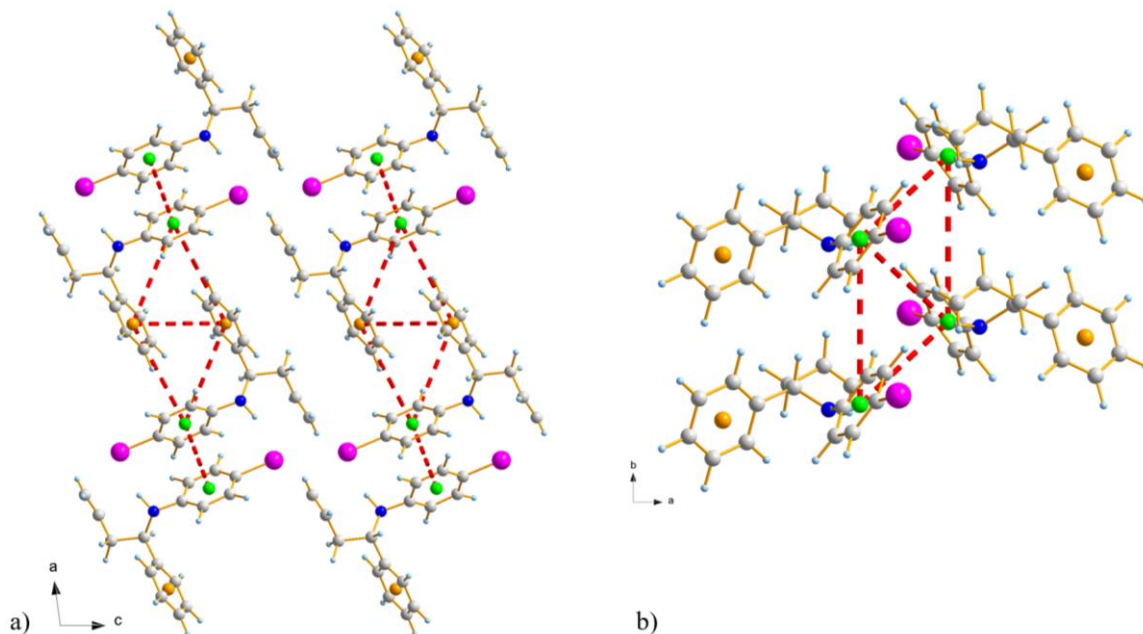
Tabla 13. Enlaces de hidrógenos presentes en la estructura de la *N*-(α -alilbencil)-4-yodoanilina 4a.

¹⁶² D-H...A	D-H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D-H...A (°)
C10—H10A...I1	0,93	2,43	2,7385	100
C10—H10B...I1	0,93	2,42	2,7385	100

Las cadenas de moléculas de *N*-(α -alilbencil)-4-yodoanilina se encuentran conectadas a lo largo del eje *a* por las interacciones π - π como puede observarse en la Figura 51a y a lo largo del eje *b* (Figura 51b). Todas las interacciones contribuyen al empaquetamiento y estabilización de la red cristalina observada en la estructura del material.

¹⁶² D: grupo donador. A: grupo aceptor.

Figura 51. Vista de las interacciones $\pi\cdot\pi$ (inter e intramoleculares) en: a) la proyección a lo largo del eje b ; b) la proyección a lo largo del eje c de la N -(α -alilbencil)-4-yodoanilina.



Análogamente, la homoalilamina N -(α -alilbencil)-4-bromoanilina fue indexada en el sistema cristalino monoclinico y en el grupo espacial $P2_1/c$. Los parámetros de celda unidad de esta molécula son $a=12.4966(7)$ Å, $b=5.6766(3)$ Å, $c=20.6957(11)$ Å, $V=1452.50(14)$ Å³ y $\beta=98.363(4)^\circ$.

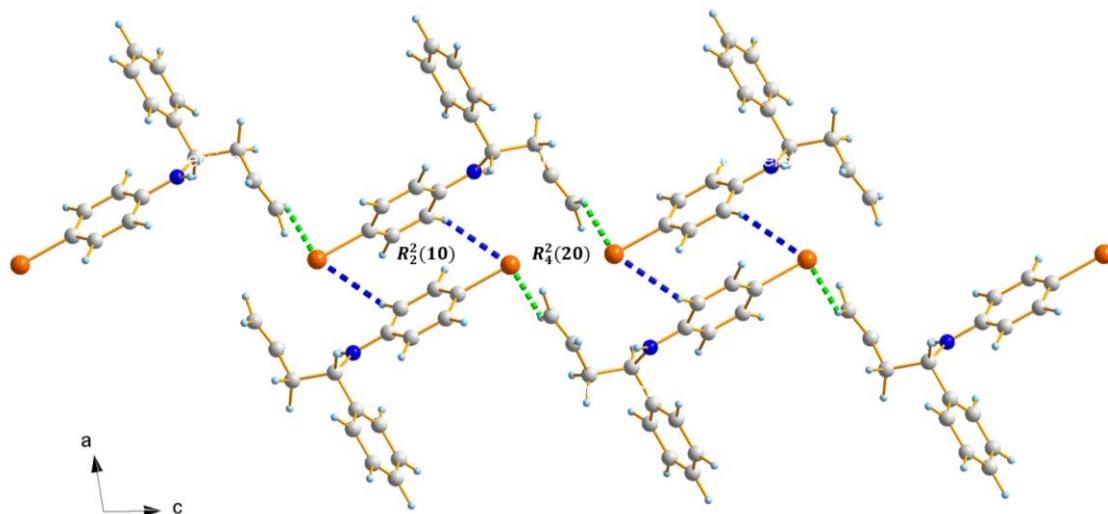
De manera equivalente, el empaquetamiento de la N -(α -alilbencil)-4-bromoanilina está gobernado por enlaces de hidrógenos del tipo C—H·Br e interacciones a corto alcance del tipo C—H· π y $\pi\cdot\pi$. La estructura de la alilamina sustituida con bromo puede ser descrita en términos de dímeros enlazados por interacciones intermoleculares de hidrógeno (Tabla 14) por medio del enlace C1—H1·Br1 (azul), como se muestra en la Figura 52. Los dímeros están conectados entre sí a través

del enlace C10—H10(H_{4_{cis}})·Br1¹⁶³ (verde) que originan cadenas que se extienden a lo largo del eje *c*.

Tabla 14. Enlaces de hidrógenos presentes en la estructura de la *N*-(α -alilbencil)-4-bromoanilina.

D-H···A	D-H (Å)	H···A (Å)	D···A (Å)	D-H···A (°)
C1—H1···Br1	1,11	2,81	3,6634	133
C10—H10···Br1	1,11	2,21	3,8242	112

Figura 52. Dímeros formados por el enlace de hidrógeno C1—H1·Br1 y cadenas a lo largo del eje *c* formadas por el enlace C10—H10·Br1 en la estructura de la *N*-(α -alilbencil)-4-bromoanilina.



Las interacciones intermoleculares C3—H2·Cg1 (fucsia) y C16—H16·Cg1 (celeste) (ver Tabla 15) también forman cadenas de dímeros que se extienden paralelamente al eje *a* como se muestra en la Figura 53. Adicionalmente, en estas cadenas también

¹⁶³ Protón denotado H_{4_{cis}} en la sección anterior.

intervienen las interacciones π - π como puede observarse en la Figura 54. Las interacciones C—H \cdot π y π - π conectan a lo largo del eje *a*, las cadenas descritas por los enlaces de hidrógenos son observados en la Figura 52 y contribuyen al empaquetamiento y estabilización de la red cristalina.

Tabla 15. Interacciones C—H \cdot π en la estructura de la *N*-(α -alilbencil)-4-bromoanilina.

D-H(X) \cdots Cg	H(X) \cdots Cg (Å)	D \cdots Cg (Å)	D-H(X) \cdots Cg (°)
C3—H2 \cdots Cg1	2,68	3,4441	126
C16—H16 \cdots Cg1	2,95	4,0345	163

Figura 53. Vista de las interacciones C-H \cdots π en la proyección a lo largo del eje *b* de la *N*-(α -alilbencil)-4-bromoanilina.

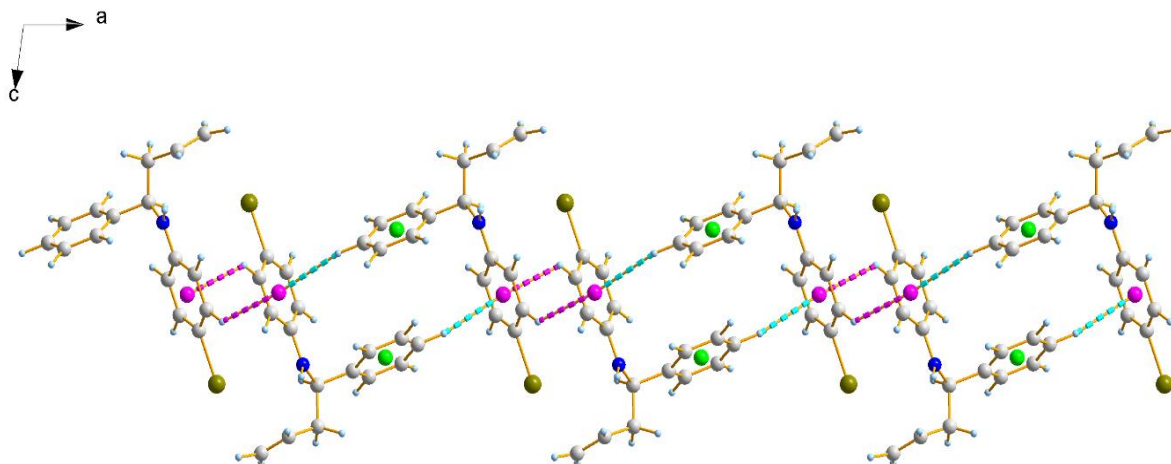
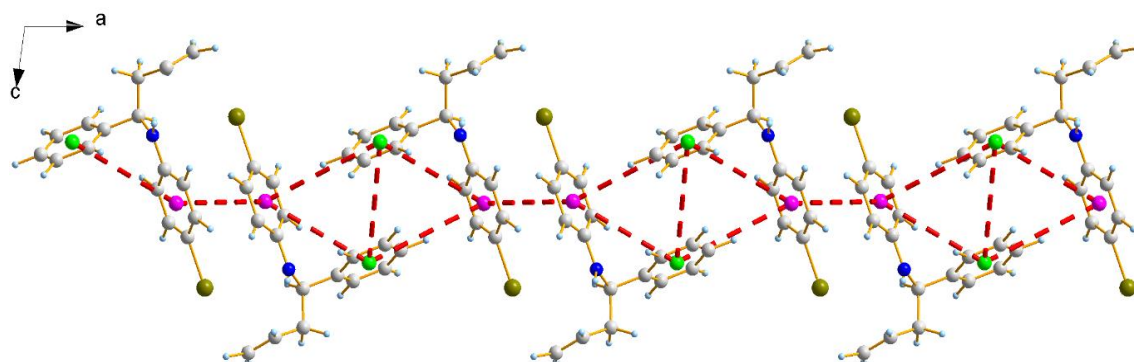


Figura 54. Vista de las interacciones π - π (inter e intramoleculares) en la proyección a lo largo del eje b de la N -(α -alilbencil)-4-bromoanilina.



Contrario a lo que se esperaría, las homoalilaminas no presentan interacciones intermoleculares del tipo enlace de hidrógeno a través del grupo amina, debido a que la distancia entre el grupo N–H y el centroide más cercano, es superior a 5.0 Å, de manera que no cumple con las condiciones para que se dé tal interacción.

Finalmente y con el objetivo de condensar los datos obtenidos para los parámetros cristalográficos de las cuatro moléculas estudiadas, se presenta la Tabla 16.

Por definición, la magnitud del ángulo β de la celda unidad de **3b** impide que la molécula pertenezca al sistema cristalino ortorrómbico. Sin embargo, este es un caso fortuito en el que a pesar de que ambas iminas llegan al estado sólido en sistemas diferentes, la celda unidad de ambas tiene la misma forma, ya que la diferencia entre el ángulo β es de apenas 1.2°. ¹⁶⁴ Se ha encontrado que derivados

¹⁶⁴ SPACE GROUP DETERMINATION. In Crystal structure analysis: principles and practice; Blake, A. J., Clegg, W., Eds.; International Union of Crystallography book series; Oxford University Press: Oxford ; New York, 2009; pp 21, 43

de la bencilidenanilina también cristalizan en estos dos sistemas.^{165,166,167} El volumen de la celda unidad de la (*E*)-*N*-benciliden-4-yodoanilina **3a** es cerca del doble (1181.2 Å³ más grande) del volumen de la celda de la (*E*)-*N*-benciliden-4-bromoanilina **3b**. Esto explica el hecho de que el valor Z de la imina **3a** sea el doble del de la imina **3b**.

Tabla 16. Parámetros cristalográficos condensados de las (*E*)-*N*-benciliden-4-yodo(bromo)anilinas **3a-b y de las homoalilaminas *N*-(α -alilbencil)-4-yodo(bromo)anilinas **4a-b**.**

<i>Parámetros Cristalográficos</i>				
<i>Compuesto</i>	3a	3b	4a	4b
Sistema Cristalino	Ortorrómbico	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico
Grupo Espacial	<i>Pna2</i> ₁	<i>P2</i> ₁	<i>P2</i> ₁ / <i>c</i>	<i>P2</i> ₁ / <i>c</i>
a (Å)	7.94300(6)	8.8709(9)	12.5141(6)	12.4966(7)
b (Å)	10.53210(80)	5.8700(8)	5.6730(3)	5.6766(3)
c (Å)	27.80300(20)	21.987(2)	21.2710(7)	20.6957(1)
V (Å³)	2325.90(30)	1144.70(2)	1496.61(5)	1452.50(14)
β°	90.000 ¹⁶⁸	91.208(10)	97.66(3)	98.363(4)
Z	8	4	4	4

En lo referente a las homoalilaminas estudiadas, dado que el sistema cristalino, el grupo espacial, las dimensiones de celdad unidad y las interacciones intra e intermoleculares son equivalentes para ambas sustancias, es posible decir que

¹⁶⁵ BÜRGI, DUNITZ, Op. Cit.

¹⁶⁶ BERNSTEIN, J. Conformational Studies. Part 111.1 Crystal and Molecular Structures of *N*-(2,4-Dichlorobenzylidene)Aniline. 1972, 8, 946–950

¹⁶⁷ BÜRGI, H. B.; DUNITZ, J. D. Crystal and Molecular Structures of Benzylideneaniline, Benzylideneaniline-*p*-Carboxylic Acid and *p*-Methylbenzylidene-*p*-Nitroaniline. Helvetica Chimica Acta 1970, 53 (7), 1747–1764

¹⁶⁸ Por definición.¹¹⁰

estas son isoestructurales.¹⁶⁹ A diferencia de la homoalilamina 4a, donde tanto el protón H10A(H_{4cis}) y H10B(H_{4trans}) presentan interacción con el halógeno, la homoalilamina 4b forma el enlace de hidrógeno a través de uno solo de los protones [H10A(H_{4cis})], debido a la rotación que existe entre los fragmentos olefínicos de las sustancias (Figura 42, Figura 43)

Por otro lado, las interacciones intermoleculares son más fuertes en la homoalilamina 4a que en la 4b. Esto explica la diferencia en el punto de fusión entre las dos homoalilaminas.

La literatura sugiere que la mayoría de los compuestos moleculares cristalizan en sistemas de baja simetría, es decir, ortorrómbico, monoclinico o triclinico, y que al menos un tercio de estas estructuras pertenece al grupo espacial $P2_1/c$. La información obtenida en esta investigación guarda relación con estos hechos.¹⁷⁰

Considerando todos los datos anteriormente expuestos, las iminas (*E*)-*N*-benciliden-4-yodo(bromo)anilinas y las *N*-(α -alilbencil)-4-yodo(bromo)anilinas fueron exitosamente caracterizadas a través de las técnicas analíticas de infrarrojo, resonancia magnética nuclear y cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas. Para todas las moléculas se obtuvo, cuando correspondía, una alta concordancia con los datos reportados en la literatura.

¹⁶⁹ PECHARSKY, V. K.; ZAVALIJ, P. Y. Solving Crystal Structure from Powder Diffraction Data. En Fundamentals of powder diffraction and structural characterization of materials; Springer: New York, NY, 2009; p 499

¹⁷⁰ INTRODUCTION TO SYMMETRY AND DIFFRACTION. In Crystal structure analysis: principles and practice; Blake, A. J., Clegg, W., Eds.; International Union of Crystallography book series; Oxford University Press: Oxford ; New York, 2009; pp 15, 18

9. CONCLUSIONES

Las iminas se sintetizaron con éxito a través de las tres metodologías ensayadas, sin embargo, se observó que las mejores condiciones sintéticas para la obtención de estos compuestos son las descritas en las metodologías A y C, de las cuales sobresale la primera; en todo caso, es ésta última la más eficiente en términos de tiempo y energía, ya que no es necesario el calentamiento por periodos de tiempo prolongados.

En cuanto a la purificación de los compuestos, se encontró que la (*E*)-*N*-benciliden-4-yodoanilina se obtiene más pura cuando es recrystalizada en una mezcla 2:1 de éter de petróleo:acetato de etilo, y que la (*E*)-*N*-benciliden-4-bromoanilina se puede aislar con un alto grado de pureza si se recrystaliza en mezcla 2:1 de etanol:agua. A propósito de las homoalilaminas, la *N*-(α -alilbencil)-4-yodoanilina puede ser purificada en *n*-heptano para obtenerla como sólido de alta pureza y la *N*-(α -alilbencil)-4-bromoanilina precipita como sólido cristalino en isopropanol.

Satisfactoriamente, a través de difracción de Rayos X de polvo, fue posible realizar el estudio cristalográfico de las cuatro moléculas y se logró avanzar en la resolución de la estructura de los compuestos de interés con base en estos mismos datos. Para la pareja de iminas se obtuvieron monocristales, lo que permitió el desarrollo del respectivo estudio estructural mediante la técnica de difracción de Rayos X de cristal único. Se encontró que, la (*E*)-*N*-benciliden-4-yodoanilina cristaliza en el sistema ortorrómbico y pertenece al grupo espacial $Pna2_1$, y la (*E*)-*N*-benciliden-4-bromoanilina en el sistema monoclinico y grupo espacial $P2_1$. Los sólidos monocristalinos se obtuvieron al realizar recrystalizaciones sucesivas en éter de petróleo:acetato de etilo 2:1 y etanol:agua 2:1, respectivamente. Bajo estas condiciones de recrystalización no se dio la formación de polimorfos.

Por su parte, la *N*-(α -alilbencil)-4-yodoanilina se indexó en el sistema cristalino monoclinico y grupo espacial $P2_1/c$, al igual que la amina *N*-(α -alilbencil)-4-bromoanilina; se obtuvo que estas dos son isoestructurales. Por primera vez esta homoalilamina sustituida con bromo se reporta como sólido, y lo que es más, cristalino. Todos los datos relacionados con la *N*-(α -alilbencil)-4-yodoanilina se describieron por primera vez, así como la información cristalográfica de la *N*-(α -alilbencil)-4-bromoanilina.

Respecto a la solución de la estructura de las iminas, los resultados obtenidos a partir de los datos de polvo guardan estrecha relación con los obtenidos por difracción de Rayos X de monocristal. De esta manera se comprobó que, aunque la segunda es una metodología más precisa y eficaz para este propósito, la resolución de la estructura a través de los datos de polvo es una herramienta particularmente útil y confiable cuando, entre otros posibles factores, no ha sido posible obtener monocristales.

10. RECOMENDACIONES

Para posteriores ensayos, se recomienda purificar la (*E*)-*N*-benciliden-4-yodoanilina en mezcla 2:1 éter de petróleo:acetato de etilo o en disolventes diferentes al etanol, por cristalizaciones sucesivas y evitar así el uso de sílica gel para precaver una eventual hidrólisis de la imina.

Respecto a las iminas **3a-b**, no es clara la razón por la cual se observan impurezas en los espectros de RMN y no en los de GC/MS. Se recomienda realizar un experimento GC/MS en el cual se corra una mezcla de la imina y los precursores [*p*-yodo(bromo)anilina y benzaldehído], con el objetivo de verificar el tiempo de retención de dichas sustancias.

El grupo de investigación GIQUE ha empleado el programa EXPO 14 para la solución de la estructura de los materiales. Sin embargo, para el caso de la imina **3b** no se obtuvieron resultados óptimos. Por lo anterior, se sugiere hacer uso de otro programa computacional para este propósito en futuras investigaciones. De la misma manera, recristalizar el sólido hasta obtenerlo con otro hábito cristalino, con el fin de evitar las orientaciones preferenciales causadas por la morfología de agujas.

11. DIVULGACIÓN

Los resultados de esta investigación fueron presentados en dos eventos académicos internacionales. El primero de ellos, el *XXVI International Materials Research Congress 2017* que se llevó a cabo en Cancún, México, al cual se llevó la investigación titulada SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND CRYSTAL STRUCTURE OF (*E*)-*N*-BENZYLIDENE-4-CHLORO(IODO)ANILINE, en modalidad de póster.

En 2018 se presentó el póster con el título SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN CRISTALOGRÁFICA POR DIFRACCIÓN DE RAYOS X DE POLVO DE LA *N*-(α -ALILBENCIL)-4-YODOANILINA, en el *33° Congreso Latinoamericano de Química, X Congreso de Ciencias, Tecnología e Innovación Química (2018)* realizado en La Habana, Cuba.

Actualmente se encuentra en proceso la elaboración del manuscrito referente al estudio cristalográfico de la (*E*)-*N*-benciliden-4-yodoanilina, que se espera publicar en alguna de las siguientes revistas: Powder Diffraction Journal, Crystal Growth and Design o Acta Crystallographica.

BIBLIOGRAFÍA

ABBASI, Z.; SALEHI, M.; KHALEGHIAN, A.; KUBICKI, M. In Vitro Cytotoxic Activity of a Novel Schiff Base Ligand Derived from 2-Hydroxy-1-Naphthaldehyde and Its Mononuclear Metal Complexes. *J. Mol. Struct.* 2018, 1173, pp. 213–220.

ACELAS, M.; GIL, E.; DOERR, M.; DAZA, M. C.; URBINA GONZÁLEZ, J. M. Synthesis of New N-Phenyl-N-(1-Phenylhex- 5-En-1-Yl)Acetamides and Their ¹H-NMR Conformational Study. *Rev. Colomb. Quim.* 2013, 42 (1), pp. 5–12.

AFZAL, O.; KUMAR, S.; HAIDER, M. R.; ALI, M. R.; KUMAR, R.; JAGGI, M.; BAWA, S. A Review on Anticancer Potential of Bioactive Heterocycle Quinoline. *Eur. J. Med. Chem.* 2015, 97, pp. 871–910.

ALTOMARE, A.; CORRIERO, N.; CUOCCI, C.; FALCICCHIO, A.; MOLITERNI, A.; RIZZI, R. EXPO Software for Solving Crystal Structures by Powder Diffraction Data: Methods and Application: EXPO Software for Solving Crystal Structures by Powder Diffraction Data. *Cryst. Res. Technol.* 2015, 50 (9–10), pp. 737–742.

ANANDAN, D.; JAISWAL, A. K. Synthesis and Characterization of Human Bone-like Hydroxyapatite Using Schiff's Base. *Ceram. Int.* 2018, 44 (8), pp. 9401–9407.

ANDERSON, R. J.; BENDELL, D. J.; GROUNDWATER, P. W. General Principles. *En Organic Spectroscopic Analysis*; RSC Publishing, 2004; pp. 3.

ARUNAN, E.; DESIRAJU, G. R.; KLEIN, R. A.; SADLEJ, J.; SCHEINER, S.; ALKORTA, I.; CLARY, D. C.; CRABTREE, R. H.; DANNENBERG, J. J.; Hobza, P.; et al. Definition of the Hydrogen Bond (IUPAC Recommendations 2011). *Pure Appl. Chem.* 2011, 83 (8), pp. 1637–1641.

BERNSTEIN, J. Conformational Studies. Part 111. I Crystal and Molecular Structures of N-(2,4-Dichlorobenzylidene)Aniline. 1972, 8, pp. 946–950.

BHATTACHARJEE, J.; SACHDEVA, M.; PANDA, T. K. Lanthanides Mediated Oxidative Cross Coupling of Benzylalcohol and Various Amines to Form Corresponding Imines: Lanthanides Mediated Oxidative Cross. *Z. Anorg. Allg. Chem* 2016, 642 (17), pp. 937–940.

BILLET, M.; KLOTZ, P.; MANN, A. Syn Diastereoselectivity in the Synthesis of Homoallylamine Using Crotylsilane in the Three-Component Reaction. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42 (4), pp. 631–634.

BRUICE, P. Y. Espectrometría de Masas, Espectroscopia Infrarroja y Espectroscopia Ultravioleta/Visible. En *Química Orgánica*; Pearson Educación: México, 2008; pp. 513.

BRUICE, P. Y. Espectrometría de Masas, Espectroscopia Infrarroja y Espectroscopia Ultravioleta/Visible. En *Química Orgánica*; Pearson Educación: México, 2008; pp. 530–548.

BRUICE, P. Y. Espectroscopia de RMN. En *Química Orgánica*; Pearson Educación: México, 2008; pp. 569–619.

BÜRGI, H. B.; DUNITZ, J. D. Crystal and Molecular Structures of Benzylideneaniline, Benzylideneaniline- p -Carboxylic Acid and p -Methylbenzylidene- p -Nitroaniline. *Helvetica Chimica Acta* 1970, 53 (7), pp. 1747–1764.

BÜRGI, H. B.; DUNITZ, J. D. Molecular Conformation of Benzylideneanilines. *Helv. Chim. Acta.* 1971, 54 (5), pp. 1255–1260.

CASALONE, G. L.; MARIANI, C.; MUGNOLI, A.; SIMONETTA, M. Crystal, Molecular and Electronic Structure of 1,1-Diaryl-2-Halogenoethylenes. I. 2-Bromo-1,1-Di- p - Tolyethylene. *Acta Cryst.* 1967, 22 (2), pp. 228–236.

CHEN, P. S. Benzoic Acid Tree. *J. Chem. Educ.* 1970, 47 (2), A119.

CHEUNG, E. Y.; HARRIS, K. D. M.; FOXMAN, B. M. A Straightforward and Effective Procedure to Test for Preferred Orientation in Polycrystalline Samples Prior to Structure Determination from Powder Diffraction Data. *Crystal Growth & Design* 2003, 3 (5), pp. 705–710.

CHOU, C. I.; LEE, T. K. A Guided Simulated Annealing Method for Crystallography. *Acta Crystallographica Section A Foundations of Crystallography* 2002, 58 (1), pp. 42–46.

CHOUCAIR, B.; LÉON, H.; MIRÉ, M.-A.; LEBRETON, C.; MOSSET, P. Indium- or Zinc-Mediated One-Pot Synthesis of Homoallylamines, β -Amino Esters, and β -Amino Nitriles. *Org. Lett.* 2000, 2 (13), pp. 1851–1853.

CID, M. M.; BRAVO, J. On the Search for the Appropriate Techniques for Structural Elucidation of Small Molecules. In *Structure Elucidation in Organic Chemistry: The Search for the Right Tools*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2014; pp. 495–497.

COELHO, A. A. TOPAS and TOPAS-Academic: An Optimization Program Integrating Computer Algebra and Crystallographic Objects Written in C++. *J. Appl. Crystallogr.* 2018, 51 (1), pp. 210–218.

DE WOLFF, P. M. A Simplified Criterion for the Reliability of a Powder Pattern Indexing. *J. Appl. Crystallogr.* 1968, 1 (2), pp. 108–113.

DESIRAJU, G. R. A Bond by Any Other Name. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, 50 (1), pp. 52–59.

DHAKSHINAMOORTHY, A.; GARCIA, H. Metal–Organic Frameworks as Solid Catalysts for the Synthesis of Nitrogen-Containing Heterocycles. *Chem. Soc. Rev.* 2014, 43 (16), pp. 5750–5765.

DINNEBIER, R. E.; BILLINGE, S. J. L. *Powder Diffraction, Theory and Practice*, 1 ed.; RSC Publishing, 2008.

DOBBELAAR, P. H.; MARZABADI, C. H. Povarov Reactions of Exo-Glycols: Preparation of C-Linked, Quinoline Analogues. *Tetrahedron* 2011, 67 (48), pp. 9273–9282.

DONG, C. It PowderX: Windows-95-Based Program for Powder X-Ray Diffraction Data Processing. *J. Appl. Crystallogr.* 1999, 32 (4), pp. 838.

DUNITZ, J. D. *Crystal Structure Analysis and Chemistry. En X-Ray Analysis and the Structure of Organic Molecules*; Cornell University Press, 1979; pp. 312–318.

DUNITZ, J. D. *X-Ray Analysis and the Structure of Organic Molecules*; Cornell University Press, 1979.

ELIEL, E. L. Racemic Modifications. In *Stereochemistry of carbon Compounds*; McGraw-Hill: New York, NY, 1962; pp. 45–47.

EMAMI, S.; SHAFIEE, A.; FOROUMADI, A. Quinolones: Recent Structural and Clinical Developments. *Iran. J. Pharm. Res.* 2005, 3, pp. 123–136.

EXPERIMENTAL METHODS IN X-RAY AND NEUTRON CRYSTALLOGRAPHY.
En Fundamentals of Crystallography; Oxford University Press; pp. 366.

FABER, J.; FAWCETT, T. The Powder Diffraction File: Present and Future. *Acta Cryst. B* 2002, 58 (3), pp. 325–332.

FAN, X.; ZHU, H.-B.; LV, H.; GUO, K.; GUAN, Y.-H.; CUI, X.-M.; AN, B.; PU, Y.-L. Assembly of Homoallylamine Derivatives through Iron-Catalyzed Three-Component Sulfonamidoallylation Reaction: Iron-Catalyzed Three-Component Sulfonamidoallylation Reaction. *Appl. Organomet. Chem.* 2015, 29 (9), pp. 588–592.

FILHO, R. B.; GOTTLIEB, O. R. Introducción a la Espectrometría de Masas de Sustancias Orgánicas; Departamento de Asuntos Científicos, Secretaría General de la OEA: Washington D.C, 1976.

FOURNET, A.; BARRIOS, A. A.; MUÑOZ, V.; HOCQUEMILLER, R.; CAVE, A.; BRUNETON, J. 2-Substituted Quinoline Alkaloids as Potential Antileishmanial Drugs. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1993, 37 (4), pp. 859–863.

GÓMEZ-BARRIO, A.; MONTERO-PEREIRA, D.; NOGAL-RUIZ, J.; ESCARIO, J.; MUELAS-SERRANO, S.; KOUZNETSOV, V.; VARGAS MÉNDEZ, L.; URBINA GONZÁLEZ, J.; OCHOA, C. Antiparasitic Properties of Homoallylamines and Related Compounds. *Acta. Parasitol.* 2006, 51 (1).

GONDIA, N. K.; SHARMA, S. K. Comparative Optical Studies of Naphthalene Based Schiff Base Complexes for Colour Tunable Application. *Mater. Chem. Phys.* 2019, 224, pp. 314–319.

GORE, P. H.; WHEELER, O. H. Absorption Spectra of Aromatic Azo and Related Compounds. III. Substituted Azobenzenes. *J. Org. Chem.* 1961, 26 (9), pp. 3295–3298.

GREST, G. S.; SOUKOULIS, C. M.; LEVIN, K. Cooling-Rate Dependence for the Spin-Glass Ground-State Energy: Implications for Optimization by Simulated Annealing. *Physical Review Letters* 1986, 56 (11), pp. 1148–1151.

GROSS, J. H. Hyphenated Methods. *En Mass Spectrometry*; Springer: New York, NY, 2011; pp 663–666.

GROSS, J. H. *Mass Spectrometry*, 2. ed.; Springer: New York, NY, 2011.

GÜSTEN, H.; KLASINC, L.; KRAMER, V.; MARSEL, J. Mass Spectra of Monosubstitutedtrans-Stilbenes. *Org. Mass Spectrom.* 1974, 8 (1), pp. 323–334.

HAM, B. M.; MAHAM, A. Gas Chromatography - Mass Spectrometry (GC-MS). *En Analytical Chemistry: A Chemist and Laboratory Technicians's Toolkit*; John Wiley & Sons, Inc: Hoboken, New Jersey, 2016; pp. 421.

HAM, B. M.; MAHAM, A. Nuclear Magnetic Resonance (NMR) Spectroscopy. *En Analytical Chemistry: A Chemist and Laboratory Technicians's Toolkit*; John Wiley & Sons, Inc: Hoboken, New Jersey, 2016; pp. 277–282.

HWANG, S. L.; YUI, T. F.; CHU, H. T.; SHEN, P.; SCHERTL, H. P.; ZHANG, R. Y.; LIOU, J. G. On the Origin of Oriented Rutile Needles in Garnet from UHP Eclogites. *J. Metamorph. Geol.* 2007, 25 (3), pp. 349–362.

IMAMOTO, T.; TAKIYAMA, N.; NAKAMURA, K.; HATAJIMA, T.; KAMIYA, Y. Reactions of Carbonyl Compounds with Grignard Reagents in the Presence of Cerium Chloride. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111 (12), pp. 4392–4398.

INTRODUCTION TO SYMMETRY AND DIFFRACTION. In *Crystal structure analysis: principles and practice*; Blake, A. J., Clegg, W., Eds.; International Union of Crystallography book series; Oxford University Press: Oxford; New York, 2009; pp. 15, 18.

JANIAK, C. A Critical Account on π - π Stacking in Metal Complexes with Aromatic Nitrogen-Containing Ligands. *J. Chem. Soc., Dalton Trans* 2000, 21 (21), pp. 3885–3896.

KAUR, N. Review on the Synthesis of Six-Membered N,N-Heterocycles by Microwave Irradiation. *Synth. Commun.* 2015, 45 (10), pp. 1145–1182.

KERI, R. S.; PATIL, S. A. QUINOLINE: A Promising Antitubercular Target. *Biomed. Pharmacother.* 2014, 68 (8), pp. 1161–1175.

KITAIGORODSKY, A. I. Lattice Energy. In *Molecular Crystals and Molecules*; Academic Press Inc.: New York, NY, 1973; pp. 186.

KWON, M. S.; KIM, S.; PARK, S.; BOSCO, W.; CHIDRALA, R. K.; PARK, J. One-Pot Synthesis of Imines and Secondary Amines by Pd-Catalyzed Coupling of Benzyl Alcohols and Primary Amines. *J. Org. Chem.* 2009, 74 (7), pp. 2877–2879.

LAHOSA, A.; FOUBELO, F.; YUS, M. One-Pot Synthesis of N - Tert - Butylsulfinylimines and Homoallylamine Derivatives from Epoxides: One-Pot Synthesis of N - Tert -Butylsulfinylimines and Homoallylamine Derivatives from Epoxides. *Eur. J. Org. Chem.* 2016, 2016 (23), pp. 4067–4076.

LEELA, S.; DEEPA Rani, T.; SUBASHINI, A.; BRINDHA, S.; RAMESH BABU, R.; RAMAMURTHI, K. Studies on Growth and Characterization of Nonlinear Optical Material 4-Chloro-4'-Methoxy Benzylideneaniline: A Schiff Base Organic Material. *Arab. J. Chem.* 2017, 10, pp. S3974–S3981.

LOUËR, D.; BOULTIF, A. Some Further Considerations in Powder Diffraction Pattern Indexing with the Dichotomy Method. *Powder Diffr.* 2014, 29 (2), pp. 7–12.

LUO, Y.-R. *Comprehensive Handbook of Chemical Bond Energies*, 1st ed.; CRC Press, 2007; Vol. 1.

M.M.F., M. Nitrogen Containing Compounds and Adaptation of Plants to Salinity Stress. *Biol. Plant.* 2000, 43 (4), pp. 491–500.

MACRAE, C. F.; EDGINGTON, P. R.; McCABE, P.; PIDCOCK, E.; SHIELDS, G. P.; TAYLOR, R.; TOWLER, M.; Van De STREEK, J. Mercury: Visualization and Analysis of Crystal Structures. *Journal of Applied Crystallography* 2006, 39 (3), pp. 453–457.

McCUSKER, L. B.; VON DREELE, R. B.; COX, D. E.; LOUËR, D.; SCARDI, P. Rietveld Refinement Guidelines. *Journal of Applied Crystallography* 1999, 32 (1), pp. 36–50.

MEIĆ, Z.; BARANOVIĆ, G.; ŠUSTE, T. Force Fields for Neutral and Protonated Schiff Bases. *J. Mol. Struct.* 1993, 296 (1–2), pp. 163–171.

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), pp. 7908–7920.

MERRITT, C. The Combination of Gas Chromatography With Mass Spectrometry. *Appl. Spectrosc. Rev* 1970, 3 (1), pp. 263–325.

MORRISON, R. T.; BOYD, R. N. Espectroscopia y estructura. En *Química Orgánica*; Pearson Educación; pp. 559–560.

NAKA, H.; KOSEKI, D.; KONDO, Y. Catalytic Deprotonative Functionalization of Propargyl Silyl Ethers with Imines. *Adv. Synth. Catal.* 2008, 350 (11–12), pp. 1901–1906.

NALLASIVAM, J. L.; FERNANDES, R. A. A CASCADE Aza-Cope/Aza-Prins Cyclization Leading to Piperidine Derivatives. *Eur. J. Org. Chem.* 2015, 2015 (9), pp. 2012–2022.

NATHAN, P. J. Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno-1 y de Carbono-13; Departamento de Asuntos Científicos, Secretaría General de la OEA: Washington, D.C., 1973.

ÖZKAY, Y.; İNCESU, Z.; IŞIKDAĞ, İ.; YEŞILKAYA, M. Antiproliferative Effects of Some N-Benzylideneanilines. *Cell. Biochem. Funct.* 2008, 26 (1), pp. 102–106.

PARAJULI, R. Does the Recent IUPAC Definition on Hydrogen Bonding Lead to New Intermolecular Interactions? *Curr. Sci. India* 2016, 110 (4), pp. 495–498.

PECHARSKY, V. K.; ZAVALIJ, P. Y. Collecting Quality Powder Diffraction Data. En *Fundamentals of powder diffraction and structural characterization of materials*; Springer: New York, NY, 2009; pp. 301–317.

PECHARSKY, V. K.; ZAVALIJ, P. Y. Crystal Structure of $\text{NiMnO}_2(\text{OH})$. En Fundamentals of powder diffraction and structural characterization of materials; Springer: New York, NY, 2009; pp. 643–654.

PECHARSKY, V. K.; ZAVALIJ, P. Y. Crystal Structure of tmaV_3O_7 . En Fundamentals of powder diffraction and structural characterization of materials; Springer: New York, NY, 2009; pp. 655.

PECHARSKY, V. K.; ZAVALIJ, P. Y. Preliminary Data Processing and Phase Analysis. En Fundamentals of Powder Diffraction and Structural Sharacterization of Materials; Springer: New York, NY, 2009; pp. 349.

PECHARSKY, V. K.; ZAVALIJ, P. Y. Solving Crystal Structure from Powder Diffraction Data. En Fundamentals of powder diffraction and structural characterization of materials; Springer: New York, NY, 2009; pp. 499

PECHARSKY, V. K.; ZAVALIJ, P. Y. The Powder Diffraction Pattern. En Fundamentals of powder diffraction and structural characterization of materials; Springer: New York, NY, 2009; pp. 162.

PECHARSKY, V. K.; ZAVALIJ, P. Y. The Powder Diffraction Pattern. En Fundamentals of powder diffraction and structural characterization of materials; Springer: New York, NY, 2009; pp. 194–195.

PERVAIZ, M.; AHMAD, I.; YOUSAF, M.; KIRN, S.; MUNAWAR, A.; SAEED, Z.; ADNAN, A.; GULZAR, T.; KAMAL, T.; AHMAD, A.; et al. Synthesis, Spectral and Antimicrobial Studies of Amino Acid Derivative Schiff Base Metal (Co, Mn, Cu, and Cd) Complexes. *Mol. Biomol. Spectrosc.* 2019, 206, pp. 642–649.

POWDER DIFFRACTION. In *Crystal structure analysis: principles and practice*; Blake, A. J., Clegg, W., Eds.; International Union of Crystallography book series; Oxford University Press: Oxford; New York, 2009; pp. 256.

PUTZ, H.; SCHÖN, J. C.; JANSEN, M. Combined Method for Ab Initio Structure Solution from Powder Diffraction Data. *Journal of Applied Crystallography* 1999, 32 (5), pp. 864–870.

RAIMUNDO BRAZ FILHO, O. R. G. *Introducción a la Espectrometría de Masas de Sustancias Orgánicas*; Departamento de Asuntos Científicos, Secretaría General de la OEA: Washington D.C., 1976.

RODRIGUES, R. P.; ANDRADE, S. F.; MANTOANI, S. P.; EIFLER-LIMA, V. L.; SILVA, V. B.; KAWANO, D. F. Using Free Computational Resources To Illustrate the Drug Design Process in an Undergraduate Medicinal Chemistry Course. *J. Chem. Educ.* 2015, 92 (5), pp. 827–835.

SHELDRICK, G. M. Crystal Structure Refinement with SHELXL. *Acta Crystallogr. Sect. C Struct. Chem.* 2015, 71 (1), pp. 3–8.

SHELL, J. W. X-ray and Crystallographic Applications in Pharmaceutical Research III. Crystal Habit Quantitation. *J. Pharm. Sci.* 1963, 52 (1), pp. 100–101.

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J. Mass Spectra of Some Chemical Classes. En *Spectrometric Identification of Organic Compounds*; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, New Jersey; pp. 37.

SMART, L.; MOORE, E. A. *Solid State Chemistry*, 1 ed.; Taylor and Francis: Boca Raton, 2005.

SMITH, G. S.; SNYDER, R. L. R_{int} : A Criterion for Rating Powder Diffraction Patterns and Evaluating the Reliability of Powder-Pattern Indexing. *J. Appl. Crystallogr.* 1979, 12 (1), pp. 60–65.

SPACE GROUP DETERMINATION. In *Crystal structure analysis: principles and practice*; Blake, A. J., Clegg, W., Eds.; International Union of Crystallography book series; Oxford University Press: Oxford; New York, 2009; pp. 21, 43.

SPEK, A. L. Single-Crystal Structure Validation with the Program PLATON. *J. Appl. Crystallogr.* 2003, 36 (1), pp. 7–13.

SRZIĆ, D.; ČEVIZOVIĆ, N.; MEIĆ, Z. Mass Spectrometric Investigation of Benzylideneaniline. *Org. Mass Spectrom.* 1987, 22 (7), pp. 400–405.

SUH, Y.-G.; JANG, J.; YUN, H.; HAN, S. M.; SHIN, D.; JUNG, J.-K.; JUNG, J.-W. Expedient Synthesis of Chiral Homoallylamines via N,O-Acetal TMS Ethers and Its Application. *Org. Lett.* 2011, 13 (21), pp. 5920–5923.

SUVIRE, F. D.; SORTINO, M.; KOUZNETSOV, V. V.; VARGAS M, L. Y.; ZACCHINO, S. A.; CRUZ, U. M.; ENRIZ, R. D. Structure–Activity Relationship Study of Homoallylamines and Related Derivatives Acting as Antifungal Agents. *Bioorg. Med. Chem.* 2006, 14 (6), pp. 1851–1862.

SYKES, P. Nucleophilic Addition to C=O. In *A guidebook to mechanism in organic chemistry*; Longman Scientific & Technical; pp. 221–223.

SZTANKE, K.; MAZIARKA, A.; OSINKA, A.; SZTANKE, M. An Insight into Synthetic Schiff Bases Revealing Antiproliferative Activities in Vitro. *Bioorg. Med. Chem.* 2013, 21 (13), pp. 3648–3666.

URBINA, J. M.; ZACCHINO, S. A.; ENRIZ, R. D.; RIBAS, J. C.; KOUZNETZOV, V. V. Inhibitors of the Fungal Cell Wall. Synthesis of 4-Aryl-4-N-Arylamine-1-Butenes and Related Compounds with Inhibitory Activities on $\beta(1\pm3)$ Glucan and Chitin Synthases. *Bioorg. Med. Chem.* 2000, 8 (4), pp. 691–698.

VILLAGRA, S. E.; BERNINI, M. C.; RODRÍGUEZ, A. M.; ZACCHINO, S. A.; KOUZNETSOV, V. V.; ENRIZ, R. D. Conformational and Electronic Study of Homoallylamines with Inhibitory Properties against Polymers of Fungal Cell Wall. *J. Mol. Struct. - THEOCHEM* 2003, 666–667, pp. 587–598.

VOLLHARDT, P.; SCHORE, N. Aldehydes and Ketones. En Vollhardt Organic Chemistry Structure Function; W. H. Freeman and Company: New York, NY, 2011; Vol. 1, pp. 797–799.

VOLLHARDT, P.; SCHORE, N. Hydroxy functional Group: Alcohols. En Vollhardt Organic Chemistry Structure Function; W. H. Freeman and Company: New York, NY, 2011; Vol. 1, pp. 304–309.

WANG, J.; YANG, S. A Silver Triflate-Catalyzed Cascade of in Situ-Oxidation and Allylation of Arylbenzylamines. *Tetrahedron Lett.* 2016, 57 (31), pp. 3444–3448.

WANG, L.; CHEN, B.; REN, L.; ZHANG, H.; LÜ, Y.; GAO, S. Vanadium Catalyzed Direct Synthesis of Imines from Amines or Alcohols and Amines by an Aerobic Oxidative Reaction under Mild Conditions. *Chin. J. Catal.* 2015, 36 (1), pp. 19–23.

WANG, Y.; LIU, Y.; HU, S.; ZHANG, X. An Efficient Three-Component Synthesis of Homoallylic Amines Catalysed by MgI_2 Etherate. *J. Chem. Res.* 2012, 36 (1), pp. 21–24.

WATANABE, K.; KURODA, S.; YOKOI, A.; ITO, K.; ITSUNO, S. Enantioselective Synthesis of Optically Active Homoallylamines by Allylboration of N-Diisobutylaluminum Imines. *J. Organomet. Chem.* 1999, 581 (1–2), pp. 103–107.

WEI, G.-Z.; LU, X.; KE, F.-S.; HUANG, L.; LI, J.-T.; WANG, Z.-X.; ZHOU, Z.-Y.; SUN, S.-G. Crystal Habit-Tuned Nanoplate Material of $\text{Li}[\text{Li}_{1/3-2x/3}\text{Ni}_x\text{Mn}_{2/3-x/3}]\text{O}_2$ for High-Rate Performance Lithium-Ion Batteries. *Adv. Mater.* 2010, 22 (39), pp. 4364–4367.

XIE, Z.; LI, G.; ZHAO, G.; WANG, J. Three-Component Synthesis of Homoallylic Amines Catalyzed by Phosphomolybdic Acid in Water. *Chin. J. Chem.* 2009, 27 (5), pp. 925–929.

XRD DIFFRAC.EVA Quick Start Guide. International Ocean Discovery Program 2017.

XUE, H.; GAO, Y.; TWAMLEY, B.; SHREEVE, J. M. New Energetic Salts Based on Nitrogen-Containing Heterocycles. *Chem. Mater.* 2005, 17 (1), pp. 191–198.

YUS, M.; GONZÁLEZ-GÓMEZ, J. C.; FOUBELO, F. Diastereoselective Allylation of Carbonyl Compounds and Imines: Application to the Synthesis of Natural Products. *Chem. Rev.* 2013, 113 (7), pp. 5595–5698.

ZHANG, J.; XU, L.; WONG, W.-Y. Energy Materials Based on Metal Schiff Base Complexes. *Coord. Chem. Rev.* 2018, 355, pp. 180–198.

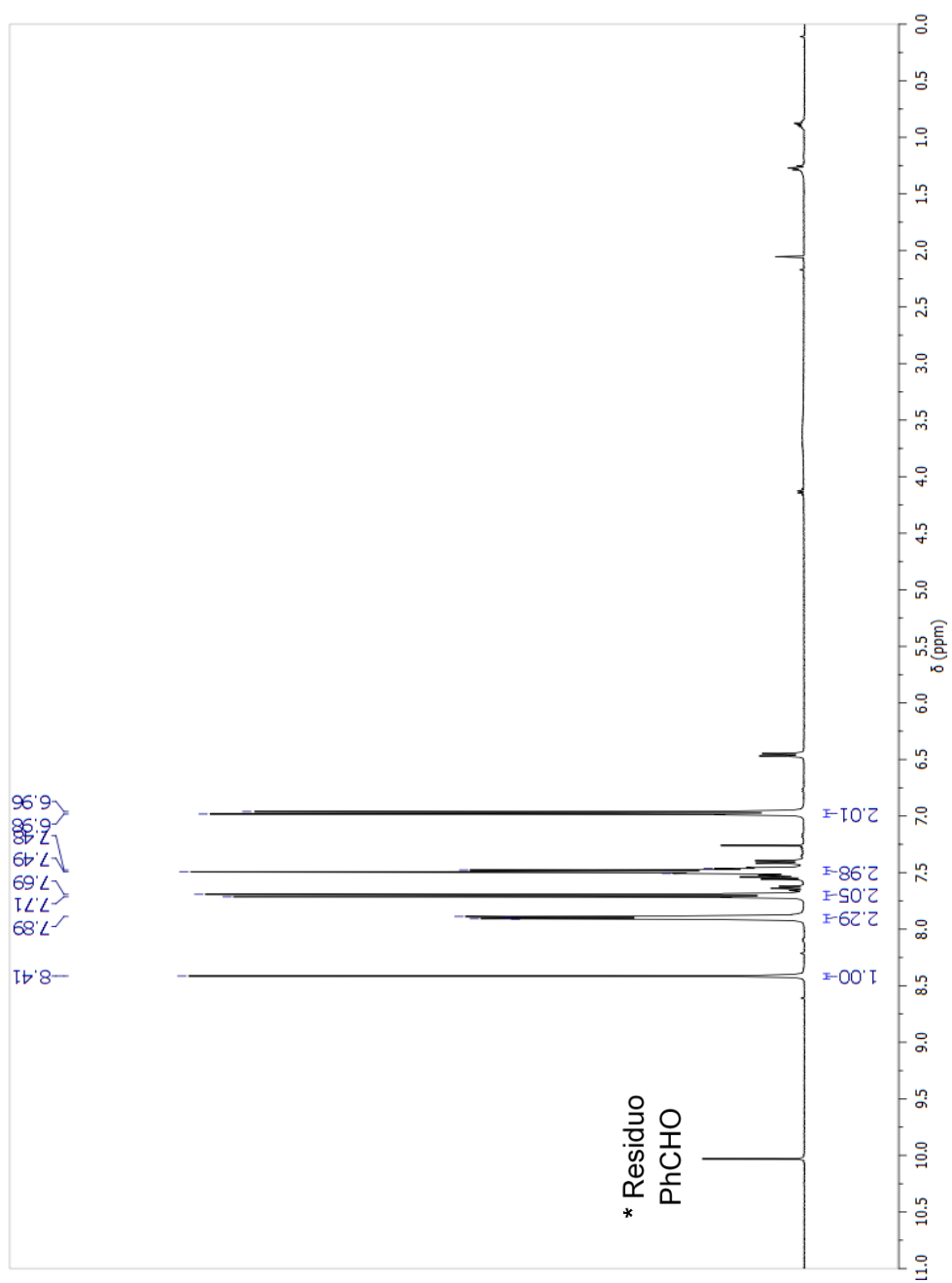
ZHANG, Y.; YAN, T.; CHENG, W.; ZUO, J.; ZHAO, W. Solvent-Free Allylation and Benzoylation of Aldimines Mediated by Zinc Powder. *Tetrahedron Lett.* 2009, 50 (24), pp. 2925–2928.

ZHANG, Z.; WANG, Y.; WANG, M.; LÜ, J.; LI, L.; ZHANG, Z.; LI, M.; JIANG, J.; WANG, F. An Investigation of the Effects of CeO₂ Crystal Planes on the Aerobic Oxidative Synthesis of Imines from Alcohols and Amines. *Chin. J. Catal.* 2015, 36 (9), pp. 1623–1630.

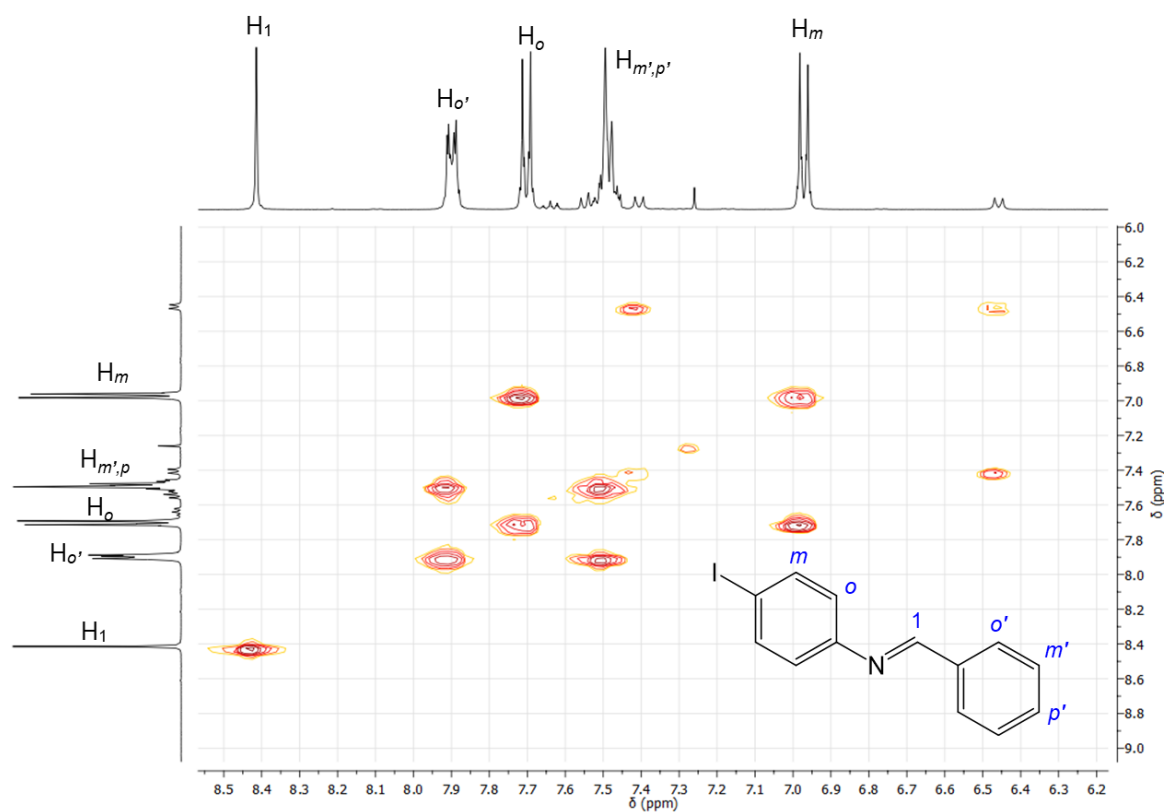
ZHENG, J.; HUANG, L.; HUANG, C.; WU, W.; JIANG, H. Synthesis of Polysubstituted Pyrroles via Pd-Catalyzed Oxidative Alkene C–H Bond Arylation and Amination. *J. Org. Chem.* 2015, 80 (2), pp. 1235–1242.

ANEXOS

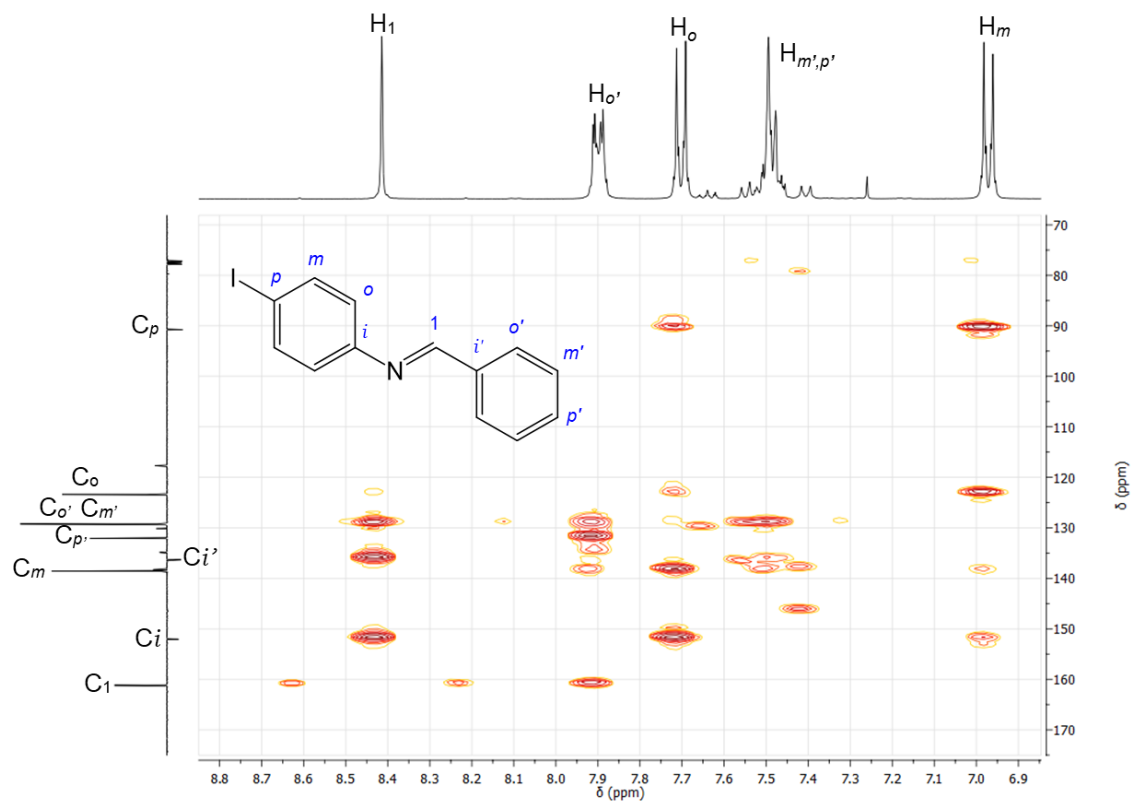
ANEXO A. Espectro RMN ^1H de la (*E*)-*N*-benciliden-4-yodoanilina 3a.



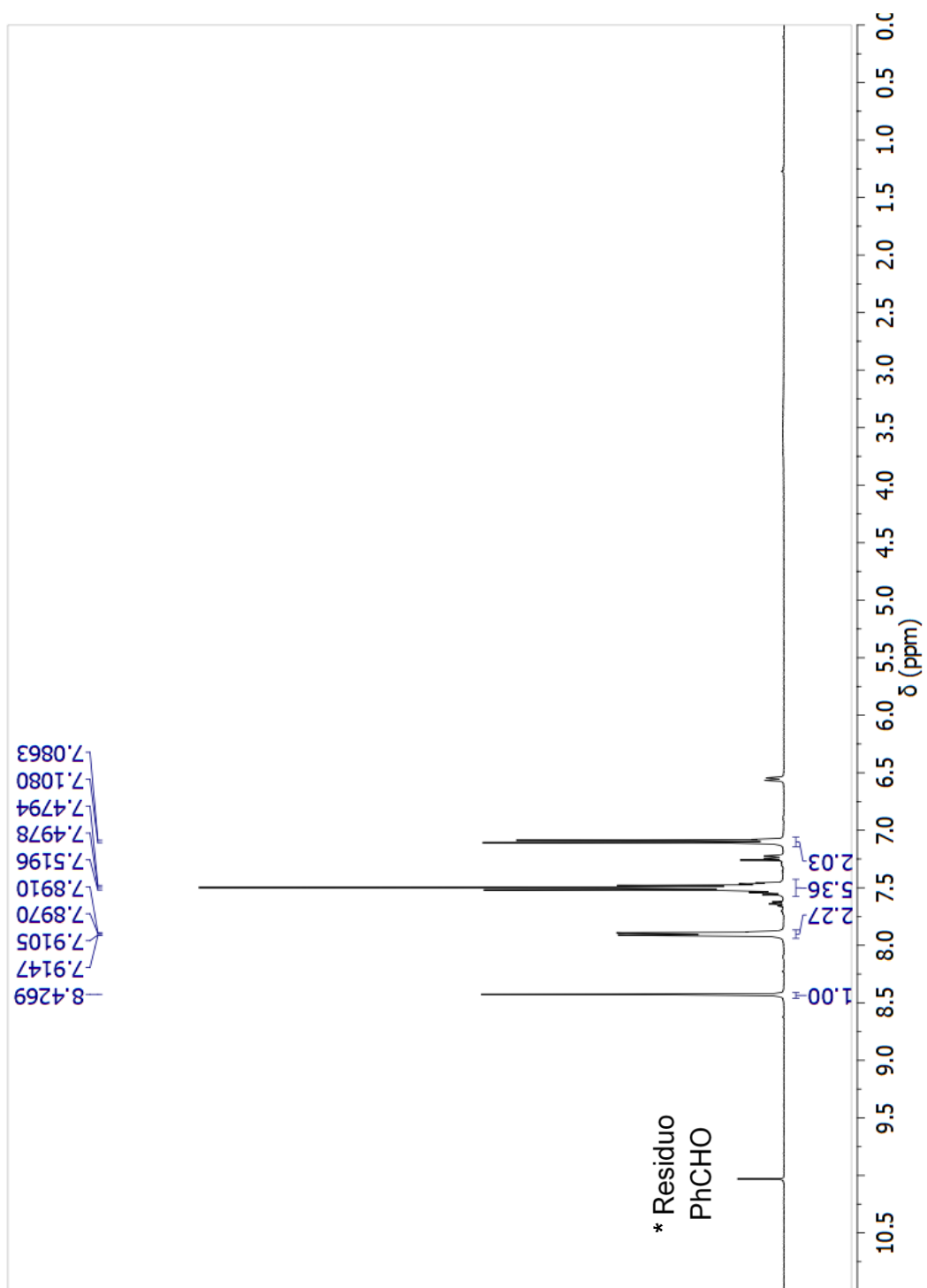
ANEXO B. Espectro RMN bidimensional COSY de la (*E*)-*N*-benciliden-4-yodoanilina 3a.



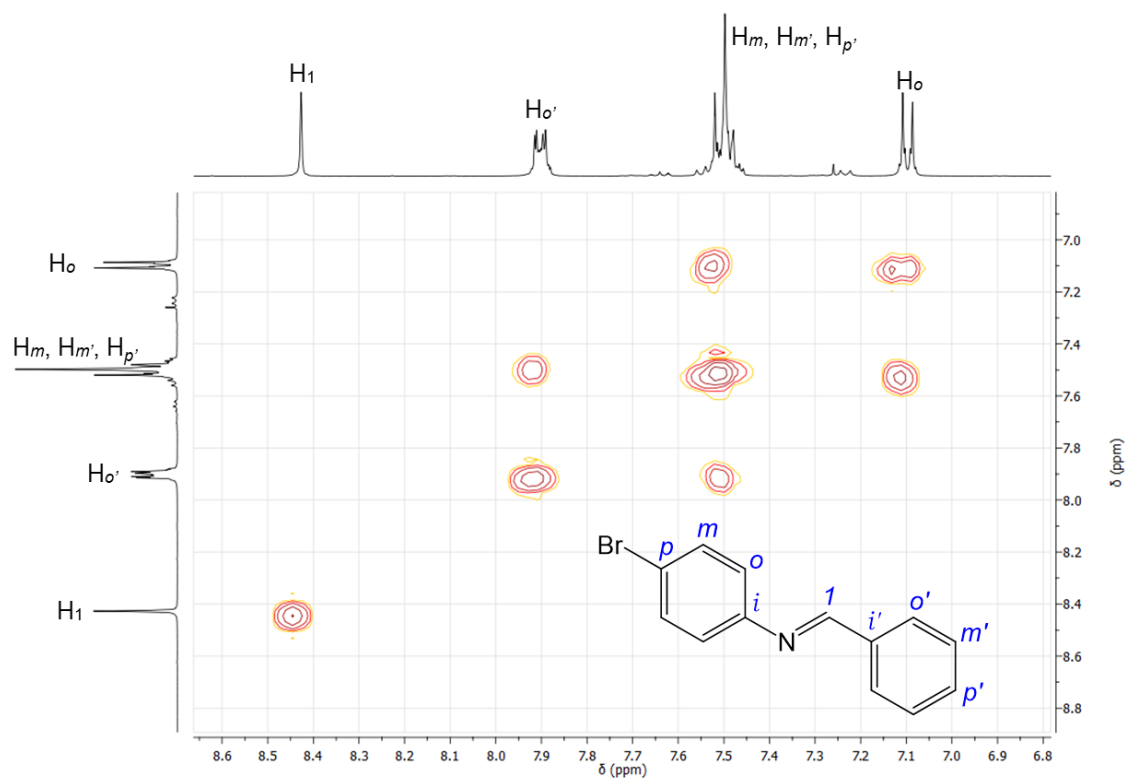
ANEXO C. Espectro RMN bidimensional HMBC de la (*E*)-*N*-benciliden-4-yodoanilina 3a.



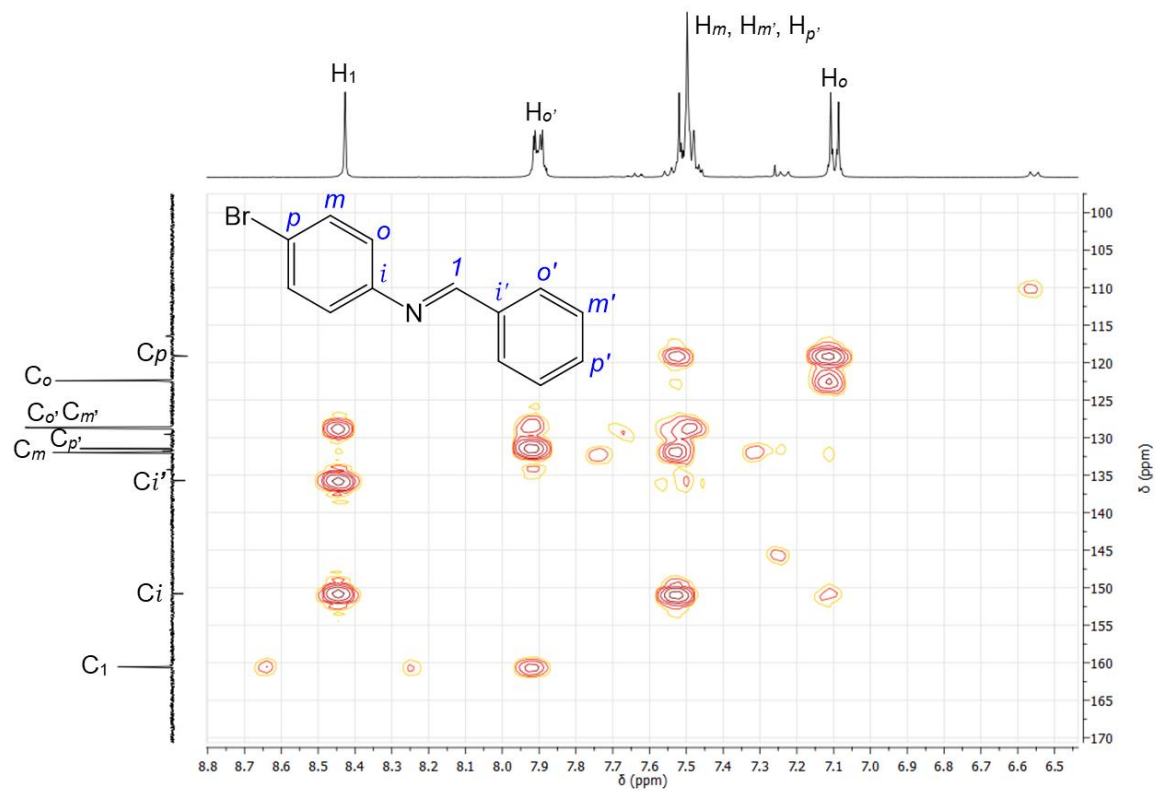
ANEXO D. Espectro RMN ^1H de la (*E*)-*N*-benciliden-4-bromoanilina 3b.



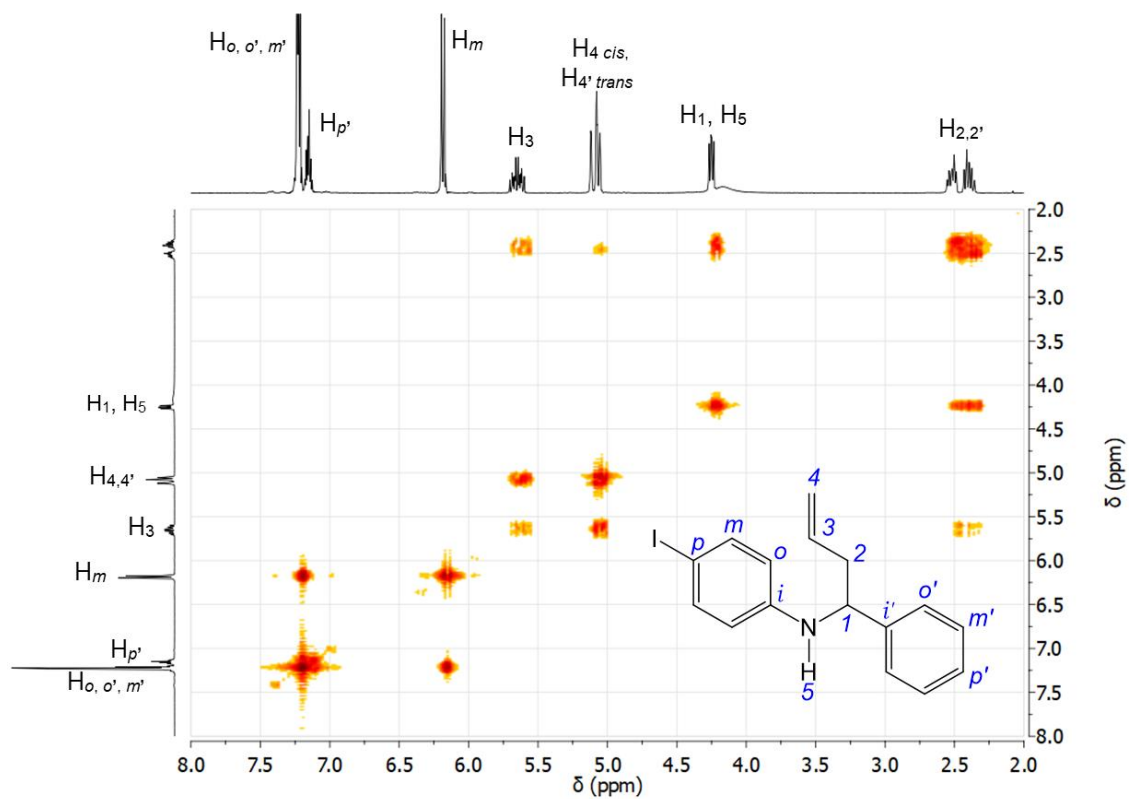
ANEXO E. Espectro RMN bidimensional COSY de la (*E*)-*N*-benciliden-4-bromoanilina 3b.



ANEXO F. Espectro RMN bidimensional HMBC de la (*E*)-*N*-bencliden-4-bromoanilina 3b.

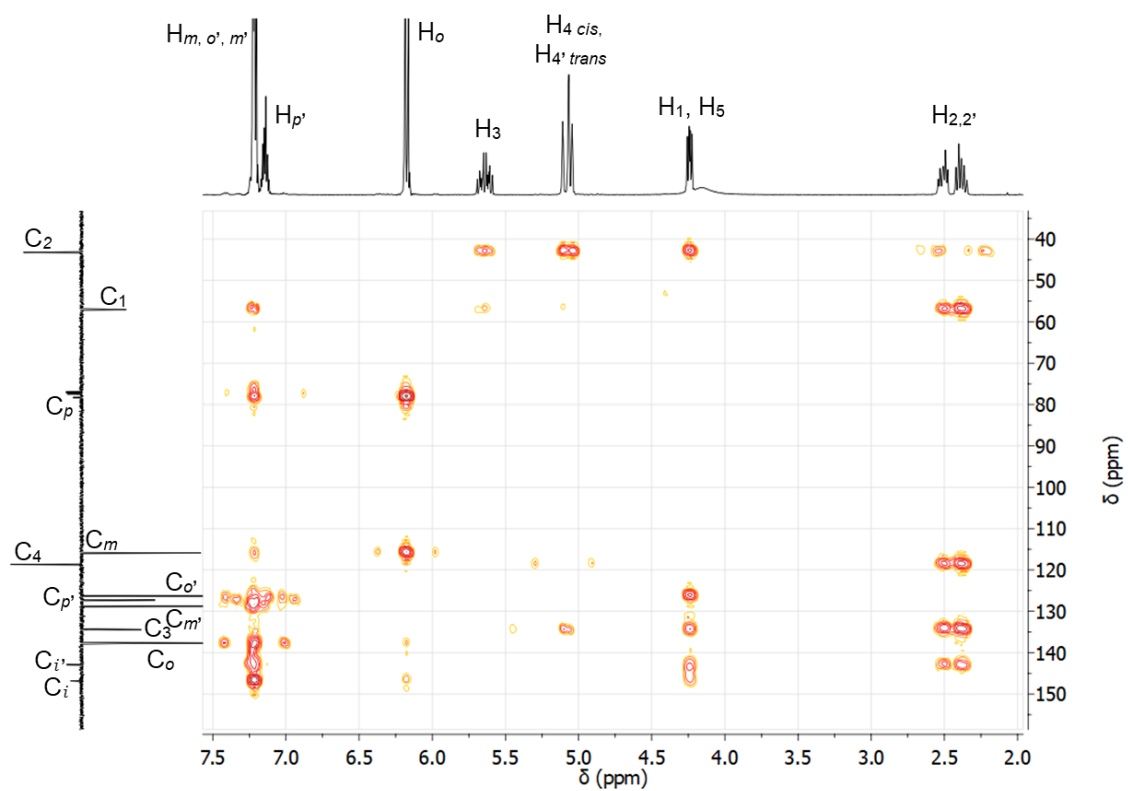
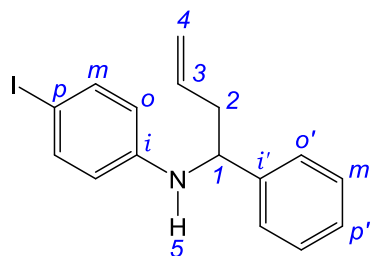


ANEXO G. Espectro RMN bidimensional COSY de la *N*-(α -alilbencil)-4-yodoanilina 4a.

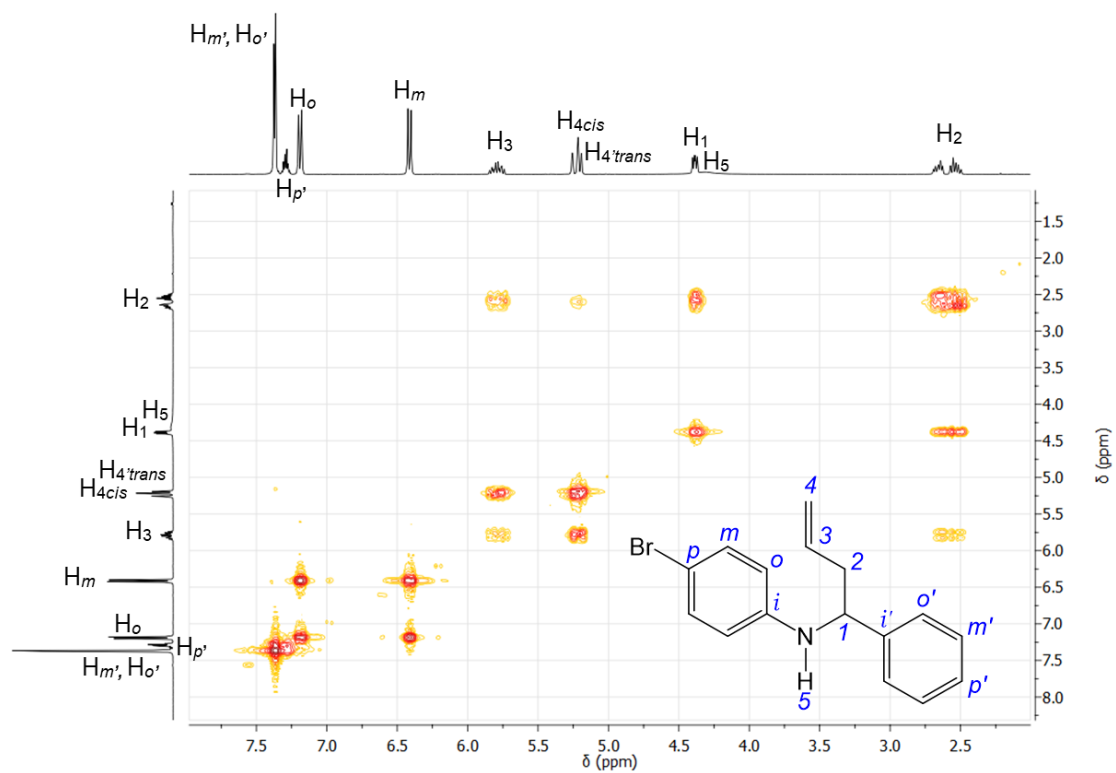


ANEXO H. Espectro bidimensional HMBC de la *N*-(α -alilbencil)-4-yodoanilina

4a.

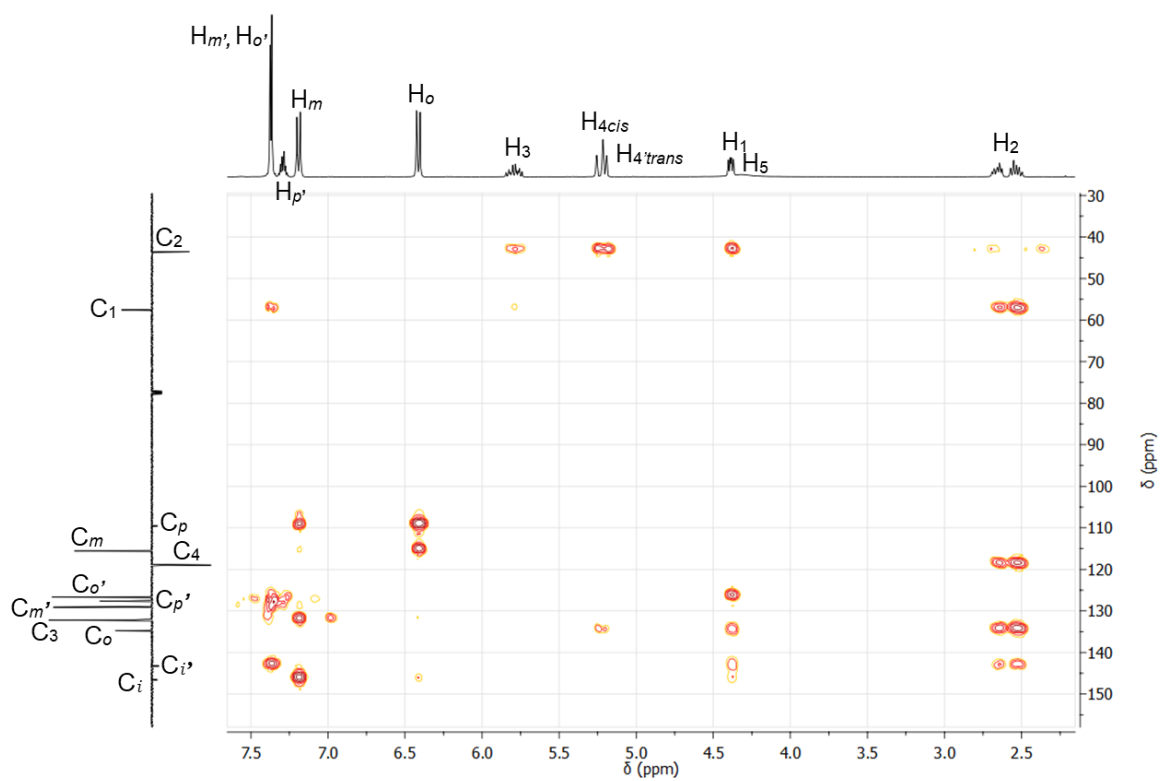
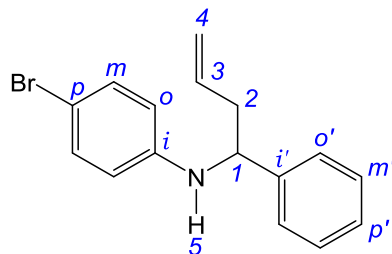


ANEXO I. Espectro RMN bidimensional COSY de la *N*-(α -alilbencil)-4-bromoanilina 4b.



ANEXO J. Espectro bidimensional HMBC de la *N*-(α -alilbencil)-4-bromoanilina

4b.



ANEXO K. Refinamiento por NBS de la (E)-N-benciliden-4-yodoanilina 3a.¹⁷¹

<i>d calc.</i>	<i>d obs.</i>	<i>Autor</i>			<i>Programa</i>			<i>Obs.</i>	<i>Calc.</i>	<i>Diferencia</i>
		<i>h</i>	<i>k</i>	<i>l</i>	<i>h</i>	<i>k</i>	<i>l</i>	2θ	2θ	$\Delta 2\theta$
139.479	139.177	2	0	0	2	0	0	6.345	6.332	-0.014
98.760	98.654	1	1	0	1	1	0	8.957	8.947	-0.010
69.740	69.712	4	0	0	4	0	0	12.688	12.683	-0.005
63.630	63.594	0	1	1	0	1	1	13.914	13.907	-0.008
62.036	61.992	1	1	1	1	1	1	14.276	14.266	-0.010
57.890	57.908	2	1	1	2	1	1	15.288	15.293	0.005
52.512	52.516	3	1	1	3	1	1	16.869	16.870	0.001
49.380	49.361	2	2	0	2	2	0	17.956	17.949	-0.007
47.005	47.003	4	1	1	4	1	1	18.865	18.864	-0.001
46.493	46.497	6	0	0	6	0	0	19.072	19.074	0.002
45.914	45.946	3	2	0	3	2	0	19.303	19.316	0.014
44.022	44.021	0	2	1	0	2	1	20.156	20.155	0.000
43.484	43.476	1	2	1	1	2	1	20.411	20.407	-0.004
41.980	41.970	2	2	1	2	2	1	21.152	21.146	-0.005
39.788	39.788	3	2	1	3	2	1	22.326	22.326	0.000
39.463	39.475	1	0	2	1	0	2	22.505	22.512	0.007
38.349	38.354	5	2	0	5	2	0	23.172	23.175	0.003
37.226	37.254	4	2	1	4	2	1	23.866	23.885	0.019
34.870	34.878	8	0	0	8	0	0	25.518	25.525	0.006
34.609	34.608	4	0	2	4	0	2	25.721	25.720	-0.001

¹⁷¹ Se indexaron los 20 picos más intensos.

ANEXO L. Refinamiento por NBS de la (E)-N-benciliden-4-bromoanilina 3b.

<i>d calc</i>	<i>d obs</i>	<i>Autor</i>			<i>Programa</i>			<i>Obs.</i>	<i>Calc.</i>	<i>Diferencia</i>
		<i>h</i>	<i>k</i>	<i>l</i>	<i>h</i>	<i>k</i>	<i>l</i>	2θ	2θ	$\Delta 2\theta$
109.520	109.425	0	0	2	0	0	2	8.073	8.066	-0.007
88.533	88.437	1	0	0	1	0	0	9.994	9.983	-0.011
73.013	73.010	0	0	3	0	0	3	12.113	12.112	0.000
56.611	56.594	0	1	1	0	1	1	15.646	15.641	-0.004
51.670	51.654	0	1	2	0	1	2	17.153	17.147	-0.005
47.815	47.765	-1	1	1	-1	1	1	18.561	18.542	-0.020
47.574	47.636	1	1	1	1	1	1	18.612	18.636	0.024
47.026	47.033	-1	0	4	-1	0	4	18.853	18.855	0.003
45.702	45.691	0	1	3	0	1	3	19.411	19.407	-0.004
44.824	44.823	-1	1	2	-1	1	2	19.791	19.791	0.000
44.430	44.372	1	1	2	1	1	2	19.995	19.968	-0.026
43.209	43.200	2	0	1	2	0	1	20.543	20.538	-0.004
40.835	40.791	-1	1	3	-1	1	3	21.770	21.747	-0.024
40.389	40.389	1	1	3	1	1	3	21.990	21.990	0.000
40.010	40.014	0	1	4	0	1	4	22.198	22.200	0.002
39.604	39.607	-1	0	5	-1	0	5	22.429	22.431	0.002
38.933	38.932	1	0	5	1	0	5	22.823	22.823	0.000
38.219	38.219	-2	0	3	-2	0	3	23.255	23.255	0.000
37.497	37.507	2	0	3	2	0	3	23.703	23.709	0.007
36.677	36.660	-1	1	4	-1	1	4	24.259	24.247	-0.012
36.247	36.258	1	1	4	1	1	4	24.532	24.540	0.008
35.322	35.303	2	1	0	2	1	0	25.206	25.193	-0.014
35.087	35.085	0	1	5	0	1	5	25.366	25.364	-0.002
34.778	34.777	2	1	1	2	1	1	25.594	25.594	0.000
34.009	34.032	-1	0	6	-1	0	6	26.164	26.182	0.018
33.786	33.777	-2	1	2	-2	1	2	26.365	26.358	-0.008
33.449	33.450	2	1	2	2	1	2	26.628	26.628	0.000
32.813	32.814	-1	1	5	-1	1	5	27.154	27.154	0.000
32.428	32.449	1	1	5	1	1	5	27.465	27.483	0.018
32.013	32.003	-2	1	3	-2	1	3	27.855	27.847	-0.009
31.585	31.587	2	1	3	2	1	3	28.229	28.232	0.002

<i>d calc</i>	<i>d obs</i>	<i>Autor</i>			<i>Programa</i>			<i>Obs.</i>	<i>Calc.</i>	<i>Diferencia</i>
		<i>h</i>	<i>k</i>	<i>l</i>	<i>h</i>	<i>k</i>	<i>l</i>	2θ	2θ	$\Delta 2\theta$
30.986	31.000	0	1	6	0	1	6	28.775	28.789	0.014
29.917	29.930	-2	1	4	-2	1	4	29.828	29.841	0.012
29.453	29.448	2	1	4	2	1	4	30.328	30.322	-0.006
29.081	29.099	1	1	6	1	1	6	30.700	30.719	0.020
27.603	27.608	0	1	7	0	1	7	32.403	32.409	0.006
27.269	27.240	2	1	5	2	1	5	32.853	32.816	-0.037
27.004	27.008	-1	2	2	-1	2	2	33.143	33.148	0.004
25.748	25.772	3	0	4	3	0	4	34.782	34.815	0.033
25.515	25.535	3	1	2	3	1	2	35.116	35.144	0.029
25.297	25.293	2	0	7	2	0	7	35.463	35.457	-0.006

ANEXO M. Refinamiento por NBS de la *N*-(α -alilbencil)-4-yodoanilina 4a.

<i>d calc</i>	<i>d obs</i>	<i>Autor</i>			<i>Programa</i>			<i>Obs.</i>	<i>Calc.</i>	<i>Diferencia</i>
		<i>h</i>	<i>k</i>	<i>l</i>	<i>h</i>	<i>k</i>	<i>L</i>	2θ	2θ	$\Delta 2\theta$
123.997	123.888	1	0	0	1	0	0	7.130	7.123	-0.006
105.440	105.366	0	0	2	0	0	2	8.385	8.379	-0.006
86.169	86.126	-1	0	2	-1	0	2	10.263	10.257	-0.005
75.529	75.480	1	0	2	1	0	2	11.715	11.707	-0.008
61.999	61.998	2	0	0	2	0	0	14.274	14.274	0.000
56.843	56.858	-2	0	2	-2	0	2	15.573	15.577	0.004
54.807	54.787	0	1	1	0	1	1	16.165	16.159	-0.006
52.720	52.696	0	0	4	0	0	4	16.811	16.803	-0.008
51.608	51.581	1	1	0	1	1	0	17.177	17.168	-0.009
50.781	50.767	-1	1	1	-1	1	1	17.455	17.450	-0.005
49.977	49.965	0	1	2	0	1	2	17.737	17.733	-0.004
47.399	47.385	-1	1	2	-1	1	2	18.711	18.706	-0.006
45.374	45.350	1	1	2	1	1	2	19.559	19.548	-0.011
44.160	44.155	0	1	3	0	1	3	20.094	20.092	-0.002
43.085	43.089	-2	0	4	-2	0	4	20.596	20.598	0.002
41.785	41.779	-2	1	1	-2	1	1	21.249	21.247	-0.003
41.332	41.340	3	0	0	3	0	0	21.478	21.482	0.004
40.345	40.359	-3	0	2	-3	0	2	22.006	22.014	0.008
40.164	40.169	-2	1	2	-2	1	2	22.112	22.114	0.003
38.627	38.611	0	1	4	0	1	4	23.016	23.006	-0.010
37.942	37.936	-1	1	4	-1	1	4	23.431	23.427	-0.004
37.764	37.762	2	0	4	2	0	4	23.541	23.539	-0.002
36.855	36.858	3	0	2	3	0	2	24.126	24.129	0.002
35.901	35.894	1	1	4	1	1	4	24.784	24.780	-0.005
35.058	35.062	-1	0	6	-1	0	6	25.382	25.386	0.003
34.852	34.831	-3	0	4	-3	0	4	25.554	25.538	-0.016
34.317	34.316	-2	1	4	-2	1	4	25.944	25.943	-0.001
33.853	33.840	0	1	5	0	1	5	26.315	26.305	-0.010
33.562	33.560	-3	1	1	-3	1	1	26.538	26.537	-0.001
32.695	32.691	1	0	6	1	0	6	27.258	27.254	-0.004
32.481	32.480	-2	0	6	-2	0	6	27.438	27.437	-0.001

		<i>Autor</i>			<i>Programa</i>			<i>Obs.</i>	<i>Calc.</i>	<i>Diferencia</i>
<i>d calc</i>	<i>d obs</i>	<i>h</i>	<i>k</i>	<i>l</i>	<i>h</i>	<i>k</i>	<i>L</i>	2θ	2θ	$\Delta 2\theta$
31.808	31.832	1	1	5	1	1	5	28.008	28.030	0.022
31.441	31.439	2	1	4	2	1	4	28.365	28.364	-0.002
30.999	31.000	4	0	0	4	0	0	28.775	28.776	0.001
30.910	30.892	3	1	2	3	1	2	28.879	28.861	-0.017
29.700	29.712	-3	1	4	-3	1	4	30.052	30.065	0.013
28.970	28.968	2	0	6	2	0	6	30.842	30.841	-0.002
28.726	28.736	4	0	2	4	0	2	31.097	31.108	0.011
28.464	28.453	2	1	5	2	1	5	31.415	31.403	-0.012
27.390	27.386	-4	1	1	-4	1	1	32.673	32.667	-0.006
26.944	26.949	3	1	4	3	1	4	33.218	33.224	0.006
26.510	26.514	-1	0	8	-1	0	8	33.779	33.785	0.005
26.315	26.316	0	2	3	0	2	3	34.041	34.042	0.001
26.006	26.019	-1	2	3	-1	2	3	34.442	34.459	0.018
25.413	25.422	-4	1	4	-4	1	4	35.277	35.289	0.012
25.176	25.175	3	0	6	3	0	6	35.634	35.632	-0.002
25.114	25.117	1	0	8	1	0	8	35.720	35.723	0.003
24.950	24.946	-4	0	6	-4	0	6	35.972	35.967	-0.005
24.800	24.811	-1	2	4	-1	2	4	36.175	36.191	0.016
23.446	23.447	-3	2	1	-3	2	1	38.359	38.360	0.001
22.725	22.722	-5	1	0	-5	1	0	39.632	39.628	-0.005

ANEXO N. Refinamiento por NBS de la N-(α -alilbencil)-4-bromoanilina 4b.

<i>d calc</i>	<i>d obs</i>	<i>Autor</i>			<i>Programa</i>			<i>Obs.</i>	<i>Calc.</i>	<i>Diferencia</i>
		<i>h</i>	<i>k</i>	<i>l</i>	<i>h</i>	<i>k</i>	<i>L</i>	2θ	2θ	$\Delta 2\theta$
123.501	123.168	1	0	0	1	0	0	7.171	7.152	-0.019
102.332	102.003	0	0	2	0	0	2	8.662	8.634	-0.028
73.710	73.553	1	0	2	1	0	2	12.023	11.997	-0.026
61.751	61.708	2	0	0	2	0	0	14.342	14.332	-0.010
56.637	56.610	-2	0	2	-2	0	2	15.641	15.634	-0.007
54.668	54.627	0	1	1	0	1	1	16.213	16.201	-0.012
51.551	51.522	-1	1	0	-1	1	0	17.197	17.187	-0.010
51.166	51.103	0	0	4	0	0	4	17.339	17.318	-0.022
50.723	50.685	-1	1	1	-1	1	1	17.483	17.470	-0.013
49.768	49.739	2	0	2	2	0	2	17.818	17.808	-0.010
47.204	47.174	-1	1	2	-1	1	2	18.796	18.784	-0.012
44.956	44.931	1	1	2	1	1	2	19.743	19.732	-0.011
43.619	43.581	0	1	3	0	1	3	20.361	20.343	-0.018
42.554	42.528	-2	0	4	-2	0	4	20.871	20.858	-0.013
41.744	41.733	-2	1	1	-2	1	1	21.273	21.267	-0.006
41.167	41.177	3	0	0	3	0	0	21.564	21.569	0.005
40.273	40.265	-3	0	2	-3	0	2	22.058	22.054	-0.004
40.166	40.173	2	1	1	2	1	1	22.109	22.114	0.004
37.995	37.973	0	1	4	0	1	4	23.408	23.394	-0.014
37.297	37.314	-2	1	3	-2	1	3	23.827	23.838	0.011
36.855	36.842	2	0	4	2	0	4	24.137	24.128	-0.009
36.405	36.404	3	0	2	3	0	2	24.432	24.432	-0.001
34.626	34.623	-3	0	4	-3	0	4	25.710	25.707	-0.002
34.179	34.172	-1	0	6	-1	0	6	26.055	26.050	-0.006
34.041	34.047	-2	1	4	-2	1	4	26.152	26.157	0.005
33.517	33.520	-3	1	1	-3	1	1	26.571	26.574	0.003
33.194	33.181	0	1	5	0	1	5	26.848	26.837	-0.011
32.289	32.297	3	1	1	3	1	1	27.596	27.604	0.007
31.883	31.874	-2	0	6	-2	0	6	27.970	27.962	-0.008
31.718	31.715	1	0	6	1	0	6	28.114	28.111	-0.003
31.432	31.438	-3	1	3	-3	1	3	28.366	28.372	0.006

		<i>Autor</i>			<i>Programa</i>			<i>Obs.</i>	<i>Calc.</i>	<i>Diferencia</i>
<i>d calc</i>	<i>d obs</i>	<i>h</i>	<i>k</i>	<i>l</i>	<i>h</i>	<i>k</i>	<i>L</i>	<i>2θ</i>	<i>2θ</i>	<i>Δ2θ</i>
30.875	30.887	4	0	0	4	0	0	28.883	28.894	0.011
30.824	30.819	-4	0	2	-4	0	2	28.949	28.944	-0.005
29.555	29.557	-3	1	4	-3	1	4	30.213	30.215	0.002
28.640	28.640	3	1	3	3	1	3	31.204	31.205	0.001
28.364	28.362	0	2	0	0	2	0	31.518	31.516	-0.003
28.175	28.167	2	0	6	2	0	6	31.743	31.733	-0.010
27.898	27.896	2	1	5	2	1	5	32.059	32.056	-0.003
27.342	27.351	-4	1	1	-4	1	1	32.716	32.726	0.011
26.383	26.388	-4	1	3	-4	1	3	33.945	33.951	0.007
26.121	26.135	-1	1	7	-1	1	7	34.283	34.303	0.019
25.916	25.928	-1	2	3	-1	2	3	34.566	34.582	0.017
25.807	25.808	-1	0	8	-1	0	8	34.731	34.733	0.002
25.337	25.345	-4	1	4	-4	1	4	35.387	35.399	0.012
25.143	25.149	-2	1	7	-2	1	7	35.672	35.680	0.009
24.750	24.728	-4	0	6	-4	0	6	36.300	36.267	-0.033
24.570	24.573	3	0	6	3	0	6	36.537	36.542	0.005
24.358	24.361	1	0	8	1	0	8	36.867	36.872	0.005
23.642	23.651	2	2	3	2	2	3	38.015	38.030	0.015
23.314	23.316	0	2	5	0	2	5	38.583	38.586	0.003
22.685	22.686	-4	1	6	-4	1	6	39.698	39.701	0.003
22.478	22.477	2	2	4	2	2	4	40.083	40.082	-0.001
21.809	21.803	0	2	6	0	2	6	41.379	41.366	-0.013
21.549	21.541	-5	0	6	-5	0	6	41.906	41.890	-0.017
21.386	21.370	4	1	5	4	1	5	42.257	42.225	-0.033
21.288	21.288	-1	1	9	-1	1	9	42.428	42.427	-0.001
21.047	21.050	-3	2	5	-3	2	5	42.931	42.936	0.005
20.920	20.924	2	1	8	2	1	8	43.203	43.210	0.007
20.797	20.804	3	1	7	3	1	7	43.464	43.480	0.016
20.577	20.567	4	2	1	4	2	1	43.991	43.969	-0.022
20.466	20.470	0	0	10	0	0	10	44.210	44.218	0.009