

Síntesis verde de tres nuevas iminas quirales a partir de los benzaldehídos orto halogenados (F,Cl,Br)

Hernández Téllez María Guadalupe*, Moreno Morales Gloria, Gutiérrez Argüelles Daniela, Portillo Moreno Óscar, Mendoza Matínez Ángel Gabriel, Gutiérrez Pérez René.

Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. Laboratorio Síntesis de Complejos. Facultad de Ciencias Químicas. Av. San Claudio esquina 14 sur. Ciudad Universitaria. Edificio FCQ 6. Colonia San Manuel. Puebla, Pue. C.P. 72570. México.

*Autor para correspondencia: guadalupe.hernandez@correo.buap.mx

Recibido:

16/julio/2019

Aceptado:

20/octubre/2019

Palabras clave:

Iminas quirales,
química verde

Keywords:

Chiral imines,
green chemistry

RESUMEN

Se presenta la síntesis verde de tres nuevas iminas quirales a partir de 2-Fluorobenzaldehído, 2-Clorobenzaldehído y 2-Bromobenzaldehído, cada aldehído mencionado se hizo reaccionar con (S)-(-)-1-(1-Naftil) etilamina. Las tres reacciones se llevaron a cabo con el método de la química verde (Solvent-free) es decir en ausencia de disolvente, el cual nos ofrece varias ventajas: no hay medio de reacción para coleccionar, purificar y reciclar, los compuestos formados son a menudo suficientemente puros para no necesitar purificaciones excesivas, además estas reacciones sin disolventes generalmente se obtienen con altos rendimientos. Cada compuesto obtenido se caracterizó mediante los métodos espectroscópicos de rutina: IR, Resonancia Magnética Nuclear ^1H y ^{13}C , espectrometría de Masas. La estructura de las iminas se confirmó plenamente mediante estudios de difracción de rayos X. Además, las iminas quirales muestran un comportamiento versátil de coordinación en la formación de complejos metálicos.

ABSTRACT

The Green synthesis of three new chiral imines derived from (S)-(-)-1-(1-naphtyl) ethylamine and 2-fluorobenzaldehyde, 2-chlorobenzaldehyde and 2-bromobenzaldehyde is reported. The reactions were carried out in absence of organic solvents which is a Green chemistry method that presents several advantages, such as shorter reaction times, minimum waste, higher yields, operational simplicity as well as reduction of thermal degradative byproducts along with cleaner work-up. The products were characterized by IR, ^1H and ^{13}C -NMR and mass spectroscopies. The crystal structure of the imines was confirmed by single-crystal X-ray studies. Likewise, the chiral imines presented a versatile coordination behavior in the formation of metal complexes.

Introducción

La Química Verde se basa en una serie de principios orientados hacia el diseño de compuestos y procesos químicos que impliquen la reducción o eliminación de productos químicos peligrosos. Por esta razón, en los últimos años se han utilizado y desarrollado de forma exitosa diversas técnicas energéticas más ecológicas que las convencionales como son: irradiación con microondas, reacciones en medio seco, etc.

La mayoría de las reacciones orgánicas han sido estudiadas en solución una razón de esto es debido a la famosa filosofía de Aristóteles, "No Coopora nisi Fluida". La mayoría de las reacciones se llevan a cabo con disolvente a pesar de que no existe una razón especial. En algunos casos las reacciones orgánicas en estado sólido ocurren más eficientemente y selectivamente que en solución (Toda, 1995).

Uno de los principios de la Química Verde propone el uso de disolventes benignos, que no sean inflamables, tóxicos y no produzcan emisiones de compuestos orgánicos volátiles derivados de su uso como medio de reacción en la industria química y farmacéutica, con el fin de minimizar la producción de contaminantes y subproductos. Para dar una solución se plantea el desarrollo de una técnica de síntesis de compuestos conocida como "Solvent Free". Esta técnica reduce drásticamente la producción de desechos efluentes y la contaminación atmosférica; además de que esta metodología también posee otras ventajas como una mayor reactividad, una concentración máxima de reactivos y una mayor productividad con la menor cantidad de material en el mismo volumen del reactor. También se simplifican, o eventualmente se evitan, procesos de lavado y extracción (Tanaka y Toda, 2000).

En estas reacciones se llevaron a cabo con una amina primaria quiral, los compuestos que poseen centros quirales tienen múltiples aplicaciones, que van desde la obtención de fármacos como la preparación de nuevos materiales, hasta su aplicación en catálisis asimétrica.

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

Los ligandos de iminas se consideran "ligandos privilegiados" porque se preparan fácilmente mediante

la condensación entre aldehídos y aminas. Los centros estereogénicos u otros elementos de quiralidad (planos, ejes) se pueden introducir en el diseño sintético. Los ligandos de iminas son capaces de coordinar muchos metales diferentes y de estabilizarlos en diversos estados de oxidación (Cozzi, 2004).

Los avances en la síntesis en donde se utiliza la técnica Solvent-free, en particular reacciones entre sales metálicas y ligandos orgánicos para obtener complejos de coordinación han resultado ser muy eficientes (Lazuen et al., 2007).

El gran interés en la síntesis de estas iminas principalmente se debe a su diversidad estructural y como precursores en la síntesis de complejos de paladio, debido a sus aplicaciones como catalizadores en la síntesis orgánica y fármacos antitumorales (Gutiérrez et al., 2015).

Metodología

Se reporta la síntesis de tres nuevas iminas quirales a partir de 2-Fluorobenzaldehído, 2-Clorobenzaldehído y 2-Bromobenzaldehído, cada aldehído mencionado se hizo reaccionar con la amina primaria quiral (S)-(-)-1-(1-Naftill) etilamina (Figura 1). Las tres reacciones se llevaron a cabo con el método de la química verde (Solvent-free) es decir en ausencia de disolvente, que resulta de gran interés, ya que no solo los productos de reacción se obtienen de manera rápida y con rendimientos considerables, además es amigable con el medio ambiente lo que permite un ahorro en energía y costo, comprobando que el trabajar con este tipo de técnicas contribuye al cuidado ambiental.

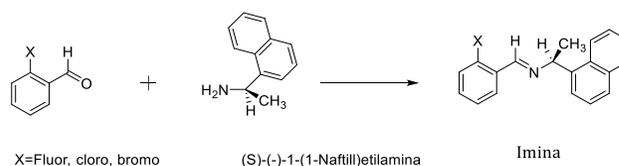


Figura 1. Reacción general de la síntesis de las iminas a partir del benzaldehído 2-halogenado y la amina primaria quiral (S)-(-)-1-(1-Naftill) etilamina.

Una vez realizadas las reacciones, en las cuales los productos fueron sólidos, se caracterizaron mediante los métodos espectroscópicos de rutina. Los espectros de IR fueron registrados en el equipo Perkin Elmer Spectrum One FT-IR spectrometer Universal ATR. Los espectros de RMN 1H y RMN 13C se efectuaron en el equipo Bruker-500 (500 MHz); los desplazamientos químicos se expresan en ppm hacia campos bajos tomando como referencia al tetrametilsilano (TMS) ($\delta=00$). Los espectros de masas se realizaron mediante la técnica de impacto electrónico (IE), fueron registrados con un

espectrómetro JEOL JMS-SX 102a operado en el modo ion positivo a 70 eV, los datos están expresados en unidades masa/carga (m/z).

Resultados y discusión

Síntesis del compuesto (S)-(+)-1-(2-fluorofenil)-N-1-(1-naftiletil) metanimina.

La síntesis del compuesto (S)-(+)-1-(2-fluorofenil)-N-1-(1-naftiletil) metanimina se llevó a cabo haciendo reaccionar 2-fluorobenzaldehído (154.6 mg, 1.24 mmoles) y la (S)-(-)-1-(1-naftil) etilamina (213.9 mg, 1.24 mmoles) mediante la técnica en medio seco, obteniéndose un sólido blanco, con un rendimiento del 95 %. Los resultados espectroscópicos se muestran a continuación:

FT-IR ν_{max} : 1639 cm^{-1} (C=N), 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3/TMS$): δ = 8.77, (1H; HC=N), 8.26 (d, 1H; Ar-H), 8.15 (m, 1H; Ar-H), 7.87 (d, 1H; Ar-H), 7.82 (d, 1H; Ar-H), 7.76 (d, 1H; Ar-H), 7.52 (m, 3H; Ar-H), 7.38 (m, 1H; Ar-H), 7.19 (m, 1H; Ar-H), 7.06 (m, 1H; Ar-H), 5.38 (q, 1H; CHCH₃), 1.74 (d, 3H; CHCH₃); ^{13}C NMR (500 MHz, $CDCl_3/TMS$): δ =153.06 (HC=N), 162.31 (d, JF-C=250 Hz), 141.02, 134.02, 132.19 (d, JF-C=8.75 Hz), 130.61, 128.86, 128.99, 127.97 (d, JF-C=3.75 Hz), 127.43, 125.88, 125.71, 125.38, 124.33 (d, JF-C=3.75 Hz), 124.08 (d, JF-C=8.75 Hz), 123.98, 123.56, 115.71 (d, JF-C=20 Hz) (C-Ar), 66.17 (CHCH₃), 24.64 (CHCH₃) ppm

El espectro de masas nos permite observar el ion molecular del compuesto I.E. (m/z): 277 M⁺ (Figura2) y confirmar la fórmula molecular propuesta: C₁₉H₁₆FN.

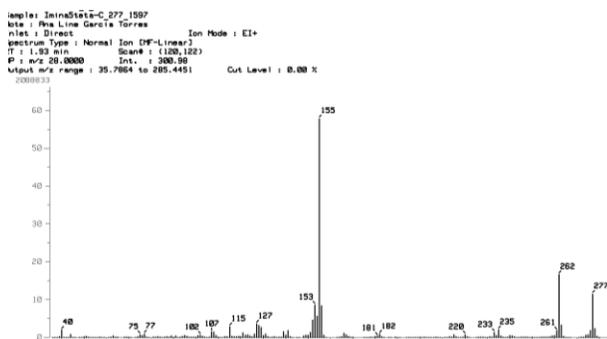


Figura 2. Espectro de masas del compuesto (S)-(+)-1-(2-fluorofenil)-N-1-(1-naftiletil) metanimina

La estructura de este nuevo compuesto se confirmó por difracción de rayos X del monocristal (Figura 3). Los datos de la estructura de rayos X de la imina fluorada se encuentran en la (Tabla 1), donde se puede observar que el sistema cristalino fue monoclinico, y el peso molecular 277 como se mencionó anteriormente.

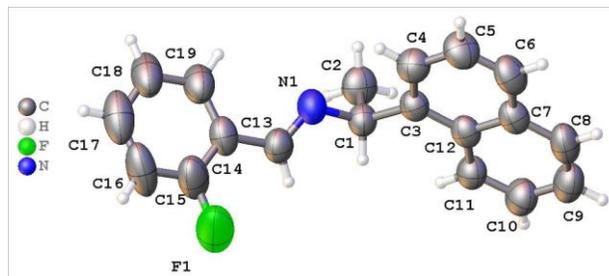


Figura 3. Estructura de rayos X de la imina fluorada.

Tabla 1. Datos de la estructura de rayos X del cristal de la imina fluorada.

Identification code	Imina Fluorada
Empirical formula	C ₁₉ H ₁₆ FN
Formula weight	277.33
Temperature/K	293(2)
Crystal system	monoclinic
Space group	P21
a/Å	8.2310(13)
b/Å	7.8428(11)
c/Å	11.8164(16)
$\alpha/^\circ$	90
$\beta/^\circ$	92.990(13)
$\gamma/^\circ$	90
Volume/Å ³	761.76(19)
Z	2
ρ_{calc}/cm^3	1.209
μ/mm^{-1}	0.079
F(000)	292
Crystal size/mm ³	0.397 x 0.179 x 0.065
Radiation	MoK α ($\lambda = 0.71073$)
2 θ range for data collection/ $^\circ$	5.89 to 56.542
Index ranges	-10 \leq h \leq 10, -10 \leq k \leq 10, -15 \leq l \leq 15
Reflections collected	10761
Independent reflections	3767 [Rint = 0.0368, Rsigma = 0.0526]
Data/restraints/parameters	3767/1/192
Goodness-of-fit on F ²	1.013
Final R indexes [I \geq 2 σ (I)]	R1 = 0.0489, wR2 = 0.0977
Final R indexes [all data]	R1 = 0.1109, wR2 = 0.1270
Largest diff. peak/hole / e Å ⁻³	0.14/-0.13
Flack parameter	-2.4(7)

Síntesis del compuesto (S)-(+)-1-(2-clorofenil)-N-1-(1-naftiletil) metanimina

La síntesis del compuesto (S)-(+)-1-(2-clorofenil)-N-1-(1-naftiletil) metanimina se llevó a cabo haciendo reaccionar 2-clorobenzaldehído (175.2 mg, 1.24 mmoles) y la (S)-(-)-1-(1-naftil) etilamina (213.9 mg, 1.24 mmoles) mediante la técnica en medio seco, obteniéndose un sólido blanco, con un rendimiento del 97 %. Los resultados espectroscópicos se muestran a continuación:

FT-IR ν_{\max} : 1638 cm^{-1} (C=N), ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3/TMS): δ = 8.90, (1H; HC=N), 8.27 (d, 1H; Ar-H), 8.19 (m, 1H; Ar-H), 7.87 (d, 1H; Ar-H), 7.83 (d, 1H; Ar-H), 7.76 (d, 1H; Ar-H), 7.55 (m, 1H; Ar-H), 7.48 (m, 2H; Ar-H), 7.31 (m, 3H; Ar-H), 5.41 (q, 1H; CHCH₃), 1.75 (d, 3H; CHCH₃); ^{13}C NMR (500 MHz, CDCl_3/TMS): δ =156.57 (HC=N), 140.99,135.21, 134.03, 133.47, 131.52, 130.60, 129.75, 129.00, 128.65, 127.44, 127.02, 125.89, 125.72, 125.40, 123.94, 123.55 (C-Ar), 66.08 (CHCH₃), 24.70 (CHCH₃) ppm.

El espectro de masas nos permite observar el ion molecular del compuesto I.E. (m/z): 293 M^{++} (Figura 4) y confirmar la fórmula molecular propuesta: $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ClN}$.

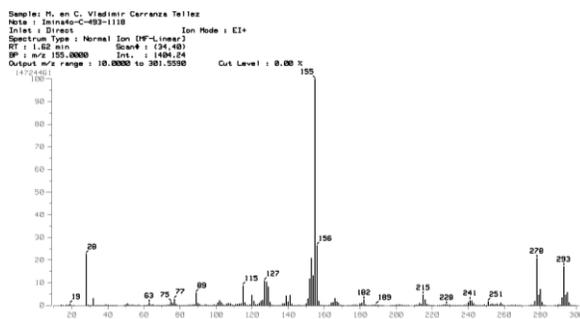


Figura 4. Espectro de masas del compuesto (S)-(+)-1-(2-clorofenil)-N-1-(1-naftiletil) metanimina.

La estructura de este nuevo compuesto se confirmó por difracción de rayos X del monocristal (Figura 5).

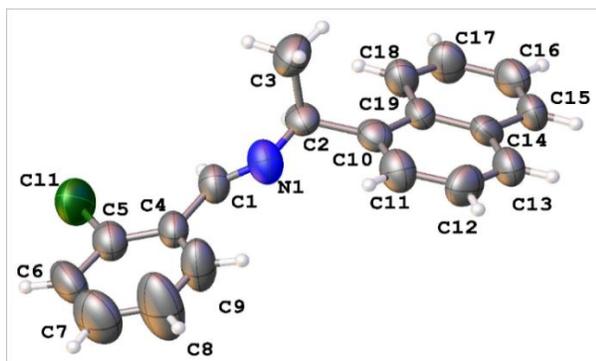


Figura 5. Estructura de rayos X de la imina clorada.

Los datos de la estructura de rayos X de la imina Clorada se encuentran en la (Tabla 2), donde se puede observar que el sistema cristalino fue monoclinico, y el peso molecular 293 como se mencionó anteriormente.

Tabla 2. Datos de la estructura de rayos X del cristal de la imina clorada.

Identification code	Imina Clorada
Empirical formula	$\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ClN}$
Formula weight	293.78
Temperature/K	293(2)
Crystal system	monoclinic
Space group	P21
a/Å	14.6453(10)
b/Å	7.9187(6)
c/Å	27.378(3)
$\alpha/^\circ$	90
$\beta/^\circ$	91.517(8)
$\gamma/^\circ$	90
Volume/Å ³	3173.9(5)
Z	8
$\rho_{\text{calc}}/\text{cm}^3$	1.230
μ/mm^{-1}	0.233
F(000)	1232.0
Crystal size/mm ³	0.591 × 0.242 × 0.131
Radiation	MoK α ($\lambda = 0.71073$)
2 θ range for data collection/ $^\circ$	5.944 to 50.694
Index ranges	-17 ≤ h ≤ 17, -9 ≤ k ≤ 9, -32 ≤ l ≤ 32
Reflections collected	19935
Independent reflections	10678 [Rint = 0.0431, Rsigma = 0.0620]
Data/restraints/parameters	10678/1/761
Goodness-of-fit on F ²	1.074
Final R indexes [$I \geq 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0884, wR2 = 0.2184
Final R indexes [all data]	R1 = 0.1363, wR2 = 0.2634
Largest diff. peak/hole / e Å ⁻³	0.63/-0.31
Flack parameter	-0.03(5)

Síntesis del compuesto (S)-(+)-1-(2-bromofenil)-N-1-(1-naftiletil) metanimina

La síntesis del compuesto (S)-(+)-1-(2-bromofenil)-N-1-(1-naftiletil) metanimina se llevó a cabo haciendo reaccionar 2-bromobenzaldehído (230.5 mg, 1.24 mmoles) y la (S)-(-)-1-(1-naftil) etilamina (213.9 mg, 1.24 mmoles) mediante la técnica en medio seco, obteniéndose un sólido blanco, con un rendimiento del 96 %. Los resultados espectroscópicos se muestran a continuación:

FT-IR ν_{max} : 1648 cm^{-1} (C=N), ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3/TMS): δ = 8.82, (1H; HC=N), 8.27 (d, 1H; Ar-H), 8.17 (m, 1H; Ar-H), 7.88 (d, 1H; Ar-H), 7.82 (d, 1H; Ar-H), 7.76 (d, 1H; Ar-H), 7.54 (m, 2H; Ar-H), 7.48 (m, 2H; Ar-H), 7.35 (m, 1H; Ar-H), 7.25 (m, 1H; Ar-H), 5.42 (q, 1H; CHCH₃), 1.75 (d, 3H; CHCH₃); ^{13}C NMR (500 MHz, CDCl_3/TMS): δ =153.69 (HC=N), 143.22, 140.63, 139.37, 135.01, 130.75, 128.99, 127.70, 127.54, 125.98, 125.97, 125.74, 125.44, 124.51, 124.50, 124.21, 123.66, 122.73 (C-Ar), 64.93 (CHCH₃), 24.27 (CHCH₃) ppm.

El espectro de masas nos permite observar el ion molecular del compuesto I.E. (m/z): 337 M^{++} (Figura 6) y confirmar la fórmula molecular propuesta: $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{BrN}$.

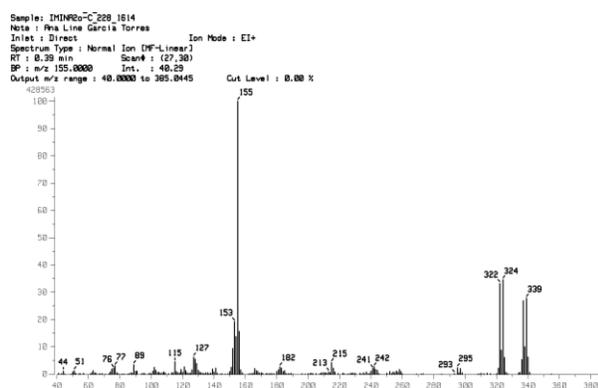


Figura 6. Espectro de masas del compuesto (S)-(+)-1-(2-bromofenil)-N-1-(1-naftiletil) metanimina

La estructura de este nuevo compuesto se confirmó por difracción de rayos X del monocristal (Figura 7).

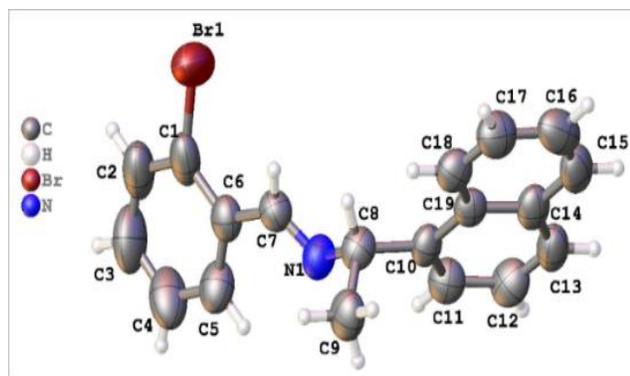


Figura 7. Estructura de rayos X de la imina bromada.

Los datos de la estructura de rayos X de la imina Clorada se encuentran en la (Tabla 3), donde se puede observar que el sistema cristalino fue monoclinico, y el peso molecular 293 como se mencionó anteriormente.

Tabla 3. Datos de la estructura de rayos X del cristal de la imina bromada.

Identification code	Imina Bromada
Empirical formula	$\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{BrN}$
Formula weight	293.78
Temperature/K	293(2)
Crystal system	monoclinic
Space group	P21
a/Å	8.0016(9)
b/Å	7.8499(7)
c/Å	12.7585(9)
$\alpha/^\circ$	90
$\beta/^\circ$	92.802(8)
$\gamma/^\circ$	90
Volume/Å ³	800.43(13)
Z	2
$\rho_{\text{calc}}/\text{cm}^3$	1.403
μ/mm^{-1}	2.561
F(000)	344.0
Crystal size/mm ³	0.3362 × 0.204 × 0.1876
Radiation	MoK α ($\lambda = 0.71073$)
2 θ range for data collection/ $^\circ$	5.884 to 57.396
Index ranges	-10 ≤ h ≤ 10, -10 ≤ k ≤ 10, -17 ≤ l ≤ 17
Reflections collected	19133
Independent reflections	4068 [Rint = 0.0402, Rsigma = 0.0358]
Data/restraints/parameters	4068/1/191
Goodness-of-fit on F ²	1.029
Final R indexes [$I \geq 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0489, wR2 = 0.1179
Final R indexes [all data]	R1 = 0.1052, wR2 = 0.1448
Largest diff. peak/hole / e Å ⁻³	0.38/-0.63
Flack parameter	-0.006(5)

Conclusiones

Utilizando la Química Verde se sintetizaron tres nuevas iminas quirales con excelentes rendimientos, mejorando la imagen de la Química tradicional.

La estructura de los compuestos se estableció por análisis espectroscópicos y además las estructuras de las tres iminas se confirmaron plenamente por estudios de difracción de rayos X, donde podemos observar que efectivamente se obtuvieron las iminas esperadas, las cuales en trabajos posteriores se intentará obtener los complejos con paladio los cuales han resultado tener actividad anticancerígena, de ahí la importancia de este trabajo de investigación.

Referencias

Cozzi P. G. (2004). Metal-Salen Schiff base complexes in catalysis: practical aspects. *Chem. Soc. Rev.*, 33: 410-421.

Gutiérrez D. et al. (2015). New chiral α -ketoimine-Pd(II) complexes and their anticancer activity. *Journal of Coordination Chemistry*, 21: 3805-3813

Lazuen G.A. et al. (2007). Solvent-free synthesis of metal complexes. *Chem. Soc. Rev.*, 36: 846-855.

Tanaka K, Toda F. (2000). *Chem. Rev.*, 100: 1025-1074.

Toda F., (1995). Solid State Organic Chemistry: Efficient Reactions, Remarkable Yields, and Stereoselectivity. *Acc. Chem. Rev.*, 28: 480-486.