Universidad Nacional de La Plata

Facultad de Ciencias Exactas

Departamento de Química

Trabajo final de grado

“Estudio del equilibrio tautomérico en la base de Schiff derivada de 2-hidroxi-1-naftaldehído y 1-naftilamina mediante métodos espectrométricos y computacionales”

Elías López

Dirección: Dra. Danila Luján Ruiz

Co-dirección: Dr. Diego Damián Colasurdo

2023

Este trabajo final de grado fue realizado en el Centro de Estudios de Compuestos Orgánicos (CEDECOR) del Departamento de Química de la Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata.

Agradecimientos

A mi directora Danila Luján Ruiz, por abrirme las puertas del laboratorio, por su ayuda desde ese momento siempre que la he necesitado, su buena predisposición y apoyo y por la elaboración del plan de este trabajo final de grado.

A mi co-director Diego Damián Colasurdo, por su constante buena predisposición sin restricción horaria, por sus aportes en este trabajo, por su ayuda siempre que la he necesitado por la elaboración del plan de este trabajo final de grado.

A la Facultad de Ciencias Exactas, UNLP, por permitirme realizar mi carrera de grado sin costo alguno y por darme una formación profesional de alto nivel.

A todas aquellas personas que realizaron aportes a este trabajo.

A mis padres, Paola y Mauro, por permitirme acceder a estudios universitarios y por su apoyo absoluto, tanto en lo académico como en lo emocional y al resto de mi familia por su contención y aliento en las distintas circunstancias transcurridas durante mi formación.

A mis amigos y amigas de Monte y de diferentes lugares que he conocido dentro y fuera de la Facultad desde que inicie mis estudios, por los buenos momentos compartidos que me permitieron desconectar en momentos que era necesario hacerlo y simplemente pasarla bien.

Por último, en lugar de un agradecimiento, una dedicatoria a mi abuelo Arturo y mi amigo Gustavo.

¡Muchas gracias!

Índice

Objetivos 3

Objetivos generales 4

Objetivos específicos 4

1. Introducción 5

1.1. Importancia de las bases de Schiff 6

1.2. Tautomerismo 8

1.3 Resonancia Magnética Nuclear 11

1.4. Espectroscopía UV-VIS 13

1.5. Estudio de equilibrios tautoméricos mediante cálculos teóricos 14

1.6. Estructuras de la base de Schiff derivada de 2-hidroxi-1-naftaldehído y 1-naftilamina 17

2. Parte experimental 18

2.1. Reactivos y solventes 19

2.2. Experimentos de resonancia magnética nuclear 19

2.3. Espectroscopia de absorción UV-Vis 20

2.4. Cálculos teóricos 20

2.5. Cromatografía en capa fina 24

2.6. Síntesis de (E)-1-((naftil-1-ilimino)metil)naftalen-2-ol 24

3. Resultados y discusión 26

3.1. Estudio por resonancia magnética nuclear 27

3.2. Resultados de cálculos computacionales 31

3.3. Estudios de absorbancia en UV-Vis 34

4. Conclusiones 39

4.1 Conclusiones generales 40

5. Referencias 42

Objetivos

Objetivos Generales

La realización de este trabajo tiene como finalidad la aplicación teórico-práctica de los conocimientos, destrezas y competencias adquiridas durante el proceso de formación académica, específicamente en el campo de estudios estructurales. Se propone estudiar mediante resonancia magnética nuclear la coexistencia de especies tautoméricas en la base de Schiff derivada de 2-hidroxi-1-naftaldehído y 1-naftilamina, complementando el estudio con cálculos computacionales. Se espera además aportar al conocimiento de los factores que afectan el equilibrio tautomérico de bases de Schiff en solución.

Objetivos Específicos

(A) Estudiar el equilibrio tautomérico en solución de la base de Schiff derivada de 2-hidroxi-1-naftaldehído y 1-naftilamina, el (E)-1-((naftil-1-ilimino)metil)naftalen-2-ol, empleando Resonancia Magnética Nuclear de ^{1}H y ^{13}C.

(B) Analizar el efecto del solvente en el equilibrio tautomérico.

(C) Realizar un estudio estructural del sistema mediante métodos computacionales. Fundamentalmente analizar las conformaciones preferentes para cada especie tautomérica, el grado de deslocalización electrónica en cada una de ellas, y el proceso de transferencia protónica intramolecular en el tautomerismo, dilucidando las estructuras de transición involucradas en la conversión tautomérica.

1. Introducción

1.1. Importancia de las bases de Schiff

Las bases de Schiff son compuestos orgánicos que se obtienen por condensación de una amina primaria y un compuesto carbonílico. Su nombre hace referencia a Hugo Schiff quien en 1864 reportó por primera vez este tipo de compuestos.[1] La característica estructural común de estos compuestos es el grupo imino, de fórmula general RR'C=NR" (Figura 1), donde R" es un grupo alquilo o arilo y, tanto R como R´, pueden ser H o grupos orgánicos. Cuando uno de ellos es H, la imina es particularmente estable.

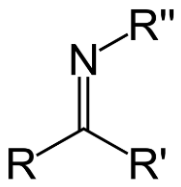


Figura 1. Estructura general de las bases de Schiff

El grupo funcional imina (-N=CH-) es esencial para la actividad biológica, se han hallado bases de Schiff con actividad antibacterial, antifúngica, anticancerígena y diurética.[2] Además, estos compuestos poseen amplias aplicaciones en la industria alimentaria, agroquímica y de los colorantes.[3]

Las bases de Schiff derivadas de aminas y aldehídos aromáticos poseen una amplia variedad de aplicaciones en química analítica. Una gran cantidad de dispositivos analíticos requieren la presencia de reactivos orgánicos como compuestos esenciales de los sistemas de medición. Las bases de Schiff son utilizadas en sensores ópticos y electroquímicos, así como en varios métodos cromatográficos.[4–6] Además, se utilizan como indicadores fluorescentes en casos donde los indicadores colorimétricos son difíciles de observar o poseen baja sensibilidad.[7,8]

Un gran número de bases de Schiff se han utilizado como portadores de cationes en sensores potenciométricos, ya que han mostrado excelente selectividad,

sensibilidad y han estabilizado iones metálicos específicos tales como Ag(II), Al(III), Co(II), Cu(II), Gd(III), Hg(II), Ni(II), Pb(II), Y(III) y Zn(II).[9–14]

Otra aplicación interesante de ciertas bases de Schiff es su uso como inhibidor de la corrosión, debido a su capacidad para formar espontáneamente una monocapa sobre la superficie a proteger.[15,16]

Ciertas bases de Schiff derivadas de *o*-hidroxibenzaldehídos han mostrado además propiedades fotocrómicas y termocrómicas, en estado sólido y en solución. Una de las más interesantes características estructurales de estas bases de Schiff es la presencia de puentes hidrógeno intramoleculares, presentando un equilibrio de transferencia protónica en el proceso de tautomerización. El cambio de color causado por radiación electromagnética o calor, fotocromismo y termocromismo respectivamente, ha sido relacionado con los diferentes tautómeros en equilibrio.[17]

Desde el punto de vista biológico, numerosas bases de Schiff están involucradas en procesos metabólicos, tales como, la formación de tejidos conectivos, la química de la visión y reacciones enzimáticas.[18] Otras, derivadas de isatina, sirven como precursores en la síntesis de bases de Mannich que poseen actividad anti-HIV.[19] En este sentido, diferentes bases de Schiff, también derivadas de isatina, demostraron poseer actividad analgésica, entre otras propiedades farmacológicas.[20] Además, han sido reportadas como reguladoras del crecimiento de plantas.[21]

Por otro lado, es bien conocida la gran importancia de estos compuestos en la química de coordinación, ya que generalmente son excelentes agentes quelantes.[4,5,22–27] Pruebas biológicas in vitro han indicado una actividad más potente contra bacterias, hongos y levaduras cuando las bases de Schiff forman parte de un complejo en relación al ligando libre.[28–30] Es así que gran variedad de iminas provenientes de aldehídos aromáticos *o*-sustituidos con un grupo hidroxilo, se han estudiado por su habilidad para actuar como ligandos bidentados con iones de metales de transición. [31–37] Estos complejos de bases de Schiff también tienen potencial interés biológico, como así también en bioquímica, inorgánica, catálisis y materiales ópticos.[38,39]

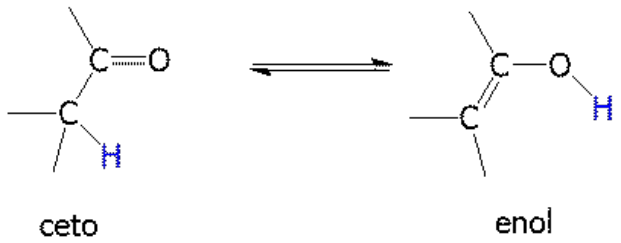
Debido a las numerosas aplicaciones que presentan las bases de Schiff, ya sean libres o bien como ligandos en compuestos de coordinación, se torna

indispensable un cuidadoso estudio de sus propiedades estructurales para llevar a cabo una exitosa aplicación de estas. En este sentido, resulta muy interesante estudiar aquellas que derivan de *o*-hidroxiarilaldehídos por su capacidad de tautomerizar.

1.2. Tautomerismo

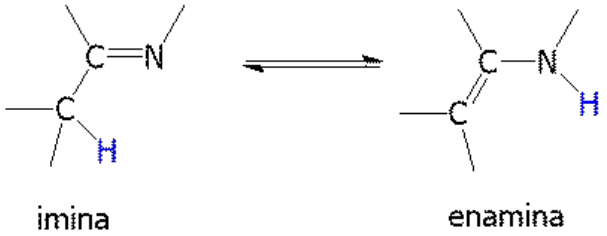
Dos compuestos se dicen tautómeros cuando tienen la misma fórmula molecular, pero difieren en la conectividad de sus átomos, y además tienen la particularidad de que se interconvierten, o sea que coexisten en un equilibrio químico. En la tautomerización hay un átomo, o grupo de átomos, que migra. Cuando la especie migrante es un protón se habla de tautomerismo prototrópico. La transferencia protónica entre dos átomos puede ocurrir directamente, si la geometría lo permite, o con la ayuda de otra/s molécula/s, especialmente del solvente.

Hay diferentes tipos de tautomerismo, siendo el ceto-enólico el más conocido. (Esquema 1.2.1).



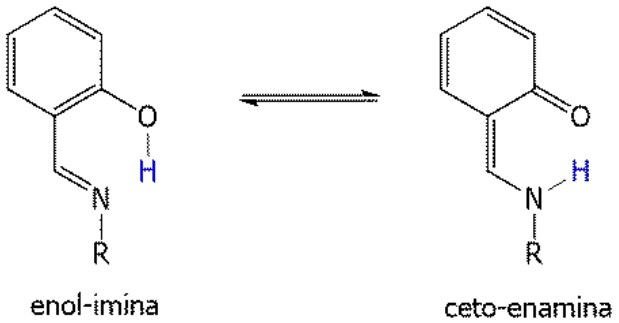
Esquema 1.2.1. Equilibrio ceto-enólico

Las iminas también pueden presentar tautomería imina-enamina, siendo generalmente la forma imina la más estable (Esquema 1.2.2).



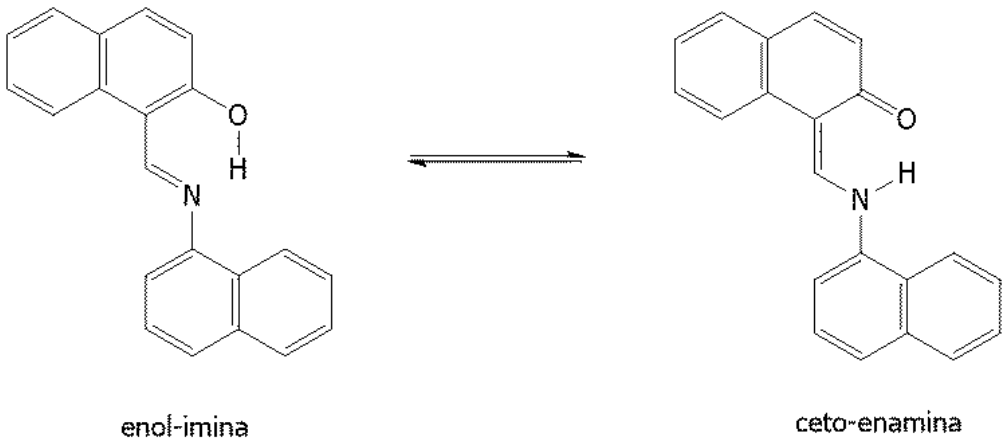
Esquema 1.2.2. Equilibrio tautomérico imina-enamina

En el caso particular de iminas derivadas de 2-hidroxiarilaldehídos, la posibilidad de formación de puentes hidrógeno intramoleculares haría que la forma enamina se estabilice, estableciéndose un equilibrio tautomérico entre las especies enol-imina y ceto-enamina (Esquema 1.2.3).



Esquema 1.2.3. Equilibrio tautomérico enolimina-cetoenamina

La base de Schiff escogida como objeto de estudio para este trabajo fue la derivada del 2-hidroxi-1-naftaldehído y 1-naftilamina, cuyo nombre IUPAC es (E)-1-((naftil-1-ilimino)metil)naftalen-2-ol (Esquema 1.2.4). Cabe aclarar, que el isómero (Z) no se obtiene en cantidades apreciables ya que es menos estable.



Esquema 1.2.4. Equilibrio tautomérico presente en (E)-1-((naftil-1-ilimino)metil)naftalen-2-ol

El tautomerismo juega un rol muy importante en la química orgánica, bioquímica, química medicinal, farmacología, biología molecular y en la vida misma.[40] Puede afectar reacciones químicas como, por ejemplo, la oxidación de una cetona con un agente oxidante fuerte, la cual puede ocurrir a través de la tautomerización del enol.[41,42]

El equilibrio tautomérico es muy importante en reacciones biológicas. El tautomerismo explica, en parte, la estructura de los ácidos nucleicos y sus mutaciones.[43-46]

Y un tautómero, aunque sea el minoritario en proporción, nunca debe despreciarse, ya que frecuentemente el tautómero menos abundante suele ser el más reactivo. La comprensión del mecanismo de muchas reacciones y procesos bioquímicos, incluyendo aquellos que involucran interacciones específicas como proteínas, enzimas, y receptores en los que, un sustrato o intermediario activo tautomeriza, requiere una comprensión del proceso de tautomerización.[47–50]

Es importante destacar que la posición del equilibrio tautomérico depende de diversos factores:

- Influencias externas, como por ejemplo el solvente y la temperatura.
- Influencias internas, debido a características estructurales.
- Transferencia protónica, a través de puentes de hidrógeno.

1.3. Resonancia magnética nuclear (RMN) en el estudio de equilibrios tautoméricos

La RMN se basa en el comportamiento magnético de los núcleos atómicos. Cuando se coloca un compuesto en un campo magnético, los núcleos atómicos que tienen un momento magnético no nulo, como el protón (^{1}H) o el carbono-13 (^{13}C), pueden ser excitados mediante la aplicación de un campo de radiofrecuencia. Cuando los núcleos excitados vuelven a su estado de equilibrio, emiten una señal que puede ser detectada y analizada.

En el caso de los tautómeros, los diferentes grupos funcionales en cada forma tautomérica afectan la química de los núcleos magnéticos circundantes y, por lo tanto, producen diferentes señales en el espectro de RMN. Al comparar los espectros de RMN de diferentes tautómeros, se puede determinar qué forma tautomérica es predominante en una solución.

La historia de la espectrometría de resonancia magnética nuclear se encuentra íntimamente ligada al tautomerismo desde sus comienzos, ya que constituye una técnica que provee la oportunidad de investigar el equilibrio tautomérico sin afectar la posición del mismo.[51] A través de la misma se pueden obtener datos definitivos y cuantitativos acerca del mencionado equilibrio.[52–55]

El espectro de RMN de alta resolución suministra una amplia variedad de información acerca de sistemas tautoméricos: estructuras químicas y espaciales de los tautómeros, posiciones y longitudes de los puentes de hidrógeno, las cantidades de cada tautómero presentes, así como la velocidad y el mecanismo de su

interconversión. Claramunt *et al*. elaboraron un review que cubre los aspectos metodológicos y las aplicaciones de esta técnica al estudio del tautomerismo, incluyendo cálculo de constantes de equilibrio, de velocidad, efectos isotópicos, tautomerismo en compuestos -dicarbonílicos y utilización de ^{1}H-RMN como prueba de interacciones moleculares, entre otros.[53]

En las publicaciones más antiguas, utilizando ^{1}H-RMN, el estudio se limita al cálculo de constantes de equilibrio. Ya en 1953 Shoolery *et al.* estudiaron el efecto del solvente sobre el tautomerismo ceto-enólico en compuestos β-dicarbonílicos.[56]

En disolución, hay un importante efecto del solvente debido a interacciones intermoleculares entre el soluto y el solvente a través de puentes de hidrógeno e interacciones no enlazantes como son las fuerzas de van der Waals, las interacciones dipolo y las interacciones.

El intercambio químico en RMN se puede definir como cualquier proceso en el cual un núcleo se intercambia entre dos (o más) entornos en los que sus parámetros de RMN (δ, J, etc.) son diferentes. El intercambio puede ocurrir por procesos intermoleculares ó intramoleculares. Entre estos últimos se encuentran los procesos de plegamiento de proteínas, algunos equilibrios tautoméricos y los equilibrios conformacionales. La espectroscopia de RMN puede proveer información termodinámica y cinética sobre procesos de intercambio. La información termodinámica obtenible por RMN está acotada por el límite de detección de la especie minoritaria. La posibilidad de obtener información cinética, en cambio, depende de la velocidad del proceso en estudio en relación con la escala de tiempo del resonador. En lo que refiere específicamente al desplazamiento químico, se considera que un proceso es lento en dicha escala de tiempo si la constante de intercambio es mucho menor que la diferencia de frecuencias de resonancia de los estados observados. Será intermedio si es aproximadamente igual a la diferencia de frecuencias, y rápido si es mucho mayor. Esto quiere decir que, si la velocidad es lo suficientemente lenta, los sitios en intercambio generarán líneas espectrales separadas, y si es rápida se verá una sola señal que resulta el promedio ponderado de las señales en intercambio lento. A velocidades intermedias se observan espectros en coalescencia.

En caso de que el intercambio entre ambos tautómeros sea lento, la opción preferida para el estudio de tautomerismo es el método de integrar las señales en los espectros ^{1}H-RMN. Para tiempos de vida cortos se utilizan diversas alternativas, entre las que se destaca la disminución de la temperatura, pero no siempre es posible acceder a estas condiciones de trabajo. En estos casos se utilizan otras alternativas, como el efecto isotópico en el desplazamiento químico, las constantes de acoplamiento, la utilización de cálculos teóricos, entre otras.[51,57,58]

La posibilidad de realizar experimentos en diferentes solventes y a diferentes temperaturas, hace de esta técnica una herramienta fundamental para el estudio de equilibrios tautoméricos. Los datos espectroscópicos derivados de los espectros de ^{1}H y ^{13}C-RMN permiten obtener valores de constantes del equilibrio tautomérico (K_T) y porcentajes de cada tautómero.

Para el caso de la base de Schiff objeto de estudio en este trabajo, las estructuras enol-imina y ceto-enamina se pueden distinguir debido a que la primera presenta una señal singlete en el espectro protónico a campo muy bajo ($\delta \approx 12–16$ ppm), correspondiente al protón fenólico. En cambio, la estructura ceto-enamina presenta un doblete ($\delta \approx 10–14$ ppm) correspondiente al protón enamínico. Debido a que el desplazamiento químico de estas señales es muy similar, su multiplicidad se suele usar para distinguir una estructura de otra. En el espectro de ^{13}C la diferencia se encuentra en el desplazamiento químico del carbono fenólico para el tautómero enol-imina y el carbonílico para la especie ceto-enamina ($\delta \approx 160$ ppm y $\delta \approx 180$ ppm respectivamente).[54]

1.4. Espectroscopia ultravioleta-visible (UV-VIS)

La espectroscopia UV-VIS es un tipo de espectroscopia de absorción en la que se ilumina una muestra con rayos electromagnéticos de varias longitudes de onda en el rango ultravioleta y visible. Según la sustancia, la muestra absorbe parcialmente los rayos de luz UV o VIS. El resto de la luz, es decir, la luz transmitida, se registra como una función de la longitud de onda mediante un detector adecuado. El detector

produce entonces el espectro UV-VIS único de la muestra conocido como espectro de absorción.

En el caso de los tautómeros, la absorción de la luz puede ser diferente para cada isómero debido a las diferencias en la distribución electrónica de los átomos en la molécula. Por lo tanto, la espectroscopia UV-visible puede usarse para identificar y cuantificar los diferentes isómeros presentes en una muestra.[59,60]

Además, la espectroscopia UV-visible también puede proporcionar información sobre la estabilidad de los diferentes tautómeros, ya que la absorción de la luz depende de la energía necesaria para excitar los electrones en la molécula. Por lo tanto, los tautómeros que sean más estables tendrán una absorción de luz diferente a la de los menos estables.[61]

1.5. Estudio de equilibrios tautoméricos mediante cálculos teóricos

Otra alternativa para estudiar equilibrios tautoméricos que ha cobrado gran importancia en las últimas décadas implica la ejecución de cálculos teóricos. La química teórica simula estructuras químicas y reacciones basándose, totalmente o en parte, en las leyes fundamentales de la física. Los resultados teóricos permiten complementar estudios experimentales.[62]

La química teórica permite, por ejemplo, optimizar geometrías, hacer predicciones de estructuras moleculares y de sus propiedades fisicoquímicas asociadas. Además, admite predecir espectros IR, de RMN, simular el efecto del solvente, entre otras aplicaciones.

Existen diversos métodos de cálculos basados en diferentes consideraciones, por ejemplo, los *ab initio*, semi-empíricos y empíricos, los basados en la mecánica molecular, los métodos para sólidos, los basados en la dinámica química y los basados en la teoría de funcionales de densidad (DFT, *Density Functional Theory*), entre otros.[63–66]

La elección de uno u otro depende de la precisión del resultado que se desea obtener y al mismo tiempo del costo computacional que se desea asumir.

Para realizar el estudio computacional de los tautómeros del compuesto objeto de estudio en este trabajo se utilizó el software Gaussian.[67] El abordaje a la optimización estructural de las moléculas se hizo por aproximación, a fin de llevar al mínimo el tiempo de cálculo. Se realizaron pre-optimizaciones con métodos y bases simples para finalizar realizando una optimización final con DFT/B3LYP utilizando el set de bases 6-311++G(d,p). 6-311G(d,p) es un conjunto de funciones de base, utilizado en los cálculos de química computacional para describir la forma en que los electrones se distribuyen en una molécula. Esta base contiene seis funciones del tipo Gaussiana y tres funciones de polarización, lo que permite describir con precisión la estructura electrónica de una molécula.

En conjunto, B3LYP y 6-311G(d,p), se utilizan en la química computacional para predecir las propiedades moleculares, como la energía de enlace, la estructura molecular, el espectro de vibraciones y la reactividad química de las moléculas. Estos métodos son muy útiles para diseñar nuevas moléculas con propiedades específicas y para comprender los mecanismos de reacción química.

Los cálculos teóricos permiten simular el efecto del solvente. En este sentido, en el presente trabajo se utilizó el modelo del continuo polarizable de tipo conductor (C-PCM, *Conductor like Polarizable Continuum Model*).[68] Es un modelo implícito que trata el solvente como un conductor polarizable, y no tiene en cuenta la estructura molecular. El solvente es modelado como un dieléctrico continuo de extensión infinita, que rodea una cavidad que contiene a la molécula y que se polariza por efecto del soluto. Las interacciones soluto-solvente se tienen en cuenta considerando la polarizabilidad del solvente y su capacidad para hacer una pantalla de la distribución de carga del soluto. La constante dieléctrica es el valor responsable de definir el grado de polarizabilidad del solvente.

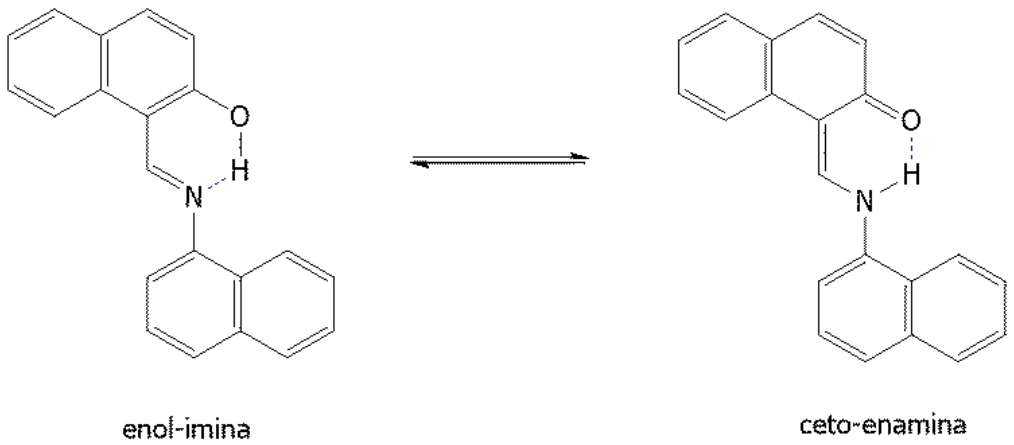
En bibliografía se encuentran numerosos trabajos en los que se ha estudiado el tautomerismo en bases de Schiff empleando cálculos teóricos. En algunos casos los cálculos han determinado que la estructura más estable corresponde al tautómero enol-imina, mientras que, en otros casos, el tautómero ceto-enamina resultó ser la especie más estable. Estos resultados dependen de la estructura de la base de Schiff, de las condiciones experimentales de simulación (principalmente el solvente), y de la elección del método de cálculo.[69–72]

Utilizando el software antes mencionado, luego de optimizar ambos tautómeros, se calcularon los desplazamientos químicos de ^{1}H y ^{13}C-RMN en acetona.

En resumen, los métodos computacionales pueden complementar los resultados experimentales obtenidos por RMN para proporcionar una comprensión más completa del equilibrio tautomérico en solución de la base de Schiff derivada de 2-hidroxinaftaldehído y 1-naftilamina.

1.6. Estructuras de la base de Schiff derivada de 2-hidroxi-1-naftaldehido y 1-naftilamina

Como ya se mencionó anteriormente, para el (E)-1-((naftil-1-ilimino)metil)naftalen-2-ol se pueden considerar las estructuras tautoméricas enolíminica y cetoenamínica representadas el Esquema 1.5.1.



Esquema 1.5.1. Equilibrio tautomérico en (E)-1-((naftil-1-ilimino)metil)naftalen-2-ol

Ambas estructuras pueden presentar un puente de hidrógeno intramolecular entre el nitrógeno y el oxígeno.

Es importante destacar que, si el hidroxilo no se ubica en posición *orto* con respecto al grupo aldehído, el compuesto resultante presentará estructura enolimínica. No se han encontrado resultados que indiquen la presencia de la forma cetoenamina en compuestos donde el hidroxilo esté en otra posición. Esto indicaría la necesidad de la existencia del puente de hidrógeno intramolecular entre el nitrógeno imínico y el hidroxilo en posición *orto* para la interconversión entre los tautómeros, mediante una fácil transferencia del átomo de hidrógeno.[75-79]

2. Parte experimental

2.1. Reactivos y solventes

Los reactivos y solventes se utilizaron como fueron recibidos, sin purificaciones posteriores.

- 2-hidroxi-1-naftaldehído (Aldrich)
- 1-naftilamina (Aldrich)
- Acetato de etilo, grado reactivo (Anedra)
- Metanol, grado reactivo (Ciccarelli)
- Acetona, grado reactivo (Anedra)
- n-hexano, mezcla de isómeros (Anedra)

2.2. Experimentos de resonancia magnética nuclear

Los espectros de ^{1}H y ^{13}C RMN se registraron a 600,13 MHz y 150,91 MHz, respectivamente, en un Bruker UltraShield 14.1 T con shim Boss II (Probe multinuclear Bruker Smart Probe BBFO (5 mm) y Sistema de adquisición y control Bruker Avance III.

Para definir los valores de desplazamiento químico (δ, ppm) en los espectros de ^{1}H RMN se utilizó acetona deuterada (Acetona-d_6, δ = 2,05 ppm) y dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-d_6, δ = 2,50 ppm) como referencia interna. Las constantes de acoplamiento (J) se dan en Hz, y corresponden a los valores de las constantes de acoplamiento aparente, medido directamente sobre el espectro registrado. En los espectros de ^{13}C RMN los valores de desplazamiento químico (δ, expresado en ppm) están dados utilizando acetona-d_6 (206,26 ppm) como referencia interna.

2.3. Espectroscopia de absorción UV-Vis

Los espectros de absorbancia fueron medidos en espectrofotómetro UV-visible Hewlett Packard 8452A de simple haz con arreglo de diodo y celdas de cuarzo.

Se midieron los espectros en soluciones de acetona y hexano. Este segundo solvente se utilizó por su baja polaridad para intentar obtener un espectro con menor ensanchamiento en las bandas.

Se prepararon 500 mL de una disolución $6{,}7.10^{-5}$ M en acetona, y luego a partir de ella, por dilución, se obtuvo otra solución de concentración $3{,}4.10^{-5}$ M. A ambas soluciones se le midió la absorbancia en un rango de longitudes de onda entre 370 nm y 427 nm.

En hexano, debido a la baja solubilidad del compuesto, solo se pudo obtener una solución de $1{,}8.10^{-6}$ M.

2.4. Cálculos teóricos

El equipo utilizado para realizar los cálculos teóricos fue una PC dotada de un procesador AMD Ryzen 3 PRO 2200G 3.50 GHz y sistema operativo Windows 10 Pro de 64 bits.

Se realizó un estudio teórico de las estabilidades relativas de las posibles especies implicadas utilizando el software Gaussian.[67]

Para determinar dichas estabilidades se realizaron cálculos DFT usando el programa con el conjunto de bases 6-31G(d,p) y 6-311G(d,p). Se optimizaron las geometrías con el método B3LYP tanto en vacío como en presencia de diferentes solventes, utilizando el modelo de continuo polarizable C-PCM para el modelado de estos. En ningún caso se utilizó restricción geométrica alguna.

A fin de conocer el confórmero más estable para cada tautómero, se realizó un scan rotando el ángulo diedro conformado entre C-N-C-C (6-11-12-13) calculando la energía luego de cada rotación. El resultado del scan para cada uno de los tautómeros puede verse en las Figuras 2 - 5

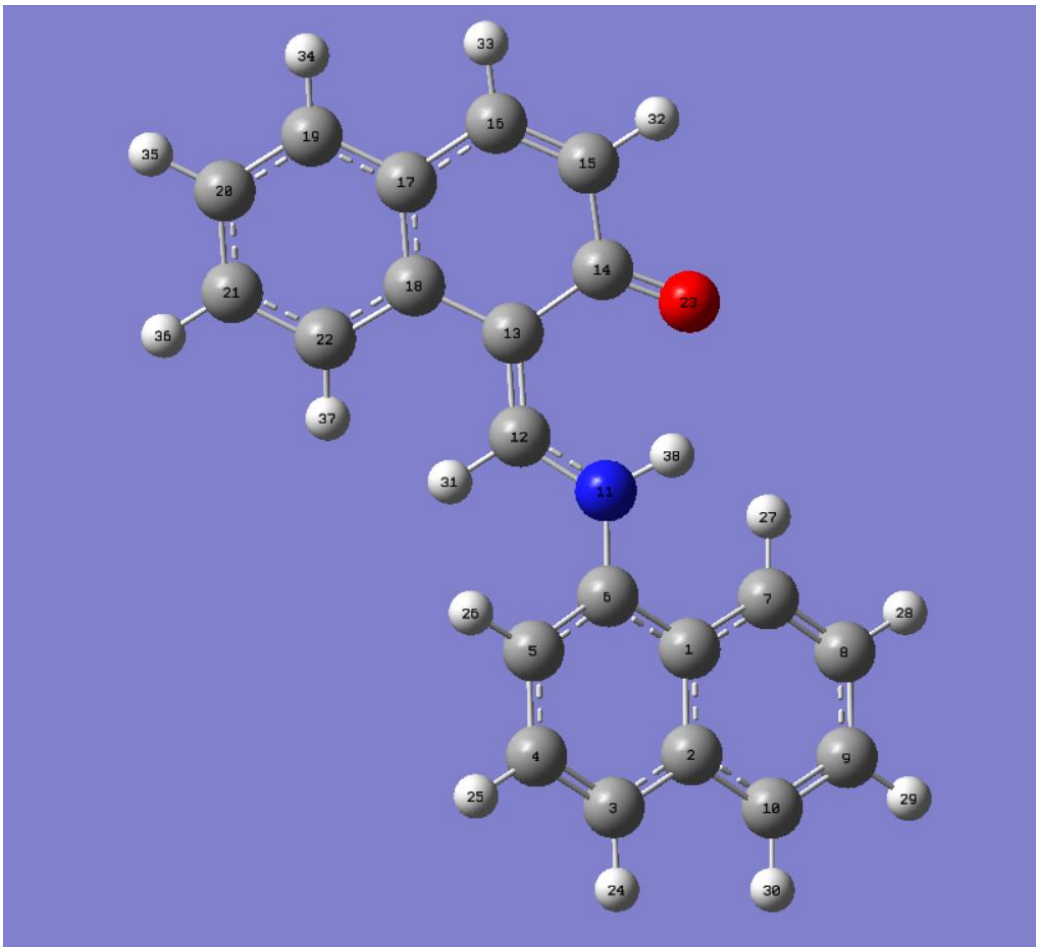


Figura 2. Conformación de mínima energía del isómero ceto-enamina

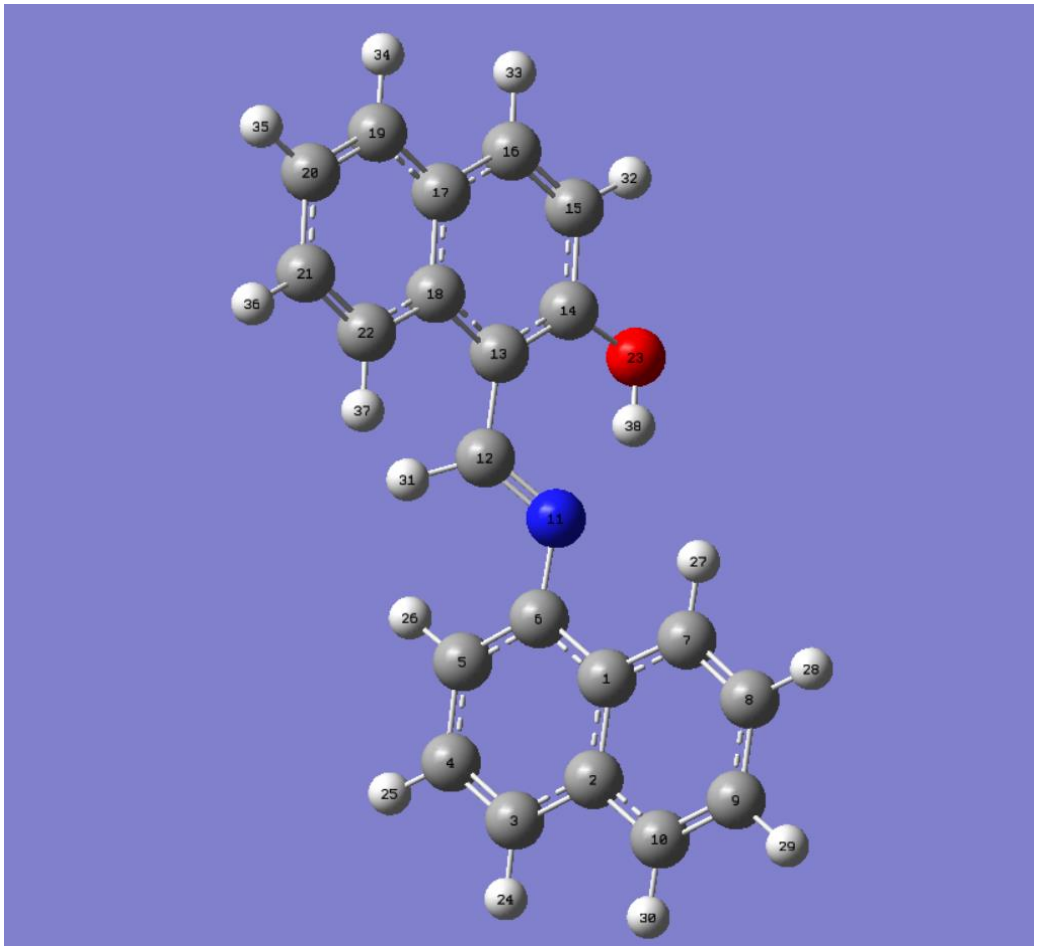


Figura 3. Conformación de mínima energía del isómero enol-imina

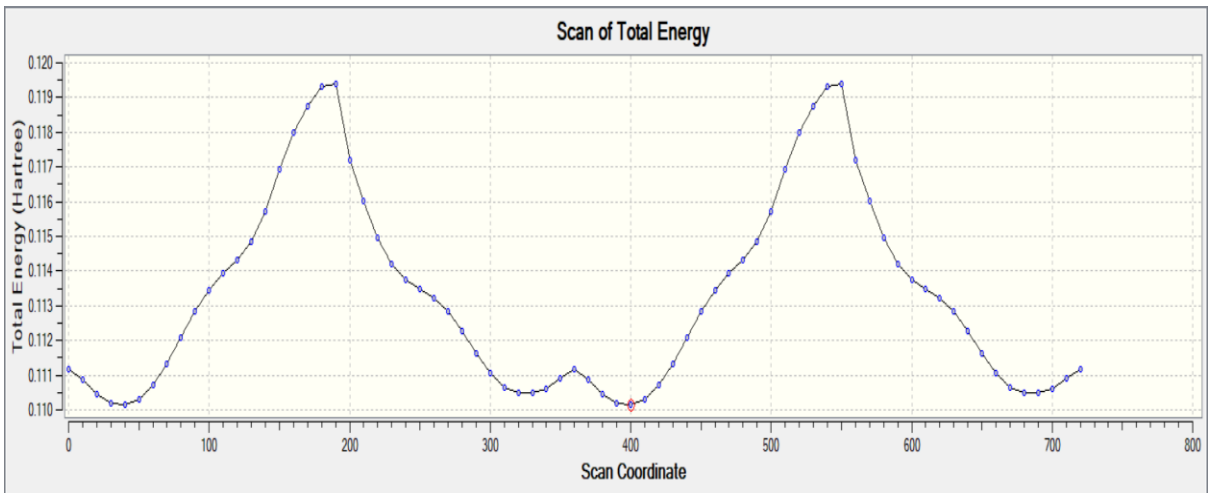


Figura 4. Scan del isómero ceto-enamina

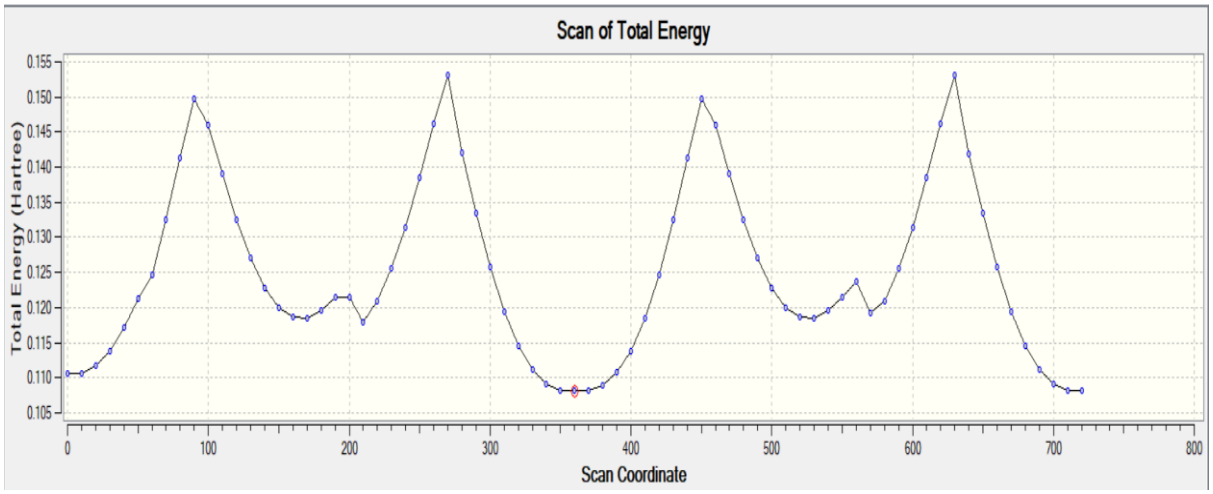


Figura 5. Scan del isómero enol-imina

Asimismo, una vez obtenidas las conformaciones de menor energía, estas fueron optimizadas utilizando una serie de optimizaciones de cada una de las formas tautoméricas, comenzando con una base 6-31G, hasta llegar a optimizarlas con un conjunto de bases 6-311++G(d,p), con la finalidad de minimizar el tiempo total de optimización para el equipo del que se dispuso.

Luego, utilizando las mismas bases, se procedió a optimizar la geometría de ambos tautómeros pero esta vez simulando el solvente (acetona y DMSO) empleando el modelo del continuo polarizable C-PCM. Para ello se utilizaron los valores de constante dieléctrica para la acetona y para el DMSO.

Finalmente, el espectro UV-VIS de ambos tautómeros fue calculado con la aproximación TD-DFT [B3LYP/6-311++G(d,p)], usando el mismo método de modelado con solvente (C-PCM).

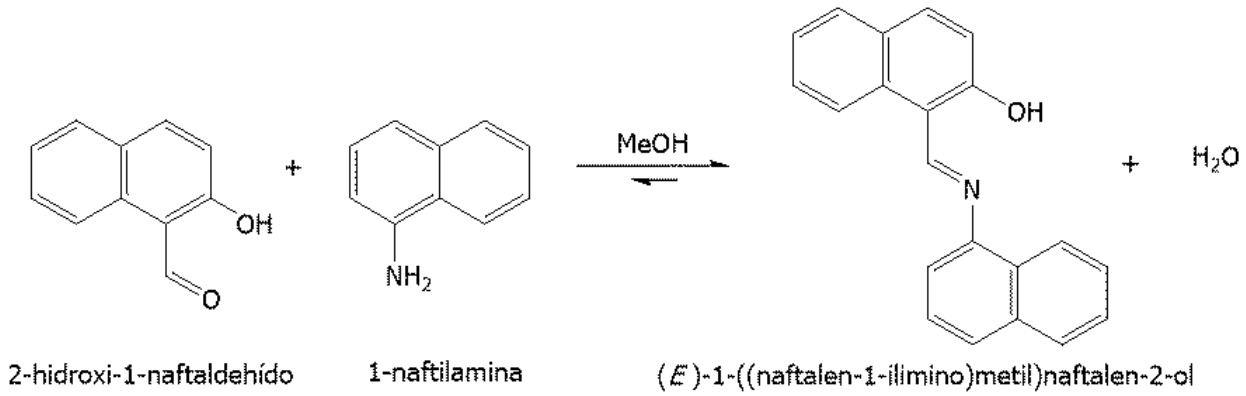
2.5. Cromatografía en capa fina

Esta técnica se utilizó con carácter analítico cualitativo, se emplearon cromatoplacas (7 x 3 cm) Polygram Sil G/UV254 (Aldrich®). El eluyente empleado fue acetato de etilo. Como revelador se utilizó luz ultravioleta de longitudes de onda 254 y 360 nm.

2.6. Síntesis de (E)-1-((naftil-1-ilimino)metil)naftalen-2-ol

La síntesis no fue optimizada dado que no era el objetivo del trabajo. Para obtener el compuesto deseado se siguió el procedimiento tradicional de condensación de un aldehído y una amina ya publicado por otros autores.[54,78,79]

En el esquema se representa la reacción llevada a cabo y sólo se muestra como producto el tautómero mayoritario (enol-imina).



En un balón de 100 mL, provisto de un refrigerante, se colocó una disolución preparada a partir de 1,3759 g de 2-hidroxi-1-naftaldehído (8 mmoles) y 8,0 mL de metanol. Se agregó una disolución de 1-naftilamina (1,1431 g, 8 mmoles) en metanol (6,0 mL) y un buzo para agitación magnética, procediendo luego a calentar a reflujo. El avance de la reacción fue seguido mediante cromatografía en capa fina. El tiempo total de reacción fue de 3 hs. Se enfrió la mezcla de reacción en freezer y los cristales

amarillo-anaranjados obtenidos se filtraron por succión en embudo Büchner, lavando sucesivas veces con metanol frío. Finalmente se secó el producto crudo hasta peso constante, y se purificó mediante recristalización desde acetato de etilo. La masa de producto recristalizado fue de 1,8872 g (rendimiento: 79 %). El punto de fusión medido fue de 180,0 – 180,5 °C.

3. Resultados y discusión

3.1. Estudio por Resonancia Magnética Nuclear

El estudio del equilibrio tautomérico, mediante RMN, es factible siempre que las especies tautoméricas presenten señales diferentes, esto incluye también cambios en su multiplicidad en los experimentos ^{1}H-RMN.

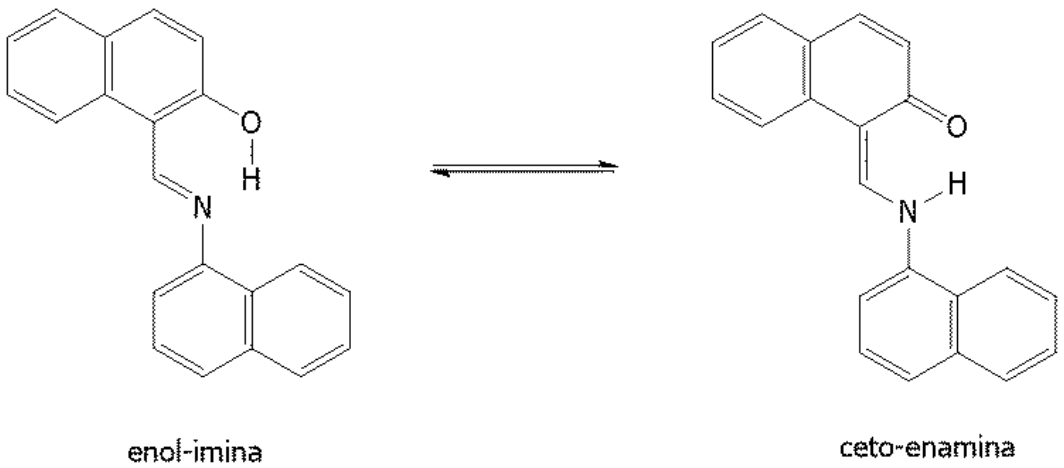
Se sabe que muchos equilibrios tautoméricos ocurren en una escala de tiempo mayor al tiempo requerido por el resonador para la adquisición de datos. En estos casos, lo que se observa en los diferentes experimentos de RMN son conjuntos de señales correspondientes a las especies tautoméricas presentes. Sin embargo, en la gran mayoría de los casos, gran parte de las señales se encuentran superpuestas, sobre todo aquellas que presentan pequeños cambios al pasar de una especie tautomérica a la otra, de modo que sólo un número pequeño de señales se distinguen con claridad. Esto permite, en los espectros ^{1}H-RMN, integrar las señales y tras correlacionarlas, calcular la constante de equilibrio (K_{eq}) correspondiente, mientras que, en los espectros de ^{13}C, ^{15}N, ^{17}O, ^{19}F RMN, entre otros, es posible demostrar fácilmente la presencia de diferentes tautómeros.

Por otro lado, cuando el equilibrio tautomérico ocurre en una escala de tiempo menor al tiempo requerido por el resonador magnético, se observa un promedio en el tiempo de los valores correspondientes a las diferentes especies tautoméricas. Esto claramente dificulta en cierta medida el estudio del mencionado equilibrio mediante esta técnica, pero no implica que no pueda llevarse a cabo. En estos casos, la estrategia utilizada por diversos autores consiste en utilizar señales de referencia asociadas a las especies puras. Se estima, entonces, el valor de la constante del equilibrio tautomérico (K_{eq}) relacionando la señal obtenida experimentalmente con las señales de referencia utilizadas.

Algunos autores, han estudiado el equilibrio tautomérico involucrado en este tipo de bases de Schiff realizando un análisis de los espectros ^{15}N-RMN, debido a que es la señal que sufre mayores cambios entre ambos tautómeros, un nitrógeno imínico (~ 50 ppm) presenta una marcada diferencia respecto a la asociada a un nitrógeno enamínico (~ 240 ppm).[54] El inconveniente es el costo de este tipo de experimento.

En este trabajo, al momento de analizar los espectros ^{1}H-RMN, para el tautómero enol-imina se prestará especial atención al desplazamiento químico correspondiente a los hidrógenos imínico (HC=N) y fenólico (-OH), los cuales deberían observarse como un singlete. En los espectros ^{13}C-RMN, se prestará atención al desplazamiento químico del carbono fenólico (C-OH), el cual debería ser de ~ 160 ppm.

Por otro lado, para el tautómero ceto-enamina, se prestará especial atención al hidrógeno vinílico (C=CH-N) y enamínico (-NH-), los cuales deberían observarse como un doblete con una constante de acoplamiento de ~ 14 Hz y al carbono carbonílico (C=O) el cual debería observarse a ~ 180 ppm. Se expone nuevamente el Esquema 1.2.2 a fin de recordar el equilibrio tautomérico presente en este compuesto.



Esquema 1.2.2. Equilibrio tautomérico presente en (E)-1-((naftil-1-ilimino)metil)naftalen-2-ol

A continuación, se exponen los espectros obtenidos junto con el análisis estructural que de ellos se desprende.

En la Figura 6 se muestra el espectro ^{1}H RMN del compuesto objeto de estudio disuelto en acetona deuterada. Se muestra también una ampliación de la zona de interés y las correspondientes asignaciones de señales.

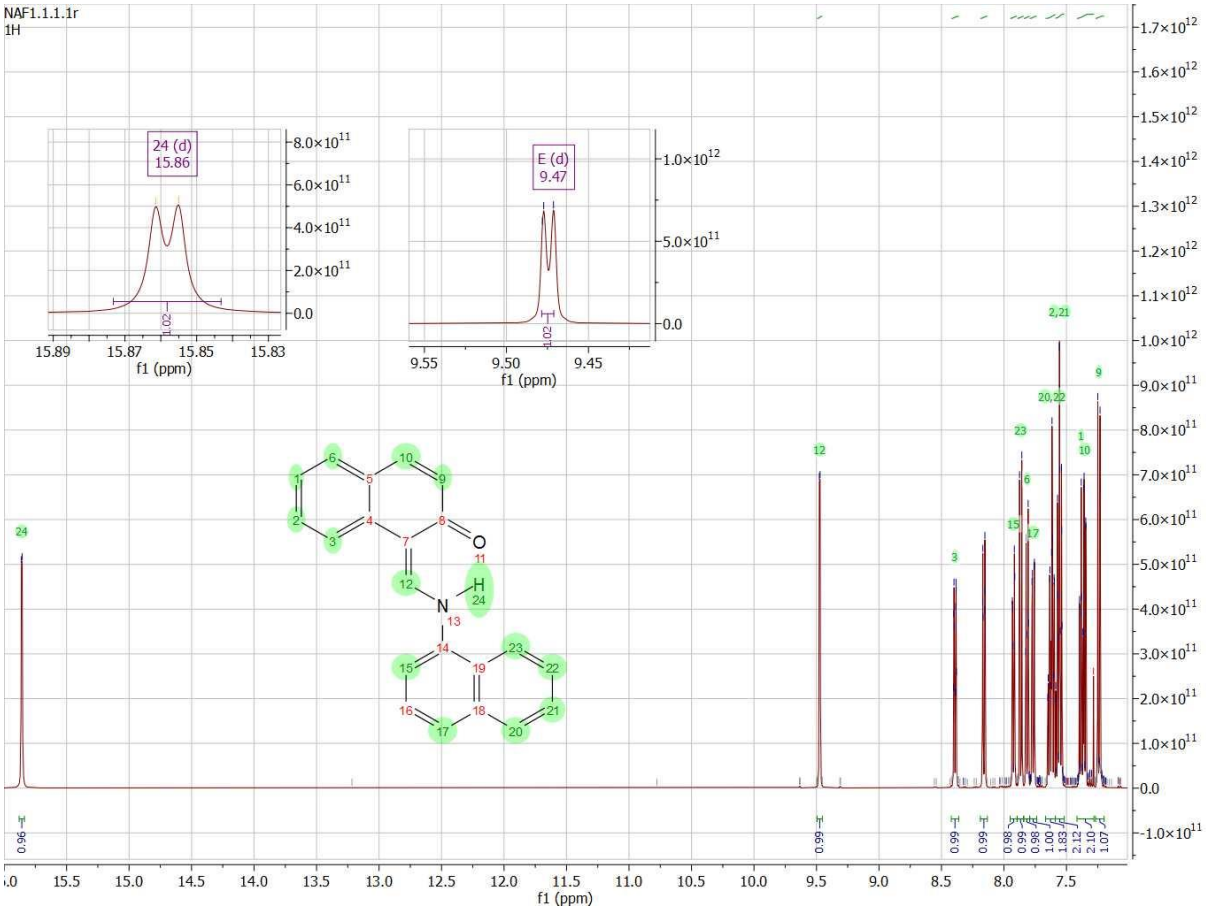


Figura 6. Espectro ^{1}H RMN de la imina sintetizada, en acetona-d_6

En la Figura 7 se muestra el espectro ^{13}C RMN del compuesto objeto de estudio disuelto en acetona deuterada, con las correspondientes asignaciones de señales.

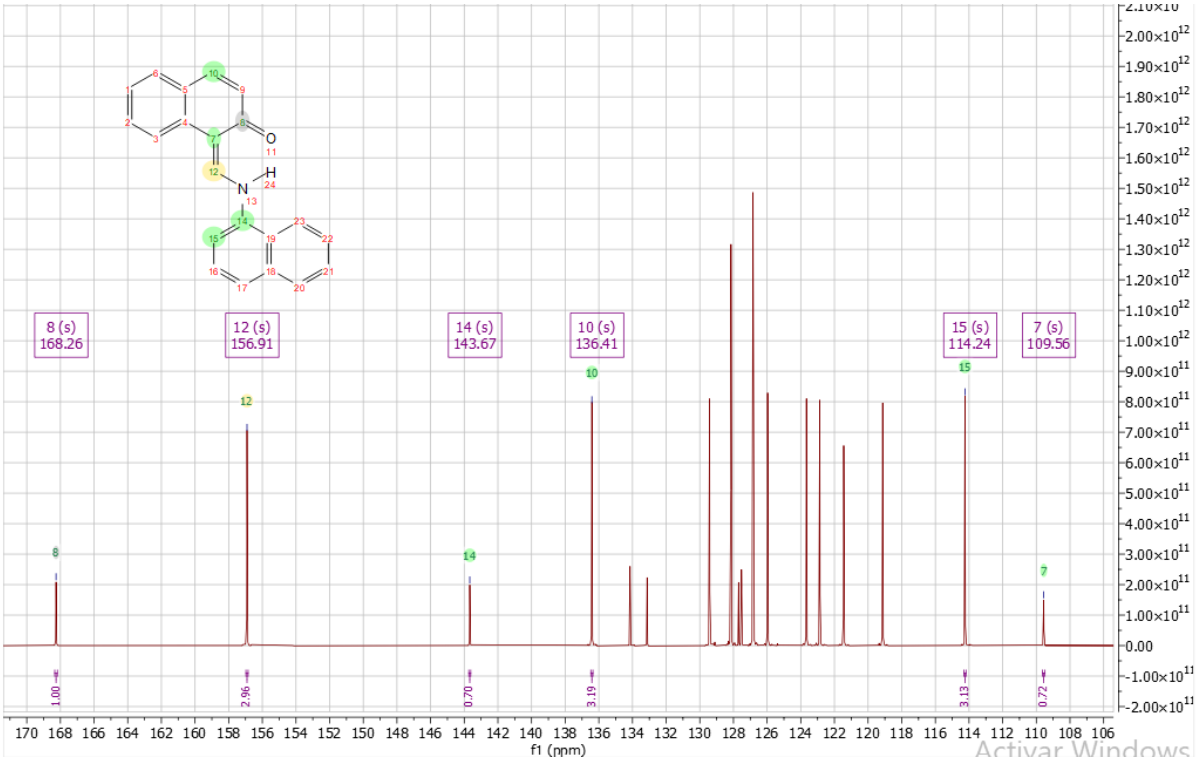


Figura 7. Espectro ^{13}C RMN de la imina sintetizada en acetona-d_6

El espectro ^{1}H-RMN de la base de Schiff en acetona-d_6 presentó un desdoblamiento en la señal asociada al hidrógeno fenólico (H_A) e imínico (H_B). Esta multiplicidad no tiene sentido en términos de la especie tautomérica enolimina, de modo que la especie ceto-enamina sería la responsable de dicha multiplicidad.

La ausencia de señales singlete para H_A y H_B en acetona-d_6 se puede explicar mediante tres hipótesis:

- La especie tautomérica ceto-enamina es la única especie presente.
- El equilibrio tautomérico ocurre en un período de tiempo menor al tiempo de medida del resonador magnético y el valor observado para cada hidrógeno es, en verdad, un promedio entre el valor asociado a la especie enol-imina y a la especie ceto-enamina.

- Se forma un puente de hidrogeno con carácter de enlace covalente entre el oxígeno y el nitrógeno que produce un doblete entre H_A y H_B.

El valor de la constante de acoplamiento entre ambos hidrógenos es determinante para definir cuál de estas hipótesis responde mejor al fenómeno observado.

Si el tautómero enol-imina fuera el único presente, entonces las señales asociadas a H_A y H_B deberían observarse como un singlete bien definido. En cambio, si fuera el tautómero ceto-enamina el único presente, deberían observarse como un doblete con valores muy similares de J_{AB} y J_{BA} en toda la familia de bases de Schiff. Ahora bien, si el equilibrio tautomérico transcurriera en una escala de tiempo menor a la del equipo de RMN, las señales asociadas a H_A y H_B deberían ensancharse hasta el punto de desdoblarse. Este desdoblamiento guardaría una relación directa con el porcentaje de la especie ceto-enamina presente, vale aclarar que $J_{AB} = J_{BA}$, sin embargo, experimentalmente podría suceder que $J_{AB} \approx J_{BA}$.

Del análisis de los espectros ^{13}C-RMN se puede interpretar que se observa una señal correspondiente a lo esperado para un carbono enólico (~160 ppm). La señal esperada para un carbono cetónico es de alrededor de 180 ppm. El pico observado es de 168,26 ppm, lo que se podría explicar como un desplazamiento elevado de la señal del enol por un aporte electrónico al equilibrio entre el enol y el ceto o un promedio entre ambas formas

3.2. Resultados de cálculos computacionales

A fin de complementar el estudio del equilibrio tautomérico realizado experimentalmente, se realizaron cálculos teóricos empleando el programa Gaussian 09. Esto permitió analizar la diferencia de estabilidad que existe entre el tautómero enol-imina y ceto-enamina y así comprender, aún más, la preferencia estructural de el compuesto sintetizado en este trabajo de tesina. A continuación, se pretende hacer una breve descripción acerca de las características de los cálculos teóricos realizados.

Como se comentó en la introducción de este trabajo, se utilizaron cálculos a nivel DFT, usando el método B3LYP. Este método utiliza una combinación de tres tipos diferentes de funciones de intercambio y correlación: la función de intercambio de Becke 1988 (B88), la función de intercambio de Lee, Yang, y Parr (LYP), y la función de correlación de Perdew, Burke, y Ernzerhof (PBE).

Estas funciones se combinan en una relación ponderada específica para producir una función de intercambio-correlación híbrida que tiene en cuenta tanto la interacción electrónica de corto como de largo alcance.

El método B3LYP fue utilizado junto con el conjunto de bases 6-31G(d,p), 6-311G(d,p) y 6-311++G(d,p).

Las bases de funciones gaussianas 6-31G(d,p), 6-311G(d,p) y 6-311++G(d,p) se utilizan comúnmente en cálculos de química cuántica para describir la distribución electrónica de moléculas.

En estas bases, el término “6” se refiere al número de átomos de carbono incluidos en el conjunto de datos utilizado para ajustar los parámetros de las funciones gaussiana. El número después del guión representa el número de funciones gaussianas incluidas en la base, mientras que la letra "G" indica que se utilizan funciones de base gaussiana.

Las letras "d" y "p" se refieren al tipo de función de polarización incluida en la base. La función "d" indica que se incluyen funciones de polarización doble, mientras que la función "p" indica que se incluyen funciones de polarización triple.

La base 6-31G(d,p) incluye 6 funciones gaussianas para cada átomo de carbono, 3 para cada orbital s, y 3 para cada orbital p. Además, se incluyen funciones de polarización doble para los átomos de hidrógeno.

La base 6-311G(d,p) es similar a la 6-31G(d,p), pero incluye más funciones para mejorar la descripción de la distribución electrónica. En particular, se incluyen 3 funciones adicionales para cada orbital de tipo "d".

La base 6-311++G(d,p) es una versión aún más mejorada de la 6-311G(d,p) que incluye aún más funciones adicionales para mejorar la descripción de los electrones en la región cercana al núcleo.

Los cálculos fueron realizados referidos al vacío y también simulando el efecto del solvente utilizando el modelo C-PCM. El solvente simulado fue acetona y DMSO debido a que fue el utilizado en los experimentos de RMN.

En las siguientes figuras se muestran las geometrías optimizadas de las dos especies tautoméricas, en vacío y en acetona (Figuras 8-11).

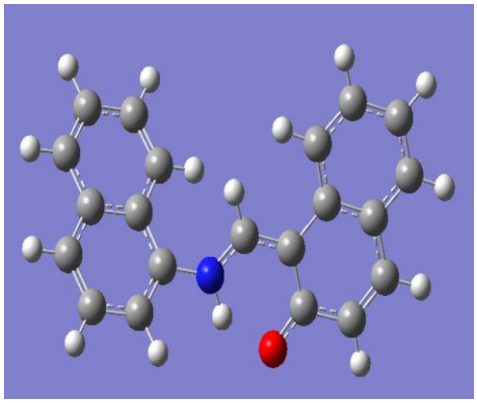


Figura 8. Tautómero ceto-enamina en acetona

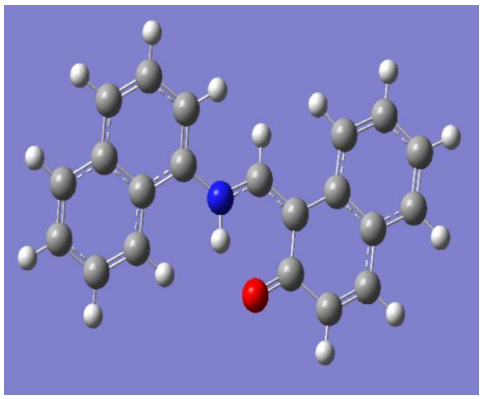


Figura 9. Tautómero ceto-enamina en vacío

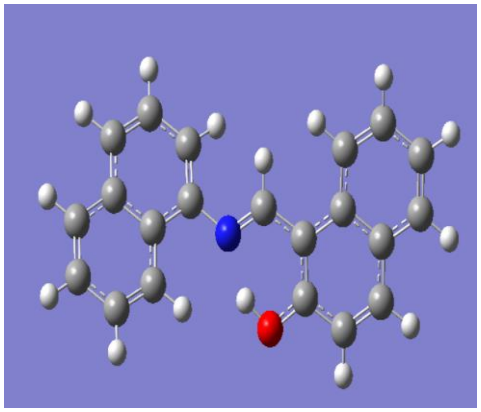


Figura 10. Tautómero enol-imina en acetona

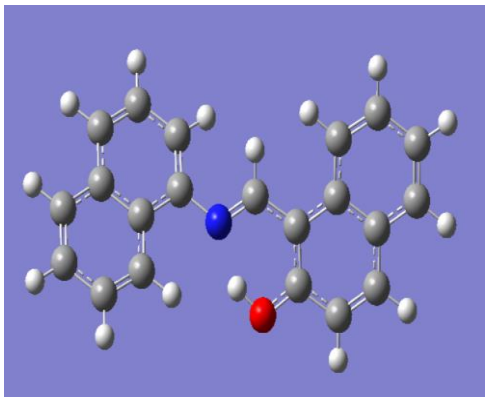


Figura 11. Tautómero enol-imina en vacío

Los cálculos de ΔE con el método B3LYP, tanto en vacío como en acetona y DMSO, indican que el tautómero más estable es el enol-imina. En la siguiente tabla se muestran las diferencias de energía calculadas, teniendo como referencia el isómero de menor energía.

ΔE [Kcal.mol-1]

Vacío		DMSO		Acetona	
Te-i	**Tc-e**	**Te-i**	**Tc-e**	**Te-i**	**Tc-e**
0,00	0,18	0,00	1,70	0,00	3,32

Desde el punto de vista estrictamente intuitivo, se esperaría una mayor diferencia de energía entre ambos tautómeros producto de la pérdida de aromaticidad de uno de los anillos naftalénico. Sin embargo, esta diferencia no es muy grande. Esta situación podría explicarse considerando la estabilidad de un anillo de seis miembros que se forma mediante el puente de hidrógeno.

3.3. Estudios de absorbancia en UV-Vis

A partir de los cálculos realizados en Gaussian, incluyendo acetona como solvente mediante el modelo C-PCM, se obtuvieron los máximos de absorbancia de ambos tautómeros, los cuales fueron 393 nm para la forma enol-imina y 421 nm para la forma ceto-enamina. También se realizaron cálculos con hexano como solvente, obteniendo

En la Figura 12 se muestra el espectro UV-VIS simulado para el tautómero enol-imina.

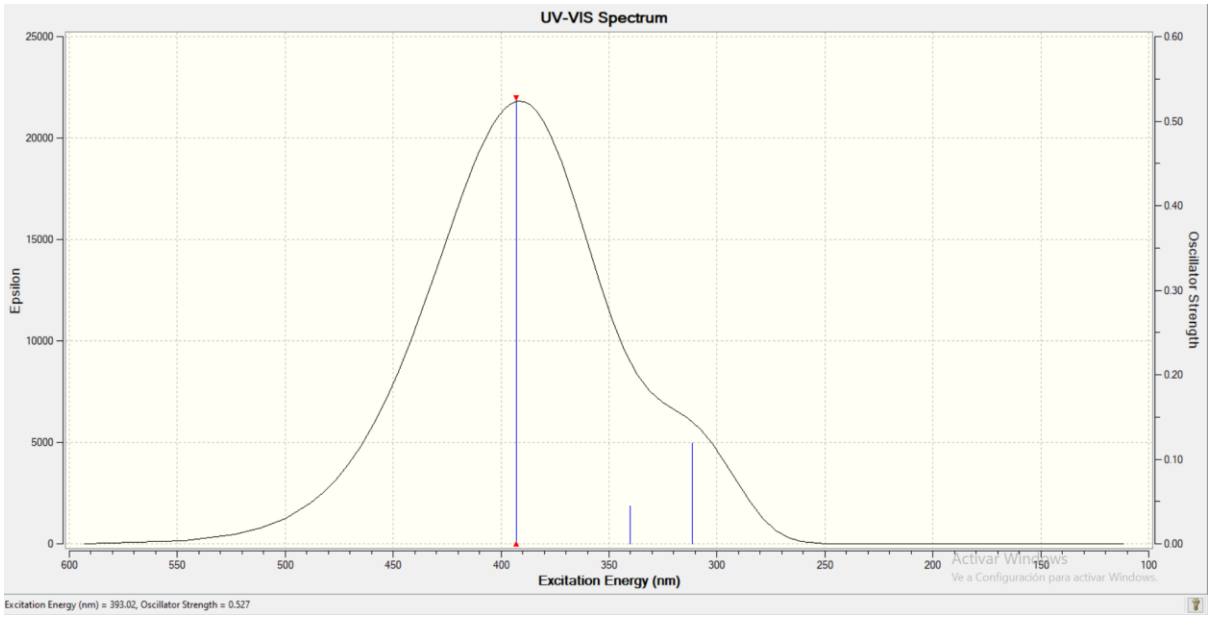


Figura 12. Espectro UV-VIS del isómero enol-imina en acetona simulado en Gaussian

En la Figura 13 se muestra el espectro UV-VIS simulado para el tautómero ceto-enamina en acetona.

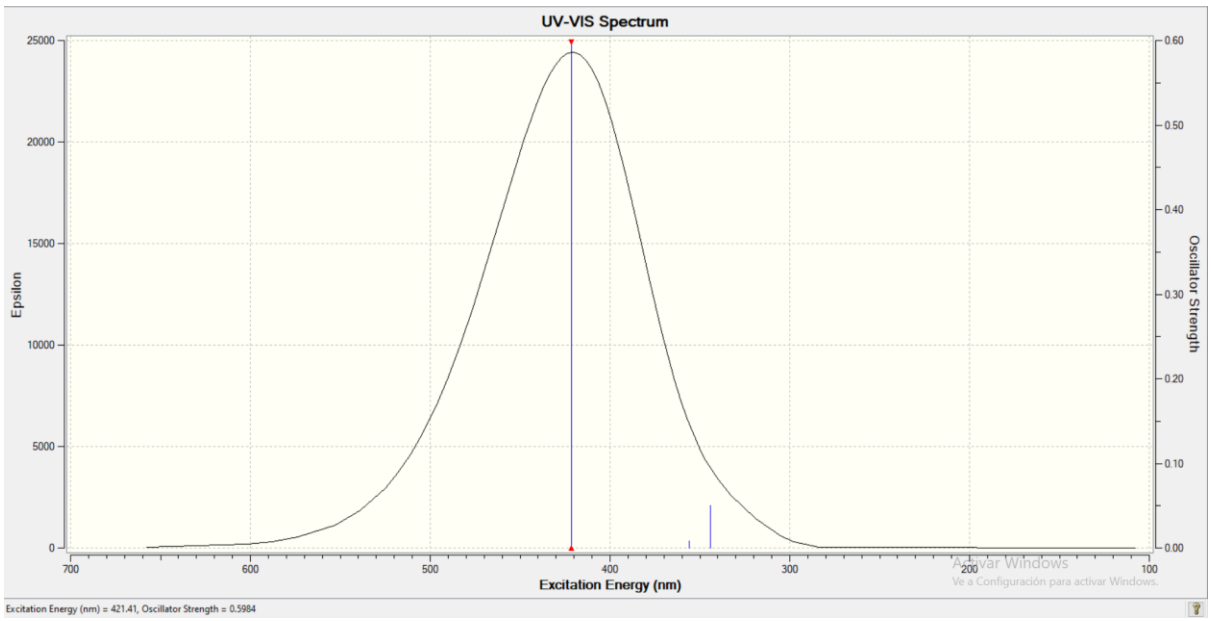


Figura 13. Espectro UV-VIS del isómero ceto-enamina en acetona simulado en Gaussian

En las figuras 14 y 15 se muestran los espectros UV-VIS simulados en hexano para el isómero enol-imina y el isómero ceto-enamina respectivamente.

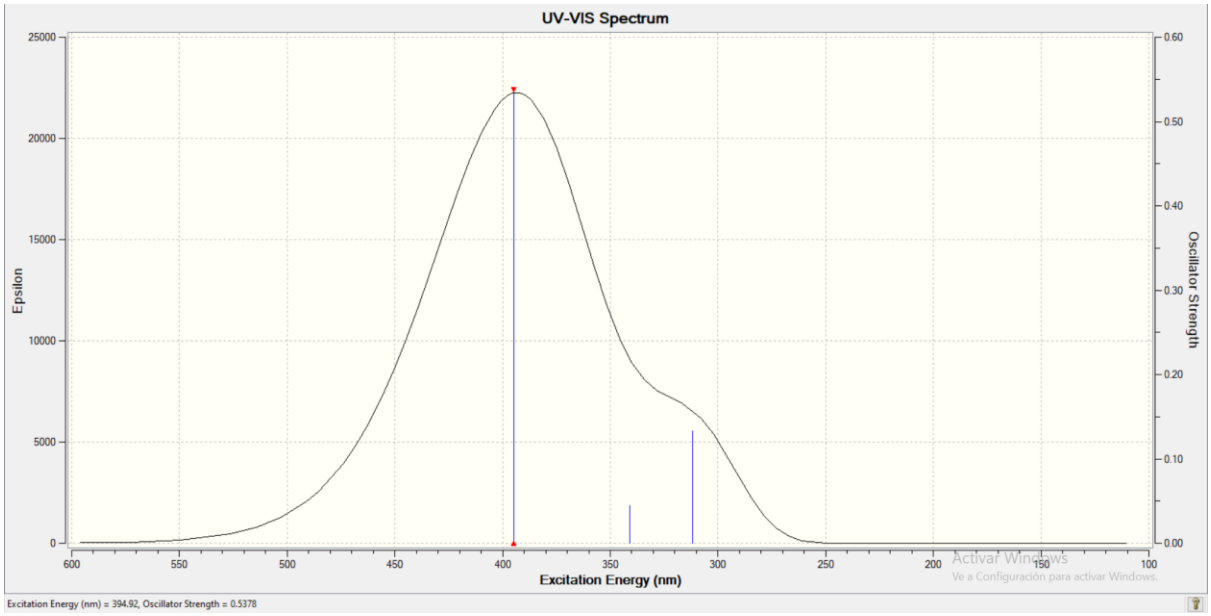


Figura 14. Espectro UV-VIS del isómero enol-imina en hexano simulado en Gaussian

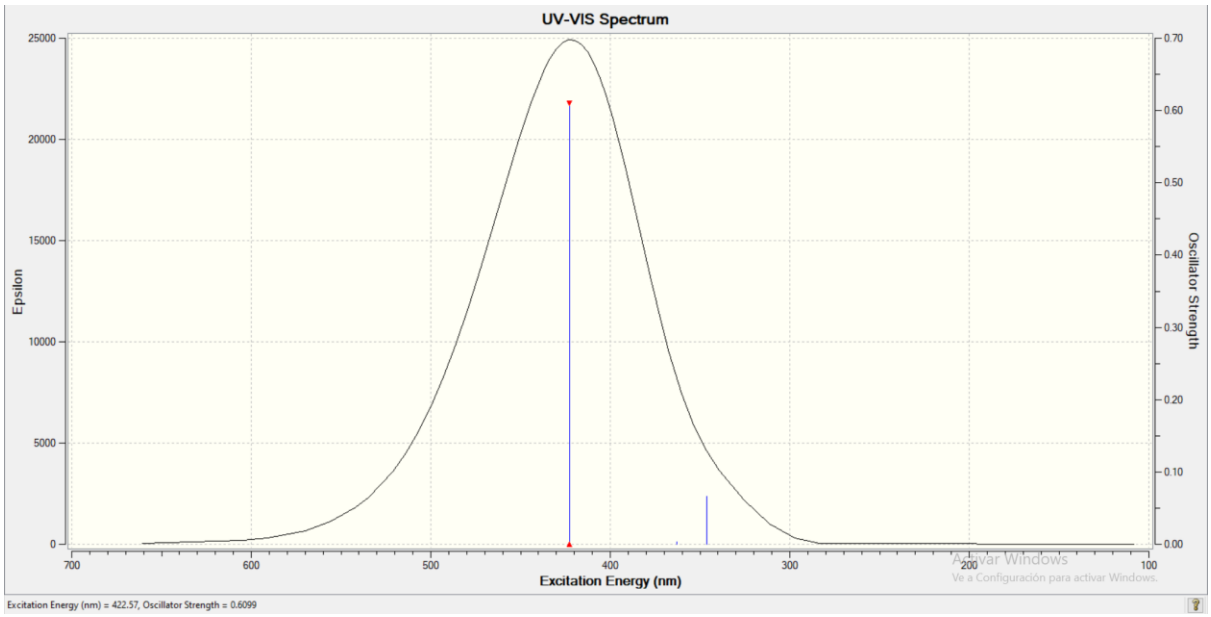


Figura 15. Espectro UV-VIS del isómero ceto-enamina en hexano simulado en Gaussian

Experimentalmente, en acetona, se encontró un máximo de absorbancia únicamente en la longitud de onda predicha para la especie enol-imina (393 nm). Esto coincide con los cálculos computacionales tanto para las predicciones de los máximos de absorbancia como los cálculos de optimización y energía. También se puede observar un leve aumento de absorbancia de la zona predicha para el máximo de la forma ceto-enamina (421 nm), lo que indicaría la presencia de ambos tautómeros, siendo el enol-imina el mayoritario.

En hexano no se pudo detectar un máximo debido a la baja solubilidad del compuesto en este solvente, lo cual dio como resultado absorbancias muy bajas (~ 0,035) y con muy poca variación entre cada longitud de onda, pero se observó absorbancia en las regiones que indican los cálculos.

Los resultados se muestran en las figuras 16 y 17.

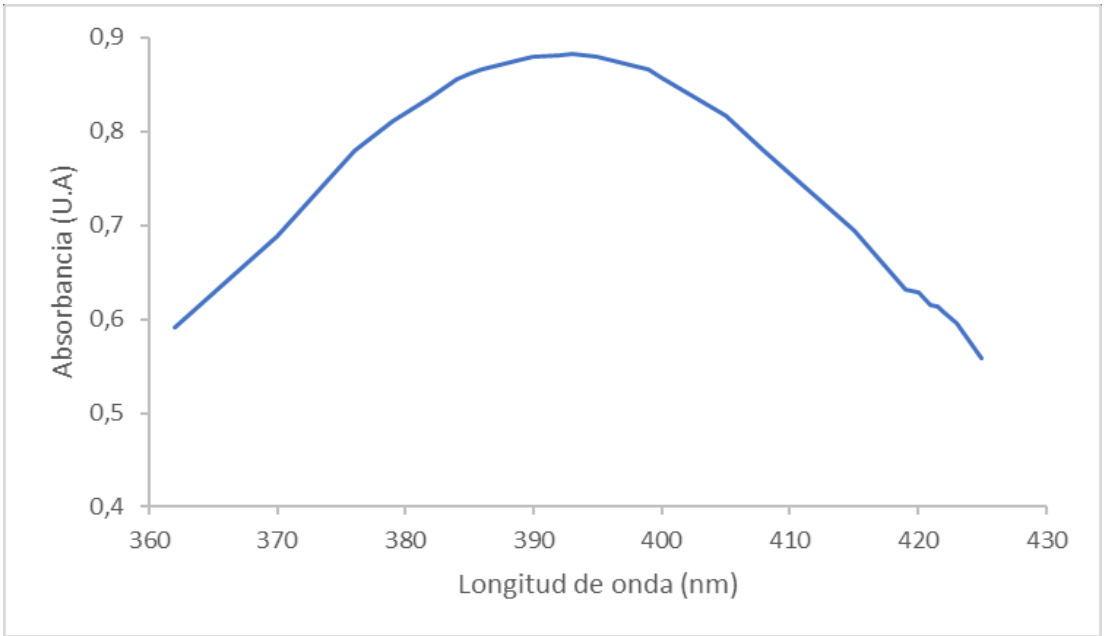


Figura 16. Espectro UV-VIS para una solución 6,7.10^{-5} M de la base de Schiff en acetona

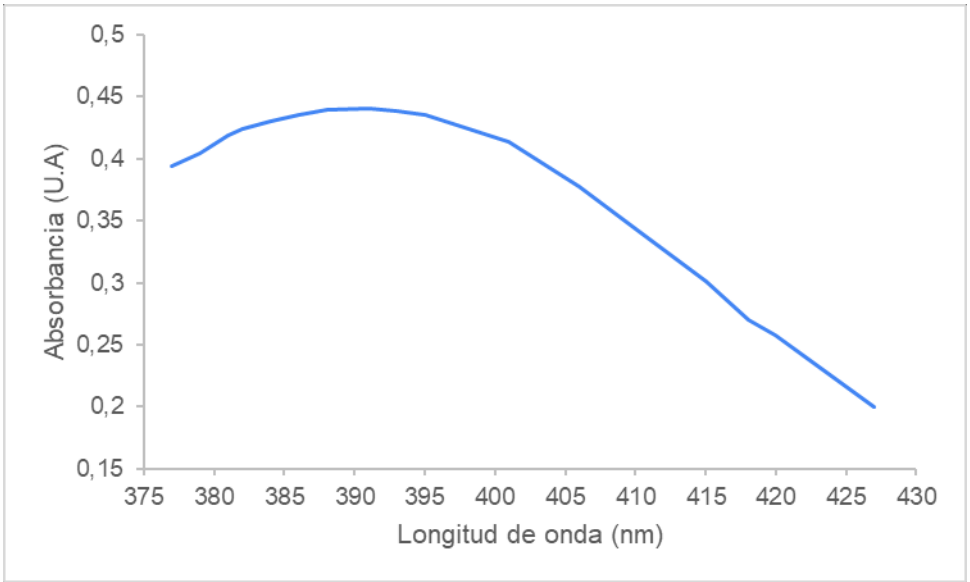


Figura 17. Espectro UV-VIS para una solución 3,4.10^{-5} M de la base de Schiff en acetona

4. Conclusiones

Conclusiones generales

- Mediante el estudio por RMN en acetona-d_6 se podría concluir que el compuesto está presente en la forma tautomérica ceto-enamina casi exclusivamente. Los hidrógenos vinílicos (C=CH-N) y enamínico (-NH-) se observaron como un doblete con una constante de acoplamiento de ~ 14 Hz y en ^{13}C RMN se observó el carbono enólico (C-OH) presente en el tautómero enol-imina a ~ 160 ppm.
- Mediante el estudio por espectroscopia UV-Vis se pudo evidenciar la presencia de ambos tautómeros, siendo mayoritario el isómero enol-imina.
- Mediante los cálculos teóricos, se encontró que la forma enol-imina es la más estable, tanto en vacío como en solución (acetona, DMSO y cloroformo). Los espectros UV-VIS calculados mostraron muy buena correlación con los resultados experimentales, con excelente predicción de los máximos de absorbancia para cada especie tautomérica.
- Teniendo en cuenta las optimizaciones realizadas para ambos tautómeros, puede verse que el tautómero enol-imina es 3,32 kcal/mol más estable que el ceto-enamina en acetona y 1,70 kcal/mol en DMSO. Asimismo, el cálculo estadístico DP4+ que compara los valores de desplazamiento químico obtenidos experimentalmente de los espectros de ^{1}H y ^{13}C RMN con los obtenidos computacionalmente, predijo, con un 100% de seguridad, la existencia del tautómero enol-imina.

  Este hecho va en discordancia con el comportamiento observado para compuestos similares como lo son (E)-1(((4-nitrofenil)imino)metil)naftalen-2-ol y(E)-1-((naftil-2-ilimino)metil)naftalen-2-ol , donde puede verse que el tautómero ceto-enamina es el más estable. Asimismo, los valores registrados en actas cristalográficas dan cuenta de la existencia del tautómero ceto-enamina en fase sólida.

  Teniendo en cuenta tanto los datos teóricos como los experimentales obtenidos en solución acetónica, se propone en este caso la existencia del tautómero enol-imina, pudiéndose explicar el desdoblamiento observado entre el H fenólico con el H del carbono imínico (*J* 3,6 Hz) teniendo en cuenta el carácter parcial de enlace covalente presente en el puente de hidrógeno

intramolecular formado entre el átomo de nitrógeno de la imina y el hidrógeno fenólico.

- Este carácter parcial de enlace covalente que presenta el puente de hidrógeno fue reportado por Grabowski[80] y Filarowski,[81] analizando la existencia de puentes hidrógeno intermoleculares en el primer caso y la existencia de puentes de hidrógeno intramoleculares mediante ^{13}C-RMN y ^{15}N-RMN, siendo novedosa la aparición de evidencia experimental que apoye la existencia del mismo en ^{1}H-RMN. Para poder asignarle un valor a la estabilidad generada por el puente de hidrógeno propuesto, se hizo un cálculo de estabilidad rotando el grupo OH 180° de manera tal de suprimir esta interacción, obteniéndose una diferencia de energía de 15,79 kcal/mol y pudiéndole atribuir esta estabilización adicional al puente anteriormente mencionado.

  Es esperable que, ante la existencia de esta interacción fuerte, el momento de spin sea trasladado “via sigma” de manera tal de conformar un único sistema de spin, pudiendo el H del carbono imínico desdoblar (y ser desdoblado) por el hidrógeno fenólico.

  Se propone continuar este estudio evaluando el efecto de la temperatura en la medida de RMN, así como también realizando los espectros de RMN bidimensionales necesarios para asegurar la existencia de los enlaces propuestos.

5. Referencias

1. Schiff, H. Mittheilungen aus dem Universitätslaboratorium in Pisa: Eine neue Reihe organischer Basen. Ann. der Chemie und Pharm. 131, 118–119 (1864).

2. Uddin, N., Rashid, F., Ali, S.; Tirmizi, S.A.; Ahmad, I., Zaib, S., Zubir, M., Diaconescu, P.L., Tahir, M.N., Iqbal, J., Haider, A. Synthesis, characterization, and anticancer activity of Schiff bases. J. Biomol. Struct. Dyn. 38(11), 3246-3259 (2019).

3. Prakash, A., Adhikari, D. Application of Schiff bases and their metal complexes-A review. Int. J. ChemTech Res. 3, 1891–1896 (2011).

4. Valcárcel, M., Luque de Castro, M. D. Flow-through (Biochemical sensors) (1994).

5. Spichiger-Keller, U.E. Chemical Sensors and Biosensors for Medical and Biological Applications. John Wiley & Sons (2008).

6. Lawrence, J.F., Frei, R.W. Chemical Derivatization in Chromatography (1976).

7. Ibrahim, M.N., Sharif, S.A.I. Synthesis, Characterization and Use of Schiff Bases as Fluorimetric Analytical Reagents (Part II). E-Journal Chem. 8, 180–184 (2011).

8. Cimerman, Z., Miljanić, S., Galić, N. Schiff Bases Derived from Aminopyridines as Spectrofluorimetric Analytical Reagents. Croat. Chem. Acta 73, 81–95 (2000).

9. Abbaspour, A. Aluminium(III)-selective electrode based on a newly synthesized tetradentate Schiff base. Talanta 58, 397–403 (2002).

10. Mahajan, R.K., Kaur, I., Kumar, M. Silver ion-selective electrodes employing Schiff base p-tert-butyl calix[4]arene derivatives as neutral carriers. Sensors Actuators B Chem. 91, 26–31 (2003).

11. Fu, Q., Qian, S., Li, N. Xia, Q., Ji, Y. Characterization of a New Zn2+ - Selective Electrode Based on Schiff-base as Ionophore. Int. J. Electrochem. Sci. 7, 6799–6806 (2012).

12. Jain, A.K., Gupta, V.K., Ganeshpure, P.A. & Raisoni, J.R. Ni(II)-selective ion sensors of salen type Schiff base chelates. Anal. Chim. Acta 553, 177–184 (2005).

13. Jeong, T., Lee, H., Jeong, D., Jeon, S. A lead(II)-selective PVC membrane based on a Schiff base complex of N,N'-bis(salicylidene)-2,6-pyridinediamine. Talanta 65, 543–548 (2005).

14. Gupta, V.K., Singh, A.K., Mehtab, S.,Gupta, B. A cobalt(II)-selective PVC membrane based on a Schiff base complex of N,N′-bis(salicylidene)-3,4- diaminotoluene. Anal. Chim. Acta 566, 5–10 (2006).

15. Farag, A.A., Migahed, M.A., Al-Sabagh, A.M. Adsorption and inhibition behavior of a novel Schiff base on carbon steel corrosion in acid media. Egypt. J. Pet. 24, 307–315 (2015).

16. Ashassi-Sorkhabi, H., Shabani, B., Aligholipour, B., Seifzadeh, D. The effect of some Schiff bases on the corrosion of aluminum in hydrochloric acid solution. Appl. Surf. Sci. 252, 4039–4047 (2006).

17. Hadjoudis E., Mavridis I.M. Photochromism and thermochromism of Schiff bases in the solid state: structural aspects. Chem. Soc. Rev. 33(9):579-588 (2004).

18. Xia, L., Xia, Y.-F., Huang, L.-R., Xiao, Y., Lou, H.Y., Liu, T.-J., Pan, W.-D., Luo, H. Benzaldehyde Schiff bases regulation to the metabolism, hemolysis, and virulence genes expression in vitro and their structure–microbicidal activity relationship. Eur. J. Med. Chem. 97, 83–93 (2015).

19. Pandeya, S.N., Yogeeswari, P., Sriram, D., de Clercq, E., Pannecouque, C., · Witvrouw, M. Synthesis and Screening for Anti-HIV Activity of Some N-Mannich Bases of Isatin Derivatives. Chemotherapy 45, 192–196 (1999).

20. Chinnasamy, R., Sundararajan, R., Govindaraj, S. Synthesis, characterization, and analgesic activity of novel schiff base of isatin derivatives. J. Adv. Pharm. Technol. Res. **1**, 342 (2010).

21. Ye, X.-X., Chen, Z.-F., Zhang, A.-J. & Zhang, L.-X. Synthesis and Biological Evaluation of Some Novel Schiff's Bases from 1,2,4-Triazole. Molecules 12, 1202–1209 (2007).

22. Keypour, H., Rezaeivala, M., Valencia, L., Pérez-Lourido, P., Khavasi, H.R. Synthesis and characterization of some new Co(II) and Cd(II) macroacyclic Schiff-base complexes containing piperazine moiety. Polyhedron 28, 3755–3758 (2009).

23. Patai, S. The chemistry of the carbon-nitrogen double bond. J. Mol. Struct. 11, 338 (1972).

24. Bader, N.R. Applications of Schiff's bases chelates in quantitative analysis: a review. Rasayan J. Chem. 3 (4), 660-670 (2010).

25. Vigato, P.A., Tamburini, S. The challenge of cyclic and acyclic schiff bases and related derivatives. Coord. Chem. Rev. 248, 1717–2128 (2004).

26. Katwal, R., Kaur, H., Kapur, B.K. Applications of copper – Schiff's base complexes: a review. Sci. Rev. Chem. Commun. 3, 1–15 (2013).

27. Abu-Dief, A.M., Mohamed, I.M.A. A review on versatile applications of transition metal complexes incorporating Schiff bases. Beni-Suef Univ. J. Basic Appl. Sci. 4, 119–133 (2015).

28. Ashraf, M.A., Mahmood, K., Wajid, A. Synthesis , Characterization and Biological Activity of Schiff Bases. IPCBEE 10, 1–7 (2011).

29. Gaballa, A.S., Asker, M.S., Barakat, A.S., Teleb, S.M. Synthesis, characterization and biological activity of some platinum(II) complexes with Schiff bases derived from salicylaldehyde, 2-furaldehyde and phenylenediamine. Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc. 67, 114–121 (2007).

30. Taghreed Hashim Al-Noor, Manhel Reemon Aziz, A. T. A.-J. Synthesis, characterization and antimicrobial activities of { Fe (II), Co (II), Ni (II), Cu (II), and Zn (II)} mixed ligand complexes schiff base derived from ampicillin drug and 4(dimethylamino)benzaldehyde with nicotinamide. Int. J. Tech. Res. Appl. 2, 187–192 (2014).

31. Pfeiffer, P., Breith, E., Lübbe, E., Tsumaki, T. Tricyclische orthokondensierte Nebenvalenzringe. Justus Liebig's Ann. der Chemie 503, 84–130 (1933).

32. Hunter, L., Marriott, J.A. Co-ordinated copper and nickel compounds of salicylidene derivatives. J. Chem. Soc. 422, 2000-2003 (1937).

33. Sacconi, L., Ciampolini, M., Maggio, F., Cavasino, F.P. Studies in Coordination Chemistry. IX. 1 Investigation of the Stereochemistry of Some Complex Compounds of Cobalt(II) with N-Substituted Salicylaldimines. J. Am. Chem. Soc. 84, 3246–3248 (1962).

34. Holm, R. H. & Swaminathan, K. Studies on Nickel(II) Complexes. III. Bis-(Narylsalicylaldimine) Complexes. Inorg. Chem. 1, 599–607 (1962).

35. Fernández-G, J. M., Xochitiotzi-Flores, J., Hernández-Ortega, S., Gómez-Vidales, V., Del Rocío Patiño-Maya, M. Structures of o- hydroxy Schiff-base copper(II) complexes derived from p- benzylamines. J. Coord. Chem. 63, 2132–2145 (2010).

36. Fernández-G., J. M., Tepal-Sánchez, P., Hernández-Ortega, S. The crystal structures of some -o-hydroxy Schiff base copper(II) complexes derived from (R) and (S) secbutylamines. J. Mol. Struct. 787, 1–7 (2006).

37. Maher, K.A., Mohammed, S.R. Metal Complexes of Schiff Base Derived From Salicylaldehyde – a Review. Int. J. Curr. Res. Rev. 7, 6–16 (2015).

38. Gupta, K.C., Sutar, A.K. Catalytic activities of Schiff base transition metal complexes. Coord. Chem. Rev. 252, 1420–1450 (2008).

39. Alexander, S., Udayakumar, V., Gayathri, V. Hydrogenation of olefins by polymerbound palladium(II) Schiff base catalyst. J. Mol. Catal. A Chem. 314, 21–27 (2009).

40. Antonov, L. (Ed). Tautomerism: Concepts and Applications in Science and Technology. John Wiley & Sons, Inc. (2016).

41. Fessenden, R.J., Fessenden, J.S., Logue, M.W. Organic Chemistry. 6th ed. Brooks/Cole Publishing, Pacific Grove (1998).

42. Rueda, M., Luque, F. J., López, J. M., Orozco, M. Amino−Imino Tautomerism in Derivatives of Cytosine: Effect on Hydrogen-Bonding and Stacking Properties. J. Phys. Chem. A 105, 6575–6580 (2001).

43. Shugar, D., Kierdaszuk, B. New light on tautomerism of purines and pyrimidines and its biological and genetic implications. J. Biosci. 8, 657–668 (1985).

44. Leś, A., Kukawska-Tarnawska, B. Tautomerism of biologically important pyrimidines and purines. J. Mol. Struct. THEOCHEM 148, 45–60 (1986).

45. Person, W.B., Szczepaniak, K., Szczesniak, M., Kwiatkowski, J.S., Hernandez, L., Czerminski, R. Tautomerism of nucleic acid bases and the effect of molecular interactions on tautomeric equilibria. J. Mol. Struct. 194, 239–258 (1989).

46. Sečkářová, P. Marek, R. Maliňáková, K., Kolehmainen, E., Hocková, D., Hocek, M., Sklenář, V. Direct determination of tautomerism in purine derivatives by low temperature NMR spectroscopy. Tetrahedron Lett. 45, 6259–6263 (2004).

47. Saenger, W. Principles of Nucleic Acid Structure. Springer New York, NY (1994).

48. Pozarskii, A.F. Soldatenkov, A.T., Katritzky, A.R. Heterocycles in life and society: An Introduction to Heterocyclic Chemistry, Biochemistry and Applications, Second Edition. John Wiley & Sons (2011).

49. Smith, M.B. March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 8th Edition. John Wiley & Sons, Inc. (1993).

50. Carey, F.A., Sundberg, R.J. Advanced Organic Chemistry, fifth edition. Springer Science+Business Media (2007).

51. Hansen, P., Rozwadowski, Z., Dziembowska, T. NMR Studies of Hydroxy Schiff Bases. Curr. Org. Chem. 13, 194–215 (2009).

52. Burdett, J. L. & Rogers, M. T. Keto-Enol Tautomerism in β-Dicarbonyls Studied by Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy. 1 I. Proton Chemical Shifts and Equilibrium Constants of Pure Compounds. J. Am. Chem. Soc. 86, 2105–2109 (1964).

53. Claramunt, R.M., López, C., Santa María, M.D., Sanz, D., Elguero, J. The use of NMR spectroscopy to study tautomerism. Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc. 49, 169–206 (2006).

54. Martínez, R. F., Ávalos, M., Babiano, R., Cintas, P., Jiménez, J.L., Light, M.E., Palacios, J.C. Tautomerism in Schiff bases. The cases of 2-hydroxy-1-naphthaldehyde and 1-hydroxy-2-naphthaldehyde investigated in solution and the solid state. Org. Biomol. Chem. 9, 8268 (2011).

55. Katritzky, A.R., El-Gendy, B.E.-D.M., Draghici, B., Hall, C.D., Steel, P.J. NMR Study of the Tautomeric Behavior of N-(α-Aminoalkyl)tetrazoles. J. Org. Chem. 75, 6468–6476 (2010).

56. Jarrett, H.S., Sadler, M.S., Shoolery, J.N. Nuclear Magnetic Resonance Signals from a Tautomeric Mixture. J. Chem. Phys. 21, 2092 (1953).

57. Szady-Chelmieniecka, A. et al. Multinuclear NMR study of the intramolecular hydrogen bond in Schiff–Mannich bases. J. Mol. Struct. 565–566, 125–128 (2001).

58. Rozwadowski, Z., Dziembowska, T. Proton transfer equilibrium in Schiff bases derived from 5-nitrosalicylaldehyde. A study of deuterium isotope effects on ^{13}C NMR chemical shifts. Magn. Reson. Chem. 37, 274–278 (1999).

59. Puglisi, A., Giovannini, T., Antonov, L., Cappelli, C. Interplay between conformational and solvent effects in UV-visible absorption spectra: curcumin tautomers as a case study. Phys. Chem. Chem. Phys. 21, 15504-15514 (2019).

60. Salih, K.S.M. Solvent Influence on Absorption Spectra and Tautomeric Equilibria of Symmetric Azomethine-Functionalized Derivatives: Structural Elucidation and Computational Studies. Chemistryopen 11(2): e202100237 (2022).

61. Marcin Grzegorczyk; Spectroscopic characterization of the tautomers of 2-thiouracil (2018).

62. Schleyer, P.V.R., Allinger, N.L., Clarck, T., Gasteiger, J., Kollman, P.A., Schaefer, H.F., P. R. S. Encyclopedia of Computational Chemistry (1998).

63. Burkert, U. & Allinger, N. L. Molecular Mechanics. ACS Monogr. Washington, D.C. (1982).

64. Jensen, F. Introduction to Computational Chemistry. (1999).

65. Szabo, Y. A. & Ostlund, N. S. Modern Quantum Chemistry (1989).

66. Kohn W. Sham, L. J. Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects. Phys. Rev. 140, A1133–A1138 (1965).

67. Gaussian 09, Revision D.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada,

M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2013.

68. (a) Tomasi, J.; Persico, M. Chem. Rev. 1994, 94, 2027. (b) Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. Chem. Rev. 1999, 99, 2161. (c) Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. en: Reviews in Computational Chemistry K. B. Lipkowitz and D. B. Boyd (Ed.), Wiley (New York) 1995.

69. Filarowski, A., Majerz, I. AIM Analysis of Intramolecular Hydrogen Bonding in O - Hydroxy Aryl Schiff Bases. J. Phys. Chem. A 112, 3119–3126 (2008).

70. Filarowski, A., Koll, A., Hansen, P.E. Kluba, M. Density Functional Theory Study of Intramolecular Hydrogen Bonding and Proton Transfer in o-Hydroxyaryl Ketimines. J. Phys. Chem. A 112, 3478–3485 (2008).

71. Kluba, M., Lipkowski, P. & Filarowski, A. Theoretical investigation of tautomeric equilibrium in ortho-hydroxy phenyl Schiff bases. Chem. Phys. Lett. 463, 426–430 (2008).

72. Martyniak, A., Panek, J., Jezierska-Mazzarello, A., Filarowski, A. Triple hydrogen bonding in a circular arrangement: ab initio, DFT and first-principles MD studies of tris-hydroxyaryl enamines. J. Comput. Aided. Mol. Des. 26, 1045–1053 (2012).

73. Çakir, Ö., Elerman, Y., Elmali, A. Crystal Structure of N,N'-Bis(4-hydroxysalicylidene) -1,2-phenylenediimine, Methanol Solvate. Anal. Sci. 18(3), 377-378 (2002).

74. Kazak, C., Aygün, M., Turgut, G., Odabaşoĝlu, M., Özbey, S., Büyükgüngor, O. 2-[(4-Hydroxyphenyl)iminomethyl]thiophene. Acta Cryst. C56, 1044-1045 (2000).

75. Ersanli, C.C., Albayrak, Ç., Odabaşoĝlu, M., Endönmez, A. 4-(2-Hydroxyphenyl-iminomethylene)phenol. Acta Cryst. E60, o389- o391 (2004).

76. Feng, Y.-L.; Zhao, G.-L., Wen, Y.-H. 4-{[1-(1-Adamantyl) ethyl]iminomethyl}phenol. Acta Cryst. E61, o1771-o1773 (2005).

77. Kaitner, B., Pavlovic, G. N-p-Tolylvanillaldimine, C15H15NO2. Acta Cryst. C51, 1875-1878 (1995).

78. Schiff, H. Mittheilungen aus dem Universitätslaboratorium in Pisa: Eine neue Reihe organischer Basen. Ann. der Chemie und Pharm. 131, 118–119 (1864).

79. Martínez, R.F., Ávalos, M., Babiano, R., Cintas, P., Jiménez, J.L., Light, M.E., Palacios, J.C. Schiff Bases from TRIS and ortho-Hydroxyarenecarbaldehydes: Structures and Tautomeric Equilibria in the Solid State and in Solution. European J. Org. Chem. 2011, 3137–3145 (2011).

80. Grabowski S.J. What Is the Covalency of Hydrogen Bonding? Chemical Reviews. 2598-2625 (2011).

81. Filarowski A., Koll A., Sobczyk L. Intramolecular Hydrogen Bonding in o-hydroxy Aryl Schiff Bases. Current Organic Chemistry 13, 172-193 (2009).