

**Departamento de Química  
Facultad de Ciencias Exactas  
Universidad Nacional de La Plata**



## **Tesis Doctoral**

**“Estudios espectrométricos y teóricos del  
tautomerismo en bases de Schiff”**

**Licenciado Dacio Adhemar Iglesias**

**Dirección: Dra. Patricia Ercilia Allegretti**

**Co-Dirección: Dra. Danila Luján Ruiz**

**2016**



**Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas**

**CONICET**



**Laboratorio de Estudios de Compuestos Orgánicos**

**LADECOR**

**“Estudios espectrométricos y teóricos del  
tautomerismo en bases de Schiff”**

**Licenciado Dacio Adhemar Iglesias**

**Miembros del jurado de tesis:**

**Dr. Reinaldo Pis Diez**

Universidad Nacional de La Plata

**Dra. Ana Bruno**

Universidad Buenos Aires

**Dr. Adolfo Iribarren**

Universidad Nacional de Quilmes



## **Agradecimientos**

A mi directora, Dra. Patricia Ercilia Allegretti, por abrirme las puertas del laboratorio cuando aún era un estudiante de grado y por su ayuda desde ese momento siempre que la he necesitado.

A mi co-directora, Dra. Danila Luján Ruiz, por su constante buena predisposición, por sus aportes en este trabajo y por su ayuda siempre que la he necesitado.

A mi directora y co-directora, por la elaboración del plan de trabajo de tesis.

A mi tutor, Dr. Juan Carlos Palacios Albarrán, por el gran aporte de conocimientos que realizó durante mi estadía en España, como así también desde mi regreso hasta la actualidad, y por permitirme el acceso a reactivos y equipamiento que hicieron posible realizar este trabajo de tesis.

A la Facultad de Ciencias Exactas, UNLP, por permitirme realizar mi carrera de grado sin costo alguno, como así también mi tesis de doctorado en el LADECOR, y por darme una formación profesional de alto nivel.

Al CONICET, por otorgarme una beca para la realización de la tesis.

A la Asociación Universitaria Iberoamericana de Postgrado (AUIP), por otorgarme una beca de movilidad que permitió realizar la estadía en España.

A la Universidad de Extremadura, Departamento de Química Orgánica e Inorgánica, QUOREX, Badajoz, España, por abrirme las puertas durante mi estadía doctoral, por los espectros de IR, RMN, por los análisis elementales y por la difracción de rayos X.

Al centro de Investigación, Innovación Tecnológica y Supercomputación (Cenits) de Extremadura por el uso del Supercomputador LUSITANIA.

Al Instituto de Química de Rosario (IQUIR) y al Instituto Química y Metabolismo del Fármaco (IQUIMEFA) por los espectros de RMN.

Al Dr. Oscar Enrique Piro y Dr. Gustavo Alberto Echeverría por la interpretación de los resultados de difracción de rayos X.

A los miembros del LADECOR y del QUOREX, por su ayuda en los momentos que la necesite.

A todas aquellas personas que realizaron aportes a mi tesis doctoral.

A mi familia, por permitirme acceder a estudios universitarios y por su apoyo absoluto en todo momento.

A mis amigos de Trenque Lauquen y los que he cosechado 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.

Gracias a todos.

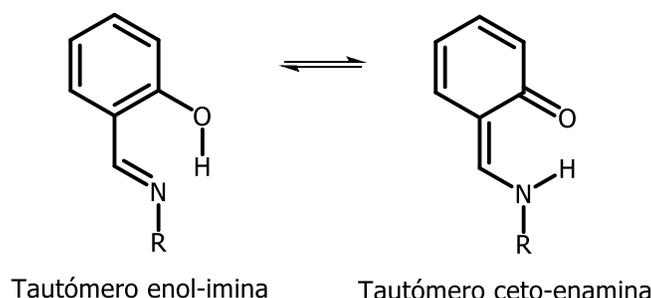


*Resumen.*



Las bases de Schiff son compuestos orgánicos que se obtienen como resultado de la condensación entre una amina primaria y un aldehído o cetona. Estos compuestos presentan un gran interés por su amplio espectro de aplicaciones. Se ha reportado que presentan actividad antifúngica, anticáncer, antibacterial y resultan interesantes en la industria de los agroquímicos y materiales ópticos, entre otros.

Cuando el aldehído utilizado como precursor es un *o*-hidroxiaril aldehído, existe la posibilidad de que tenga lugar un equilibrio tautomérico.



La estructura que adopte depende del estado en que se encuentre, es así que se ha demostrado que en estado sólido pueden presentar una estructura ceto-enamínica mientras que, en disolución, enol-imínica.

Si bien la formación de la especie ceto-enamina requiere la pérdida de aromaticidad del anillo proveniente del *o*-hidroxiarilaldehído, el equilibrio tautomérico tiene lugar de todas maneras, lo que indica que la diferencia de energía entre ambos tautómeros es pequeña.

En este trabajo de tesis, se sintetizaron un gran número de bases Schiff que estructuralmente podrían tautomerizar. Las mismas se clasificaron en distintas familias según sus características estructurales. Una de ellas involucra a dos especies tautoméricas diferentes denominadas imina y enamina, dado que derivan de *o*-aminoarilaldehídos en lugar de *o*-hidroxiarilaldehídos.

El estudio del equilibrio tautomérico se llevó a cabo utilizando diferentes técnicas espectroscópicas. Se registraron los espectros infrarrojos y se estudiaron exhaustivamente a fin de definir la estructura de cada una de las bases de Schiff en estado sólido, cabe aclarar que resulta muy difícil definir a qué estructura corresponde el espectro debido a la similitud de las frecuencias de vibración del grupo imina y carbonilo. En este sentido, también se realizó difracción de rayos X, para poder tener mayor certeza de cuál es la estructura presente en estado sólido. Se encontró que aquellas que provienen del 2-hidroxibenzaldehído (salicilaldehído) prefieren una estructura enol-imina mientras que las que derivan del 2-hidroxi-1-naftaldehído adoptan mayormente una estructura ceto-enamínica. En cuanto a aquellas que provienen de salicilaldehídos polisustituídos, algunas adoptan una estructura enol-imina y otras ceto-enamina. Por otro lado, aquellas que derivan de *o*-aminoarilaldehídos presentan una estructura imínica.

Además, se estudió el equilibrio tautomérico en disolución. Para esto se registraron sus espectros de resonancia magnética nuclear de portones y carbono, junto con algunas correlaciones que permitieron realizar las asignaciones de las señales con mayor seguridad.

El análisis de los espectros determinó que las bases de Schiff derivadas de salicilaldehídos y *o*-aminoarilaldehídos presentan sólo una de las especies tautoméricas en disolución, independientemente del solvente utilizado, las primeras adoptan la estructura enol-imina y las segundas imina. En cuanto a aquellas derivadas de 2-hidroxi-1-naftaldehído y salicilaldehídos polisustituidos, se encontró un elevado porcentaje del tautómero ceto-enamina, siendo en muchos casos la especie mayoritaria. Además, se evidenció que dos de las bases de Schiff sintetizadas presentan una estructura única correspondiente al tautómero ceto-enamina.

El estudio no se limitó sólo a resultados experimentales, sino que fue acompañado de cálculos mecano-cuánticos. En todos los casos, se realizó una búsqueda conformacional a fin de encontrar la geometría del mínimo absoluto y se optimizaron todas las especies involucradas en los equilibrios tautoméricos, incluso el estado de transición. Se utilizaron dos métodos de cálculo, B3LYP y M06-2X, y dos paquetes de bases, 6-31G(d,p) y 6-311G(d,p). Además, se simuló el efecto del solvente con el método SMD.

El estudio teórico incluyó cálculos de  $\Delta E$ ,  $\Delta G$ , frecuencias de vibración, índices de aromaticidad, función RDG, puntos críticos de enlace y de anillo, energía del puente de hidrógeno intramolecular y coordenada intrínseca de reacción. Los resultados teóricos presentan una correlación con los resultados experimentales.

Asimismo, se estudió el efecto del sustituyente y del solvente en el equilibrio tautomérico encontrándose que son despreciables salvo algunos casos particulares.



# *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. La característica estructural común de estos compuestos es el grupo imino, de fórmula general  $RHC=N-R_1$  ( $R_1 \neq H$ ), donde R y  $R_1$  pueden ser grupos alquilo, arilo, cicloalquilo o grupos heterocíclicos que pueden estar diversamente sustituidos. Su nombre hace referencia a Hugo Schiff quien en 1864 reportó por primera vez este tipo de compuestos.<sup>1</sup>

Se ha demostrado que el grupo imina (C=N) es esencial para la actividad biológica. Muchas bases de Schiff se han reportado por poseer una notada actividad antibacterial, antifúngica, contra el cáncer y diurética. Además, estos compuestos poseen amplias aplicaciones en la industria alimenticia, industria agroquímica y de los colorantes.<sup>2</sup>

Las bases de Schiff derivadas de aminas aromáticas 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.<sup>3-5</sup> Además, se utilizan como indicadores fluorescentes en casos donde los indicadores colorimétricos son difíciles de observar o poseen baja sensibilidad.<sup>6,7</sup>

Un gran número de diferentes 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).<sup>8-13</sup>

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. La interacción principal entre el inhibidor y la superficie del metal es la quimisorción.<sup>14,15</sup>

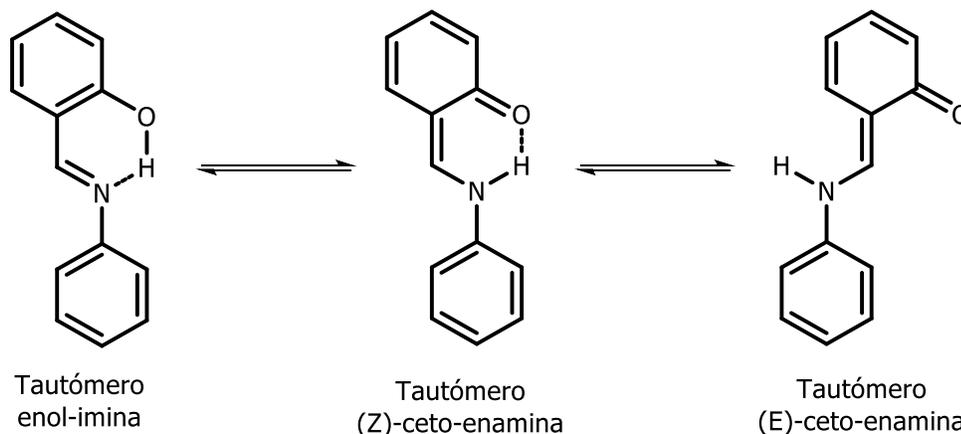
Por otro lado, desde el punto de vista biológico, numerosas bases de Schiff están involucradas en diversos procesos metabólicos, tales como, la formación de tejidos conectivos, la química de la visión y reacciones enzimáticas.<sup>16</sup> Otras, derivadas de isatina, sirven como precursores en la síntesis de bases de Mannich que poseen actividad anti-HIV.<sup>17</sup> En este sentido, diferentes bases de Schiff, también derivadas de isatina, demostraron poseer actividad analgésica, entre otras propiedades farmacológicas.<sup>18</sup> Además, han sido reportadas como reguladoras del crecimiento de plantas.<sup>19</sup>

Por otro lado, es bien conocida la gran importancia de estos compuestos en la química de coordinación, ya que generalmente son excelentes agentes quelantes.<sup>3,4,20-25</sup> Se ha reportado que, en pruebas biológicas *in vitro* contra bacterias, hongos y levaduras, poseen una actividad más potente cuando forman parte de un complejo en relación al ligando libre.<sup>26-28</sup>

Gran variedad de bases de Schiff provenientes de aldehídos aromáticos *orto*-sustituídos, con un grupo hidroxilo, se han estudiado extensamente por su habilidad para actuar como ligandos bidentados con iones de metales de transición. Los primeros artículos publicados en los que se estudió este tipo de complejos datan del año 1933, sin embargo, aún continúan bajo estudio por sus diversas aplicaciones.<sup>29-35</sup>

Un número considerable de complejos de bases de Schiff tienen potencial interés biológico como así también en bioquímica inorgánica, catálisis y materiales ópticos. En este sentido, se han llevado a cabo estudios de una gran variedad de complejos de bases de Schiff coordinando diferentes metales debido a sus importantes propiedades catalíticas, por ejemplo, en reacciones de hidrogenación, polimerización, oxidación, entre otras.<sup>36,37</sup> Otros, sintetizadas a partir de *m*-fenilendiamina con ácido *o*-benzoilbenzoico, han mostrado actividad biológica y anti-cáncer.<sup>38</sup>

Existe un considerable interés en diversas bases de Schiff derivadas del salicilaldehído (2-hidroxibenzaldehído), y por eso denominadas salicilaldiminas, debido a que las mismas presentan termocromismo y fotocromismo en estado sólido.<sup>39-44</sup> Es decir, dichas bases de Schiff presentan cambios reversibles de color inducidos por la irradiación con luz UV (fotocromismo) o por un cambio en la temperatura (termocromismo). El termocromismo requiere de una molécula plana. Mientras que las moléculas que no son planas exhiben fotocromismo.<sup>41,45</sup> El cambio de color de los compuestos termocrómicos se atribuye a la interconversión entre los tautómeros enol-imina y ceto-enamina (Esquema 1.1.1) a través de una transferencia de hidrógeno intramolecular (O-H---N y N-H---O). Estos tautómeros pueden ser Z o E con respecto al enlace HN=C=C. La isomerización Z-E es foto inducida por radiación de luz UV.<sup>46,47</sup> Se ha determinado que en las bases de Schiff el fotocromismo y el termocromismo son propiedades mutuamente exclusivas.<sup>45,48</sup>



*Esquema 1.1. 1. Tautomerismo en salicilaldiminas.*

Los primeros trabajos donde se reportó el estudio de los equilibrios posibles en esta clase de compuestos data de los años 1964 y 1966.<sup>49-51</sup>

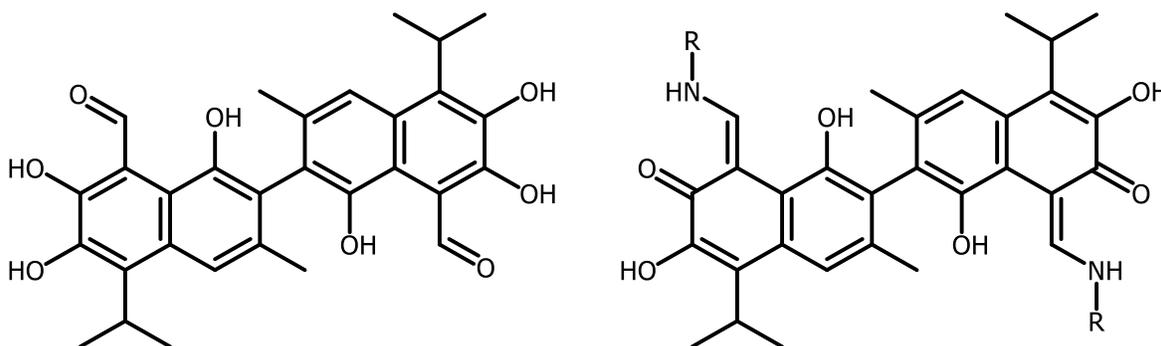
Diversas bases de Schiff derivadas de salicilaldehído, libres o coordinadas con algún metal, presentan actividad antifúngica, antibacteriana y antitumoral.<sup>52-57</sup> Algunos complejos derivados de salicilaldiminas se han reportado por poseer una notable actividad

antimicrobiana, por su utilización en catálisis asimétrica, epoxidación quiral de olefinas, entre otras reacciones de interés y por ser catalizadores eficientes para la superóxido dismutasa artificial y para la oxidación de ciclohexeno con agua oxigenada.<sup>58-69</sup>

En los últimos años se ha invertido mucho esfuerzo en lo que respecta al diseño y síntesis de salicilaldiminas y sus complejos metálicos, que presentan propiedades de unión hacia el ácido desoxirribonucleico (ADN), con el objetivo final de desarrollar nuevos agentes terapéuticos que impidan el crecimiento y la replicación de las células cancerosas mediante la inhibición de la transcripción.<sup>70-72</sup>

Otra clase de bases de Schiff que muestran ser sumamente interesante son las derivadas del gosispol (Esquema 1.1.2), un compuesto que se extrae de la semilla del algodón y que contiene en su estructura dos fragmentos en los que se puede observar la estructura del 2-hidroxi-1-naftaldehído polisustituido, convirtiéndolo en un precursor para la formación de bases de Schiff. El gosispol presenta interesantes propiedades farmacológicas, por ejemplo, fue usado en China como anticonceptivo oral masculino, es activo frente a diversos tumores humanos y por este motivo se está estudiando para su uso en el tratamiento de infecciones de HIV y cáncer.<sup>73</sup>

Los trabajos publicados sobre bases de Schiff derivadas del gosispol indican que su estructura es ceto-enamínica. Bases de Schiff derivadas de gosispol se han reportado recientemente por su actividad anti-HIV.<sup>74</sup>



Esquema 1.1. 2. Gosipol (izquierda), Tautómero ceto-enamina derivado de gosipol (derecha).

Otras, derivadas de gosispol y aminas aromáticas han demostrado poseer actividad antiviral frente al virus del mosaico tabaco, un virus que no sólo afecta a la planta de tabaco sino también a otras que forman parte de la familia Solanaceae.<sup>75</sup>

Debido a las numerosas aplicaciones que presentan las bases de Schiff, ya sea libres o bien como ligandos en complejos de diversos metales, se torna indispensable un cuidadoso estudio de sus propiedades estructurales para llevar a cabo una exitosa aplicación de las mismas. En este sentido, resulta muy interesante estudiar aquellas que derivan de *o*-hidroxiarilaldehídos por su capacidad de tautomerizar (Esquema 1.1.1).

## **1.2. Tautomerismo.**

La tautomería (del griego *tauto*, el mismo; y *meros*, parte) es un tipo especial de isomería, en la que se produce una rápida interconversión de una molécula en sus isómeros, donde los átomos de los tautómeros se encuentran distribuidos en forma diferente.

El tautomerismo no debe ser confundido con la resonancia: los tautómeros son compuestos diferentes (isómeros) con estructuras diferentes que se interconvierten rápidamente, mientras que las formas resonantes son diversas representaciones límite de una sola estructura. En los tautómeros, los átomos se encuentran dispuestos en formas diferentes, mientras que las formas resonantes sólo difieren en la localización de sus electrones.

En un equilibrio tautomérico hay migración de un grupo o átomo. Cuando lo que migra es un protón se habla de tautomerismo prototrópico, esta clase de tautomerismo es la más común y puede considerarse como un comportamiento ácido-base.

El tautomerismo juega un rol muy importante en la química orgánica, bioquímica, química medicinal, farmacología, biología molecular y en la vida misma.<sup>76</sup> 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.<sup>77,78</sup>

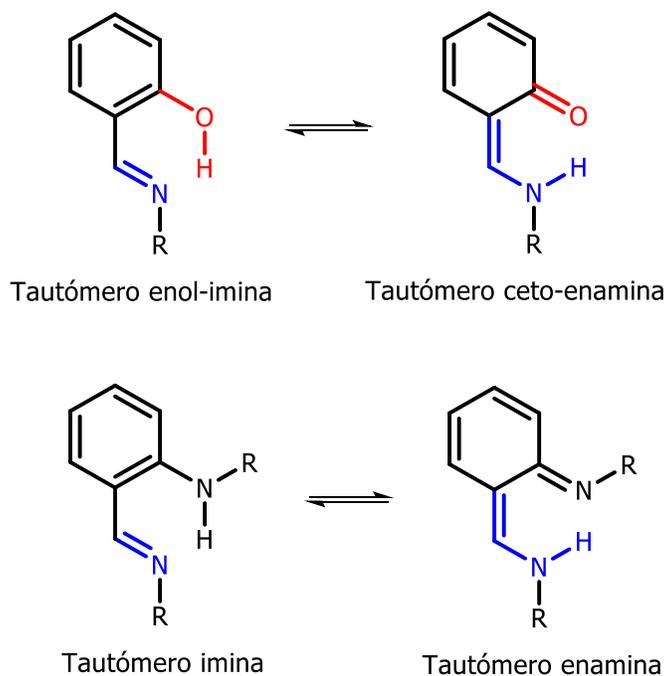
El equilibrio tautomérico es muy importante en reacciones biológicas, comúnmente la cantidad relativa del tautómero reactivo puede ser pequeña, como, por ejemplo, en las bases del ácido desoxirribonucleico (ADN) o del ácido ribonucleico (ARN).<sup>79-83</sup>

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.<sup>84-87</sup>

En líneas generales podemos generalizar que la tautomería se encuentra sujeta a:

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

Una clase particular de tautomerismo, el cual ha sido estudiado en el presente trabajo, es el tautomerismo enol-imina vs. ceto-enamina e imina vs. enamina. (Esquema 1.2.1)



Esquema 1.2. 1. Tautomerismo enol-imina vs. ceto-enamina (arriba). Tautomerismo imina vs. enamina (abajo).

La tautomerización inducida por la transferencia intramolecular de protones es acompañada por un cambio configuracional de los electrones  $\pi$  y la pérdida de la aromaticidad del anillo, el cual puede ser bencénico, piridínico, naftalénico, entre otros.<sup>88</sup>

### **1.3. Técnicas espectrométricas empleadas para el estudio tautomérico.**

Existen numerosas técnicas espectroscópicas para estudiar este tipo de equilibrios, entre las que se pueden destacar la Resonancia Magnética Nuclear (RMN), difracción de rayos X, espectrometría de masas, espectroscopia infrarroja (IR), espectroscopia ultravioleta-visible (UV-vis), entre otras.

Dado que se ha demostrado que esta clase de compuestos pueden tautomerizar en disolución como así también en estado sólido y fase gaseosa, es necesario utilizar técnicas que permitan cubrir todo el espectro de posibilidades.<sup>89-95</sup>

#### **1.3.1. Estudio del equilibrio tautomérico en estado sólido.**

El estudio del mencionado equilibrio tautomérico en estado sólido, se ha realizado utilizando diversas técnicas del mismo modo que se hiciera en disolución. En este sentido se destaca la cristalografía de rayos X, <sup>15</sup>N y <sup>13</sup>C-RMN en estado sólido y la espectroscopia IR.

Existen numerosos trabajos en los que se ha reportado la presencia de una o ambas especies tautoméricas utilizando experimentos de <sup>15</sup>N y <sup>13</sup>C-RMN.<sup>96-102</sup> Sin embargo, en este trabajo de tesis el estudio se limitó al uso de la cristalografía de rayos X y la espectroscopia de IR.

Los estudios de tautomerismo por espectroscopia infrarroja datan de mitad del siglo pasado y se llevaron a cabo para un gran número de sustancias. En las últimas décadas dicha técnica fue complementada con cálculos teóricos, logrando calcular las frecuencias vibracionales y facilitando, de este modo, las asignaciones a cada uno de los movimientos moleculares de cada configuración.<sup>103,104</sup> Dados los avances computacionales, se han mejorado notablemente los niveles de cálculo, así como también la velocidad en realizarse los mismos.

En el mencionado equilibrio tautomérico, discriminar entre un tautómero y el otro mediante un espectro IR resulta dificultoso, producto de que presentan vibraciones similares, siendo el estiramiento C=N la característica para el tautómero enol-imina y el estiramiento C=O para el ceto-enamina. La zona donde aparecen estas frecuencias de vibración son equivalentes, de manera que quedan solapadas, esto se debe en gran medida a la conjugación presente en el tautómero ceto-enamina que hace que la frecuencia de vibración C=O se desplace a valores inferiores en relación a un compuesto carbonílico  $\alpha,\beta$ -saturado. Sin embargo, la intensidad de la absorción de esta última vibración es mucho mayor (suele ser la más intensa del espectro IR), que la que presenta el enlace C=N, por ser menos polar. No obstante, a veces no es suficiente comparar las intensidades de las absorciones en el IR como criterio para la determinación estructural. Es por este motivo que

la información que suministran los espectros IR suele ir acompañada por el uso de la cristalografía de rayos X.<sup>105-107</sup>

En este sentido, la cristalografía de rayos X resulta ser una técnica muy eficaz para la determinación de esta clase de compuestos dado que son capaces de cristalizar originando monocristales. La estructura de un gran número de bases de Schiff ha sido determinada mediante difracción de rayos X. Para aquellas que presentan la posibilidad de tautomerizar, se han reportado trabajos en los que se ha evidenciado la presencia de una sola especie tautomérica o bien de ambas.<sup>108-111</sup>

### 1.3.2. Estudio del equilibrio tautomérico en disolución.

El estudio del equilibrio tautomérico (Esquema 1.2.1) en disolución, se ha realizado utilizando diversas técnicas, entre ellas el uso de la espectroscopia UV-vis, dado que ambas especies tautoméricas generan espectros diferentes.<sup>112</sup> Por otro lado, se han reportado trabajos en los que se ha utilizado espectros de IR en disolución, diferenciando las vibraciones características de cada tautómero.<sup>113</sup> Pero la técnica favorita para muchos investigadores es la resonancia magnética nuclear, debido a su sensibilidad y precisión, por este motivo fue la única técnica utilizada en este trabajo para el estudio del equilibrio tautomérico en solución.<sup>114</sup>

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.<sup>115</sup> A través de la misma se pueden obtener datos definitivos y cuantitativos acerca del mencionado equilibrio.<sup>116-118</sup>

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  $\beta$ -dicarbonílicos y utilización de  $^1\text{H}$ -RMN como prueba de interacciones moleculares, entre otros.<sup>116</sup>

En las publicaciones más antiguas, utilizando  $^1\text{H}$ -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  $\beta$ -dicarbonílicos.<sup>119</sup> 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  $\pi$ .

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 ( $\delta$ ,  $J$ , etc.) son diferentes. El intercambio puede ocurrir por procesos intermoleculares o

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 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  $^1\text{H}$ -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.<sup>114,120,121</sup> Uno de los primeros estudios cuantitativos basados en constantes de acoplamiento fue el de Dudek y Dudek, quienes en 1966 usaron la constante de acoplamiento para el estudio de equilibrios tautoméricos en anilidas.<sup>51</sup>

Para el caso particular de bases de Schiff, se ha estudiado el equilibrio enol-imina vs. ceto-enamina en disolución empleando  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , y  $^{15}\text{N}$  RMN.<sup>114,122-124</sup>

Para determinar los valores de las constantes del equilibrio tautomérico ( $K_T$ ) y porcentajes tautoméricos podemos utilizar los datos espectroscópicos derivados de los espectros de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -RMN.

La estructura enol-imina y ceto-enamina se puede distinguir debido a que la primera presenta una señal singlete en el espectro protónico a campo muy bajo ( $\delta \approx 12\text{--}16$  ppm), correspondiente al protón fenólico. En cambio, la estructura ceto-enamina presenta un doblete ( $\delta \approx 10\text{--}14$  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 carbono 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).<sup>117</sup>

### **1.3.3. Estudio de equilibrio tautomérico 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.<sup>125</sup>

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.<sup>126-129</sup>

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. Durante este trabajo de tesis se realizaron cálculos a nivel DFT por las consideraciones antes mencionadas y por ser el método más utilizado para estudiar esta clase de equilibrio tautomérico.<sup>130</sup> Dentro de la clasificación DFT, se utilizaron los métodos B3LYP por ser el más popular y M06-2X, por su destacada exactitud en sistemas que presentan interacciones no covalentes.<sup>131-134</sup>

Otro aspecto importante a comentar es la existencia de conjuntos de bases, que proporcionan un modelo de expresión de los orbitales moleculares en el cálculo, en forma de combinaciones lineales de una serie predefinida de funciones monoeléctricas llamadas funciones de base o primitivas. Están centradas en el núcleo del átomo, por lo que tienen cierta semejanza con los orbitales atómicos.

En este sentido, existe una gran diversidad de bases, de nuevo, la elección de una u otra depende del tiempo que se desea invertir junto con la calidad del resultado que se desea obtener. Los conjuntos de bases mayores imponen menos restricciones a los electrones y se acercan más a la forma de los orbitales, pero requieren un tiempo de cálculo mayor.

A cada uno de los métodos utilizados, B3LYP y M06-2X, se le asignó un conjunto de bases. Es así que para el método B3LYP se utilizó el paquete de bases 6-31G(d,p) mientras que para el método M06-2X se utilizó el paquete 6-311G(d,p).<sup>135,136</sup>

Por otro lado, los cálculos teóricos permiten, como se comentó antes, simular el efecto del solvente. En este sentido, en el presente trabajo se utilizó el modelo continuo de solvatación SMD, basado en la densidad de carga de la mecánica cuántica de un soluto interaccionando con una descripción continua del solvente. La densidad de electrones del soluto se utiliza sin definir cargas atómicas parciales y el hecho de que sea un modelo continuo significa que el solvente no está definido explícitamente, sino como un medio dieléctrico. Es un modelo de solvatación universal, por lo que es utilizado con solutos cargados o sin carga y simulando cualquier solvente.<sup>137</sup>

Numerosos trabajos en los que se ha estudiado el mencionado equilibrio tautomérico han sido reportados en los últimos años. 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 resulto ser la especie más estable, lógicamente los resultados dependen de la estructura de la base de Schiff y de la elección del método de cálculo.<sup>138-141</sup>

Además, se han publicado una gran cantidad de trabajos en donde el estudio teórico acompaña, o bien es acompañado, por estudios experimentales. En estos casos, los resultados expresan una buena correlación entre el uso de cálculos mecano-cuánticos y los resultados experimentales.<sup>117,142-144</sup>

## 1.4. Referencias.

- Schiff, H. Mittheilungen aus dem Universitätslaboratorium in Pisa: Eine neue Reihe organischer Basen. *Ann. der Chemie und Pharm.* **131**, 118–119 (1864).
- Prakash, A. & Adhikari, D. Application of Schiff bases and their metal complexes-A review. *Int. J. ChemTech Res.* **3**, 1891–1896 (2011).
- M. Valcárcel; M. D. Luque de Castro. *Flow-through (Biochemical sensors)*. (1994).
- Spichiger-Keller, U. E. *Chemical Sensors and Biosensors for Medical and Biological Applications*. (John Wiley & Sons, 2008).
- Lawrence J F and Frei R W. *Chemical Derivatization in Chromatography*. (1976).
- 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).
- Cimerman, Z., Miljanić, S. & Galić, N. Schiff Bases Derived from Aminopyridines as Spectrofluorimetric Analytical Reagents. *Croat. Chem. Acta* **73**, 81–95 (2000).
- Abbaspour, A. Aluminium(III)-selective electrode based on a newly synthesized tetradentate Schiff base. *Talanta* **58**, 397–403 (2002).
- 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).
- Q. Fu, S. Qian, N. Li, Q. Xia, Y. J. Characterization of a New Zn<sup>2+</sup> - Selective Electrode Based on Schiff-base as Ionophore. *Int. J. Electrochem. Sci.* **7**, 6799–6806 (2012).
- Jain, A. K., Gupta, V. K., Ganeshpure, P. A. & Raisonni, J. R. Ni(II)-selective ion sensors of salen type Schiff base chelates. *Anal. Chim. Acta* **553**, 177–184 (2005).
- 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).
- 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).
- 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).
- 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).
- Xia, L. *et al.* 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).
17. Pandeya, S. N. *et al.* Synthesis and Screening for Anti-HIV Activity of Some N-Mannich Bases of Isatin Derivatives. *Chemotherapy* **45**, 192–196 (1999).
  18. 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).
  19. 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).
  20. Keypour, H., Rezaeivala, M., Valencia, L., Pérez-Lourido, P. & Khavasi, H. R. Synthesis and characterization of some new Co(II) and Cd(II) macrocyclic Schiff-base complexes containing piperazine moiety. *Polyhedron* **28**, 3755–3758 (2009).
  21. Patai, S. The chemistry of the carbon-nitrogen double bond. *J. Mol. Struct.* **11**, 338 (1972).
  22. E. Jungreis, S. T. Analytical applications of Schiff bases. *Chelates Anal. Chem.* **2**, 149–177 (1969).
  23. Vigato, P. A. & Tamburini, S. The challenge of cyclic and acyclic schiff bases and related derivatives. *Coord. Chem. Rev.* **248**, 1717–2128 (2004).
  24. Katwal, R., Kaur, H. & Kapur, B. K. APPLICATIONS OF COPPER – SCHIFF'S BASE COMPLEXES: A REVIEW. *Sci. Rev. Chem. Commun.* **3**, 1–15 (2013).
  25. 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).
  26. Ashraf, M. A., Mahmood, K. & Wajid, A. Synthesis , Characterization and Biological Activity of Schiff Bases. *IPCBE* **10**, 1–7 (2011).
  27. 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).
  28. 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).
  29. Pfeiffer, P., Breith, E., Lübbe, E. & Tsumaki, T. Tricyclische orthokondensierte Nebervalenzringe. *Justus Liebig's Ann. der Chemie* **503**, 84–130 (1933).
  30. Hunter, L. & Marriott, J. A. Co-ordinated copper and nickel compounds of salicylidene derivatives. *J. Chem. Soc.* 2000 (1937). doi:10.1039/jr9370002000
  31. 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).
32. Holm, R. H. & Swaminathan, K. Studies on Nickel(II) Complexes. III. Bis-(N-arylsalicylaldimine) Complexes. *Inorg. Chem.* **1**, 599–607 (1962).
  33. 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).
  34. 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).
  35. 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).
  36. Gupta, K. C. & Sutar, A. K. Catalytic activities of Schiff base transition metal complexes. *Coord. Chem. Rev.* **252**, 1420–1450 (2008).
  37. Alexander, S., Udayakumar, V. & Gayathri, V. Hydrogenation of olefins by polymer-bound palladium(II) Schiff base catalyst. *J. Mol. Catal. A Chem.* **314**, 21–27 (2009).
  38. Mahmoud, W. H., Deghadi, R. G. & Mohamed, G. G. Spectroscopic and thermal characterization of biologically and anticancer active novel Schiff base metal complexes. *Res. Chem. Intermed.* **42**, 7869–7907 (2016).
  39. Cohen, M. D., Schmidt, G. M. J. & Flavian, S. 388. Topochemistry. Part VI. Experiments on photochromy and thermochromy of crystalline anils of salicylaldehydes. *J. Chem. Soc.* 2041 (1964). doi:10.1039/jr9640002041
  40. Hadjoudis, E., Vitorakis, M. & Moustakali-mavridis, I. Structural Directing Effects in Solid State Organic Photochemistry. *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **137**, 1–15 (1986).
  41. Hadjoudis, E., Vittorakis, M. & Moustakali-Mavridis, I. Photochromism and thermochromism of schiff bases in the solid state and in rigid glasses. *Tetrahedron* **43**, 1345–1360 (1987).
  42. Hadjoudis, E. Photochromism and thermochromism of N-salicylideneanilines and N-salicylideneamino-pyridines. *J. Photochem.* **17**, 355–363 (1981).
  43. Amimoto, K. & Kawato, T. Photochromism of organic compounds in the crystal state. *J. Photochem. Photobiol. C Photochem. Rev.* **6**, 207–226 (2005).
  44. Hadjoudis, E., Rontoyianni, A., Ambroziak, K., Dziembowska, T. & Mavridis, I. M. Photochromism and thermochromism of solid trans-N,N'-bis-(salicylidene)-1,2-cyclohexanediamines and trans-N,N'-bis-(2-hydroxy-naphylidene)-1,2-cyclohexanediamine. *J. Photochem. Photobiol. A Chem.* **162**, 521–530 (2004).
  45. Moustakali-Mavridis, I., Hadjoudis, E. & Mavridis, A. Crystal and molecular structure of some thermochromic Schiff bases. *Acta Crystallogr. Sect. B Struct. Crystallogr. Cryst. Chem.* **34**, 3709–3715 (1978).
  46. Feringa, B. L., Jager, W. F. & de Lange, B. Organic materials for reversible optical

- data storage. *Tetrahedron* **49**, 8267–8310 (1993).
47. Rontoyianni, A., Hadjoudis, E. & Mavrtdis, I. M. Solid State Photochromism and Thermochromism of N-(5-Bromosalicylidene)-2-Phenylethylamine. *Mol. Cryst. Liq. Cryst. Sci. Technol. Sect. A. Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **242**, 221–226 (1994).
  48. Cohen, M. D. & Schmidt, G. M. J. PHOTOCHROMY AND THERMOCHROMY OF ANILS 1. *J. Phys. Chem.* **66**, 2442–2446 (1962).
  49. Metzler, C. M., Cahill, A. & Metzler, D. E. Equilibriums and absorption spectra of Schiff bases. *J. Am. Chem. Soc.* **102**, 6075–6082 (1980).
  50. Dudek, G. O. & Dudek, E. P. Spectroscopic study of keto–enol tautomerization in phenol derivatives. *Chem. Commun. (London)* 464–466 (1965). doi:10.1039/C19650000464
  51. Dudek, G. O. & Dudek, E. P. Spectroscopic Studies of Keto-Enol Equilibria. IX. N 15 - Substituted Anilides 1,2. *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 2407–2412 (1966).
  52. Jesmin, M., Ali, M. M., Salahuddin, M. S., Habib, M. R. & Khanam, J. A. Antimicrobial Activity of Some Schiff Bases Derived from Benzoin, Salicylaldehyde, Aminophenol and 2,4 Dinitrophenyl Hydrazine. *Mycobiology* **36**, 70 (2008).
  53. Kumar, K. N. & Ramesh, R. Synthesis, characterization, redox property and biological activity of Ru(II) carbonyl complexes containing O,N-donor ligands and heterocyclic bases. *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* **60**, 2913–2918 (2004).
  54. Sharif, H. M. A., Ahmed, D. & Mir, H. Antimicrobial salicylaldehyde Schiff bases: Synthesis, characterization and evaluation. *Pak. J. Pharm. Sci.* **28**, 449–455 (2015).
  55. Souza, A. O. De *et al.* Antimycobacterial and cytotoxicity activity of synthetic and natural compounds. *Quim. Nova* **30**, 1563–1566 (2007).
  56. da Silva, C. M. *et al.* Schiff bases: A short review of their antimicrobial activities. *J. Adv. Res.* **2**, 1–8 (2011).
  57. Palepu, N. R. *et al.* Synthesis and evaluation of new salicylaldehyde-2-picolinylhydrazone Schiff base compounds of Ru(II), Rh(III) and Ir(III) as in vitro antitumor, antibacterial and fluorescence imaging agents. *JBIC J. Biol. Inorg. Chem.* **20**, 619–638 (2015).
  58. Mureşeanu, M., Puşcaşu, M., Şomăcescu, S. & Cârjă, G. CuII(Sal-Ala)/CuAII LDH Hybrid as Novel Efficient Catalyst for Artificial Superoxide Dismutase (SOD) and Cyclohexene Oxidation by H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. *Catal. Letters* **145**, 1529–1540 (2015).
  59. Prakash, A., Singh, B. K., Bhojak, N. & Adhikari, D. Synthesis and characterization of bioactive zinc(II) and cadmium(II) complexes with new Schiff bases derived from 4-nitrobenzaldehyde and acetophenone with ethylenediamine. *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* **76**, 356–362 (2010).
  60. Ahmed, N., Riaz, M., Ahmed, A. & Bhagat, M. Synthesis, Characterisation, and Biological Evaluation of Zn(II) Complex with Tridentate (NNO Donor) Schiff Base Ligand. *Int. J. Inorg. Chem.* **2015**, 1–5 (2015).

61. Abu-Khadra, A. S., Farag, R. S. & Abdel-Hady, A. E.-D. M. Synthesis, Characterization and Antimicrobial Activity of Schiff Base (E)-N-(4-(2-Hydroxybenzylideneamino) Phenylsulfonyl) Acetamide Metal Complexes. *Am. J. Anal. Chem.* **7**, 233–245 (2016).
62. Keypour, H., Shooshtari, A., Rezaeivala, M., Mohsenzadeh, F. & Rudbari, H. A. Synthesis and characterization of transition metal complexes of a hexadentate N4O2 donor Schiff base ligand: X-ray crystal structures of the copper(II) and zinc(II) complexes and their antibacterial properties. *Transit. Met. Chem.* **40**, 715–722 (2015).
63. Canali, L. & Sherrington, D. C. Utilisation of homogeneous and supported chiral metal(salen) complexes in asymmetric catalysis. *Chem. Soc. Rev.* **28**, 85–93 (1999).
64. Jacobsen, H. & Cavallo, L. A Possible Mechanism for Enantioselectivity in the Chiral Epoxidation of Olefins with [Mn(salen)] Catalysts. *Chemistry (Easton)*. **7**, 800–807 (2001).
65. Cozzi, P. G. Metal–Salen Schiff base complexes in catalysis: practical aspects. *Chem. Soc. Rev.* **33**, 410–421 (2004).
66. Jacobsen, E. N. Asymmetric Catalysis of Epoxide Ring-Opening Reactions. *Acc. Chem. Res.* **33**, 421–431 (2000).
67. Katsuki, T. Unique asymmetric catalysis of cis-b metal complexes of salen and its related Schiff-base ligands. *Chem. Soc. Rev.* **33**, 437 (2004).
68. Boghaei, D. M. & Mohebi, S. Non-symmetrical tetradentate vanadyl Schiff base complexes derived from 1,2-phenylene diamine and 1,3-naphthalene diamine as catalysts for the oxidation of cyclohexene. *Tetrahedron* **58**, 5357–5366 (2002).
69. Liu, S.-Y. & Nocera, D. G. A simple and versatile method for alkene epoxidation using aqueous hydrogen peroxide and manganese salophen catalysts. *Tetrahedron Lett.* **47**, 1923–1926 (2006).
70. Puglisi, A., Tabbi, G. & Vecchio, G. Bioconjugates of cyclodextrins of manganese salen-type ligand with superoxide dismutase activity. *J. Inorg. Biochem.* **98**, 969–976 (2004).
71. Silvestri, A. *et al.* The interaction of native DNA with Zn(II) and Cu(II) complexes of 5-triethyl ammonium methyl salicylidene orto-phenylendiimine. *J. Inorg. Biochem.* **101**, 841–848 (2007).
72. Clever, G. H., Sörtl, Y., Burks, H., Spahl, W. & Carell, T. Metal–Salen-Base-Pair Complexes Inside DNA: Complexation Overrides Sequence Information. *Chem. - A Eur. J.* **12**, 8708–8718 (2006).
73. Coutinho, E. M. Gossypol: a contraceptive for men. *Contraception* **65**, 259–263 (2002).
74. Yang, J. *et al.* Synthesis and anti-HIV-1 activity of the conjugates of gossypol with oligopeptides and d-glucosamine. *Chinese Chem. Lett.* **25**, 1052–1056 (2014).
75. Li, L. *et al.* Design, Synthesis, and Biological Activities of Aromatic Gossypol Schiff Base Derivatives. *J. Agric. Food Chem.* **62**, 11080–11088 (2014).

76. Antonov, L. *Tautomerism: Concepts and Applications in Science and Technology*. (2014).
77. R. J. Fessenden, J. S. Fessenden, M. W. L. *Organic Chemistry*. (1998).
78. Ng, F. T. T. & Henry, P. M. Kinetics and mechanism of the oxidation of several ketones by tris(1,10-phenanthroline)Fe(III) in aqueous acid medium. *Can. J. Chem.* **55**, 2900–2908 (1977).
79. 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).
80. Shugar, D. & Kierdaszuk, B. New light on tautomerism of purines and pyrimidines and its biological and genetic implications. *J. Biosci.* **8**, 657–668 (1985).
81. Leś, A. & Kukawska-Tarnawska, B. Tautomerism of biologically important pyrimidines and purines. *J. Mol. Struct. THEOCHEM* **148**, 45–60 (1986).
82. Person, W. B. *et al.* Tautomerism of nucleic acid bases and the effect of molecular interactions on tautomeric equilibria. *J. Mol. Struct.* **194**, 239–258 (1989).
83. Sečkářová, P. *et al.* Direct determination of tautomerism in purine derivatives by low-temperature NMR spectroscopy. *Tetrahedron Lett.* **45**, 6259–6263 (2004).
84. Saenger, W. *Principles of Nucleic Acid Structure*. (1994).
85. A. F. Pozarskii, A. T. Soldatenkov, A. R. K. *Heterocycles in life and society*. (1997).
86. March, J. *Advanced Organic Chemistry, Reaction, Mechanism and Structure*. (1993).
87. F. A. Carey, R. J. S. *Advanced Organic Chemistry*. (1993).
88. Raczyńska, E. D., Kosińska, W., Ośmiałowski, B. & Gawinecki, R. Tautomeric Equilibria in Relation to Pi-Electron Delocalization. *Chem. Rev.* **105**, 3561–3612 (2005).
89. Ünver, H. & Yıldız, M. Tautomerism in Solution and Solid State, Spectroscopic Studies and Crystal Structure of (Z)-1-[(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenylamino)methylene]-1,8a-dihydronaphthalen-2(3H)-one. *Spectrosc. Lett.* **43**, 114–121 (2010).
90. Yıldız, M., Ünver, H., Erdener, D. & İskeleli, N. O. Spectroscopic Studies and Crystal Structure of 4-(2-Hydroxy-3-Methoxybenzylideneamino)-N-(5-Methylisoxazol-3-yl) Benzenesulfonamide. *J. Chem. Crystallogr.* **40**, 691–695 (2010).
91. Jaworska, M. *et al.* Solid State NMR Spectroscopy as a Precise Tool for Assigning the Tautomeric Form and Proton Position in the Intramolecular Bridges of o -Hydroxy Schiff Bases. *J. Phys. Chem. A* **114**, 12522–12530 (2010).
92. Nedeltcheva, D., Damyanova, B. & Popov, S. Gas phase tautomerism of tautomeric azo naphthols and related Schiff bases studied by mass spectrometry. *J. Mol. Struct.* **749**, 36–44 (2005).
93. Salman, S. R. & Saleh, N. A. I. Mass Spectral Study of Tautomerism in Some Schiff Bases. *Spectrosc. Lett.* **31**, 1179–1189 (1998).

94. Salman, S. R. & Kamounah, F. S. MASS SPECTRAL STUDY OF TAUTOMERISM IN SOME 1-HYDROXY-2-NAPHTHALDEHYDE SCHIFF BASES. *Spectrosc. Lett.* **35**, 327–335 (2002).
95. Salman, S. R. & Saleh, N. A. I. Infra-Red Study of Tautomerism in Some Schiff Bases. *Spectrosc. Lett.* **30**, 1289–1300 (1997).
96. Przybylski, P., Schilf, W. & Brzezinski, B. <sup>13</sup>C, <sup>15</sup>N NMR and CP-MAS as well as FT-IR and PM5 studies of Schiff base of gossypol with l-phenylalanine methyl ester in solution and solid. *J. Mol. Struct.* **734**, 123–128 (2005).
97. Schilf, W., Kamieński, B., Szady-Chelmieńska, A. & Grech, E. A Multinuclear Magnetic Resonance Study of Intramolecular Hydrogen Bonding in Some Schiff and Schiff–Mannich Bases in Solution and in the Solid State. *Solid State Nucl. Magn. Reson.* **18**, 97–105 (2000).
98. Przybylski, P., Schilf, W., Kamiński, B., Brzezinski, B. & Bartl, F. CP/MAS spectroscopy in the determination of the tautomeric forms of gossypol, its Schiff bases and hydrazones in the solid state. *Magn. Reson. Chem.* **46**, 534–544 (2008).
99. Schilf, W., Kamieński, B. & Užarević, K. Nitrogen and carbon CPMAS NMR investigations of keto–enol tautomerism in asymmetric o-hydroxy Schiff bases. *J. Mol. Struct.* **1031**, 211–215 (2013).
100. Dziembowska, T., Ambroziak, K., Rozwadowski, Z., Schilf, W. & Kamiński, B. Deuterium isotope effects on <sup>15</sup>N chemical shifts of double Schiff bases in the solid state and solution. *Magn. Reson. Chem.* **41**, 135–138 (2003).
101. Schilf, W., Kamieński, B., Szady-Chelmieńska, A. & Grech, E. The <sup>15</sup>N and <sup>13</sup>C solid state NMR study of intramolecular hydrogen bond in some Schiff bases. *J. Mol. Struct.* **700**, 105–108 (2004).
102. Schilf, W., Kamieński, B., Kołodziej, B. & Grech, E. The NMR study of hydrogen bond formation in some tris(((–salicylidene)amino)ethyl)amine derivatives in solution and in the solid state. *J. Mol. Struct.* **708**, 33–38 (2004).
103. Majerz, I. *et al.* The infrared, Raman and inelastic neutron scattering studies on 5-nitro-N-salicylideneethylamine. *J. Mol. Struct.* **552**, 243–247 (2000).
104. Dziembowska, T., Ambroziak, K. & Majerz, I. Analysis of the vibrational spectra of trans-N,N'-bis-salicylidene-1',2'-cyclohexanediamine tautomers. *J. Mol. Struct.* **738**, 15–24 (2005).
105. Zeyrek, C. T., Dilek, N., Yıldız, M. & Ünver, H. Synthesis, structure, spectroscopic (FT-IR) and density functional modelling studies of 1-[(4-ethoxyphenylimino)methyl]naphthalene-2-ol. *Mol. Phys.* **112**, 2557–2574 (2014).
106. Alpaslan, G. & Macit, M. Crystal structure, spectroscopic characterization and density functional studies of (E)-1-((3-methoxyphenylimino)methyl)naphthalen-2-ol. *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* **121**, 372–380 (2014).
107. Rubčić, M. *et al.* Desmotropy, Polymorphism, and Solid-State Proton Transfer: Four Solid Forms of an Aromatic o-Hydroxy Schiff Base. *Chem. - A Eur. J.* **18**, 5620–5631 (2012).

108. Pierens, G. K., Venkatachalam, T. K., Bernhardt, P. V., Riley, M. J. & Reutens, D. C. A Solid State Study of Keto-enol Tautomerism in Three Naphthalene Schiff Bases. *Aust. J. Chem.* **65**, 552 (2012).
109. Domínguez, O. *et al.* X-Ray crystallographic and spectroscopic properties of eight Schiff bases as evidence of the proton transfer reaction. Role of the intermolecular hydrogen bond. *New J. Chem.* **35**, 156–164 (2011).
110. Blagus, A. & Kaitner, B. 1-[(4-[(2-Oxo-1,2-dihydronaphthalen-1-ylidene)methyl]amino)anilino)methylidene]naphthalen-2(1H)-one dihydrate. *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Reports Online* **67**, o2958–o2959 (2011).
111. Blagus, A. & Kaitner, B. 1,1'-[m-Phenylenebis(nitrilomethanylylidene)]dinaphthalen-2-ol-1,1'-[m-phenylenebis(iminomethanylylidene)]dinaphthalen-2(1H)-one (0.58/0.42). *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Reports Online* **67**, o2908–o2909 (2011).
112. Kamounah, F. S., Shawkat, S. H. & Salman, S. R. Tautomerism in Salicylidene Benzylamine. *Spectrosc. Lett.* **25**, 513–519 (1992).
113. Filarowski, A., Głowiaka, T. & Koll, A. Strengthening of the intramolecular O...H...N hydrogen bonds in Schiff bases as a result of steric repulsion. *J. Mol. Struct.* **484**, 75–89 (1999).
114. Hansen, P., Rozwadowski, Z. & Dziembowska, T. NMR Studies of Hydroxy Schiff Bases. *Curr. Org. Chem.* **13**, 194–215 (2009).
115. Burdett, J. L. & Rogers, M. T. Keto-Enol Tautomerism in  $\beta$ -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).
116. 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).
117. Martínez, R. F. *et al.* 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).
118. 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-( $\alpha$ -Aminoalkyl)tetrazoles. *J. Org. Chem.* **75**, 6468–6476 (2010).
119. Jarrett, H. S., Sadler, M. S. & Shoolery, J. N. Nuclear Magnetic Resonance Signals from a Tautomeric Mixture. *J. Chem. Phys.* **21**, 2092 (1953).
120. 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).
121. Rozwadowski, Z. & Dziembowska, T. Proton transfer equilibrium in Schiff bases derived from 5-nitrosalicylaldehyde. a study of deuterium isotope effects on  $^{13}\text{C}$  NMR chemical shifts. *Magn. Reson. Chem.* **37**, 274–278 (1999).
122. Filarowski, A., Koll, A., Glowiak, T., Majewski, E. & Dziembowska, T. Proton transfer reaction in N-methyl-2-hydroxy-Schiff bases. *Berichte der Bunsengesellschaft für*

- Phys. Chemie* **102**, 393–402 (1998).
123. Rozwadowski, Z., Majewski, E., Dziembowska, T. & Erik Hansen, P. Deuterium isotope effects on <sup>13</sup>C chemical shifts of intramolecularly hydrogen-bonded Schiff bases. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 2809–2817 (1999). doi:10.1039/a903200b
  124. Schilf, W. *et al.* NMR and X-ray studies of 2,6-bis(alkylimino)phenol Schiff bases. *J. Mol. Struct.* **844–845**, 94–101 (2007).
  125. P. V. R. Schleyer, N. L. Allinger, T. Clark, J. Gasteiger, P. A. Kollman, H. F. Schaefer, P. R. S. *Encyclopedia of Computational Chemistry*. (1998).
  126. Burkert, U. & Allinger, N. L. *Molecular Mechanics*. ACS Monogr. Washington, D.C. (1982).
  127. Jensen, F. *Introduction to Computational Chemistry*. (1999).
  128. Szabo, Y. A. & Ostlund, N. S. *Modern Quantum Chemistry*. (1989).
  129. Kohn, W. & Sham, L. J. Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects. *Phys. Rev.* **140**, A1133–A1138 (1965).
  130. R. G. Parr, W. Y. *Density-functional theory of atoms and molecules*. (1989).
  131. Becke, A. D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *J. Chem. Phys.* **98**, 5648 (1993).
  132. Lee, C., Yang, W. & Parr, R. G. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Phys. Rev. B* **37**, 785–789 (1988).
  133. Zhao, Y. & Truhlar, D. G. The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: Two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other function. *Theor. Chem. Acc.* **120**, 215–241 (2008).
  134. Zhao, Y. & Truhlar, D. G. Density Functionals with Broad Applicability in Chemistry. *Acc. Chem. Res.* **41**, 157–167 (2008).
  135. McLean, a. D. & Chandler, G. S. Contracted Gaussian basis sets for molecular calculations. I. Second row atoms, Z=11–18. *J. Chem. Phys.* **72**, 5639 (1980).
  136. Krishnan, R., Binkley, J. S., Seeger, R. & Pople, J. A. Self-consistent molecular orbital methods. XX. A basis set for correlated wave functions. *J. Chem. Phys.* **72**, 650 (1980).
  137. Marenich, A. V., Cramer, C. J. & Truhlar, D. G. Universal Solvation Model Based on Solute Electron Density and on a Continuum Model of the Solvent Defined by the Bulk Dielectric Constant and Atomic Surface Tensions. *J. Phys. Chem. B* **113**, 6378–6396 (2009).
  138. Filarowski, A. & Majerz, I. AIM Analysis of Intramolecular Hydrogen Bonding in O - Hydroxy Aryl Schiff Bases. *J. Phys. Chem. A* **112**, 3119–3126 (2008).
  139. 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).
140. Kluba, M., Lipkowski, P. & Filarowski, A. Theoretical investigation of tautomeric equilibrium in ortho-hydroxy phenyl Schiff bases. *Chem. Phys. Lett.* **463**, 426–430 (2008).
  141. 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).
  142. Krasowska, M., Kochel, A. & Filarowski, A. The conformational analysis of 2-hydroxyaryl Schiff thiosemicarbazones. *CrystEngComm* **12**, 1955 (2010).
  143. Martínez, R. F. *et al.* Schiff Bases from TRIS and ortho-Hydroxyarene-carbaldehydes: Structures and Tautomeric Equilibria in the Solid State and in Solution. *European J. Org. Chem.* **2011**, 3137–3145 (2011).
  144. Kwocz, A., Kochel, A., Chudoba, D. & Filarowski, A. Tautomeric design of ortho-hydroxyheterocyclic Schiff bases. *J. Mol. Struct.* **1080**, 52–56 (2015).



## *2. Parte Experimental.*



## 2.1. Reactivos y solventes comerciales.

Para la realización del trabajo de tesis se utilizaron los siguientes reactivos orgánicos:

- ✓ 1,3,5-trihidroxibenceno (Aldrich®).
- ✓ 2,3-dimetilanilina (Aldrich®).
- ✓ 2-amino-5-clorobenzaldehído (Alfa Aesar®).
- ✓ 2-amino-5-iodopiridin-3-carboxaldehído (Alfa Aesar®).
- ✓ 2-aminobenzofenona (Fluka®).
- ✓ 2-aminopiridin-3-carboxaldehído (Aldrich®).
- ✓ 2-hidroxi-1-naftaldehído (Aldrich®).
- ✓ 2-hidroxibenzaldehído (Aldrich®).
- ✓ 2-metilanilina.
- ✓ 2-metoxianilina (Carlo Erba®).
- ✓ 3,5-dicloro-2,6-dihidroxibenzaldehído (Frontier Scientific®).
- ✓ 3-aminofenol (Fluka®).
- ✓ 3-aminopiridin-4-carboxaldehído (Alfa Aesar®).
- ✓ 3-hidroxipiridin-2-carboxaldehído (Fluorochem®).
- ✓ 3-nitroanilina (Fluka®).
- ✓ 4-aminofenol (Fluka®).
- ✓ 4-bromoanilina.
- ✓ 4-cloroanilina.
- ✓ 4-metilanilina.
- ✓ 4-metoxianilina (Fluka®).
- ✓ 4-nitroanilina (Fluka®).
- ✓ Ácido 2-aminobenzoico.
- ✓ Ácido 4-aminobenzoico.
- ✓ Ácido clorhídrico 3 M.
- ✓ Ácido trifluoroacético (Aldrich®).
- ✓ Anilina.
- ✓ Hexametilentetramina (Carlo Erba®).
- ✓ *N*-(3-formilpiridin-2-il)-2,2-dimetilpropanamida (Aldrich®).
- ✓ *N*-(3-formilpiridin-4-il)-2,2-dimetilpropanamida (Maybridge®).
- ✓ 1-naftilamina.
- ✓ 2-naftilamina.
- ✓ 3-aminopiridina (Merck®).
- ✓ *N*-(3-formilpiridin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (Frontier Scientific®).
- ✓ *N*-(4-formilpiridin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (Frontier Scientific®).
- ✓ 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol (Aldrich®), de aquí en adelante denominado TRIS por ser conocido como tris(hidroximetil)aminometano.

Además, se utilizaron los siguientes solventes orgánicos:

- ✓ Acetato de etilo.

- ✓ Diclorometano.
- ✓ Etanol absoluto.
- ✓ Etanol 96 % v/v.
- ✓ Metanol.
- ✓ Tolueno.
- ✓ Hexano.

## 2.2. Purificación de reactivos y solventes comerciales.

Los siguientes reactivos fueron purificados siguiendo los procedimientos indicados en bibliografía.<sup>1</sup>

- ✓ *2,3-dimetilanilina*: Se secó con KOH, se filtró el desecante y se purificó mediante una destilación fraccionada a presión reducida. (P. e.: 80.0 – 81.0 °C a 5.0 mm de Hg).
- ✓ *2-aminobenzofenona*: Se recristalizó desde etanol. (P. f.: 103.5 – 106.5 °C).
- ✓ *2-metilanilina*: Se secó con KOH, se filtró el desecante. Luego se agregó polvo de Zn y se purificó mediante una destilación fraccionada a presión reducida. (P. e.: 75.0 – 76.0 °C a 10.0 mm de Hg).
- ✓ *2-metoxianilina*: Se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró el desecante y se purificó mediante una destilación fraccionada a presión reducida. (P. e.: 59.0 °C a 1.1 mm de Hg).
- ✓ *3-aminofenol*: Se recristalizó desde agua con filtración en caliente con carbón activado. (P. f.: 120.5 – 123.5 °C).
- ✓ *3-nitroanilina*: Se recristalizó desde agua. (P. f.: 113.0 – 114.0 °C).
- ✓ *4-aminofenol*: Se recristalizó desde etanol con filtración en caliente con carbón activado. Luego se sublimó a presión reducida, a 2.0 mm de Hg. (P. f.: 188.0 – 189.0 °C).
- ✓ *4-bromoanilina*: Se sublimó a presión reducida, a 5.0 mm de Hg. (P. f.: 62.5 – 64.5 °C).
- ✓ *4-cloroanilina*: Se sublimó a presión reducida, a 5.0 mm de Hg. (P. f.: 70.5 – 71.5 °C).
- ✓ *4-metilanilina*: Se sublimó a presión reducida. (P. f.: 42.0 – 43.0 °C).
- ✓ *4-metoxianilina*: Se recristalizó desde etanol con filtración en caliente con carbón activado. (P. f.: 57.5 – 59.0 °C).
- ✓ *4-nitroanilina*: Se recristalizó desde agua. (P. f.: 147.5 – 148.5 °C).
- ✓ *Ácido 2-aminobenzoico*: Se recristalizó desde agua con filtración en caliente con carbón activado. (P. f.: 144.0 – 145 °C).
- ✓ *Ácido 4-aminobenzoico*: Se recristalizó desde agua con filtración en caliente con carbón activado. (P. f.: 184.5 – 185.0 °C).
- ✓ *Anilina*: Se secó con KOH, se filtró el desecante. Luego se agregó polvo de Zn y se purificó mediante una destilación fraccionada a presión reducida. (P. e.: 36.0 °C a 1.5 mm de Hg).

- ✓ *1-Naftilamina*: Se sublimó a presión reducida, a 2.0 mm de Hg. (P. f.: 48.5 – 49.5 °C).
- ✓ *2-Naftilamina*: Se sublimó a presión reducida. (P. f.: 111.5 – 113.0 °C).

### 2.3. Espectrometría de absorción en el infrarrojo (IR).

Los espectros IR se llevaron a cabo en un espectrofotómetro IR300 de Thermo Electron Corporation en el rango de 4000-500  $\text{cm}^{-1}$ . Los espectros de productos sólidos se registraron en pastillas de bromuro potásico seco Merck® para espectroscopia. (Universidad de Extremadura, Departamento de Química Orgánica e Inorgánica, QUOREX, Badajoz, España).

### 2.4. Espectrometría de masas (CG-EM).

Los espectros de masas se llevaron a cabo en un cromatógrafo de gases HP 5890 Serie II Plus con hidrógeno como gas portador (flujo constante de 1.0  $\text{mL min}^{-1}$ ). El modo de inyección empleado fue con división de la muestra (Split) y la temperatura del inyector se programó en 240 °C. Los compuestos se solubilizaron en acetona y se inyectó 1  $\mu\text{L}$  de dicha disolución. La separación cromatográfica se llevó a cabo utilizando una columna capilar HP5-MS (15 m x 0.25 mm, 5  $\mu\text{m}$  de espesor de fase estacionaria) y un gradiente de temperatura del horno de 60 °C a 220 °C con una velocidad de calentamiento de 20 °C  $\text{min}^{-1}$ . El detector empleado fue un espectrómetro de masas HP 5972A equipado con un cuadrupolo. Los análisis realizados fueron con una energía de ionización (EI) de 70 eV, la temperatura de la fuente de ionización fue 200 °C y de la interface 300 °C. La presión en el espectrómetro de masas fue  $10^{-5}$  –  $10^{-6}$  torr. (Universidad Nacional de La Plata, Facultad de Ciencias Exactas, LADECOR, La Plata, Argentina).

### 2.5. Espectrometría de resonancia magnética nuclear (RMN).

Los espectros de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  RMN se registraron en los siguientes espectrómetros:

- ✓ Bruker Advance 300 (300 MHz para  $^1\text{H}$  y 75 MHz para  $^{13}\text{C}$ ). (IQUIR, UNR-CONICET, Rosario, Argentina).
- ✓ Bruker Advance 400 (400 MHz para  $^1\text{H}$  y 100 MHz para  $^{13}\text{C}$ ). (Servicios de Apoyo a la Investigación de la Universidad de Extremadura, Badajoz, España).
- ✓ Bruker Advance III 500 (500 MHz para  $^1\text{H}$  y 125 MHz para  $^{13}\text{C}$ ). (Servicios de Apoyo a la Investigación de la Universidad de Extremadura, Badajoz, España).
- ✓ Bruker Biospin AVIII600 (600 MHz para  $^1\text{H}$  y 151 MHz para  $^{13}\text{C}$ ). (IQUIMEFA, UBA-CONICET, Buenos Aires, Argentina).

Los valores de desplazamiento químico ( $\delta$ , ppm) en los espectros de  $^1\text{H}$  RMN están dados utilizando dimetilsulfóxido deuterado ( $\text{DMSO-d}_6$ ) como referencia interna ( $\delta = 2.50$  ppm) o cloroformo deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta = 7.26$  ppm) o bien acetona deuterada ( $\text{Acetona-d}_6$ ,  $2.05$  ppm). 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. El aspecto y la multiplicidad de las señales observadas en  $^1\text{H}$  RMN se indican mediante los siguientes símbolos: s, singlete; sa, singlete ancho; d, doblete; dd, dobledoblete; ddd, dobledobledoblete; t, triplete, dt, dobletriplete; m, multiplete. En los espectros de  $^{13}\text{C}$  RMN los valores de desplazamiento químico ( $\delta$ , ppm) en están dados utilizando  $\text{DMSO-d}_6$  como referencia ( $\delta = 39.52$  ppm) o  $\text{CDCl}_3$  ( $\delta = 77.16$  ppm) o bien acetona- $\text{d}_6$  ( $206.26$  ppm). La interpretación de los espectros se facilitó empleando los siguientes experimentos:

- ✓ DEPT (Distortionless Enhancement by Polarization Transfer).
- ✓ HSQC (Heteronuclear Single Quantum Coherence) editado en DEPT.
- ✓ COSY (Correlations Spectroscopy).
- ✓ HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Correlation).

## 2.6. Cálculos teóricos.

Para llevar a cabo el estudio teórico de todos los compuestos sintetizados, se utilizaron los siguientes clústeres de computadoras:

- ✓ Clúster de PCs, compuesto por 39 equipos dotados de un procesador Intel P4 3 GHz y sistema operativo LINUX. (Universidad de Extremadura, Departamento de Química Orgánica e Inorgánica, QUOREX, Badajoz, España).
- ✓ Supercomputador Lusitania, el cual dispone de 128 procesadores Itanium2 Dual Core. Estos 256 núcleos de 64 bits trabajan con una frecuencia de 1.6 GHz cada uno y su memoria total es de 2 Terabytes. Lusitania se encuentra implantado en el Centro Extremeño de Investigación, Innovación Tecnológica y Supercomputación (CénitS), con sede en Trujillo (Cáceres), que gestiona la Fundación Computación y Tecnologías Avanzadas de Extremadura (COMPUTAEX) dependiente de la Consejería de Economía, Comercio e Innovación de la Junta de Extremadura.

Se realizó un estudio teórico de las estabilidades relativas de las posibles especies implicadas. Para determinar dichas estabilidades se realizaron cálculos DFT usando el programa Gaussian09 con el conjunto de bases 6-31G(d,p) y 6-311G(d,p), y se optimizaron las geometrías en el vacío con los métodos B3LYP y M06-2X respectivamente, sin restricción geométrica alguna.<sup>2</sup> Además, se determinó el papel del solvente simulando su efecto mediante el método SMD.

## 2.7. Difracción de rayos X.

Las difracciones de rayos X de monocristal se registraron en los siguientes difractómetros:

- ✓ Difractómetro Rigaku FR-E+ Single Crystal X-Ray. (Departamento de Química, Universidad de Southampton, Southampton, Reino Unido).
- ✓ Difractómetro de 4 círculos geometría Kappa, Gemini Oxford Diffraction con CCD EOS y dispositivos para temperaturas bajas (hasta -183 °C), medias (hasta 400 °C) y altas (hasta 900 °C), con radiación  $k_{\alpha}$  de Cu o Mo. (IFLP, UNLP-CONICET, La Plata, Argentina).
- ✓ Difractómetro Bruker Kappa APEX-II. (Servicios de Apoyo a la Investigación de la Universidad de Extremadura, Badajoz, España).

## 2.8. Cromatografía en capa fina.

Esta técnica se utilizó con carácter analítico cualitativo, se emplearon cromatoplasmas (7 x 3 cm) Polygram Sil G/UV254 (Aldrich®). Los eluyentes empleados fueron acetato de etilo, metanol o mezcla de los mismos. Como revelador se utilizó luz ultravioleta de longitudes de onda 254 y 360 nm.

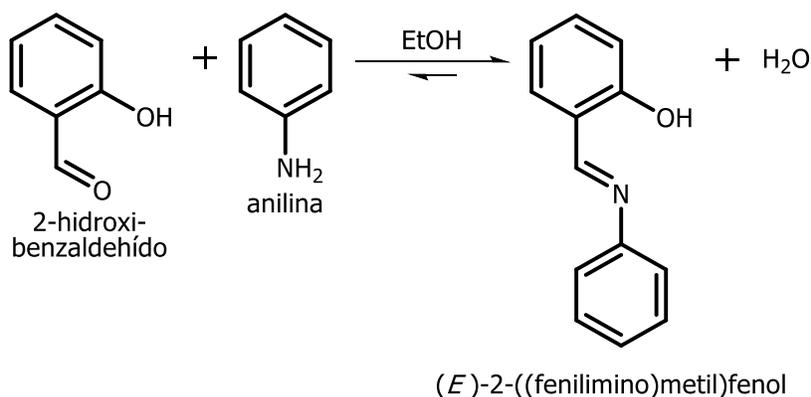
## 2.9. Síntesis de bases de Schiff derivadas de 2-hidroxibenzaldehído (salicialdehído) – Familia X.

### Procedimiento general.

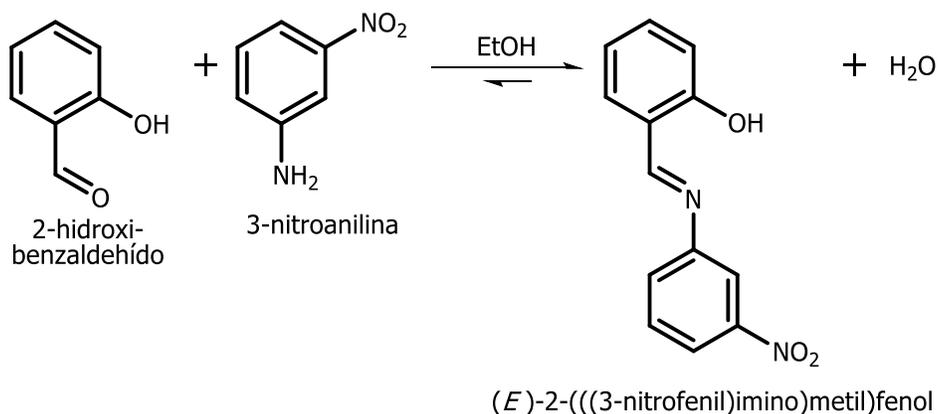
Se siguió el procedimiento tradicional de condensación de un aldehído y una amina ya publicado por otros autores.<sup>3-5</sup>

En un balón de 100 mL, provisto de un refrigerante, se colocó 2-hidroxibenzaldehído y se agregó una disolución de la amina correspondiente en etanol. Se calentó a reflujo y se mantuvo con agitación magnética hasta dar por finalizada la reacción, lo que se determinó mediante CG-EM. Se enfrió la mezcla de reacción en freezer y luego se filtró en embudo Büchner, lavando los cristales sucesivas veces con etanol frío. Finalmente se secó el producto crudo hasta peso constante y se purificó mediante recristalización desde etanol, tolueno, hexano o metanol dependiendo del caso.

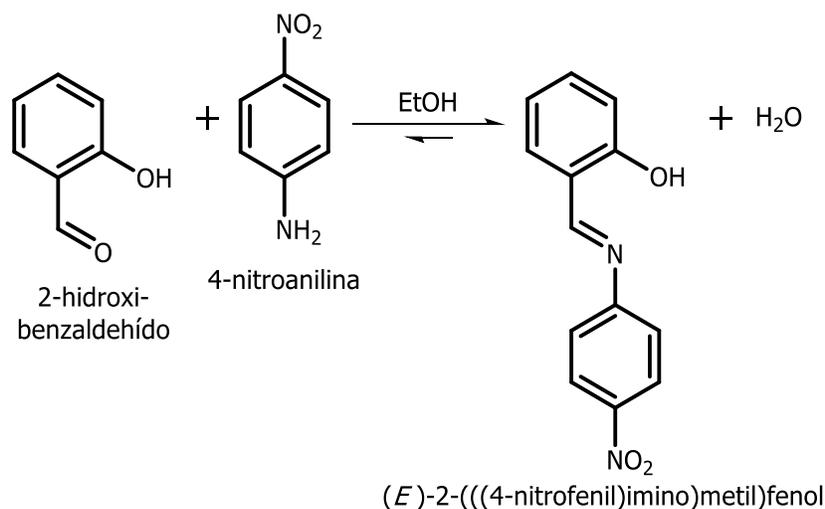
Las síntesis no fueron optimizadas y se obtuvieron rendimientos variables. Por otro lado, en todos los esquemas se dibujó el tautómero enol-imina y se asignó el nombre IUPAC correspondiente. Naturalmente, el nombre IUPAC del tautómero ceto-enamina es diferente.

**2.9.1. Síntesis de (*E*)-2-((fenilimino)metil)fenol (X-I):**

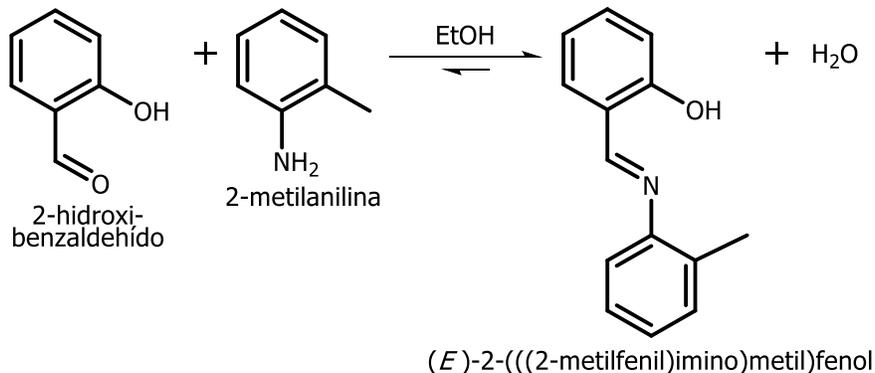
Se siguió el procedimiento general utilizando 2-hidroxibenzaldehído (15.0 mmol) y una disolución de anilina (15.0 mmol) en etanol (1.0 mL). El tiempo de reacción fue de 1 h. Se obtuvieron 13.8 mmol (92.0 %) de producto crudo. Se recristalizó desde etanol (19.0 mL) y se obtuvieron 9.7 mmol (64.4 %) de producto (amarillo). P.f.: 50.5 – 51.0 °C.

**2.9.2. Síntesis de (*E*)-2-(((3-nitrofenil)imino)metil)fenol (X-II):**

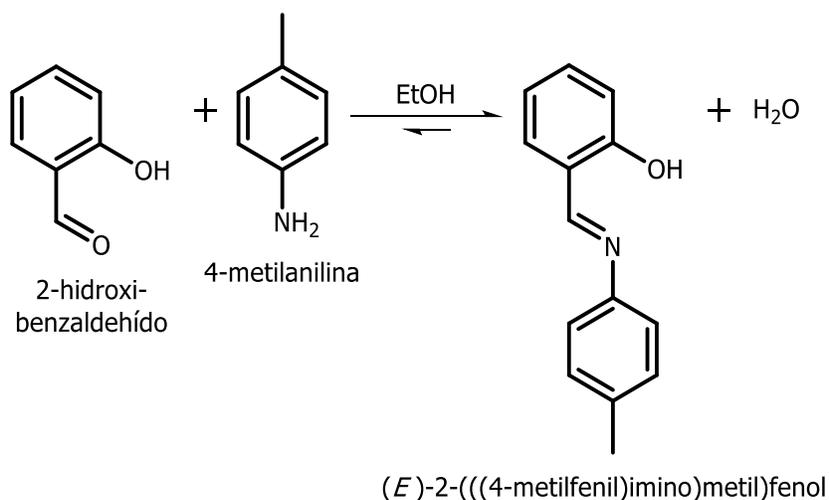
Se siguió el procedimiento general utilizando 2-hidroxibenzaldehído (7.5 mmol) y una disolución de 3-nitroanilina (7.5 mmol) en etanol (18.0 mL). El tiempo de reacción fue de 72 h. Se obtuvieron 6.8 mmol (90.0 %) de producto crudo. Se recristalizó desde etanol (36.5 mL) y se obtuvieron 4.9 mmol (65.1 %) de producto (rojo). P.f.: 126.5 – 127.0 °C.

**2.9.3. Síntesis de (*E*)-2-(((4-nitrofenil)imino)metil)fenol (X-III):**

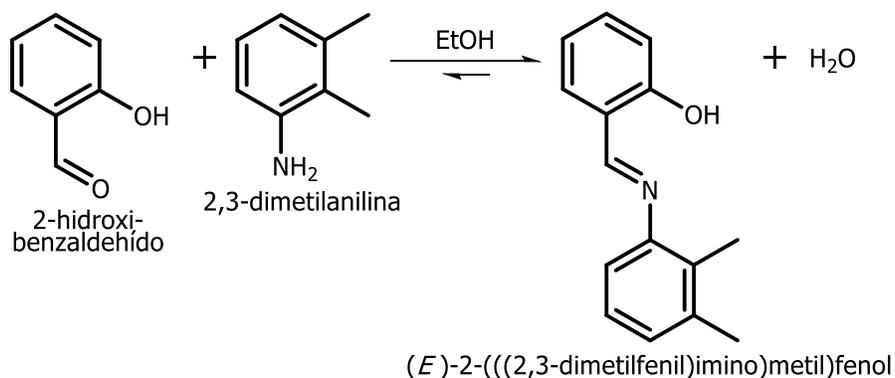
Se siguió el procedimiento general utilizando 2-hidroxibenzaldehído (7.5 mmol) y una disolución de 4-nitroanilina (7.5 mmol) en etanol (24.0 mL). El tiempo de reacción fue de 72 h. Se obtuvieron 5.1 mmol (67.9 %) de producto crudo. Se recristalizó desde tolueno (8.0 mL) y se obtuvieron 4.1 mmol (54.9 %) de producto (rojo). P.f.: 158.5 – 159.5 °C.

**2.9.4. Síntesis de (*E*)-2-(((2-metilfenil)imino)metil)fenol (X-IV):**

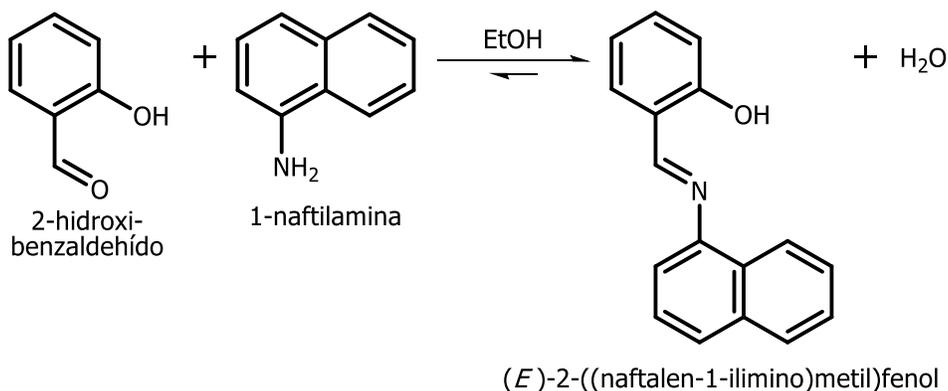
Se siguió el procedimiento general utilizando 2-hidroxibenzaldehído (10.0 mmol) y una disolución de 2-metil-anilina (10.0 mmol) en etanol (3.0 mL). El tiempo de reacción fue de 24 h. Se obtuvo 9.1 mmol (91.1 %) de producto crudo. Se recristalizó desde etanol (5.0 mL) y se obtuvo 6.6 mmol (65.6 %) de producto (amarillo). P. f.: 53.5 – 54.5 °C.

**2.9.5. Síntesis de (*E*)-2-(((4-metilfenil)imino)metil)fenol (X-V):**

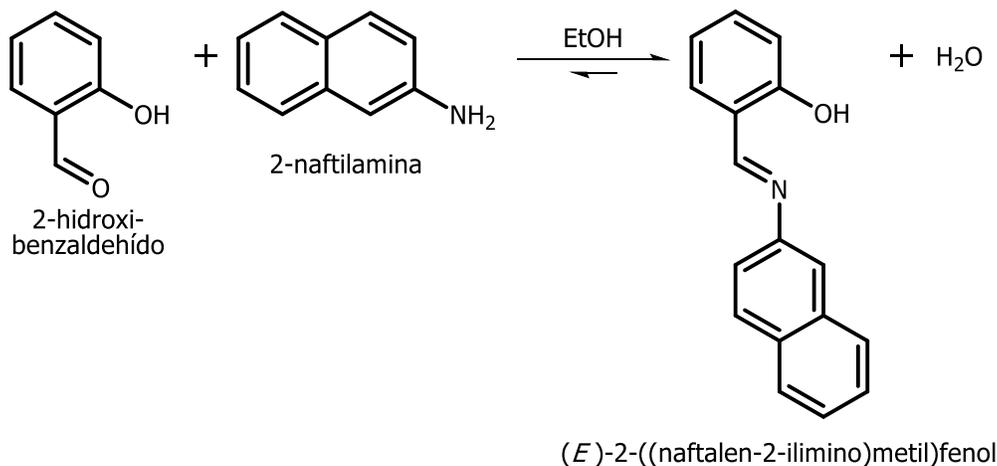
Se siguió el procedimiento general utilizando 2-hidroxibenzaldehído (10.0 mmol) y una disolución de 4-metilnilina (10.0 mmol) en etanol (3.0 mL). El tiempo de reacción fue de 3 h. Se obtuvieron 9.4 mmol (93.9 %) de producto crudo. Se recristalizó desde etanol (6.0 mL) y se obtuvieron 8.9 mmol (88.6 %) de producto (amarillo). P.f.: 92.5 – 93.5 °C.

**2.9.6. Síntesis de (*E*)-2-(((2,3-dimetilfenil)imino)metil)fenol (X-VI):**

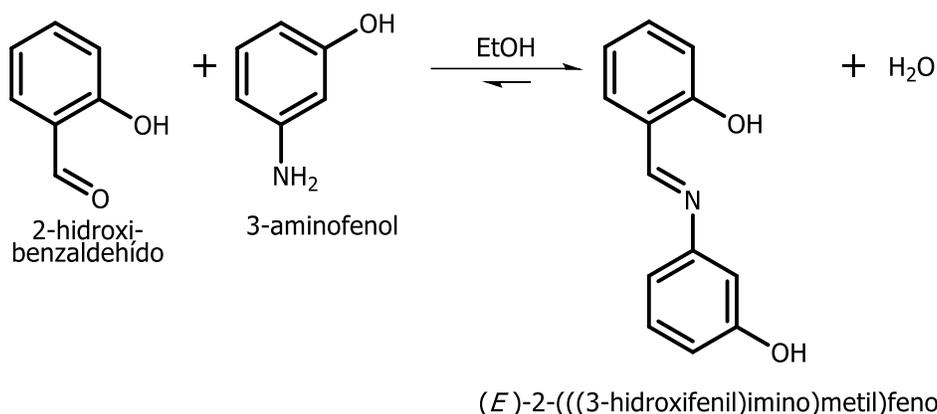
Se siguió el procedimiento general utilizando 2-hidroxibenzaldehído (15.0 mmol) y una disolución de 2,3-dimetilnilina (15.0 mmol) en etanol (2.0 mL). El tiempo de reacción fue de 3 h. Se obtuvieron 14.3 mmol (95.4 %) de producto crudo. Se recristalizó desde etanol (36.0 mL) y se obtuvieron 12.3 mmol (82.0 %) de producto (amarillo). P.f.: 97.0 – 98.0 °C.

**2.9.7. Síntesis de (*E*)-2-((naftalen-1-ilimino)metil)fenol (X-VII):**

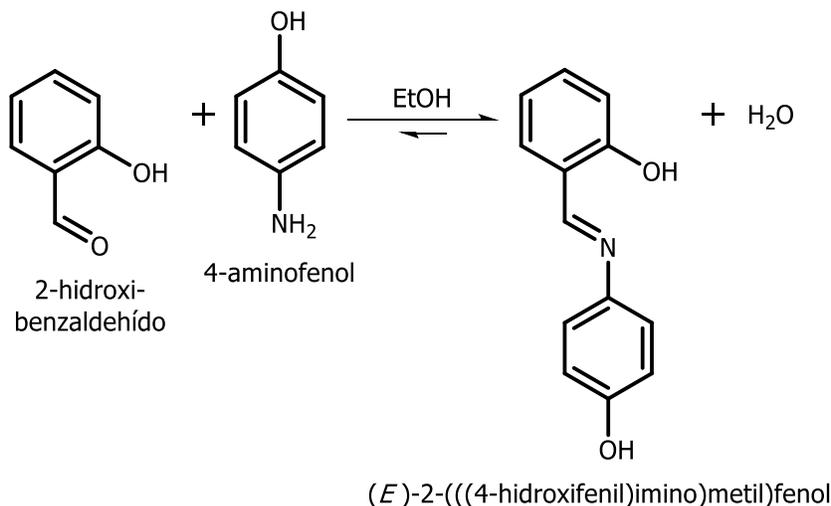
Se siguió el procedimiento general utilizando 2-hidroxibenzaldehído (15.0 mmol) y una disolución de 1-naftilamina (15.0 mmol) en etanol (4.0 mL). El tiempo de reacción fue de 2 h. Se obtuvieron 12.8 mmol (85.1 %) de producto crudo. Se recrystalizó desde metanol (80.0 mL) con filtración en caliente debido a la presencia de un fundido y se obtuvieron 6.4 mmol (42.3 %) de producto (amarillo). P.f.: 43.5 – 44.0 °C.

**2.9.8. Síntesis de (*E*)-2-((naftalen-2-ilimino)metil)fenol (X-VIII):**

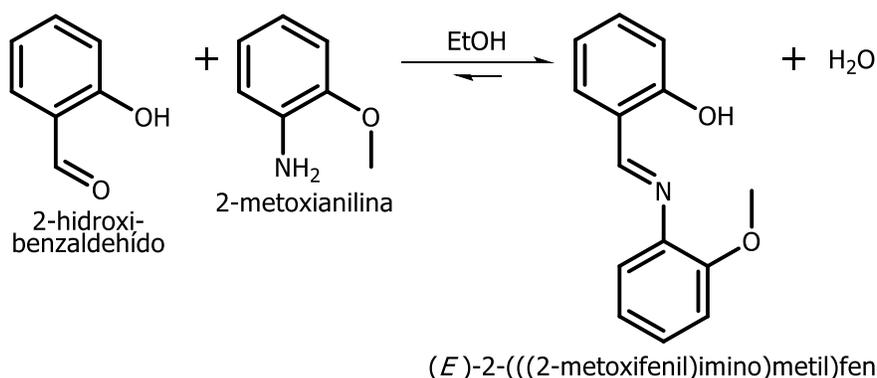
Se siguió el procedimiento general utilizando 2-hidroxibenzaldehído (10.0 mmol) y una disolución de 2-naftilamina (10.0 mmol) en etanol (10.0 mL). El tiempo de reacción fue de 2 h. Se obtuvieron 9.5 mmol (94.7 %) de producto crudo. Se recrystalizó desde etanol (73.0 mL) y se obtuvieron 7.5 mmol (75.4 %) de producto (amarillo). P.f.: 133.0 – 134.0 °C.

**2.9.9. Síntesis de (*E*)-2-(((3-hidroxifenil)imino)metil)fenol (X-IX):**

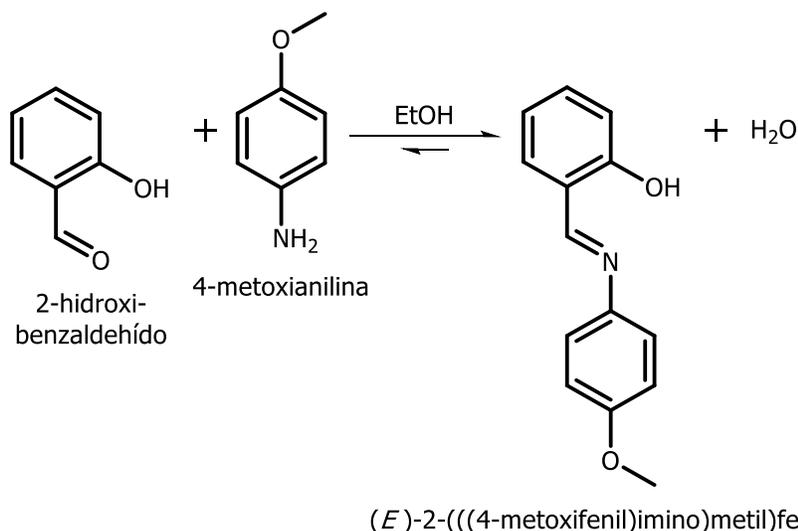
Se siguió el procedimiento general utilizando 2-hidroxibenzaldehído (15.0 mmol) y una disolución de 3-aminofenol (15.0 mmol) en etanol (6.0 mL). El tiempo de reacción fue de 14 h. Se obtuvieron 2.5 mmol (16.4 %) de producto crudo. Se recristalizó desde tolueno (15.0 mL) y se obtuvieron 2.0 mmol (13.6 %) de producto (amarillo). P.f.: 130.0 – 130.5 °C.

**2.9.10. Síntesis de (*E*)-2-(((4-hidroxifenil)imino)metil)fenol (X-X):**

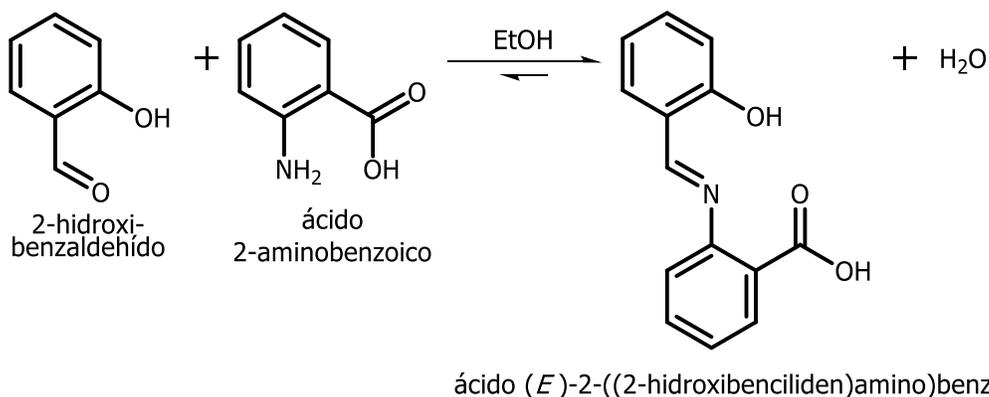
Se siguió el procedimiento general utilizando 2-hidroxibenzaldehído (10.0 mmol) y una disolución de 4-aminofenol (10.0 mmol) en 3.5 mL de etanol. El tiempo de reacción fue de 5 h. Se obtuvieron 6.3 mmol (63.3 %) de producto crudo. Se recristalizó desde etanol (5.0 mL) y se obtuvieron 3.0 mmol (29.8 %) de producto (amarillo). P.f.: 139.5 – 140.0 °C.

**2.9.11. Síntesis de (*E*)-2-(((2-metoxifenil)imino)metil)fenol (X-XI):**

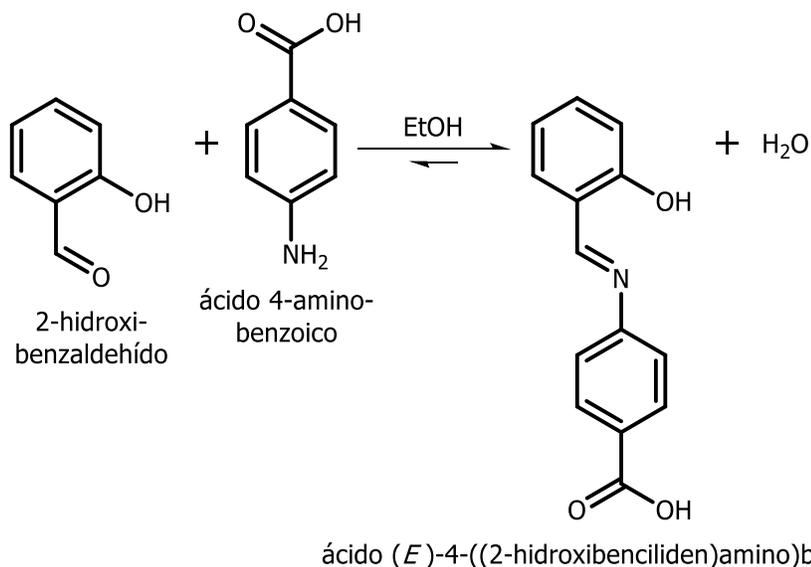
Se siguió el procedimiento general utilizando 2-hidroxibenzaldehído (15.0 mmol) y una disolución de 2-metoxianilina (15.0 mmol) en etanol (2.0 mL). El tiempo de reacción fue de 2 h. Se obtuvieron 14.1 mmol (94.2 %) de producto crudo. Se recristalizó desde hexano (110.0 mL) y se obtuvieron 11.3 mmol (75.4 %) de producto (naranja). P. f.: 57.0 – 58.0 °C.

**2.9.12. Síntesis de (*E*)-2-(((4-metoxifenil)imino)metil)fenol (X-XII):**

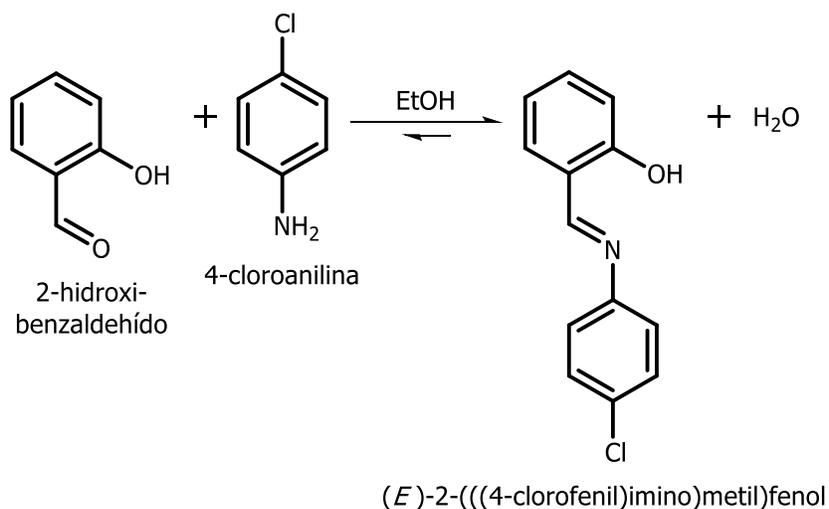
Se siguió el procedimiento general utilizando 2-hidroxibenzaldehído (10.0 mmol) y una disolución de 4-metoxianilina (10.0 mmol) en etanol (5.0 mL). El tiempo de reacción fue de 2 h. Se obtuvieron 9.1 mmol (90.6 %) de producto crudo. Se recristalizó desde etanol (55.0 mL) y se obtuvieron 6.4 mmol (64.3 %) de producto (amarillo). P.f.: 85.0 – 86.0 °C.

**2.9.13. Síntesis de ácido (*E*)-2-((2-hidroxibenciliden)amino)benzoico (X-XIII):**

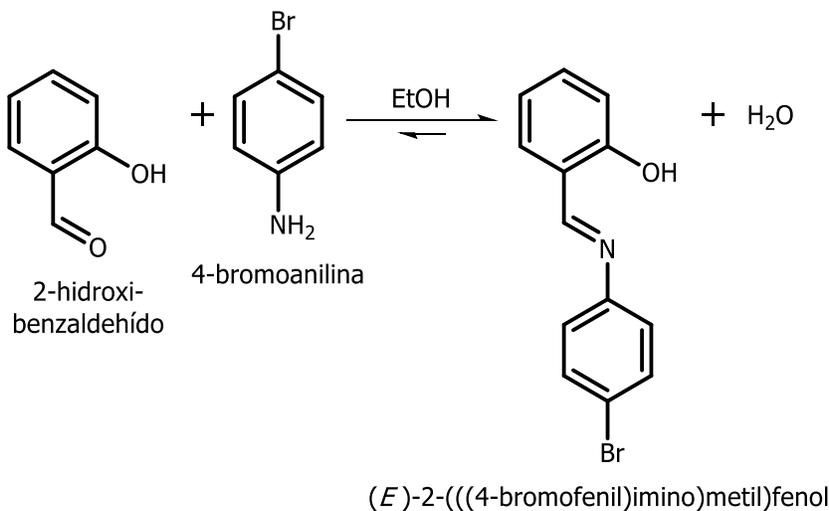
Se siguió el procedimiento general utilizando 2-hidroxibenzaldehído (10.0 mmol) y una disolución de 10.0 mmol de ácido 2-aminobenzoico en 2.0 mL de etanol. El tiempo de reacción fue de 24 h. Se obtuvieron 9.0 mmol (90.3 %) de producto crudo. Se recristalizó desde etanol (22.0 mL) con filtración en caliente debido a la presencia de impurezas insolubles y se obtuvieron 5.8 mmol (57.8 %) de producto (rojizo). P.f.: 188.5 – 189.5 °C.

**2.9.14. Síntesis de ácido (*E*)-4-((2-hidroxibenciliden)amino)benzoico (X-XIV):**

Se siguió el procedimiento general utilizando 2-hidroxibenzaldehído (18.8 mmol) y una disolución de ácido 4-aminobenzoico (18.8 mmol) en etanol (25.6 mL). El tiempo de reacción fue de 2 h. Se obtuvieron 16.8 mmol (89.6 %) de producto crudo. Se recristalizó desde etanol (210.0 mL) y se obtuvieron 12.6 mmol (67.0 %) de producto (amarillo-naranja). P.f.: 284.0 – 285.0 °C.

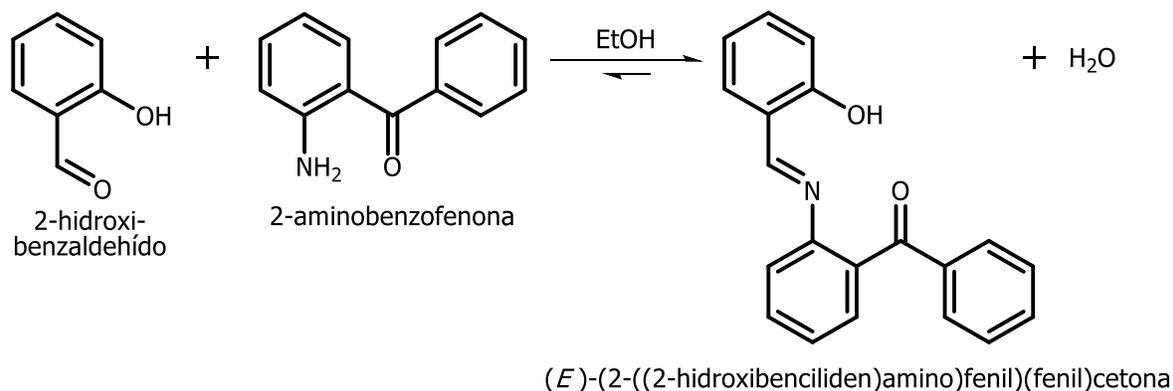
**2.9.15. Síntesis de (*E*)-2-(((4-clorofenil)imino)metil)fenol (X-XV):**

Se siguió el procedimiento general utilizando 2-hidroxibenzaldehído (10.0 mmol) y una disolución de 4-cloroanilina (10.0 mmol) en etanol (4.0 mL). El tiempo de reacción fue de 3 h. Se obtuvieron 9.3 mmol (93.1 %) de producto crudo. Se recristalizó desde etanol (12.0 mL) y se obtuvieron 7.6 mmol (76.5 %) de producto (amarillo-naranja). P.f.: 101.5 – 102.0 °C.

**2.9.16. Síntesis de (*E*)-2-(((4-bromofenil)imino)metil)fenol (X-XVI):**

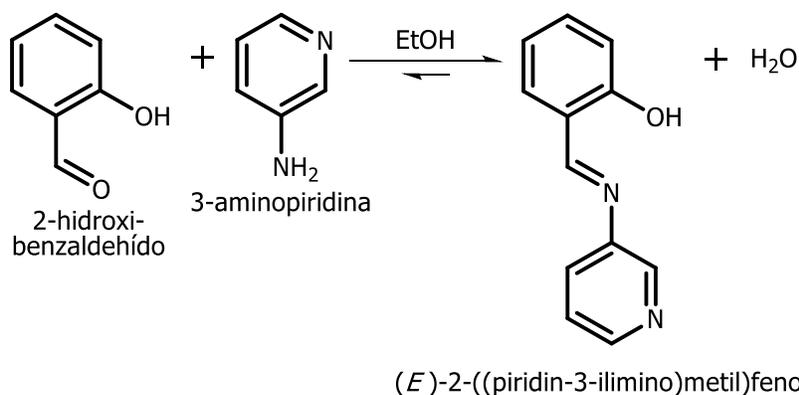
Se siguió el procedimiento general utilizando 2-hidroxibenzaldehído (10.0 mmol) y una disolución de 4-bromoanilina (10.0 mmol) en etanol (4.0 mL). El tiempo de reacción fue de 3 h. Se obtuvieron 9.2 mmol (92.3 %) de producto crudo. Se recristalizó desde etanol (36.0 mL) y se obtuvieron 6.9 mmol (68.9 %) de producto (amarillo). P.f.: 108.5 – 109.0 °C.

### 2.9.17. Síntesis de (*E*)-2-((2-hidroxibenciliden)amino)fenil(fenil)cetona (X-XVII):



Se siguió el procedimiento general utilizando 2-hidroxibenzaldehído (12.7 mmol) y una disolución de 2-aminobenzofenona (12.7 mmol) en etanol (10.0 mL). El tiempo de reacción fue de 24 h. Debido a la ausencia de cristales, se evaporó el solvente y se secó hasta peso constante obteniéndose un aceite que se cristalizó desde metanol (24.0 mL) y se obtuvieron 8.4 mmol (66.4 %) de producto crudo. Se recristalizó desde etanol (28.0 mL) y se obtuvieron 6.6 mmol (52.4 %) de producto (amarillo). P.f.: 107.0 – 108.0 °C.

### 2.9.18. Síntesis de (*E*)-2-((piridin-3-ilimino)metil)fenol (X-XVIII):



Se siguió el procedimiento general utilizando 2-hidroxibenzaldehído (15.0 mmol) y una disolución de 3-aminopiridina (15.0 mmol) en etanol (4.0 mL). El tiempo de reacción fue de 3 h. Se obtuvieron 10.8 mmol (71.8 %) de producto crudo. Se recristalizó desde hexano (120.0 mL) con filtración en caliente y se obtuvieron 7.2 mmol (48.1 %) de producto (amarillo). P.f.: 67.0 – 67.5 °C.

## 2.10. Síntesis de bases de Schiff derivadas de 2-hidroxi-1-naftaldehído – Familia Y.

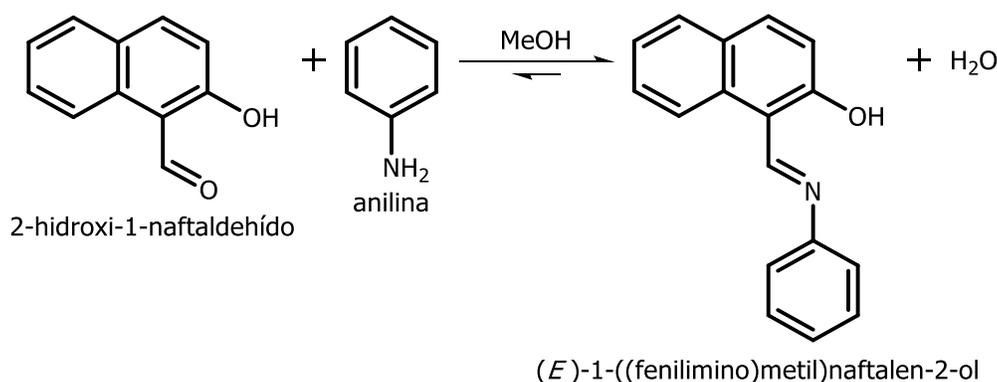
### Procedimiento general.

Se siguió el procedimiento tradicional de condensación de un aldehído y una amina ya publicado por otros autores.<sup>3-5</sup>

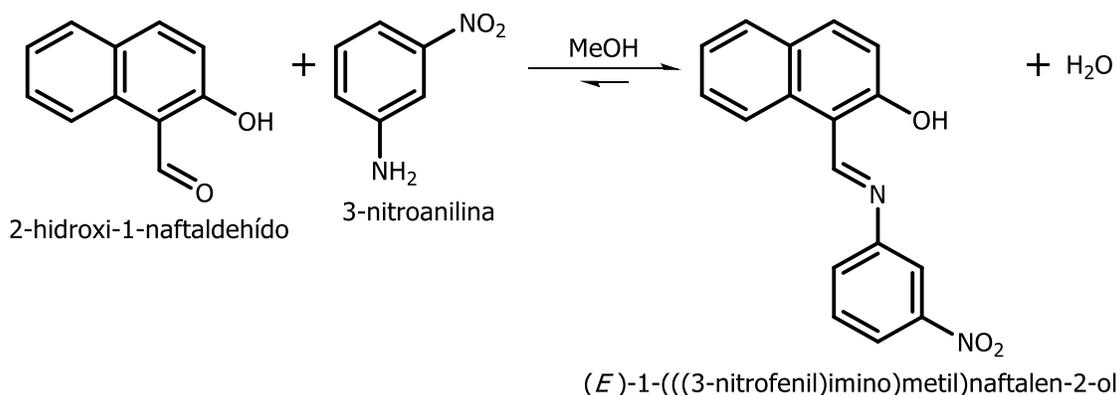
En un balón de 100 mL, provisto de un refrigerante, se colocó una disolución de 2-hidroxi-1-naftaldehído en metanol o etanol y se agregó una disolución de la amina correspondiente en metanol. Se calentó a reflujo y se mantuvo con agitación magnética hasta dar por finalizada la reacción, lo que se determinó mediante CG-EM. Se enfrió la mezcla de reacción en freezer y luego se filtró en embudo Büchner, lavando los cristales sucesivas veces con metanol frío. Finalmente se secó el producto crudo hasta peso constante y se purificó mediante recristalización desde etanol, tolueno, acetato de etilo o metanol dependiendo del caso.

Las síntesis no fueron optimizadas y se obtuvieron rendimientos variables. Nuevamente, en todos los esquemas se dibujó sólo el tautómero enol-imina y se asignó el nombre IUPAC correspondiente.

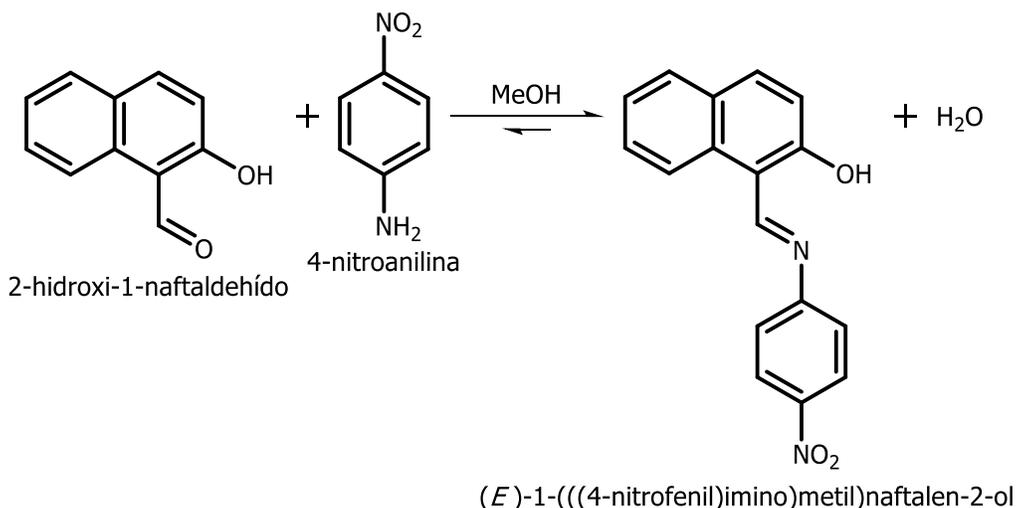
### 2.10.1. Síntesis de (*E*)-1-((fenilimino)metil)naftalen-2-ol (Y-I):



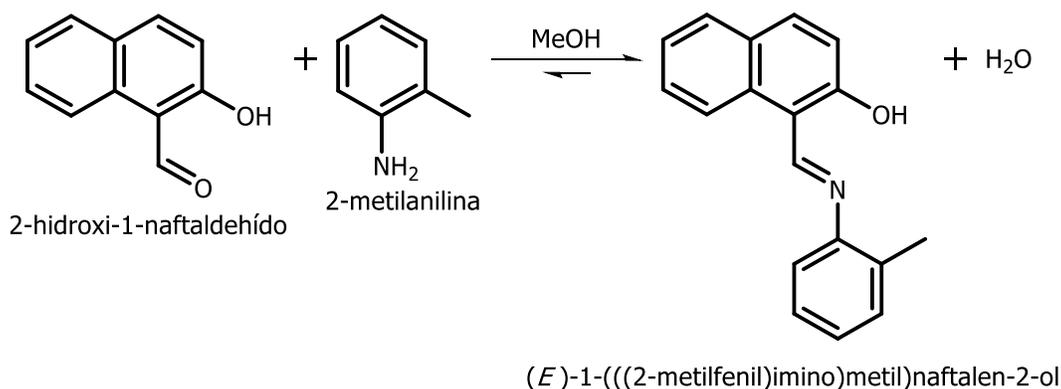
Siguiendo el procedimiento general se añadió, sobre la disolución de 2-hidroxi-1-naftaldehído (10.0 mmol) en metanol (10.0 mL), una disolución de anilina (10.0 mmol) en metanol (1.0 mL). El tiempo de reacción fue de 2 h. Se obtuvieron 8.8 mmol (87.7 %) de producto crudo. Se recristalizó desde etanol (20.0 mL) y se obtuvieron 6.9 mmol (69.3 %) de producto (amarillo). P.f.: 103.5 – 104.0 °C.

**2.10.2. Síntesis de (*E*)-1-(((3-nitrofenil)imino)metil)naftalen-2-ol (Y-II):**

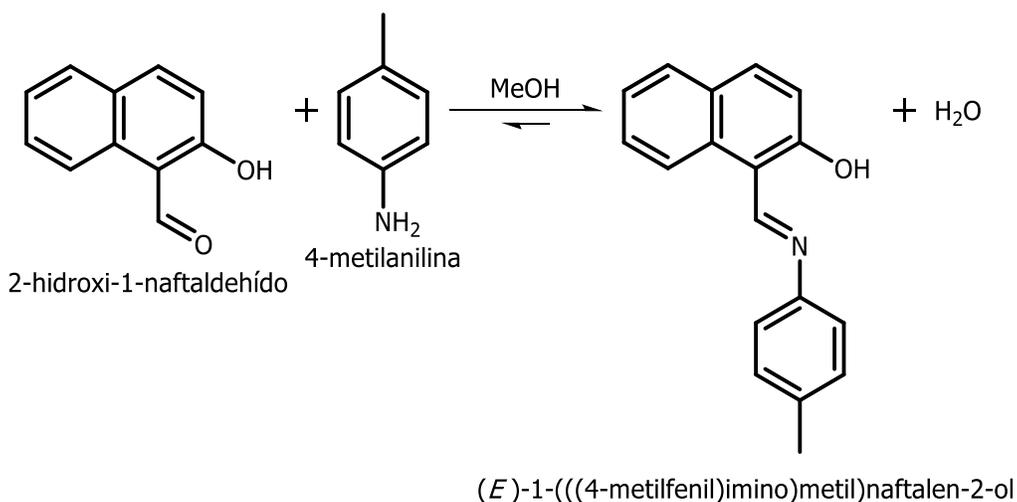
Siguiendo el procedimiento general se añadió, sobre la disolución de 2-hidroxi-1-naftaldehído (7.5 mmol) en metanol (8.0 mL), una disolución de 3-nitroanilina (7.5 mmol) en metanol (11.0 mL). El tiempo de reacción fue de 2 h. Se obtuvieron 6.5 mmol (87.3 %) de producto crudo. Se recristalizó desde tolueno (20.0 mL) y se obtuvieron 6.02 mmol (80.3 %) de producto (naranja). P.f.: 181.0 – 181.5 °C.

**2.10.3. Síntesis de (*E*)-1-(((4-nitrofenil)imino)metil)naftalen-2-ol (Y-III):**

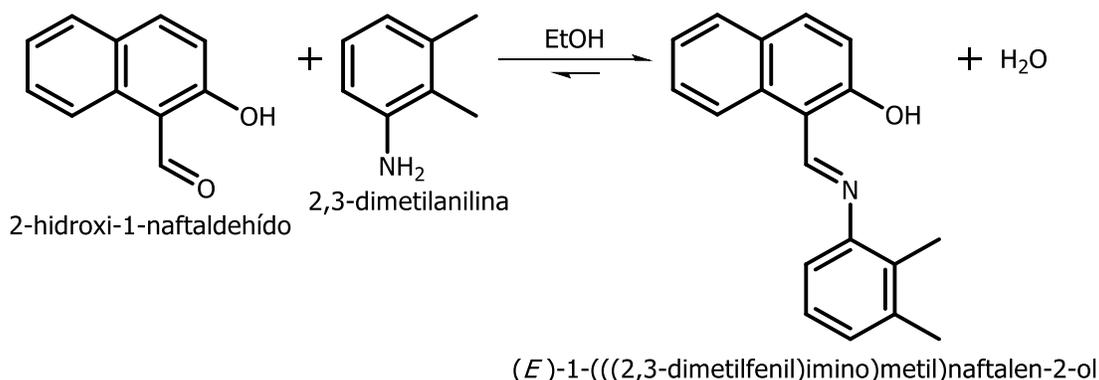
Siguiendo el procedimiento general se añadió, sobre la disolución de 2-hidroxi-1-naftaldehído (7.5 mmol) en metanol (8.0 mL), una disolución de 4-nitroanilina (7.5 mmol) en metanol (20.0 mL). El tiempo de reacción fue de 2 h. Se obtuvieron 4.1 mmol (54.1 %) de producto crudo. Se recristalizó desde tolueno (70.0 mL) y se obtuvieron 3.57 mmol (47.6 %) de producto (rojizo). P.f.: 226.0 – 227.0 °C.

**2.10.4. Síntesis de (*E*)-1-(((2-metilfenil)imino)metil)naftalen-2-ol (Y-IV):**

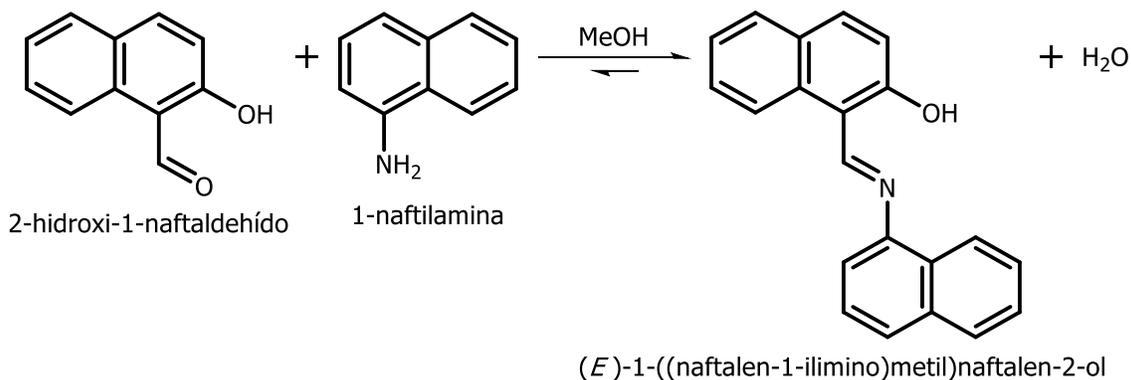
Siguiendo el procedimiento general se añadió, sobre la disolución de 2-hidroxi-1-naftaldehído (10.0 mmol) en metanol (10.0 mL), una disolución de 2-metilnilina (10.0 mmol) en metanol (1.0 mL). El tiempo de reacción fue de 2 h. Se obtuvieron 9.3 mmol (93.4 %) de producto crudo. Se recristalizó desde etanol (60.0 mL) y se obtuvieron 7.8 mmol (77.5 %) de producto (amarillo). P.f.: 129.5 – 130.0 °C.

**2.10.5. Síntesis de (*E*)-1-(((4-metilfenil)imino)metil)naftalen-2-ol (Y-V):**

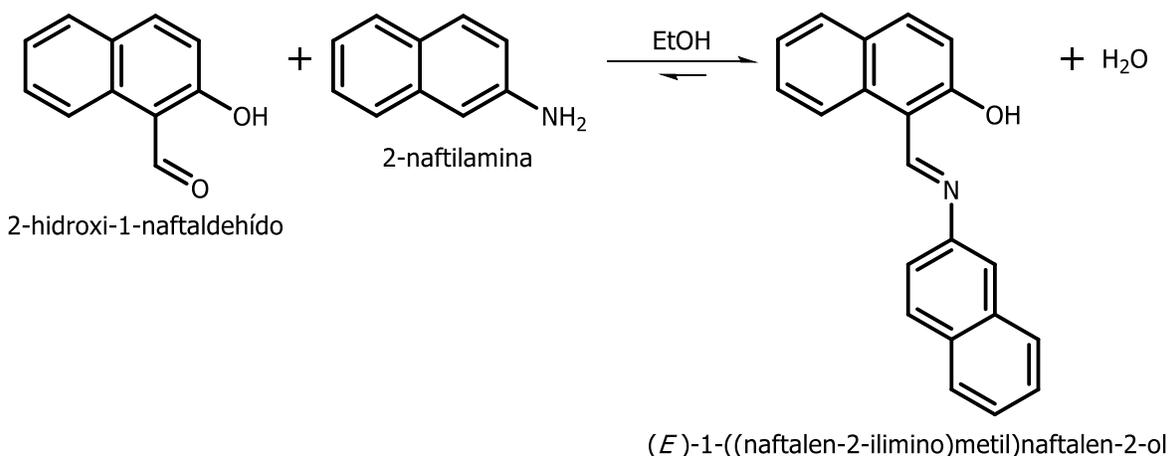
Siguiendo el procedimiento general se añadió, sobre la disolución de 2-hidroxi-1-naftaldehído (10.0 mmol) en metanol (10.0 mL), una disolución de 4-metilnilina (10.0 mmol) en metanol (4.0 mL). El tiempo de reacción fue de 1 h. Se obtuvieron 9.5 mmol (94.7 %) de producto crudo. Se recristalizó desde etanol (100.0 mL) y se obtuvieron 7.9 mmol (78.6 %) de producto (amarillo). P.f.: 137.0 – 137.5 °C.

**2.10.6. Síntesis de (*E*)-1-(((2,3-dimetilfenil)imino)metil)naftalen-2-ol (Y-VI):**

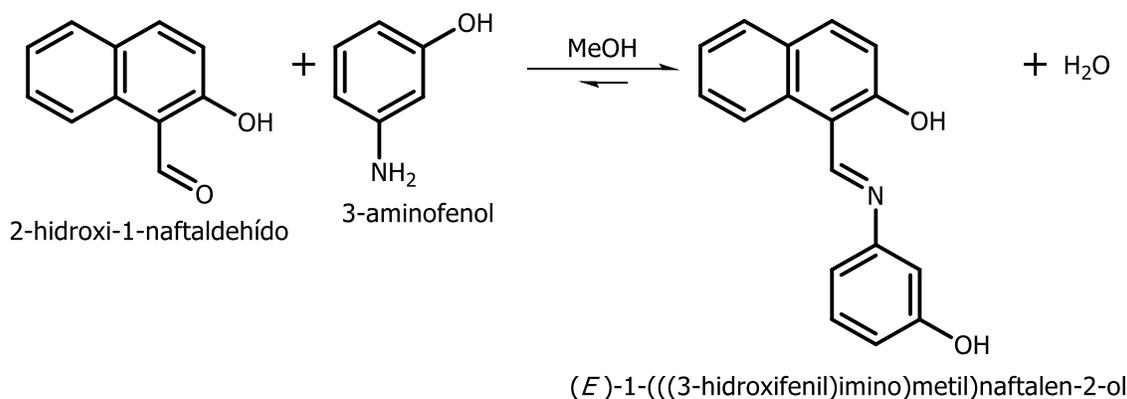
Siguiendo el procedimiento general se añadió, sobre la disolución de 2-hidroxi-1-naftaldehído (10.0 mmol) en etanol (13.0 mL), una disolución de 2,3-dimetilanilina (10.0 mmol) en etanol (1.0 mL). El tiempo de reacción fue de 2 h. Se obtuvieron 9.4 mmol (93.5 %) de producto crudo. Se recristalizó desde etanol (160.0 mL) y se obtuvieron 8.7 mmol (87.0 %) de producto (amarillo). P.f.: 150.0 – 150.5 °C.

**2.10.7. Síntesis de (*E*)-1-((naftalen-1-ilimino)metil)naftalen-2-ol (Y-VII):**

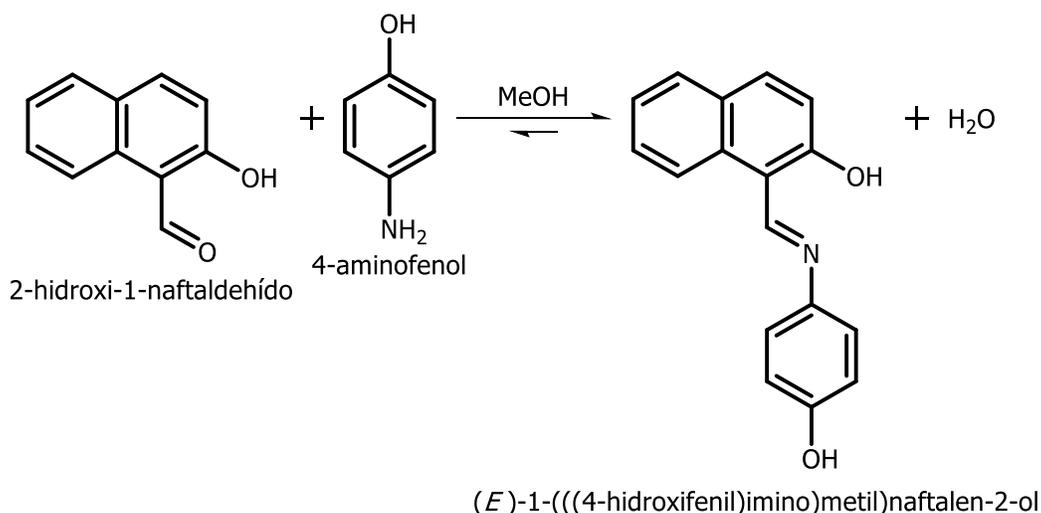
Siguiendo el procedimiento general se añadió, sobre la disolución de 2-hidroxi-1-naftaldehído (7.5 mmol) en metanol (8.0 mL), una disolución de 1-naftilamina (7.5 mmol) en metanol (6.0 mL). El tiempo de reacción fue de 2 h. Se obtuvieron 6.7 mmol (89.1 %) de producto crudo. Se recristalizó desde acetato de etilo (60.0 mL) y se obtuvieron 5.1 mmol (67.5 %) de producto (amarillo-naranja). P.f.: 180.0 – 180.5 °C.

**2.10.8. Síntesis de (*E*)-1-((naftalen-2-ilimino)metil)naftalen-2-ol (Y-VIII):**

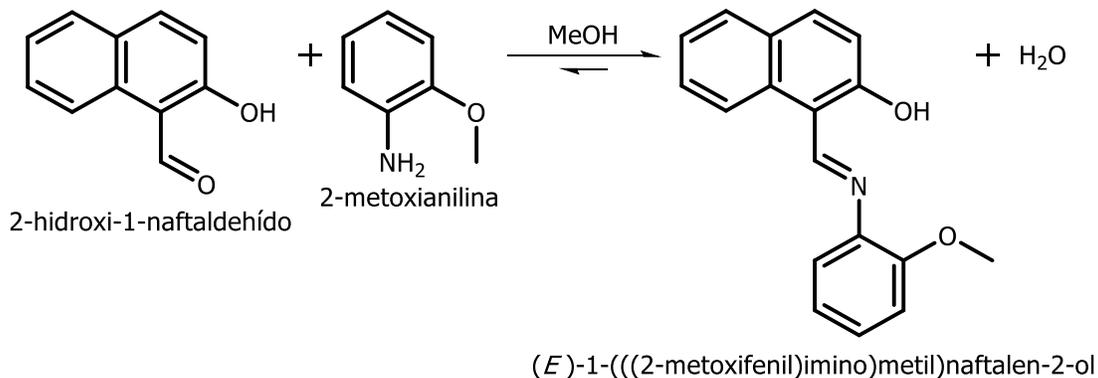
Seguendo el procedimiento general se añadió, sobre la disolución de 2-hidroxi-1-naftaldehído (7.5 mmol) en etanol (8.0 mL), una disolución de 2-naftilamina (7.5 mmol) en etanol (13.0 mL). El tiempo de reacción fue de 2 h. Se obtuvieron 7.2 mmol (95.6 %) de producto crudo. Se recristalizó desde acetato de etilo (30.0 mL) y se obtuvieron 4.2 mmol (56.4 %) de producto (amarillo-naranja). P.f.: 142.5 – 143.0 °C.

**2.10.9. Síntesis de (*E*)-1-(((3-hidroxifenil)imino)metil)naftalen-2-ol (Y-IX):**

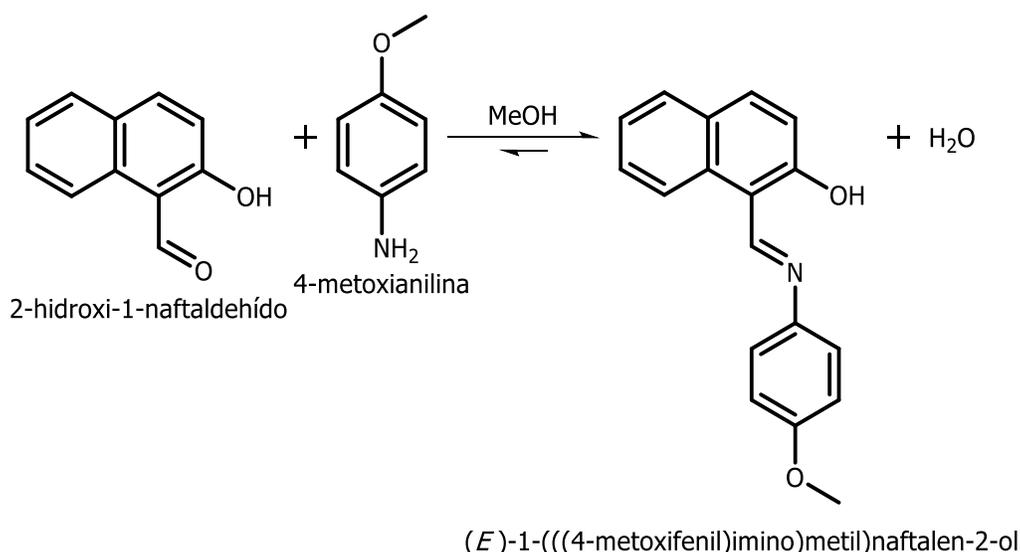
Seguendo el procedimiento general se añadió, sobre la disolución de 2-hidroxi-1-naftaldehído (10.0 mmol) en metanol (10.0 mL), una disolución de 3-aminofenol (10.0 mmol) en metanol (10.0 mL). El tiempo de reacción fue de 0.5 h. Se obtuvieron 9.3 mmol (93.4 %) de producto crudo. Se recristalizó desde etanol (340.0 mL) y se obtuvieron 6.9 mmol (69.1 %) de producto (amarillo). P.f.: 233.0 – 234.0 °C (descompone).

**2.10.10. Síntesis de (*E*)-1-(((4-hidroxifenil)imino)metil)naftalen-2-ol (Y-X):**

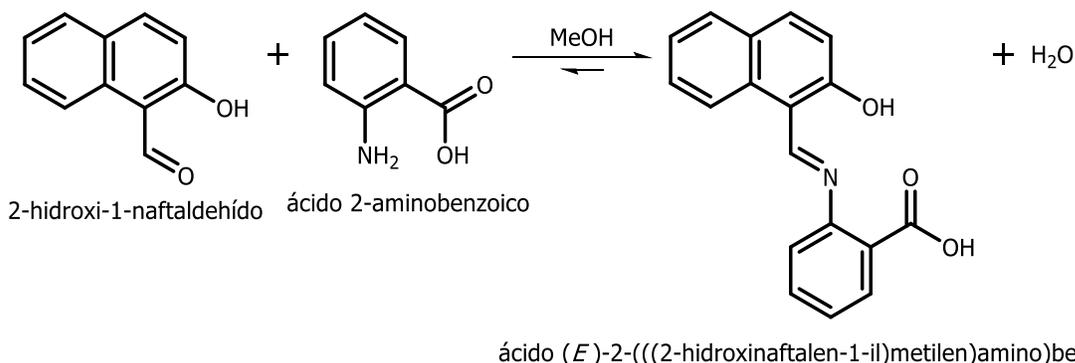
Siguiendo el procedimiento general se añadió, sobre la disolución de 2-hidroxi-1-naftaldehído (10.0 mmol) en metanol (10.0 mL), una disolución de 4-aminofenol (10.0 mmol) en metanol (15.0 mL). El tiempo de reacción fue de 0.5 h. Se obtuvieron 9.4 mmol (94.1 %) de producto crudo. Se recristalizó desde etanol (184.0 mL) y se obtuvieron 8.1 mmol (80.9 %) de producto (amarillo). P.f.: 226.0 – 227.0 °C.

**2.10.11. Síntesis de (*E*)-1-(((2-metoxifenil)imino)metil)naftalen-2-ol (Y-XI):**

Siguiendo el procedimiento general se añadió, sobre la disolución de 2-hidroxi-1-naftaldehído (10.0 mmol) en metanol (10.0 mL), una disolución de 2-metoxianilina (10.0 mmol) en metanol (3.0 mL). El tiempo de reacción fue de 0.5 h. Se obtuvieron 9.4 mmol (94.1 %) de producto crudo. Se recristalizó desde metanol (130.0 mL) y se obtuvieron 8.6 mmol (85.6 %) de producto (amarillo). P.f.: 109.5 – 110.0 °C.

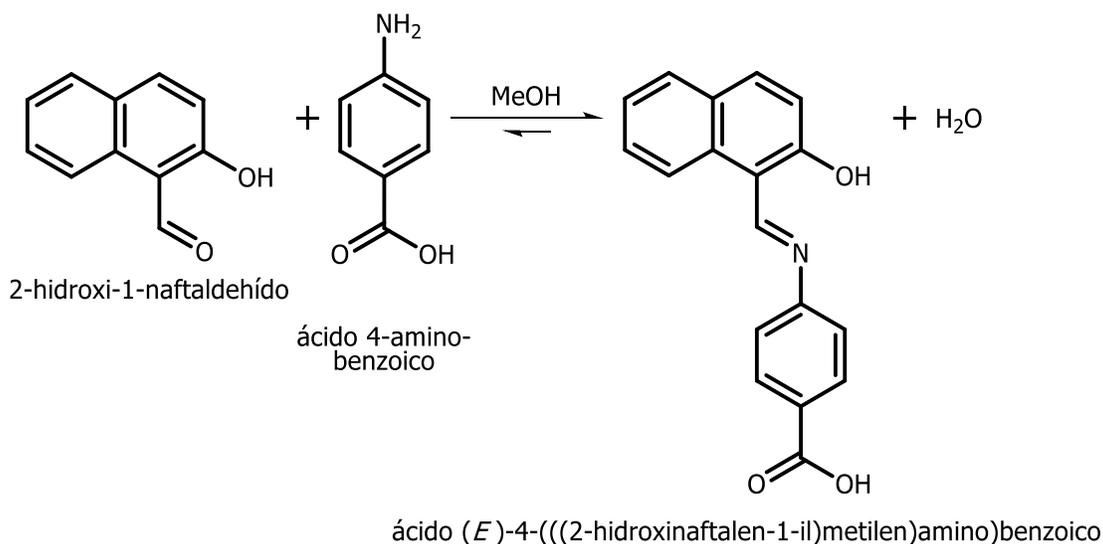
**2.10.12. Síntesis de (*E*)-1-(((4-metoxifenil)imino)metil)naftalen-2-ol (Y-XII):**

Siguiendo el procedimiento general se añadió, sobre la disolución de 2-hidroxi-1-naftaldehído (10.0 mmol) en metanol (10.0 mL), una disolución de 4-metoxianilina (10.0 mmol) en metanol (4.0 mL). El tiempo de reacción fue de 2 h. Se obtuvieron 9.7 mmol (96.7 %) de producto crudo. Se recristalizó desde etanol (330.0 mL) y se obtuvieron 8.0 mmol (80.0 %) de producto (amarillo). P.f.: 176.5 – 177.0 °C.

**2.10.13. Síntesis de ácido (*E*)-2-(((2-hidroxinaftalen-1-il)metil)amino)benzoico (Y-XIII):**

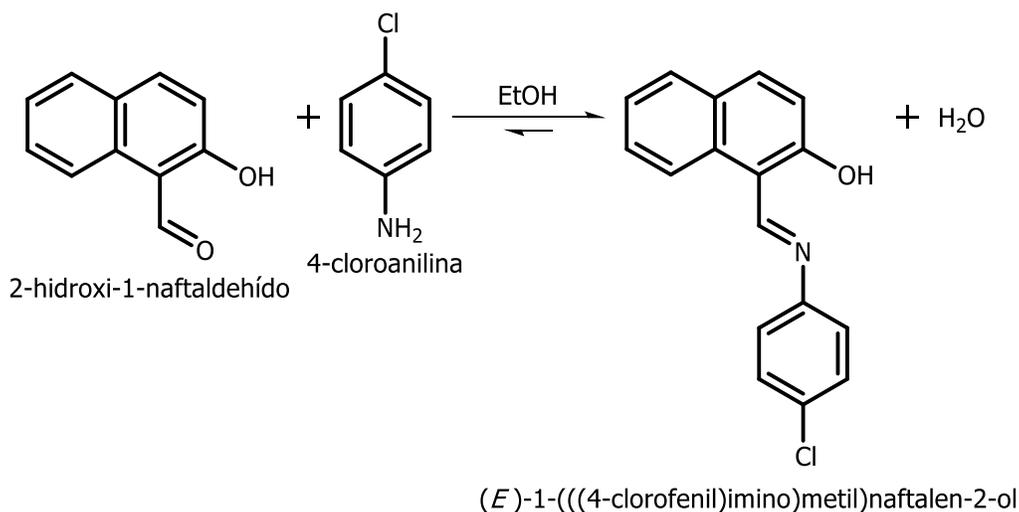
Siguiendo el procedimiento general se añadió, sobre la disolución de 2-hidroxi-1-naftaldehído (7.5 mmol) en metanol (8.0 mL), una disolución de ácido 2-aminobenzoico (7.5 mmol) en metanol (11.5 mL). El tiempo de reacción fue de 2 h. Se obtuvieron 7.1 mmol (94.4 %) de producto crudo. Se recristalizó desde etanol (400.0 mL) y se obtuvieron 5.4 mmol (71.7 %) de producto (amarillo). P.f.: 244.5 – 245.0 °C.

#### 2.10.14. Síntesis de ácido (*E*)-4-(((2-hidroxi-naftalen-1-il)metileno)amino)benzoico (Y-XIV):

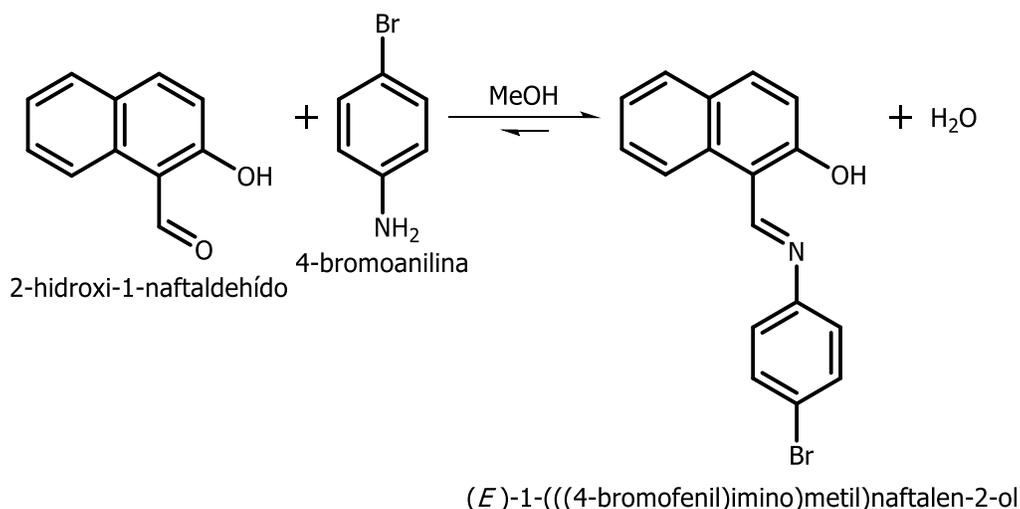


Siguiendo el procedimiento general se añadió, sobre la disolución de 2-hidroxi-1-naftaldehído (7.5 mmol) en metanol (8.0 mL), una disolución de ácido 4-aminobenzoico (7.5 mmol) en metanol (10.0 mL). El tiempo de reacción fue de 1.8 h. Se obtuvieron 7.1 mmol (94.1 %) de producto crudo. Se recrystalizó desde etanol (150.0 mL) y se obtuvieron 5.7 mmol (75.7 %) de producto (amarillo). P.f.: 330.0 – 331.0 °C (descompone).

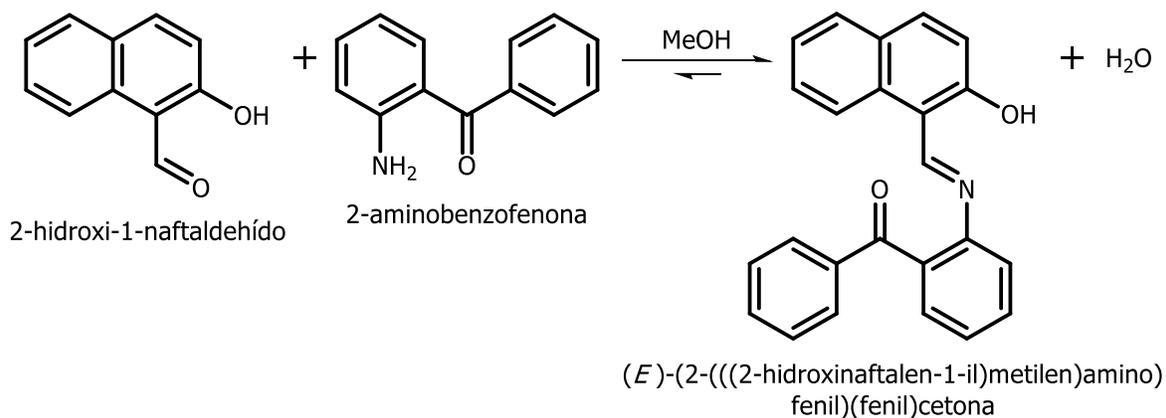
#### 2.10.15. Síntesis de (*E*)-1-(((4-clorofenil)imino)metil)naftalen-2-ol (Y-XV):



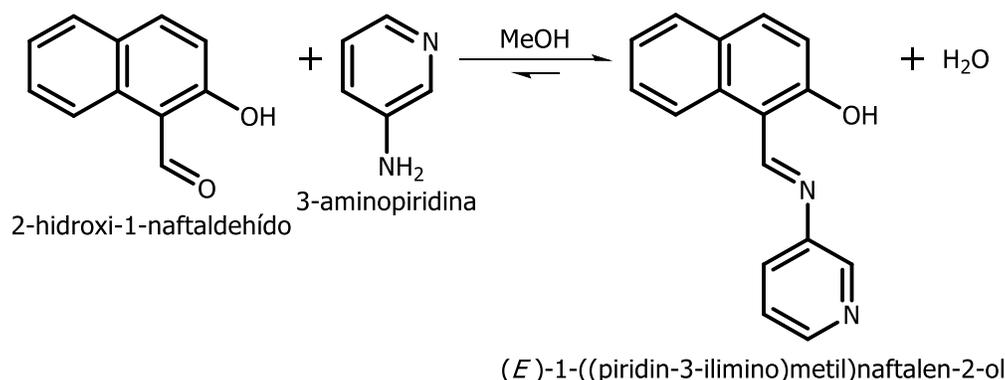
Siguiendo el procedimiento general se añadió, sobre la disolución de 2-hidroxi-1-naftaldehído (10.0 mmol) en etanol (13.0 mL), una disolución de 4-cloroanilina (10.0 mmol) en etanol (3.0 mL). El tiempo de reacción fue de 2 h. Se obtuvieron 9.6 mmol (96.1 %) de producto crudo. Se recrystalizó desde etanol (200.0 mL) y se obtuvieron 8.8 mmol (87.5 %) de producto (amarillo). P.f.: 156.5 – 157.0 °C.

**2.10.16. Síntesis de (*E*)-1-(((4-bromofenil)imino)metil)naftalen-2-ol (Y-XVI):**

Siguiendo el procedimiento general se añadió, sobre la disolución de 2-hidroxi-1-naftaldehído (5.5 mmol) en metanol (8.0 mL), una disolución de 4-bromoanilina (5.5 mmol) en metanol (6.0 mL). El tiempo de reacción fue de 2 h. Se obtuvieron 4.9 mmol (88.9 %) de producto crudo. Se recristalizó desde etanol (160.0 mL) y se obtuvieron 4.3 mmol (78.2 %) de producto (amarillo). P.f.: 165.0 – 165.5 °C.

**2.10.17. Síntesis de (*E*)-(2-(((2-hidroxinaftalen-1-il)metil)amino)fenil)(fenil)cetona (Y-XVII):**

Siguiendo el procedimiento general se añadió, sobre la disolución de 2-hidroxi-1-naftaldehído (7.5 mmol) en metanol (8.0 mL), una disolución de 2-aminobenzofenona (7.5 mmol) en metanol (12.0 mL). El tiempo de reacción fue de 2 h. Debido a la ausencia de cristales, se evaporó el solvente y se secó hasta peso constante obteniéndose un aceite. Se cristalizó desde etanol (46.0 mL) y se obtuvieron 4.6 mmol (60.8 %) de producto crudo. Se recristalizó desde etanol (120.0 mL) y se obtuvieron 2.6 mmol (35.3 %) de producto (amarillo). P.f.: 154.0 – 155.0 °C.

**2.10.18. Síntesis de (*E*)-1-((piridin-3-ilimino)metil)naftalen-2-ol (Y-XVIII):**

Siguiendo el procedimiento general se añadió, sobre la disolución de 2-hidroxi-1-naftaldehído (10.0 mmol) en metanol (10.0 mL), una disolución de 3-aminopiridina (10.0 mmol) en metanol (6.0 mL). El tiempo de reacción fue de 2 h. Se obtuvieron 7.7 mmol (76.6 %) de producto crudo. Se recristalizó desde etanol (100.0 mL) y se obtuvieron 6.6 mmol (66.3 %) de producto (amarillo). P.f.: 186.0 – 186.5 °C.

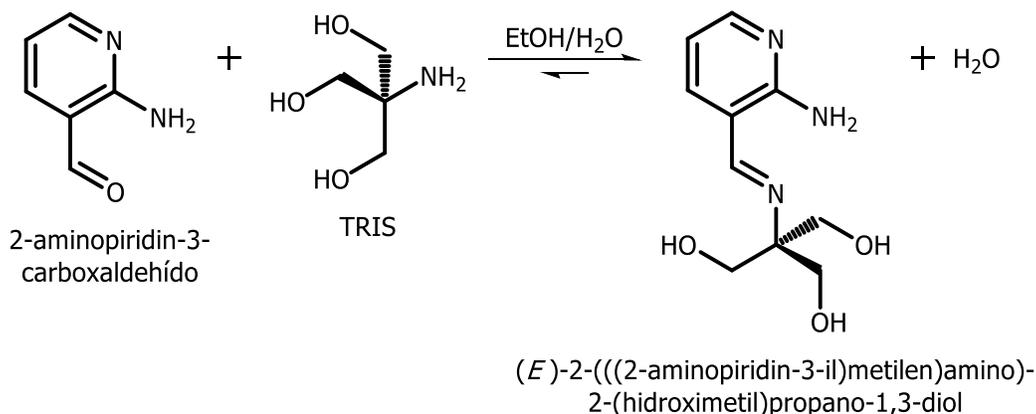
**2.11. Síntesis de bases de Schiff derivadas de formilheterociclos – Familia Z.****Procedimiento general.**

Se siguió el procedimiento tradicional de condensación de un aldehído y una amina ya publicado por otros autores.<sup>3-5</sup>

En un balón de 100 mL, provisto de un refrigerante, se colocó una disolución del formilheterociclo correspondiente en etanol y se agregó una disolución de TRIS en agua destilada. Se calentó a reflujo y se mantuvo con agitación magnética hasta dar por finalizada la reacción, lo que se determinó mediante cromatografía en capa delgada. Se enfrió la mezcla de reacción en freezer y luego se filtró en embudo Büchner, lavando los cristales sucesivas veces con etanol frío. Finalmente se secó el producto crudo hasta peso constante y se purificó mediante recristalización desde etanol o acetato de etilo dependiendo del caso.

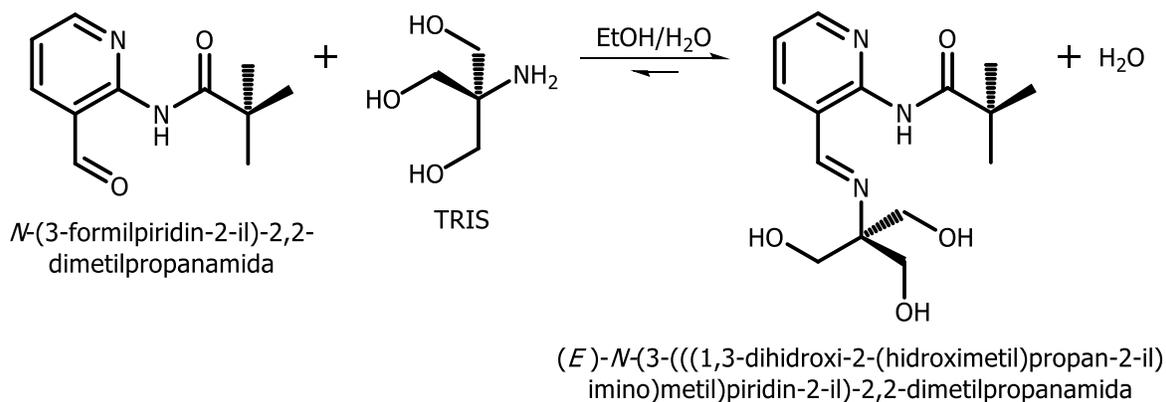
Las síntesis no fueron optimizadas y se obtuvieron rendimientos variables. Al igual que en las familias anteriores, sólo se dibujó el tautómero imina y se asignó el nombre IUPAC correspondiente.

### 2.11.1. Síntesis de (*E*)-2-(((2-aminopiridin-3-il)metilen)amino)-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol (**Z-I**):



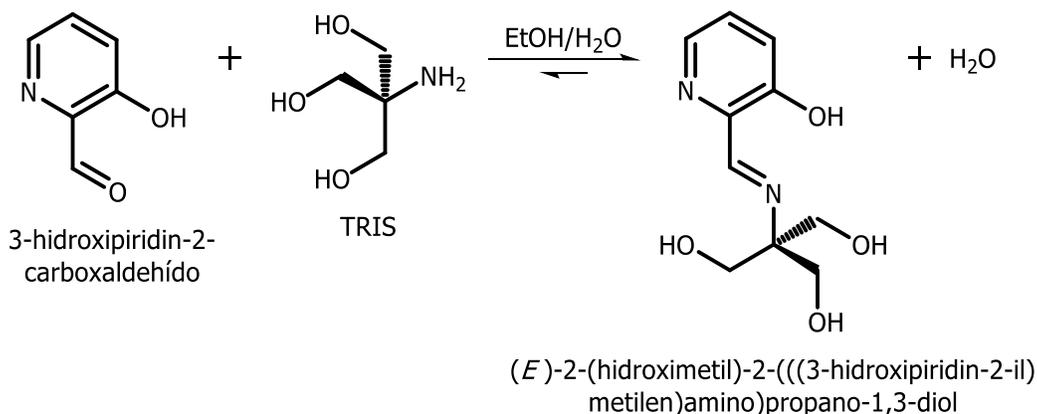
Siguiendo el procedimiento general se añadió, sobre la disolución de 2-aminopiridin-3-carboxaldehído (2.5 mmol) en etanol (4.0 mL), una disolución de TRIS (2.5 mmol) en agua destilada (4.0 mL). El tiempo de reacción fue de 6 h. Debido a la ausencia de cristales, se evaporó el solvente y se secó hasta peso constante. Se recrystalizó desde etanol y se obtuvieron 1.6 mmol (62.6 %) de producto. Se recrystalizó nuevamente desde etanol (3.2 mL) y se obtuvieron 1.2 mmol (47.2 %) de producto (blanco). P.f.: 122.0 – 123.0 °C.

### 2.11.2. Síntesis de (*E*)-*N*-(3-(((1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-il)imino)metil)piridin-2-il)-2,2-dimetilpropanamida (**Z-II**):



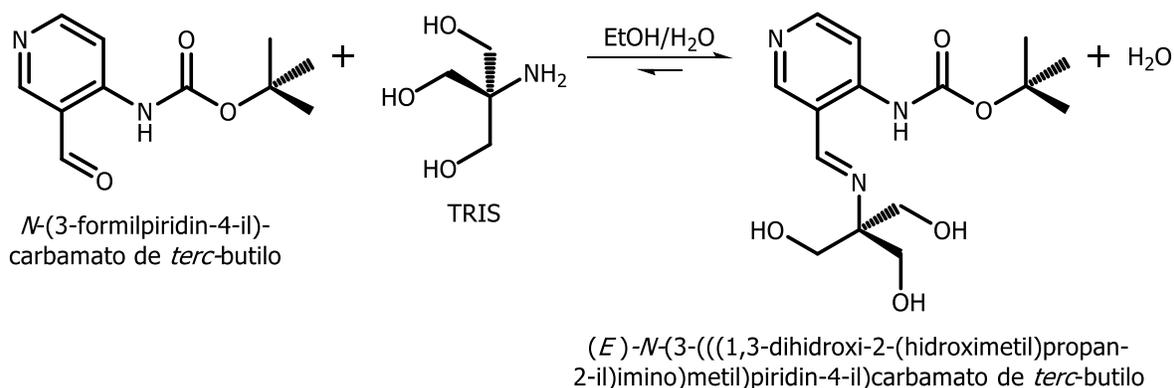
Siguiendo el procedimiento general se añadió, sobre la disolución de *N*-(3-formilpiridin-2-il)-2,2-dimetilpropanamida (3.0 mmol) en etanol (2.0 mL), una disolución de TRIS (3.0 mmol) en agua destilada (1.5 mL). El tiempo de reacción fue de 6 h. Debido a la ausencia de cristales, se evaporó el solvente y se secó hasta peso constante. Se recrystalizó desde etanol (3.5 mL) y se obtuvieron 2.0 mmol (67.0 %) de producto. Se recrystalizó nuevamente desde etanol (3.7 mL) y se obtuvieron 1.1 mmol (36.7 %) de producto (blanco). P.f.: 184.0 – 185.0 °C.

### 2.11.3. Síntesis de (*E*)-2-(hidroximetil)-2-(((3-hidroxipiridin-2-il)metilen)amino)propano-1,3-diol (**Z-III**):



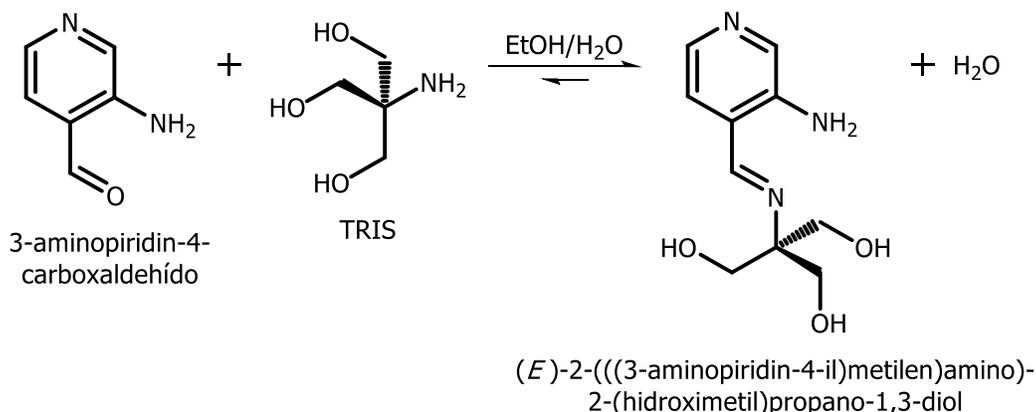
Seguendo el procedimiento general se añadió, sobre la disolución de 3-hidroxipiridin-2-carboxaldehído (5.0 mmol) en etanol (11.0 mL), una disolución de TRIS (5.0 mmol) en agua destilada (4.0 mL). No se logró obtener el producto deseado para su estudio estructural pese a que hubo reacción, lo que se evidenció durante el control del avance de reacción mediante cromatografía en capa delgada. Se repitió la reacción, pero no se logró aislar el producto deseado.

### 2.11.4. Síntesis de (*E*)-*N*-(3-(((1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-il)imino)metil)piridin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (**Z-IV**):



Seguendo el procedimiento general se añadió, sobre la disolución de *N*-(3-formilpiridin-4-il)-carbamato de *tert*-butilo (3.0 mmol) en etanol (7.0 mL), una disolución de TRIS (3.0 mmol) en agua destilada (3.2 mL). El tiempo de reacción fue de 6 h. Debido a la ausencia de cristales, se evaporó el solvente y se secó hasta peso constante. Se recrystalizó desde acetato de etilo (85.0 mL) y se obtuvieron 2.2 mmol (73.0 %) de producto (blanco). P.f.: 149.0 – 150.0 °C.

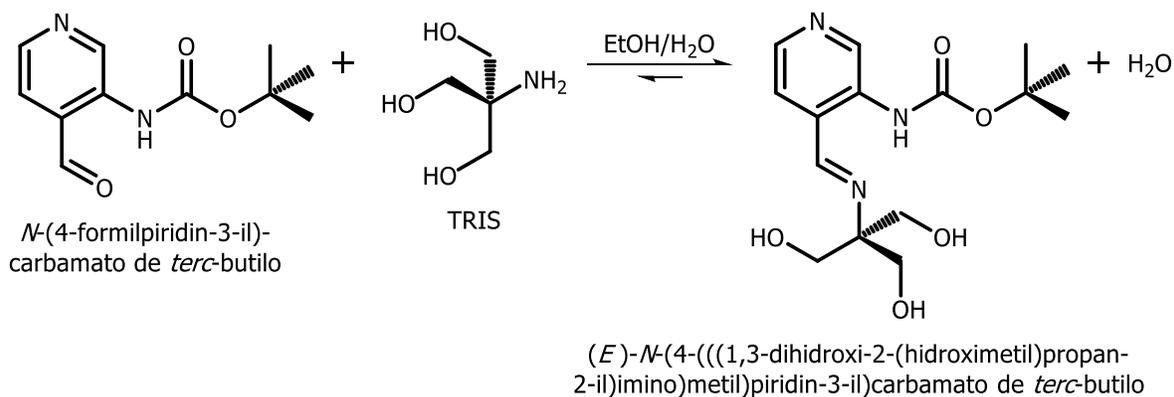
### 2.11.5. Síntesis de (*E*)-2-(((3-aminopiridin-4-il)metileno)amino)-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol (Z-V):



Siguiendo el procedimiento general se añadió, sobre la disolución de 3-aminopiridin-4-carboxaldehído (3.0 mmol) en etanol (5.0 mL), una disolución de TRIS (3.0 mmol) en agua destilada (3.0 mL). El tiempo de reacción fue de 7 h. Debido a la ausencia de cristales, se evaporó el solvente y se secó hasta peso constante. Se recrystalizó desde etanol (3.0 mL) y se obtuvieron 0.7 mmol (22.5 %) de producto. Finalmente, se recrystalizó nuevamente desde etanol (1.7 mL) y se obtuvieron 0.4 mmol (14.0 %) de producto (blanco). P.f.: 165.5 – 166.0 °C.

Si bien se observó la formación de un producto amarillo, luego se confirmó por FT-IR, <sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN que el producto crudo y recrystalizado correspondían a TRIS. Al parecer, la base de Schiff se hidrolizó durante el proceso de purificación.

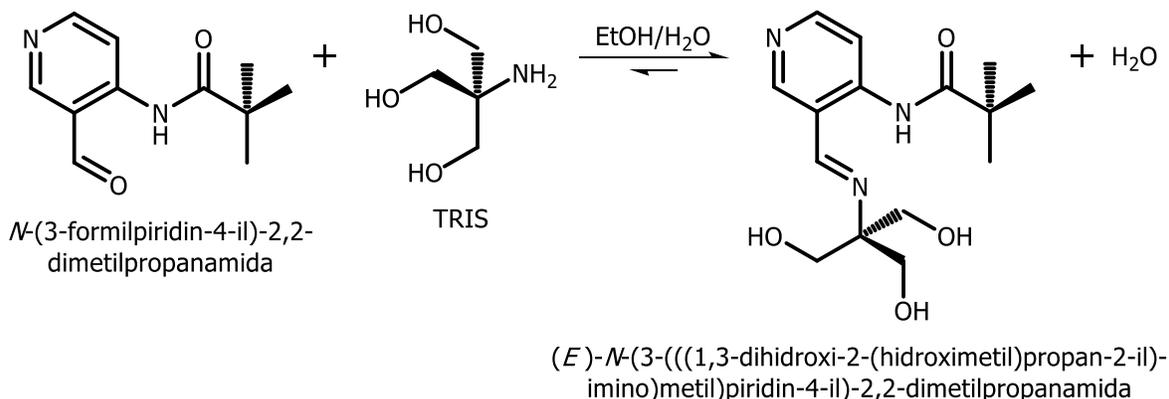
### 2.11.6. Síntesis de (*E*)-*N*-(4-(((1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-il)imino)metil)piridin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (Z-VI):



Siguiendo el procedimiento general se añadió, sobre la disolución de *N*-(4-formilpiridin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (3.0 mmol) en etanol (3.0 mL), una disolución de TRIS (3.0 mmol) en agua destilada (3.0 mL). El tiempo de reacción fue de 4 h. Debido a la ausencia de cristales, se evaporó el solvente y se secó hasta peso constante. Se recrystalizó

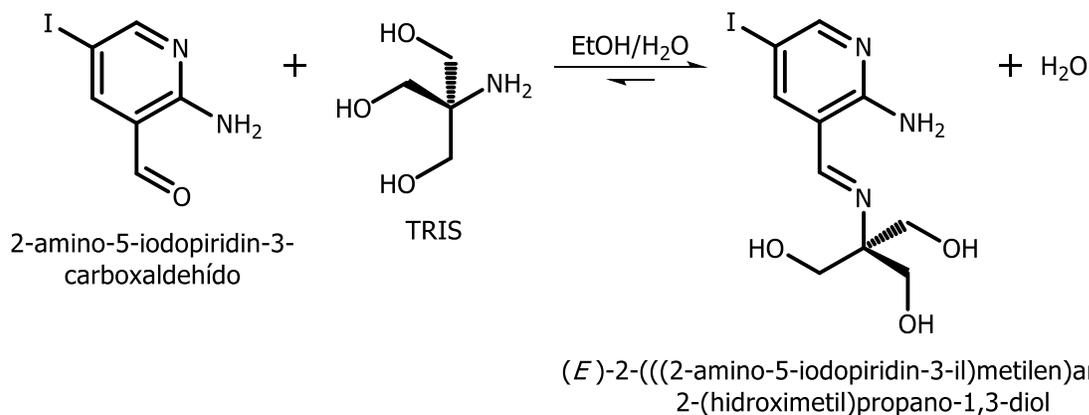
desde acetato de etilo (35.0 mL) y se obtuvieron 1.8 mmol (60.3 %) de producto (blanco). P.f.: 140.0 – 141.0 °C.

### 2.11.7. Síntesis de (*E*)-*N*-(3-(((1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-il)imino)metil)piridin-4-il)-2,2-dimetilpropanamida (Z-VII):



Seguendo el procedimiento general se añadió, sobre la disolución de *N*-(3-formilpiridin-4-il)-2,2-dimetilpropanamida (3.0 mmol) en etanol (3.0 mL), una disolución de TRIS (3.0 mmol) en agua destilada (3.0 mL). El tiempo de reacción fue de 3 h. Se obtuvieron 2.9 mmol (95.5 %) de producto crudo. Se recristalizó desde etanol (8.0 mL) y se obtuvieron 1.3 mmol (42.0 %) de producto (blanco). P.f.: 155.0 – 155.5 °C.

### 2.11.8. Síntesis de (*E*)-2-(((2-amino-5-iodopiridin-3-il)metilén)amino)-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol (Z-VIII):



Seguendo el procedimiento general se añadió, sobre la disolución de 2-amino-5-iodopiridin-3-carboxaldehído (2.4 mmol) en etanol absoluto (45.0 mL), una disolución de TRIS (2.4 mmol) en etanol absoluto (17.0 mL). El tiempo de reacción fue de 24 h. Se obtuvieron 1.8 mmol (76.5 %) de producto crudo. No se purificó el producto.

## 2.12. Síntesis de bases de Schiff derivadas de 2-hidroxibenzaldehídos polisustituídos – Familia D.

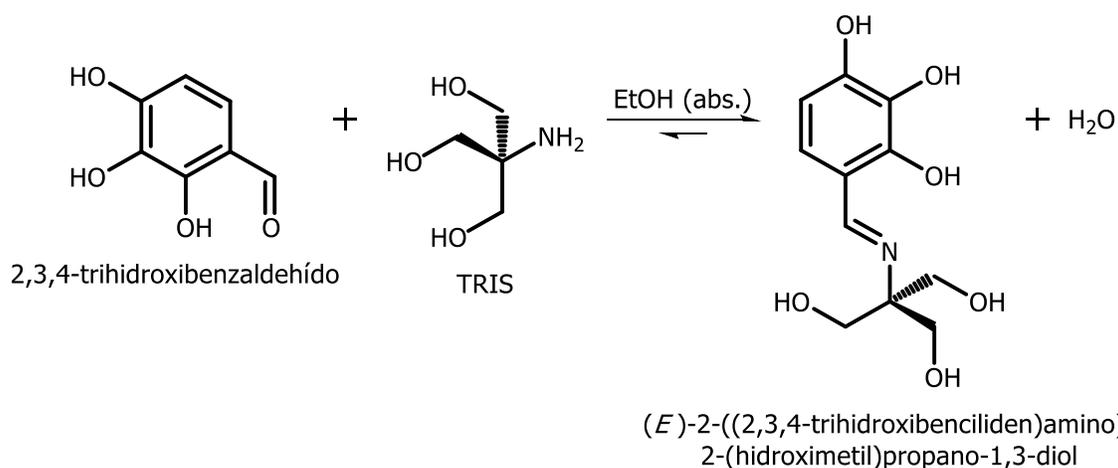
### Procedimiento general.

Se siguió el procedimiento tradicional de condensación de un aldehído y una amina ya publicado por otros autores.<sup>3-5</sup>

En un balón de 100 mL, provisto de un refrigerante, se colocó una disolución del 2-hidroxibenzaldehído correspondiente en metanol, etanol absoluto o etanol comercial. Luego, se agregó una disolución de TRIS, 2-amino-2-metilpropano-1,3-diol o 2-amino-2-metilpropan-1-ol en metanol, agua destilada o etanol absoluto dependiendo del caso. Se calentó a reflujo y se mantuvo con agitación magnética hasta dar por finalizada la reacción, lo que se determinó mediante cromatografía en capa delgada. Se enfrió la mezcla de reacción en freezer y luego se filtró en embudo Büchner, lavando los cristales sucesivas veces con metanol o etanol frío dependiendo del caso. Finalmente se secó el producto crudo hasta peso constante y en algunos casos se purificó mediante recristalización desde etanol.

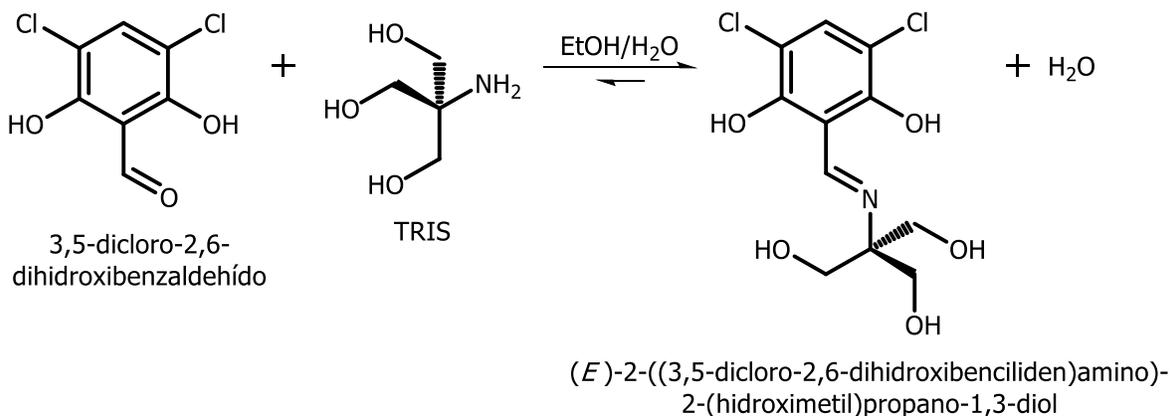
Las síntesis no fueron optimizadas y se obtuvieron rendimientos variables. En todos los esquemas se dibujó sólo el tautómero enol-imina y se asignó su nombre IUPAC correspondiente.

### 2.12.1. Síntesis de (*E*)-2-((2,3,4-trihidroxibenciliden)amino)-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol (D-I):



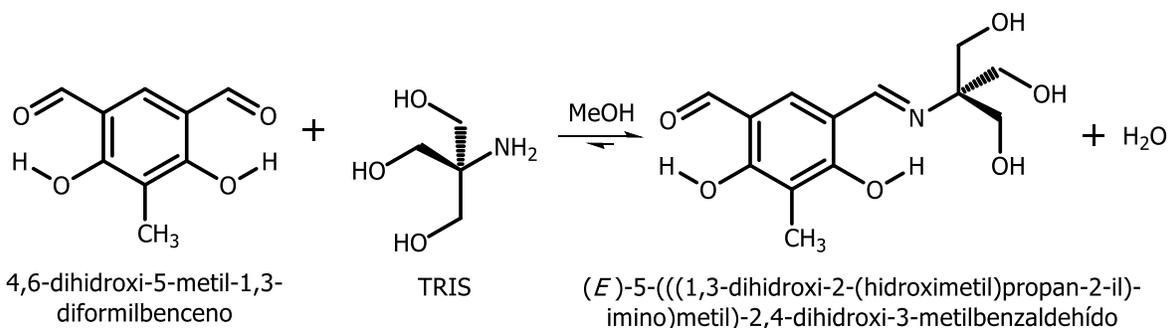
A una disolución de TRIS (3.0 mmol) en etanol absoluto (15.0 mL) se le añadió 2,3,4-trihidroxibenzaldehído (3.0 mmol). El tiempo de reacción fue de 4 h. Se obtuvieron sólo 0.4 mmol (14.0 %) de producto crudo debido a dificultades en la etapa de aislamiento. Pese a repetir el proceso no fue posible retener mayor cantidad de producto crudo durante la filtración. No se purificó el producto.

### 2.12.2. Síntesis de (*E*)-2-((3,5-dicloro-2,6-dihidroxi-benciliden)amino)-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol (D-II):



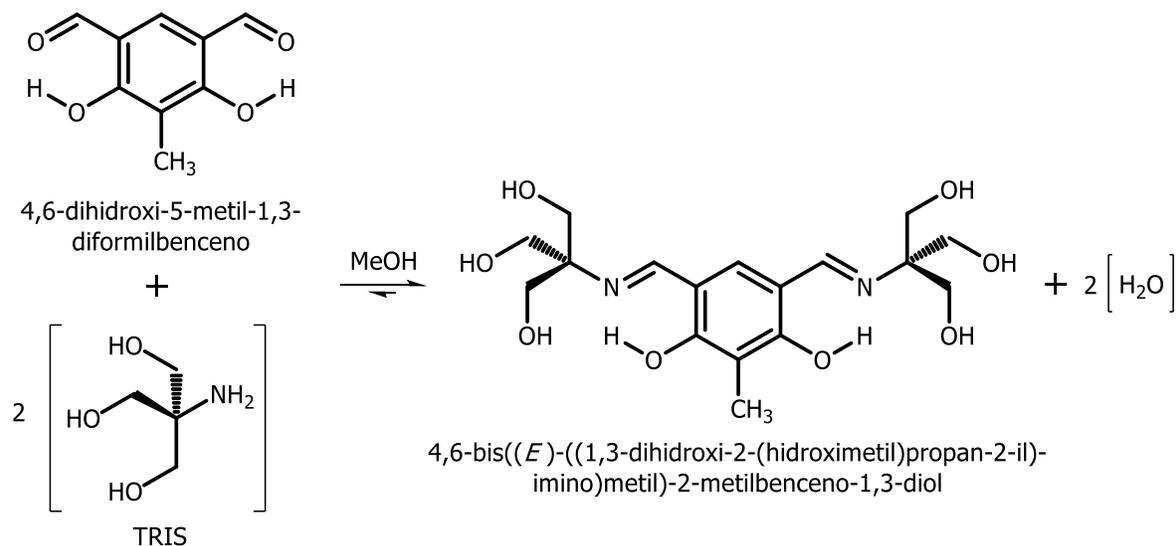
Siguiendo el procedimiento general se añadió, sobre la disolución de 3,5-dicloro-2,6-dihidroxi-benzaldehído (3.0 mmol) en etanol (6.0 mL), una disolución de TRIS (3.0 mmol) en agua destilada (2.0 mL). El tiempo de reacción fue de 0.5 h. Se obtuvieron 1.8 mmol (61.0 %) de producto crudo. Se recrystalizó desde etanol (33.0 mL) y se obtuvieron 1.4 mmol (47.1 %) de producto. P. f.: 202.0 °C (descompone).

### 2.12.3. Síntesis de (*E*)-5-(((1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-il)imino)metil)-2,4-dihidroxi-3-metilbenzaldehído (D-III):



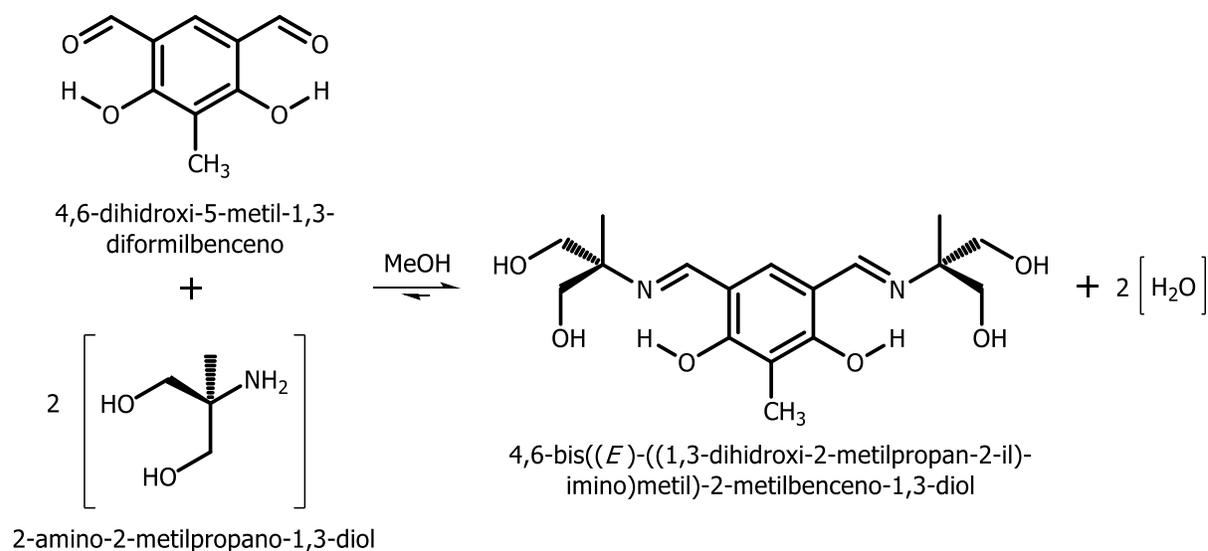
Siguiendo el procedimiento general, sobre la disolución de 4,6-dihidroxi-5-metil-1,3-diformilbenceno (2.0 mmol) en metanol (35.0 mL), se añadió TRIS (2.0 mmol). El tiempo de reacción fue de 4.0 h a temperatura ambiente, para prevenir la doble condensación. Se obtuvieron 0.9 mmol (45.0 %) de producto crudo. No se purificó el producto.

### 2.12.4. Síntesis de 4,6-bis((*E*)-((1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-il)imino)metil)-2-metilbenceno-1,3-diol (D-IV):



Siguiendo el procedimiento general, sobre la disolución de 4,6-dihidroxi-5-metil-1,3-diformilbenceno (2.0 mmol) en metanol (35.0 mL), se añadió TRIS (5.0 mmol). El tiempo de reacción fue de 72.0 h a reflujo. La temperatura utilizada, el exceso de TRIS y el tiempo de reacción utilizado tienen la finalidad de favorecer la doble condensación. Se obtuvieron 1.9 mmol (93.0 %) de producto crudo. No se purificó el producto.

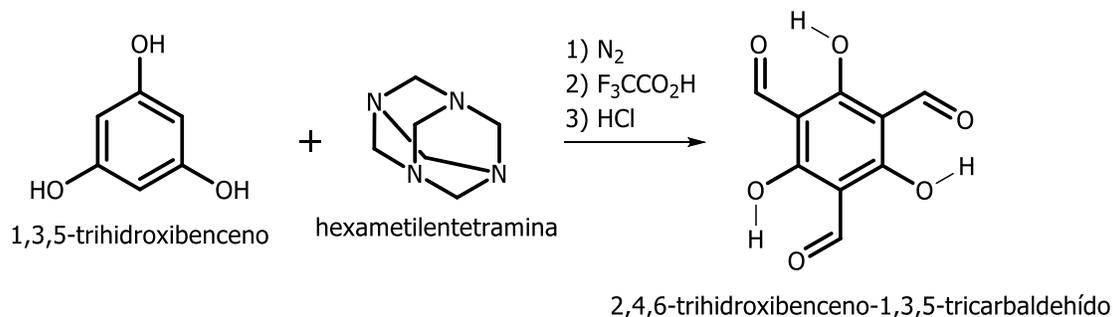
### 2.12.5. Síntesis de 4,6-bis((*E*)-((1,3-dihidroxi-2-metilpropan-2-il)imino)metil)-2-metilbenceno-1,3-diol (D-V):



Siguiendo el procedimiento general, sobre la disolución de 4,6-dihidroxi-5-metil-1,3-diformilbenceno (2.0 mmol) en etanol absoluto (50.0 mL), se añadió una disolución de 2-amino-2-metilpropano-1,3-diol (5.0 mmol) en etanol absoluto (7.0 mL). El tiempo de

reacción fue de 9 h. Se obtuvieron 1.8 mmol (88.8 %) de producto crudo. No se purificó el producto.

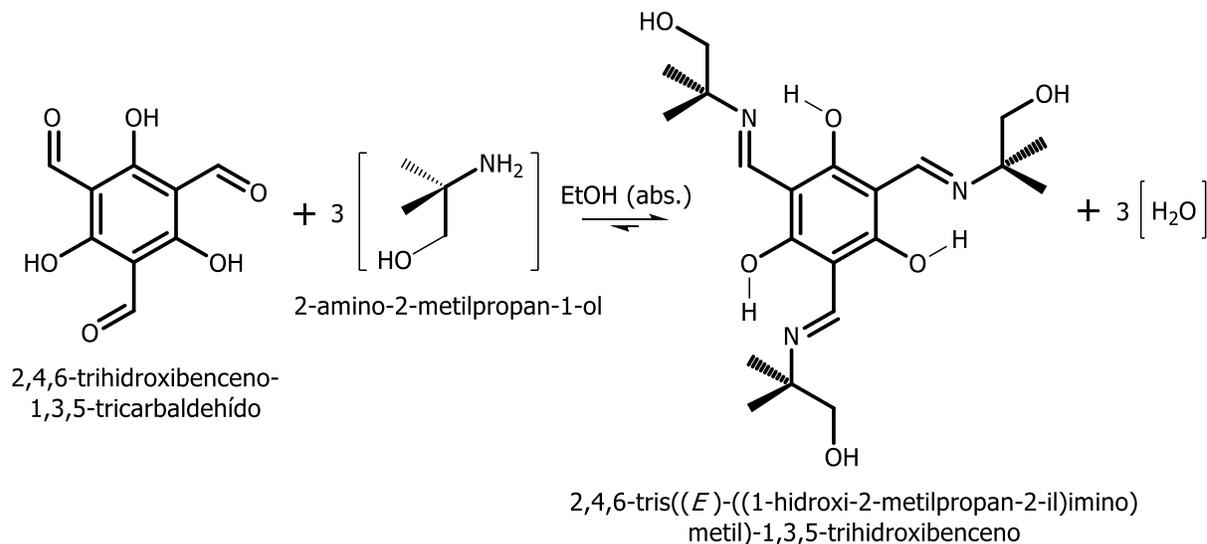
### 2.12.6. Síntesis de 2,4,6-trihidroxibenceno-1,3,5-tricarbaldehído:



Se siguió el procedimiento descrito en literatura.<sup>6</sup> En un balón de 3 bocas se colocaron 1,3,5-trihidroxibenceno (49.0 mmol) y hexametilentetramina (108.0 mmol). En una de las bocas se colocó un refrigerante conteniendo en su extremo un medidor de flujo y una trampa para gases. En la otra boca se colocó una ampolla de compensación con ácido trifluoroacético (1.2 mol, 90.0 mL). Por la boca restante se circuló una corriente de nitrógeno a fin de trabajar en una atmósfera inerte libre de humedad.

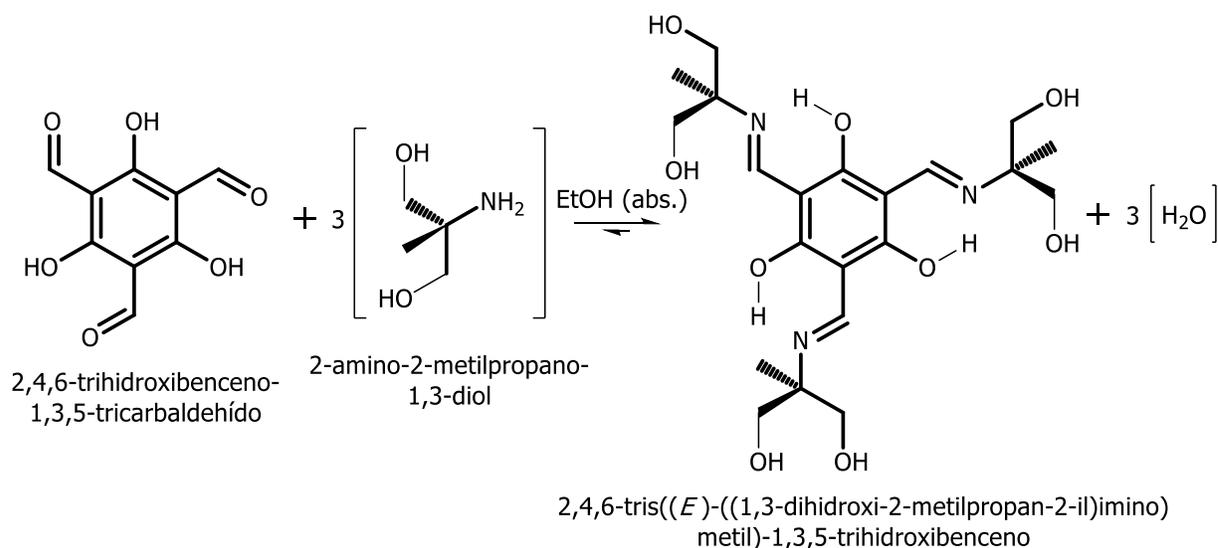
Se agregó el ácido trifluoroacético en 17.0 minutos y se calentó a reflujo durante 2.6 h. Luego se agregó 150 mL de HCl (3 M) y se mantuvo a reflujo durante 1.0 h. Finalmente se filtró el producto y se extrajo con diclorometano (500 mL). Se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó el solvente. Se obtuvieron 10.9 mmol (22.2 %) de producto crudo. El producto se purificó por sublimación.

### 2.12.7. Síntesis de 2,4,6-tris((*E*)-((1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)imino)metil)-1,3,5-trihidroxibenceno (D-VI):



Siguiendo el procedimiento general, sobre la disolución de 2,4,6-trihidroxibenceno-1,3,5-tricarbaldehído (1.2 mmol) en etanol absoluto (90.0 mL), se añadió 2-amino-2-metilpropan-1-ol (3.6 mmol). El tiempo de reacción fue de 72.0 h a temperatura ambiente. Se obtuvieron 0.6 mmol (47.5 %) de producto crudo. No se purificó el producto.

### 2.12.8. Síntesis de 2,4,6-tris((*E*)-(1,3-dihidroxi-2-metilpropan-2-il)imino)metil)-1,3,5-trihidroxibenceno (D-VII):



Siguiendo el procedimiento general se añadió, sobre la disolución de 2,4,6-trihidroxibenceno-1,3,5-tricarbaldehído (1.2 mmol) en etanol absoluto (90.0 mL), una disolución de 2-amino-2-metilpropano-1,3-diol (3.6 mmol) en etanol absoluto (8.0 mL). El tiempo de reacción fue de 17.0 h a temperatura ambiente. Se obtuvieron 0.7 mmol (60.1 %) de producto crudo. No se purificó el producto.

## 2.13. Referencias

1. Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*. (1988).
2. Gaussian 09, Revision A.1, 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, 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, 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, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2009**.
3. Schiff, H. Mittheilungen aus dem Universitätslaboratorium in Pisa: Eine neue Reihe organischer Basen. *Ann. der Chemie und Pharm.* **131**, 118–119 (1864).
4. Martínez, R. F. *et al.* Schiff Bases from TRIS and ortho-Hydroxyarene-carbaldehydes: Structures and Tautomeric Equilibria in the Solid State and in Solution. *European J. Org. Chem.* **2011**, 3137–3145 (2011).
5. Martínez, R. F. *et al.* 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).
6. Chong, J. H., Sauer, M., Patrick, B. O. & MacLachlan, M. J. Highly Stable Keto-Enamine Salicylideneanilines. *Org. Lett.* **5**, 3823–3826 (2003).



### *3. Resultados y discusión.*



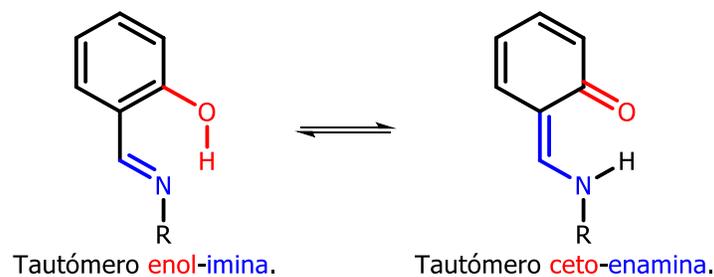
En este trabajo de tesis se sintetizaron un gran número de bases de Schiff que, en principio, podrían tautomerizar dando lugar a dos especies tautoméricas denominadas tautómero enol-imina ( $T_{e-i}$ ) y tautómero ceto-enamina ( $T_{c-e}$ ). Además, se sintetizó otra familia de bases de Schiff que daría lugar a otras dos especies tautoméricas denominadas tautómero imina ( $T_i$ ) y tautómero enamina ( $T_e$ ).

Como se puede ver en el capítulo anterior, todas las bases de Schiff derivan de *o*-hidroxiarilaldehídos o *o*-aminoarilaldehídos. La elección de este tipo de aldehídos se apoyó en la necesidad imperiosa de la existencia de un puente de hidrógeno intramolecular, para que tenga lugar la interconversión entre ambas especies tautoméricas, con un bajo costo energético. Esta hipótesis tomó fuerza al realizar una búsqueda en revistas científicas, en las que se encontró que, en todos los casos en los que el grupo hidroxilo se encontraba en una posición diferente a la posición *orto* respecto del grupo imínico, las bases de Schiff obtenidas presentaban una estructura única del tipo enol-imina.<sup>1-5</sup>

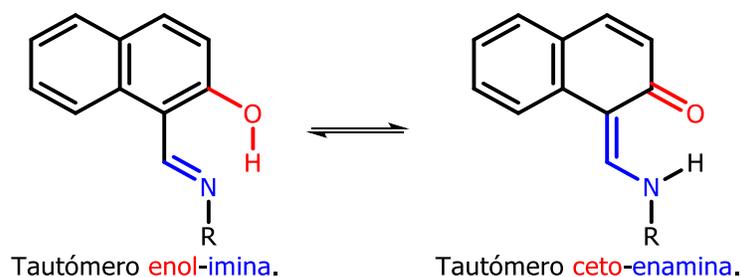
Desde el punto de vista estructural existen, al menos, tres alternativas para favorecer el desplazamiento del equilibrio tautomérico hacia la especie ceto-enamina.

- ✓ Disminución de la energía de aromaticidad del anillo involucrado en el equilibrio tautomérico. Como se mencionó en la introducción, la formación del tautómero ceto-enamina implica la pérdida de aromaticidad, lo que representa una barrera energética muy elevada para que dicho equilibrio tenga lugar. Por lo tanto, una alternativa es utilizar para la síntesis de bases de Schiff, aldehídos que tengan anillos aromáticos fusionados y que presenten un grupo hidroxilo en posición *orto* respecto del grupo formilo, debido a que se puede conseguir que el resto de los anillos aromáticos conserve la aromaticidad, logrando así, reducir el costo energético para la formación del tautómero ceto-enamina. En este sentido, otra alternativa, es utilizar heterociclos aromáticos dado que se sabe que presentan una energía de aromaticidad menor a la de los anillos bencénicos. Se conoce que el benceno tiene una energía de resonancia de  $\sim 33$  Kcal/mol, mientras que en el naftaleno es de  $\sim 60$  Kcal/mol, de modo que la energía por cada anillo es de  $\sim 30$  Kcal/mol, unas 3 Kcal/mol menor que la del anillo bencénico. En cuanto al anillo piridínico, la energía de resonancia es de  $\sim 26$  Kcal/mol, encontrándose  $\sim 7$  Kcal/mol por debajo del benceno.
- ✓ Aumento de la acidez del hidrógeno fenólico. Debido a que este tipo de equilibrios tautoméricos tiene lugar gracias a la formación de un puente de hidrógeno intramolecular, cuanto mayor sea la acidez del hidrógeno fenólico, mayor será la fuerza de dicho puente. Así se esperaría un desplazamiento del equilibrio tautomérico hacia la formación de la especie ceto-enamina, debido a que la migración del hidrógeno fenólico hacia el nitrógeno imínico debería suceder con mayor facilidad.
- ✓ Aumento de la basicidad del nitrógeno imínico. Un análisis similar al comentado en la alternativa anterior sucede al aumentar la basicidad del nitrógeno imínico. El puente de hidrógeno se fortalece y con él la posibilidad de que el equilibrio tautomérico se desplace hacia la especie ceto-enamina.

En el esquema 3.1 y 3.2 se presenta el equilibrio tautomérico involucrado para la familia de bases de Schiff derivadas de 2-hidroxibenzaldehído (Familia X) y 2-hidroxi-1-naftaldehído (Familia Y).

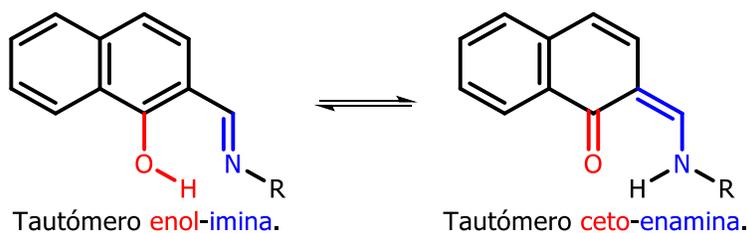


Esquema 3. 1. Equilibrio tautomérico implicado en la familia X.

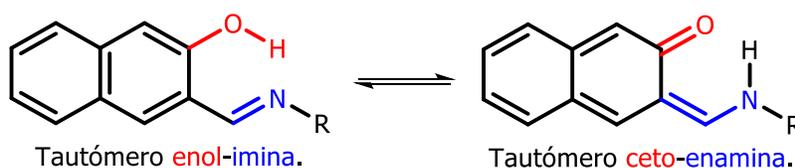


Esquema 3. 2 Equilibrio tautomérico implicado en la familia Y.

En las bases de Schiff derivadas de 2-hidroxi-1-naftaldehído la tautomerización implica la pérdida de aromaticidad sólo de un anillo, al igual que aquellas derivadas de 1-hidroxi-2-naftaldehído (Esquema 3.3). Sin embargo, en las bases de Schiff derivadas de 3-hidroxi-2-naftaldehído (Esquema 3.4), la formación de la estructura ceto-enamina implica la pérdida de la aromaticidad en ambos anillos, requiriendo un gasto energético mayor. Algunos autores han estudiado estas bases de Schiff encontrando que la especie enol-imina es la especie tautomérica predominante o exclusiva.<sup>6,7</sup>



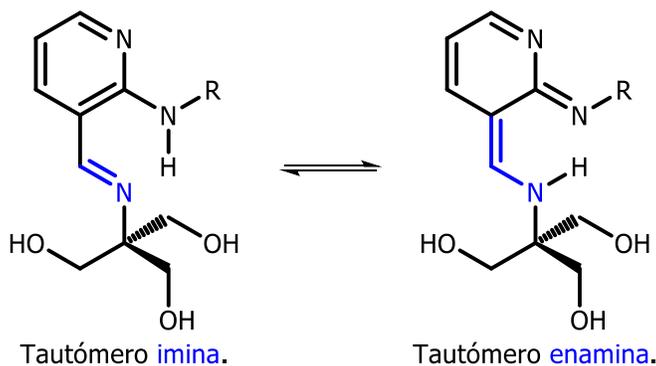
Esquema 3. 3. Equilibrio tautomérico implicado en bases de Schiff derivadas de 1-hidroxi-2-naftaldehído.



Esquema 3. 4. Equilibrio tautomérico implicado en bases de Schiff derivadas de 3-hidroxi-1-naftaldehído.

En base a lo mencionado anteriormente, en este trabajo sólo se utilizó el 2-hidroxi-1-naftaldehído.

Otra familia de bases de Schiff que fue presentada en el capítulo anterior deriva de formilheterociclos (Familia Z). Al igual que las familias X e Y, éstas también podrían tautomerizar dando lugar a dos especies tautoméricas. En el esquema 3.5, se presenta el equilibrio tautomérico tomando como modelo el compuesto Z-I.

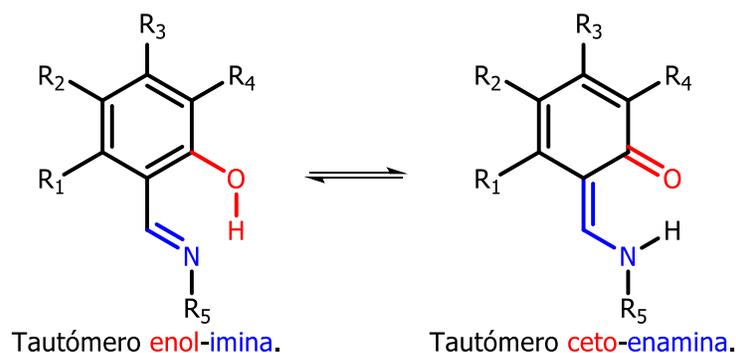


Esquema 3. 5. Equilibrio tautomérico implicado en Z-I.

La elección de formilheterociclos que contienen grupos amino en posición contigua al grupo formilo, se basó en que hasta el momento existen muy pocos trabajos donde se estudie este tipo de equilibrios tautoméricos, como así también el puente de hidrógeno intramolecular que tiene lugar (N-H---H).

En ese sentido y considerando las alternativas mencionadas para favorecer el equilibrio tautomérico, se intentó obtener una base de Schiff, análoga a las correspondientes a la familia X, a partir de 3-hidroxipiridin-2-carboxaldehído (Z-III) con la intención de reducir el costo energético que implica la obtención de la especie ceto-enamina. Lamentablemente, todos los intentos de aislamiento resultaron infructuosos.

La restante familia de bases de Schiff que se sintetizaron son las derivadas de 2-hidroxibenzaldehído polisustituidos (Familia D) que también podrían tautomerizar del mismo modo que las familias X e Y. En el esquema 3.6 se presenta el equilibrio tautomérico involucrado en esta clase de bases de Schiff.



Esquema 3. 6. Equilibrio tautomérico implicado en la familia D.

Hasta aquí solo se han definido los criterios de elección de las bases de Schiff sintetizadas durante este trabajo de tesis, y se han presentado los equilibrios tautoméricos correspondientes. A continuación, se analizarán los resultados obtenidos para todas las bases de Schiff por cada una de las técnicas de análisis utilizadas en este trabajo.



### 3.1. Estudio del tautomerismo mediante espectrometría de absorción en el infrarrojo (IR).

Mediante el análisis de los espectros IR obtenidos, se caracterizaron todos los compuestos sintetizados. El estudio del equilibrio tautomérico mediante esta técnica fue dificultoso debido a que el valor asociado a la frecuencia de vibración del grupo imina ( $\nu_{C=N}$ ), presente en el tautómero enol-imina, es similar al correspondiente a la frecuencia de vibración del grupo carbonilo ( $\nu_{C=O}$ ), presente en el tautómero ceto-enamina. Cabe aclarar que  $\nu_{C=O}$  se encuentra a frecuencias más bajas en relación a un compuesto carbonílico típico debido a la conjugación presente en el tautómero ceto-enamina, lo que hace que se dificulte aún más la asignación. Según la literatura dichos valores se encuentran en el rango comprendido entre 1610 – 1650  $\text{cm}^{-1}$ .

Por otro lado, en algunos trabajos, se ha estudiado el equilibrio tautomérico involucrado analizando la banda correspondiente a la vibración del hidroxilo fenólico ( $\nu_{O-H}$ ), presente en el tautómero enol-imina, y la banda correspondiente al grupo amino ( $\nu_{N-H}$ ), presente en el tautómero ceto-enamina.<sup>8</sup>

Otra manera de analizar el equilibrio tautomérico consiste en comparar el comportamiento de las bandas mencionadas anteriormente, características de cada especie tautomérica, en compuestos análogos imposibilitados de presentar dicho tautomerismo.<sup>9</sup>

A continuación, se realizará una discusión de los resultados obtenidos para cada una de las familias de bases de Schiff que han sido sintetizadas en este trabajo de tesis. A modo de ejemplo, sólo se expone uno de los espectros IR por familia, el resto se pueden encontrar en el anexo I.

### 3.1.1. Bases de Schiff derivadas de 2-hidroxibenzaldehído – Familia X.

Se comenzará el análisis de esta familia de bases de Schiff, examinando el espectro infrarrojo correspondiente a X-I, tomando este compuesto como referencia para la familia por no presentar sustitución. A continuación, en la figura 3.1.1.1, se presenta el espectro IR obtenido.

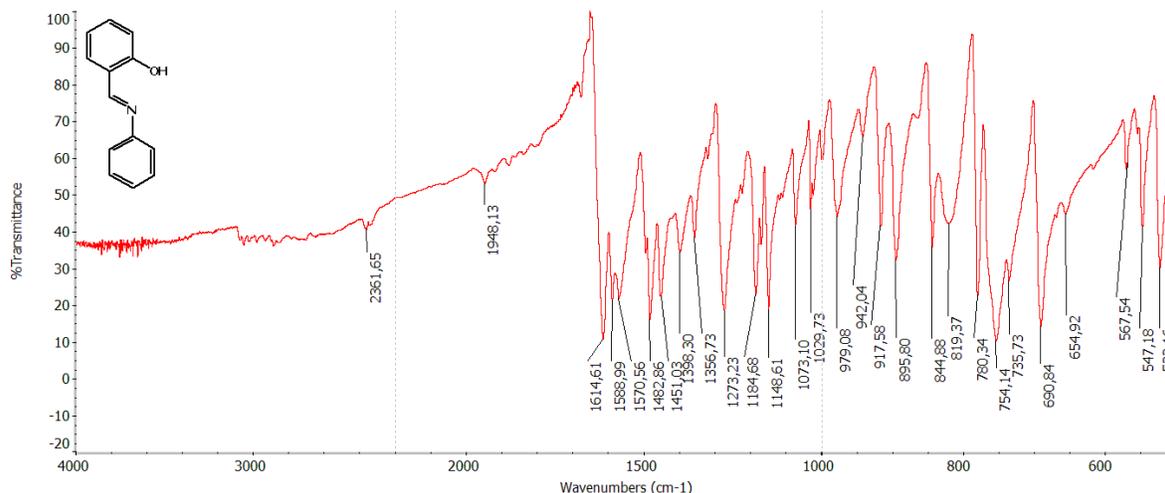


Figura 3. 1. 1. 1. X-I. IR (KBr)  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 1615 (C=N); 1589, 1571, 1483, 1451 (C=C aromático); 1185 (C-O fenólico).  $\delta/\text{cm}^{-1}$ : 1357 (O-H fenólico); 754 (C-H o-aromático).

En base a la vibración observada en la zona de interés ( $1610 - 1650 \text{ cm}^{-1}$ ) se puede inferir que el compuesto X-I en estado sólido presenta una estructura enol-imina. La vibración a  $1614 \text{ cm}^{-1}$  se asignó a  $\nu_{\text{C=N}}$  y no a  $\nu_{\text{C=O}}$ , debido a que sería lógico esperar frecuencias más altas para  $\nu_{\text{C=O}}$ . Al observar la zona del espectro cercana a  $3000 \text{ cm}^{-1}$  no se logra diferenciar una banda con claridad, con lo cual no se logró asignar  $\nu_{\text{O-H}}$ , presente en el tautómero enol-imina, como se ha realizado en otros trabajos. La ausencia de dicha vibración se podría asociar a la formación del puente de hidrógeno intramolecular (O-H---N).

Ahora bien, se analizará qué ocurre con el resto de los compuestos que forman parte de la familia X. En la tabla 3.1.1.1 se muestran las vibraciones observadas en la zona de interés.

X-	$\nu \text{ [cm}^{-1}\text{]}$								
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
$\nu_{\text{C=N}}$	1614	1618	1613	1615	1612	1619	1609	1606	1621
	X	XI	XII	XIII	XIV	XV	XVI	XVII	XVIII
$\nu_{\text{C=N}}$	1615	1615	1621	1618	1620	1610	1616	1611	1615

Tabla 3.1.1. 1. Frecuencias de vibración observadas en la zona de interés para la familia X.

Todas las vibraciones son similares a la encontrada para el compuesto X-I. Se puede inferir entonces que, en todos los casos, la presencia del tautómero enol-imina es la dominante. Vale aclarar que en la mayoría de los casos no fue posible asignar  $\nu_{\text{O-H}}$ , evidenciando así la presencia de un fuerte puente de hidrógeno intramolecular a lo largo de toda la serie.

#### **3.1.1.1. Conclusiones parciales**

- ✓ El tautómero enol-imina es la especie predominante o exclusiva en estado sólido.
- ✓ El efecto del sustituyente en el equilibrio tautomérico es nulo o despreciable, esto se desprende de la similitud encontrada en las bandas presentes en la zona de interés, para toda la familia.

### 3.1.2. Bases de Schiff derivadas de 2-hidroxi-1-naftaldehído – Familia Y.

Al igual que en la sección anterior, se comenzará el análisis de esta familia con el compuesto de referencia, Y-I, inspeccionando su espectro infrarrojo (Figura 3.1.2.1).

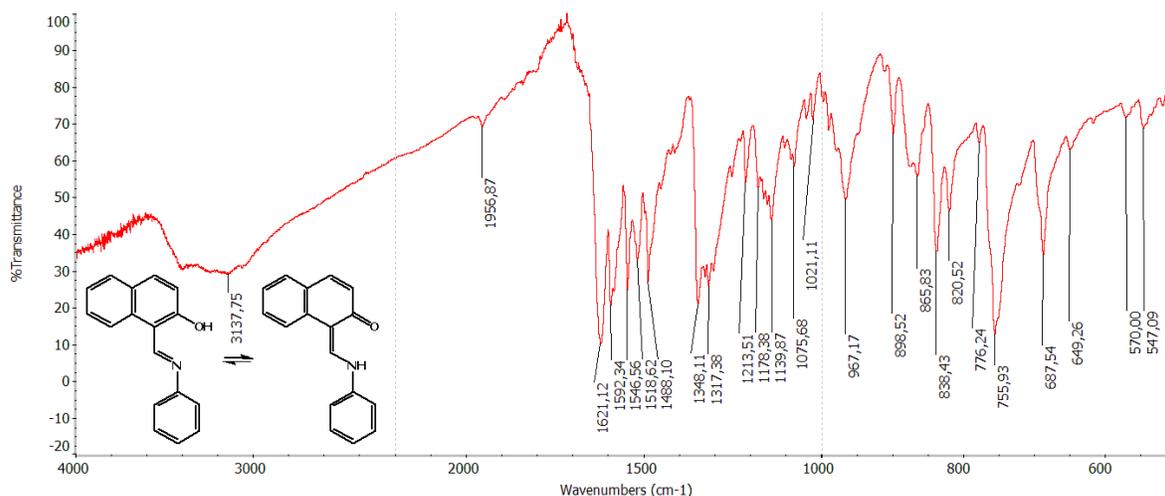


Figura 3.1.2. 1. Y-I. IR (KBr)  $\nu/cm^{-1}$ : 3138 (O-H); 1621 (C=N/C=O); 1592, 1547, 1519, 1488 (C=C aromático); 1178 (C-O fenólico).  $\delta/cm^{-1}$ : 1348 (O-H fenólico); 756, 688 (C-H aromático monosustituido).

La vibración observada en la zona de interés ( $1610 - 1650\text{ cm}^{-1}$ ) se encuentra a  $1621\text{ cm}^{-1}$ , evidenciando un corrimiento en relación a la observada para el compuesto análogo X-I ( $1614\text{ cm}^{-1}$ ). Este comportamiento se podría explicar considerando que existe un porcentaje del tautómero ceto-enamina y lo que se observa en realidad es un promedio de  $\nu_{C=N}$  y  $\nu_{C=O}$ . Al observar la zona del espectro cercana a  $3000\text{ cm}^{-1}$  se logró diferenciar una banda muy ancha que se asoció a  $\nu_{O-H}$ , correspondiente al tautómero enol-imina. El ancho de la banda y la débil intensidad que presenta se puede entender, nuevamente, al considerar el puente de hidrógeno intramolecular (O-H---N).

A continuación, en la tabla 3.1.2.1 se muestran las vibraciones observadas en la zona de interés para el resto de los compuestos de esta familia de bases de Schiff.

Y-	$\nu\text{ [cm}^{-1}\text{]}$									
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	
$\nu_{C=N}/\nu_{C=O}$	1621	1624	1621	1621	1618	1617	1620	1611	1624	
	X	XI	XII	XIII	XIV	XV	XVI	XVII	XVIII	
$\nu_{C=N}/\nu_{C=O}$	1621	1621	1621	1612*	1625	1619	1619	1623	1622	

Tabla 3.1.2. 1. Frecuencias de vibración observadas en la zona de interés para la familia Y. \*La vibración fue asignada a  $\nu_{C=N}$ .

Del análisis de los espectros IR, se podría decir que, en todos los casos se observa la presencia de ambos tautómeros, con excepción del compuesto Y-XIII, donde la vibración

en la zona de interés se asignó sólo a  $\nu_{C=N}$ . Esta hipótesis emerge tras realizar una comparación entre los espectros obtenidos para esta familia y los correspondientes a la familia X por su similitud. En la siguiente tabla, se muestra los valores asociados a  $\nu_{C=N}$  y/o  $\nu_{C=O}$ , para las dos familias de bases de Schiff.

	$\nu_{C=N}$ y/o $\nu_{C=O}$ [ $\text{cm}^{-1}$ ]									
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	
<b>X-</b>	1614	1618	1613	1615	1612	1619	1609	1606	1621	
<b>Y-</b>	1621	1624	1621	1621	1618	1617	1620	1611	1624	
	X	XI	XII	XIII	XIV	XV	XVI	XVII	XVIII	
<b>X-</b>	1615	1615	1621	1618	1620	1610	1616	1611	1615	
<b>Y-</b>	1621	1621	1621	1612	1625	1619	1619	1623	1622	

Tabla 3.1.2. 2. Vibraciones en la zona de interés de la familia X e Y de bases de Schiff.

Puede observarse que, en general, para la familia Y de bases de Schiff, la frecuencia de vibración en la zona de interés se encuentra desplazada a valores más elevados en relación a los asociados para la familia X. Esto podría explicarse si se considera que para la familia de bases de Schiff derivadas de 2-hidroxi-1-naftaldehído hay una contribución importante del tautómero ceto-enamina, lo que ocasionaría que, el valor de la vibración aumente por la contribución de  $\nu_{C=O}$ . Además, al observar los espectros IR de ambas familias se puede apreciar, en general, un ensanchamiento de dicha banda, que se podría justificar teniendo en cuenta que en la escala de tiempo de IR la transferencia del protón es lenta y lo que se observa entonces, es una superposición de las bandas correspondientes a ambos tautómeros.<sup>10</sup> A continuación, en las figuras 3.1.2.2-5 se puede observar la superposición de los espectros IR de ambas familias de bases de Schiff. En ellas, se evidencia lo mencionado anteriormente de manera más clara y contundente.

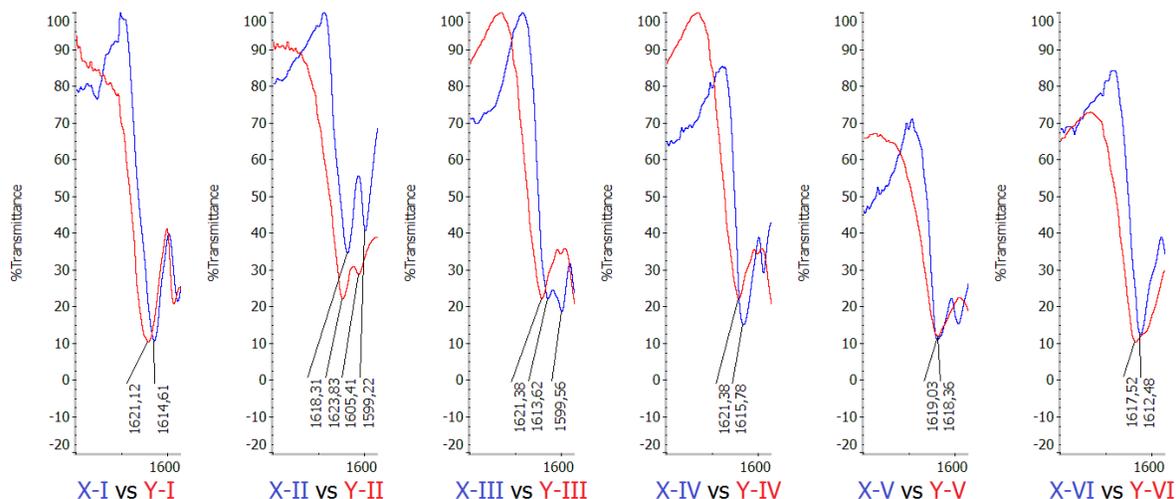


Figura 3.1.2. 2. Superposición de los espectros de IR de X-I a X-VI (azul) e Y-I a Y-VI (rojo) en la zona de  $1700 \text{ cm}^{-1}$  a  $1585 \text{ cm}^{-1}$ .

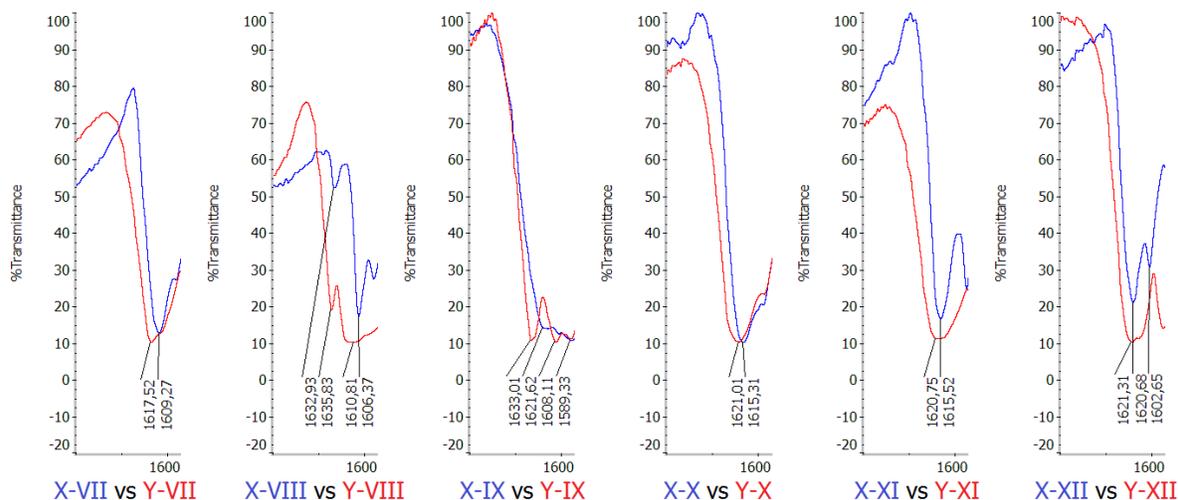


Figura 3.1.2. 3. Superposición de los espectros de IR de X-VII a X-XII (azul) e Y-VII a Y-XII (rojo) en la zona de  $1700\text{ cm}^{-1}$  a  $1585\text{ cm}^{-1}$ .

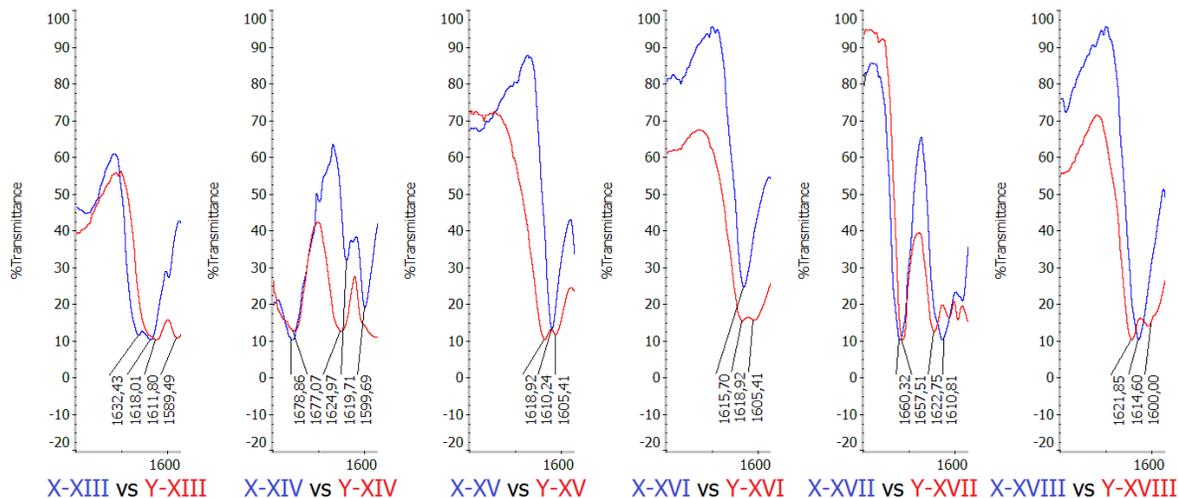
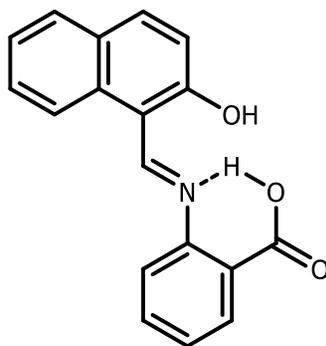


Figura 3.1.2. 4. Superposición de los espectros de IR de X-XIII a X-XVIII (azul) e Y-XIII a Y-XVIII (rojo) en la zona de  $1700\text{ cm}^{-1}$  a  $1585\text{ cm}^{-1}$ .

Al analizar la zona del espectro cercana a  $3000\text{ cm}^{-1}$ , del mismo modo que para la familia X, no se logró diferenciar una banda con claridad, salvo en algún caso en particular, con lo cual no se pudo determinar la presencia de  $\nu_{\text{O-H}}$  y de  $\nu_{\text{N-H}}$ . Nuevamente, la ausencia de estas bandas podría atribuirse a que al formar un puente de hidrógeno entre el hidroxilo fenólico y el nitrógeno imínico, para el tautómero enol-imina, y entre el hidrógeno enamínico y el oxígeno carbonílico, para el tautómero ceto-enamina, la señal de  $\nu_{\text{O-H}}$  y de  $\nu_{\text{N-H}}$  se desplaza a menor frecuencia y se debilita tanto que queda englobada en la línea base del espectro. También puede contribuir a esta situación la dificultad que presentan algunos sólidos a la hora de ser pulverizados para lograr una pastilla homogénea que genere espectros de IR mejor definidos. Cabe aclarar que, en general, en los trabajos publicados donde analizan dicha zona del espectro, éstos son realizados en disolución a diferencia de este trabajo donde se realizaron en estado sólido.<sup>8</sup>

Como se mencionó anteriormente, para el compuesto Y-XIII, la vibración observada sólo se asignó a  $\nu_{C=N}$ . Esto se funda en el hecho que la banda en la zona de interés, correspondiente a Y-XIII, se desplazó a frecuencias inferiores que la encontrada para X-III (1632 y 1612  $\text{cm}^{-1}$  respectivamente). Además, en X-III fue posible distinguir una banda en la zona de 3000  $\text{cm}^{-1}$ , mientras que dicha banda en Y-XIII queda englobada en la línea de base del espectro. Esta diferencia en el espectro de ambas bases de Schiff se podría explicar si se considera la formación de un puente de hidrógeno intramolecular, diferente al mencionado hasta el momento (Esquema 3.1.2.1). La formación de este puente de hidrógeno entre el hidroxilo del grupo carboxílico y el nitrógeno del grupo imina, en Y-XIII, podría hacer que la vibración característica del grupo hidroxilo del ácido carboxílico ( $\nu_{O-H}$ ) se desplace a frecuencias más bajas y se debilite. Además, dicho puente le podría otorgar mayor rigidez al grupo imina, haciendo que dicha vibración también se desplace a frecuencias más bajas. Esta situación sólo puede ser posible si la estructura correspondiente para Y-XIII es la del tautómero enol-imina.



Esquema 3. 1. 2. 1 Posible puente de hidrógeno en Y-XIII.

Por otro lado, en 11 de las 18 bases de Schiff que componen esta familia, la vibración asignada a  $\nu_{C=O}$  y/o  $\nu_{C=N}$  es la más intensa del espectro, estos compuestos son Y-I, Y-V, Y-VI, Y-VII, Y-VIII, Y-IX, Y-X, Y-XII, Y-XIII, Y-XV e Y-XVIII. Entre las 7 bases de Schiff restantes se encuentran aquellas que contienen un grupo nitro (Y-II e Y-III), la que contiene un grupo carbonilo (Y-XVII), una de las que contiene un grupo carboxílico (Y-XIV) y una de las que contiene un grupo metoxi (Y-XI), en cuyo caso la vibración característica de estos grupos funcionales resulta ser la de mayor intensidad, seguida de la vibración asignada a  $\nu_{C=O}$  y/o  $\nu_{C=N}$ . Mientras tanto, para las bases de Schiff derivadas de 2-hidroxibenzaldehído (Familia X), se encontró que sólo en 3 de las 18 sintetizadas, la vibración que fue asignada a  $\nu_{C=N}$  resultó ser la más intensa. Nuevamente, hay que considerar las 7 que contienen los grupos funcionales mencionados anteriormente.

En base a las intensidades observadas junto con los desplazamientos de las frecuencias de vibración en relación a la familia X, se podría pensar que para algunas de las bases de Schiff correspondientes a la familia Y, el tautómero ceto-enamina sea la única especie presente en estado sólido. Mientras que, en otras, podrían coexistir ambos tautómeros. Cabe aclarar que, para una determinación inequívoca de la estructura en estado sólido, sería crucial realizar difracción de rayos X de un monocristal. En este sentido, en la sección 3.2.2 se abordará de nuevo esta discusión.

### 3.1.2.1. Conclusiones parciales

De la discusión de los resultados obtenidos en esta sección, para la familia Y de bases de Schiff, se puede arribar a las siguientes conclusiones parciales:

- ✓ Existe la posibilidad de que las dos especies tautoméricas coexistan en estado sólido, incluso se podría pensar que en algunos casos el espectro de IR obtenido corresponda únicamente con una estructura ceto-enamínica.
- ✓ El efecto del sustituyente en el equilibrio tautomérico se podría considerar nulo o despreciable, producto de que no se observan grandes cambios en las características y frecuencias de las bandas encontradas en la zona de interés.

### 3.1.3. Bases de Schiff derivadas de formilheterociclos – Familia Z.

Al igual que en las secciones anteriores, se comenzará el estudio de esta familia con el compuesto Z-I, analizando su espectro infrarrojo (Figura 3.1.3.1). A diferencia de las familias X e Y, en ésta se utilizaron diferentes aldehídos para la obtención de las bases de Schiff correspondientes, es por este motivo que Z-I no representa el compuesto de referencia como sucedió antes con X-I e Y-I.

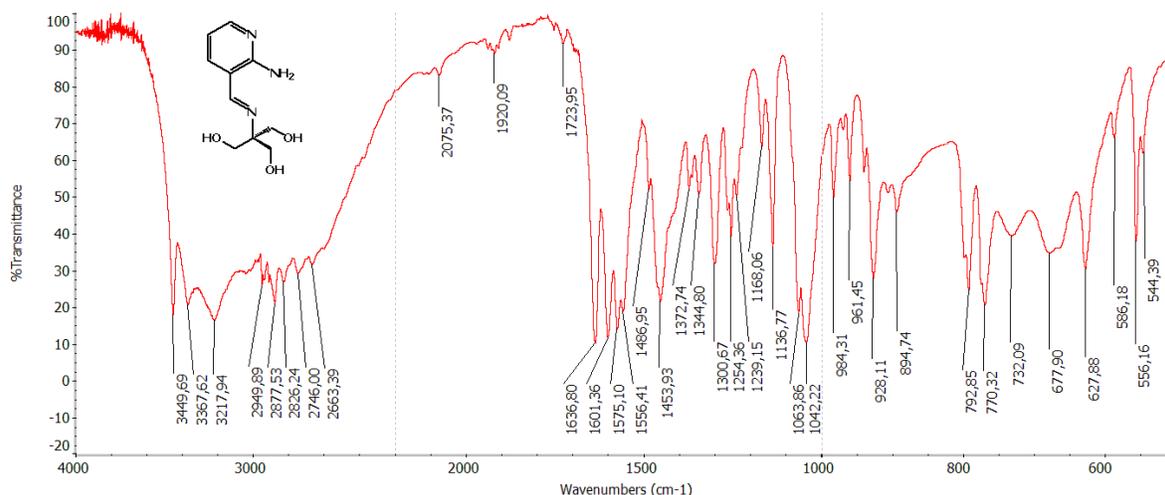
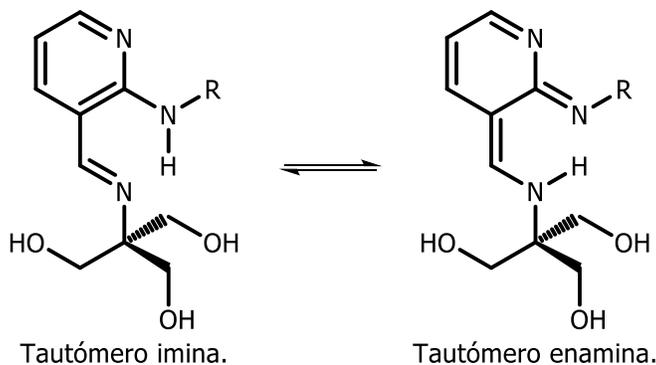


Figura 3. 1. 3. 1. Z-I. IR (KBr)  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3450, 3368, 3218 (O-H/N-H); 2950-2663 (C-H piridina); 1637 (C=N); 1601, 1575, 1556, 1487, 1454 (C=C/C=N aromático); 1064, 1042 (C-O alcohol).  $\delta/\text{cm}^{-1}$ : 793 (C-H piridina).

Como se comentó para las familias X e Y, existe una dificultad en la determinación estructural en estado sólido mediante la interpretación del espectro de IR. Dicha dificultad es considerablemente mayor en esta familia de bases de Schiff, producto de que ambos tautómeros contienen grupos funcionales iguales. Para comprender esta afirmación es necesario recordar el equilibrio tautomérico que se pretende estudiar para esta familia de bases de Schiff.



Esquema 3. 7. Equilibrio tautomérico implicado en Z-I.

Es así que, discriminar una especie tautomérica de la otra resultará prácticamente imposible mediante esta técnica. En ambos casos debería observarse una banda correspondiente a  $\nu_{C=N}$  a diferencia de las familias X e Y. A continuación, en la tabla 3.1.3.1 se exponen las frecuencias encontradas en la zona de interés para el resto de los compuestos de esta familia.

<b>Z-</b>	<b><math>\nu</math> [<math>\text{cm}^{-1}</math>]</b>					
	<b>I</b>	<b>II</b>	<b>IV</b>	<b>VI</b>	<b>VII</b>	<b>VIII</b>
<b><math>\nu_{C=N}</math></b>	1637	1644	1642	1636	1636	1626

Tabla 3.1.3. 1. Frecuencias de vibración observadas en la zona de interés para la familia Z.

En base a lo comentado anteriormente, no es posible definir cuál es la especie tautomérica presente o bien si ambas se encuentran presentes en estas condiciones. Más adelante, en la sección 3.2.3 se retomará este análisis a fin de poder arribar a alguna conclusión.

### 3.1.3.1. Conclusiones parciales

En base a la discusión de los resultados obtenidos, se puede arribar a las siguientes conclusiones parciales:

- ✓ Mediante esta técnica no fue posible determinar cuál es el tautómero predominante o si ambos se encuentran presentes, producto de que contienen los mismos grupos funcionales.
- ✓ El efecto del sustituyente en el equilibrio tautomérico parece ser nulo o despreciable debido a que las frecuencias de vibración, en la zona de interés, son similares en toda la familia.

### 3.1.4. Bases de Schiff derivadas de 2-hidroxibenzaldehídos polisustituídos – Familia D.

Se comenzará el análisis de esta familia de bases de Schiff con el compuesto D-I, investigando su espectro infrarrojo (Figura 3.1.4.1). El equilibrio tautomérico que se pretende estudiar en esta sección es igual al estudiado para las familias X e Y, de manera que se prestará especial atención en la zona de interés ( $1610 - 1650 \text{ cm}^{-1}$ ) como se hizo anteriormente. Todos los compuestos de esta familia contienen grupos hidroxilo alifáticos, de modo que la zona del espectro en la que puede observarse  $\nu_{\text{O-H}}$  de un hidroxilo fenólico, presente en el tautómero enol-imina, estará ocupada también por  $\nu_{\text{O-H}}$  de estos hidroxilos.

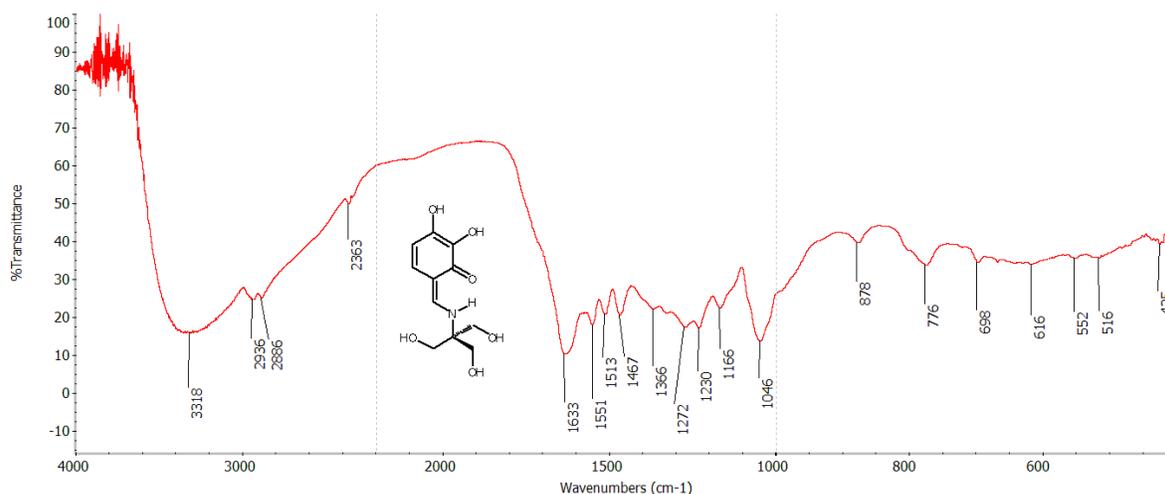


Figura 3.1.4. 1. D-I. IR (KBr)  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3318 (O-H); 2936, 2886, 2363 (C-H); 1633 (C=O); 1551, 1513, 1467 (C=C); 1046 (C-O alcohol).

Puede observarse, para D-I, que en la zona de interés existe una banda ancha a  $1633 \text{ cm}^{-1}$ . En base a lo comentado anteriormente para la familia Y (Sección 3.1.2) en términos de las características de la banda, se puede inferir que se encuentra presente el tautómero ceto-enamina. Se analizará ahora que ocurre con el resto de los compuestos que componen esta familia. A continuación, en la tabla 3.1.4.1 se exponen las frecuencias de vibración observadas.

D-	$\nu \text{ [cm}^{-1}\text{]}$						
	I	II	III	IV	V	VI	VII
$\nu_{\text{C=N}} \text{ y/o } \nu_{\text{C=O}}$	1633	1637	1606	1619	1622	1618	1618

Tabla 3.1.4. 1. Frecuencias de vibración observadas en la zona de interés para la familia D.

Si bien los valores de las frecuencias encontradas no permiten definir la presencia de una o ambas especies tautoméricas, mediante el análisis del ancho de la banda sumado a su intensidad esto es posible. Es así que, se puede inferir que los compuestos D-VI y D-VII se encuentran sólo con una estructura ceto-enamínica, al igual que D-I. Para

comprender esta situación, en la figura 3.1.4.2 y 3.1.4.3 se puede observar la superposición de los espectros IR de todos los compuestos que forman parte de esta familia con el compuesto X-I, por su similitud estructural en cuanto al aldehído del que provienen estas bases de Schiff. De este modo es posible visualizar lo mencionado anteriormente, tal y como se hizo con la familia Y.

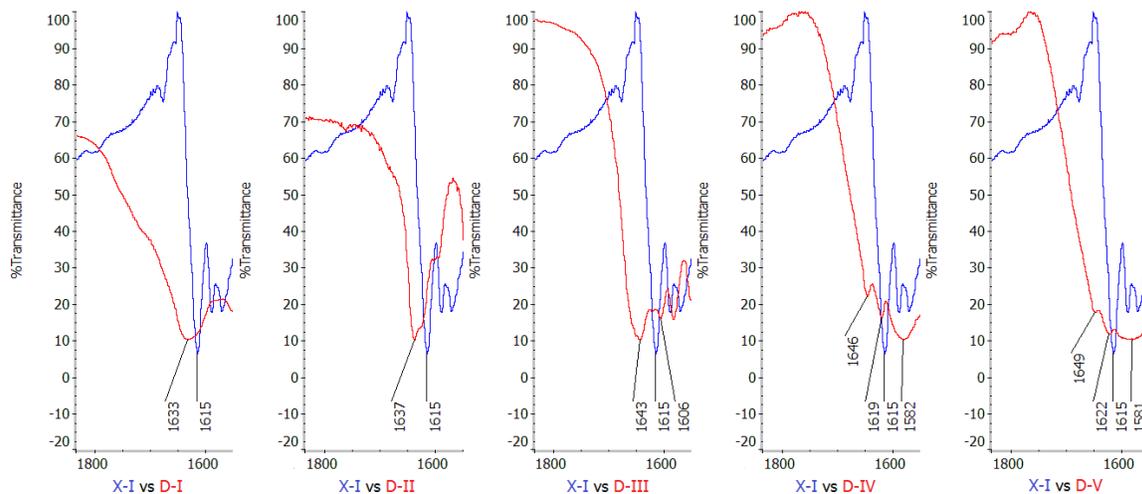


Figura 3.1.4. 2. Superposición de los espectros de IR de X-I (azul) y D-I a D-V (rojo) en la zona de  $1840\text{ cm}^{-1}$  a  $1550\text{ cm}^{-1}$ .

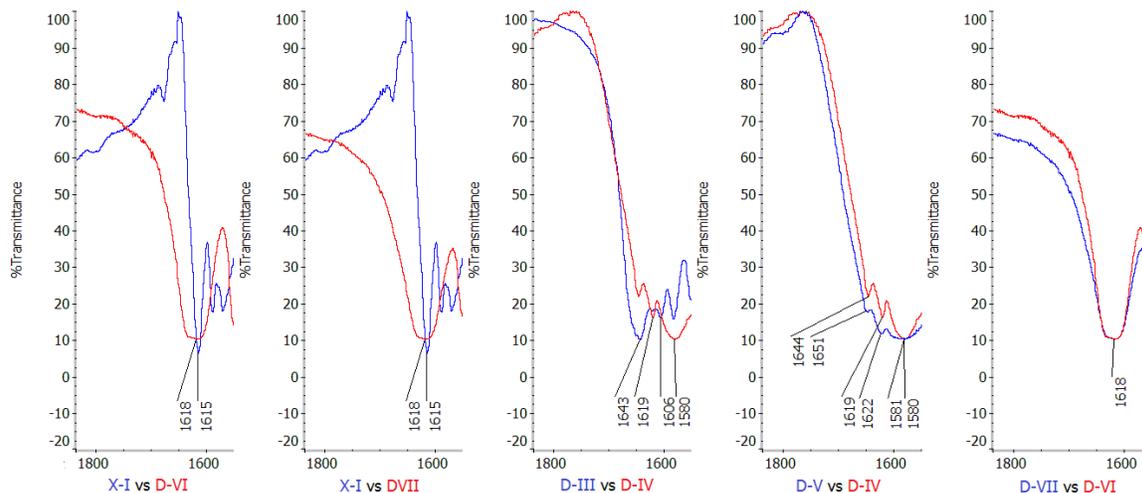


Figura 3.1.4. 3. Superposición de los espectros de IR de X-I (azul) y D-VI a D-VII (rojo); D-III (rojo) y D-III (azul) a D-V (azul); D-VII (azul) y D-VI (rojo) en la zona de  $1840\text{ cm}^{-1}$  a  $1550\text{ cm}^{-1}$ .

Para el compuesto D-I, se puede observar una banda a  $1633\text{ cm}^{-1}$  desplazada a frecuencias superiores en relación a la correspondiente a X-I ( $1615\text{ cm}^{-1}$ ) al mismo tiempo que se ensanchó ampliamente. Además, esta banda, resulta ser la más intensa del espectro, por este motivo se consideró que D-I en estado sólido presenta una estructura cetona-amina.

El compuesto D-II muestra un desplazamiento de la banda en la zona de interés a frecuencias superiores en relación a X-I. Además, se observa un ensanchamiento de dicha

banda, aunque significativamente inferior al observado en D-I, es por esto que se puede inferir que D-II evidencia la presencia de ambas especies tautoméricas en estado sólido. Al observar la intensidad de las señales, siendo la banda a  $1637\text{ cm}^{-1}$  la más intensa, se podría pensar que la especie mayoritaria o exclusiva sea el tautómero ceto-enamina.

En cuanto al compuesto D-III, se observa una banda a  $1643\text{ cm}^{-1}$ , sin embargo, esta banda se asignó a  $\nu_{\text{C=O}}$  del grupo formilo. Esta asignación se corroboró al comparar el espectro de D-III con el de D-IV, que ya no presenta el grupo formilo libre, sino que ha sido condensado con una molécula de TRIS, observándose para este último prácticamente una ausencia de dicha banda. El mismo comportamiento se observó para el compuesto D-V, muy similar a D-IV. Por otro lado, tanto para D-III como para D-IV y D-V, se observa una superposición de bandas en la zona de interés, en particular las bandas correspondientes a  $\nu_{\text{C=C}}$ , de manera que resulta sumamente dificultoso determinar cuál es la especie tautomérica presente en estos compuestos. A priori, y en base a las intensidades observadas, se podría pensar que el tautómero enol-imina es la especie mayoritaria o exclusiva.

Finalmente, para los compuestos D-VI y D-VII, en base al ensanchamiento observado para la banda a  $1618\text{ cm}^{-1}$  junto con su intensidad, se puede inferir que sólo se encuentra presente el tautómero ceto-enamina.

#### **3.1.4.1. Conclusiones parciales**

A partir de los resultados obtenidos para la familia D, se puede arribar a las siguientes conclusiones parciales:

- ✓ Fue posible determinar la presencia exclusiva del tautómero ceto-enamina, en particular para los compuestos D-VI y D-VII.

### 3.1.5. Referencias.

1. Kazak, C. *et al.* 2-[(4-Hydroxyphenyl)iminomethyl]thiophene. *Acta Crystallogr. Sect. C Cryst. Struct. Commun.* **56**, 1044–1045 (2000).
2. Ersanlı, C. C., Albayrak, Ç., Odabaşoğlu, M. & Erdönmez, A. 4-(2-Hydroxyphenyliminomethylene)phenol. *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Reports Online* **60**, o389–o391 (2004).
3. Feng, Y.-L., Zhao, G.-L. & Wen, Y.-H. 4-[[1-(1-Adamantyl)ethyl]iminomethyl]phenol. *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Reports Online* **61**, o1771–o1773 (2005).
4. Kaitner, B. & Pavlovic, G. N-p-Tolylvanillaldimine, C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>. *Acta Crystallogr. Sect. C Cryst. Struct. Commun.* **51**, 1875–1878 (1995).
5. Nagapandiselvi, P., Baby, C. & Gopalakrishnan, R. A new Schiff base, (E)-4-((4-chlorophenylimino) methyl)-2-methoxyphenol: Crystal structure, thermal behavior, solid-state fluorescence, DFT calculations and FT NMR spectral analysis. *J. Mol. Struct.* **1056–1057**, 110–120 (2014).
6. Fernández-G., J. M., Rosales, M. J., Toscano, R. A. & Tapia T., R. G. Structures of the NiII complexes of the imine ligands derived from 2,2-diethoxyethylamine with salicylaldehyde and 1,2- and 2,3-hydroxynaphthaldehydes. *Acta Crystallogr. Sect. C Cryst. Struct. Commun.* **42**, 1313–1316 (1986).
7. Lin, J., Cui, G.-H., Li, J.-R. & Xu, S.-S. 3-[[[(2,6-Diisopropylphenyl)imino]methyl]-2-naphthol. *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Reports Online* **61**, o627–o628 (2005).
8. Domínguez, O. *et al.* X-Ray crystallographic and spectroscopic properties of eight Schiff bases as evidence of the proton transfer reaction. Role of the intermolecular hydrogen bond. *New J. Chem.* **35**, 156–164 (2011).
9. Salman, S. R. & Saleh, N. A. I. Infra-Red Study of Tautomerism in Some Schiff Bases. *Spectrosc. Lett.* **30**, 1289–1300 (1997).
10. Alarcón, S. H., Olivieri, A. C., Labadie, G. R., Cravero, R. M. & González-Sierra, M. Tautomerism of representative aromatic  $\alpha$ -hydroxy carbaldehyde anils as studied by spectroscopic methods and AM1 calculations. Synthesis of 10-hydroxyphenanthrene-9-carbaldehyde. *Tetrahedron* **51**, 4619–4626 (1995).



## **3.2. Estudio del tautomerismo mediante difracción de rayos X.**

Una de las técnicas de mayor precisión para la determinación estructural en estado sólido es la cristalografía de rayos X. Esta técnica se basa en el fenómeno de difracción de los rayos X por sólidos en estado cristalino. El hecho de que sea necesario la obtención de monocristales resulta ser un limitante en muchos casos. Sin embargo, la precisión de la técnica junto con la relevancia de los datos que permite obtener, hacen que muchos investigadores inviertan mucho esfuerzo en la obtención de monocristales.

En este sentido, las bases de Schiff son compuestos que, en muchas ocasiones, cristalizan durante la etapa de síntesis o bien durante el proceso de purificación. Los cristales que se obtienen, muchas veces permiten ser utilizados para realizar difracción de rayos X.

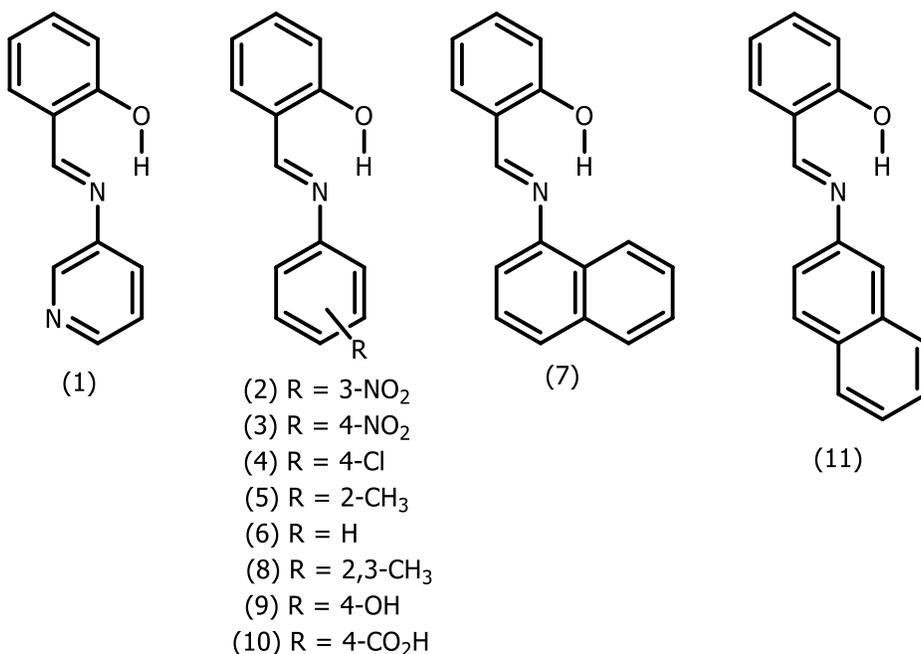
Es así que se han reportado un gran número de bases Schiff y complejos de bases de Schiff en estado cristalino. A continuación, se pretende estudiar el equilibrio tautomérico en las bases de Schiff sintetizadas mediante resultados obtenidos por otros autores, como así también, mediante resultados obtenidos durante la realización de este trabajo de tesis.

### 3.2.1. Bases de Schiff derivadas de 2-hidroxibenzaldehído – Familia X.

Existen numerosos trabajos donde se ha determinado la estructura de esta clase de bases de Schiff mediante difracción de rayos X. Se realizó una búsqueda en actas cristalográficas y otras revistas científicas a fin de determinar la estructura preferida por estos compuestos en estado sólido. A continuación, se exponen los resultados encontrados.

La primera de base de Schiff correspondiente a la familia X que se reporto fue la del compuesto X-XVIII (1), en el año 1980, por I. Moustakali-Mavridis, E. Hadjoudis y A. Mavridis.<sup>1</sup> Años más tarde en 1992, Hoong-Kun Fun *et al.*, determinaron la estructura de X-II (2).<sup>2</sup> Luego, en el año 1999, J. Burgess *et al.*, determinaron la de X-III (3).<sup>3</sup>

Posteriormente, en el año 2004, A. Karakaş *et al.*, y luego en 2011, Xiao-tong Chen *et al.*, reportaron la estructura de X-XV (4).<sup>4,5</sup> Prontamente, en el año 2005, se publicaron las estructuras de X-IV (5) y X-I (6) por Cheng, You, Li y Zhu y Arod *et al.* respectivamente.<sup>6-</sup><sup>8</sup> Un año más tarde, Cheng *et al.* reportaron la estructura del compuesto X-VII (7), la misma fue nuevamente publicada en 2013 por J. S. Matalobos y D. Das *et al.*<sup>9,10</sup> En 2010, Tahir *et al.*, anunciaron la estructura de otra base de Schiff correspondiente a esta familia, X-VI (8).<sup>11</sup> Poco tiempo después, Y. Wang *et al.*, elucidaron la estructura cristalina de X-X (9).<sup>12</sup> Recientemente, en 2012, H. Uekusa *et al.*, hicieron lo propio con el compuesto X-XIV (10).<sup>13</sup> Ese mismo año, Sharif *et al.*, determinaron la estructura de X-VIII (11).<sup>14</sup> En todos los casos, la estructura hallada corresponde al tautómero enol-imina.

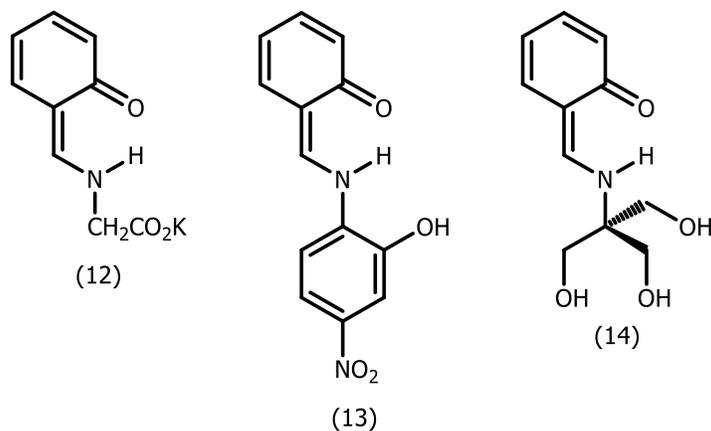


En base a los resultados encontrados, el tautómero enol-imina parece ser la especie preferida por esta clase de bases de Schiff.

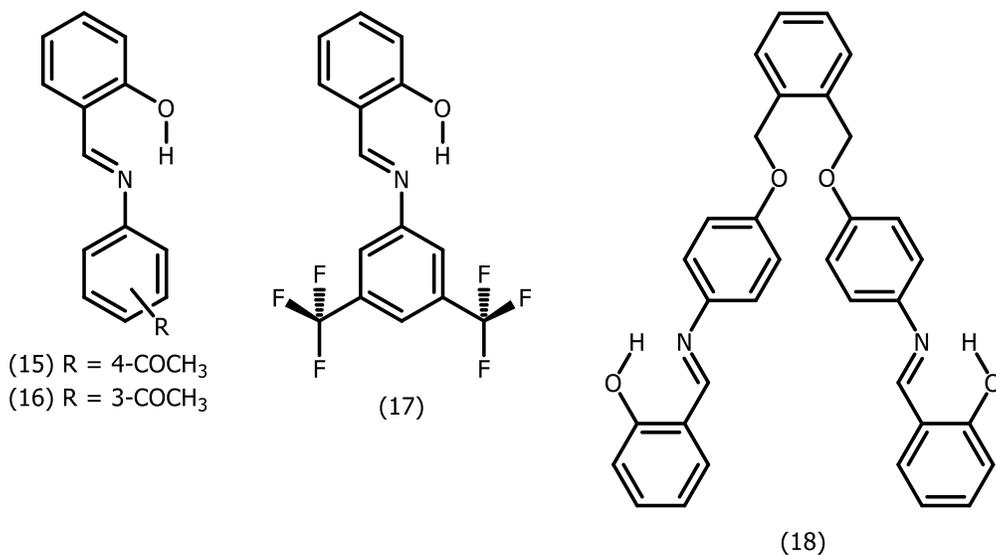
En base a los resultados encontrados por otros autores mediante difracción de rayos X, se puede afirmar que la determinación estructural que se realizó en la sección 3.1.1, mediante el análisis de los espectros de IR, fue la adecuada. De todas maneras, restan siete compuestos de esta familia por determinar en estado sólido, por este motivo, es sumamente importante obtener monocristales de dichos compuestos a fin de definir su estructura inequívocamente mediante difracción de rayos X. Se espera poder llevar a cabo esta tarea más adelante y plasmar los resultados en revistas científicas.

La búsqueda no se limitó sólo a los compuestos que forman parte de la familia X, sino que se analizó también la estructura preferida por otras bases de Schiff derivadas de 2-hidroxibenzaldehído. A continuación, se exponen algunos de los resultados encontrados, donde queda evidenciado que también es posible observar el tautómero ceto-enamina.

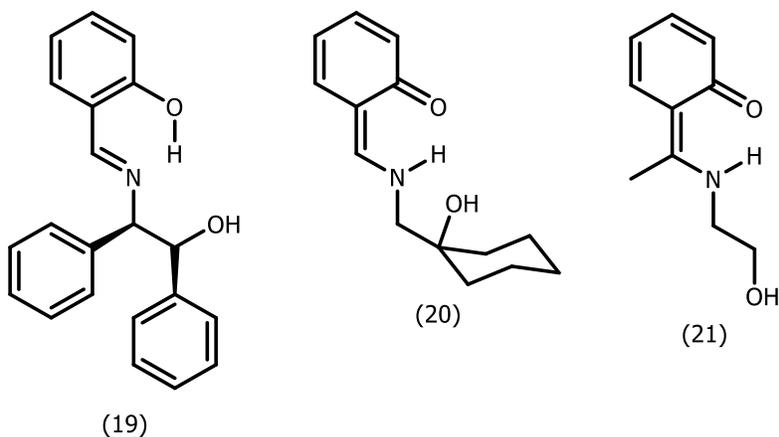
En el año 2000, Verónica Paredes-García *et al.*, encontraron que el compuesto "N-(6-oxociclohexa-1,3-dien-5-ilidenemetil)glicinato de potasio" (12) presenta una estructura ceto-enamínica.<sup>15</sup> Cem Cüneyt Ersanli *et al.*, en el año 2003, descubrieron que la base de Schiff "2-[(2-hidroxi-4-nitrofenil)aminometil]ciclohexa-3,5-dien-1(2H)-ona" (13) también presenta una estructura ceto-enamínica en estado cristalino.<sup>16</sup> El mismo resultado fue hallado por M. Odabaşođlu *et al.* en su trabajo publicado en 2003 (14).<sup>17</sup>



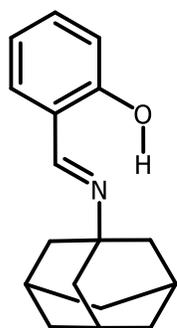
Por otro lado, la salicilaldimina derivada de la 4-aminoacetofenona (15) posee una estructura enol-imina según los resultados obtenidos por Süheyla Yüce *et al.* en el año 2004, sin embargo, en 1991, se había determinada su estructura como ceto-enamina por Rekhlova *et al.*<sup>18</sup> Un isómero de esta base de Schiff fue sintetizada por Rajib Lal De *et al.* (16) y encontraron que también se encuentra en la forma tautomérica enol-imina.<sup>19</sup> La misma especie tautomérica fue encontrada por M. Yıldız *et al.* (17), en su trabajo publicado en 2015 y por Selen Bilge *et al.* (18) en 2009.<sup>20,21</sup>



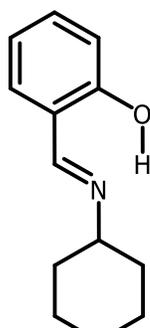
Utilizando el mismo aldehído, R. Santillan *et al.* en el año 2011 sintetizaron y estudiaron diferentes bases de Schiff encontrando ambas formas tautoméricas (19, 20, 21).<sup>22</sup>



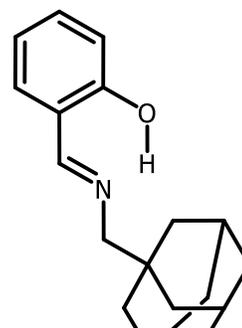
J.M. Fernández-G *et al.* también estudiaron el tautomerismo en *o*-hidroxi bases de Schiff. En el año 2000 publicaron la estructura de cristalina de nueve bases de Schiff, entre ellas, tres derivadas del 2-hidroxibenzaldehído (22, 23, 24).<sup>23</sup> En todos los casos la estructura enol-imina se hizo presente.



(22)

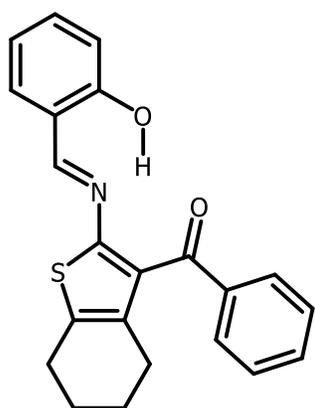


(23)

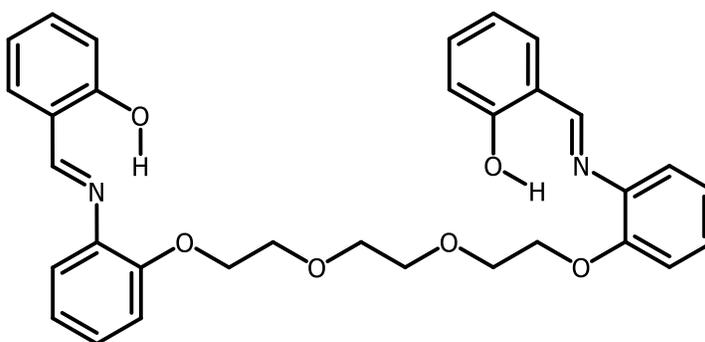


(24)

Otra base de Schiff (25) que presenta una estructura enol-imina en su estado cristalino fue estudiada por Kaur *et al.* en su trabajo publicado en 2014.<sup>24</sup> El mismo resultado fue encontrado por M. Yıldız *et al.*, en el año 1998, en otra salicilaldimina (26).<sup>25</sup>

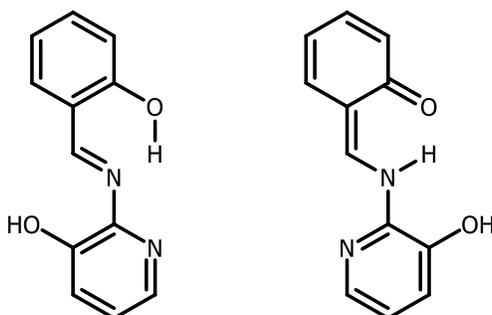


(25)



(26)

En el año 2012, M. Rubčić *et al.*, investigaron una base de Schiff derivada de la condensación entre salicilaldehído y 2-amino-3-hidroxipiridina (27). Encontraron que, dependiendo del solvente, podían obtener cuatro fases sólidas diferentes. Dos de ellas eran confórmeros del tautómero enol-imina, mientras que las dos restantes, confórmeros del tautómero ceto-enamina. Las primeras eran favorecidas por solventes polares mientras que las restantes (ceto-enamina) por solventes de baja polaridad.<sup>26</sup>



(27)

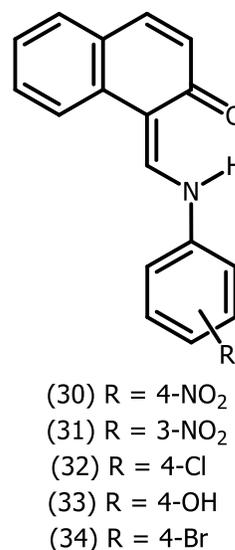
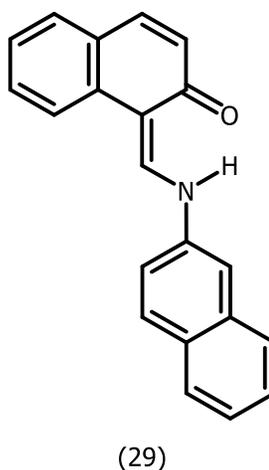
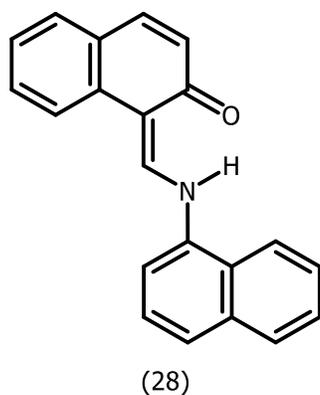
Si bien se reportaron algunas bases de Schiff en las que prevalece el tautómero ceto-enamina, estas son muy escasas en relación al gran número en las que se ha reportado la especie enol-imina.

### 3.2.2. Bases de Schiff derivadas de 2-hidroxi-1-naftaldehído – Familia Y.

Si bien no se realizaron difracciones de rayos X de los compuestos correspondientes a la familia Y, se realizó una búsqueda en revistas científicas, del mismo modo que para la familia X, a fin de determinar su estructura en estado sólido. Algunos de los compuestos que conforman esta familia de bases de Schiff fueron determinadas por otros autores. A continuación, se exponen estos resultados junto con el de otras bases de Schiff que también provienen del 2-hidroxi-1-naftaldehído.

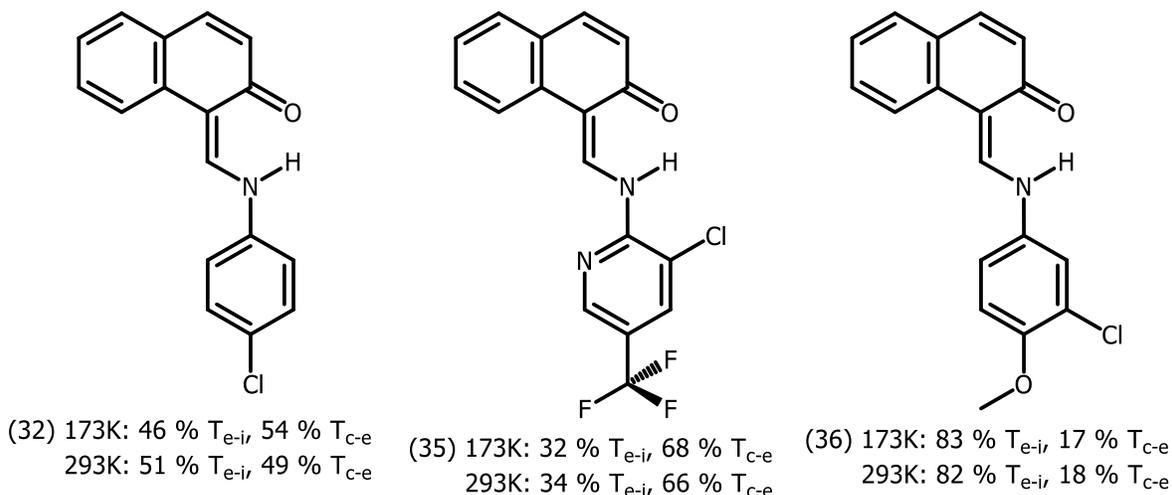
En el año 1996, Gavranić, Kaitner y Meštrović, determinaron la estructura cristalina de Y-VII (28) e Y-VIII (29), en ambos casos hallaron el tautómero ceto-enamina.<sup>27</sup> Por otro lado, Arzu Özek *et al.* estudiaron la estructura de Y-III (30) y encontraron, también, el tautómero ceto-enamina.<sup>28</sup> En este sentido, Popović, Pavlović, Roje, Došlić, Matković-Čalogović y Leban encontraron el mismo resultado para Y-III y también determinaron la estructura de Y-II (31), encontrando también la especie ceto-enamina, contrariamente al resultado encontrado en 1998 por otros autores.<sup>29,30</sup>

J. M. Lynam *et al.*, en un trabajo publicado en 2015, reportaron la misma estructura para Y-III, además reportaron la estructura de Y-XV (32) y hallaron el tautómero ceto-enamina.<sup>31</sup> En 2001, Ünver, Kabak, Zengin y Durlu, habían encontrado el mismo tautómero para Y-XV.<sup>32</sup> La estructura cristalina de Y-X (33) también fue estudiada, M. Odabaşoğlu *et al.* determinaron que existen dos moléculas por celda unidad y que ambas presentan una estructura ceto-enamínica, este resultado fue confirmado en 2013 por Chahmana *et al.*<sup>33,34</sup> Años antes, en el 2000, Ünver, Zengin y Güven elucidaron la estructura de Y-XVI (34), la misma corresponde al tautómero ceto-enamina.<sup>35</sup>

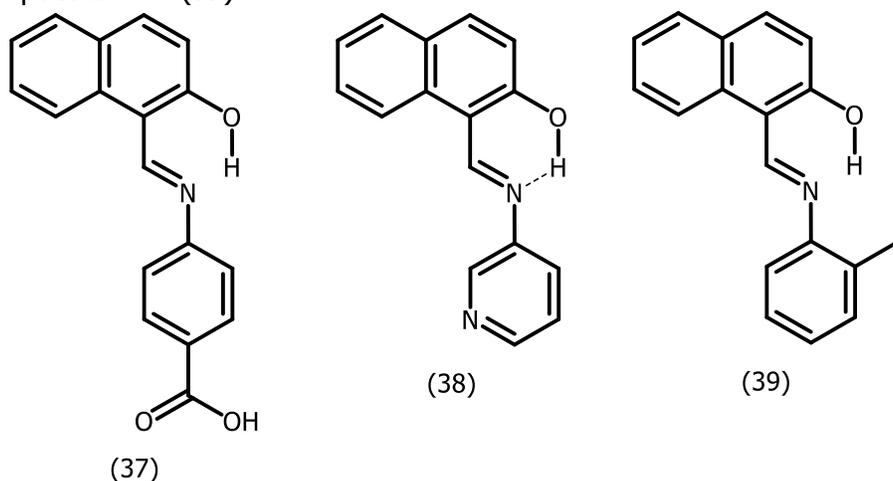


Sin embargo, en 2011 y 2012, G. K. Pierens *et al.* estudiaron tres bases de Schiff (32, 35, 36) entre las que se encuentra Y-XV y, a diferencia de los autores antes

mencionados, encontraron que coexisten ambas formas tautoméricas, incluso calcularon sus porcentajes a diferentes temperaturas.<sup>36,37</sup>



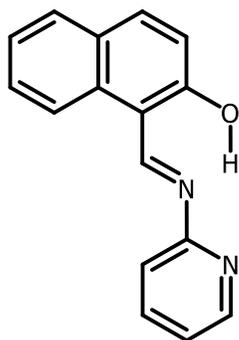
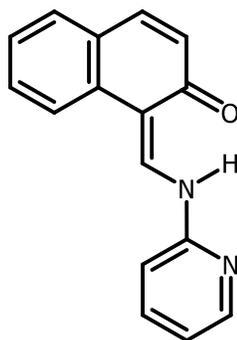
Por otro lado, Akkurt *et al.*, reportaron una estructura enol-imina para el compuesto Y-XIV (37).<sup>38</sup> Ünver, Yıldız, Zengin, Özbey, y Kendi reportaron la estructura del compuesto Y-XVIII (38), hallaron que el hidrógeno se encuentra a una distancia tal que es posible asumir la presencia de ambas especies tautoméricas.<sup>39</sup> En este sentido, en 1996, basándose en la longitud de los enlaces, Kaitner, Meštrović, Pavlović, definieron una estructura enol-imina para el compuesto Y-IV (39).<sup>40</sup>



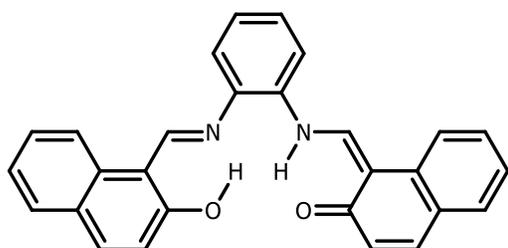
Los resultados apoyan firmemente la hipótesis planteada al analizar los espectros de IR de esta familia de bases de Schiff (Sección 3.1.2). Sólo en dos de los once compuestos encontrados para esta familia se reportó una estructura enol-imina, mientras que, para el resto, la estructura hallada mediante difracción de rayos X fue la del tautómero cetona.

Por otro lado, H. Nazır *et al.*, estudiaron un isómero de Y-XVIII (40) y hallaron mediante difracción de rayos X, que en la celda unidad coexisten las dos formas tautoméricas.<sup>41</sup> Sin embargo, más tarde, en el año 2015, Q. Li *et al.* determinaron la

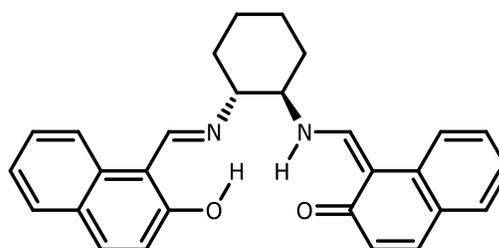
estructura del mismo compuesto y encontraron que las dos moléculas presentes en la celda unidad tienen una estructura ceto-enamínica.<sup>42</sup>

(40) H. Nazlr *et al.*(40) Q. li *et al.*

En este sentido, Z. Popović *et al.* (2001) y H. Karabiyik *et al.* (2006), sintetizaron dos bases de Schiff (41, 42) en las que coexisten las dos formas tautoméricas en una misma molécula.<sup>43,44</sup>

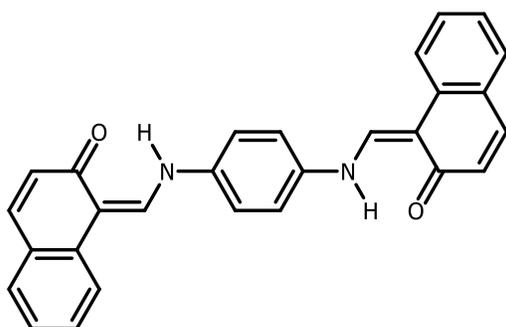


(41)

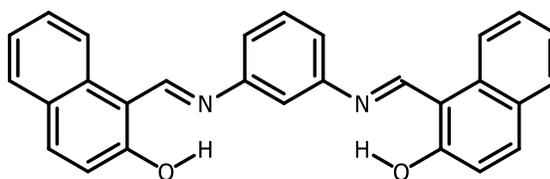


(42)

Dos isómeros del compuesto anterior (41) fueron reportados años más tarde, por Blagus y Kaitner, y demostraron que en un caso sólo se observa el tautómero ceto-enamina (43) y en el otro sólo el enol-imina (44).<sup>45,46</sup>



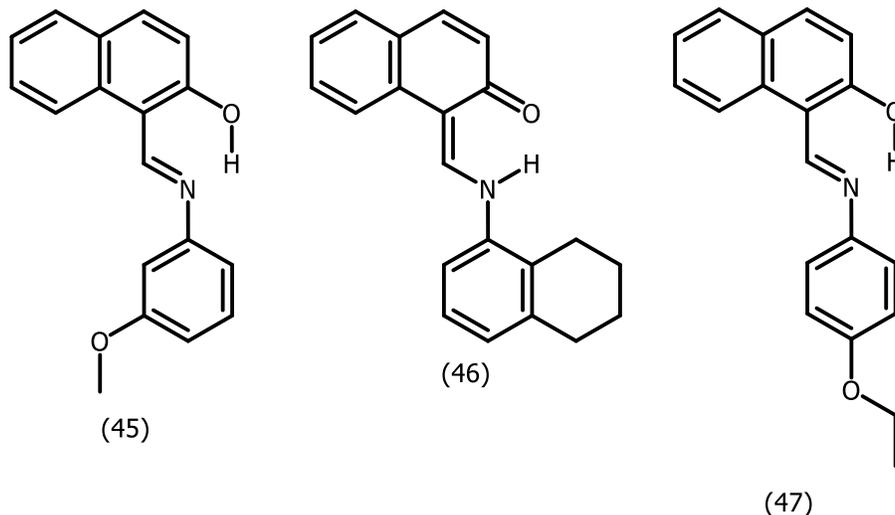
(43)



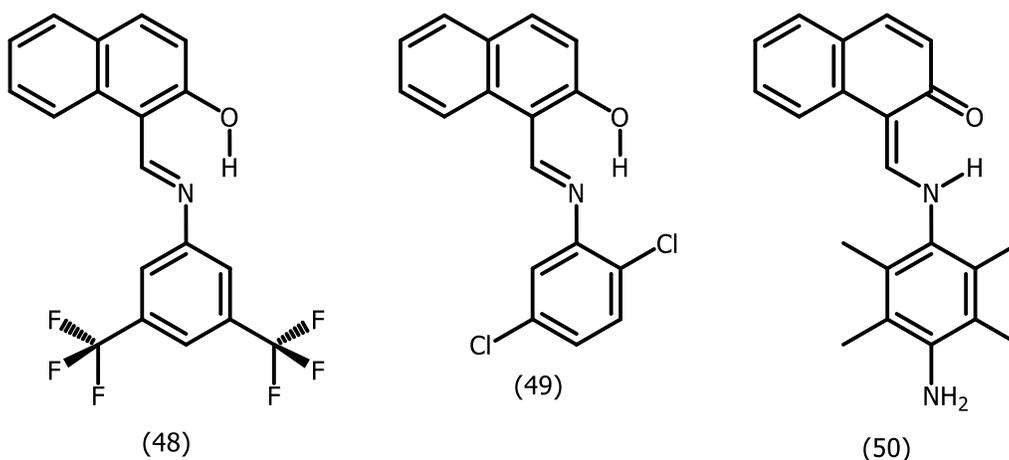
(44)

Recientemente, G. Alpaslan y M. Macit, reportaron la estructura de un isómero de Y-XI e Y-XII (45), hallaron en este caso el tautómero enol-imina.<sup>47</sup> Además, estos autores también determinaron la estructura de un compuesto similar a Y-VII (46), en este caso hallaron el tautómero ceto-enamina. C. T. Zeyrek *et al.* publicaron la estructura de la base

de Schiff derivada de 4-etoxianilina (47), la estructura que encontraron fue la del tautómero enol-imina.<sup>48</sup>

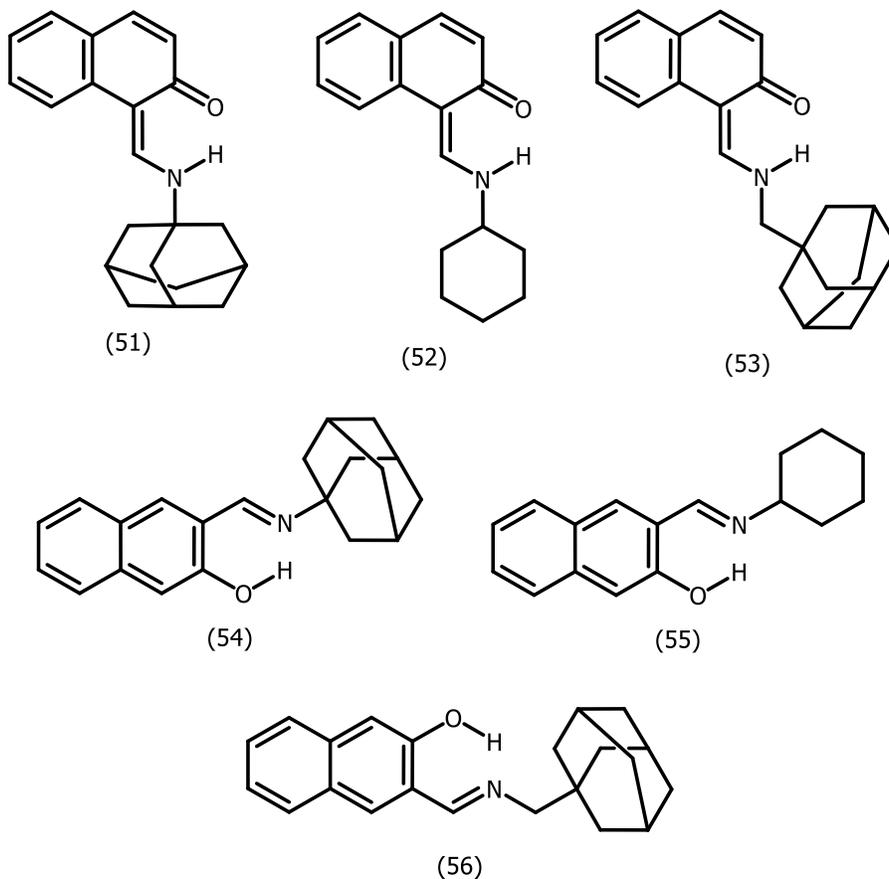


Ünver *et al.* sintetizaron y estudiaron la estructura de la base de Schiff derivada de 2-hidroxi-1-naftaldehído y 3,5-bis(trifluorometil)anilina (48) hallando sólo la especie enol-imina, el mismo resultado habían encontrado, M. Yıldız *et al.* (17), para la base de Schiff análoga derivada del 2-hidroxibenzaldehído.<sup>49</sup> Estos investigadores, además, encontraron otra base de Schiff en la que prevalece el tautómero enol-imina en el año 2006 (49).<sup>50</sup> Más tarde, en 2008, determinaron la estructura de otra en la que la especie ceto-enamina es la única presente (50).<sup>51</sup>

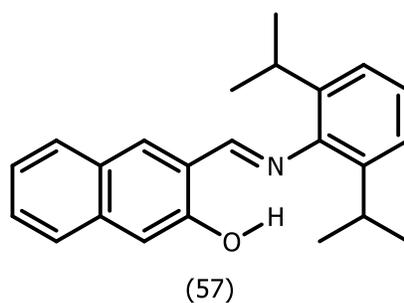


J.M. Fernández-G *et al.* en el mismo trabajo que fue citado anteriormente (Sección 3.2.1) estudiaron la estructura de bases de Schiff derivadas de 2-hidroxi-1-naftaldehído (51, 52, 53) y 3-hidroxi-2-naftaldehído (54, 55, 56).<sup>23</sup> Las primeras presentaron una estructura ceto-enamina y las segundas enol-imina evidenciando, como se había mencionado anteriormente al inicio de este capítulo, que las bases de Schiff derivadas de 3-hidroxi-2-naftaldehído presentan mayores dificultades para tautomerizar, como consecuencia de la pérdida de aromaticidad que se genera en ambos anillos. Al mismo tiempo, vale la pena recordar que las salicilaldiminas análogas (22, 23, 24) evidenciaron sólo la presencia de la

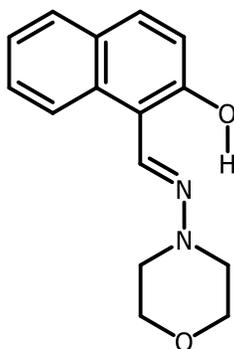
especie enol-imna, apoyando así la determinación estructural realizada en la sección 3.1.2, donde se comparó los espectros de IR de las familias X e Y, arribando a la conclusión de que existía la posibilidad de que prevalezca sólo el tautómero ceto-enamina para la familia Y.



En este sentido, Lin *et al.* determinaron la estructura de otra base de Schiff derivada de 3-hidroxi-2-naftaldehído (57) y, nuevamente, hallaron sólo el tautómero enol-imna.<sup>52</sup>

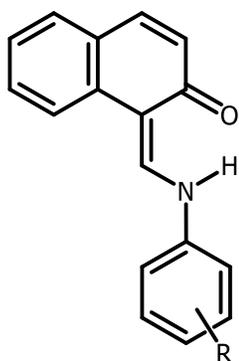
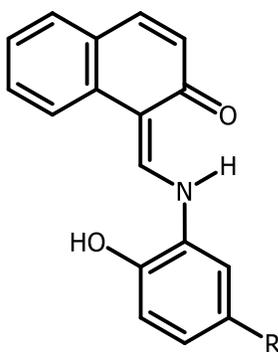


Otra base de Schiff (58) derivada de 2-hidroxi-1-naftaldehído que presenta una estructura enol-imina en estado cristalino, es la estudiada por M. Yildiz *et al.* en su trabajo publicado en 2005.<sup>53</sup>

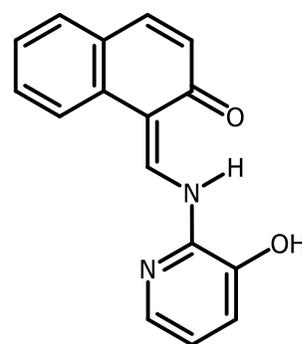


(58)

Gordana Pavlović *et al.* estudiaron la estructura de un isómero de Y-XIII e Y-XIV (59) y encontraron que en estado cristalino prevalece el tautómero ceto-enamina.<sup>54</sup> El mismo tautómero fue hallado por Süheyla Yüce *et al.* en otra base de Schiff (60).<sup>55</sup> En 2004, Arzu Özek *et al.* también encontraron el tautómero ceto-enamina en estado cristalino en una variedad de bases de Schiff (61, 62, 63).<sup>56-58</sup> La misma especie tautomérica prevalece en la estudiada por Temel *et al.* en 2010 (64).<sup>59</sup>

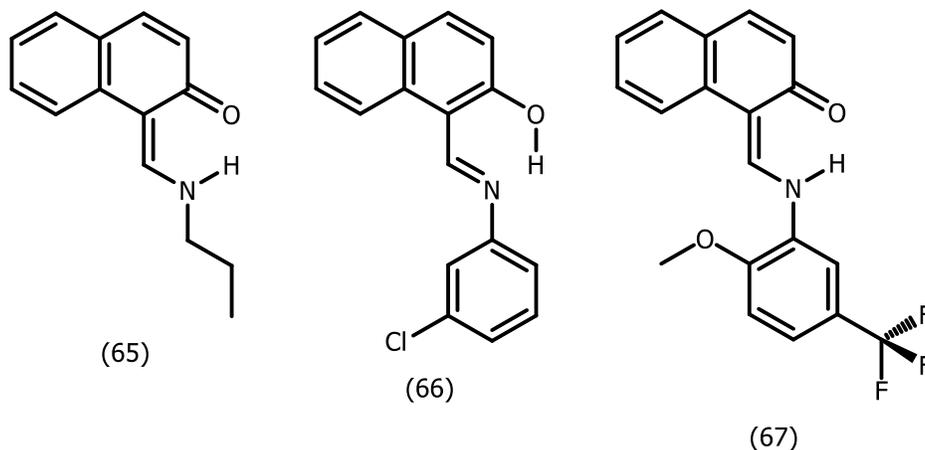
(59) R = 3-CO<sub>2</sub>H(60) R = 4-COCH<sub>3</sub>(64) R = 2-OC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

(61) R = -Cl

(62) R = -CH<sub>3</sub>

(63)

Branko Kaitner y Gordana Pavlović, en 1996, corrigieron la estructura de la base de Schiff derivada de 2-hidroxi-1-naftaldehído y n-propilamina que había sido definida como el tautómero enol-imina en 1994 por Tuncer Hökelek *et al.* (65).<sup>60,61</sup> Gordana Pavlović *et al.* también determinaron la estructura de un isómero del compuesto Y-XV (66) hallando sólo la especie enol-imina.<sup>62</sup> En este sentido, Kargılı *et al.*, reportaron la estructura de un compuesto similar a Y-XI (67), hallaron el tautómero ceto-enamina.<sup>63</sup>



Fue posible encontrar la estructura cristalina de once de las bases de Schiff que componen esta familia y, además, la de algunos de sus isómeros de posición. En la mayoría de los casos la especie ceto-enamina fue reconocida, de manera que es factible inferir que el análisis realizado en la sección 3.1.2 fue correcto. No se encontró un efecto del sustituyente contundente en líneas generales, siendo esto, otra prueba que apoya la predicción realizada al examinar los espectros de IR.

Por otro lado, se observa una notable diferencia en cuanto a la preferencia tautomérica en estado cristalino por parte de la familia X e Y, siendo la especie enol-imina la preferida por la primera y la ceto-enamina la favorita para la segunda. De nuevo, estos resultados están de acuerdo con los encontrados anteriormente en este capítulo y evidencian que reducir la energía de aromaticidad es determinante para que el mencionado equilibrio tautomérico tenga lugar.

### 3.2.3. Bases de Schiff derivadas de formilheterociclos – Familia Z.

Para esta familia se consiguió aislar monocristales para su determinación por difracción de rayos X. Es así que fue posible obtener monocristales de Z-I (68) y Z-II (69). A continuación, se exponen los resultados obtenidos para estos compuestos.

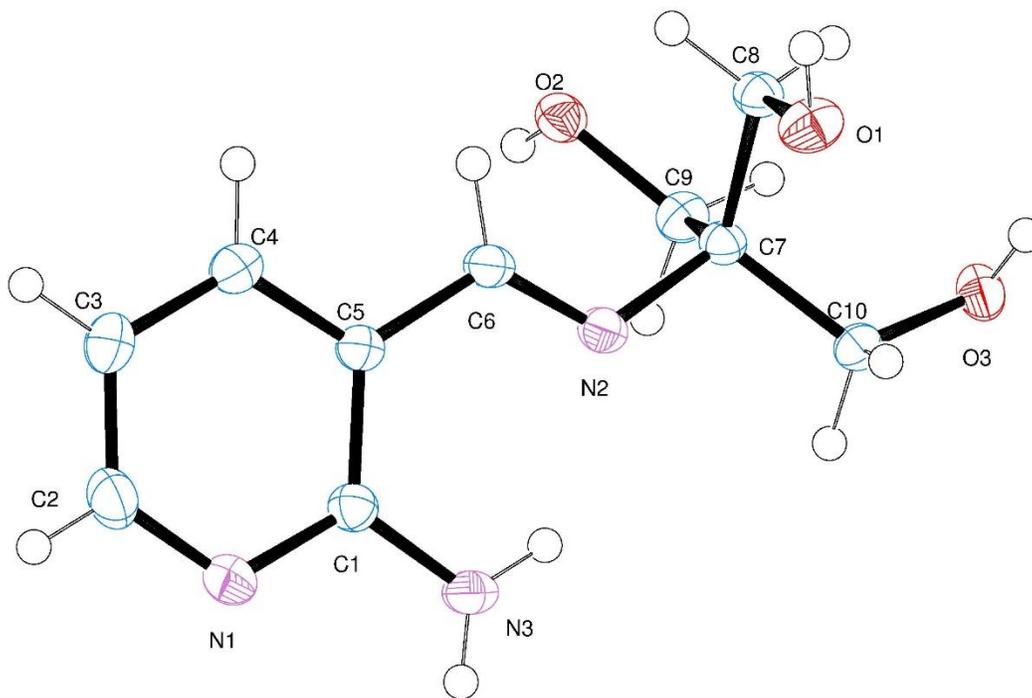


Figura 3.5.3. 1. Diagrama ORTEP de Z-I (68).

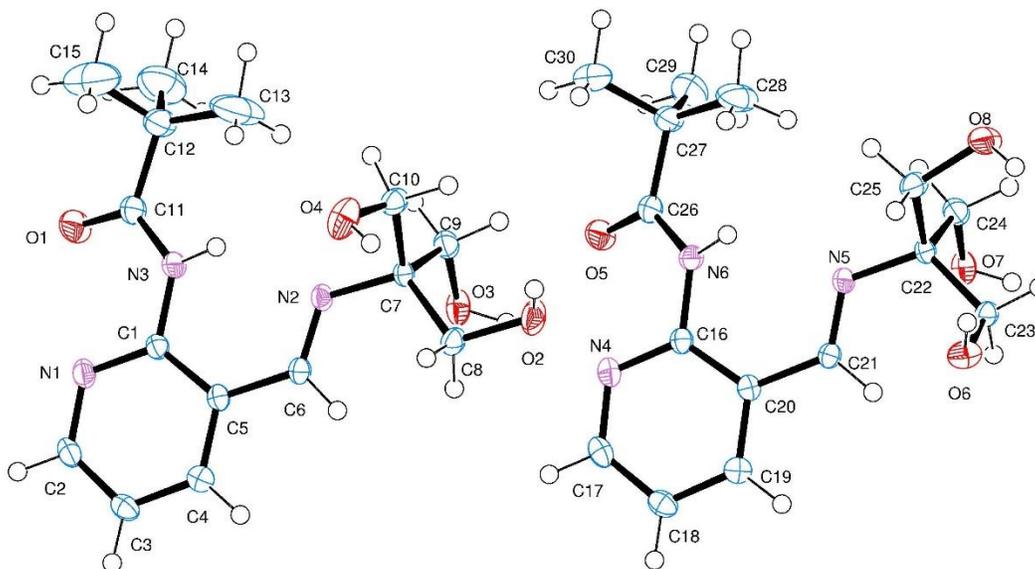


Figura 3.5.3. 2. Diagrama ORTEP de Z-II (69).

## Datos cristalográficos y refinamiento

	Z-I	Z-II
<b>Fórmula Empírica</b>	C10 H15 N3 O3	C15 H23 N3 O4
<b>Peso Molecular</b>	225.25	309.36
<b>Temperatura</b>	170(2) K	170(2) K
<b>Longitud de onda</b>	0.71073 Å	0.71073 Å
<b>Sistema cristalino</b>	Monoclínico	Monoclínico
<b>Grupo espacial</b>	P 2 <sub>1</sub>	P 2 <sub>1</sub> /c
<b>Dimensiones de la celda unidad</b>	a = 5.97490 (10) Å b = 8.7869 (2) Å c = 10.5751 (2) Å β = 92.299 (1)°	a = 9.9963 (4) Å b = 28.389 (1) Å c = 11.7225 (4) Å β = 105.465 (1)°
<b>Volumen</b>	554.76 (2) Å <sup>3</sup>	3206 (2) Å <sup>3</sup>
<b>Z</b>	2	8
<b>Densidad (calculada)</b>	1.348 Mg/m <sup>3</sup>	1.282 Mg/m <sup>3</sup>
<b>Coefficiente de absorción F(000)</b>	0.101 mm <sup>-1</sup> 240	0.094 mm <sup>-1</sup> 1328
<b>Tamaño del cristal</b>	0.280 x 0.200 x 0.140 mm <sup>3</sup>	0.440 x 0.240 x 0.200 mm <sup>3</sup>
<b>Rango de tetha para la colección de datos</b>	1.927 a 30.163°	2.232 a 30.128°
<b>Rangos de los índices</b>	-7 ≤ h ≤ 8, -8 ≤ k ≤ 12, -14 ≤ l ≤ 14	-14 ≤ h ≤ 13, -36 ≤ k ≤ 39, -16 ≤ l ≤ 6
<b>Reflexiones colectadas</b>	5185	20239
<b>Reflexiones independientes</b>	2461 [R(int) = 0.0140]	9281 [R(int) = 0.0253]
<b>Integridad de theta = 25.242°</b>	100.0 %	99.7 %
<b>Método de refinamiento</b>	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
<b>Datos/Restricciones/Parámetros</b>	2461 / 1 / 205	9281 / 0 / 409
<b>Ajuste en F<sup>2</sup></b>	1.062	1.026
<b>Índice R final</b>	R1 = 0.0287, wR2 = 0.0818	R1 = 0.0598, wR2 = 0.1599
<b>Índices R (todos los datos)</b>	R1 = 0.0302, wR2 = 0.0852	R1 = 0.0864, wR2 = 0.1795
<b>Parámetro de la estructura absoluta</b>	0.1(4)	-
<b>Pico de diferencia más grande y agujero</b>	0.296 y -0.154 e.Å <sup>-3</sup>	0.740 y -0.512 e.Å <sup>-3</sup>

Tabla 3.5.3. 1. Datos cristalográficos de Z-I y Z-II.

Puede observarse inequívocamente que, en ambos compuestos, la estructura correspondiente es la del tautómero imina. La difracción de rayos X permitió determinar la estructura de estos compuestos en estado sólido, algo que no había sido posible mediante los espectros de IR. Ahora bien, retomando la discutido en la sección 3.1.3, es posible inferir la estructura de los restantes compuestos de esta familia de bases de Schiff. Para esto es necesario recordar las vibraciones encontradas en la zona de interés.

<b>Z-</b>	<b><math>\nu</math> [<math>\text{cm}^{-1}</math>]</b>					
	<b>I</b>	<b>II</b>	<b>IV</b>	<b>VI</b>	<b>VII</b>	<b>VIII</b>
<b><math>\nu_{\text{C=N}}</math></b>	1637	1644	1642	1636	1636	1626

Tabla 3.1.3. 1. Frecuencias de vibración observadas en la zona de interés para la familia Z.

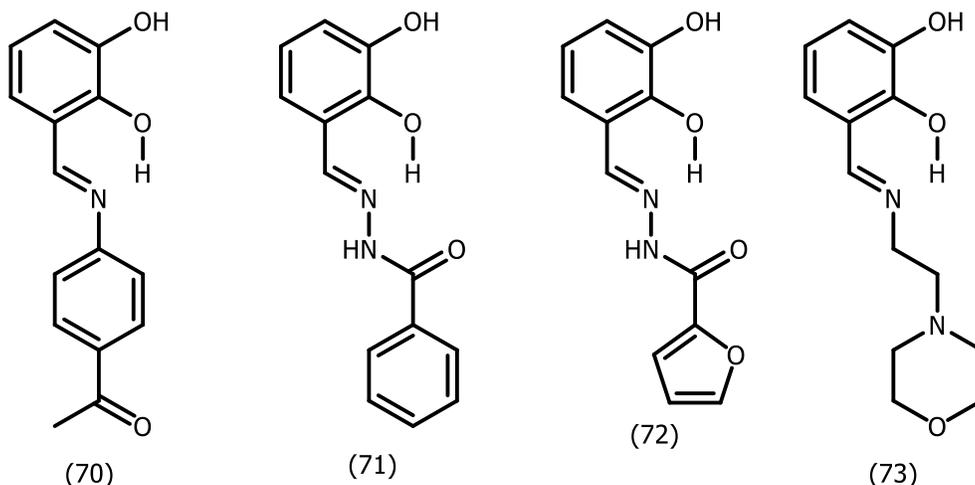
Las frecuencias de vibración son similares en toda la familia, en particular la correspondiente a Z-I es prácticamente igual a la de Z-VI y Z-VII, lo mismo ocurre con la de Z-II y Z-IV. En base a estas similitudes y considerando los resultados obtenidos mediante difracción de rayos X para los compuestos Z-I y Z-II, es factible afirmar que la estructura correspondiente para el resto de los compuestos es la del tautómero imina.

### 3.2.4. Bases de Schiff derivadas de 2-hidroxibenzaldehídos polisustituidos – Familia D.

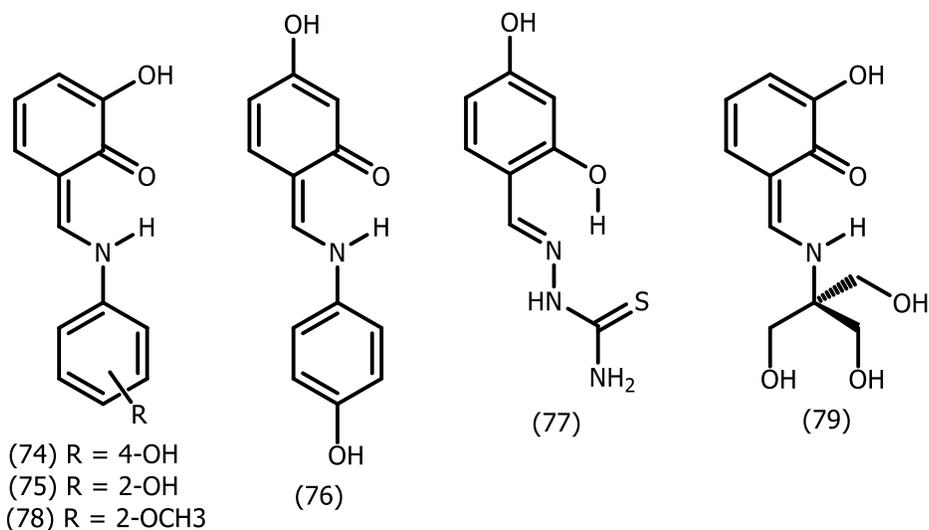
Del mismo modo que se hizo para las familias X e Y, se realizó una búsqueda para esta familia de compuestos con el objetivo de conocer su estructura cristalina y de este modo poder evaluar el análisis realizado en la sección 3.1.4. A continuación, se exponen algunos resultados encontrados para bases de Schiff que derivan de 2-hidroxibenzaldehídos polisustituidos.

Muchas de las bases de Schiff que fueron encontradas provienen del uso de 2,3-dihidroxibenzaldehído y 3-metoxi-2-hidroxibenzaldehído, en algunos casos la estructura cristalina hallada indica que prevalece el tautómero enol-imina y en otros casos el cetoenamina.

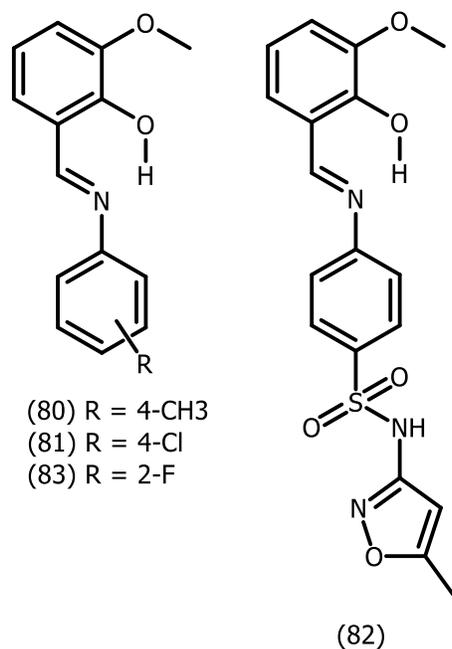
En 2004, Süheyla Yüce *et al.*, determinaron la estructura del compuesto "3-(4-acetilfeniliminometil)-1,2-dihidroxibenceno" (70).<sup>64</sup> Luego, en 2005, Hapipah M. Ali *et al.*, hallaron las estructuras de dos hidrazonas derivadas de 2,3-dihidroxibenzaldehído (71, 72).<sup>65,66</sup> Todos estos compuestos evidenciaron una estructura enol-imina al igual que la base de Schiff estudiada por H. Ünver *et al.* en 2007 (73).<sup>67</sup>



En cambio, las bases de Schiff (74, 75) determinadas por B. Kosar *et al.*, en sus dos trabajos publicados en 2004 y 2005, mostraron una estructura cetoenamina. En uno de estos trabajos, también determinaron la estructura de una base de Schiff derivada del 2,4-dihidroxibenzaldehído (76) hallando la misma especie tautomérica en estado cristalino.<sup>68,69</sup> Este aldehído también fue utilizado por M. Yıldız *et al.* en 2009, pero en este caso hallaron el tautómero enol-imina (77).<sup>70</sup> Otra base de Schiff derivada de 2,3-dihidroxibenzaldehído fue determinada en esos años por Sahin *et al.* (78), en este caso también se encontró la especie cetoenamina.<sup>71</sup> M. Odabaşoğlu *et al.* encontraron otra (79) que evidenció la presencia del mismo tautómero, en el mismo trabajo que fue citado anteriormente (Sección 3.2.1).<sup>17</sup>

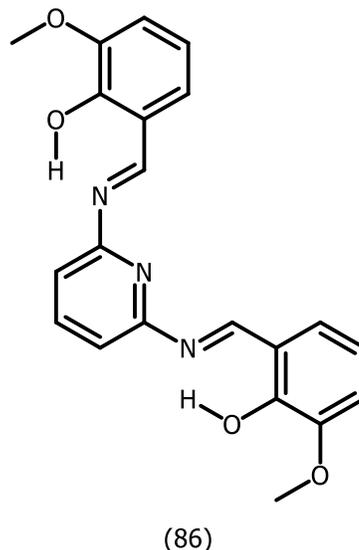
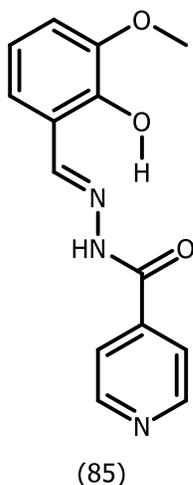
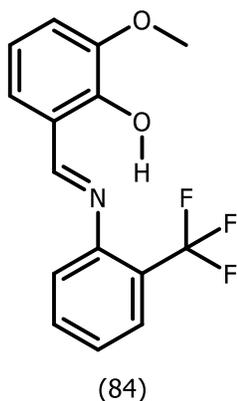


Similares bases de Schiff, en cuanto al aldehído utilizado para su síntesis, siendo en estos casos 3-metoxi-2-hidroxibenzaldehído, también fueron determinadas por difracción de rayos X. Es así que, G.-Y. Yeap *et al.*, encontraron sólo el tautómero enol-imina en los compuestos que estudiaron en 2003 (80, 81).<sup>72</sup> El mismo resultado encontraron M. Yildiz *et al.* en su trabajo publicado en 2010 (82).<sup>73</sup> Utilizando el mismo aldehído, H. Ünver *et al.* sintetizaron y estudiaron otra base Schiff (83) y se encontraron con la misma especie tautomérica en estado cristalino.<sup>74</sup>

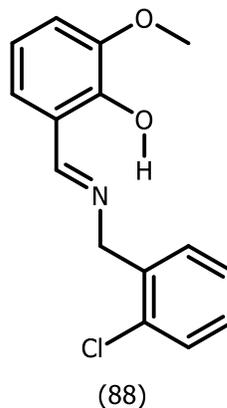
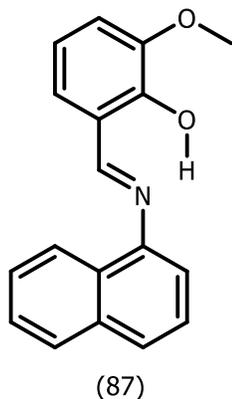


En 2005, Sahin *et al.*, condensaron *o*-vanillina (3-metoxi-2-hidroxibenzaldehído) y 2-(trifluorometil)anilina y hallaron también el tautómero enol-imina mediante difracción de rayos X (84).<sup>75</sup> En este sentido, Yu Chen y Jing sintetizaron y determinaron la estructura de una hidrazida deriva del mismo aldehído (85).<sup>76</sup> Lo mismo realizaron Nieves Galic *et al.*

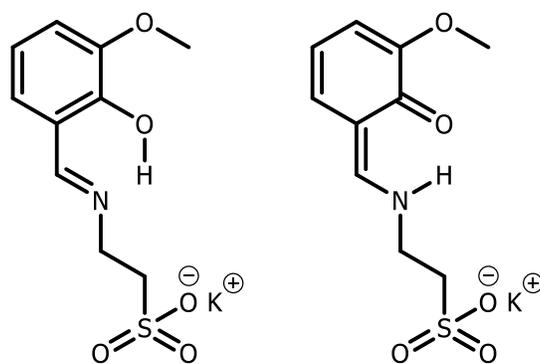
condensando el aldehído con 2,6-diaminopiridina (86).<sup>77</sup> En todos los casos la estructura encontrada fue la del tautómero enol-imina.



H. Ünver *et al.* también utilizaron 3-metoxi-2-hidroxibenzaldehído para la síntesis de dos bases de Schiff (87, 88) y encontraron al igual que en los casos anteriores, el tautómero enol-imina.<sup>78,79</sup>

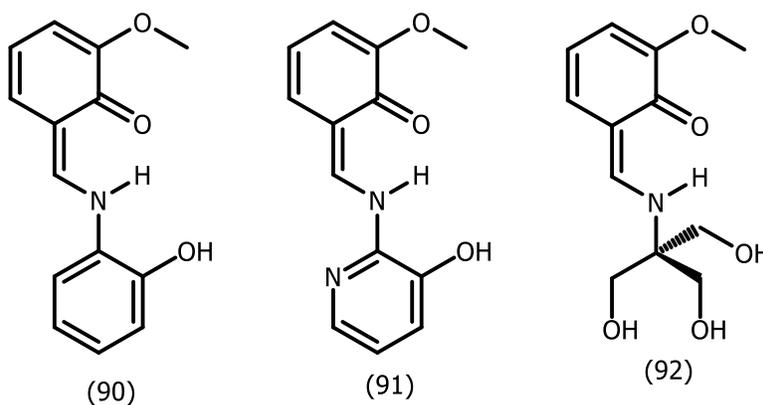


Un caso particular fue encontrado recientemente (2016) por B. Parajón *et al.* Ellos evidenciaron que el anión de la base de Schiff formada por la condensación entre *o*-vanillina y taurina (89), presenta una estructura cristalina enol-imina y ceto-enamina.<sup>80</sup>



(89)

Nuevamente, H. Ünver *et al.* determinaron la estructura cristalina de otra base de Schiff (90) derivada del mismo aldehído que las anteriores, sólo que en esta prevalece la especie ceto-enamina.<sup>81</sup> El mismo resultado encontraron Užarević, Krunoslav *et al.* en su trabajo publicado en 2014 para la base de Schiff derivada de 2-amino-3-hidroxipiridina (91).<sup>82</sup> En este sentido, ya en el año 2003, M. Odabaşoğlu *et al.* habían determinado la estructura cristalina de una base de Schiff similar (92), encontrando sólo el tautómero ceto-enamina.<sup>17</sup>

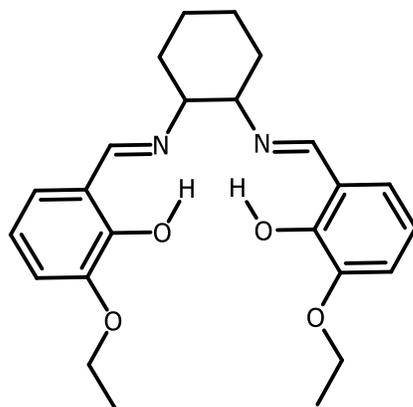


(90)

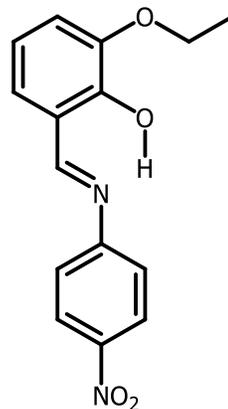
(91)

(92)

Por otro lado, Tozzo *et al.*, en su trabajo publicado en 2008, determinaron la estructura de una base de Schiff (93) que fue sintetizada utilizando un aldehído muy similar al mencionado anteriormente, 2-hidroxi-3-etoxibenzaldehído.<sup>83</sup> Lo mismo realizaron B. Kosar *et al.* solo que para la condensación utilizaron 4-nitroanilina (94).<sup>84</sup> En ambos casos la estructura que encontraron fue la del tautómero enol-imina.

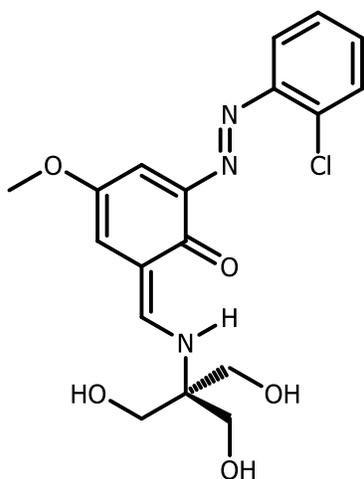


(93)

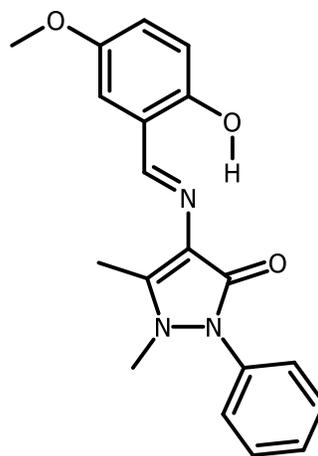


(94)

Cem Cüneyt Ersanli *et al.*, en el año 2004, encontraron otra estructura ceto-enamínica (95), para su obtención utilizaron TRIS del mismo modo que se utilizó en este trabajo de tesis para las familias Z y D.<sup>85</sup> Por otro lado, Hayvali *et al.*, encontraron en el año 2010, que la base de Schiff derivada de 2-hidroxi-5-metoxibenzaldehído y 4-aminoantipirina (96), presenta una estructura enol-imina.<sup>86</sup>

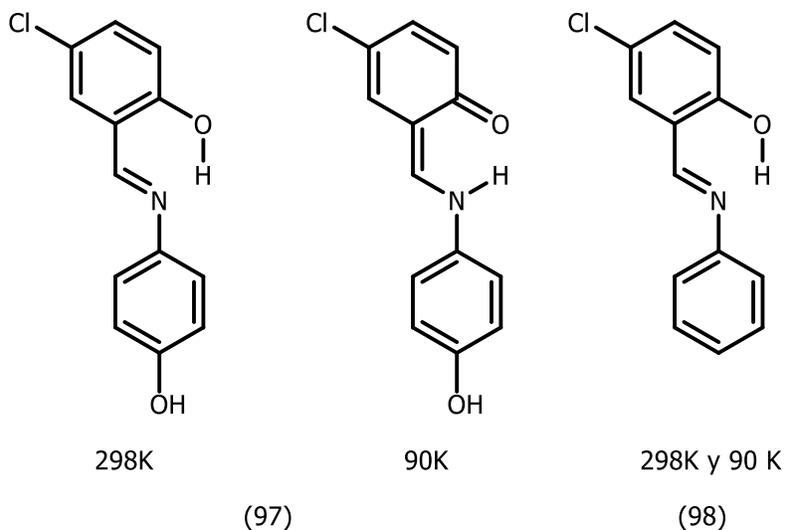


(95)

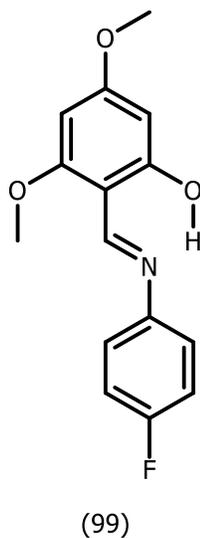


(96)

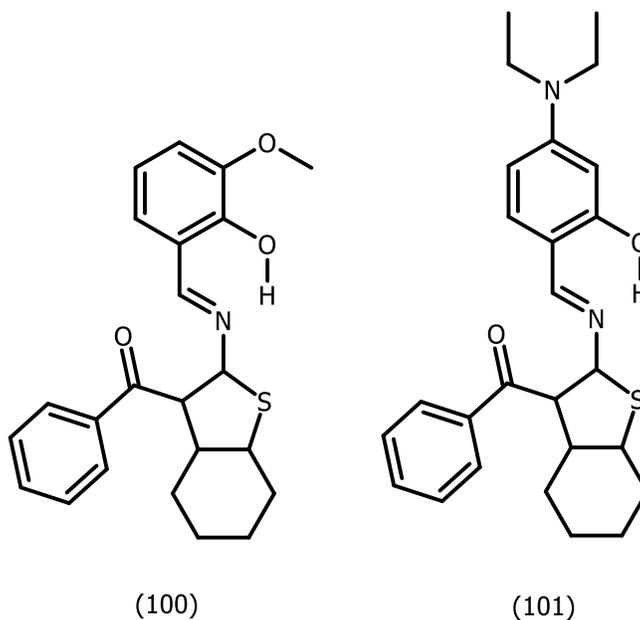
K. Ogawa y J. Harada, en el año 2003, determinaron la estructura de dos bases de Schiff (97, 98) a 298K y 90K, encontrando que en un caso domina la forma enol-imina para las dos temperaturas y en el otro, la especie enol-imina se observa a 298K y la ceto-enamina a 90K.<sup>87</sup>



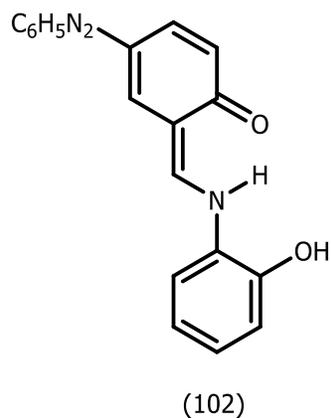
Anteriormente, se expuso los resultados encontrados en un gran número de bases de Schiff que provienen del uso de 3-metoxi-2-hidroxibenzaldehído. A continuación, se expone el resultado encontrado por Hasan Tanak *et al.* para una que deriva de 4,6-dimetoxi-2-hidroxibenzaldehído (99).<sup>88</sup>



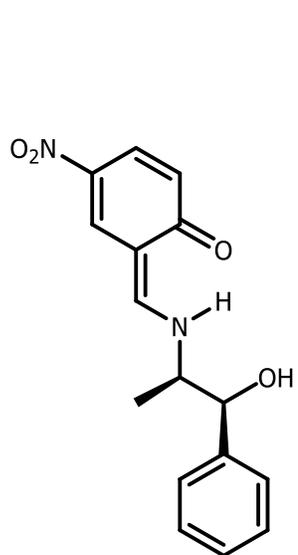
Recientemente, Manpreet Kaur *et al.* estudiaron la estructura en estado cristalino de otras dos bases de Schiff (100, 101) derivadas de aldehídos similares a los mencionadas anteriormente. En ambos casos, la estructura observada mediante difracción de rayos X fue enol-imina.<sup>89</sup>



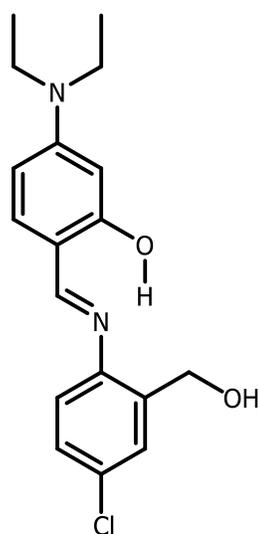
En el año 2004, Reza Kia *et al.*, encontraron que el compuesto “1-[(2-hidroxi fenilamino)metilen]-2-(1H)-5-fenilazo salicilalenona” (102) presenta una estructura ceto-enamínica.<sup>90</sup>



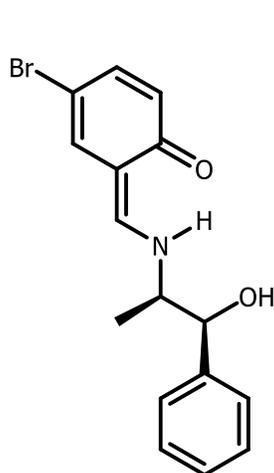
Por otro lado, R. Santillan *et al.*, en el mismo trabajo que fue citado antes (Sección 3.2.1) sintetizaron y estudiaron una variedad de bases de Schiff que también derivan de 2-hidroxibenzaldehídos polisustituídos (103, 104, 105, 106, 107).<sup>22</sup> Encontraron ambas especies tautoméricas en estado cristalino, incluso en una misma celda unidad para uno de los compuestos, un resultado similar al encontrado por B. Parajón *et al.* (89).



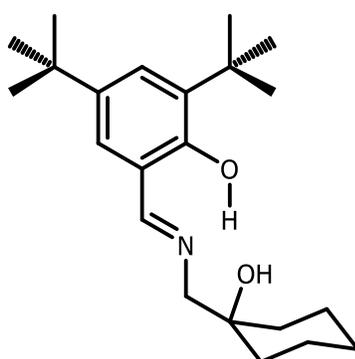
(103)



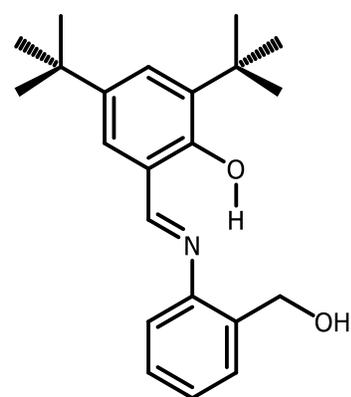
(104)



(105)

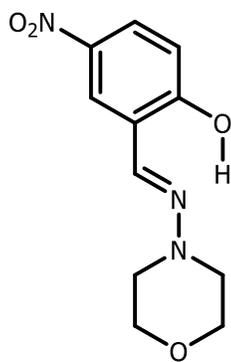


(106)

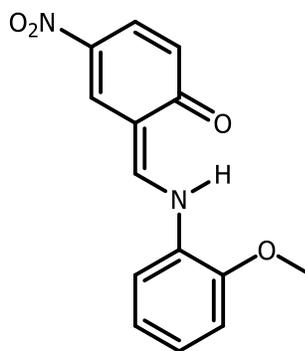


(107)

En 2005, M. Yildiz *et al.*, ya habían utilizado uno de los aldehídos manipulados por R. Santillan *et al.*, sin embargo en este caso encontraron el tautómero enol-imina (108).<sup>53</sup> M. Odabaşođlu *et al.* utilizando también 5-nitro-2-hidroxibenzaldehído, hallaron una estructura ceto-enamínica (109).<sup>91</sup>



(108)



(109)

Si bien los resultados en los que se encontró el tautómero enol-imina son superiores a aquellos en donde prevaleció el tautómero ceto-enamina, resulta sumamente difícil determinar si es correcto el análisis de los espectros de IR realizado en la sección 3.1.4 para los compuestos D-I, D-II, D-III, D-IV y D-V. En este sentido, el compuesto 79, que evidenció una estructura ceto-enamínica, presenta una estructura similar a la del compuesto D-I al cual en la sección 3.1.4 se le había asignado su espectro infrarrojo con una estructura ceto-enamina. Sin embargo, esto no es determinante para definir si la asignación fue correcta dado que no se trata del mismo compuesto, tampoco de un isómero.

En base a lo comentado hasta aquí, es necesario obtener monocristales a fin de poder determinar su estructura en estado sólido de manera inequívoca. Se espera realizar esta tarea en un futuro cercano y plasmar estos resultados en revistas científicas.

En cuanto a los compuestos D-VI y D-VII, si bien a partir del análisis de los espectros IR no quedan dudas que se trata del tautómero ceto-enamina, sería sumamente interesante realizar experimentos de difracción de rayos X sobre los mismos.

### 3.2.5. Referencias.

1. Mooustakali-Mavridis, I., Hadjoudis, B. & Mavridis, A. Structure of thermochromic Schiff bases. II. Structures of N-salicylidene-3-aminopyridine and N-(5-methoxysalicylidene)-3-aminopyridine. *Acta Crystallogr. Sect. B Struct. Crystallogr. Cryst. Chem.* **36**, 1126–1130 (1980).
2. Yeap, G. -Y, Gan, C. -L, Fun, H. -K, Shawkataly, O. & Teoh, S. -G. Structure of 2-[(3-nitrophenylimino)methyl]phenol. *Acta Crystallogr. Sect. C Cryst. Struct. Commun.* **48**, 1143–1144 (1992).
3. Burgess, J., Fawcett, J., Russell, D. R., Gilani, S. R. & Palma, V. Four N -(2-hydroxybenzylidene)aniline derivatives. *Acta Crystallogr. Sect. C Cryst. Struct. Commun.* **55**, 1707–1710 (1999).
4. Karakaş, A., Elmali, A., Ünver, H. & Svoboda, I. Nonlinear optical properties of some derivatives of salicylaldimine-based ligands. *J. Mol. Struct.* **702**, 103–110 (2004).
5. Chen, X. *et al.* p-Carboxyl-N-salicylideneanilines: Simple but efficient chromophores for one-dimensional microrods with aggregation-induced emission enhancement (AIEE) characteristics. *J. Lumin.* **131**, 1453–1459 (2011).
6. Cheng, K., You, Z.-L., Li, Y.-G. & Zhu, H.-L. 2-( o -Tolyliminomethyl)phenol. *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Reports Online* **61**, o1137–o1138 (2005).
7. Arod, F., Gardon, M., Pattison, P. & Chapuis, G. The  $\alpha$  2 -polymorph of salicylideneaniline. *Acta Crystallogr. Sect. C Cryst. Struct. Commun.* **61**, o317–o320 (2005).
8. Arod, F., Pattison, P., Schenk, K. J. & Chapuis, G. Polymorphism in N -Salicylideneaniline Reconsidered. *Cryst. Growth Des.* **7**, 1679–1685 (2007).
9. Cheng, K., Zhu, H.-L., Liu, J.-J., Gao, M. & Zeng, J.-H. 2-(1-Naphthyliminomethyl)phenol. *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Reports Online* **62**, o1932–o1933 (2006).
10. Sahana, A. *et al.* Fluorescence sensing of arsenate at nanomolar level in a greener way: naphthalene based probe for living cell imaging. *Chem. Commun.* **49**, 7231 (2013).
11. Tahir, M. N., Tariq, M. I., Ahmad, S., Sarfraz, M. & Tariq, R. H. 2-[( E )-(2,3-Dimethylphenyl)iminomethyl]phenol. *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Reports Online* **66**, o2439–o2439 (2010).
12. Wang, Y., Yu, Z., Sun, Y., Wang, Y. & Lu, L. Synthesis, vibrational spectral and nonlinear optical studies of N-(4-hydroxy-phenyl)-2-hydroxybenzaldehyde-imine: A combined experimental and theoretical investigation. *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* **79**, 1475–1482 (2011).
13. Johmoto, K., Sekine, A. & Uekusa, H. Photochromism Control of Salicylideneaniline Derivatives by Acid–Base Co-Crystallization. *Cryst. Growth Des.* **12**, 4779–4786

- (2012).
14. Sharif, H. M. A., Alvi, D. A. & Yousuf, S. 2-[( E )-(Naphthalen-2-yl)iminomethyl]phenol. *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Reports Online* **68**, o2629–o2629 (2012).
  15. Paredes-García, V., Venegas-Yazigi, D., Lough, A. J. & Latorre, R. Potassium *N*-(6-oxocyclohexa-1,3-dien-5-ylidenemethyl)glycinate. *Acta Crystallogr. Sect. C Cryst. Struct. Commun.* **56**, e283–e283 (2000).
  16. Ersanlı, C. C., Albayrak, Ç., Odabaşođlu, M. & Erdönmez, A. 2-[(2-Hydroxy-4-nitrophenyl)aminomethylene]cyclohexa-3,5-dien-1(2 H )-one. *Acta Crystallogr. Sect. C Cryst. Struct. Commun.* **59**, o601–o602 (2003).
  17. Odabasoglu, M., Albayrak, Ç., Büyükgüngör, O. & Lönnecke, P. 2-[[Tris(hydroxymethyl)methyl]aminomethylene]cyclohexa-3,5-dien-1(2H)-one and its 6-hydroxy and 6-methoxy derivatives. *Acta Crystallogr. Sect. C Cryst. Struct. Commun.* **59**, o616–o619 (2003).
  18. Yüce, S., Özek, A., Albayrak, Ç., Odabaşođlu, M. & Büyükgüngör, O. A redetermination of 1-{4-[(2-hydroxybenzylidene)amino]phenyl}ethanone. *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Reports Online* **60**, o718–o719 (2004).
  19. De, R. L., Mukherjee, J. & Mandal, M. The synthesis and structure of 1- [ 3- {( 2-hydroxybenzylidene ) amino } phenyl ] ethanone. **48**, 595–598 (2009).
  20. Yıldız, M. *et al.* Synthesis, biological activity, DNA binding and anion sensors, molecular structure and quantum chemical studies of a novel bidentate Schiff base derived from 3,5-bis(trifluoromethyl)aniline and salicylaldehyde. *J. Mol. Struct.* **1094**, 148–160 (2015).
  21. Bilge, S., Kiliç, Z., Hayvali, Z., Hökelek, T. & Safran, S. Intramolecular hydrogen bonding and tautomerism in Schiff bases: Part VI. Syntheses and structural investigation of salicylaldimine and naphthaldimine derivatives. *J. Chem. Sci.* **121**, 989–1001 (2009).
  22. Domínguez, O. *et al.* X-Ray crystallographic and spectroscopic properties of eight Schiff bases as evidence of the proton transfer reaction. Role of the intermolecular hydrogen bond. *New J. Chem.* **35**, 156–164 (2011).
  23. Fernández-G, J. ., del Rio-Portilla, F., Quiroz-García, B., Toscano, R. . & Salcedo, R. The structures of some ortho-hydroxy Schiff base ligands. *J. Mol. Struct.* **561**, 197–207 (2001).
  24. Kaur, M., Jasinski, J. P., Kavitha, C. N., Yathirajan, H. S. & Byrappa, K. {2-[(2-Hydroxybenzylidene)amino]-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzothiophen-3-yl}(phenyl)methanone. *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Reports Online* **70**, o476–o477 (2014).
  25. Yıldız, M., Kiliç, Z. & Hökelek, T. Intramolecular hydrogen bonding and tautomerism in Schiff bases. Part I. Structure of 1,8-di[N-2-oxyphenyl-salicylidene]-3,6-dioxaoctane. *J. Mol. Struct.* **441**, 1–10 (1998).
  26. Rubčić, M. *et al.* Desmotropy, Polymorphism, and Solid-State Proton Transfer: Four

- Solid Forms of an Aromatic o-Hydroxy Schiff Base. *Chem. - A Eur. J.* **18**, 5620–5631 (2012).
27. Gavranić, M., Kaitner, B. & Meštrović, E. Intramolecular N–H...O hydrogen bonding, quinoid effect, and partial  $\pi$ -electron delocalization in N-aryl Schiff bases of 2-hydroxy-1-naphthaldehyde: the crystal structures of planar N-( $\alpha$ -naphthyl)- and N-( $\beta$ -naphthyl)-2-oxy-1-naphthaldimine. *J. Chem. Crystallogr.* **26**, 23–28 (1996).
  28. Özek, A., Yüce, S., Albayrak, Ç., Odabaşoğlu, M. & Büyükgüngör, O. 1-[(4-Nitrophenylamino)methylene]naphthalen-2(1H)-one. *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Reports Online* **60**, o826–o827 (2004).
  29. Popović, Z. *et al.* Nitroaniline Derivatives of 2-Oxo-1-naphthylideneamines—Molecular Self-Assembling via C–H...O Intermolecular Hydrogen Bonds and Stabilization of O–H...N and N–H...O Tautomers in Solution and Solid State. *Struct. Chem.* **15**, 587–598 (2004).
  30. Yeap, G. Y., Teoh, S. G., Teo, S. B., Valle, G. & Calogero, S. Crystal structure of 1-[(3-nitrophenylimino)methyl]-2-naphthol, C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. *Zeitschrift für Krist. - New Cryst. Struct.* **213**, 698–699 (1998).
  31. Lachachi, M. B. *et al.* Synthesis of a series of new platinum organometallic complexes derived from bidentate Schiff-base ligands and their catalytic activity in the hydrosilylation and dehydrosilylation of styrene. *Dalt. Trans.* **44**, 11919–11928 (2015).
  32. Ünver, H., Kabak, M., Zengin, D. M. & Durlu, T. N. Keto-enol tautomerism, conformations, and structure of 1-[N-(4-chlorophenyl)]aminomethylidene-2(1H)naphthalenone. *J. Chem. Crystallogr.* **31**, 203–209 (2001).
  33. Odabaşoglu, M., Albayrak, Ç. & Büyükgüngör, O. 1-[N-(p-Hydroxyphenyl)aminomethylidene]naphthalen-2(1H)-one propan-1-ol hemisolvate. *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Reports Online* **60**, o142–o144 (2004).
  34. Chahmana, S., Benganem, F., Keraghel, S. & Ourari, A. 1-[(4-Hydroxyanilino)methylidene]naphthalen-2(1H)-one. *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Reports Online* **70**, o107–o107 (2014).
  35. Ünver, H., Zengin, D. M. & Güven, K. Intramolecular hydrogen bonding and tautomerism in 1-[N-(4-bromophenyl)]aminomethylidene-2(1H)naphthalenone. *J. Chem. Crystallogr.* **30**, 359–364 (2000).
  36. Pierens, G. K., Venkatachalam, T. K., Bernhardt, P. V., Riley, M. J. & Reutens, D. C. A Solid State Study of Keto-enol Tautomerism in Three Naphthalene Schiff Bases. *Aust. J. Chem.* **65**, 552 (2012).
  37. Venkatachalam, T. K., Pierens, G. K., Bernhardt, P. V., Hammond, L. & Reutens, D. C. Synthesis and Structural Characterization of (Z)-3-[(4-Chlorophenylamino)Methylene]Naphthalene-2(3H)-One: An Enol, Keto or Zwitterionic Tautomer? *J. Chem. Crystallogr.* **41**, 944–951 (2011).
  38. Akkurt, M., Yıldırım, S. Ö., Asiri, A. M. & McKee, V. 4-[(2-Hydroxy-1-naphthyl)methylideneamino]benzoic acid. *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Reports*

- Online* **64**, o682–o682 (2008).
39. Ünver, H., Yıldız, M., Zengin, D. M., Özbey, S. & Kendi, E. Intramolecular hydrogen bonding and tautomerism in N-(3-pyridil)-2-oxo-1-naphthylidenemethylamine. *J. Chem. Crystallogr.* **31**, 211–216 (2001).
  40. Kaitner, B., Meštrović, E. & Pavlović, G. N-o-tolyl-2-hydroxy-1-naphthaldimine and its Ni II complex. Conformational changes of free ligand by chelation. *J. Chem. Crystallogr.* **28**, 77–82 (1998).
  41. Nazir, H., Yıldız, M., Yılmaz, H., Tahir, M. N. & Ülkü, D. Intramolecular hydrogen bonding and tautomerism in Schiff bases. Structure of N-(2-pyridil)-2-oxo-1-naphthylidenemethylamine. *J. Mol. Struct.* **524**, 241–250 (2000).
  42. Li, Q. *et al.* A facile colorimetric and fluorescent cyanide chemosensor: utilization of the nucleophilic addition induced by resonance-assisted hydrogen bond. *Tetrahedron* **71**, 857–862 (2015).
  43. Popović, Z., Roje, V., Pavlović, G., Matković-Čalogović, D. & Giester, G. The first example of coexistence of the ketoamino–enolimino forms of diamine Schiff base naphthaldimine parts: the crystal and molecular structure of N,N'-bis(1-naphthaldimine)-o-phenylenediamine chloroform (1/1) solvate at 200 K. *J. Mol. Struct.* **597**, 39–47 (2001).
  44. Karabıyık, H., Güzel, B., Aygün, M., Boğa, G. & Büyükgüngör, O. 1-((E)-{(1R,2R)-2-[(E)-(2-Hydroxy-1-naphthyl)methyleneamino]cyclohexyl}imino)methyl)naphthalen-2-olate: a Schiff base compound having both OH and NH character. *Acta Crystallogr. Sect. C Cryst. Struct. Commun.* **63**, o215–o218 (2007).
  45. Blagus, A. & Kaitner, B. 1-[(4-[(2-Oxo-1,2-dihydronaphthalen-1-ylidene)methyl]amino)anilino)methylidene]naphthalen-2(1H)-one dihydrate. *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Reports Online* **67**, o2958–o2959 (2011).
  46. Blagus, A. & Kaitner, B. 1,1'-[m-Phenylenebis(nitrilomethanylylidene)]dinaphthalen-2-ol-1,1'-[m-phenylenebis(iminomethanylylidene)]dinaphthalen-2(1H)-one (0.58/0.42). *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Reports Online* **67**, o2908–o2909 (2011).
  47. Alpaslan, G. & Macit, M. Crystal structure, spectroscopic characterization and density functional studies of (E)-1-((3-methoxyphenylimino)methyl)naphthalen-2-ol. *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* **121**, 372–380 (2014).
  48. Zeyrek, C. T., Dilek, N., Yıldız, M. & Ünver, H. Synthesis, structure, spectroscopic (FT-IR) and density functional modelling studies of 1-[(4-ethoxyphenylimino)methyl]naphthalene-2-ol. *Mol. Phys.* **112**, 2557–2574 (2014).
  49. Ünver, H. *et al.* Spectroscopic studies, antimicrobial activities, and crystal structure of N-[2-hydroxy-1-naphthylidene]3,5-bis(trifluoromethyl)aniline. *J. Chem. Crystallogr.* **36**, 229–237 (2006).
  50. Yıldız, M. *et al.* Tautomeric properties and crystal structure of N-[2-hydroxy-1-naphthylidene]2,5-dichloroaniline. *Cryst. Res. Technol.* **41**, 600–606 (2006).
  51. Ünver, H. & Yıldız, M. Tautomerism in Solution and Solid State, Spectroscopic Studies

- and Crystal Structure of ( Z )-1-[(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenylamino)methylene]-1,8a-dihydronaphthalen-2(3 H )-one. *Spectrosc. Lett.* **43**, 114–121 (2010).
52. Lin, J., Cui, G.-H., Li, J.-R. & Xu, S.-S. 3-[(2,6-Diisopropylphenyl)imino]methyl}-2-naphthol. *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Reports Online* **61**, o627–o628 (2005).
  53. Yıldız, M. *et al.* Spectroscopic study, antimicrobial activity and crystal structures of N-(2-hydroxy-5-nitrobenzalidene)4-aminomorpholine and N-(2-hydroxy-1-naphthylidene)4-aminomorpholine. *J. Mol. Struct.* **738**, 253–260 (2005).
  54. Pavlović, G. & Sosa, J. M. 3-[(2-Oxo-1-naphthylidene)methylamino]benzoic acid. *Acta Crystallogr. Sect. C Cryst. Struct. Commun.* **56**, 1117–1119 (2000).
  55. Yüce, S., Özek, A., Albayrak, Ç., Odabaşoğlu, M. & Büyükgüngör, O. 1-[(4-Acetylphenylamino)methylene]naphthalen-2(1 H )-one. *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Reports Online* **60**, o1217–o1218 (2004).
  56. Özek, A., Yüce, S., Albayrak, Ç., Odabaşoğlu, M. & Büyükgüngör, O. 1-[(5-Chloro-2-hydroxyphenylamino)methylene]naphthalen-2(1 H )-one. *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Reports Online* **60**, o1162–o1164 (2004).
  57. Özek, A., Yüce, S., Albayrak, Ç., Odabaşoğlu, M. & Büyükgüngör, O. 1-[(2-Hydroxy-5-methylphenylamino)methylene]naphthalen-2(1 H )-one. *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Reports Online* **60**, o828–o830 (2004).
  58. Özek, A., Yüce, S., Albayrak, Ç., Odabaşoğlu, M. & Büyükgüngör, O. 1-[(3-Hydroxypyridin-2-ylamino)methylene]naphthalen-2(1 H )-one. *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Reports Online* **60**, o356–o358 (2004).
  59. Temel, E., Açar, E. & Büyükgüngör, O. 1-[( E )-(2-Phenoxyanilino)methylene]naphthalen-2(1 H )-one. *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Reports Online* **66**, o1131–o1131 (2010).
  60. Kaitner, B. & Pavlovic, G. A Reinvestigation of the Quinoidal Effect in N-n-Propyl-2-oxo-1-naphthylidenemethylamine. *Acta Crystallogr. Sect. C Cryst. Struct. Commun.* **52**, 2573–2575 (1996).
  61. Hökelek, T., Gündüz, N., Hayvali, Z. & Kilic, Z. Schiff Bases and Their Complexes with Metal Ions. I. 2-Hydroxy-N-n-propyl-1-naphthaldimine (1) and Bis(2-hydroxy-κO-N-n-propyl-1-naphthaldiminato-κN)nickel(II) (2). *Acta Crystallogr. Sect. C Cryst. Struct. Commun.* **51**, 880–884 (1995).
  62. Pavlović, G., Sosa, J. M., Vikić-Topić, D. & Leban, I. N -(3-Chlorophenyl)-2-hydroxy-1-naphthaldimine at 200 K. *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Reports Online* **58**, o317–o320 (2002).
  63. Kargılı, H., Alaman Açar, A., Alpaslan, G., Büyükgüngör, O. & Erdönmez, A. 1-[( Z )-[2-Methoxy-5-(trifluoromethyl)anilino]methylidene}naphthalen-2(1 H )-one. *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Reports Online* **69**, o163–o163 (2013).
  64. Yüce, S., Özek, A., Albayrak, Ç., Odabaşoğlu, M. & Büyükgüngör, O. 3-(4-Acetylphenyliminomethyl)-1,2-dihydroxybenzene. *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Reports Online* **60**, o810–o812 (2004).

65. Ali, H. M., Puvaneswary, S., Basirun, W. J. & Ng, S. W. 3-Hydroxysalicylaldehyde benzoylhydrazone. *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Reports Online* **61**, o1013–o1014 (2005).
66. Ali, H. M., Puvaneswary, S., Basirun, W. J. & Ng, S. W. 3-Hydroxysalicylaldehyde 2-furoylhydrazone. *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Reports Online* **61**, o1079–o1080 (2005).
67. Ünver, H., Yıldız, M., Ocak, N. & Durlu, T. N. Spectroscopic Studies and Crystal Structure of 3-[(2-morpholinoethylimino)methyl]benzene-1,2-diol. *J. Chem. Crystallogr.* **38**, 103–108 (2008).
68. Koşar, B., Büyükgüngör, O., Albayrak, Ç. & Odabaşođlu, M. 3-Hydroxy-6-[(4-hydroxyphenylamino)methylene]cyclohexa-2,4-dienone and 2-hydroxy-6-[(4-hydroxyphenylamino)methylene]cyclohexa-2,4-dienone. *Acta Crystallogr. Sect. C Cryst. Struct. Commun.* **60**, o458–o460 (2004).
69. Koşar, B., Albayrak, Ç., Odabaşođlu, M. & Büyükgüngör, O. 2-Hydroxy-6-[(2-hydroxyphenylamino)methylene]cyclohexa-2,4-dienone. *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Reports Online* **61**, o1097–o1099 (2005).
70. Yıldız, M., Ünver, H., Erdener, D., Kiraz, A. & İskeleli, N. O. Synthesis, spectroscopic studies and crystal structure of (E)-2-(2,4-dihydroxybenzylidene)thiosemicarbazone and (E)-2-[(1H-indol-3-yl)methylene]thiosemicarbazone. *J. Mol. Struct.* **919**, 227–234 (2009).
71. Şahin, O., Büyükgüngör, O., Albayrak, Ç. & Odabaşođlu, M. 2-Hydroxy-6-[(2-methoxyphenyl)aminomethylene]cyclohexa-2,4-dienone. *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Reports Online* **61**, o1579–o1581 (2005).
72. Yeap, G.-Y. *et al.* Synthesis, crystal structure and spectroscopic study of para substituted 2-hydroxy-3-methoxybenzalideneanilines. *J. Mol. Struct.* **658**, 87–99 (2003).
73. Yıldız, M., Ünver, H., Erdener, D. & İskeleli, N. O. Spectroscopic Studies and Crystal Structure of 4-(2-Hydroxy-3-Methoxybenzylideneamino)-N-(5-Methylisoxazol-3-yl) Benzenesulfonamide. *J. Chem. Crystallogr.* **40**, 691–695 (2010).
74. Ünver, H., Kendi, E., Güven, K. & Durlu, T. N. Synthesis, Spectroscopic Studies, Crystal Structure and Conformation Analysis of N-(2-Fluoro-3-methoxy)-salicylalimine. *Z. Naturforsch* **57b**, 685–690 (2002).
75. Şahin, O., Büyükgüngör, O., Albayrak, Ç. & Odabaşođlu, M. ( E )-2-Methoxy-6-[(2-trifluoromethylphenylimino)methyl]phenol. *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Reports Online* **61**, o1288–o1290 (2005).
76. Yu, M., Chen, X. & Jing, Z.-L. Isonicotinic acid (2-hydroxy-3-methoxybenzylidene)hydrazide. *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Reports Online* **61**, o1345–o1346 (2005).
77. Galić, N., Matkovic-Calogovic, D. & Cimerman, Z. Structure and Spectroscopic Characteristics of N,N'-bis(2-Hydroxy-3-methoxyphenylmethylidene)2,6-pyridinediamine. *Struct. Chem.* **11**, 361–365 (2000).

78. Ünver, H. *et al.* Spectroscopic studies, antimicrobial activities and crystal structures of N-(2-hydroxy-3-methoxybenzalidene)1-aminonaphthalene. *J. Mol. Struct.* **737**, 159–164 (2005).
79. Ünver, H., Yıldız, M., Ozay, H. & Durlu, T. N. Spectroscopic study and structure of (E)-2-[(2-chlorobenzylimino)methyl]methoxyphenol. *Spectrochim. Acta. A. Mol. Biomol. Spectrosc.* **74**, 1095–9 (2009).
80. Pis-Diez, R., Echeverría, G. A., Piro, O. E., Jios, J. L. & Parajón-Costa, B. S. A structural, spectroscopic and theoretical study of an o-vanillin Schiff base derivative involved in enol-imine and keto-amine tautomerism. *New J. Chem.* **40**, 2730–2740 (2016).
81. Ünver, H., Yıldız, M., Kiraz, A. & Özgen, Ö. Spectroscopic Studies and Crystal Structure of (Z)-6-[(2-hydroxyphenylamino)methylene]-2-methoxycyclohexa-2,4-dienone. *J. Chem. Crystallogr.* **39**, 17–23 (2009).
82. Juribašić, M. *et al.* Supramolecular Stabilization of Metastable Tautomers in Solution and the Solid State. *Chem. - A Eur. J.* **20**, 17333–17345 (2014).
83. Tozzo, É. *et al.* Synthesis, spectral studies and X-ray crystal structure of N,N'-(±)-trans-1,2-cyclohexylenebis(3-ethoxysalicylideneamine) H<sub>2</sub>(t-3-EtOsalchxn). *J. Mol. Struct.* **876**, 110–120 (2008).
84. Koşar, B., Albayrak, Ç., Odabaşoğlu, M. & Büyükgüngör, O. (E)-2-Ethoxy-6-[(4-nitrophenyl)iminomethyl]phenol. *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Reports Online* **61**, o2109–o2111 (2005).
85. Ersanlı, C. C., Albayrak, Ç., Odabaşoğlu, M., Thöne, C. & Erdönmez, A. 4-[(2-Chlorophenyl)diazenyl]-6-methoxy-2-[[tris(hydroxymethyl)methyl]aminomethylene]cyclohexa-3,5-dien-1(2H)-one. *Acta Crystallogr. Sect. C Cryst. Struct. Commun.* **60**, o133–o135 (2004).
86. Hayvali, Z., Ünver, H. & Svoboda, I. Synthesis, Spectroscopic, Spectrophotometric and Crystallographic Investigations of 4-[[[(1E)-(3,4-dimethylphenyl)methylene]amino]-1,5-dimethyl-2-phenyl-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-one and 4-[[[(1E)-(2-hydroxy-5-methoxyphenyl)methylene]amino]-1,5-dimethyl-2-phenyl-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-one]. *Acta Chim. Slov.* **57**, 643–650 (2010).
87. Ogawa, K. & Harada, J. Aggregation controlled proton tautomerization in salicylideneanilines. *J. Mol. Struct.* **647**, 211–216 (2003).
88. Tanak, H., Açar, A. & Yavuz, M. Experimental and quantum chemical calculational studies on 2-[(4-Fluorophenylimino)methyl]-3,5-dimethoxyphenol. *J. Mol. Model.* **16**, 577–587 (2010).
89. Kaur, M., Jasinski, J. P., Anderson, B. J., Yathirajan, H. S. & Byrappa, K. Synthesis, Crystal Structures and DFT Calculations of Three Schiff Base Derivatives of (2-Amino-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophen-3-yl)-phenylmethanone. *J. Chem. Crystallogr.* **46**, 44–56 (2016).
90. Kia, R., Esmaeilbeig, A. & Harkema, S. Intramolecular hydrogen bonding and tautomerism in 1-[(2-hydroxyphenylamino)methylene]-2-(1H)-5-

phenylazosalicylalenone. *Acta Crystallogr. Sect. A Found. Crystallogr.* **60**, s267–s267 (2004).

91. Odabaşođlu, M., Albayrak, Ç. & Büyükgüngör, O. ( Z )-6-[(2-Methoxyphenylamino)methylene]-4-methylcyclohexa-2,4-dien-1(2 H )-one monohydrate. *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Reports Online* **62**, o1094–o1096 (2006).



### 3.3. Espectrometría de resonancia magnética nuclear (RMN).

El estudio del equilibrio tautomérico, mediante RMN, es factible siempre que las especies tautoméricas posibles presenten señales diferentes, esto incluye también cambios en su multiplicidad en los experimentos  $^1\text{H}$ -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  $^1\text{H}$ -RMN, integrar las señales y tras correlacionarlas, calcular la constante de equilibrio ( $K_{\text{eq}}$ ) correspondiente, mientras que, en los espectros de  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{19}\text{F}$  RMN, entre otros, es posible demostrar fácilmente la presencia de diferentes tautómeros.<sup>1</sup>

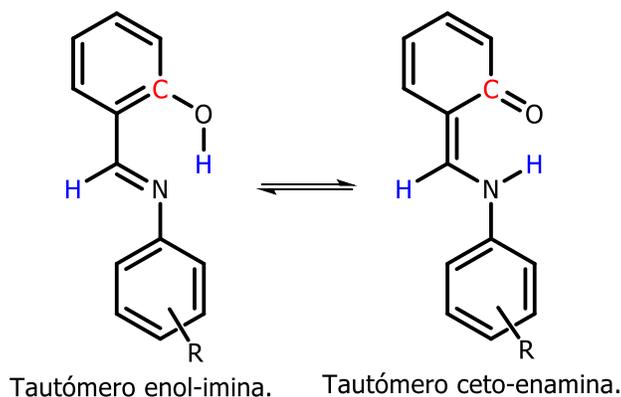
Por otro lado, cuando el equilibrio tautomérico ocurre en una escala de tiempo menor al tiempo requerido por el resonador magnético, se observa un promedio en el tiempo de los valores correspondientes a las diferentes especies tautoméricas. Esto claramente dificulta en cierta medida el estudio del mencionado 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 ( $K_{\text{eq}}$ ) 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  $^{15}\text{N}$ -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).<sup>2-11</sup> Sin embargo, en este trabajo se estudió el equilibrio tautomérico, al igual que otros autores, mediante un análisis exhaustivo de los espectros  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -RMN, utilizando los espectros DEPT, HSQC, COSY y HMBC para facilitar y asegurar la asignación de las señales.<sup>12,13</sup>

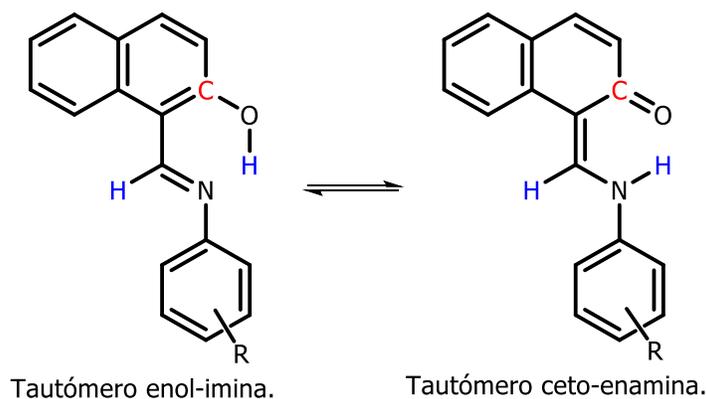
Para el tautómero enol-imina de las familias de bases de Schiff X, Y y D, se prestará especial atención, en los espectros  $^1\text{H}$ -RMN, al desplazamiento químico correspondiente al hidrógeno imínico ( $\text{HC}=\text{N}$ ) y fenólico (-OH), los cuales deberían observarse como un singlete. En los espectros  $^{13}\text{C}$ -RMN, se prestará atención al desplazamiento químico del carbono fenólico (C-OH), el cual debería ser de  $\sim 160.00$  ppm.

Por otro lado, para el tautómero ceto-enamina, se prestará especial atención al hidrógeno vinílico ( $\text{C}=\text{CH}-\text{N}$ ) y enamínico (-NH-), los cuales deberían observarse como un doblete con una constante de acoplamiento de  $\sim 13.0$  Hz y al carbono carbonílico ( $\text{C}=\text{O}$ )

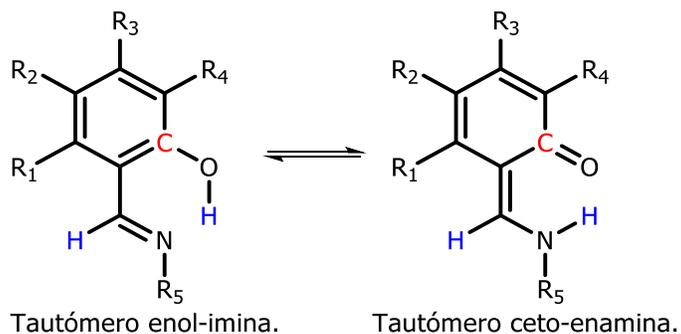
el cual debería observarse a  $\sim 180.00$  ppm. En los esquemas 3.3.1-3 se ilustra lo mencionado anteriormente.



Esquema 3. 3. 1. Átomos que sufrirán cambios significativos en  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -RMN para la familia X de bases de Schiff en presencia de ambas especies tautoméricas.



Esquema 3. 3. 2. Átomos que sufrirán cambios significativos en  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -RMN para la familia Y de bases de Schiff en presencia de ambas especies tautoméricas.

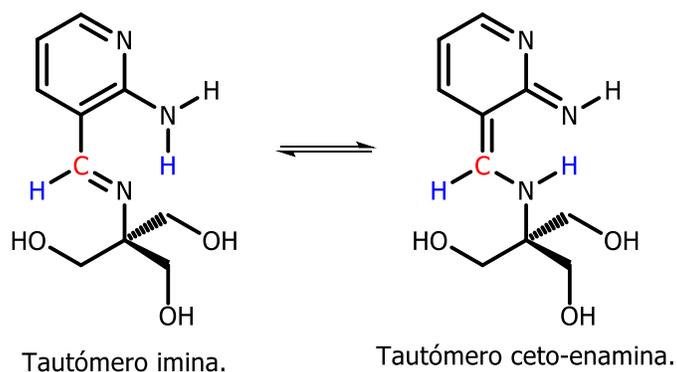


Esquema 3. 3. 3. Átomos que sufrirán cambios significativos en  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -RMN para la familia D de bases de Schiff en presencia de ambas especies tautoméricas.

En cuanto a la familia Z de bases de Schiff, para el tautómero imina se prestará especial atención al desplazamiento químico correspondiente al hidrógeno imínico ( $\text{HC}=\text{N}$ )

y enamínico (-NH-), mientras que, en los espectros  $^{13}\text{C}$ -RMN, al desplazamiento químico del carbono imínico (CH=N).

Para el tautómero enamina, se prestará especial atención al hidrógeno vinílico (C=CH-N) y enamínico (NH-), en los espectros  $^1\text{H}$ -RMN, y al carbono vinílico (C=CH-N) en los espectros  $^{13}\text{C}$ -RMN. En el esquema 3.3.4 se puede observar dicho equilibrio tautomérico para el compuesto Z-I junto con las señales de interés.



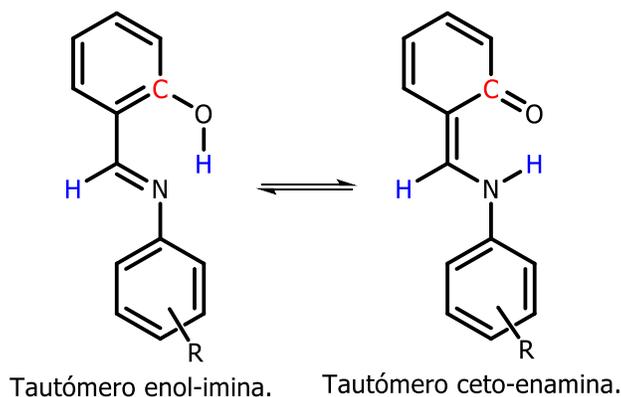
*Esquema 3. 3. 4. Átomos que sufrirán cambios significativos en  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -RMN para Z-I de bases de Schiff en presencia de ambas especies tautoméricas.*

A continuación, se discutirá cada una de las familias de bases de Schiff teniendo en cuenta los espectros obtenidos (Anexo II). Cabe destacar que en algunos casos la escasa o nula solubilidad en los solventes utilizados no permitió realizar los experimentos de RMN, tal es así que X-XIII e Y-XIII no se disolvieron adecuadamente en DMSO- $d_6$  e Y-XIII, Z-I, Z-II, Z-IV, Z-VI y Z-VIII no se disolvieron en  $\text{CDCl}_3$ . Y-IX presentó una escasa solubilidad en  $\text{CDCl}_3$  que impidió registrar el espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN.

Del mismo modo que los espectros infrarrojos, los espectros de RMN obtenidos ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , DEPT, COSY, HMBC y HSQC) permitieron determinar la estructura de todos los compuestos sintetizados en este trabajo. A continuación, se realizará un estudio exhaustivo de los espectros de RMN obtenidos a fin de determinar la presencia o ausencia del equilibrio tautomérico en todas las familias de bases de Schiff.

### 3.3.1. RMN: Bases de Schiff derivadas de 2-hidroxibenzaldehído – Familia X.

Se expone nuevamente el esquema 3.3.1 a fin de recordar el equilibrio tautomérico presente en esta familia junto con los átomos que aquí nos interesan.



*Esquema 3. 3. 1. Átomos que sufrirán cambios significativos en  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -RMN para la familia X de bases de Schiff en presencia de ambas especies tautoméricas.*

Para un mejor análisis del equilibrio tautomérico de la familia X, se han clasificado los diferentes espectros obtenidos, a fin de poder examinar el efecto del solvente, la temperatura y el sustituyente.

#### 3.3.1.A. Tautomerismo en DMSO- $\text{d}_6$ a 25°C.

Considerando la solubilidad de las bases de Schiff de la familia X, se utilizó DMSO- $\text{d}_6$  para realizar los experimentos de RMN. A continuación, y sólo a modo de ejemplo, se presentan los espectros  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -RMN del compuesto X-I (Figura 3.3.1.A.1 y 3.3.1.A.2). El resto de los espectros de RMN de esta familia pueden encontrarse en el Anexo II.

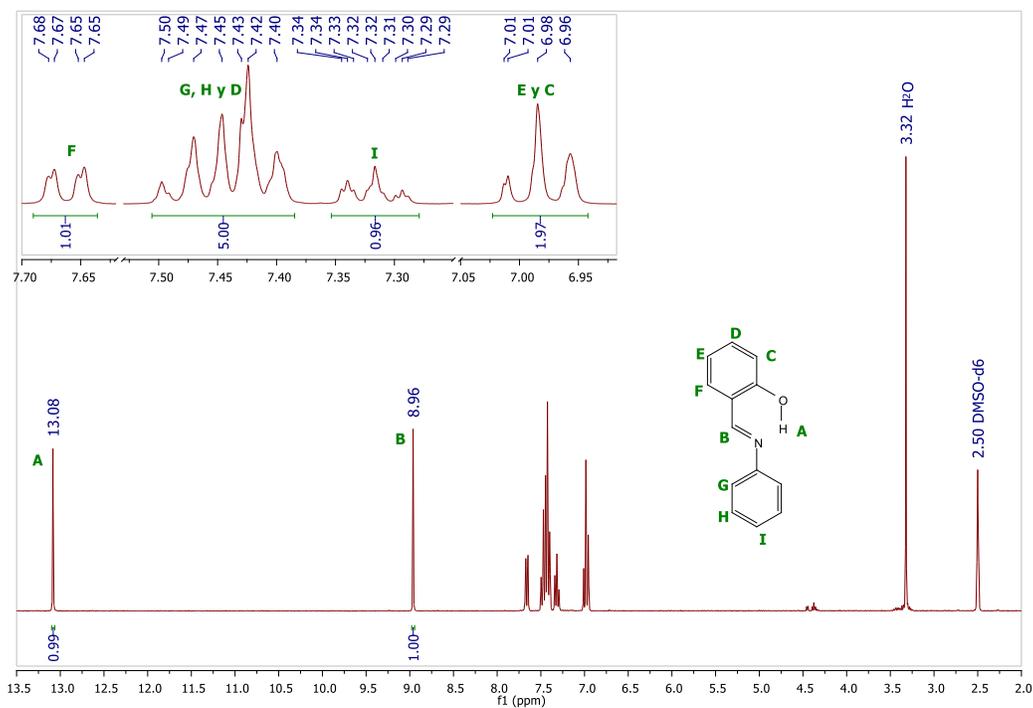


Figura 3.3.1.A. 1.  $X\text{-I } ^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 25 °C)  $\delta$  13.08 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 7.66 (dd,  $J = 7.6, 1.5$  Hz, 1H), 7.51 – 7.38 (m, 5H), 7.32 (ddd,  $J = 7.0, 4.0, 1.6$  Hz, 1H), 6.98 (m, 2H).

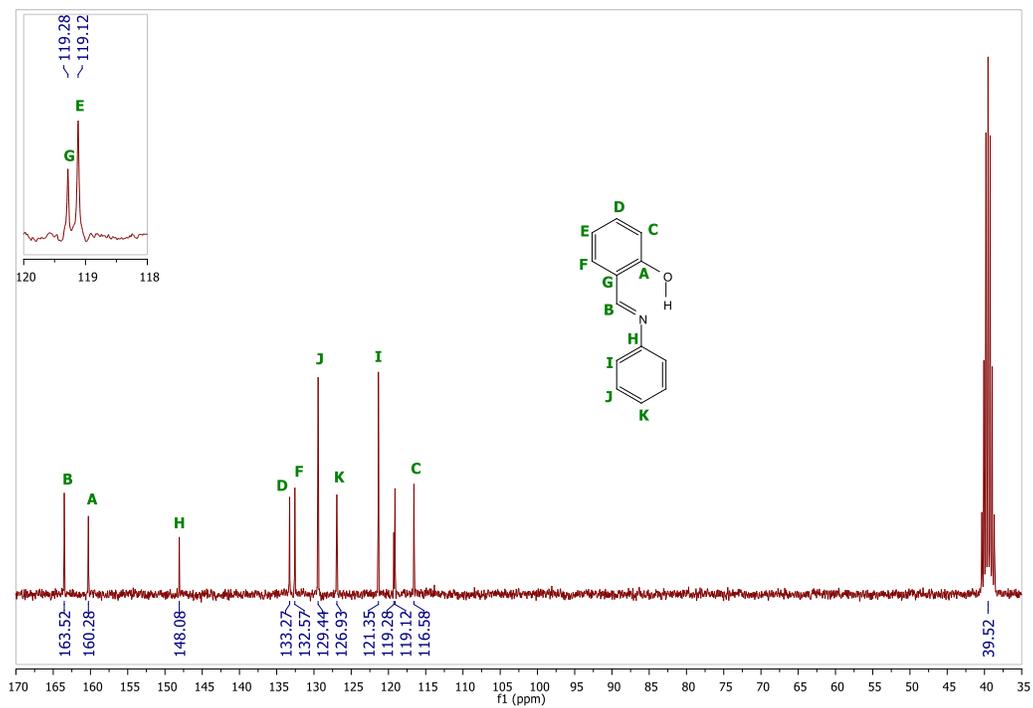
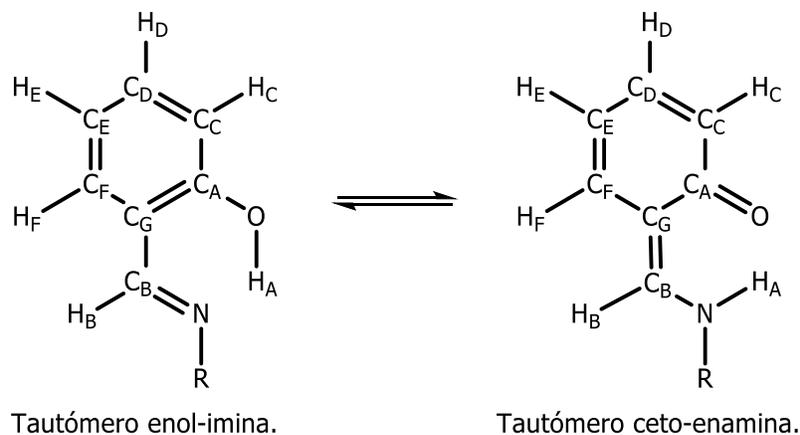


Figura 3.3.1.A. 2.  $X\text{-I } ^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 25 °C)  $\delta$  163.52, 160.28, 148.08, 133.27, 132.57, 129.44, 126.93, 121.35, 119.28, 119.12, 116.58.

Se puede observar, tanto en los espectros  $^1\text{H}$ -RMN como en los  $^{13}\text{C}$ -RMN de la familia X de bases de Schiff (Anexo II), que estos concuerdan perfectamente con un único producto.

A fin de facilitar el análisis que aquí nos interesa, en las tablas 3.3.1.A.1 y 3.3.1.A.2, se muestran los desplazamientos químicos asociados a los hidrógenos y carbonos del anillo involucrado directamente en el tautomerismo. En el esquema 3.3.1.A.1 se indica la notación utilizada para la asignación de las señales.



Esquema 3.3.1.A. 1. Notación utilizada para la familia X.

X-	$^1\text{H}$ -RMN – DMSO- $d_6$					
	A	B	C	D	E	F
<b>I</b>	13.08 s	8.96 s	6.98 m	7.38-7.51 m	6.98 m	7.66 dd
<b>II</b>	12.45 s	9.03 s	6.99 m	7.44 td	6.99 m	7.78-7.69 m
<b>III</b>	12.30 s	8.99 s	7.01 m	7.47 td	7.01 m	7.73 dd
<b>IV</b>	13.35 s	8.87 s	7.03-6.93 m	7.42 t	7.03-6.93 m	7.65 dd
<b>V</b>	13.23 s	8.95 s	7.01-6.92 m	7.40 td	7.01-6.92 m	7.63 dd
<b>VI</b>	13.31 s	8.79 s	7.01-6.93 m	7.45-7.36m	7.01-6.93 m	7.65 dd
<b>VII</b>	13.11 s	9.00 s	7.12-6.97 m	7.46 td	7.12-6.97 m	7.75 dd
<b>VIII</b>	13.22 s	9.11 s	7.04-6.97 m	7.43 td	7.04-6.97 m	7.70 dd
<b>IX</b>	13.16 s	9.67 s	7.00-6.92 m	7.40 td	7.00-6.92 m	7.64 dd
<b>X</b>	13.43 s	9.68 s	6.99-6.90 m	7.33-7.40 m	6.99-6.90 m	7.58 d
<b>XI</b>	13.82 s	8.94 s	6.99-6.92 m	7.28 td	6.99-6.92 m	7.61 dd
<b>XII</b>	13.30 s	8.94 s	6.99-6.92 m	7.38 td	6.99-6.92 m	7.61 dd
<b>XIV</b>	12.71 s	9.00 s	7.04-6.97 m	7.47-7.42 m	7.04-6.94 m	7.70 dd
<b>XV</b>	12.82 s	8.95 s	7.02-6.94 m	7.46-7.38 m	7.02-6.94 m	7.65 dd
<b>XVI</b>	12.80 s	8.95 s	7.02-6.93 m	7.44 td	7.02-6.93 m	7.69-7.60 m
<b>XVII</b>	11.84 s	8.90 s	6.79 d	7.34 td	6.90 t	7.77-7.42 m
<b>XVIII</b>	12.61 s	8.99 s	7.03-6.94 m	7.51-7.39 m	7.03-6.94 m	7.67 d

Tabla 3.3.1.A. 1. Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) en  $^1\text{H}$ -RMN de la familia X en DMSO- $d_6$  a 25 °C.

En todos los espectros  $^1\text{H}$ -RMN de la familia X, las señales correspondientes al hidrógeno fenólico ( $\text{H}_\text{A}$ ) e imínico ( $\text{H}_\text{B}$ ) corresponden a un singlete. Esta multiplicidad es característica de la presencia del tautómero enol-imina, quien sería la especie tautomérica predominante o exclusiva en estas condiciones. Lógicamente se esperarían señales para  $\text{H}_\text{A}$  y  $\text{H}_\text{B}$  desdobladas en presencia de la especie ceto-enamina.

Lo interesante aquí, es el elevado valor de  $\text{H}_\text{A}$  en toda la familia de bases de Schiff. Estas señales se pueden explicar si consideramos la presencia de un fuerte puente de hidrógeno intramolecular. Una evidencia clara que apoya esta afirmación es el desplazamiento químico observado para los hidrógenos fenólicos  $\text{H}_\text{J}$  (9.67 ppm) y  $\text{H}_\text{I}$  (9.68 ppm) en los compuestos X-IX y X-X respectivamente, los cuales no tienen la posibilidad de formar un puente de hidrógeno intramolecular y, en consecuencia, su señal se observa a desplazamientos químicos marcadamente inferiores.

X-	$^{13}\text{C}$ -RMN – DMSO- $\text{d}_6$						
	A	B	C	D	E	F	G
<b>I</b>	160.28	163.52	116.58	133.27	119.12	132.57	119.28
<b>II</b>	160.22	165.53	116.70	133.95	119.32	132.63	119.26
<b>III</b>	160.26	165.59	116.77	134.31	119.44	132.43	119.40
<b>IV</b>	160.46	163.04	116.58	133.21	119.05	132.60	119.38
<b>V</b>	160.27	162.55	116.54	133.04	119.06	132.47	119.30
<b>VI</b>	160.36	163.08	116.07	133.12	119.04	132.50	119.44
<b>VII</b>	160.31	164.04	116.65	133.53	119.28	132.50	119.71
<b>VIII</b>	160.37	163.54	116.64	133.31	119.42	132.59	119.18
<b>IX</b>	160.36	163.21	116.59	133.23	119.10	132.61	119.26
<b>X</b>	160.16	160.19	116.46	132.51	118.97	132.20	119.44
<b>XI</b>	160.77	162.55	116.70	133.05	119.18	132.42	119.37
<b>XII</b>	160.17	161.21	116.49	132.73	119.01	132.31	119.38
<b>XIV</b>	160.38	164.83	116.74	133.85	119.34	132.70	119.34
<b>XV</b>	160.20	163.95	116.61	133.49	119.20	132.54	119.25
<b>XVI</b>	160.20	163.96	116.62	133.53	119.22	132.54	119.27
<b>XVII</b>	159.87	164.20	116.47	133.69	119.11	132.69	118.83
<b>XVIII</b>	160.17	165.12	116.69	133.73	119.29	132.50	119.37

Tabla 3.3.1.A. 2. Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) en  $^{13}\text{C}$ -RMN de la familia X en DMSO- $\text{d}_6$  a 25  $^\circ\text{C}$ .

Por otro lado, del análisis de los espectros  $^{13}\text{C}$ -RMN se desprende que, en todos los casos, la señal correspondiente al carbono fenólico ( $\text{C}_\text{A}$ ) presenta valores que van de 160.77 a 159.87 ppm, y estos valores concuerdan perfectamente con la estructura enol-imina como se comentó anteriormente.

La seguridad en la asignación de la señal asociada a  $\text{C}_\text{A}$  está dada por el análisis del espectro HSQC. En la figura 3.3.1.A.3 se puede observar, a modo de ejemplo, el espectro HSQC para el compuesto X-I, el cual permitió asignar la señal de  $\text{C}_\text{A}$  a 160.28 ppm.

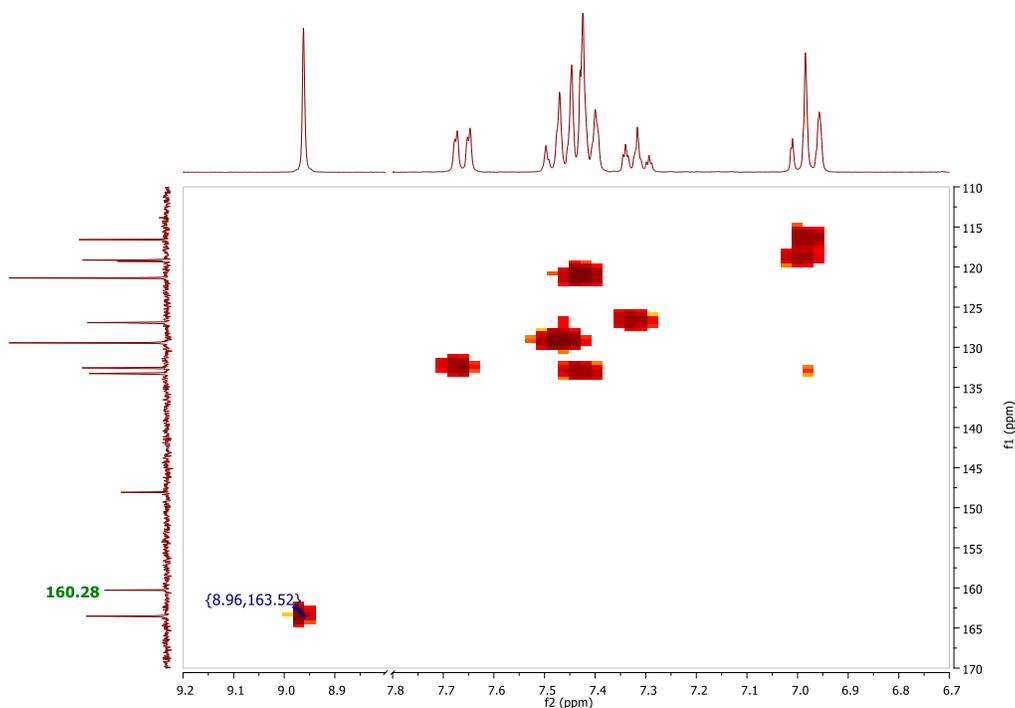


Figura 3.3.1.A. 3. Espectro HSQC edit. DEPT de X-I en DMSO-d<sub>6</sub>.

### 3.3.1.B. Efecto de la temperatura en el equilibrio tautomérico:

Para el estudio del efecto de la temperatura, sólo se realizaron experimentos de RMN para el compuesto X-XII. La elección de este compuesto se basó en el hecho de que contiene un grupo metoxi (-OCH<sub>3</sub>) en uno de los anillos bencénicos, es decir un grupo donador de electrones fuerte. Desde el punto de vista intuitivo se esperaría que este compuesto contenga uno de los átomos de nitrógeno imínico más básico de esta familia y, de este modo, presente mayor facilidad para tautomerizar en relación al resto.

Fue necesario utilizar acetona deuterada (Acetona-d<sub>6</sub>) para estos experimentos, dado que el DMSO-d<sub>6</sub> se encuentra en estado sólido por debajo de 19 °C. Las temperaturas de trabajo fueron de 50, 35, 25 y -10 °C. Se registraron los espectros <sup>1</sup>H-RMN, <sup>13</sup>C-RMN junto con correlaciones bidimensionales (COSY, HSQC, HMBC).

En las figuras 3.3.1.B.1 y 3.3.1.B.2 se muestran los espectros compilados de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C-RMN a diferentes temperaturas para el compuesto X-XII a fin de poder efectuar una mejor comparación. Los espectros completos se encuentran en el anexo II.

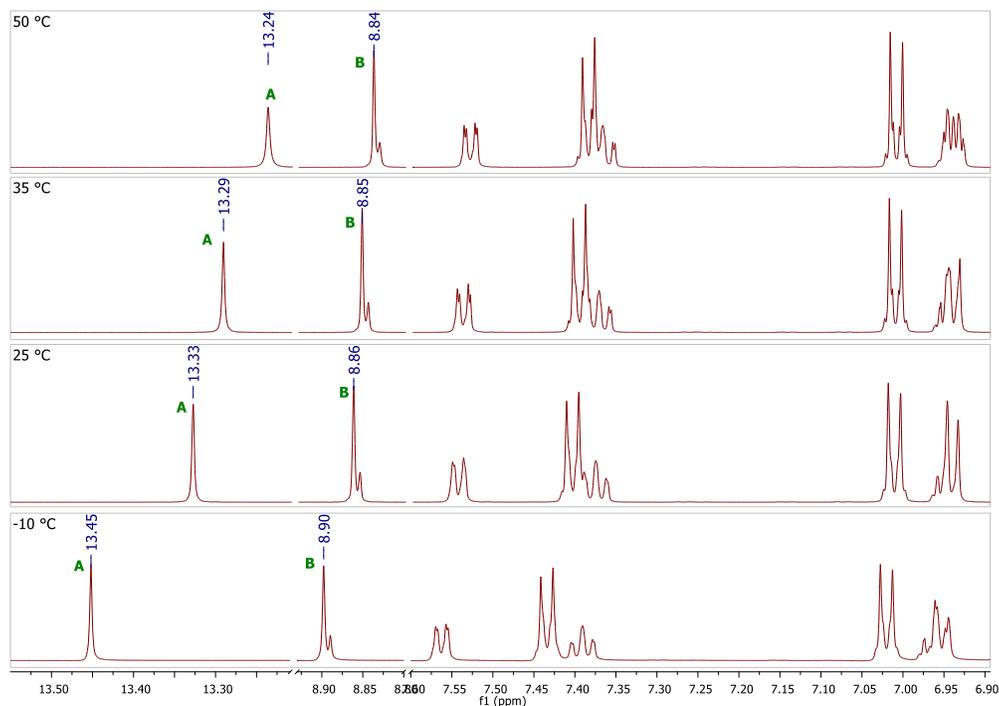


Figura 3.3.1.B. 1. X-XII  $^1\text{H}$ -RMN a diferentes temperaturas en Acetona- $d_6$ . Aumento 13.55-6.90 ppm. Cortes: 7.60-8.80 ppm y 8.93-13.21 ppm.

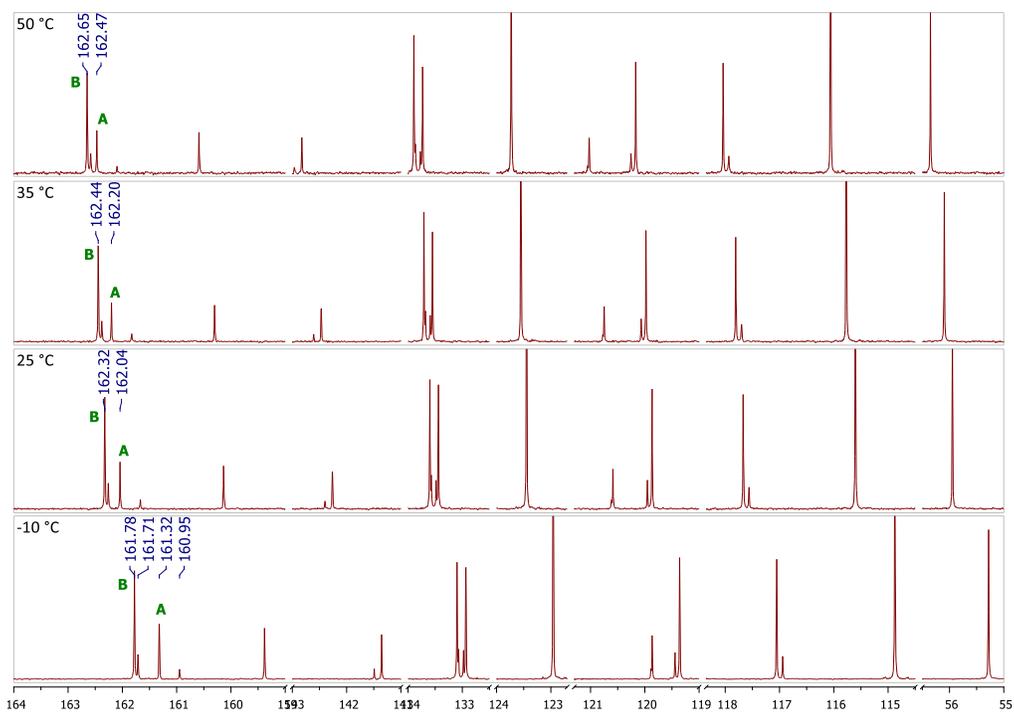


Figura 3.3.1.B. 2. X-XII  $^{13}\text{C}$ -RMN a diferentes temperaturas en Acetona- $d_6$ . Aumento 164.-55.00 ppm. Cortes: 56.50-114.50; 124.00-132.50; 143.00-159.00; 134.00-141.00; 121.30-122.70 y 119.35-119.00 ppm.

En la superposición de espectros  $^1\text{H}$ -RMN para el compuesto X-XII, se observa un corrimiento a campo más bajo para  $\text{H}_A$ , indicando un aumento en la fortaleza del puente de hidrógeno intramolecular. Sin embargo, la señal de  $\text{H}_A$  corresponde a un singlete en todos los casos, indicando que sólo se encuentra presente el tautómero enol-imina. En cuanto a  $\text{H}_B$ , se observa una situación atípica en relación a lo observado en el mismo experimento en  $\text{DMSO-d}_6$ . El espectro muestra una señal pequeña superpuesta que no debería interpretarse como un doblete ya que, si bien la constante de acoplamiento calculada es coherente, a juzgar por las intensidades de las señales se puede decir que son dos singletes superpuestos.

En este sentido, los experimentos COSY realizados apoyan lo mencionado anteriormente, dado que en ningún caso se observó acoplamiento entre  $\text{H}_A$  y  $\text{H}_B$ , indicando la ausencia de la especie ceto-enamina. A modo de ejemplo, se expone a continuación el espectro COSY registrado a  $-10\text{ }^\circ\text{C}$ .

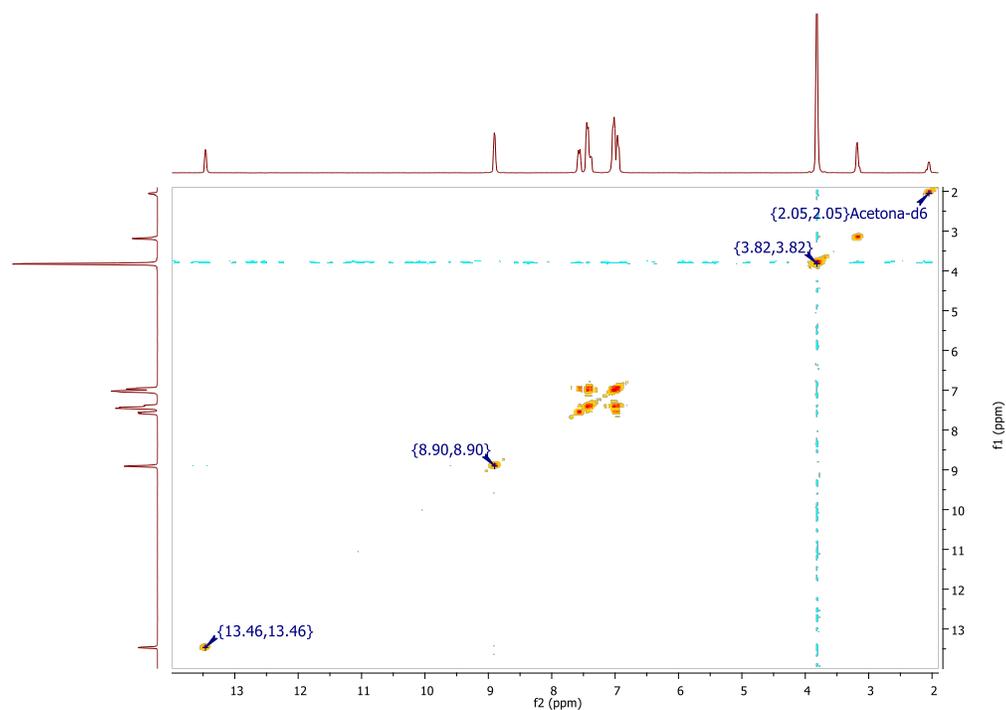


Figura 3.3.1.B. 3. X-XII COSY en Acetona- $\text{d}_6$  a  $-10\text{ }^\circ\text{C}$ .

Finalmente, dicha señal se podría atribuir a otra clase de isómero de X-XII, pudiendo tratarse de un conformero, pero no del tautómero ceto-enamina.

En cuanto a la superposición de los experimentos  $^{13}\text{C}$ -RMN, se observan ciertas anomalías en relación al experimento realizado en  $\text{DMSO-d}_6$ . Para la mayor parte de los carbonos, se logra diferenciar una señal pequeña prácticamente superpuesta. Esta situación se repitió en todo el gradiente de temperatura, del mismo modo que la anomalía observada para  $\text{H}_B$  anteriormente. En principio uno podría pensar que lo que se observa es la sumatoria de las señales asociadas a cada uno de los tautómeros, sin embargo, esta consideración no se ajusta a los espectros COSY que se obtuvieron para este compuesto.

Esto lleva a pensar que se trata de otra clase de isómero o confórmero y no precisamente del tautómero ceto-enamina. Para reforzar esta afirmación es necesario prestar especial atención a la intensidad de las señales asociadas para  $C_A$  y  $C_B$ .

Tomando como ejemplo el espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN registrado a  $-10\text{ }^\circ\text{C}$ , se observa que la señal asociada a  $C_B$  presenta mayor intensidad que la asociada a  $C_A$ , por tratarse este último de un carbono cuaternario. En las cercanías de cada una de estas señales se observa una segunda señal. Ese nuevo conjunto de señales también presenta diferencias en su intensidad, evidenciando nuevamente que una corresponde a un carbono cuaternario (160.95 ppm). En este punto es donde se refuerza la teoría de que no es factible que se trate del tautómero ceto-enamina. Si dicha especie se encuentra presente, entonces la señal observada a 160.95 ppm, que evidentemente corresponde a un carbono cuaternario, debería asignarse a  $C_A$  y la señal observada a 161.71 ppm a  $C_B$ . Sin embargo, esa asignación indicaría que un carbono carbonílico se encuentra a campo más alto que uno enamínico, lo cual no tiene sentido. De este modo, queda demostrado que no hay presencia del tautómero ceto-enamina en estas condiciones y que en realidad el conjunto de señales, de baja intensidad, se deben a otra clase de isómero de X-XII o a otro confórmero.

En cuanto a los desplazamientos químicos asociados a  $C_A$  y  $C_B$ , no se observan grandes cambios a lo largo del gradiente de temperatura.

En concreto, disminuir la temperatura parece no ser suficiente como para que el equilibrio tautomérico tenga lugar en esta familia de bases de Schiff.

### **3.3.1.C. Efecto del solvente en el equilibrio tautomérico:**

Luego de determinar la ausencia del equilibrio tautomérico en  $\text{DMSO-d}_6$ , se realizaron experimentos  $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN en  $\text{CDCl}_3$  a fin de determinar si el tautomerismo tiene lugar en estas condiciones.

A continuación, a modo de ejemplo, se muestran los espectros obtenidos para X-I. El resto de los espectros de RMN de esta familia pueden encontrarse en el Anexo II.

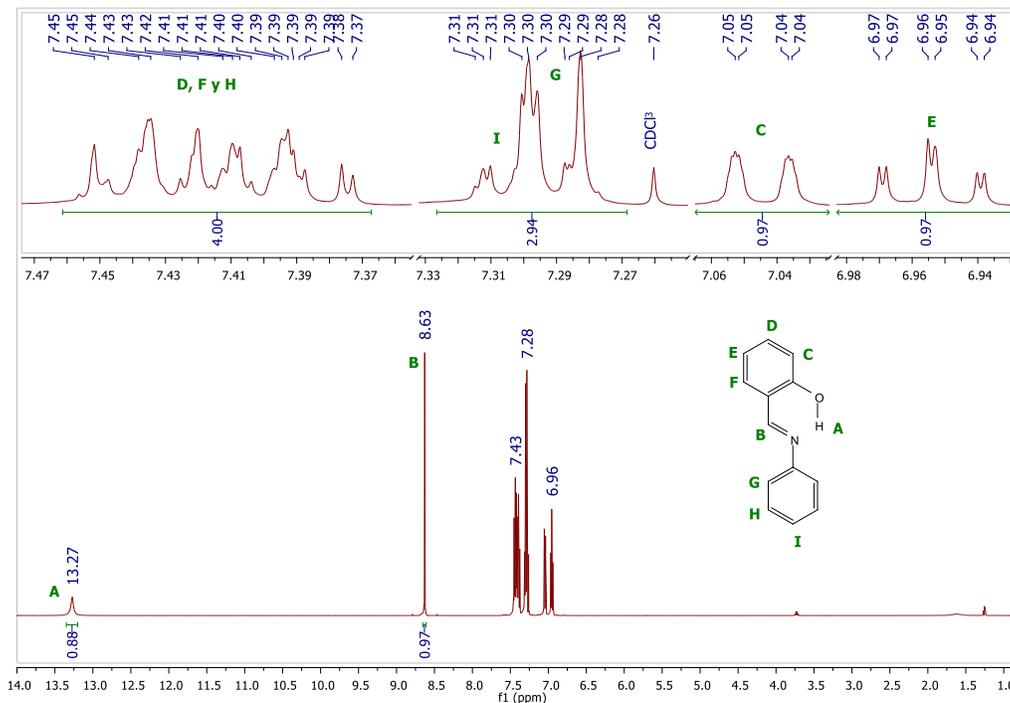


Figura 3.3.1.C. 1.  $X\text{-I}^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  13.27 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.46 – 7.37 (m, 4H), 7.33 – 7.27 (m, 3H), 7.04 (dd,  $J = 8.1, 0.5$  Hz, 1H), 6.95 (td,  $J = 7.5, 1.1$  Hz, 1H).

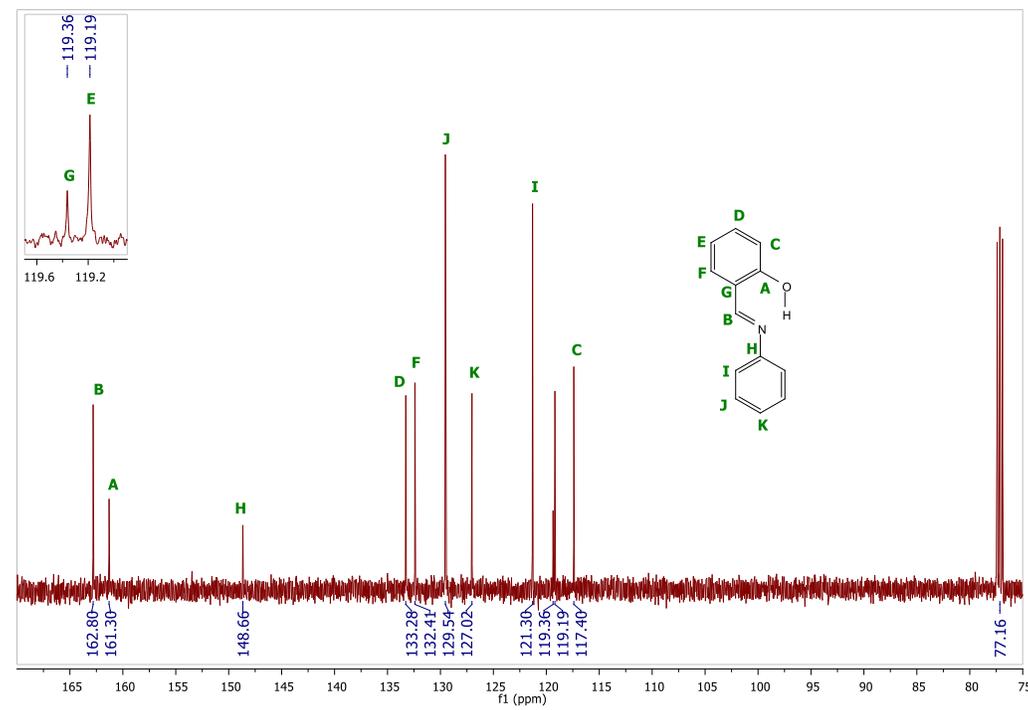


Figura 3.3.1.C. 2.  $X\text{-I}^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  162.80, 161.30, 148.66, 133.28, 132.41, 129.54, 127.02, 121.30, 119.36, 119.19, 117.40.

A fin de facilitar el análisis que aquí nos interesa, en las tablas 3.3.1.C.1 y 3.3.1.C.2, se muestran los desplazamientos químicos más relevantes. Cabe aclarar que

sólo se realizaron experimentos de RMN en  $\text{CDCl}_3$  de los compuestos que se exponen a continuación.

X-	$^1\text{H-RMN} - \text{CDCl}_3$					
	A	B	C	D	E	F
<b>I</b>	13.27s	8.63s	7.04dd	7.46-7.37m	6.95td	7.46-7.37m
<b>III</b>	12.55s	8.63s	7.05d	7.47-7.42m	6.99td	7.47-7.42m
<b>V</b>	13.39s	8.62s	7.03d	7.41-7.35m	6.94td	7.41-7.35m
<b>XII</b>	13.43s	8.61s	7.02d	7.39-7.33m	9.97-6.91m	7.39-7.33m
<b>XV</b>	13.01s	8.59s	7.03d	7.41-7.37m	6.95td	7.41-7.37m

Tabla 3.3.1.C. 1. Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) en  $^1\text{H-RMN}$  de la familia X en  $\text{CDCl}_3$  a 25 °C.

X-	$^{13}\text{C-RMN} - \text{CDCl}_3$						
	A	B	C	D	E	F	G
<b>I</b>	161.30	162.80	117.40	133.28	119.19	132.41	119.36
<b>III</b>	161.49	165.51	117.68	134.63	118.87	133.13	118.87
<b>V</b>	161.27	161.83	117.36	133.03	119.11	132.24	119.45
<b>XII</b>	161.15	160.58	117.29	132.08	119.10	132.80	119.53
<b>XV</b>	161.27	163.12	117.46	133.58	119.33	132.54	119.18

Tabla 3.3.1.C. 2. Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) en  $^{13}\text{C-RMN}$  de la familia X en  $\text{CDCl}_3$  a 25 °C.

Los resultados son similares a los obtenidos en  $\text{DMSO-d}_6$ , nuevamente la especie enol-imina es la única especie presente. Reducir la polaridad del solvente parece no generar cambios significativos en los desplazamientos químicos de los átomos involucrados en el tautomerismo como puede verse en la tabla 3.3.1.C.3 y 3.3.1.C.4.

X-		$^1\text{H-RMN} - \text{DMSO-d}_6$ y $\text{CDCl}_3$					
		A	B	C	D	E	F
<b>I</b>	$\text{CDCl}_3$	13.27s	8.63s	7.04dd	7.46-7.37m	6.95td	7.46-7.37m
	$\text{DMSO-d}_6$	13.08 s	8.97 s	6.98 m	7.38-7.51 m	6.98 m	7.66 dd
<b>III</b>	$\text{CDCl}_3$	12.55s	8.63s	7.05d	7.47-7.42m	6.99td	7.47-7.42m
	$\text{DMSO-d}_6$	12.30 s	8.99 s	7.01 m	7.47 td	7.01 m	7.73 dd
<b>V</b>	$\text{CDCl}_3$	13.39s	8.62s	7.03d	7.41-7.35m	6.94td	7.41-7.35m
	$\text{DMSO-d}_6$	13.23 s	8.95 s	7.01-6.92 m	7.40 td	7.01-6.92 m	7.63 dd
<b>XII</b>	$\text{CDCl}_3$	13.43s	8.61s	7.02d	7.39-7.33m	9.97-6.91m	7.39-7.33m
	$\text{DMSO-d}_6$	13.30 s	8.94 s	6.99-6.92 m	7.38 td	6.99-6.92 m	7.61 dd
<b>XV</b>	$\text{CDCl}_3$	13.01s	8.59s	7.03d	7.41-7.37m	6.95td	7.41-7.37m
	$\text{DMSO-d}_6$	12.82 s	8.95 s	7.02-6.94 m	7.46-7.38 m	7.02-6.94 m	7.65 dd

Tabla 3.3.1.C. 3. Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) en  $^1\text{H-RMN}$  de la familia X en  $\text{CDCl}_3$  y  $\text{DMSO-d}_6$  a 25 °C.

X-		<sup>13</sup> C-RMN – DMSO-d <sub>6</sub> y CDCl <sub>3</sub>						
		A	B	C	D	E	F	G
I	CDCl <sub>3</sub>	161.30	162.80	117.40	133.28	119.19	132.41	119.36
	DMSO-d <sub>6</sub>	160.28	163.52	116.58	133.27	119.12	132.57	119.28
III	CDCl <sub>3</sub>	161.49	165.51	117.68	134.63	118.87	133.13	118.87
	DMSO-d <sub>6</sub>	160.26	165.59	116.77	134.31	119.44	132.43	119.40
V	CDCl <sub>3</sub>	161.27	161.83	117.36	133.03	119.11	132.24	119.45
	DMSO-d <sub>6</sub>	160.27	162.55	116.54	133.04	119.06	132.47	119.30
XII	CDCl <sub>3</sub>	161.15	160.58	117.29	132.08	119.10	132.80	119.53
	DMSO-d <sub>6</sub>	160.17	161.21	116.49	132.73	119.01	132.31	119.38
XV	CDCl <sub>3</sub>	161.27	163.12	117.46	133.58	119.33	132.54	119.18
	DMSO-d <sub>6</sub>	160.20	163.95	116.61	133.49	119.20	132.54	119.25

Tabla 3.3.1.C. 4. Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) en <sup>13</sup>C-RMN de la familia X en CDCl<sub>3</sub> y DMSO-d<sub>6</sub> a 25 °C.

En ambos solventes se evidenció la presencia de una única especie, el tautómero enol-imina, de manera que no es posible realizar un análisis del efecto del solvente en el equilibrio tautomérico.

Sin embargo, lo que sí se podría decir, es que la fortaleza del puente de hidrógeno intramolecular parece cambiar al modificar el solvente. En todos los compuestos las señales de H<sub>A</sub> en DMSO-d<sub>6</sub> se encuentran a desplazamientos químicos más bajos en relación a CDCl<sub>3</sub> (Tabla 3.3.1.C.3). Es decir que, una disminución de la polaridad del medio aumenta la fortaleza del puente de hidrógeno intramolecular. Ahora bien, considerando que dicho puente es determinante en el equilibrio tautomérico, se podría inferir que el solvente podría generar efectos en el equilibrio tautomérico, en los casos en que este tenga lugar.

### 3.3.1.D. Efecto del sustituyente en el equilibrio tautomérico:

En base a que el equilibrio tautomérico no se observa en la familia X de bases de Schiff, no es posible hablar de efecto del sustituyente en dicho equilibrio. Pese a que se modificó la basicidad del nitrógeno imínico, indudablemente no fue suficiente para desplazar dicho equilibrio hacia la especie ceto-enamina. La pérdida de la aromaticidad del anillo bencénico representa un costo energético muy grande para esta clase de bases de Schiff.

Sin embargo, es posible analizar el efecto del sustituyente en la fortaleza del puente de hidrógeno intramolecular y, de esta manera, predecir indirectamente el efecto del sustituyente en el equilibrio tautomérico. Para esto es necesario volver a analizar la tabla 3.3.1.A.1 tomando como referencia el compuesto X-I.

Del análisis de los espectros <sup>1</sup>H-RMN (Tabla 3.3.1.A.1), se observa que X-II y X-III, que poseen un grupo atractor de electrones fuerte (-NO<sub>2</sub>), muestran un desplazamiento químico para H<sub>A</sub> (12.45 y 12.30 ppm respectivamente), ligeramente

inferior al correspondiente a X-I (13.08 ppm). Por otro lado, los compuestos X-XI y X-XII, que contienen un grupo donador de electrones fuerte (-OCH<sub>3</sub>) muestran su señal (13.82 y 13.30 ppm respectivamente) a desplazamientos químicos ligeramente superiores al de X-I, en particular para X-XI. Es decir que, en principio, se podría decir que la fortaleza del puente de hidrógeno aumenta en las bases de Schiff de la familia X que portan un grupo donador de electrones, mientras que el efecto opuesto es generado por aquellos compuestos que portan un grupo atractor de electrones. Esta situación está en total acuerdo con un aumento y una disminución de la basicidad del nitrógeno imínico respectivamente.

En cuanto a los compuestos X-IV, X-V, X-VI, X-IX y X-X, con grupos donores de electrones, también se observa la señal asociada a H<sub>A</sub> a desplazamientos químicos superiores en relación a X-I. Mientras que, los compuestos X-XIV, X-XV, X-XVI, X-XVII y X-XVIII, con grupos atractores de electrones, presentan la señal de H<sub>A</sub> a desplazamientos ligeramente inferiores al correspondiente a X-I.

Si bien parece haber un efecto del sustituyente, este no es verdaderamente significativo.

Hasta aquí sólo se ha analizado la fortaleza del puente de hidrógeno en base a los desplazamientos químicos observados en los experimentos de RMN. A continuación, se estimará empíricamente la energía asociada a dicho enlace (E<sub>H</sub>) utilizando la correlación de Schaefer.<sup>14</sup>

$$\Delta\delta = (-0.4 \pm 0.2) - E_H \quad (\text{Ecuación 3.3.1.D.1})$$

donde  $\Delta\delta$  computa la diferencia entre los desplazamientos químicos del O-H ( $\delta_{\text{exp}}$ ) en la base de Schiff y en el fenol ( $\delta = 4.29$  ppm), es decir que  $\Delta\delta = \delta_{\text{exp}} - 4.29$  ppm. De esta manera, se puede llegar a la siguiente expresión matemática.

$$E_H = -\delta_{\text{exp}} + 3.89 \pm 0.2 \quad (\text{Ecuación 3.3.1.D.2})$$

En la siguiente tabla se exponen los resultados obtenidos para toda la familia de bases de Schiff, tanto en DMSO-d<sub>6</sub> como en CDCl<sub>3</sub>.

X-	-E <sub>H</sub> [Kcal.mol <sup>-1</sup> ]								
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
DMSO-d <sub>6</sub>	9.19	8.56	8.41	9.46	9.34	9.42	9.22	9.33	9.27
CDCl <sub>3</sub>	9.38	-	8.66	-	9.50	-	-	-	-
	X	XI	XII	XIV	XV	XVI	XVII	XVIII	
DMSO-d <sub>6</sub>	9.54	9.93	9.41	8.82	8.93	8.91	7.95	8.72	
CDCl <sub>3</sub>	-	-	9.54	-	9.12	-	-	-	

Tabla 3.3.1.D. 1. Energía del puente de hidrógeno de la familia X.

Las energías calculadas son similares para toda la familia, encontrándose en el rango de 7.95 a 9.93 Kcal.mol<sup>-1</sup>. Se conoce que un puente de hidrógeno débil tiene una energía de ~ 4.00 Kcal.mol<sup>-1</sup>, uno moderado se encuentra entre 4.00 y 15.00 Kcal.mol<sup>-1</sup> y

uno fuerte entre 15.00 y 40.00 Kcal.mol<sup>-1</sup>, por lo tanto, el puente de hidrógeno presente en la familia X se puede clasificar como moderado.<sup>15,16</sup>

En la sección 3.4.1 se calculará la energía del puente de hidrógeno mediante cálculos teóricos a fin de compararla con la calculada aquí.

En la familia X se intentó modificar la basicidad del nitrógeno imínico colocando diferentes sustituyentes en el anillo proveniente de la amina. Sin embargo, esto no fue suficiente y sólo se evidenció la presencia de la especie enol-imina. En este sentido se podría pensar en un aumento de la acidez del hidrógeno fenólico, al punto de que sea el puente de hidrógeno quien domine el equilibrio tautomérico y no la energía de aromaticidad. También se podría pensar en reducir la energía de aromaticidad del anillo bencénico, utilizando en su lugar un heterociclo. En las secciones 3.3.3 y 3.3.4 se analizarán bases de Schiff que fueron sintetizadas en este sentido.

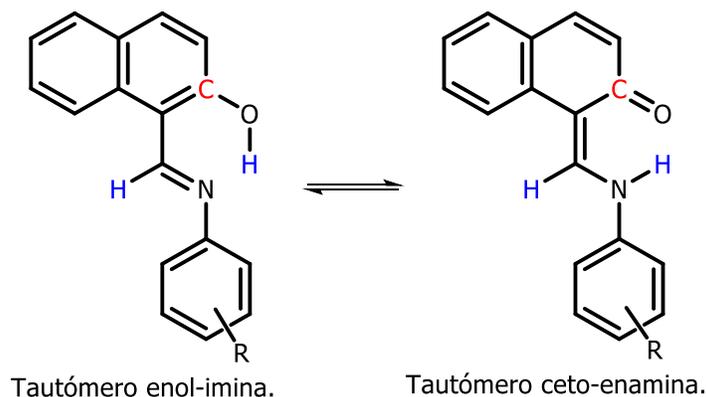
### 3.3.1.E. Conclusiones parciales:

De la discusión de los resultados obtenidos en la sección 3.3.1, para la familia X de bases de Schiff, se puede arribar a las siguientes conclusiones parciales:

- ✓ No hay evidencias del equilibrio tautomérico. El tautómero enol-imina es la única especie presente en disolución.
- ✓ Un aumento en la polaridad del solvente reduce, ligeramente, la fortaleza del puente de hidrógeno intramolecular.
- ✓ El efecto de la temperatura en el equilibrio tautomérico es nulo o despreciable. No se observaron señales dobles para H<sub>A</sub> ni H<sub>B</sub> y los desplazamientos químicos asociados a C<sub>A</sub> y C<sub>B</sub> son similares durante todo el gradiente de temperaturas.
- ✓ El efecto del sustituyente no es suficiente para vencer la energía de aromaticidad del anillo bencénico. En cuanto al puente de hidrógeno, sustituyentes atractores de electrones reducen la fortaleza del mismo, mientras que grupos donores la aumentan. Aplicando la ecuación de Schaefer, el puente de hidrógeno se puede clasificar como moderado.

### 3.3.2. RMN: Bases de Schiff derivadas de 2-hidroxi-1-naftaldehído – Familia Y.

Se expone nuevamente el esquema 3.3.2 a fin de recordar el equilibrio tautomérico presente en esta familia junto con los átomos que aquí nos interesan.



*Esquema 3. 3. 2. Átomos que sufrirán cambios significativos en  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -RMN para la familia Y de bases de Schiff en presencia de ambas especies tautoméricas.*

Del mismo modo que para la familia X, para facilitar el análisis de la familia Y, los espectros obtenidos se han clasificado de manera de poder analizar el efecto del solvente, la temperatura y el sustituyente.

#### 3.3.2.A. Tautomerismo en DMSO- $\text{d}_6$ a 25°C.

En esta sección se pretende analizar la presencia o ausencia del equilibrio tautomérico. Considerando la solubilidad de las bases de Schiff de esta familia, se utilizó DMSO- $\text{d}_6$  para realizar los experimentos de RMN. Aquí sólo se presentan los espectros  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -RMN de los compuestos Y-I, Y-III e Y-XII a modo de ejemplo (Figuras 3.3.2.A.1-6). El resto de los espectros de RMN de la familia Y pueden encontrarse en el Anexo II.

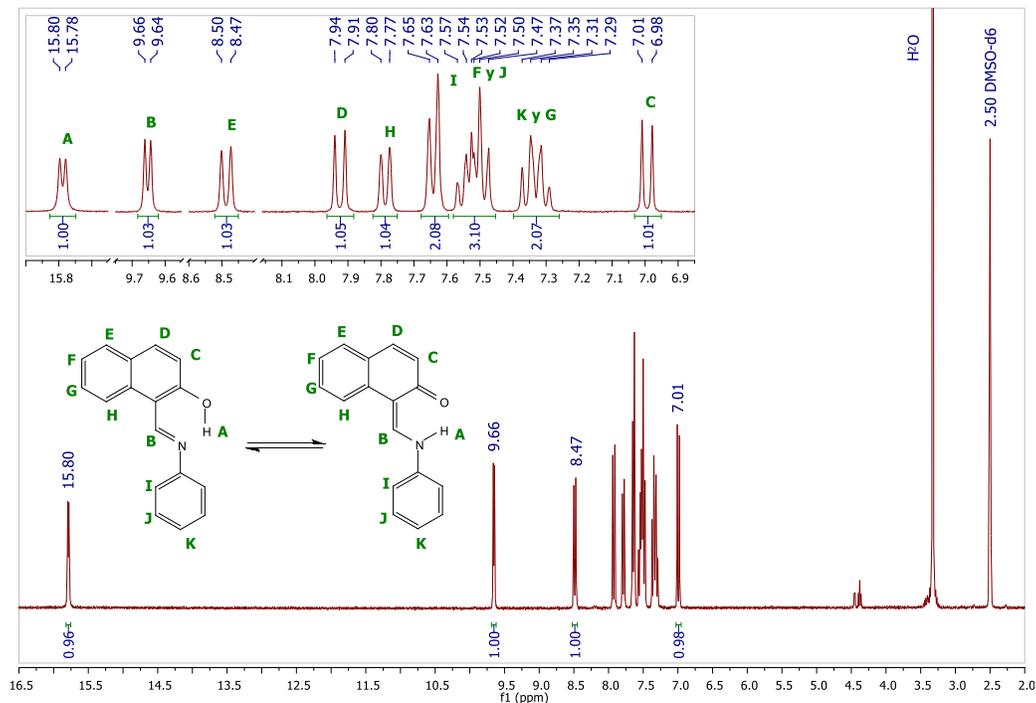


Figura 3.3.2.A. 1.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 25 °C)  $\delta$  15.79 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 9.65 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 8.49 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.92 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 7.79 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.64 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 7.58 – 7.45 (m, 3H), 7.40 – 7.26 (m, 2H), 6.99 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H).

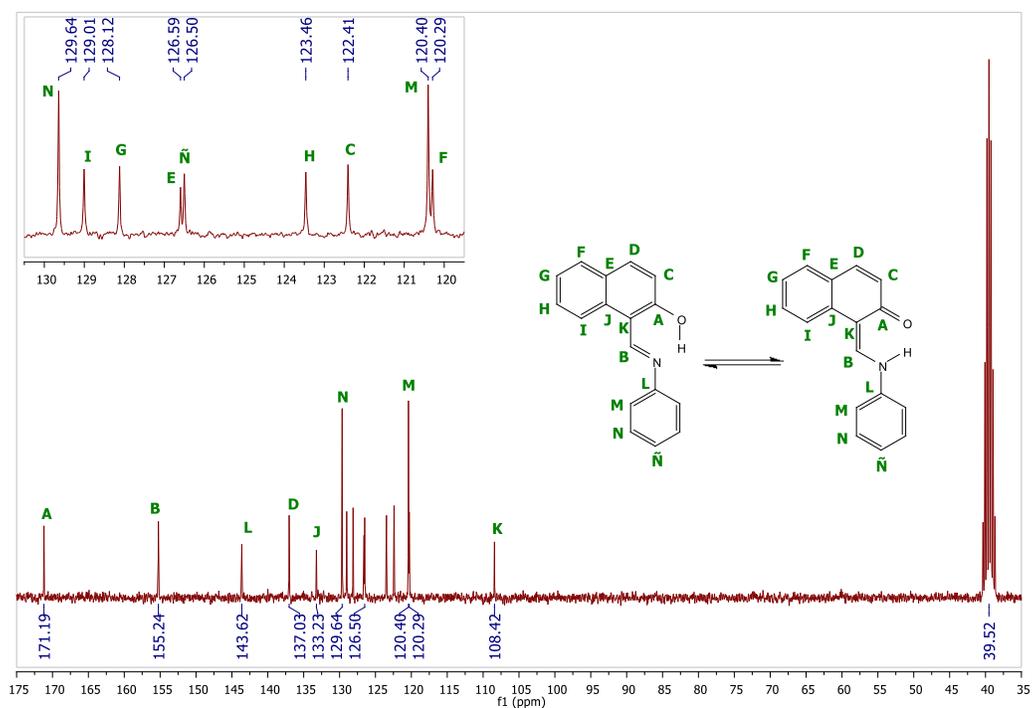


Figura 3.3.2.A. 2.  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 25 °C)  $\delta$  171.19, 155.24, 143.62, 137.03, 133.23, 129.64, 129.01, 128.12, 126.59, 126.50, 123.46, 122.41, 120.40, 120.29, 108.42.

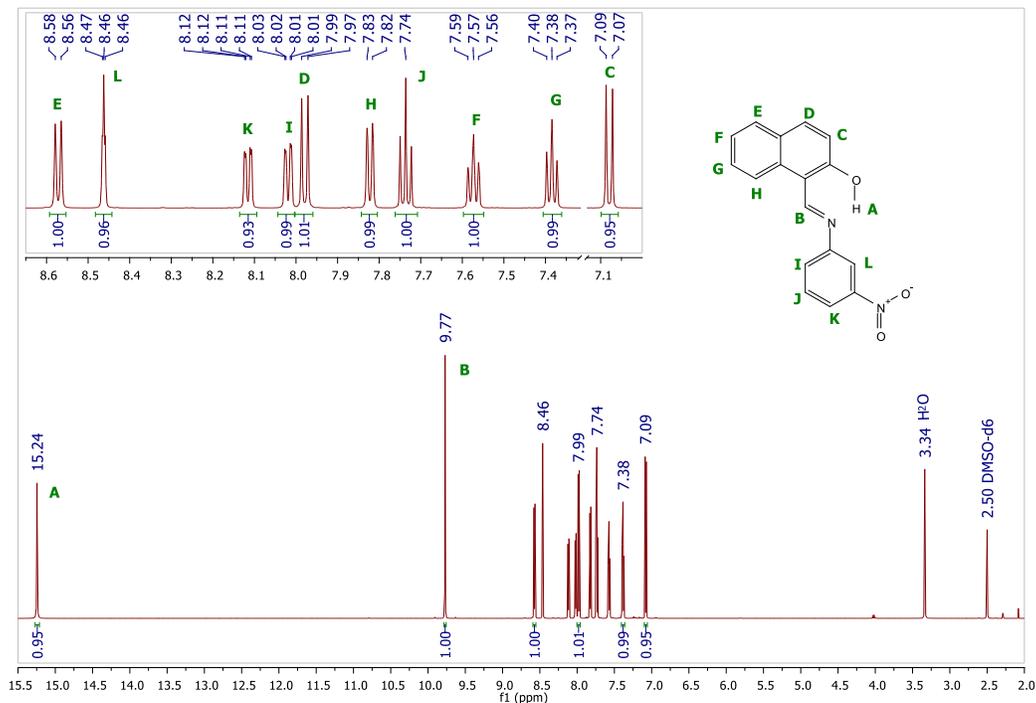


Figura 3.3.2.A. 3. Y-III  $^1\text{H}$ -RMN (600 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 25 °C)  $\delta$  15.24 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.57 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 8.46 (t,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.12 (dd,  $J = 8.1, 1.8$  Hz, 1H), 8.02 (dd,  $J = 7.8, 1.7$  Hz, 1H), 7.98 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 7.82 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.74 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.57 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.38 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.08 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H).

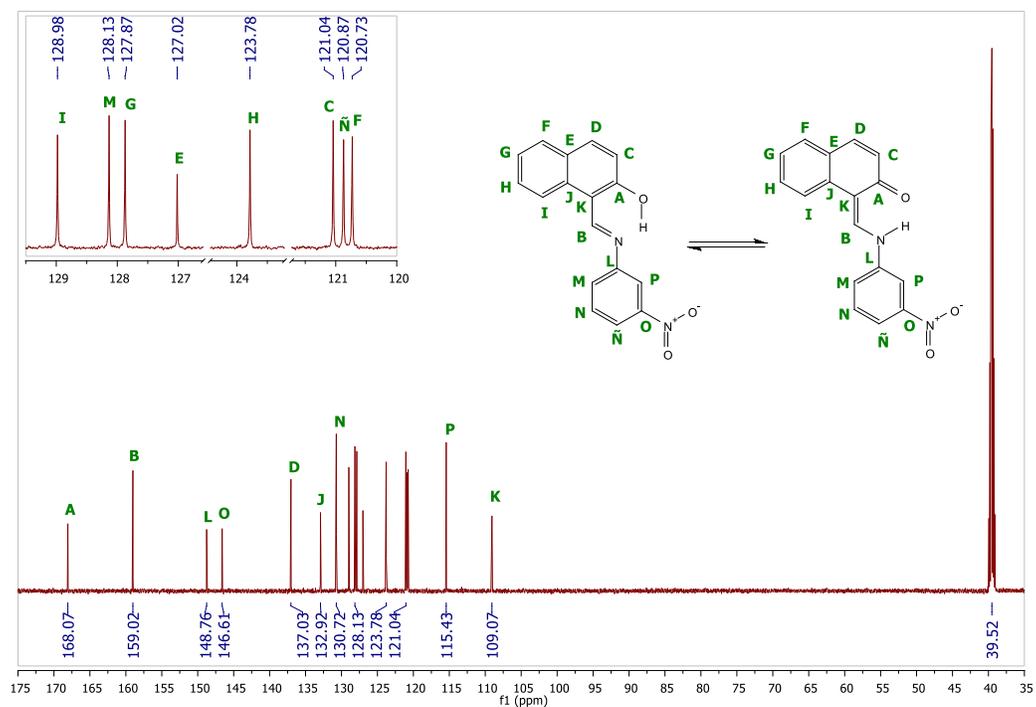


Figura 3.3.2.A. 4. Y-III  $^{13}\text{C}$ -RMN (151 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 25 °C)  $\delta$  168.07, 159.02, 148.76, 146.61, 137.03, 132.92, 130.72, 128.98, 128.13, 127.87, 127.02, 123.78, 121.04, 120.87, 120.73, 115.43, 109.07.

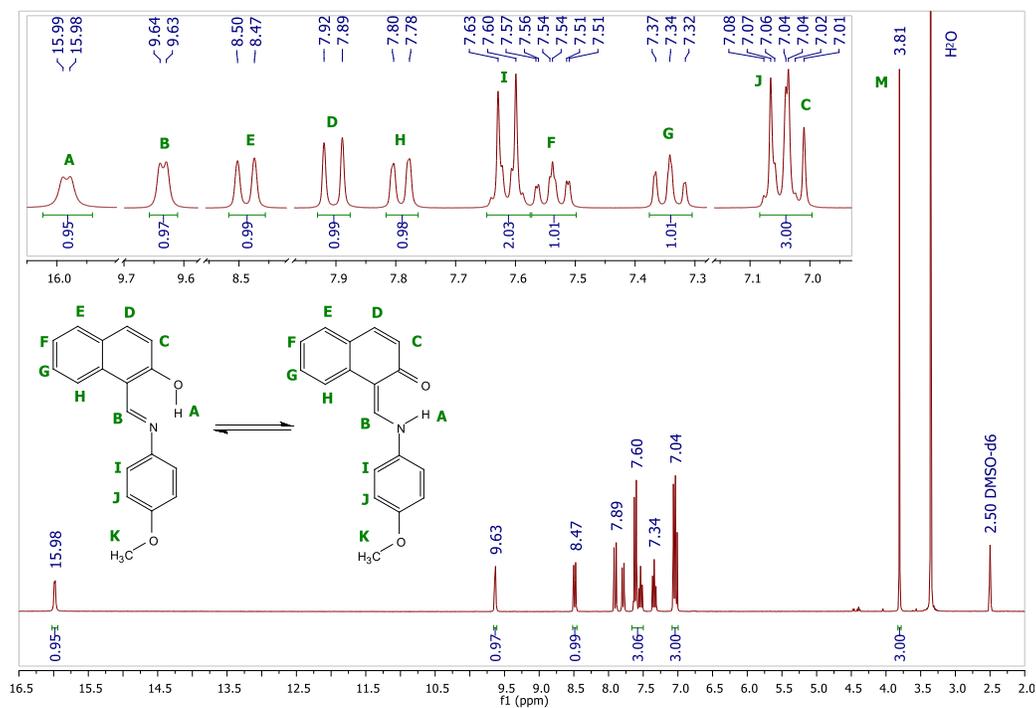


Figura 3.3.2.A. 5. Y-XII  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 25 °C)  $\delta$  15.98 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 9.63 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 8.49 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.90 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 7.79 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.61 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.54 (td,  $J = 7.7, 1.3$  Hz, 1H), 7.34 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.05 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.02 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 3.81 (s, 1H).

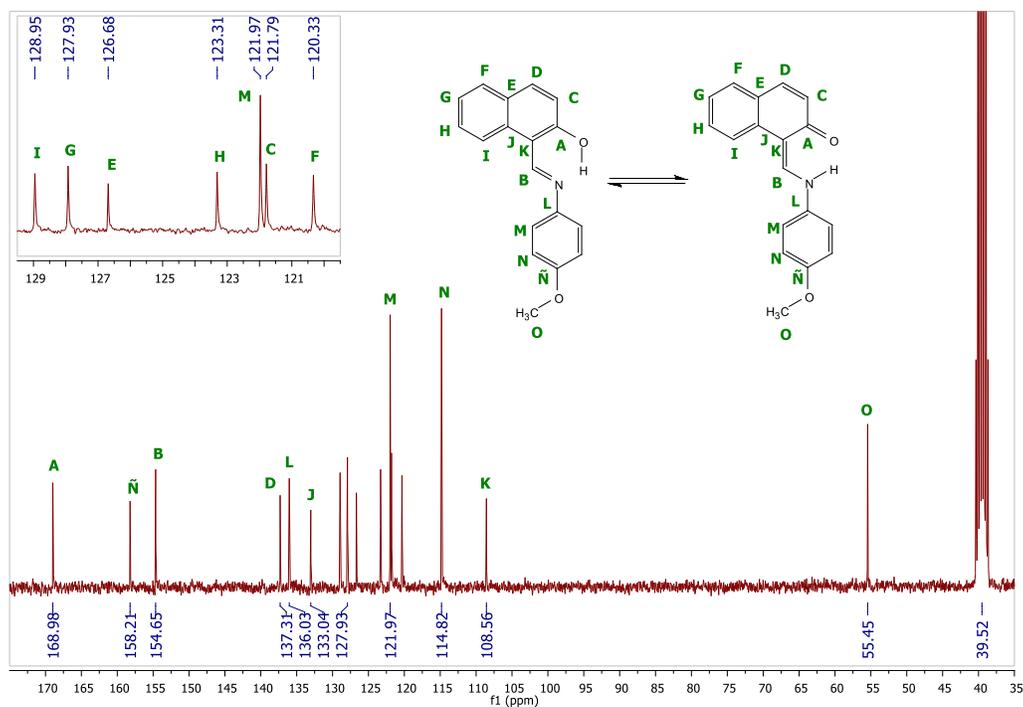
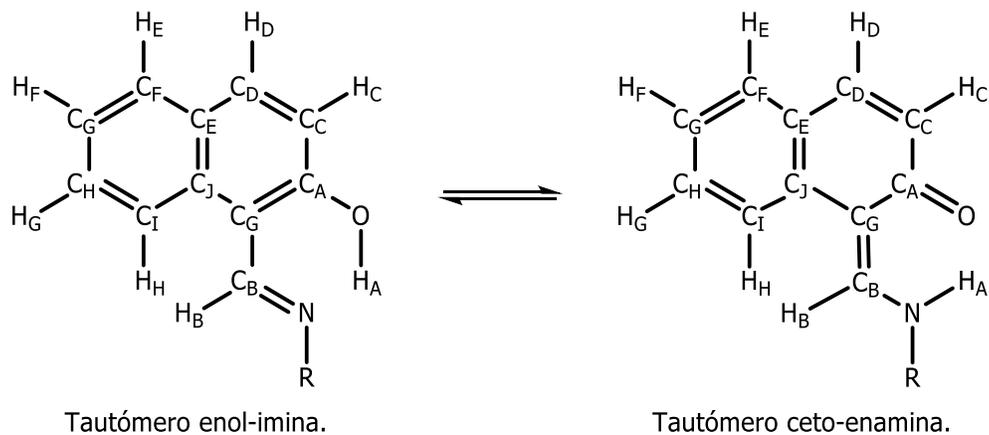


Figura 3.3.2.A. 6. Y-XII  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 25 °C)  $\delta$  168.98, 158.21, 154.65, 137.31, 136.03, 133.04, 128.95, 127.93, 126.68, 123.31, 121.97, 121.79, 120.33, 114.82, 108.56, 55.45.

Puede verse que tanto en los espectros  $^1\text{H}$ -RMN como en los  $^{13}\text{C}$ -RMN de la familia Y de bases de Schiff, se evidencia un único producto.

Nuevamente, a fin de facilitar el análisis del equilibrio tautomérico, en las tablas 3.3.2.A.1 y 3.3.2.A.3, se muestran los desplazamientos químicos asociados a los hidrógenos y carbonos más relevantes, y en el esquema 3.3.2.A.1 la notación utilizada para la asignación de las señales.



*Esquema 3.3.2.A. 1. Notación usada para la familia Y.*

Y-	<sup>1</sup> H-RMN – DMSO-d <sub>6</sub>							
	A	B	C	D	E	F	G	H
<b>I</b>	15.79 d	9.65 d	6.99 d	7.92 d	8.49 d	7.40-7.26 m	7.58-7.45 m	7.64 d
<b>II</b>	15.24 s	9.77 s	7.08d	8.02 d	8.57 d	7.57 t	7.38 t	7.82 d
<b>III</b>	15.22 s	9.67 s	6.99 d	7.97 d	8.52 d	7.57 t	7.38 t	7.80 d
<b>IV</b>	16.03 s	9.65 d	7.00 d	7.92 d	8.49 d	7.54 t	7.41-7.29 m	7.78 d
<b>V</b>	15.90 d	9.63 d	6.99 d	7.90 d	8.47 d	7.60-7.48 m	7.39-7.23 m	7.77 d
<b>VI</b>	16.05 d	9.58 d	7.01 d	7.92 d	8.47 d	7.53 t	7.34 t	7.78 d
<b>VII</b>	16.14 d	9.84 d	7.16 d	8.02 d	8.58 d	7.72-7.55 m	7.39 t	7.72-7.55 m
<b>VIII</b>	15.95 s	9.81 s	7.03 d	8.06 d	8.56 d	7.61-7.49 m	7.37 t	7.81 d
<b>IX</b>	15.79 d	9.75 d	6.99 d	7.89 d	8.45 d	7.52 td	7.32 t	7.76 d
<b>X</b>	16.07 d	9.60 d	7.02 d	7.88 d	8.47 d	7.58-7.46 m	7.33 t	7.78 d
<b>XI</b>	15.82 d	9.53 d	6.81 d	7.82 d	8.41 d	7.49 t	7.33-7.21 m	7.69 d
<b>XII</b>	15.98 d	9.63 d	7.02 d	7.90 d	8.49 d	7.54 td	7.34 t	7.79 d
<b>XIV</b>	15.53 d	9.67 d	6.99 d	7.95 d	8.50 d	7.56 td	7.36 t	7.79 d
<b>XV</b>	15.57 d	9.66 d	7.03 d	7.94 d	8.50 d	7.59-7.50m	7.36 td	7.80 d
<b>XVI</b>	15.55 d	9.67 d	7.03 d	7.95 d	8.51 d	7.55 td	7.36 t	7.80 d
<b>XVII</b>	14.39 s	9.63 s	6.94 d	7.96-7.88 m	8.47 d	7.58-7.49 m	7.36 t	7.82-7.63 m
<b>XVIII</b>	15.30 s	9.76 s	7.10 d	7.99 d	8.55 d	7.61-7.49 m	7.39 t	7.84 d

Tabla 3.3.2.A. 1. Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) en <sup>1</sup>H-RMN de la familia Y en DMSO-d<sub>6</sub> a 25 °C.

En los espectros  $^1\text{H}$ -RMN, se puede observar una gran diferencia respecto a los correspondientes a la familia X. En todos los casos, con excepción de los compuestos Y-II, Y-III, Y-VIII, Y-XVII e Y-XVIII, los espectros presentan un desdoblamiento en la señal asociada al hidrógeno fenólico ( $\text{H}_\text{A}$ ) e imínico ( $\text{H}_\text{B}$ ). Esta multiplicidad no tiene sentido en términos de la especie tautomérica enol-imina, de modo que la especie ceto-enamina es la responsable de dicha multiplicidad. El elevado valor de  $\text{H}_\text{A}$  se puede explicar, nuevamente, si consideramos la presencia de un fuerte puente de hidrógeno intramolecular.

La ausencia de señales singlete para  $\text{H}_\text{A}$  y  $\text{H}_\text{B}$  se puede explicar mediante dos 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.

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  $\text{H}_\text{A}$  y  $\text{H}_\text{B}$  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  $J_{\text{AB}}$  y  $J_{\text{BA}}$  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  $\text{H}_\text{A}$  y  $\text{H}_\text{B}$  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  $J_{\text{AB}} = J_{\text{BA}}$ , sin embargo, experimentalmente podría suceder que  $J_{\text{AB}} \approx J_{\text{BA}}$ .

A continuación, en la tabla 3.3.2.A.2, se exponen los valores de  $J_{\text{AB}}$  y  $J_{\text{BA}}$  para esta familia de bases de Schiff.

$J$ [Hz]	Y-								
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
$J_{\text{AB}}$	5.2	0.0	0.0	3.4	5.3	5.1	3.5	0.0	5.5
$J_{\text{BA}}$	5.3	0.0	0.0	3.3	5.2	5.1	3.5	0.0	5.2
	X	XI	XII	XIV	XV	XVI	XVII	XVIII	
$J_{\text{AB}}$	4.4	8.9	3.5	4.9	4.1	3.3	0.0	0.0	
$J_{\text{BA}}$	4.2	9.0	3.1	4.5	4.1	3.4	0.0	0.0	

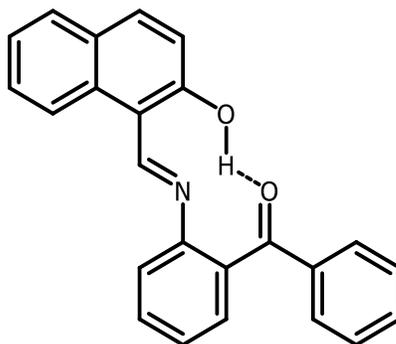
Tabla 3.3.2.A. 2. Constantes de acoplamiento entre  $\text{H}_\text{A}$  y  $\text{H}_\text{B}$ ,  $J_{\text{AB}}$  y  $J_{\text{BA}}$ , para la familia Y en  $\text{DMSO}-d_6$ .

En base a los valores de  $J_{\text{AB}}$  y  $J_{\text{BA}}$  se puede inferir que el equilibrio tautomérico transcurre en una escala de tiempo menor a la requerida por el resonador magnético para realizar la medida, en consecuencia, todas las señales corresponden a un promedio entre ambas especies tautoméricas.

Para los compuestos Y-II, Y-III, Y-VIII, Y-XVII e Y-XVIII, donde  $J_{AB} = J_{BA} = 0.0$  Hz, se podría decir que el tautómero enol-imina sería el único presente en estas condiciones.

Estos resultados se podrían comprender al considerar los sustituyentes presentes en dichos compuestos. Las bases de Schiff Y-II e Y-III contienen un grupo nitro en su estructura que podría generar una gran deslocalización del par de electrones libres del nitrógeno imínico, haciendo que se debilite considerablemente el puente de hidrógeno intramolecular y así la capacidad de tautomerizar. No obstante, esta hipótesis va en detrimento del elevado desplazamiento químico observado para  $H_A$  en ambos compuestos, 15.24 ppm y 15.22 ppm respectivamente, el cual solo se puede explicar considerando la presencia del mencionado puente de hidrógeno. En cuanto a Y-VIII, se podría pensar en una deslocalización del par libre del nitrógeno imínico hacia el anillo naftalénico que generaría el mismo efecto que el discutido para los compuestos Y-II e Y-III, sin embargo, la señal asociada a  $H_A$  se observó a 15.95 ppm desacreditando esta hipótesis.

Para el compuesto Y-XVII la situación es diferente ya que la señal de  $H_A$  se observó a 14.39 ppm lo que indicaría un debilitamiento del puente de hidrógeno intramolecular, en relación al que tiene lugar en el resto de esta familia de bases de Schiff. Una hipótesis que podría explicar esta situación implica considerar la formación de un puente de hidrógeno intramolecular diferente, el mismo se expone a continuación.



*Esquema 3.3.2.A. 2. Posible puente de hidrógeno en Y-XVII.*

La formación de este nuevo puente de hidrógeno podría explicar el desplazamiento químico observado para  $H_A$ . Al mismo tiempo, estabilizaría al tautómero enol-imina dificultando la formación del tautómero ceto-enamina.

Se analizará a continuación que ocurre con los espectros  $^{13}\text{C}$ -RMN.

Y-	<sup>13</sup> C-RMN – DMSO-d <sub>6</sub>										
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
<b>I</b>	171.19	155.24	122.41	137.03	126.59	120.29	128.12	123.46	129.01	133.23	108.42
<b>II</b>	168.07	159.02	121.04	137.03	127.02	120.73	127.87	123.78	128.98	132.92	109.07
<b>III</b>	172.11	156.45	122.29	138.39	126.87	120.76	128.44	124.07	129.14	133.06	109.16
<b>IV</b>	171.88	154.37	122.60	137.04	126.50	120.18	128.09	123.40	128.99	133.24	108.57
<b>V</b>	170.87	154.63	122.35	136.70	126.54	120.25	127.86	123.20	128.82	133.06	108.33
<b>VI</b>	171.14	155.16	122.36	136.82	126.50	120.17	127.89	123.35	128.96	133.17	108.58
<b>VII</b>	168.39	157.90	121.74	136.67	126.35	120.58	128.19	123.68	129.05	132.93	109.38
<b>VIII</b>	171.19	155.26	122.41	137.11	126.67	120.40	128.17	123.56	129.07	133.22	108.66
<b>IX</b>	172.19	154.52	122.78	137.21	126.49	120.20	128.16	123.43	129.02	133.30	107.09
<b>X</b>	168.89	153.84	121.81	136.78	126.63	120.23	127.85	123.19	128.92	133.02	108.49
<b>XI</b>	177.02	150.26	124.70	138.02	125.97	119.87	128.12	123.19	128.99	133.75	107.97
<b>XII</b>	168.98	154.65	121.79	137.31	126.68	120.33	127.93	123.31	128.95	133.04	108.56
<b>XIV</b>	172.17	155.56	122.53	137.85	126.72	120.50	128.32	123.79	129.10	133.21	108.75
<b>XV</b>	169.40	156.64	121.67	136.88	126.81	120.52	128.11	123.61	129.00	133.03	108.72
<b>XVI</b>	169.57	156.51	121.72	136.93	126.79	120.51	128.11	123.61	129.00	133.02	108.72
<b>XVII</b>	166.75	158.01	120.73	136.53	126.18	119.53	128.12	123.71	128.97	132.93	109.15
<b>XVIII</b>	167.32	159.12	120.91	136.69	127.05	120.75	128.17	123.76	129.02	132.88	109.17

Tabla 3.3.2.A. 3. Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) en <sup>13</sup>C-RMN de la familia Y en DMSO-d<sub>6</sub> a 25 °C.

Del análisis de los espectros  $^{13}\text{C}$ -RMN se desprende que, en todos los casos, coexisten ambas especies tautoméricas. La señal correspondiente a  $\text{C}_A$  presenta valores muy elevados en relación a los esperados para un carbono fenólico ( $\sim 160.00$  ppm). Esto se puede explicar en términos de la presencia del carbono carbonílico de la especie ceto-enamina ( $\sim 180.00$  ppm). Nuevamente, lo que se observa es un promedio del valor asociado a  $\text{C}_A$  en la especie enol-imina y ceto-enamina. La seguridad en la asignación de la señal asociada a este carbono está dada por el análisis del espectro HSQC, como se mencionó anteriormente.

A modo de ejemplo, en la figura 3.3.2.A.7 se puede observar el espectro HSQC para el compuesto Y-I, el cual permitió asignar con seguridad la señal de  $\text{C}_A$  a 171.19 ppm.

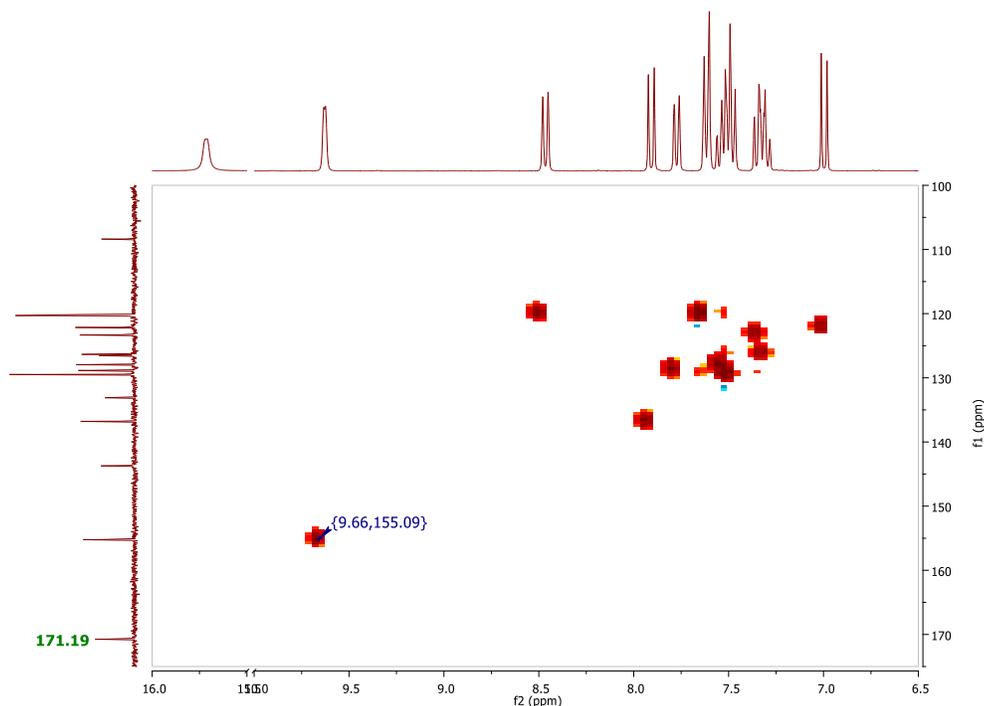


Figura 3.3.2.A. 7. Espectro HSQC edit. DEPT de Y-I en  $\text{DMSO-d}_6$ .

Del mismo modo que,  $J_{AB}$  y  $J_{BA}$ , indican que el tautómero ceto-enamina se encuentra presente, aquí lo hace el valor asociado a  $\text{C}_A$ . Cuanto mayor sea este valor, mayor será el porcentaje de dicho tautómero.

En cuanto a Y-II, Y-III, Y-VIII, Y-XVII e Y-XVIII, aunque los espectros  $^{13}\text{C}$ -RMN sugieren que existe un porcentaje considerable de la especie ceto-enamina, en especial para Y-II, Y-III e Y-VIII, los espectros  $^1\text{H}$ -RMN concuerdan perfectamente con una estructura enol-imina.

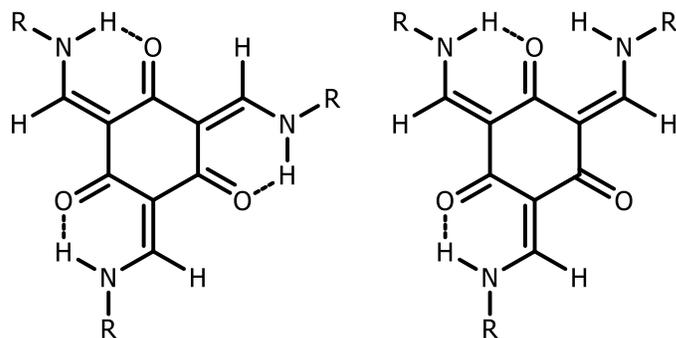
Sin embargo, en compuestos similares se ha demostrado que, pese a observar un singlete para  $\text{H}_A$  y  $\text{H}_B$  en el espectro  $^1\text{H}$ -RMN, la única especie presente es la ceto-enamina, en estos compuestos también se observó un singlete ancho.<sup>17</sup> Por lo que, observar un singlete en  $^1\text{H}$ -RMN no sería determinante para definir la ausencia del tautómero ceto-

enamina. De hecho, se puede observar en las tablas 3.3.2.A.1 y 3.3.2.A.3 que algunos compuestos que presentaron un doblete para  $H_A$  y  $H_B$ , poseen una señal para  $C_A$  más baja que la de algunos compuestos que en  $^1\text{H}$ -RMN presentaron un singlete para dichos hidrógenos. Por ejemplo, en el compuesto Y-VIII, la señal de  $C_A$  se encuentra a 171.19 ppm y se desdoblan las señales de  $H_A$  y  $H_B$ , mientras que, en Y-III  $H_A$  y  $H_B$  se observan como un singlete, pero la señal de  $C_A$  se encuentra a 172.11 ppm.

Si bien hasta el momento sólo se evidenció la presencia de ambas especies tautoméricas, ahora se estimará, en base a aproximaciones, el porcentaje de cada uno de los tautómeros.

Por un lado, se realizó un estudio exhaustivo de los espectros  $^1\text{H}$ -RMN obtenidos, prestando especial atención a los valores de  $J_{AB}$  y  $J_{BA}$  registrados. Como se comentó anteriormente, en un compuesto que presente exclusivamente el tautómero enol-imina,  $J_{AB}$  y  $J_{BA}$  serán iguales a 0 Hz debido a que no existe acoplamiento entre  $H_A$  y  $H_B$ . Sin embargo, el valor de  $J_{AB}$  y  $J_{BA}$  para un compuesto que presente exclusivamente el tautómero ceto-enamina no es exacto, de modo que se utilizará un valor aproximado.

En base a resultados obtenidos por otros autores que han estudiado este tipo de tautomerismo, el valor máximo que se encontró para  $J_{AB}$  y  $J_{BA}$  fue de 13.60 Hz, en el esquema 3.3.2.A.3 se muestra la estructura de algunos compuestos que presentaron constantes de acoplamiento de esa magnitud.<sup>18</sup>



$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

R =  $n\text{-C}_{10}\text{H}_{21}$  ( $J = 13.6$  Hz)

4-( $n\text{-C}_{10}\text{H}_{21}$ ) $\text{C}_6\text{H}_4$  ( $J = 13.1, 12.3$  y  $13.2$  Hz)

4-( $n\text{-OC}_8\text{H}_{17}$ ) $\text{C}_6\text{H}_4$  ( $J = 13.0, 12.0$  y  $13.2$  Hz)

3,4-( $n\text{-OC}_8\text{H}_{17}$ ) $_2\text{C}_6\text{H}_3$  ( $J = 13.1, 13.1, 13.4$  y  $13.3$  Hz)

3,4,5-( $n\text{-OC}_4\text{H}_9$ ) $_3\text{C}_6\text{H}_2$  ( $J = 13.0, 13.0, 13.1$  y  $13.6$  Hz)

3,4,5-( $n\text{-OC}_8\text{H}_{17}$ ) $_3\text{C}_6\text{H}_2$  ( $J = 13.1, 13.2, 13.1$  y  $13.3$  Hz)

3,4,5-( $n\text{-OC}_{10}\text{H}_{21}$ ) $_3\text{C}_6\text{H}_2$  ( $J = 13.1, 13.2, 13.2$  y  $13.4$  Hz)

*Esquema 3.3.2.A. 3. Compuestos con  $J_{BA} \approx 13.0$  Hz.*

Entonces, el valor de  $J_{AB}$  y  $J_{BA}$  observado permitirá estimar el valor de la constante de equilibrio tautomérico ( $K_{\text{eq}}$ ) utilizando las siguientes ecuaciones.

$$J_{AB(\text{exp.})} = n_1 \times J_{AB(\text{enol-imina})} + n_2 \times J_{AB(\text{ceto-enamina})} \quad (\text{Ecuación 3.3.2.A.1})$$

donde  $n_1$  y  $n_2$  son las poblaciones en el equilibrio de la especie enol-imina y ceto-enamina respectivamente y, obviamente,

$$n_1 + n_2 = 1 \quad (\text{Ecuación 3.3.2.A.2})$$

Luego,

$$(J_{AB(\text{exp.})} - J_{AB(\text{enol-imina})}) \div (J_{AB(\text{ceto-enamina})} - J_{AB(\text{enol-imina})}) = n_2 \quad (\text{Ecuación 3.3.2.A.3})$$

$$(J_{AB(\text{exp.})} - J_{AB(\text{ceto-enamina})}) \div (J_{AB(\text{enol-imina})} - J_{AB(\text{ceto-enamina})}) = n_1 \quad (\text{Ecuación 3.3.2.A.4})$$

Y,

$$J_{AB(\text{enol-imina})} = 0 \text{ Hz} \quad (\text{Ecuación 3.3.2.A.5})$$

Finalmente,

$$K_{\text{eq}} = n_2 \div n_1 = J_{AB(\text{exp.})} \div J_{AB(\text{ceto-enamina})} - J_{AB(\text{exp.})} \quad (\text{Ecuación 3.3.2.A.6})$$

$$T_{\text{e-i}} [\%] = 100 \times (J_{AB(\text{ceto-enamina})} - J_{AB(\text{exp.})}) \div J_{AB(\text{ceto-enamina})} \quad (\text{Ecuación 3.3.2.A.7})$$

$$T_{\text{c-e}} [\%] = 100 * J_{AB(\text{exp.})} \div J_{AB(\text{ceto-enamina})} \quad (\text{Ecuación 3.3.2.A.8})$$

En la tabla 3.3.2.A.4 se muestran los resultados obtenidos luego de aplicar las ecuaciones 3.3.2.A.1-8 para la familia Y de bases de Schiff.

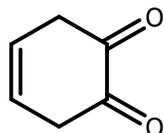
Y-	<sup>1</sup> H-RMN – DMSO-d <sub>6</sub>								
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
$K_{\text{eq}}$	0.62	0.00	0.00	0.33	0.64	0.60	0.35	0.00	0.68
$T_{\text{e-i}} [\%]$	61.76	100.00	100.00	75.00	61.03	62.50	74.26	100.00	59.56
$T_{\text{c-e}} [\%]$	38.24	0.00	0.00	25.00	38.97	37.50	25.74	0.00	40.44
	X	XI	XII	XIV	XV	XVI	XVII	XVIII	
$K_{\text{eq}}$	0.48	1.89	0.35	0.56	0.43	0.33	0.00	0.00	
$T_{\text{e-i}} [\%]$	67.65	34.56	74.26	63.97	69.85	75.00	100.00	100.00	
$T_{\text{c-e}} [\%]$	32.35	65.44	25.74	36.03	30.15	25.00	0.00	0.00	

Tabla 3.3.2.A. 4.  $K_{\text{eq}}$  y porcentajes tautoméricos para la familia Y de bases de Schiff.

En cuanto a los espectros de <sup>13</sup>C-RMN, se realizó un análisis similar, considerando valores extremos de desplazamiento químico de C<sub>A</sub> para ambos tautómeros, teniendo en cuenta resultados obtenidos por otros autores. Como se comentó anteriormente, en una estructura enol-imina pura, C<sub>A</sub> es un carbono fenólico y debería mostrar un desplazamiento químico de ~ 160.0 ppm mientras que, para una estructura ceto-enamina

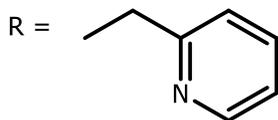
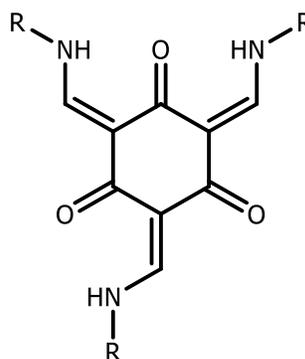
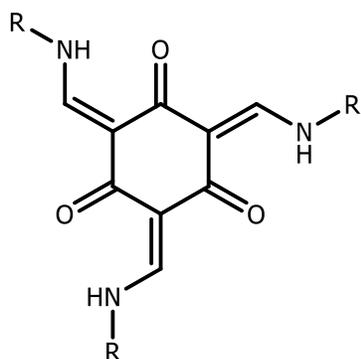
pura  $C_A$  es un carbono carbonílico y debería tener un desplazamiento químico de  $\sim 180.0$  ppm. Se tomarán estos desplazamientos químicos como los valores de referencia para ambos tautómeros.

Vale aclarar que algunos autores han encontrado valores de  $C_A$  para el tautómero ceto-enamina a campos más bajos. A continuación, en el esquema 3.3.2.A.4, se muestran algunos ejemplos de este tipo de compuestos.<sup>19</sup>



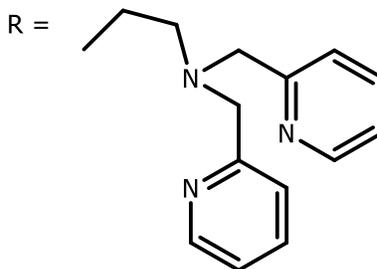
$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz, DMSO-d6)

$\delta_{\text{CO}} = 180.4$  ppm



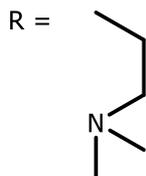
$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz, DMSO-d6)

$\delta_{\text{CO}} = 181.5, 184.5, 187.5$  ppm



$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz, DMSO-d6)

$\delta_{\text{CO}} = 181.5, 184.6, 187.5$  ppm



$^{13}\text{C}$  RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta_{\text{CO}} = 188.01, 185.34, 185.30, 182.80$  ppm

Esquema 3.3.2.A. 4. Compuestos con  $\delta C_A > 180.0$  ppm.

Entonces, el valor de  $C_A$  observado permitirá estimar el valor de la constante de equilibrio tautomérico ( $K_{\text{eq}}$ ) utilizando las siguientes ecuaciones.

$$\delta_{C_A(\text{exp.})} = n_1 \times \delta_{C_A(\text{fenólico})} + n_2 \times \delta_{C_A(\text{carbonílico})} \quad (\text{Ecuación 3.3.2.A.9})$$

donde  $n_1$  y  $n_2$  son las poblaciones en el equilibrio de la especie enol-imina y ceto-enamina respectivamente y, por lo tanto,

$$n_1 + n_2 = 1 \quad (\text{Ecuación 3.3.2.A.10})$$

Luego,

$$(\delta_{C_A(\text{exp.})} - \delta_{C_A(\text{fenólico})}) \div (\delta_{C_A(\text{carbonílico})} - \delta_{C_A(\text{fenólico})}) = n_2 \quad (\text{Ecuación 3.3.2.A.11})$$

$$(\delta_{C_A(\text{exp.})} - \delta_{C_A(\text{carbonílico})}) \div (\delta_{C_A(\text{fenólico})} - \delta_{C_A(\text{carbonílico})}) = n_1 \quad (\text{Ecuación 3.3.2.A.12})$$

Finalmente,

$$K_{eq} = n_2 \div n_1 = (\delta_{C_A(\text{exp.})} - \delta_{C_A(\text{fenólico})}) \div (\delta_{C_A(\text{carbonílico})} - \delta_{C_A(\text{exp.})}) \quad (\text{Ecuación 3.3.2.A.13})$$

$$T_{e-i} [\%] = 100 \times (\delta_{C_A(\text{carbonílico})} - \delta_{C_A(\text{exp.})}) \div (\delta_{C_A(\text{carbonílico})} - \delta_{C_A(\text{fenólico})}) \quad (\text{Ecuación 3.3.2.A.14})$$

$$T_{c-e} [\%] = 100 \times (\delta_{C_A(\text{exp.})} - \delta_{C_A(\text{fenólico})}) \div (\delta_{C_A(\text{carbonílico})} - \delta_{C_A(\text{fenólico})}) \quad (\text{Ecuación 3.3.2.A.15})$$

En la tabla 3.3.2.A.5 se muestran los resultados obtenidos luego de aplicar las ecuaciones 3.3.2.A.9-15 para toda la familia Y de bases de Schiff.

Y-	<sup>13</sup> C-RMN – DMSO-d <sub>6</sub>								
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
$K_{eq}$	0.56	0.40	0.61	0.59	0.54	0.56	0.42	0.56	0.61
$T_{e-i} [\%]$	44.05	59.65	39.45	40.60	45.65	44.30	58.05	44.05	39.05
$T_{c-e} [\%]$	55.95	40.35	60.55	59.40	54.35	55.70	41.95	55.95	60.95
	X	XI	XII	XIV	XV	XVI	XVII	XVIII	
$K_{eq}$	0.44	0.85	0.45	0.61	0.47	0.48	0.34	0.37	
$T_{e-i} [\%]$	55.55	14.90	55.10	39.15	53.00	52.15	66.25	63.40	
$T_{c-e} [\%]$	44.45	85.10	44.90	60.85	47.00	47.85	33.75	36.60	

Tabla 3.3.2.A. 5.  $K_{eq}$  y porcentajes tautoméricos para la familia Y en DMSO-d<sub>6</sub>.

Los resultados obtenidos indican elevados porcentajes del tautómero ceto-enamina, tanto a partir de los espectros <sup>1</sup>H-RMN como de los <sup>13</sup>C-RMN. Si bien la formación de este tautómero implica la pérdida de aromaticidad de uno de los anillos, esto no parece impedir el equilibrio tautomérico. A diferencia de la familia X, el costo energético que genera la pérdida de aromaticidad es marcadamente inferior y se observan así porcentajes de  $T_{c-e}$  elevados. Indudablemente, la conservación de la aromaticidad de uno de los anillos naftalénicos tiene un efecto determinante en la estabilización del tautómero ceto-enamina.

A continuación, en la tabla 3.3.2.A.6 se muestran sólo los porcentajes del tautómero ceto-enamina calculados con las ecuaciones 3.3.2.A.8 y 3.3.2.A.15.

Y-	T <sub>c-e</sub> [%]								
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
<sup>1</sup> H-RMN	38.24	0.00	0.00	25.00	38.97	37.50	25.74	0.00	40.44
<sup>13</sup> C-RMN	55.95	40.35	60.55	59.40	54.35	55.70	41.95	55.95	60.95
	X	XI	XII	XIV	XV	XVI	XVII	XVIII	
<sup>1</sup> H-RMN	32.35	65.44	25.74	36.03	30.15	25.00	0.00	0.00	
<sup>13</sup> C-RMN	44.45	85.10	44.90	60.85	47.00	47.85	33.75	36.60	

Tabla 3.3.2.A. 6. Porcentajes de T<sub>c-e</sub> calculados con las ecuaciones 3.3.2.A.8 y 3.3.2.A.15.

Puede observarse una tendencia similar en los porcentajes de los distintos tautómeros calculados a partir de los espectros <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C-RMN, con la lógica excepción de los compuestos Y-II, Y-III, Y-VIII, Y-XVII e Y-XVIII que en <sup>1</sup>H-RMN evidenciaron un singlete para H<sub>A</sub>. Sin embargo, como se mencionó anteriormente, la presencia de un singlete no significa la ausencia del tautómero ceto-enamina. En este sentido, se podría comprender el hecho de que los porcentajes calculados mediante los experimentos de <sup>1</sup>H-RMN son siempre inferiores a los calculados mediante <sup>13</sup>C-RMN en un 20 % aproximadamente.

En ambos casos, el compuesto Y-XI presentó los porcentajes de T<sub>c-e</sub> más elevados. Más adelante, en la sección 3.3.2.D, se analizarán en detalle estos resultados en función del sustituyente que contiene cada una de las bases de Schiff.

Como se discutió en la sección 3.3.1, la familia X de bases de Schiff no evidenció en ningún momento la presencia del equilibrio tautomérico, sin embargo, fue posible estudiar la fortaleza del puente de hidrógeno intramolecular. Se analizará ahora la fortaleza de dicho puente en la familia Y, que sí evidenció la presencia de ambas especies. Por esto motivo, se prestará especial atención al desplazamiento químico de H<sub>A</sub> presente en ambas familias, las cuales sólo difieren en el aldehído utilizado, siendo 2-hidroxibenzaldehído para la familia X y 2-hidroxi-1-naftaldehído para la familia Y.

H <sub>A</sub>	<sup>1</sup> H-RMN – DMSO-d <sub>6</sub>								
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
X-	13.08	12.45	12.30	13.35	13.23	13.31	13.11	13.22	13.16
Y-	15.79	15.24	15.22	16.03	15.90	16.05	16.14	15.95	15.79
	X	XI	XII	XIV	XV	XVI	XVII	XVIII	
X-	13.43	13.82	13.30	12.71	12.82	12.80	11.84	12.61	
Y-	16.07	15.82	15.98	15.53	15.57	15.55	14.39	15.30	

Tabla 3.3.2.A. 7. Desplazamientos químicos (δ, ppm) de H<sub>A</sub> para la familia X e Y de bases de Schiff.

Como se observa en la tabla 3.3.2.A.7, el puente de hidrógeno observado en la familia Y es claramente más fuerte y en consecuencia la señal asociada a H<sub>A</sub> para esta familia se ubica a ~ 3.00 ppm por encima de la familia X. Para comprobar esta afirmación, resulta sumamente interesante comparar las señales asociadas a H<sub>B</sub>, el cual es análogo en ambas familias de bases de Schiff y, además, es una de las señales involucradas directamente en el tautomerismo. A continuación, en la tabla 3.3.2.A.8 se muestran los resultados obtenidos en DMSO-d<sub>6</sub>.

H <sub>B</sub>	<sup>1</sup> H-RMN – DMSO-d <sub>6</sub>								
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
X-	8.96	9.03	8.99	8.97	8.95	8.79	9.00	9.11	9.67
Y-	9.65	9.77	9.67	9.65	9.63	9.58	9.84	9.81	9.75
H <sub>B</sub>	X	XI	XII	XIV	XV	XVI	XVII	XVIII	
	X-	9.68	8.94	8.94	9.00	8.95	8.95	8.90	8.99
Y-	9.60	9.53	9.63	9.67	9.66	9.67	9.63	9.76	

Tabla 3.3.2.A. 8. Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) de H<sub>B</sub> para la familia X e Y de bases de Schiff.

No se observan cambios significativos en la señal asociada a H<sub>B</sub> entre ambas familias, una situación que refuerza la afirmación realizada anteriormente.

Indudablemente el puente de hidrógeno juega un rol determinante en la formación de la especie ceto-enamina, al mismo tiempo que lo hace la pérdida de aromaticidad del anillo involucrado.

### 3.3.2.B. Efecto de la temperatura en el equilibrio tautomérico:

Para el estudio del efecto de la temperatura, sólo se realizaron experimentos de RMN para el compuesto Y-I. Se espera completar este estudio en un futuro para los compuestos más representativos de esta familia.

Al igual que para la familia X, el estudio se realizó en acetona deuterada. Las temperaturas de trabajo fueron de 50, 35, 25, 10, 0, -10, -20, -30, -40, -50 y -60 °C. En todos los casos se registraron los espectros <sup>1</sup>H-RMN, <sup>13</sup>C-RMN junto con correlaciones bidimensionales (COSY, HSQC, HMBC).

A continuación, se exponen los espectros compilados en todo el gradiente de temperaturas, tanto para <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C-RMN. Los espectros completos se encuentran en el anexo II.

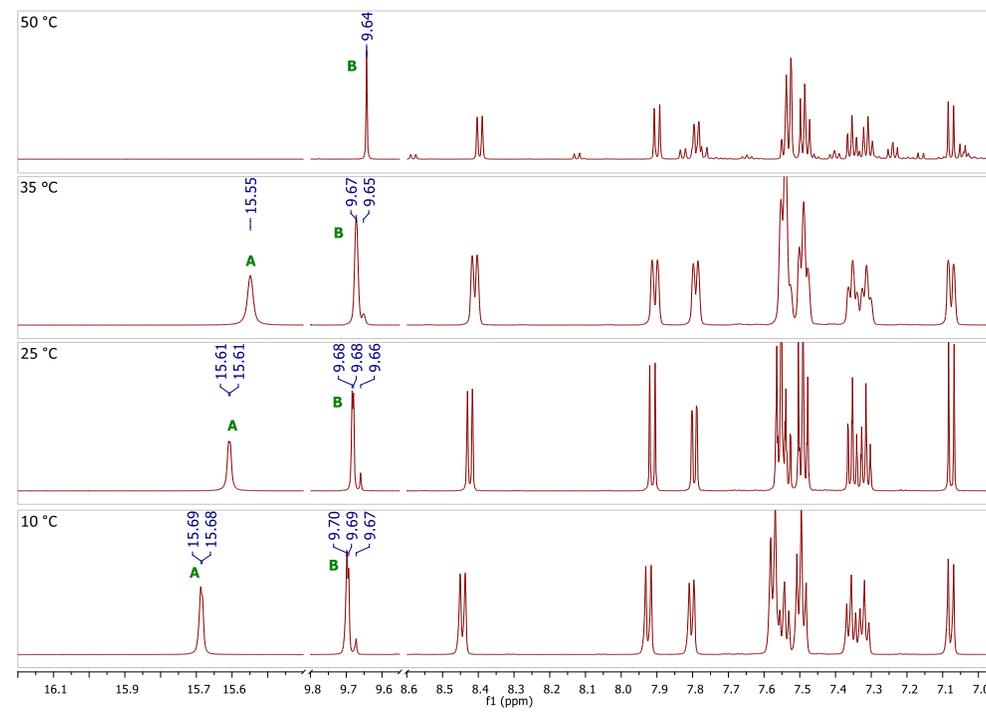


Figura 3.3.2.B. 1. Y-I  $^1\text{H}$ -RMN a 10, 25, 35 y 50 °C en Acetona- $d_6$ . Aumento 16.20-6.95 ppm. Cortes: 8.60-9.55 ppm y 9.80-15.40 ppm.

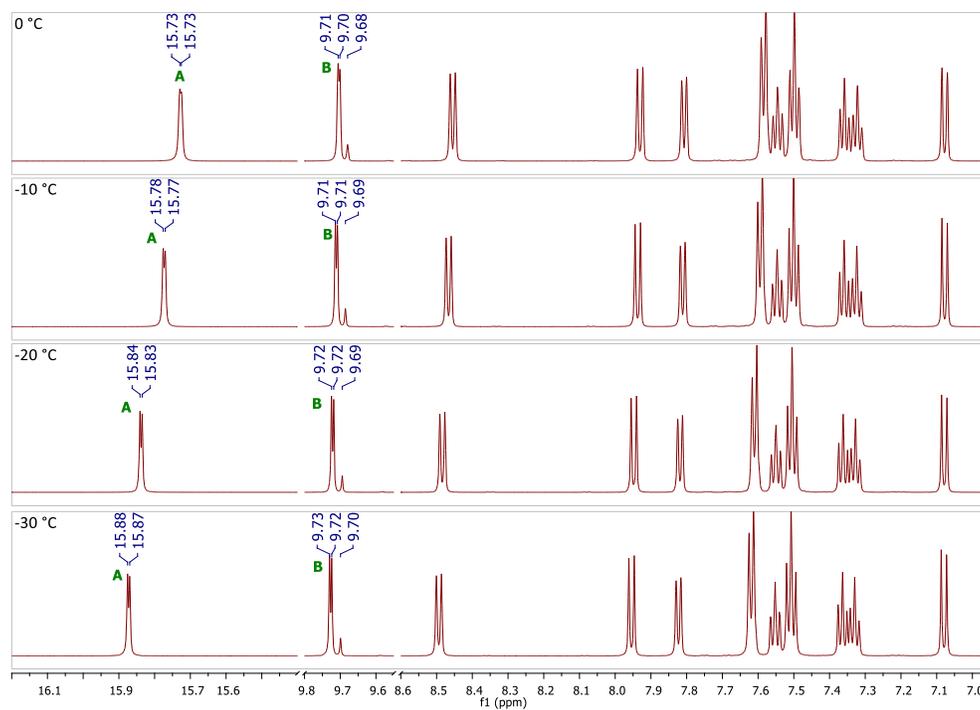


Figura 3.3.2.B. 2. Y-I  $^1\text{H}$ -RMN a -30, -20, -10 y 0 °C en Acetona- $d_6$ . Aumento 16.20-6.95 ppm. Cortes: 8.60-9.55 ppm y 9.80-15.40 ppm.

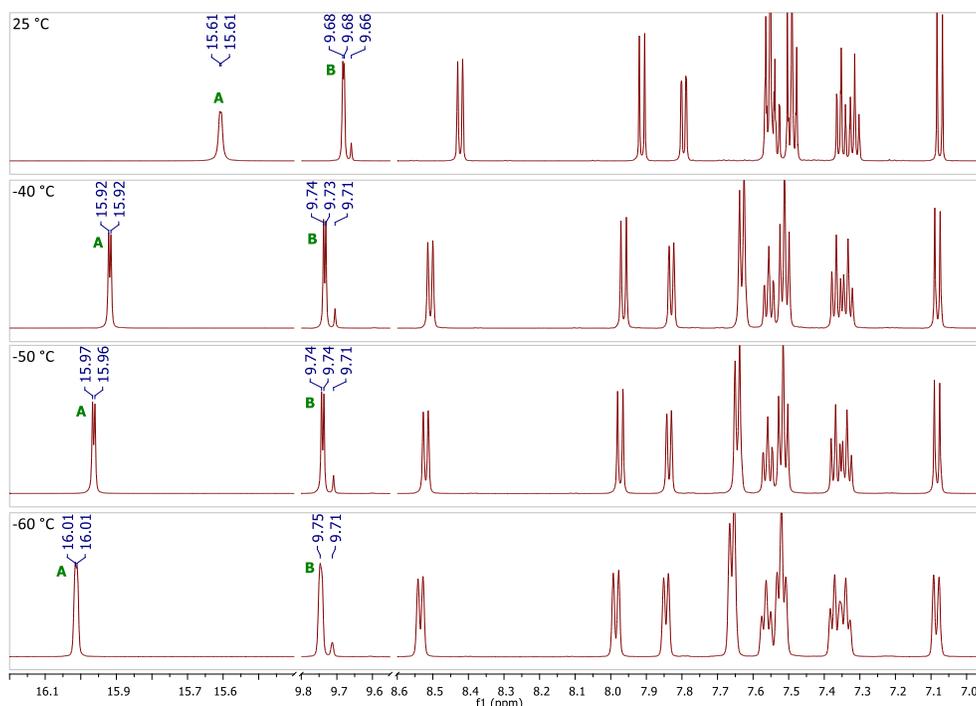


Figura 3.3.2.B. 3. Y-I  $^1\text{H}$ -RMN a  $-60$ ,  $-50$ ,  $-40$  y  $25$  °C en Acetona- $d_6$ . Aumento 16.20-6.95 ppm. Cortes: 8.60-9.55 ppm y 9.80-15.40 ppm.

Del mismo modo que para X-XII, lo que se observa durante el gradiente de temperatura es un corrimiento a campo más bajo para  $\text{H}_A$ , indicando un aumento de la fortaleza del puente de hidrógeno a medida que la temperatura disminuye. Por otro lado, se puede observar que al disminuir la temperatura el doblete se define mejor, lo que indicaría que se favorece la formación del tautómero ceto-enamina.

En cuanto a la señal asociada a  $\text{H}_B$ , también se observa un corrimiento a campo más bajo, pero lo llamativo es la diminuta señal que se observa en sus cercanías. En este sentido, la interpretación es la misma que para X-XII (Sección 3.3.1.B), es decir, se atribuye dicha señal a otra clase de isómero o quizás a un conformero. De ninguna manera se podría asociar al tautómero enol-imina dado que, como se demostró en la sección 3.3.2.A, lo que se observa es un promedio de las señales asociadas a ambos tautómeros.

A diferencia de X-XII, para el compuesto Y-I fue posible determinar un rango de temperatura de coalescencia de dicha señal con la correspondiente a  $\text{H}_B$ . A  $50$  °C sólo se observa un singlete a  $9.64$  ppm, mientras que a  $35$  °C ya se logra visualizar la señal diminuta a  $9.65$  ppm, aunque se encuentra superpuesta con la de  $\text{H}_B$ . En este sentido, también se observa que los dobletes para  $\text{H}_A$  y  $\text{H}_B$  se visualizan en el intervalo de  $25$  °C a  $-60$  °C, no así para los espectros registrados a  $35$  y  $50$  °C.

Pese a disminuir la temperatura, no se logró observar dos conjuntos de señales correspondiente a cada especie tautomérica, lo que da un indicio de la elevada velocidad del equilibrio aún a temperaturas muy bajas. Por lo tanto, para definir el efecto de la temperatura en el equilibrio tautomérico mediante los espectros  $^1\text{H}$ -RMN es necesario

evaluar los valores de  $J_{AB}$  y  $J_{BA}$ . A continuación, se exponen los resultados de las constantes de acoplamiento para  $H_A$  y  $H_B$  junto con el porcentaje calculado para el tautómero ceto-enamina con la ecuación 3.3.2.A.8.

$J$ [Hz]	Y-I										
	T [°C]										
	50	35	25	10	0	-10	-20	-30	-40	-50	-60
$J_{AB}$	0.0	0.0	2.4	2.5	2.6	3.3	3.6	3.7	3.8	3.9	2.8
$J_{BA}$	0.0	0.0	2.5	3.0	3.0	3.5	3.6	3.7	3.9	4.0	0.0
T <sub>c-e</sub> [%]	0.0	0.0	17.7	18.4	19.1	24.2	26.5	27.2	28.0	28.7	20.6

Tabla 3.3.2.B. 1. Constantes de acoplamiento,  $J_{AB}$  y  $J_{BA}$ , para Y-I en Acetona- $d_6$  a diferentes temperaturas.

A partir del cálculo de las constantes de acoplamiento se desprende que, en acuerdo con un desplazamiento a campo más bajo para las señales de  $H_A$  y  $H_B$ , existe un aumento en el valor de la constante de acoplamiento de dichos hidrógenos. Estos resultados indican que al descender la temperatura aumenta el porcentaje del tautómero ceto-enamina desde un 17.7 % a 25 °C a un 28.7 % a -50 °C, es decir, un aumento del 10 % aproximadamente.

Los experimentos COSY realizados apoyan la presencia de ambas especies tautoméricas. A modo de ejemplo, se expone a continuación el espectro registrado a -40 °C.

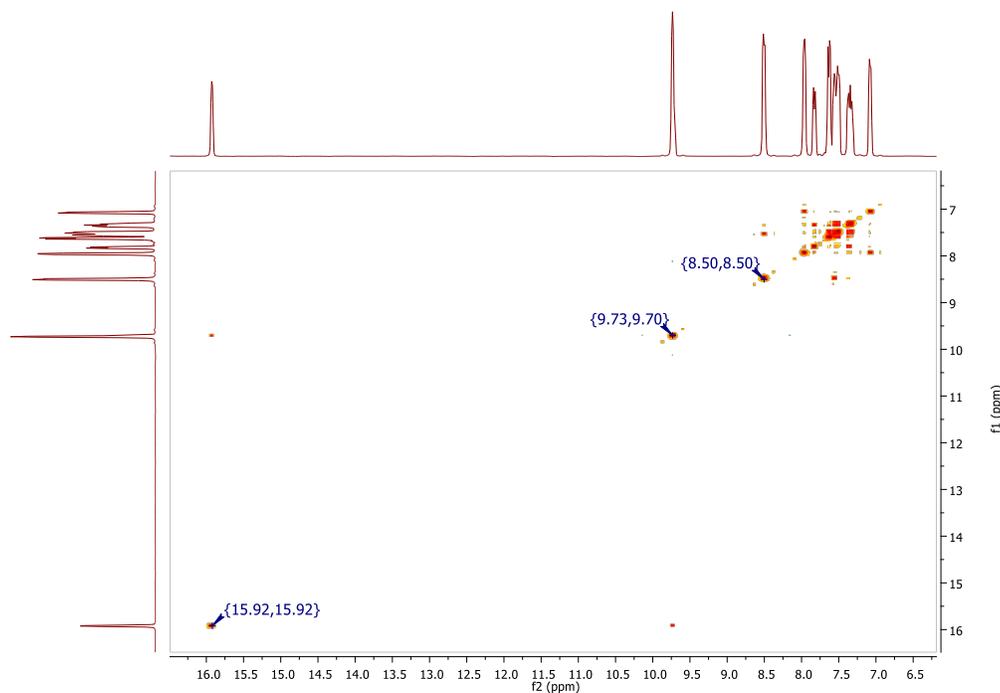


Figura 3.3.2.B. 4. Y-I COSY en Acetona- $d_6$  a -40 °C.

A fin de una mejor visualización de la zona de interés, se efectuó un aumento en la región de 9.00 – 16.50 ppm con un corte entre 11.00 y 15.00 ppm.

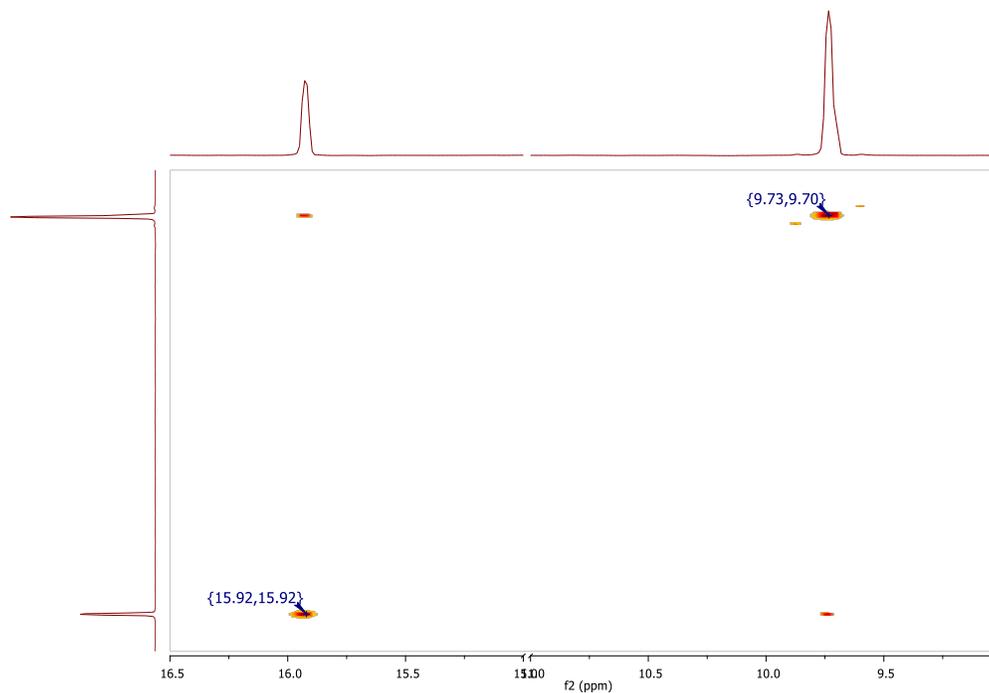


Figura 3.3.2.B. 5. Y-I COSY RMN en Acetona- $d_6$  a  $-40$  °C, aumento entre 9.00 y 16.5 ppm.

En acuerdo con la multiplicidad correspondiente a las señales de  $H_A$  y  $H_B$ , el espectro COSY muestra el cuadrado característico entre dichos protones.

Hasta aquí se ha estudiado el efecto de la temperatura en base a los espectros  $^1H$ -RMN, a continuación, se analizará en base a los experimentos  $^{13}C$ -RMN.

Las siguientes figuras muestran las compilaciones de espectros  $^{13}C$ -RMN a distintas temperaturas para el compuesto Y-I en acetona deuterada.

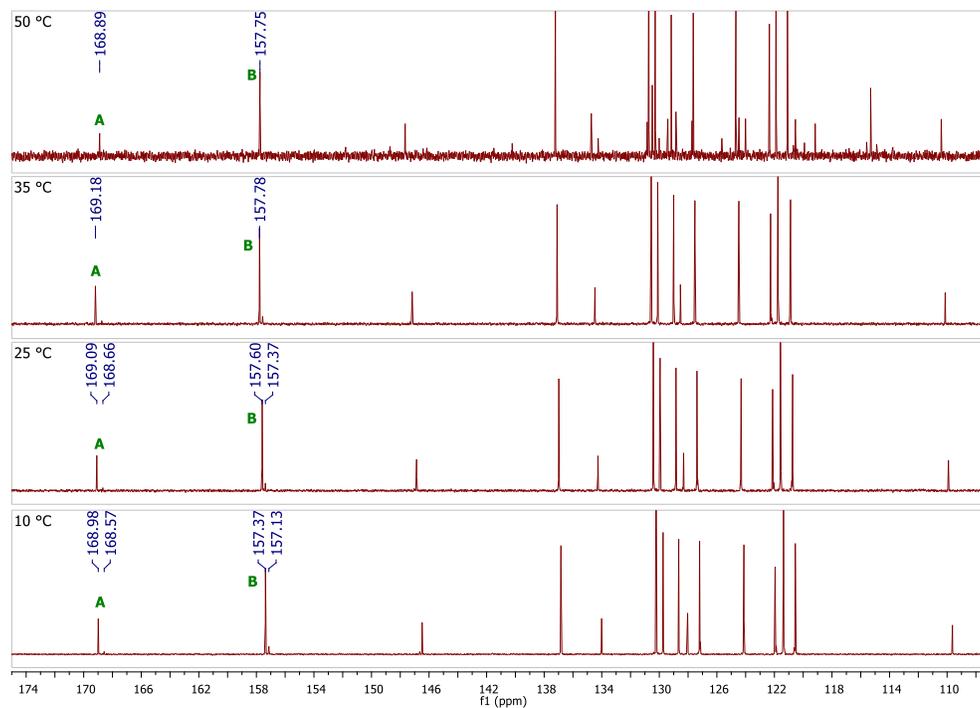


Figura 3.3.2.B. 6. Y-I  $^{13}\text{C}$ -RMN a 10, 25, 35 y 50 °C en Acetona- $d_6$ . Aumento 175.00-106.00 ppm.

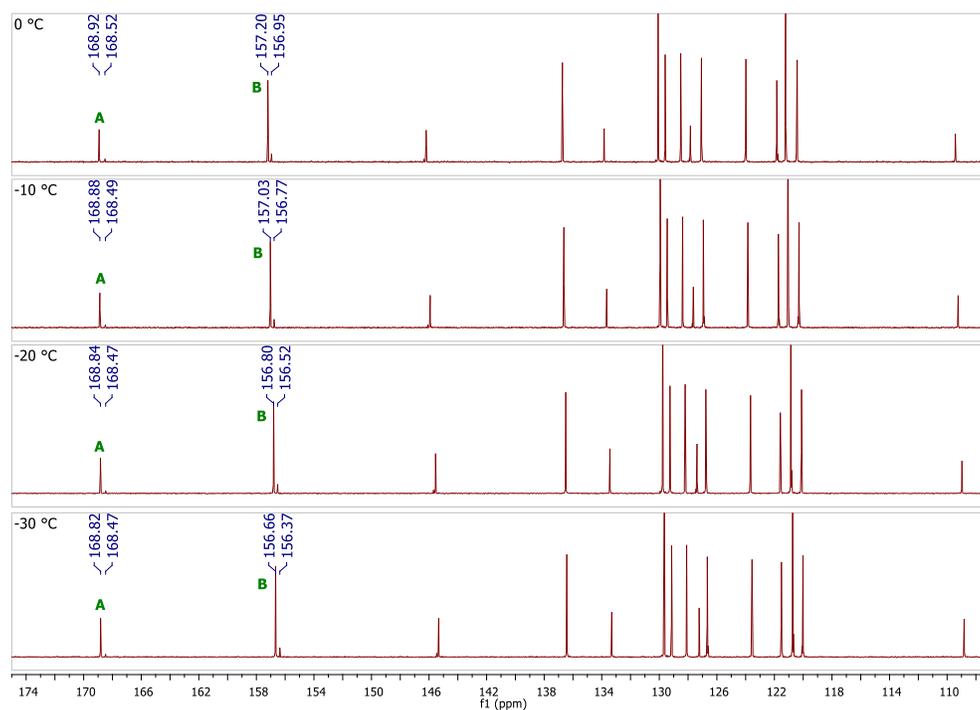


Figura 3.3.2.B. 7. Y-I  $^{13}\text{C}$ -RMN a -30, -20, -10 y 0 °C en Acetona- $d_6$ . Aumento 175.00-106.00 ppm.

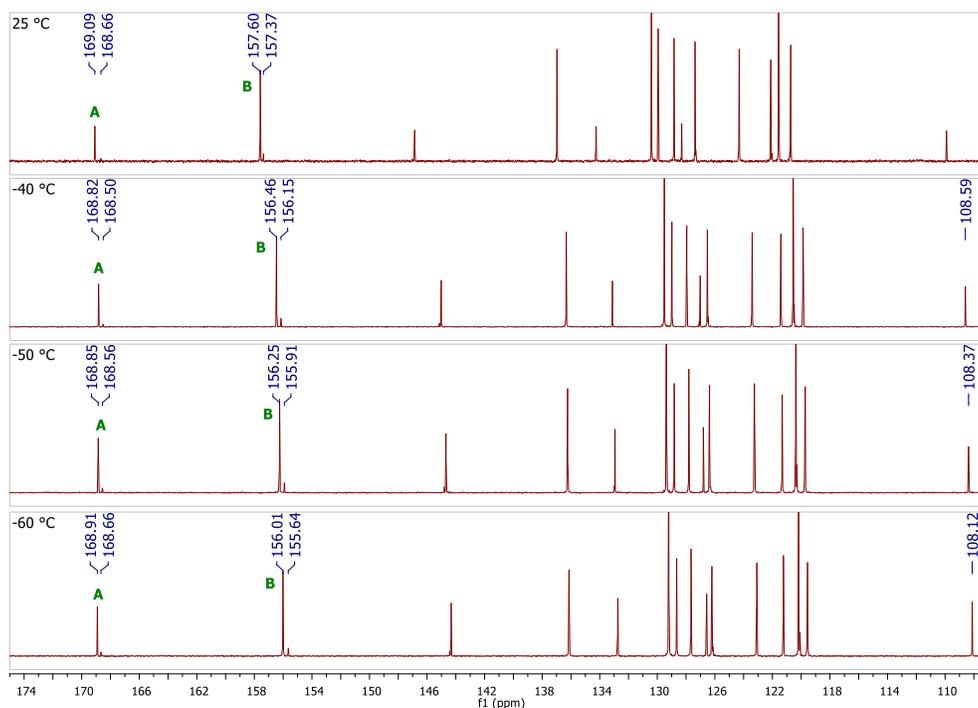


Figura 3.3.2.B. 8. Y-I  $^{13}\text{C}$ -RMN a  $-60$ ,  $-50$ ,  $-40$  y  $-25$  °C en Acetona- $d_6$ . Aumento 175.00-106.00 ppm.

Los espectros  $^{13}\text{C}$ -RMN registrados no evidencian cambios significativos en la señal asociada a  $\text{C}_A$ , sin embargo, para la señal correspondiente a  $\text{C}_B$  se observa un pequeño cambio a campos más altos. Del mismo modo que en los espectros  $^1\text{H}$ -RMN, se observa una señal próxima a cada uno de los carbonos, nuevamente, resulta lógico asociarla a otra clase de isómero o bien a un conformero diferente. En el anexo II se encuentran los espectros con sus respectivas ampliaciones, donde puede observarse que dichas señales presentan una intensidad muy baja. Esta anomalía no sólo se observa para  $\text{C}_A$  y  $\text{C}_B$  sino que también se evidencia para la mayor parte de los carbonos.

En la siguiente tabla, se exponen los desplazamientos químicos asociados a  $\text{C}_A$  y  $\text{C}_B$  de manera visualizar lo comentado de forma más práctica.

$\delta$ [ppm]	Y-I					
	T [°C]					
	50	35	25	10	0	-10
$\text{C}_A$	168.89	169.18	169.09	168.98	168.92	168.88
$\text{C}_B$	157.75	157.78	157.60	157.37	157.20	157.03
	-20	-30	-40	-50	-60	
$\text{C}_A$	168.84	168.82	168.82	168.85	169.91	
$\text{C}_B$	156.80	156.66	156.46	156.25	156.01	

Tabla 3.3.2.B. 2. Desplazamiento químico ( $\delta$ , ppm) de  $\text{C}_A$  y  $\text{C}_B$ , para Y-I en Acetona- $d_6$  a diferentes temperaturas.

Utilizando la ecuación 3.3.2.A.15, los porcentajes del tautómero ceto-enamina varían en un 5 % al pasar de 50 a -60 °C (44.5 y 49.6 % respectivamente).

De lo expuesto, se podría concluir que para el compuesto Y-I en acetona deuterada, los cambios efectuados en la temperatura no afectaron el equilibrio tautomérico de manera contundente. De todas maneras, queda pendiente extender este estudio al resto de los compuestos que componen esta familia de bases de Schiff.

### 3.3.2.C. Efecto del solvente en el equilibrio tautomérico:

Luego de determinar la presencia de ambas especies tautoméricas en DMSO-d<sub>6</sub>, se realizaron experimentos <sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN en CDCl<sub>3</sub> a fin de estudiar el efecto del solvente en el equilibrio tautomérico. A continuación, se muestran los espectros obtenidos para Y-I. El resto de los espectros de esta familia pueden encontrarse en el Anexo II.

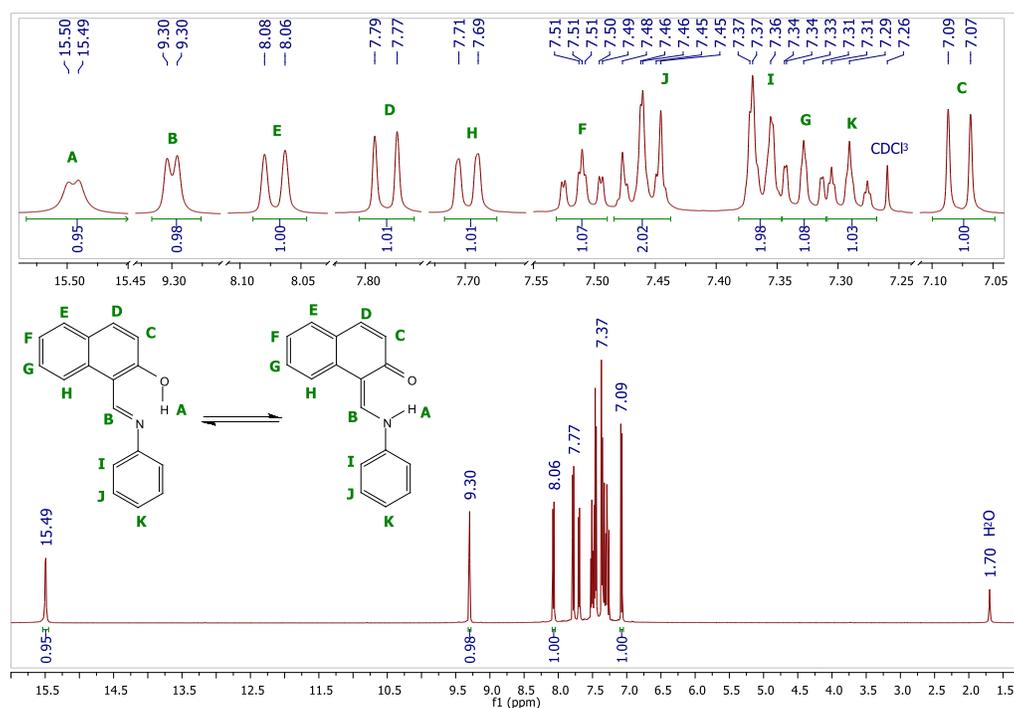


Figura 3.3.2.C. 1. Y-I <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C) δ 15.49 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 9.30 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.51 (ddd, J = 8.4, 7.0, 1.3 Hz, 1H), 7.48 – 7.44 (m, 2H), 7.38 – 7.35 (m, 2H), 7.35 – 7.31 (m, 1H), 7.31 – 7.27 (m, 1H), 7.08 (d, J = 9.2 Hz, 1H).

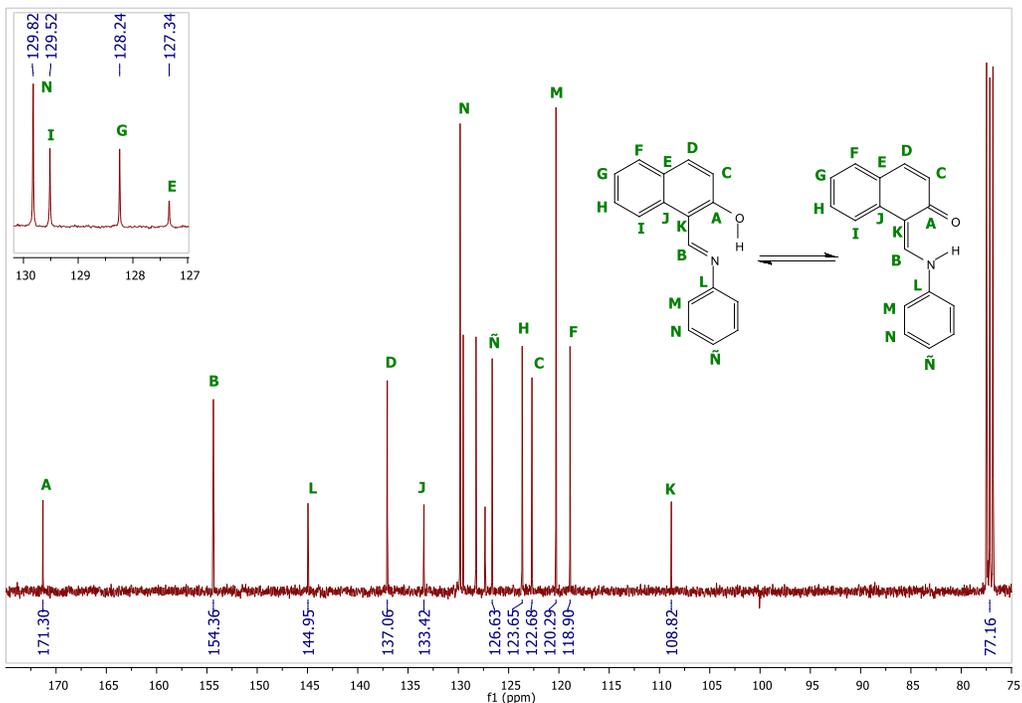


Figura 3.3.2.C. 2. Y-I  $^{13}\text{C}$ -RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  171.30, 154.36, 144.95, 137.06, 133.42, 129.82, 129.52, 128.24, 127.34, 126.63, 123.65, 122.68, 120.29, 118.90, 108.82.

A fin de facilitar el análisis que aquí nos interesa, en las tablas 3.3.2.C.1 y 3.3.2.C.2, se muestran los desplazamientos químicos asociados a los hidrógenos y carbonos más relevantes en el tautomerismo. Cabe aclarar que sólo se realizaron experimentos de RMN en  $\text{CDCl}_3$  en los compuestos que se exponen a continuación.

Y-	<sup>1</sup> H-RMN – CDCl <sub>3</sub>							
	A	B	C	D	E	F	G	H
<b>I</b>	15.49 d	9.30 d	7.08 d	7.78 d	8.07 d	7.51 ddd	7.35-7.31 m	7.70 d
<b>II</b>	-	9.47 s	7.17 d	7.87 d	8.17 d	7.58 ddd	7.39 ddd	7.77 d
<b>III</b>	-	9.39 s	7.12 d	7.87 d	8.13 d	7.60-7.54 m	7.40 t	7.75 d
<b>IV</b>	15.73 s	9.29 s	7.10 d	7.80 d	8.09 d	7.52 ddd	7.39-7.29 m	7.70 d
<b>V</b>	15.61 s	9.28 s	7.07 d	7.77 d	8.06 d	7.50 ddd	7.34-7.30 m	7.69 d
<b>VI</b>	15.73 s	9.26 s	7.11 d	7.80 d	8.08 d	7.51 ddd	7.36-7.30 m	7.71 d
<b>VII</b>	15.72 s	9.55 s	7.25 d	7.88 d	8.19 d	7.67-7.52 m	7.45-7.32 m	7.82 d
<b>XI</b>	15.62 d	9.14 d	6.94 d	7.69 d	7.95 d	7.45 ddd	7.28-7.23 m	7.60 d
<b>XII</b>	15.63 s	9.30 s	6.98 d	7.78 d	8.09 d	7.51 ddd	7.35-7.30 m	7.71 d
<b>XVI</b>	15.24 s	9.33 s	7.11 d	7.82 d	8.09 d	7.59-7.50 m	7.35 td	7.73 d

Tabla 3.3.2.C. 1. Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) en <sup>1</sup>H-RMN de la familia Y en CDCl<sub>3</sub> a 25 °C.

Y-	<sup>13</sup> C-RMN – CDCl <sub>3</sub>										
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
<b>I</b>	171.30	154.36	122.68	137.06	127.34	118.90	128.24	123.65	129.52	133.42	108.82
<b>II</b>	166.71	158.77	120.74	137.01	127.92	119.32	128.55	124.17	129.63	133.04	109.38
<b>III</b>	169.40	157.09	121.56	137.98	127.82	119.18	128.72	124.40	129.75	133.07	109.52
<b>IV</b>	171.79	153.84	122.80	137.16	127.28	118.85	128.27	123.64	129.53	133.43	108.93
<b>V</b>	171.21	153.74	122.73	136.78	127.28	118.86	128.14	123.52	129.47	133.42	108.74
<b>VI</b>	171.19	154.70	122.65	136.89	127.33	118.88	128.22	123.57	129.50	133.48	109.00
<b>VII</b>	168.12	157.31	121.47	136.54	127.67	119.23	128.23	123.80	129.55	133.23	109.65
<b>XI</b>	178.18	148.97	121.25	138.39	126.74	118.40	128.28	123.44	129.51	133.93	108.38
<b>XII</b>	169.16	154.00	122.06	136.17	127.47	119.01	128.06	123.50	129.48	133.29	108.96
<b>XVI</b>	168.70	155.88	121.63	136.80	127.61	119.09	128.30	123.86	129.56	133.14	109.13

Tabla 3.3.2.C. 2. Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) en <sup>13</sup>C-RMN de la familia Y en CDCl<sub>3</sub> a 25 °C.

En los espectros  $^1\text{H}$ -RMN en  $\text{CDCl}_3$  se observan cambios significativos en la multiplicidad de la señal correspondiente a  $\text{H}_\text{A}$  y  $\text{H}_\text{B}$ . En la mayoría de las bases de Schiff de esta familia se observó, en  $\text{DMSO-d}_6$ , un acoplamiento entre estos hidrógenos que evidenció la presencia de ambas especies tautoméricas. Sin embargo, este acoplamiento fue nulo en la mayoría de los casos de los experimentos realizados en  $\text{CDCl}_3$ . A continuación, en la tabla 3.3.2.C.3, se muestran los valores de  $J_{\text{AB}}$  y  $J_{\text{BA}}$  obtenidos para la familia Y en  $\text{CDCl}_3$ .

$J$ [Hz]	Y-									
	I	II	III	IV	V	VI	VII	XI	XII	XVI
$J_{\text{AB}}$	4.0	0.0	-	0.0	0.0	0.0	0.0	8.3	0.0	0.0
$J_{\text{BA}}$	4.1	0.0	2.7	0.0	3.0	0.0	0.0	9.0	0.0	0.0

Tabla 3.3.2.C. 3. Constantes de acoplamiento entre  $\text{H}_\text{A}$  y  $\text{H}_\text{B}$ ,  $J_{\text{AB}}$  y  $J_{\text{BA}}$ , para la familia Y en  $\text{CDCl}_3$ .

Sólo se observó acoplamiento entre  $\text{H}_\text{A}$  y  $\text{H}_\text{B}$  para los compuestos Y-I, Y-III, Y-V e Y-XI y, con excepción de Y-XI, el acoplamiento registrado fue diferente al observado en  $\text{DMSO-d}_6$ . Para el resto de los compuestos  $J_{\text{AB}} = J_{\text{BA}} = 0.0$  Hz indicando así que una disminución de la polaridad del solvente conduce a un mayor porcentaje del tautómero enol-imina, incluso se podría pensar que esta especie es la única presente en muchos casos bajo estas condiciones.

En cuanto a Y-I,  $J_{\text{AB}}$  y  $J_{\text{BA}}$  presentaron un valor menor al obtenido en  $\text{DMSO-d}_6$  (5.2 y 5.3 Hz respectivamente), indicando que el equilibrio tautomérico, en  $\text{CDCl}_3$ , se desplazó hacia el tautómero enol-imina. El mismo análisis se desprende para Y-V, aunque aquí llama la atención que  $J_{\text{AB}}$  es nula, sin embargo,  $\text{H}_\text{A}$  se observa como un singlete ancho.

Estos resultados indicarían que una disminución de la polaridad del medio reduce el porcentaje del tautómero ceto-enamina, salvo el caso particular de Y-III. En este compuesto no se observó un acoplamiento en  $\text{DMSO-d}_6$ , mientras que en  $\text{CDCl}_3$  el mismo fue de 2.7 Hz ( $J_{\text{BA}}$ ) indicando así que el equilibrio tautomérico se desplazó hacia la especie ceto-enamina, llama la atención aquí que  $J_{\text{AB}} = 0$  Hz.

A continuación, se analizará el equilibrio en base a los resultados obtenidos mediante los experimentos  $^{13}\text{C}$ -RMN.

En los espectros  $^{13}\text{C}$ -RMN en  $\text{CDCl}_3$  no se observan cambios importantes en la señal de  $\text{C}_\text{A}$  (Tabla 3.3.2.C.2) en relación a los registrados en  $\text{DMSO-d}_6$ . Se podría inferir, entonces, que el efecto del solvente es nulo o despreciable en el equilibrio tautomérico, evidenciando una clara discrepancia con la tendencia observada en los experimentos  $^1\text{H}$ -RMN. Aquí, reducir la polaridad del solvente parece no generar cambios significativos en los desplazamientos químicos de los átomos involucrados en el tautomerismo. En la tabla 3.3.2.C.4 se exponen los desplazamientos químicos obtenidos en ambos solventes.

Y-		<sup>13</sup> C-RMN – DMSO-d <sub>6</sub> y CDCl <sub>3</sub>										
		A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
I	CDCl <sub>3</sub>	171.30	154.36	122.68	137.06	127.34	118.90	128.24	123.65	129.52	133.42	108.82
	DMSO-d <sub>6</sub>	171.19	155.24	122.41	137.03	126.59	120.29	128.12	123.46	129.01	133.23	108.42
II	CDCl <sub>3</sub>	166.71	158.77	120.74	137.01	127.92	119.32	128.55	124.17	129.63	133.04	109.38
	DMSO-d <sub>6</sub>	168.07	159.02	121.04	137.03	127.02	120.73	127.87	123.78	128.98	132.92	109.07
III	CDCl <sub>3</sub>	169.40	157.09	121.56	137.98	127.82	119.18	128.72	124.40	129.75	133.07	109.52
	DMSO-d <sub>6</sub>	172.11	156.45	122.29	138.39	126.87	120.76	128.44	124.07	129.14	133.06	109.16
IV	CDCl <sub>3</sub>	171.79	153.84	122.80	137.16	127.28	118.85	128.27	123.64	129.53	133.43	108.93
	DMSO-d <sub>6</sub>	171.88	154.37	122.60	137.04	126.50	120.18	128.09	123.40	128.99	133.24	108.57
V	CDCl <sub>3</sub>	171.21	153.74	122.73	136.78	127.28	118.86	128.14	123.52	129.47	133.42	108.74
	DMSO-d <sub>6</sub>	170.87	154.63	122.35	136.70	126.54	120.25	127.86	123.20	128.82	133.06	108.33
VI	CDCl <sub>3</sub>	171.19	154.70	122.65	136.89	127.33	118.88	128.22	123.57	129.50	133.48	109.00
	DMSO-d <sub>6</sub>	171.14	155.16	122.36	136.82	126.50	120.17	127.89	123.35	128.96	133.17	108.58
VII	CDCl <sub>3</sub>	168.12	157.31	121.47	136.54	127.67	119.23	128.23	123.80	129.55	133.23	109.65
	DMSO-d <sub>6</sub>	168.39	157.90	121.74	136.67	126.35	120.58	128.19	123.68	129.05	132.93	109.38
VIII	CDCl <sub>3</sub>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	DMSO-d <sub>6</sub>	171.19	155.26	122.41	137.11	126.67	120.40	128.17	123.56	129.07	133.22	108.66
IX	CDCl <sub>3</sub>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	DMSO-d <sub>6</sub>	172.19	154.52	122.78	137.21	126.49	120.20	128.16	123.43	129.02	133.30	107.09

Tabla 3.3.2.C. 4. Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) en <sup>13</sup>C-RMN de la familia Y en DMSO-d<sub>6</sub> y CDCl<sub>3</sub> a 25 °C.

Y-		<sup>13</sup> C-RMN – DMSO-d <sub>6</sub> y CDCl <sub>3</sub>										
		A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
<b>X</b>	CDCl <sub>3</sub>											
	DMSO-d <sub>6</sub>	168.89	153.84	121.81	136.78	126.63	120.23	127.85	123.19	128.92	133.02	108.49
<b>XI</b>	CDCl <sub>3</sub>	178.18	148.97	121.25	138.39	126.74	118.40	128.28	123.44	129.51	133.93	108.38
	DMSO-d <sub>6</sub>	177.02	150.26	124.70	138.02	125.97	119.87	128.12	123.19	128.99	133.75	107.97
<b>XII</b>	CDCl <sub>3</sub>	169.16	154.00	122.06	136.17	127.47	119.01	128.06	123.50	129.48	133.29	108.96
	DMSO-d <sub>6</sub>	168.98	154.65	121.79	137.31	126.68	120.33	127.93	123.31	128.95	133.04	108.56
<b>XIV</b>	CDCl <sub>3</sub>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	DMSO-d <sub>6</sub>	172.17	155.56	122.53	137.85	126.72	120.50	128.32	123.79	129.10	133.21	108.75
<b>XV</b>	CDCl <sub>3</sub>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	DMSO-d <sub>6</sub>	169.40	156.64	121.67	136.88	126.81	120.52	128.11	123.61	129.00	133.03	108.72
<b>XVI</b>	CDCl <sub>3</sub>	168.70	155.88	121.63	136.80	127.61	119.09	128.30	123.86	129.56	133.14	109.13
	DMSO-d <sub>6</sub>	169.57	156.51	121.72	136.93	126.79	120.51	128.11	123.61	129.00	133.02	108.72
<b>XVII</b>	CDCl <sub>3</sub>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	DMSO-d <sub>6</sub>	166.75	158.01	120.73	136.53	126.18	119.53	128.12	123.71	128.97	132.93	109.15
<b>XVIII</b>	CDCl <sub>3</sub>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	DMSO-d <sub>6</sub>	167.32	159.12	120.91	136.69	127.05	120.75	128.17	123.76	129.02	132.88	109.17

Continuación de la Tabla 3.3.2.C.4. Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) en <sup>13</sup>C-RMN de la familia Y en DMSO-d<sub>6</sub> y CDCl<sub>3</sub> a 25 °C.

Al comparar el mismo compuesto en ambos solventes se observa una gran similitud en los desplazamientos químicos obtenidos, indicando que el solvente no juega un rol determinante en el equilibrio tautomérico.

En la tabla 3.3.2.C.5 y 3.3.2.C.6 se muestran los resultados obtenidos luego de aplicar las ecuaciones 3.3.2.A.8 y 3.3.2.A.15 para esta familia de bases de Schiff en  $\text{CDCl}_3$ .

Y-	$^1\text{H-RMN} - \text{CDCl}_3$									
	I	II	III	IV	V	VI	VII	XI	XII	XVI
$K_{\text{eq}}$	0.42	0.00	0.25	0.00	0.35	0.00	0.00	1.57	0.00	0.00
$T_{\text{e-i}} [\%]$	70.59	100.00	80.15	100.00	74.26	100.00	100.00	38.97	100.00	100.00
$T_{\text{c-e}} [\%]$	29.41	0.00	19.85	0.00	25.74	0.00	0.00	61.03	0.00	0.00

Tabla 3.3.2.C. 5.  $K_{\text{eq}}$  y porcentajes tautoméricos para la familia Y en  $\text{CDCl}_3$ .

Y-	$^{13}\text{C-RMN} - \text{CDCl}_3$									
	I	II	III	IV	V	VI	VII	XI	XII	XVI
$K_{\text{eq}}$	0.57	0.34	0.47	0.59	0.56	0.56	0.41	0.91	0.46	0.43
$T_{\text{e-i}} [\%]$	43.50	66.45	53.00	41.05	43.95	44.05	59.40	9.10	54.20	56.50
$T_{\text{c-e}} [\%]$	56.50	33.55	47.00	58.95	56.05	55.95	40.60	90.90	45.80	43.50

Tabla 3.3.2.C. 6.  $K_{\text{eq}}$  y porcentajes tautoméricos para la familia Y en  $\text{CDCl}_3$ .

En base a lo comentado anteriormente en esta sección y a los porcentajes tautoméricos calculados, tenemos una discrepancia entre la tendencia que marcan los espectros  $^1\text{H-RMN}$  y  $^{13}\text{C-RMN}$ .

Los espectros  $^1\text{H-RMN}$  indican, en general, que el equilibrio se desplazó hacia la especie enol-imina, sin embargo, los  $^{13}\text{C-RMN}$  indican que no hay cambios significativos en el equilibrio tautomérico en relación a lo observado en  $\text{DMSO-d}_6$ . Nuevamente, el hecho de que se observe un singlete para  $\text{H}_A$  y  $\text{H}_B$  en los espectros  $^1\text{H-RMN}$  en  $\text{CDCl}_3$ , no implica que la especie ceto-enamina esté ausente. Se han observado singletes anchos en compuestos que presentan exclusivamente la especie ceto-enamina, es por esto que se considera más valiosa la tendencia que sugieren los experimentos  $^{13}\text{C-RMN}$ .<sup>17</sup> Cabe aclarar que el análisis del efecto del solvente en el equilibrio tautomérico está condicionado por la presencia de agua residual, sobre todo en los experimentos realizados en  $\text{DMSO-d}_6$  por ser tan higroscópico.

En cuanto a la fortaleza del puente de hidrógeno intramolecular, observando el valor obtenido para  $\text{H}_A$  en ambos solventes (Tabla 3.3.2.A.1 y 3.3.2.C.1) se puede inferir que una disminución de la polaridad del medio disminuye levemente la fortaleza del puente de hidrógeno intramolecular. En todos los casos la señal asociada a  $\text{H}_A$  se observó a desplazamientos químicos levemente inferiores en  $\text{CDCl}_3$ . Es decir que existe un acuerdo entre la tendencia observada en los espectros  $^{13}\text{C-RMN}$ , donde el cambio de solvente parece no ejercer un efecto en el equilibrio tautomérico, y la observación respecto a la fortaleza del puente de hidrógeno intramolecular mediante los espectros  $^1\text{H-RMN}$ .

Considerando que la presencia de una señal singlete no es determinante en cuanto a la ausencia de la especie ceto-enamina y que no existe una considerable diferencia en la fortaleza del puente de hidrógeno, se puede decir que, tanto los espectros  $^1\text{H}$ -RMN como los  $^{13}\text{C}$ -RMN, conducen al mismo resultado. Un cambio en la polaridad del medio parece no tener influencia respecto del equilibrio tautomérico.

Se analizará ahora, la fortaleza del puente de hidrógeno presente en esta familia utilizando la correlación de Schaefer (Ecuación 3.3.1.D.2).<sup>14</sup> En la siguiente tabla se exponen los resultados obtenidos en DMSO- $d_6$  y en  $\text{CDCl}_3$ .

Y-	-E <sub>H</sub> [Kcal.mol <sup>-1</sup> ]								
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
DMSO- $d_6$	11.90	11.35	11.33	12.14	12.01	12.16	12.25	12.06	11.90
$\text{CDCl}_3$	11.60	-	-	11.84	11.72	11.84	11.83	-	-
	X	XI	XII	XIV	XV	XVI	XVII	XVIII	
DMSO- $d_6$	12.18	11.93	12.09	11.64	11.68	11.66	10.50	11.41	
$\text{CDCl}_3$	-	11.73	11.74	-	-	11.35	-	-	

Tabla 3.3.1.D. 2. Energía del puente de hidrógeno de la familia Y.

Al igual que en la familia X, las energías calculadas son similares durante toda la serie y se encuentran en un rango de  $\sim 10.00$  y  $12.00$  Kcal.mol<sup>-1</sup>. Como se mencionó anteriormente, el puente de hidrógeno presente en esta familia es más fuerte que el análogo de la familia X, aunque también se lo clasificó como moderado. Vale aclarar que este cálculo está condicionado por la presencia del tautómero ceto-enamina. Es decir, la ecuación de Schaefer permite calcular la energía del puente O-H---N, presente en el tautómero enol-imina, pero no podría ser utilizada para el cálculo de N-H---O presente en la especie ceto-enamina. Debido a que lo que se observa en los experimentos  $^1\text{H}$ -RMN es un promedio de la señal asociada a los dos tautómeros, sumado a que se observó un porcentaje apreciable de  $T_{e-i}$ , se optó por utilizar esta relación empírica, aunque los resultados deben ser considerados cuidadosamente.

En la sección 3.4.2 se calculará la energía del puente de hidrógeno mediante cálculos teóricos a fin de compararla con la aquí calculada.

### 3.3.2.D. Efecto del sustituyente en el equilibrio tautomérico:

Para facilitar el análisis del efecto del sustituyente, a continuación, se resumen los porcentajes tautoméricos de la especie ceto-enamina calculados a partir de los experimentos  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -RMN tanto en DMSO- $d_6$  como en  $\text{CDCl}_3$ .

Y-	T <sub>c-e</sub> [%]			
	<sup>1</sup> H-RMN (Ecuación 3.3.2.8)		<sup>13</sup> C-RMN (Ecuación 3.3.2.15)	
	DMSO-d <sub>6</sub>	CDCl <sub>3</sub>	DMSO-d <sub>6</sub>	CDCl <sub>3</sub>
<b>I</b>	38.24	29.41	55.95	56.50
<b>II</b>	0.00	0.00	40.35	33.55
<b>III</b>	0.00	19.85	60.55	47.00
<b>IV</b>	25.00	0.00	59.40	58.95
<b>V</b>	38.97	25.74	54.35	56.05
<b>VI</b>	37.50	0.00	55.70	55.95
<b>VII</b>	25.74	0.00	41.95	40.60
<b>VIII</b>	0.00	-	55.95	-
<b>IX</b>	40.44	-	60.95	-
<b>X</b>	32.35	-	44.45	-
<b>XI</b>	65.44	61.03	85.10	90.90
<b>XII</b>	25.74	0.00	44.90	45.80
<b>XIV</b>	36.03	-	60.85	-
<b>XV</b>	30.15	-	47.00	-
<b>XVI</b>	25.00	0.00	47.85	43.50
<b>XVII</b>	0.00	-	33.75	-
<b>XVIII</b>	0.00	-	36.60	-

Tabla 3.3.2.D. 1. Porcentaje del tautómero ceto-enamina en DMSO-d<sub>6</sub> y CDCl<sub>3</sub> en <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C-RMN.

Los porcentajes tautoméricos no son similares durante toda la familia Y de bases de Schiff.

Como se observa en la Tabla 3.3.2.D.1 (<sup>1</sup>H-RMN – DMSO-d<sub>6</sub>) el compuesto Y-XI, que contiene un sustituyente metoxi (–OCH<sub>3</sub>), presenta el mayor porcentaje del tautómero ceto-enamina, mientras que los compuestos Y-II, Y-III, Y-VIII, Y-XVII e Y-XVIII evidencian sólo la presencia del tautómero enol-imina. Considerando que Y-XI contiene un grupo donador de electrones fuerte, no sorprende este resultado dado que se esperaría que este sustituyente genere un aumento de la basicidad del nitrógeno imínico conduciendo, de este modo, a un desplazamiento del equilibrio tautomérico hacia la especie ceto-enamina.

Los compuestos Y-II e Y-III, con sustituyentes atractores de electrones fuertes (–NO<sub>2</sub>), presentaron sólo la especie enol-imina, del mismo modo que lo hicieron Y-VIII, Y-XVII e Y-XVIII, estos últimos con sustituyentes atractores de electrones débiles en relación al grupo –NO<sub>2</sub>. Estos resultados se podrían interpretar al considerar una disminución de la basicidad del nitrógeno imínico, producto de un aumento de la deslocalización electrónica, lo que generaría un desplazamiento del equilibrio tautomérico hacia la especie enol-imina.

Por otro lado, en <sup>13</sup>C-RMN en DMSO-d<sub>6</sub>, Y-II, Y-XVII e Y-XVIII marcaron los menores porcentajes del tautómero ceto-enamina (40.35, 33.75 y 36.60 % respectivamente) mientras que Y-XI, de nuevo, evidenció el máximo porcentaje de dicha especie (85.10 %).

Sin embargo, llama la atención los porcentajes calculados para Y-XII, que también contiene un grupo  $-\text{OCH}_3$ , siendo de 25.74 y 44.90 % para  $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN respectivamente. Lo mismo ocurre con Y-III, que en  $^{13}\text{C}$ -RMN evidenció un porcentaje de  $T_{\text{c-e}}$  superior al registrado para Y-I. Evidentemente, la posición del sustituyente repercute significativamente en los porcentajes tautoméricos.

Un orden creciente en porcentaje del tautómero ceto-enamina indica una alternancia entre compuestos con ambos tipos de sustituyentes.

Ahora bien, si sólo tenemos en cuenta el máximo porcentaje de la especie ceto-enamina (Y-XI) y uno de los mínimos (Y-II), parece haber un claro efecto del sustituyente en el equilibrio tautomérico. Evidentemente existen otros factores que hacen que esta tendencia no se mantenga para toda la familia de bases de Schiff.

Un análisis similar se puede hacer al considerar los experimentos realizados en  $\text{CDCl}_3$ . En la tabla 3.3.2.D.1 ( $^1\text{H}$ -RMN –  $\text{CDCl}_3$ ), se observa que la mayoría de los compuestos evidencian sólo la presencia de la especie enol-imina, mientras que Y-XI presentó el máximo porcentaje del tautómero ceto-enamina (61.03 %).

En cuanto a los porcentajes calculados en  $^{13}\text{C}$ -RMN en  $\text{CDCl}_3$ , Y-XI acreditó el máximo porcentaje del tautómero ceto-enamina (90.90 %), mientras que el porcentaje más bajo se observó para Y-II (33.55 %). Nuevamente, Y-XII presentó un porcentaje inferior al de Y-I pese a contener un grupo metoxi.

Es así que sólo es posible hablar de un efecto del sustituyente en el equilibrio tautomérico si se consideran únicamente los valores extremos.

Dado que, tanto en  $\text{DMSO-d}_6$  como en  $\text{CDCl}_3$ , se observó un efecto de la posición del sustituyente en los porcentajes tautoméricos más que un efecto exclusivo de la clase de sustituyente, a continuación, se clasificaron los compuestos según la posición de sustitución respecto del grupo imina, tomando como referencia el compuesto Y-I.

Y-	Sustitución en posición <i>para</i>	T <sub>c-e</sub> [%]			
		<sup>1</sup> H-RMN (Ecuación 3.3.2.8)		<sup>13</sup> C-RMN (Ecuación 3.3.2.15)	
		DMSO-d <sub>6</sub>	CDCl <sub>3</sub>	DMSO-d <sub>6</sub>	CDCl <sub>3</sub>
<b>I</b>	-H	38.24	29.41	55.95	56.50
<b>III</b>	-NO <sub>2</sub>	0.00	19.85	60.55	47.00
<b>V</b>	-CH <sub>3</sub>	38.97	25.74	54.35	56.05
<b>X</b>	-OH	32.35	-	44.35	-
<b>XII</b>	-OCH <sub>3</sub>	25.74	0.00	44.90	45.80
<b>XIV</b>	-CO <sub>2</sub> H	36.03	-	60.85	-
<b>XV</b>	-Cl	30.15	-	47.00	-
<b>XVI</b>	-Br	25.00	0.00	47.85	43.50

Tabla 3.3.2.D. 2. Porcentaje de T<sub>c-e</sub> en DMSO-d<sub>6</sub> y CDCl<sub>3</sub> en <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C-RMN para los compuestos con sustitución en posición *para*.

Los porcentajes del tautómero ceto-enamina, calculados a partir de los experimentos <sup>1</sup>H-RMN, para sustituciones en posición *para* respecto del enlace imina, indican que, en DMSO-d<sub>6</sub> sustituyentes atractores de electrones disminuyen el porcentaje de T<sub>c-e</sub>. Sin embargo, contrariamente a lo esperado, sustituyentes donores de electrones generan el mismo efecto. En CDCl<sub>3</sub>, sólo Y-III e Y-V presentaron un porcentaje del tautómero ceto-enamina (19.85 y 25.74 % respectivamente), siendo en ambos casos inferior al porcentaje calculado para Y-I (29.41 %).

En cuanto a los porcentajes calculados a partir de los experimentos <sup>13</sup>C-RMN, en DMSO-d<sub>6</sub>, no se observa una tendencia en función del tipo de sustituyente. Llama la atención que los porcentajes de Y-III (-NO<sub>2</sub>) e Y-XIV (-CO<sub>2</sub>H) sean superiores al de Y-I. El efecto inverso ocurre con aquellos compuestos que contienen grupos donores de electrones siendo inferior al de Y-I. Por otro lado, los porcentajes calculados en CDCl<sub>3</sub> tampoco muestran una tendencia, siendo en todos los casos inferiores al calculado para el compuesto de referencia.

Y-	Sustitución en posición <i>meta</i>	T <sub>c-e</sub> [%]			
		<sup>1</sup> H-RMN (Ecuación 3.3.2.8)		<sup>13</sup> C-RMN (Ecuación 3.3.2.15)	
		DMSO-d <sub>6</sub>	CDCl <sub>3</sub>	DMSO-d <sub>6</sub>	CDCl <sub>3</sub>
<b>I</b>	-H	38.24	29.41	55.95	56.50
<b>II</b>	-NO <sub>2</sub>	0.00	0.00	40.35	33.55
<b>IX</b>	-OH	40.44	-	60.95	-

Tabla 3.3.2.D. 3. Porcentaje de T<sub>c-e</sub> en DMSO-d<sub>6</sub> y CDCl<sub>3</sub> en <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C-RMN para los compuestos con sustitución en posición *meta*.

Para sustituciones en posición *meta* se observa que en <sup>1</sup>H-RMN, en DMSO-d<sub>6</sub>, existe una tendencia donde un sustituyente donador de electrones genera un aumento del porcentaje tautomérico, mientras que un grupo atractor genera el efecto inverso. Dicha

tendencia no se mantiene en  $\text{CDCl}_3$ , donde para ambos compuestos el porcentaje del tautómero ceto-enamina fue nulo.

Ahora bien, en  $^{13}\text{C}$ -RMN, tanto en  $\text{DMSO-d}_6$  como en  $\text{CDCl}_3$ , se observa que un sustituyente atractor de electrones disminuye el porcentaje tautomérico, mientras que un grupo donador ejerce el efecto opuesto.

Y-	Sustitución en posición <i>orto</i>	$T_{c-e}$ [%]			
		$^1\text{H}$ -RMN (Ecuación 3.3.2.8)		$^{13}\text{C}$ -RMN (Ecuación 3.3.2.15)	
		DMSO- $d_6$	$\text{CDCl}_3$	DMSO- $d_6$	$\text{CDCl}_3$
<b>I</b>	-H	38.24	29.41	55.95	56.50
<b>IV</b>	$-\text{CH}_3$	25.00	0.00	59.40	58.95
<b>XI</b>	$-\text{OCH}_3$	65.44	61.03	85.10	90.90
<b>XVII</b>	$-\text{C}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$	0.00	-	33.75	-

Tabla 3.3.2.D. 4. Porcentaje de  $T_{c-e}$  en  $\text{DMSO-d}_6$  y  $\text{CDCl}_3$  en  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -RMN para los compuestos con sustitución en posición *orto*.

Se analizará ahora que ocurre con sustituciones en posición *orto*. Los porcentajes calculados a partir de los experimentos  $^1\text{H}$ -RMN indican que sólo Y-XI, que contiene un grupo donador de electrones fuerte, es capaz de generar un porcentaje de  $T_{c-e}$  superior al de Y-I, tanto en  $\text{DMSO-d}_6$  como en  $\text{CDCl}_3$ . En cuanto al resto de los compuestos de esta serie, sorprende que Y-IV no evidencie la presencia del tautómero ceto-enamina en  $\text{CDCl}_3$ , considerando que contiene un grupo donador de electrones ( $-\text{CH}_3$ ), algo similar ocurre en  $\text{DMSO-d}_6$  evidenciando un porcentaje inferior al de Y-I.

En cuanto a los porcentajes calculados a partir de los experimentos  $^{13}\text{C}$ -RMN, tanto en  $\text{DMSO-d}_6$  como en  $\text{CDCl}_3$ , se observa que grupos donadores de electrones favorecen la formación de  $T_{c-e}$ , mientras que los grupos atractores ejercen el efecto opuesto.

En base a lo comentado hasta aquí y considerando, como se mencionó anteriormente, que los experimentos  $^{13}\text{C}$ -RMN aportan información más valiosa que los  $^1\text{H}$ -RMN para estudiar este equilibrio tautomérico, se puede afirmar que el efecto del sustituyente en posición *para* es despreciable. Por otro lado, dicho efecto es contundente en posición *orto* y *meta*. El compuesto Y-II, que contiene un grupo nitro en posición *meta*, evidenció un porcentaje de  $T_{c-e}$  marcadamente inferior al de Y-I, mientras que, Y-XI, que contiene un grupo metoxi en posición *orto* mostró un porcentaje ampliamente superior.

Ahora bien, considerando la disposición espacial de este tipo de compuestos, es posible comprender el fenómeno observado. Para sustituciones en posición *para*, sería razonable esperar que dichos compuestos se encuentren dispuestos de manera coplanar. En estos casos, el efecto del sustituyente se debilitaría debido a la ausencia de una interacción entre el par libre de electrones del nitrógeno imínico y el sistema de electrones  $\pi$  del anillo aromático que porta el sustituyente. Por otro lado, sustituciones en posición *meta* y *orto*, generarían una disposición espacial menos coplanar producto del impedimento estérico, sobre todo para sustituciones en posición *orto*, logrando en estos

casos una mayor interacción entre dicho par libre y el sistema de electrones  $\pi$ , que generaría un incremento del efecto del sustituyente. En la sección 3.4 se analizará en detalle este fenómeno mediante cálculos teóricos.

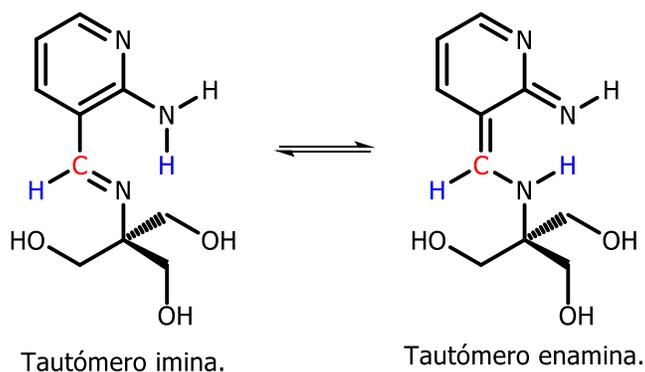
### 3.3.2.E. Conclusiones parciales

De la discusión de los resultados obtenidos en esta sección, para la familia Y de bases de Schiff, se puede arribar a las siguientes conclusiones parciales:

- ✓ El equilibrio tautomérico tiene lugar en DMSO- $d_6$ . El porcentaje de la especie ceto-enamina presente es muy elevado, siendo en algunos casos la especie predominante.
- ✓ El efecto del solvente en los espectros  $^1\text{H}$ -RMN indica que una disminución en la polaridad del medio desplaza el equilibrio hacia la especie enol-imina, mientras que, en los espectros  $^{13}\text{C}$ -RMN parece no alterarse el equilibrio al modificar la polaridad del medio. En cuanto a la fortaleza del puente de hidrógeno, se observa un leve debilitamiento del mismo al disminuir la polaridad del solvente.
- ✓ En el compuesto analizado, el efecto de la temperatura en el equilibrio tautomérico es nulo o despreciable. Pese a que se logró disminuir la temperatura considerablemente, no se observaron cambios significativos en las señales características de ambos tautómeros.
- ✓ El efecto del sustituyente en el equilibrio tautomérico no genera una clara tendencia. Un orden creciente de los porcentajes del tautómero ceto-enamina, indica una alternancia entre sustituyentes donores y atractores de electrones. No obstante, el mayor porcentaje de dicha especie, tanto en DMSO- $d_6$  como en  $\text{CDCl}_3$ , fue para el compuesto Y-XI que contiene un grupo metoxi, mientras que el menor fue para Y-II que contiene un grupo nitro. Existe una clara dependencia del efecto del sustituyente con la posición que ocupa respecto del enlace imínico. Sustituciones en posición *para* ejercen un efecto despreciable, no así para sustituciones en posición *meta* y *orto*, siendo esta última la más contundente.

### 3.3.3. RMN: Bases de Schiff derivadas de formilheterociclos – Familia Z.

A diferencia de las secciones 3.3.1 y 3.3.2, donde se estudió el equilibrio tautomérico enol-imina vs. ceto-enamina, el cual ocurre a través del puente del hidrógeno intramolecular O-H $\cdots$ N (Esquemas 3.3.1 y 3.3.2), en esta sección se pretende estudiar el equilibrio tautomérico imina vs. enamina, el cual podría ocurrir a través del puente de hidrógeno intramolecular N-H $\cdots$ N presente en esta familia de bases de Schiff. Se expone nuevamente el esquema 3.3.3 a fin de recordar el equilibrio tautomérico junto con los átomos que aquí nos interesan.



*Esquema 3. 3. 3. Átomos que sufrirán cambios significativos en  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -RMN para Z-I de bases de Schiff en presencia de ambas especies tautoméricas.*

En este caso, sólo se realizó el estudio en DMSO- $\text{d}_6$  debido a que esta familia de bases de Schiff no se solubiliza adecuadamente en  $\text{CDCl}_3$ , es por este motivo que no se realizó un análisis del efecto del solvente en el equilibrio tautomérico.

#### 3.3.3.A. Tautomerismo en DMSO- $\text{d}_6$ a 25°C.

En esta sección se pretende analizar la presencia o ausencia del equilibrio tautomérico. A continuación, sólo se presentan los espectros de RMN obtenidos para Z-I (Figura 3.3.3.A.1 y 3.3.3.A.2). El resto de los espectros de RMN de la familia Z pueden encontrarse en el Anexo II.

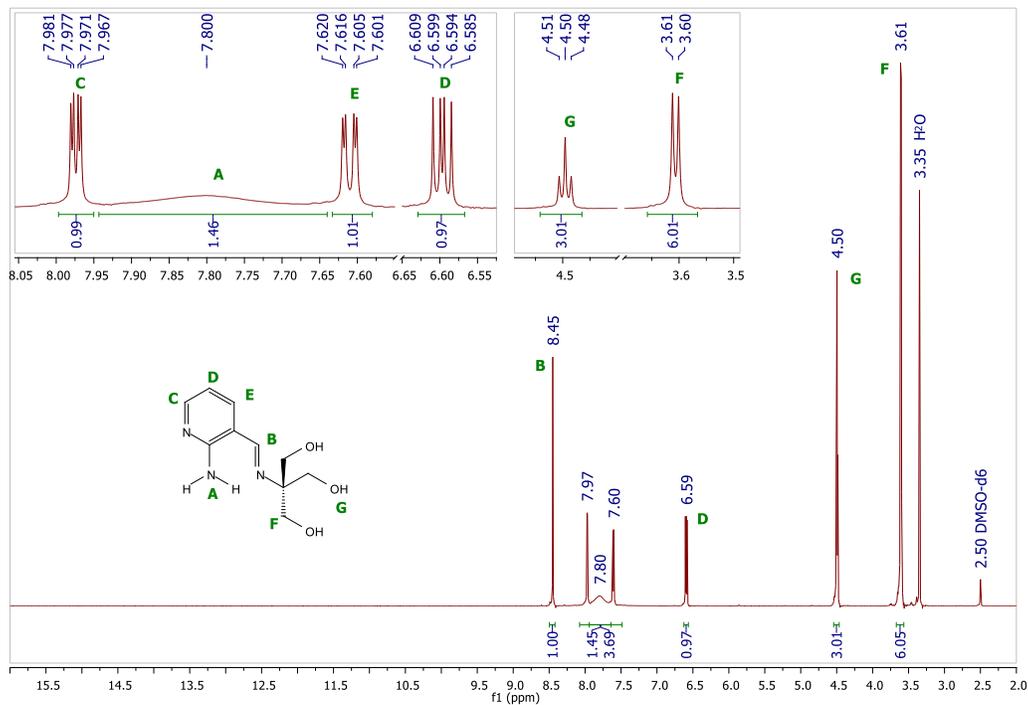


Figura 3.3.3.A. 1. *Z-I* <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 25 °C) δ 8.45 (s, 1H), 7.97 (dd, *J* = 4.8, 1.9 Hz, 1H), 7.80 (s, 2H), 7.61 (dd, *J* = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 6.60 (dd, *J* = 7.4, 4.8 Hz, 1H), 4.50 (t, *J* = 5.5 Hz, 3H), 3.61 (d, *J* = 5.5 Hz, 6H).

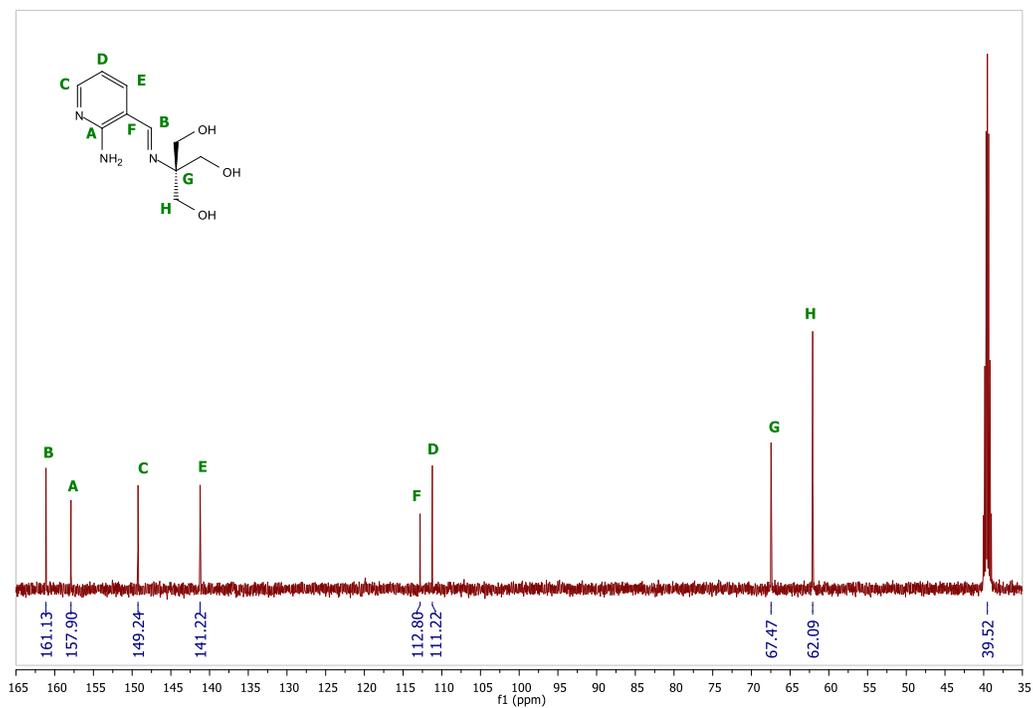
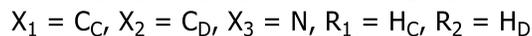
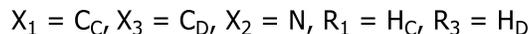
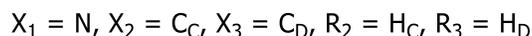
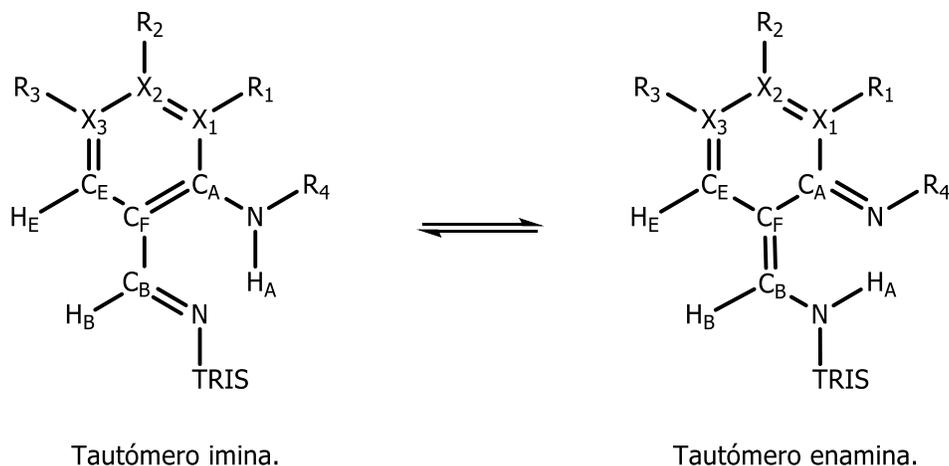


Figura 3.3.3.A. 2. *Z-I* <sup>13</sup>C-RMN (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 25 °C) δ 161.13, 157.90, 149.24, 141.22, 112.80, 111.22, 67.47, 62.09.

Puede verse que tanto en los espectros  $^1\text{H}$ -RMN como en los  $^{13}\text{C}$ -RMN de la familia Z de bases de Schiff, se evidencia un único producto excepto en Z-VIII.

En las tablas 3.3.3.A.1 y 3.3.3.2, se muestran los desplazamientos químicos asociados a los hidrógenos y carbonos del anillo involucrado en el tautomerismo. Para el compuesto Z-VIII no se registró el espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN.

En el esquema 3.3.2.A.1 se muestra la notación utilizada para la asignación de las señales.



Esquema 3.3.3.A. 1. Notación utilizada para la familia Z.

Z-	$^1\text{H}$ -RMN – DMSO- $d_6$				
	A	B	C	D	E
<b>I</b>	7.80 sa	8.45 s	7.97 dd	6.60 dd	7.61 dd
<b>II</b>	11.91 s	8.46 s	8.36 dd	7.20 dd	8.02 dd
<b>IV</b>	12.84 s	8.57 s	8.09 d	8.40 d	8.60 s
<b>VI</b>	12.11 s	8.54 s	9.41 s	8.34 d	7.55 d
<b>VII</b>	12.77 s	8.59 s	8.44 d	8.51 d	8.66 s
<b>VIII</b>	7.93 sa	8.39 s	8.12 d	-	7.93 d

Tabla 3.3.3.A. 1. Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) en  $^1\text{H}$ -RMN de la familia Z en DMSO- $d_6$  a 25 °C.

Z-	<sup>13</sup> C-RMN – DMSO-d <sub>6</sub>				
	A	B	C	D	E
<b>I</b>	157.90	161.13	149.24	111.22	141.22
<b>II</b>	150.93	161.28	148.93	118.62	140.83
<b>IV</b>	146.03	161.34	110.87	150.99	153.99
<b>VI</b>	134.93	162.09	140.00	142.76	125.58
<b>VII</b>	145.44	162.21	112.26	151.41	154.50

Tabla 3.3.3.A. 2. Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) en <sup>13</sup>C-RMN de la familia Z en DMSO-d<sub>6</sub> a 25 °C.

En los espectros <sup>1</sup>H-RMN, la señal correspondiente al hidrógeno imínico (H<sub>A</sub>) pertenece a un singlete en todos los casos. Esta multiplicidad indica que el tautómero imina sería el único presente en estas condiciones. La señal de H<sub>B</sub> también se corresponde con un singlete reafirmando que sólo se encuentra presente el tautómero imina.

En todos los casos la señal asociada a H<sub>A</sub> se encuentra a campos muy bajos, lo que se puede explicar en términos de la formación de un puente de hidrógeno intramolecular, con excepción de Z-I y Z-VIII, donde dicha señal resultó ser de muy baja intensidad y muy ancha.

En los espectros <sup>13</sup>C-RMN, la señal correspondiente a C<sub>B</sub> se observa a ~ 161.50 ppm, un valor que parece estar más asociado al tautómero imina que al enamina. Esto se deduce al comparar con los valores asociados a C<sub>B</sub> en las familias X e Y de bases de Schiff.

En la familia X, donde sólo se evidenció la presencia del tautómero enol-imina, C<sub>B</sub> presentó un desplazamiento químico de ~ 162.00 ppm (Tabla 3.3.1.A.2), siendo prácticamente igual al encontrado en la familia Z.

Por otro lado, la familia Y, en la que sí se evidenció el tautómero ceto-enamina, el desplazamiento químico más elevado para C<sub>B</sub> fue de ~ 159.00 ppm (Tabla 3.3.2.A.3) y se obtuvo en los compuestos con mayor porcentaje del tautómero enol-imina. Mientras que, el valor más bajo para esta familia fue de ~ 150.00 ppm (Tabla 3.3.2.A.3) y se observó para el compuesto con mayor porcentaje de tautomerización (Y-XI). Es por esto que se puede inferir que, en todos los compuestos de la familia Z, el tautómero imina es la especie predominante o exclusiva en estas condiciones.

La seguridad en la asignación de la señal asociada a C<sub>B</sub> está dada por el análisis del espectro DEPT. En la figura 3.3.3.A.3 se observa, a modo de ejemplo, el espectro DEPT de Z-I en DMSO-d<sub>6</sub>, el cual permitió asignar la señal de C<sub>B</sub> a 161.13 ppm.

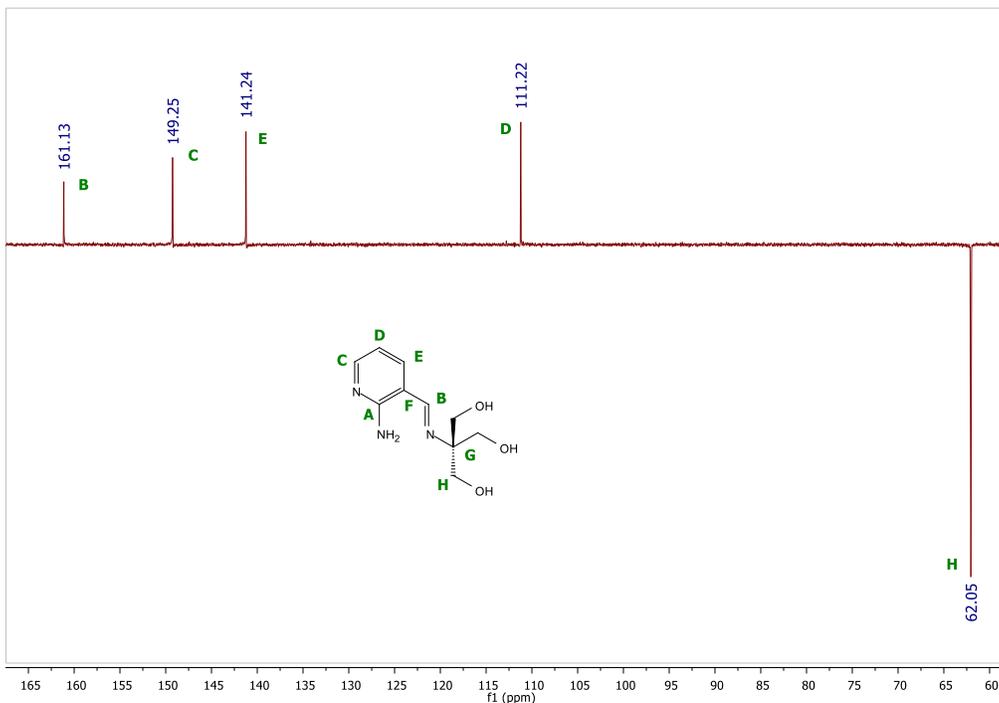


Figura 3.3.3.A. 3. Espectro DEPT de Z-I en DMSO- $d_6$ .

### 3.3.3.B. Efecto del sustituyente en el equilibrio tautomérico:

A diferencia de las familias X e Y, en las que las sustituciones se realizaron en el anillo aromático proveniente de la amina, en esta familia, las sustituciones se realizaron sobre el anillo proveniente del aldehído.

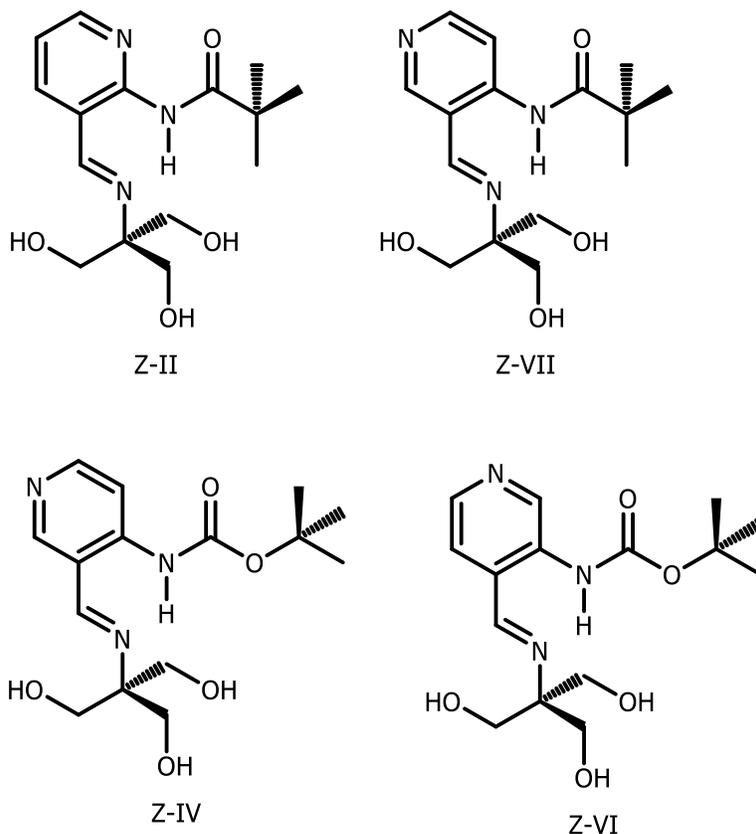
Los resultados obtenidos no evidenciaron la presencia de ambas especies tautoméricas en ningún caso, de manera que carece de sentido hablar del efecto del sustituyente en el equilibrio tautomérico. En este sentido, el desplazamiento químico asociado a  $C_B$  es prácticamente el mismo en todos los casos (Tabla 3.3.3.A.2). En cuanto a los resultados obtenidos mediante  $^1\text{H}$ -RMN, existe una gran similitud en la señal asociada a  $H_B$ , mientras que se observan algunas diferencias para  $H_A$  (Tabla 3.3.3.A.1).

Las diferencias observadas en las señales de  $H_A$ , al igual que sucedió en la familia X, indicarían cambios en la fortaleza del puente de hidrógeno intramolecular.

Como se observa en la Tabla 3.3.3.A.1, la señal asociada a  $H_A$ , para Z-I y Z-VIII, se encuentra a más de 4.00 ppm por debajo del resto de los compuestos, indicando así ser quienes contienen el puente de hidrógeno más débil para esta familia. En el espectro  $^1\text{H}$ -RMN de Z-I (Figura 3.3.3.A.1) la integración de la señal asociada a los hidrógenos del grupo  $-\text{NH}_2$  corresponde a 1.46, encontrándose por debajo del valor esperado. Evidentemente existe un intercambio de estos hidrógenos con el solvente y el hecho de que se encuentren asociados a una única señal indicaría que existe una rotación en torno

al enlace  $\sigma$  C-NH<sub>2</sub>. Estas hipótesis podrían explicar la señal observada para H<sub>A</sub> en Z-I. Lo mismo ocurre para Z-VIII (Figura 3.3.3.A.11, Anexo II).

En cuanto al resto de los compuestos de la familia Z, no existen grandes diferencias. Para facilitar el análisis se compararán Z-II con Z-VI y Z-IV con Z-VII (Esquema 3.3.3.B.1) a fin de analizar el efecto de la posición del nitrógeno piridínico en el puente de hidrógeno.



Esquema 3.3.3.B. 1. Estructuras correspondientes a Z-II, Z-IV, Z-VI y Z-VII.

Al comparar Z-II con Z-VII se observa que el primero presenta un puente de hidrógeno más débil, la señal de H<sub>A</sub> se observó a 11.91 ppm mientras que en Z-VII a 12.77 ppm, una diferencia de  $\sim 1.00$  ppm. En consecuencia, se puede inferir que si el grupo propilamida se encuentra en posición *para* respecto del nitrógeno piridínico se fortalece el puente de hidrógeno respecto a una posición *orto*. Esta apreciación es posible de formular debido a que tanto en Z-II como en Z-VII, el enlace imina se encuentra en la misma posición (*meta*) respecto del nitrógeno piridínico.

En cuanto a Z-IV y Z-VI, se observa una diferencia de  $\sim 1.00$  ppm en la señal de H<sub>A</sub> en favor de Z-IV, 12.84 ppm y 12.11 ppm respectivamente. Es decir que, si el grupo carbamato se encuentra en posición *para* respecto del nitrógeno piridínico el puente de hidrógeno es más fuerte que si se encuentra en posición *meta*. Sin embargo, a diferencia del caso anterior, la posición del grupo imina no es la misma en ambos compuestos, de manera que la hipótesis anterior está condicionada por esta situación. En este sentido, es

conveniente realizar una comparación entre Z-IV y Z-VII, ambos con igual posición de los sustituyentes del anillo piridínico.

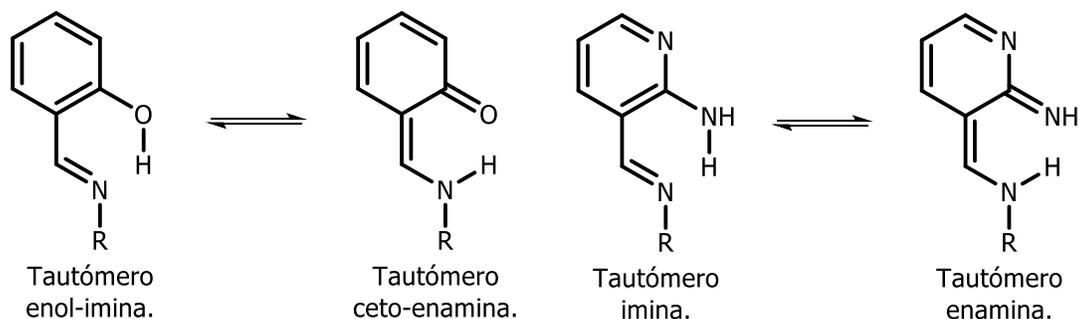
Teniendo en cuenta la gran similitud en la señal de  $H_A$  para Z-IV y Z-VII, 12.84 ppm y 12.77 ppm respectivamente. Considerando, además, que la única diferencia entre ellos es el tipo de sustituyente, siendo carbamato para Z-IV y propilamida para Z-VII, se puede inferir que evidentemente existe una relación entre la posición del nitrógeno piridínico y el sustituyente, siendo la posición *para* la que muestra los puentes de hidrógeno más fuertes.

Considerando lo mencionado hasta aquí se podría definir un orden creciente sobre la fortaleza del puente de hidrógeno en función de la posición del sustituyente en relación al nitrógeno piridínico. Una sustitución en posición *para* evidenció los puentes de hidrógeno más fuerte, seguidos de la sustitución en *meta* y por último de la sustitución en posición *orto*.

Vale aclarar que se deberían considerar más variantes de esta familia de bases de Schiff para fortalecer esta hipótesis. Si bien parece haber un efecto del sustituyente, este no es realmente significativo.

Por otro lado, es posible comparar la fortaleza del puente de hidrógeno intramolecular presente en esta familia con aquel presente en las familias X e Y (Tabla 3.3.2.A.7). Aquí, la señal de  $H_A$  se encuentra desplazada a  $\sim 1.00$  ppm por debajo de las señales encontradas en la familia X y a  $\sim 4.00$  ppm de las encontradas en la familia Y, lo que indicaría que el puente de hidrógeno N-H $\cdots$ N es más débil que el O-H $\cdots$ N.

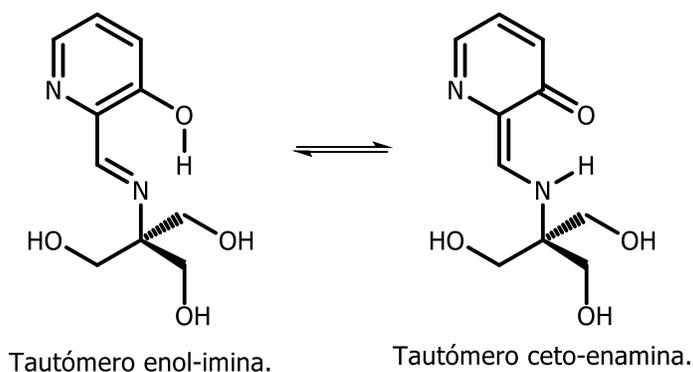
Teniendo en cuenta que el equilibrio tautomérico estudiado en esta sección es similar al estudiado en la familia X (sección 3.3.1) y que los resultados encontrados son similares, se puede inferir que, si bien se redujo la energía de aromaticidad al pasar de un anillo bencénico a uno piridínico, esto no es suficiente para favorecer la formación del tautómero enamina, análogo al tautómero ceto-enamina de la familia X. A fin de comprender lo comentado en este párrafo se muestran ambos equilibrios a continuación.



Esquema 3.3.3.B. 2. Equilibrio tautomérico presente en las familias X (izquierda) y Z (derecha).

De todos modos, esta hipótesis está condicionada por el hecho de que en ambas familias el puente de hidrógeno intramolecular es diferente y, como se comentó anteriormente, dicho puente es determinante para que el equilibrio tautomérico tenga lugar. En este sentido, el compuesto Z-III (Esquema 3.3.3.B.3), podría haber eliminado

esta salvedad dado que en él tiene lugar el mismo puente de hidrógeno que en la familia X, permitiendo así relacionar la energía requerida para la formación del tautómero ceto-enamina con la diferencia de energía de aromaticidad entre un anillo bencénico y uno piridínico. Lamentablemente todos los intentos por aislar este compuesto resultaron infructuosos.



*Esquema 3.3.3.B. 3. Equilibrio tautomérico correspondiente a Z-III.*

### 3.3.3.C. Conclusiones parciales

De la discusión de los resultados obtenidos en esta sección, para la familia Z de bases de Schiff, se puede arribar a las siguientes conclusiones parciales:

- ✓ No hay evidencias de la formación del tautómero enamina.
- ✓ El efecto del sustituyente en la fortaleza de puente de hidrógeno es despreciable. El puente de hidrógeno N-H···N es más débil que el O-H···N.

### 3.3.4. RMN: Bases de Schiff derivadas de 2-hidroxibenzaldehídos polisustituidos – Familia D.

En esta sección se pretende estudiar el equilibrio tautomérico en diferentes bases de Schiff derivadas de 2-hidroxibenzaldehídos polisustituidos. Por lo tanto, se tratará cada caso individualmente y en caso de ser posible se realizarán algunas comparaciones a fin de poder definir tendencias.

#### 3.3.4.A. Tautomerismo en DMSO-d<sub>6</sub> a 25°C.

Se comenzará el análisis con el compuesto denominado D-I. A continuación, se exponen los espectros de RMN obtenidos para esta base de Schiff.

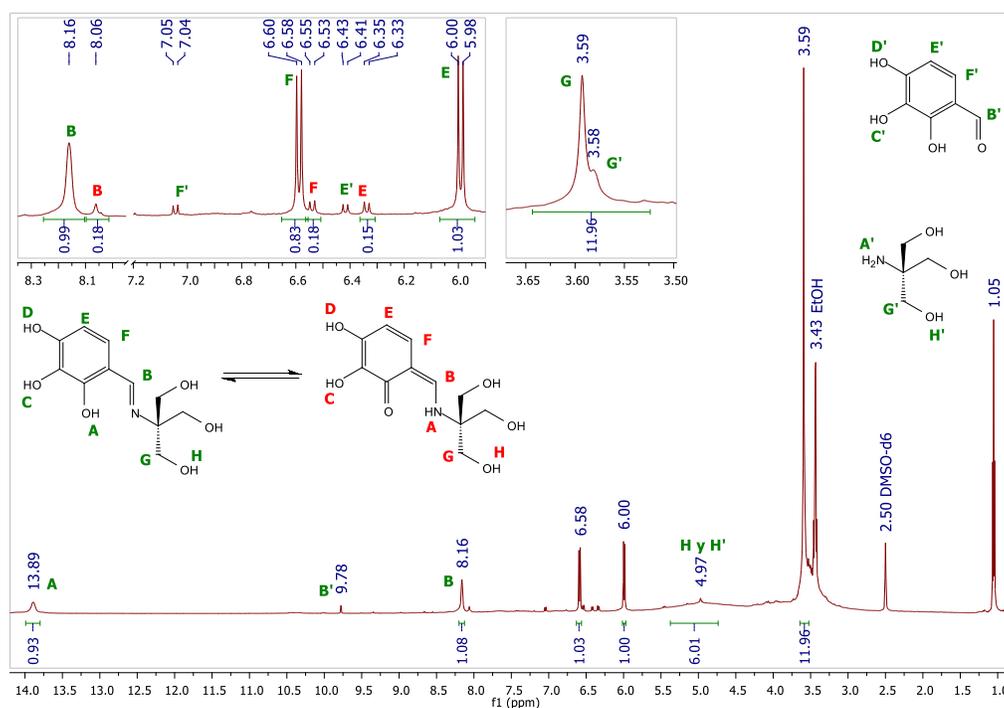


Figura 3.3.4.A. 1. D-I <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 25 °C) δ 13.89 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 6.59 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.59 (d, J = 5.6 Hz, 6H).

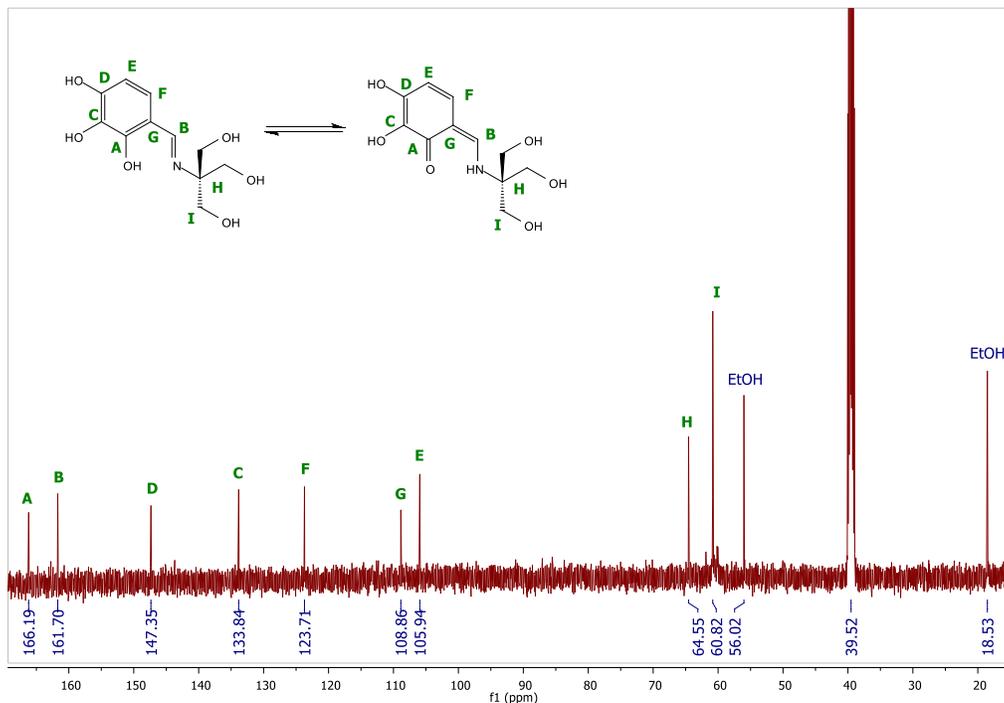


Figura 3.3.4.A. 2. D-I  $^{13}\text{C}$ -RMN (126 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 25 °C)  $\delta$  166.19, 161.70, 147.35, 133.84, 123.71, 108.86, 105.94, 64.55, 60.82.

En el espectro  $^1\text{H}$ -RMN de D-I se observan trazas de los reactivos de partida, con una relación uno a uno de producto y TRIS. Sin embargo, es posible realizar el análisis del equilibrio tautomérico sin mayores inconvenientes ya que no hay interferencia de señales.

El espectro  $^1\text{H}$ -RMN evidencia la presencia de un conjunto de señales que se asociaron al tautómero ceto-enamina. A diferencia de todos los casos estudiados hasta aquí, no se observa un promedio de las señales asociadas a ambos tautómeros, sino que cada uno evidencia su conjunto de señales. Esto indicaría que el equilibrio tautomérico en este compuesto ocurre en una escala de tiempo mayor al de medida del resonador magnético. En este caso, los porcentajes tautoméricos se desprenden del valor de integración de las señales observadas.

La integración de  $\text{H}_\text{B}$ ,  $\text{H}_\text{F}$  y  $\text{H}_\text{E}$  para el tautómero ceto-enamina (rojo) fue de 0.18, 0.18 y 0.15 respectivamente, es decir que existe aproximadamente un 13 % de dicho tautómero en estas condiciones y un 87 % del tautómero enol-imina. Algunas señales se encuentran ausentes en el espectro, probablemente debido al intercambio con el solvente, es así que no se observan las señales de  $\text{H}_\text{D}$  y  $\text{H}_\text{C}$  para ambos tautómeros, tampoco fue posible observar  $\text{H}_\text{A}$  para el tautómero ceto-enamina, la cual podría estar superpuesta con la señal  $\text{H}_\text{A}$  asociada a la especie enol-imina. Las señales de  $\text{H}_\text{H}$  y  $\text{H}_\text{G}$  para el tautómero ceto-enamina, se esperaría que se encuentren superpuestas con las señales asociadas al tautómero enol-imina y a los restos de TRIS.

En cuanto al espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN, ya no se observan dos conjuntos de señales. La señal de  $\text{C}_\text{A}$  a 166.19 ppm, indica la presencia de un porcentaje apreciable del tautómero ceto-enamina. Aplicando la ecuación 3.3.2.A.15 se obtiene un 30.95 % de  $\text{T}_{\text{c-e}}$ . Como

ocurrió para la familia Y de bases de Schiff, el porcentaje calculado a partir de los experimentos  $^{13}\text{C}$ -RMN es aproximadamente un 20 % superior al calculado a partir de los espectros  $^1\text{H}$ -RMN.

Nuevamente, el valor de la señal de  $\text{H}_A$  para el tautómero enol-imina, indica la presencia de un fuerte puente de hidrógeno intramolecular para este compuesto.

Ahora, se analizará el compuesto denominado D-II. A continuación, se exponen los espectros de RMN obtenidos para esta base de Schiff.

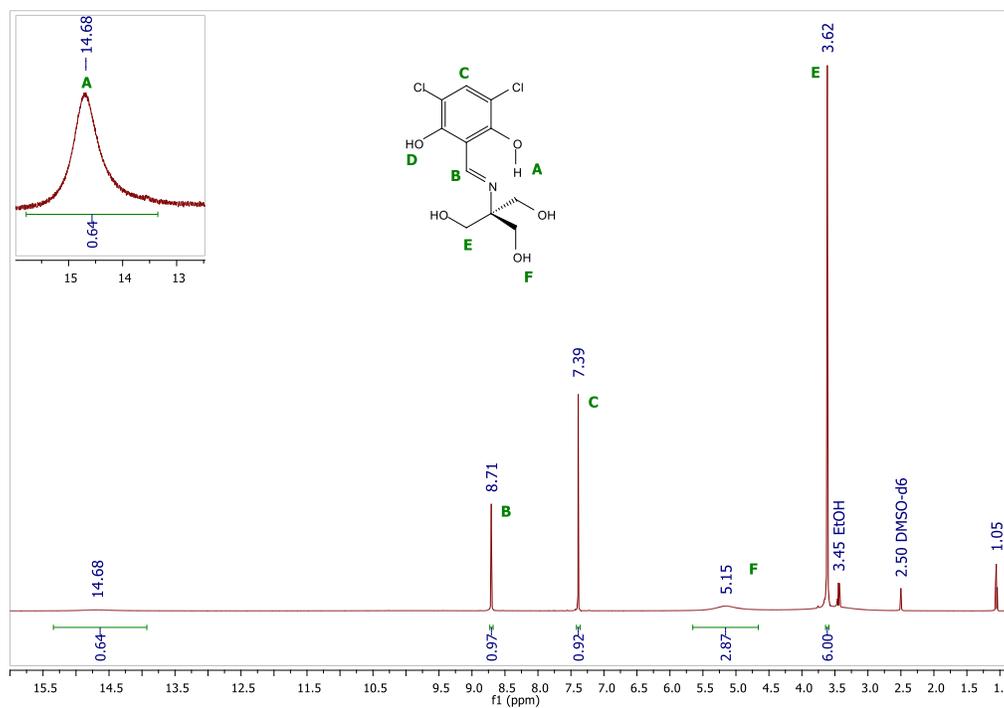


Figura 3.3.4.A. 3. D-II  $^1\text{H}$ -RMN (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 25 °C)  $\delta$  8.71 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 3.62 (s, 1H).

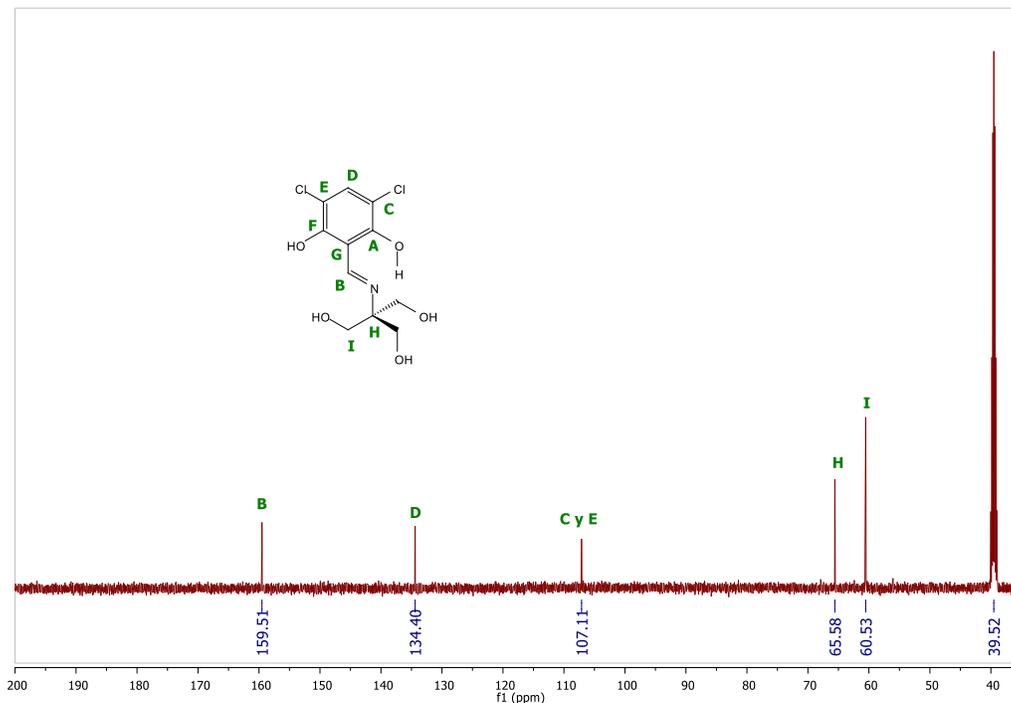


Figura 3.3.4.A. 4. D-II <sup>13</sup>C-RMN (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 25 °C) δ 159.51, 134.40, 107.11, 65.58, 60.53.

En el espectro <sup>1</sup>H-RMN de D-II la señal correspondiente a H<sub>A</sub> es muy débil, probablemente debido a que ocurre un intercambio con el solvente. Sin embargo, esto no implica que no sea factible estudiar el equilibrio tautomérico que podría tener lugar en esta base de Schiff. Al parecer el tautómero enol-imina sería la única especie presente ya que tanto la señal asociada a H<sub>A</sub> y la asociada a H<sub>B</sub> se observan como un singlete. Llama la atención la ausencia de la señal de H<sub>D</sub>, lo cual probablemente sea producto de un rápido intercambio con el solvente, considerando el intercambio observado para H<sub>A</sub>, pese a formar un puente de hidrógeno intramolecular, es esperable la ausencia de la señal de H<sub>D</sub>.

En cuanto al espectro <sup>13</sup>C-RMN, sorprende la ausencia de las señales de C<sub>A</sub> y C<sub>F</sub>. Es por esto que para poder estudiar el tautomerismo de este compuesto, se prestará especial atención a la señal de C<sub>B</sub>.

La señal asociada a C<sub>B</sub> se encuentra a 159.51 ppm. Al comparar este valor con los obtenidos en la familia X (~ 162.00 ppm) y con los compuestos Y-II, Y-XVII e Y-XVIII (~ 159.00 ppm) se puede decir que la especie enol-imina sería la especie predominante o exclusiva en estas condiciones.

Nuevamente, el valor de la señal de H<sub>A</sub>, indica la presencia de un fuerte puente de hidrógeno intramolecular para este compuesto.

Ahora, se analizará el compuesto D-III. A continuación, se exponen los espectros obtenidos.

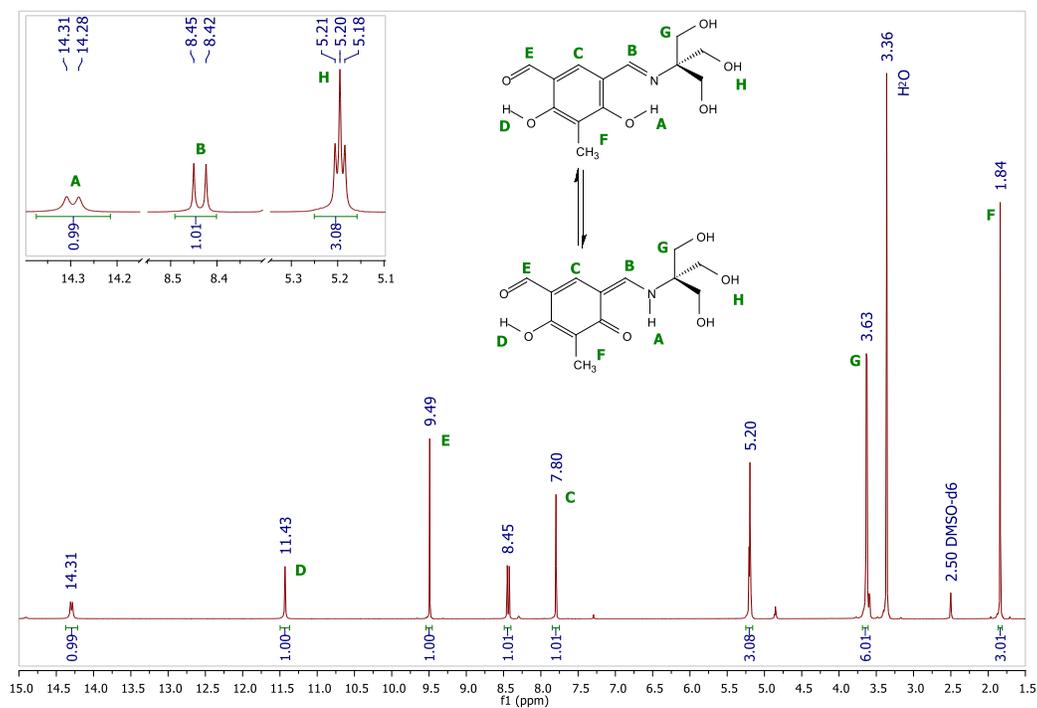


Figura 3.3.4.A. 5. D-III  $^1\text{H}$ -RMN (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 25 °C)  $\delta$  14.30 (d,  $J = 13.0$  Hz, 1H), 11.43 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.44 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 5.20 (t,  $J = 5.3$  Hz, 3H), 3.63 (d,  $J = 5.2$  Hz, 6H), 1.84 (s, 3H).

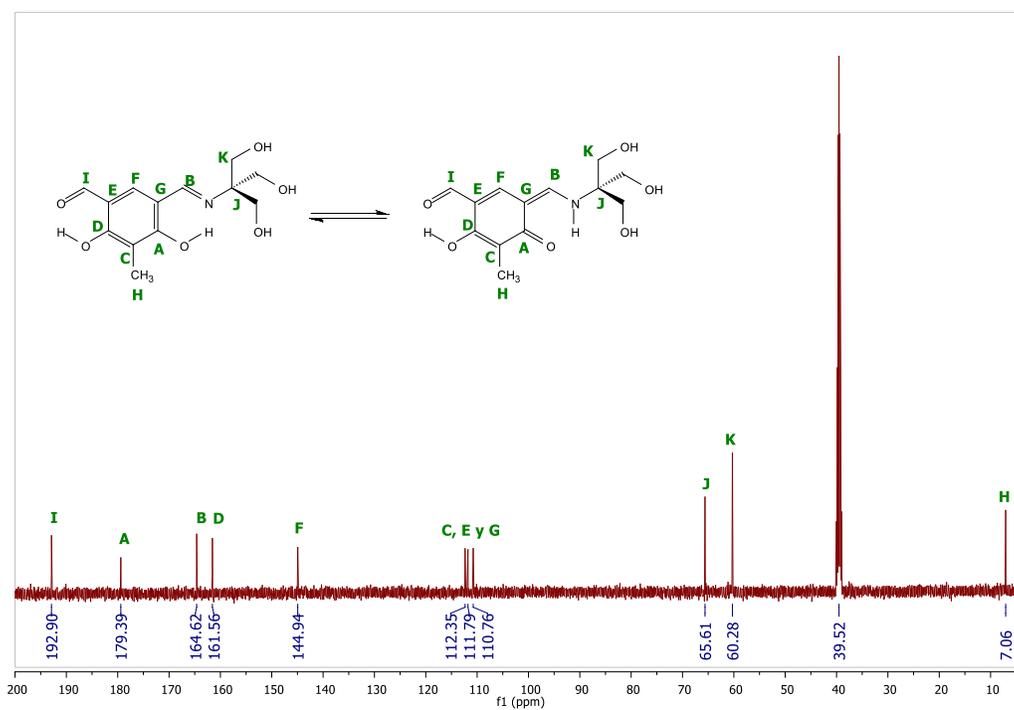


Figura 3.3.4.A. 6. D-III  $^{13}\text{C}$ -RMN (126 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 25 °C)  $\delta$  192.90, 179.39, 164.62, 161.56, 144.94, 112.35, 111.79, 110.76, 65.61, 60.28, 7.06.

El espectro  $^1\text{H}$ -RMN evidencia la presencia de trazas del producto secundario, en el cual el grupo formilo se ha condensado con una segunda molécula de TRIS, aunque estas señales no interfieren en la determinación estructural de D-III.

Los resultados indican la presencia del tautómero ceto-enamina. En cuanto al espectro  $^1\text{H}$ -RMN,  $J_{\text{AB}}$  y  $J_{\text{BA}}$  presentaron un valor muy elevado en relación a los alcanzados hasta aquí por los compuestos estudiados, siendo de 13.0 y 13.2 Hz respectivamente. Aplicando la ecuación 3.3.2.A.8 con ambas constantes de acoplamiento, se obtiene que la especie ceto-enamina es la especie predominante con un 95.59 y 97.06 % respectivamente.

Al observar el espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN, la señal asociada a  $\text{C}_\text{A}$  se encuentra a 179.39 ppm, encontrándose por encima del mayor valor obtenido en la familia Y de bases de Schiff, tanto en  $\text{DMSO-d}_6$  como en  $\text{CDCl}_3$  (177.02 y 178.18 ppm respectivamente). Aplicando la ecuación 3.3.2.A.15 el porcentaje del tautómero ceto-enamina calculado es de 96.95 %. Es decir, ambos experimentos de RMN indican que el tautómero ceto-enamina es el mayoritario y los porcentajes calculados son prácticamente iguales.

De la comparación de este resultado con los obtenidos para la familia X de bases de Schiff, se desprende que, la pérdida de la aromaticidad puede ser compensada por la presencia de diferentes sustituyentes en el anillo bencénico involucrado en el equilibrio tautomérico. Por otro lado, se observa que la presencia de este tipo de sustituyentes en el anillo es más relevante que la presencia de un sistema naftalénico (familia Y), el cual conserva la aromaticidad en uno de sus anillos en la especie ceto-enamina.

En este sentido, se analizará también qué ocurre con el compuesto D-IV, el cual ya no contiene un grupo formilo libre, duplicando así las posibilidades de tautomerizar desde el punto de vista estructural. A continuación, se presentan los espectros de RMN obtenidos.

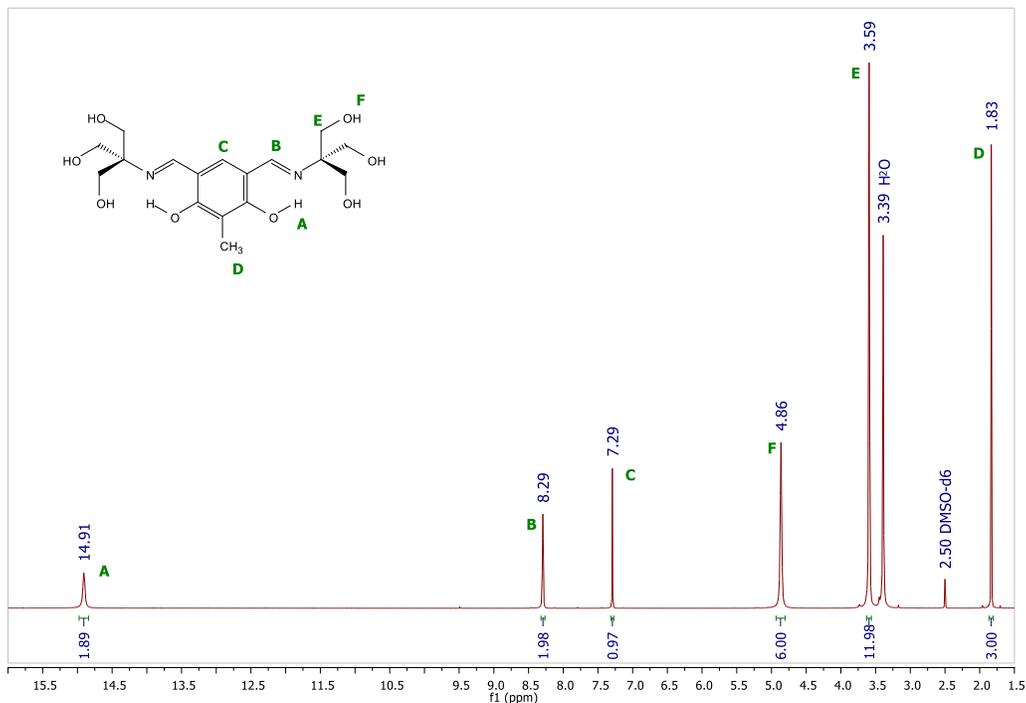


Figura 3.3.4.A. 7. D-IV  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 25 °C)  $\delta$  14.91 (d,  $J = 1.1$  Hz, 2H), 8.29 (s, 2H), 7.29 (s, 1H), 4.86 (s, 6H), 3.59 (s, 12H), 1.83 (s, 3H).

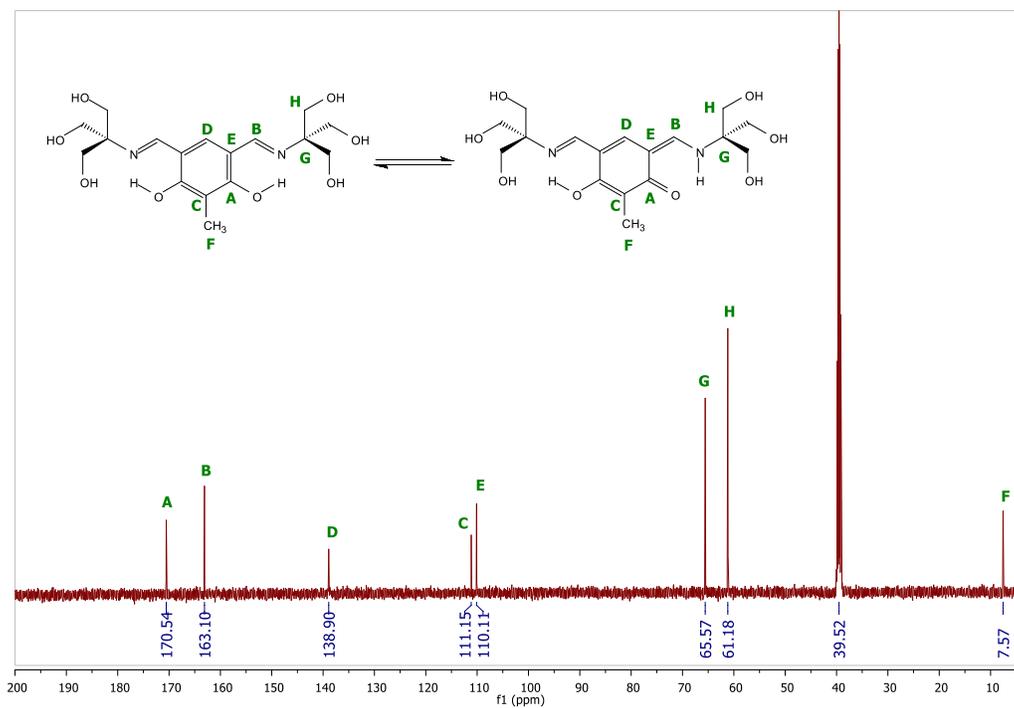


Figura 3.3.4.A. 8. D-IV  $^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 25 °C)  $\delta$  170.54, 163.10, 138.90, 111.15, 110.11, 65.57, 61.18, 7.57.

Los espectros evidencian la presencia de un único producto. En cuanto al espectro  $^1\text{H}$ -RMN, sólo se observa  $J_{\text{AB}}$  con un valor de 1.1 Hz, un valor muy bajo en relación al obtenido para el compuesto D-III. Aplicando la ecuación 3.3.2.A.8 se obtiene sólo un 8.09 % del tautómero ceto-enamina.

Por otro lado, el espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN evidencia que la señal asociada a  $\text{C}_A$  se encuentra a 170.54 ppm. El desplazamiento químico es menor al observado en D-III (179.39 ppm) y se obtiene un 52.70 % de la especie ceto-enamina tras aplicar la ecuación 3.3.2.A.15. Siguiendo la tendencia observada en  $^1\text{H}$ -RMN, el porcentaje obtenido es considerablemente menor al obtenido en D-III (96.95 %).

Si bien se duplicaron las posibilidades de tautomerizar en relación a D-III, disminuyó formidablemente el porcentaje presente del tautómero ceto-enamina. Vale aclarar que no sería lógico esperar que se observe el tautómero ceto-enamina, a ambos lados del eje de simetría ( $\text{C}_2$ ), como consecuencia de que sería necesaria la formación de una especie radical.

Desde el punto de vista puramente intuitivo se esperaría que el compuesto D-IV contenga mayor contenido del tautómero ceto-enamina que D-III, sin embargo, los resultados experimentales evidenciaron lo contrario. Por este motivo, se analizará también, el equilibrio tautomérico en D-V, el cual es semejante a D-IV por provenir del mismo aldehído, pero difieren en la amina utilizada para la condensación de los grupos formilo. A continuación, se exponen los espectros  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -RMN obtenidos en  $\text{DMSO-d}_6$ .

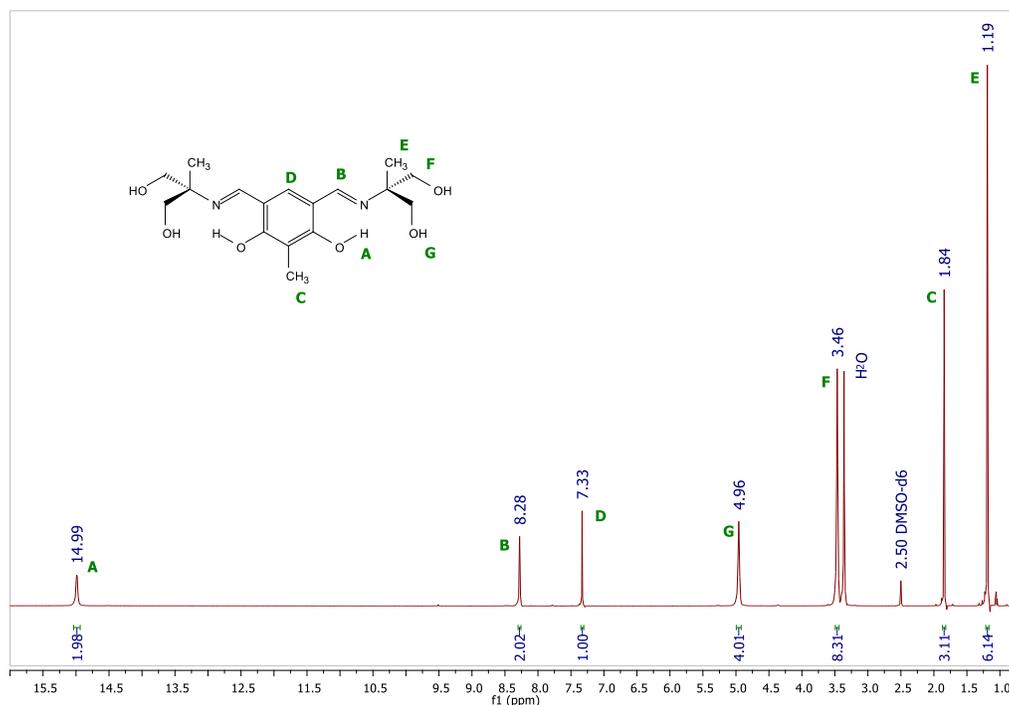


Figura 3.3.4.A. 9. D-V  $^1\text{H}$ -RMN (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 25 °C)  $\delta$  14.99 (s, 2H), 8.28 (s, 2H), 7.33 (s, 1H), 4.96 (s, 4H), 3.46 (s, 8H), 1.84 (s, 3H), 1.19 (s, 6H).

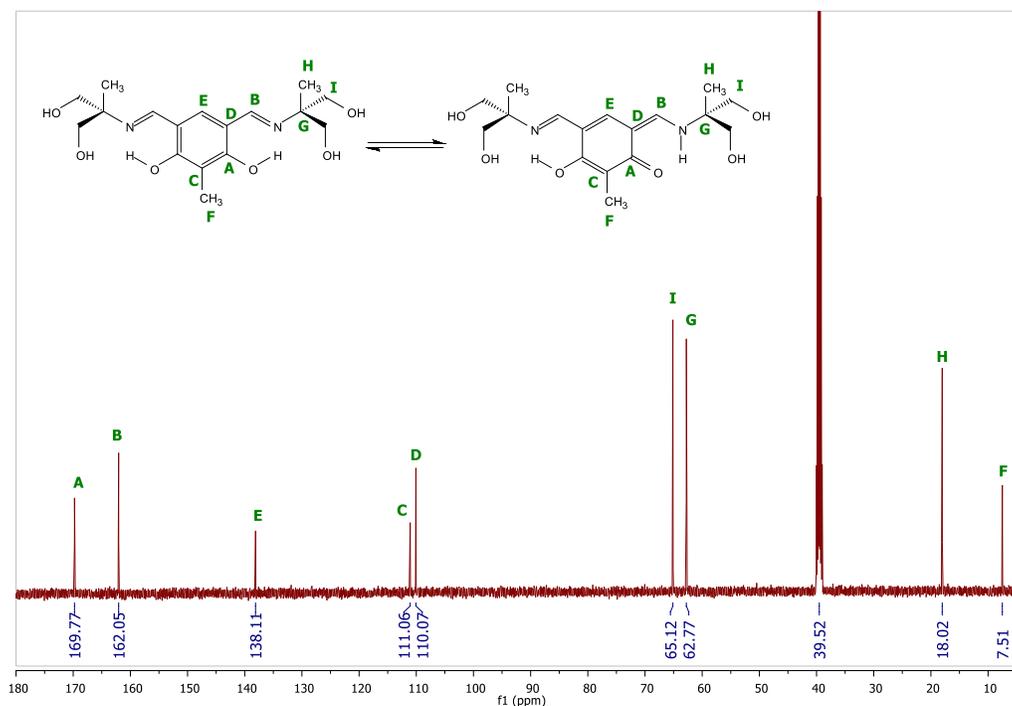


Figura 3.3.4.A. 10. D-V  $^{13}\text{C}$ -RMN (126 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 25 °C)  $\delta$  169.77, 162.05, 138.11, 111.06, 110.07, 65.12, 62.77, 18.02, 7.51.

En el espectro  $^1\text{H}$ -RMN de D-V se observan señales singlete tanto para  $\text{H}_A$  como para  $\text{H}_B$ , esta multiplicidad es característica del tautómero enol-imina, que sería la especie predominante o exclusiva. Mientras que, el espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN sí evidencia la presencia de ambas especies tautoméricas. La señal de  $\text{C}_A$  se observa a 169.77 ppm y aplicando la ecuación 3.3.2.A.15 se obtiene un 48.85 % de  $\text{T}_{\text{C-e}}$ . De nuevo, el valor de la señal de  $\text{H}_A$  indica la presencia de un fuerte puente de hidrógeno intramolecular para este compuesto.

Tanto D-IV como D-V evidenciaron resultados prácticamente iguales, fortaleciendo la hipótesis de que duplicar las posibilidades de tautomerizar, al duplicar los grupos funcionales involucrados en el equilibrio, no genera mayores porcentajes del tautómero ceto-enamina.

En base a los resultados encontrados hasta este punto y tras correlacionarlos con los encontrados para las familias X, Y y Z, se podría inferir que, diferentes sustituyentes en el anillo bencénico ejercen un efecto determinante sobre el equilibrio tautomérico. Dicho efecto es superior al efecto que produce realizar cambios en el sistema aromático, en el solvente, en la temperatura y en las aminas utilizadas para la síntesis de la base de Schiff.

Finalmente, se analizarán los compuestos denominados D-VI y D-VII. A continuación, se exponen los espectros de RMN obtenidos para D-VI.

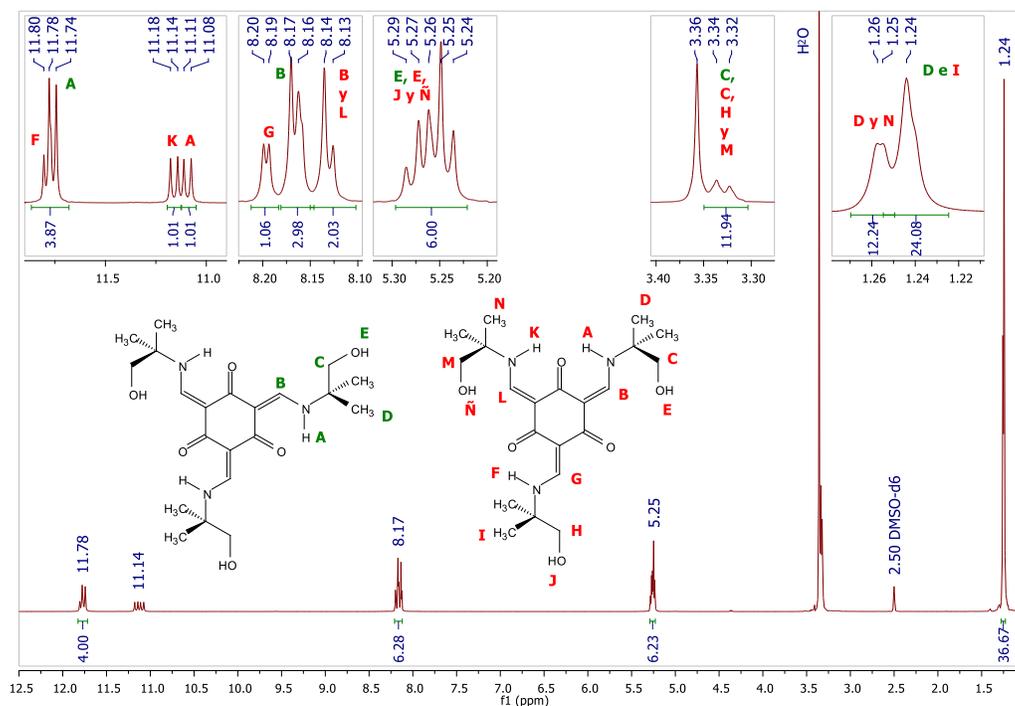


Figura 3.3.4.A. 11. D-VI  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $25\text{ }^\circ\text{C}$ )  $\delta$  11.79 (d,  $J = 10.8\text{ Hz}$ , 1H), 11.76 (d,  $J = 13.9\text{ Hz}$ , 3H), 11.16 (d,  $J = 14.3\text{ Hz}$ , 1H), 11.09 (d,  $J = 14.3\text{ Hz}$ , 1H), 8.20 (d,  $J = 2.2\text{ Hz}$ , 1H), 8.17 (d,  $J = 3.1\text{ Hz}$ , 3H), 8.13 (d,  $J = 3.7\text{ Hz}$ , 2H), 5.29 – 5.23 (m, 6H), 1.26 – 1.25 (m, 12H), 1.24 (s, 24H).

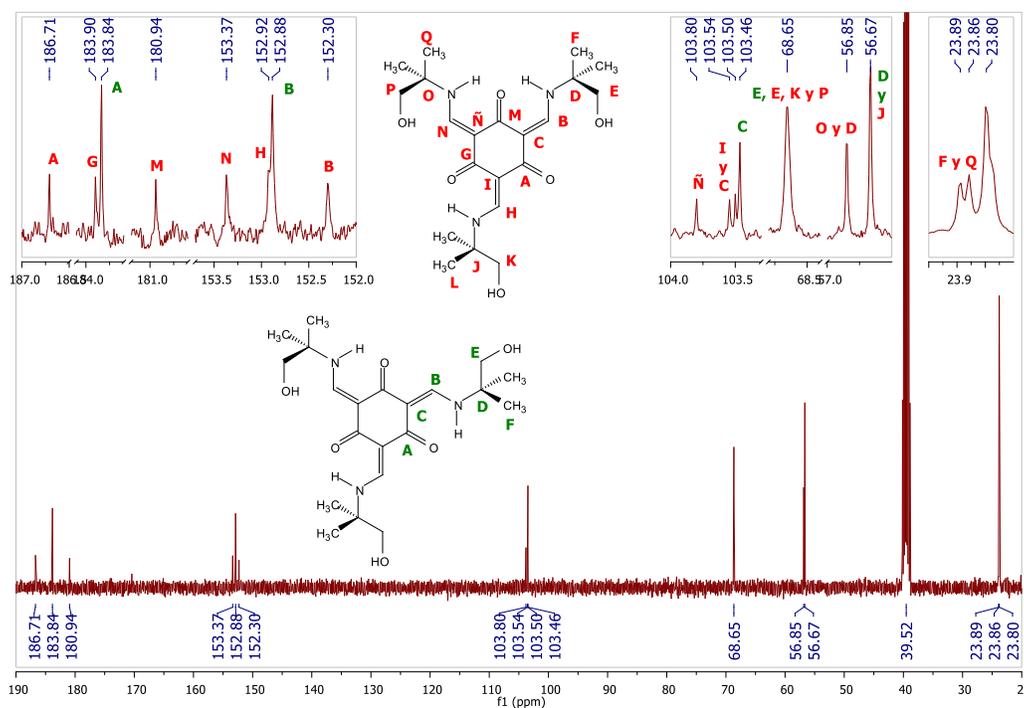
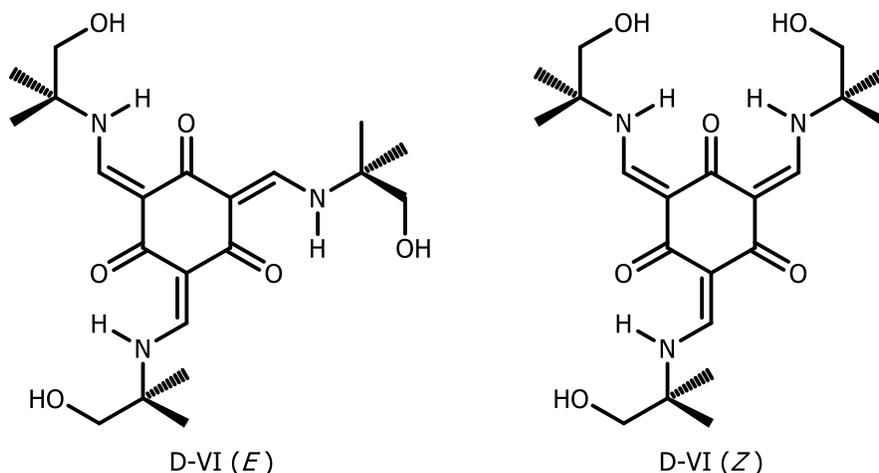


Figura 3.3.4.A. 12. D-VI  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $25\text{ }^\circ\text{C}$ )  $\delta$  186.71, 183.90, 183.84, 180.94, 153.37, 152.92, 152.88, 152.30, 103.80, 103.54, 103.50, 103.46, 68.65, 56.85, 56.67, 23.89, 23.86, 23.80.

Los espectros de RMN evidencian la ausencia de impurezas y al mismo tiempo los resultados obtenidos son inesperados, ya que, contrariamente a todos los casos estudiados durante este trabajo de tesis, no se observa el tautómero enol-imina.

El espectro  $^1\text{H}$ -RMN indica que existe un 100 % del tautómero ceto-enamina dado que los valores calculados para  $J_{\text{AB}}$  son superiores al valor de referencia utilizado (13.60 Hz). Por otro lado, dicho tautómero se encuentra repartido en dos isómeros, los cuales difieren solamente en la configuración de uno de sus grupos enamínicos. Uno de ellos contiene sus tres grupos enamínicos con configuración *E*, D-VI (*E*), mientras que en el otro uno de ellos tiene configuración *Z*, D-VI (*Z*). Ambos se observan con la misma proporción (50 %).

Esta situación es sumamente llamativa si consideramos que equilibrio tautomérico tiene lugar a través del puente de hidrógeno intramolecular, lo que conduciría únicamente a grupos enamínicos con configuración *E*. Sin embargo, los resultados experimentales son inequívocos. En el siguiente esquema se presentan las especies tautoméricas de D-VI a fin de poder comprender el fenómeno observado.



Esquema 3.3.4.A. 1. Especies de D-VI presentes en  $\text{DMSO-d}_6$ .

La formación de D-VI (*Z*) se podría interpretar en función de que no parece tener lugar una disminución de la estabilidad entre ambos isómeros. D-VI (*E*) contiene tres puentes de hidrógeno intramolecular equivalentes a los estudiados hasta aquí, sin embargo, D-VI (*Z*), también contiene tres puentes de hidrógeno intramolecular, con la única diferencia de que dos de ellos comparten el mismo átomo de oxígeno. Si bien esta situación es atípica, evidentemente le confiere una estabilidad similar a D-VI, esto se desprende de las integraciones las señales en el espectro  $^1\text{H}$ -RMN, las cuales conducen a porcentajes equivalentes de ambos isómeros.

En cuanto al espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN, se observa la misma situación. Si bien no es posible realizar una integración de las señales en este espectro, si se observa la intensidad de las mismas asociadas a la totalidad de los carbonos de ambos isómeros, se puede inferir con claridad, sobre todo para las señales asociadas a  $\text{C}_A$  y  $\text{C}_B$ , que parece haber la misma proporción de ambas especies.

Las señales asociadas a C<sub>A</sub> fueron de 183.84 ppm para D-VI (*E*) y 186.71, 183.90 y 180.94 ppm para D-VI (*Z*), características de compuestos carbonílicos.

A fin de corroborar los resultados obtenidos por D-VI, se analizará ahora D-VII, el cual es análogo a D-VI. A continuación, se muestran los espectros obtenidos.

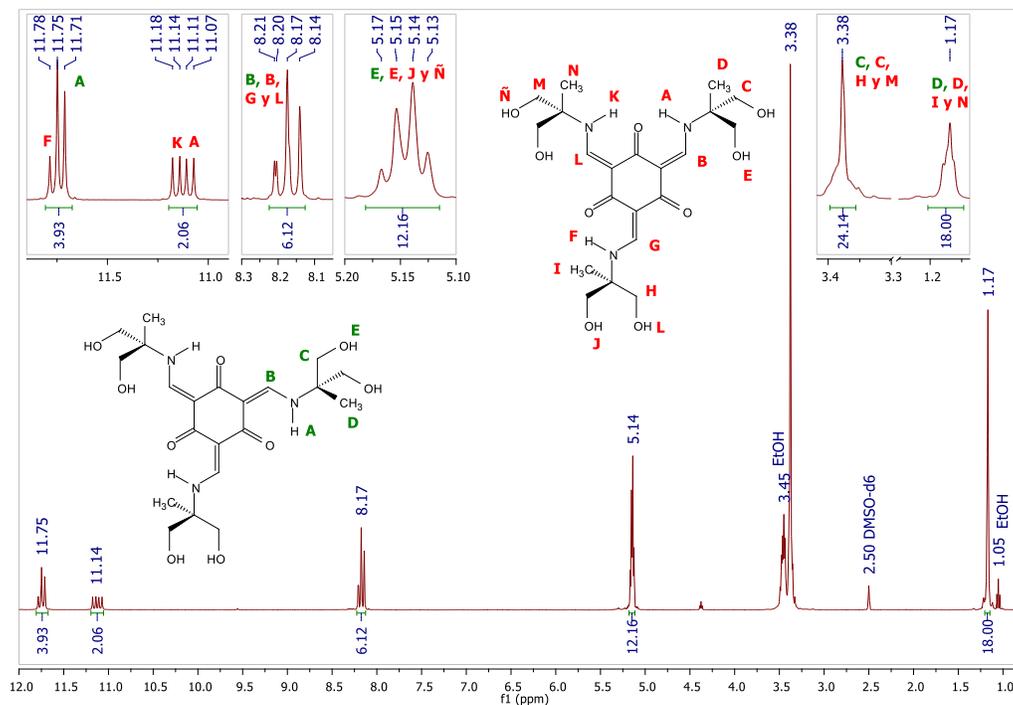


Figura 3.3.4.A. 13. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 25 °C) δ 11.77 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 11.73 (d, J = 14.4 Hz, 3H), 11.16 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 11.09 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 13.6 Hz, 5H), 5.18 – 5.11 (m, 12H), 3.38 (s, 24H), 1.17 (s, 18H).

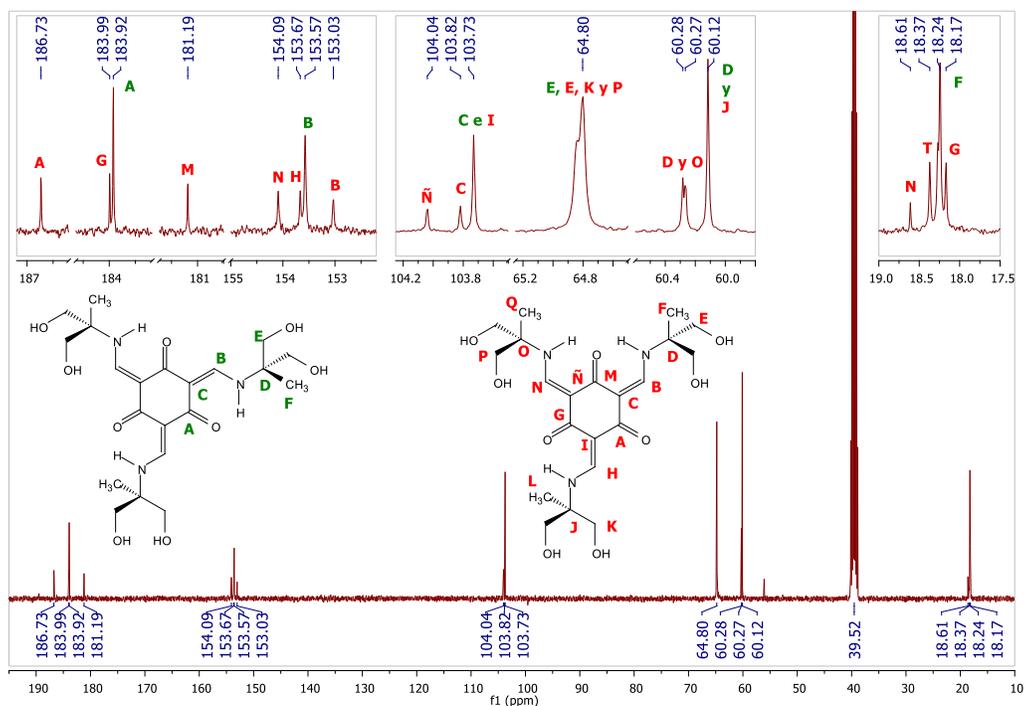
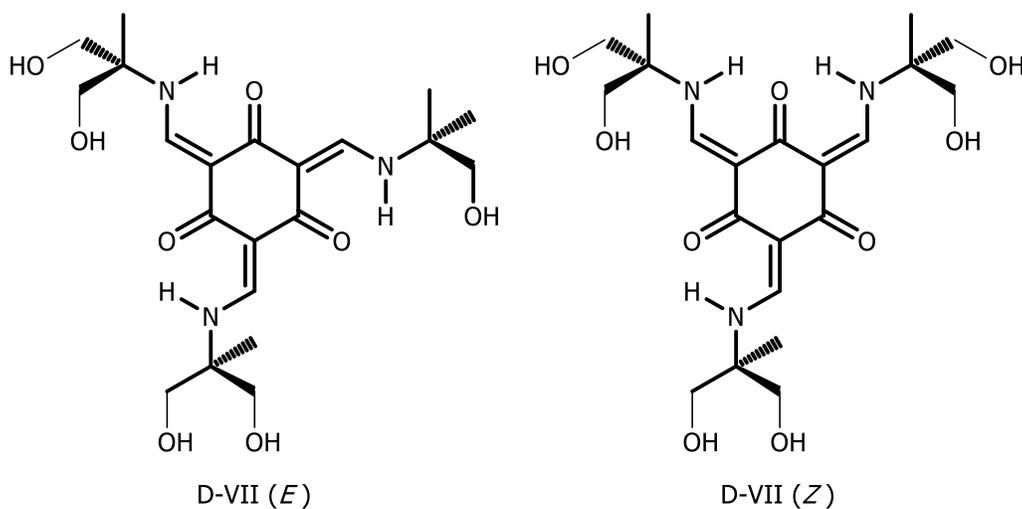


Figura 3.3.4.A. 14.  $^{13}\text{C}$ -RMN (101 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 25 °C)  $\delta$  186.73, 183.99, 183.92, 181.19, 154.09, 153.67, 153.57, 153.03, 104.04, 103.82, 103.73, 64.80, 60.28, 60.27, 60.12, 18.61, 18.37, 18.24, 18.17.

Nuevamente, los resultados obtenidos indican un 100 % del tautómero ceto-enamina repartido en dos isómeros geométricos, además, evidencian la ausencia de impurezas.

En función del valor de la integración de las señales en el espectro  $^1\text{H}$ -RMN se puede afirmar que ambos isómeros se encuentran en igual proporción, de igual manera que ocurre con D-VI. En el siguiente esquema se presentan los isómeros de D-VII.



Esquema 3.3.4.A. 2. Especies de D-VII presentes en  $\text{DMSO-d}_6$ .

El espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN muestra la misma situación. Al igual que en D-VI, si se observa la intensidad de las señales asociadas a la totalidad de los carbonos de ambos isómeros, se puede inferir con claridad, sobre todo para las señales asociadas a  $\text{C}_A$  y  $\text{C}_B$ , que parece haber la misma proporción de ambas especies.

Las señales asociadas a  $\text{C}_A$  fueron de 183.92 ppm para D-VII (*E*) y 186.73, 183.99 y 181.19 ppm para D-VII (*Z*), características de compuestos carbonílicos.

A continuación, en la Tabla 3.3.4.A.1 y 3.3.4.A.2 se exponen los resultados obtenidos para esta familia de bases de Schiff.

D-	$^1\text{H}$ -RMN – $\text{DMSO-d}_6$						
	I	II	III	IV	V	VI	VII
$\text{H}_A$ [ppm]						11.80 d	11.77 d
						11.76 d	11.73 d
	13.89 s	14.68 s	14.30 d	14.91 d	14.99 s	11.16 d	11.16 d
						11.09 d	11.09 d
$\text{H}_B$ [ppm]						8.20 d	8.21 d
						8.17 d	8.16 d
	8.16 s	8.71 s	8.44 d	8.28 s	8.29 s	8.13 d	
$J_{AB}$ [Hz]						14.3	14.9
						14.3	14.4
	0.0	0.0	13.0	1.1	0.0	13.9	14.4
						10.8	14.4
$J_{BA}$ [Hz]						3.7	13.6
						3.1	2.4
	0.0	0.0	13.2	0.0	0.0		
						2.2	
$\text{T}_{e-i}$ [%]	~87.00	100.00	4.41	91.91	100.00	0.00	0.00
$\text{T}_{c-e}$ [%]	~13.00	0.00	95.59	8.09	0.00	100.00	100.00

Tabla 3.3.4.A. 1. Resultados obtenidos para la familia D a partir de los experimentos  $^1\text{H}$ -RMN en  $\text{DMSO-d}_6$ .

D-	$^{13}\text{C}$ -RMN – $\text{DMSO-d}_6$						
	I	II	III	IV	V	VI	VII
$\text{C}_A$ [ppm]						186.71	186.73
						183.90	183.99
	166.19	-	179.39	170.54	169.77	183.84	183.92
						180.94	181.19
$\text{T}_{e-i}$ [%]	69.05	0.00	3.05	47.30	51.15	0.00	0.00
$\text{T}_{c-e}$ [%]	30.95	100.00	96.95	52.70	48.85	100.00	100.00

Tabla 3.3.4.A. 2. Resultados obtenidos para la familia D a partir de los experimentos  $^{13}\text{C}$ -RMN en  $\text{DMSO-d}_6$ .

En cuanto al puente de hidrógeno intramolecular, puede observarse que el desplazamiento químico asociado a  $\text{H}_A$ , tanto en D-VI como en D-VII, es marcadamente inferior al observado en el resto de esta familia (Tabla 3.3.4.A.1). Es así que se podría decir que el puente de hidrógeno  $\text{N-H}\cdots\text{O}$  es más débil que el  $\text{O-H}\cdots\text{N}$ . Esta aseveración

se ve fortalecida si se observan los desplazamientos químicos asociados a  $H_A$  en la familia X donde sólo se evidenció la presencia del tautómero enol-imina, es decir que sólo tiene lugar el puente de hidrógeno O-H---N (Tabla 3.3.2.A.7). Además, el desplazamiento químico correspondiente a  $H_B$  es similar en toda la familia de bases de Schiff y al mismo tiempo es similar al observado para las familias X e Y (Tabla 3.3.2.A.8) indicando de este modo que la señal de  $H_A$  a  $\sim 11.50$  ppm se debe al puente de hidrógeno N-H---O.

Del mismo modo que se hizo para las familias X e Y, aquí también se calculó la energía del puente de hidrógeno intramolecular utilizando la ecuación de Schaefer (Ecuación 3.3.1.D.2).<sup>14</sup> En la siguiente tabla se exponen los resultados obtenidos.

<b>D-</b>		<b>-E<sub>H</sub> [Kcal.mol<sup>-1</sup>]</b>	
<b>I</b>	<b>II</b>	<b>IV</b>	<b>V</b>
10.00	10.79	11.02	11.10

*Tabla 3.3.1.D. 3. Energía del puente de hidrógeno de la familia D.*

En base a las energías calculadas, se puede decir que el puente de hidrógeno es moderado, del mismo modo que se clasificó el correspondiente a la familia X e Y. Para los compuestos D-VI y D-VII no se aplicó la ecuación de Schaefer debido a que presentaron exclusivamente el tautómero ceto-enamina, de manera que  $H_A$  ya no sería un hidrógeno fenólico. Lo mismo ocurre con D-III, donde el porcentaje calculado para  $T_{c-e}$  fue de  $\sim 96.00$  %.

En la sección 3.4.4 se calculará la energía del puente de hidrógeno mediante cálculos teóricos a fin de compararla con la obtenida a partir de los datos experimentales.

**3.3.5. Referencias.**

1. 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).
2. Dziembowska, T., Ambroziak, K., Rozwadowski, Z., Schilf, W. & Kamiński, B. Deuterium isotope effects on <sup>15</sup>N chemical shifts of double Schiff bases in the solid state and solution. *Magn. Reson. Chem.* **41**, 135–138 (2003).
3. Hansen, P. E., Sitkowski, J., Lech, S., Rozwadowski, Z. & Dziembowska, T. One-bond deuterium isotope effects on <sup>15</sup>N chemical shifts in Schiff bases. *Berichte der Bunsengesellschaft für Phys. Chemie* **102**, 410–413 (1998).
4. Kamiński, B., Schilf, W., Dziembowska, T., Rozwadowski, Z. & Szady-Chelmieńska, A. The <sup>15</sup>N and <sup>13</sup>C solid state NMR study of intramolecular hydrogen bond in some Schiff's bases. *Solid State Nucl. Magn. Reson.* **16**, 285–289 (2000).
5. Rozwadowski, Z., Schilf, W. & Kamiński, B. Solid-state NMR study of Schiff base derivatives of 2-hydroxynaphthaldehyde. Deuterium isotope effects on <sup>15</sup>N chemical shifts in the solid state. *Magn. Reson. Chem.* **43**, 573–7 (2005).
6. Schilf, W., Kamiński, B., Kołodziej, B. & Grech, E. The NMR study of hydrogen bond formation in some tris((-salicylidene)amino)ethyl)amine derivatives in solution and in the solid state. *J. Mol. Struct.* **708**, 33–38 (2004).
7. Schilf, W., Kamiński, B., Dziembowska, T., Rozwadowski, Z. & Szady-Chelmieńska, A. <sup>15</sup>N NMR study of the intramolecular hydrogen bond in N-salicylidene-alkylamines. *J. Mol. Struct.* **552**, 33–37 (2000).
8. Schilf, W., Kamiński, B., Szady-Chelmieńska, A. & Grech, E. The <sup>15</sup>N and <sup>13</sup>C solid state NMR study of intramolecular hydrogen bond in some Schiff bases. *J. Mol. Struct.* **700**, 105–108 (2004).
9. Schilf, W., Kamiński, B. & Užarević, K. Nitrogen and carbon CPMAS NMR investigations of keto–enol tautomerism in asymmetric o-hydroxy Schiff bases. *J. Mol. Struct.* **1031**, 211–215 (2013).
10. Sitkowski, J. *et al.* A multinuclear NMR study of proton transfer processes in Schiff bases. *J. Mol. Struct.* **381**, 177–180 (1996).
11. Semenov, V. A., Samultsev, D. O., Rulev, A. Y. & Krivdin, L. B. Theoretical and experimental <sup>15</sup>N NMR study of enamine-imine tautomerism of 4-trifluoromethyl[b]benzo-1,4-diazepine system. *Magn. Reson. Chem.* **53**, 1031–1034 (2015).
12. Martínez, R. F. *et al.* 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).
13. Martínez, R. F. *et al.* Schiff Bases from TRIS and ortho-Hydroxyarene-carbaldehydes:

- Structures and Tautomeric Equilibria in the Solid State and in Solution. *European J. Org. Chem.* **2011**, 3137–3145 (2011).
14. Schaefer, T. Relation between hydroxyl proton chemical shifts and torsional frequencies in some ortho-substituted phenol derivatives. *J. Phys. Chem.* **79**, 1888–1890 (1975).
  15. Parthasarathi, R. & Subramanian, V. *Hydrogen Bonding—New Insights*. (Springer The Netherlands, 2006).
  16. Desiraju, G. R. & Steiner, T. *The Weak Hydrogen Bond In Structural Chemistry and Biology*. (Oxford University Press, 2001).
  17. Sauer, M., Yeung, C., Chong, J. H., Patrick, B. O. & MacLachlan, M. J. N -Salicylideneanilines: Tautomers for Formation of Hydrogen-Bonded Capsules, Clefts, and Chains. *J. Org. Chem.* **71**, 775–788 (2006).
  18. Yelamaggad, C. V., Achalkumar, A. S., Shankar Rao, D. S. & Prasad, S. K. Self-Assembly of C<sub>3h</sub> and C<sub>s</sub> Symmetric Keto-enamine Forms of Tris( N -salicylideneanilines) into Columnar Phases: A New Family of Discotic Liquid Crystals. *J. Am. Chem. Soc.* **126**, 6506–6507 (2004).
  19. Feldscher, B., Stammeler, A., Bögge, H. & Glaser, T. Synthesis and characterization of a trinuclear Cu<sub>3</sub> complex bridged by an extended phloroglucinol-ligand: implications for a rational enhancement of ferromagnetic interactions. *Dalt. Trans.* **39**, 11675 (2010).



### 3.4. Cálculos teóricos.

A fin de complementar el estudio del equilibrio tautomérico realizado experimentalmente, se realizaron cálculos teóricos empleando el programa Gaussian 09.<sup>1</sup> Esto permitió analizar la diferencia de estabilidad que existe entre el tautómero enol-imina y ceto-enamina (Familias X, Y y D) e imina y enamina (Familia Z) y así comprender, aún más, la preferencia estructural de todos los compuestos sintetizados en este trabajo de tesis. 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, que son similares a los *ab initio*, sólo que los primeros incluyen los efectos de la correlación electrónica, es decir, consideran la interacción entre electrones de un sistema molecular permitiendo, incluso, explicar la interacción entre pares de electrones con espín opuesto. En general los resultados obtenidos utilizando los métodos DFT son más precisos, aunque esto depende del sistema a utilizar.

Durante este trabajo se utilizaron dos métodos a nivel DFT, el método B3LYP, basado en el híbrido de tres parámetros de Becke unido al funcional de correlación con corrección de gradiente Lee, Yang y Park, y M06-2X.<sup>2-5</sup> La elección de ellos se basó en que han sido los métodos más utilizados para el estudio del equilibrio tautomérico presente en las bases de Schiff, como así también equilibrios tautoméricos similares.<sup>6-8</sup>

El método B3LYP fue utilizado junto con el conjunto de bases 6-31G(d,p), donde 6-31G indica que es una base con división de valencia, considerando 6 gaussianas internas para los orbitales del core y 3 gaussianas internas junto con 1 gaussiana externa para la los orbitales de valencia. El término (d,p) indica que se utilizarán funciones con polarización, añadiendo un bloque de gaussianas tipo d a los átomos pesados y un bloque de gaussianas tipo p a los átomos de hidrógeno. Las bases proporcionan un modelo de expresión de los orbitales moleculares en el cálculo, en forma de combinaciones lineales de una serie predefinida de funciones monoeléctricas llamadas funciones de base o primitivas. Están centradas en el núcleo del átomo, por lo que tienen cierta semejanza con los orbitales atómicos.

El método M06-2X fue utilizado con el conjunto de bases 6-311G(d,p), donde 6-311G indica que es una base con división de valencia, en la que se consideran 6 gaussianas internas para los orbitales del core y 3 gaussianas internas junto con 2 gaussianas externa para los orbitales de valencia. Nuevamente, (d,p) indica que se utilizarán funciones con polarización, añadiendo gaussianas tipo d y p, para los átomos pesados y de hidrógenos respectivamente.

Los cálculos fueron realizados referidos al vacío y también simulando el efecto del solvente utilizando el modelo SMD.<sup>9</sup> Se realizaron cálculos en DMSO y CHCl<sub>3</sub> debido a que fueron los solventes utilizados en los experimentos de RMN.

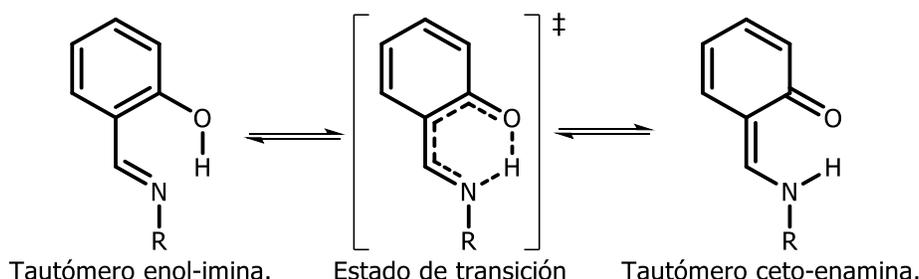
En todos los casos, las optimizaciones de las geometrías fueron acompañadas del cálculo de las frecuencias de vibración, dado que permiten caracterizar las estructuras como

mínimos absolutos o mínimos relativos (puntos de silla), es decir, puntos donde existe un mínimo en la energía potencial en todas las direcciones excepto en una de ellas, donde representa un máximo.

A continuación, se muestran los resultados obtenidos para cada una de las familias de bases de Schiff sintetizadas. En todos los casos, los valores expresados en las tablas son energías relativas, tomando como referencia la estructura más estable.

### 3.4.1. Cálculos teóricos: Bases de Schiff derivadas de 2-hidroxibenzaldehído – Familia X.

Si bien hasta el momento se ha presentado el equilibrio tautomérico de esta familia de bases de Schiff, considerando sólo el isómero E, con una disposición tal que permita la formación del puente de hidrógeno intramolecular (Esquema 3.4.1.1), es importante analizar todas las alternativas conformacionales que presentan este tipo de compuestos, a fin de estar seguros de cuál de ellas es la más estable.



Esquema 3.4.1. 1. Equilibrio tautomérico de la familia X de bases de Schiff.

Es por esto que antes de realizar la optimización de la geometría junto con el cálculo de las frecuencias de vibración, se realizó una búsqueda conformacional utilizando como compuesto modelo para esta familia el isómero E del tautómero enol-imina X-I. Para esto, se realizó un cálculo utilizando el método B3LYP con el paquete de bases 6-31G(d,p) y el modo SCAN sobre el ángulo diedro formado entre el enlace imínico y el anillo proveniente de la amina, ángulo diedro  $\alpha$ , (Figura 3.4.1.1, izquierda) y sobre el ángulo diedro formado entre el enlace imínico y el anillo proveniente del aldehído, ángulo diedro  $\beta$ , (Figura 3.4.1.1, derecha). El SCAN fue realizado en vacío de manera de reducir el tiempo de cálculo, efectuando un giro de  $15^\circ$  sobre el ángulo diedro hasta completar una rotación de  $360^\circ$  y calculando la energía potencial para cada uno de los conformeros generados durante la rotación. En los gráficos 3.4.1.1 y 3.4.1.2 se muestran las energías relativas asociadas a cada conformero.

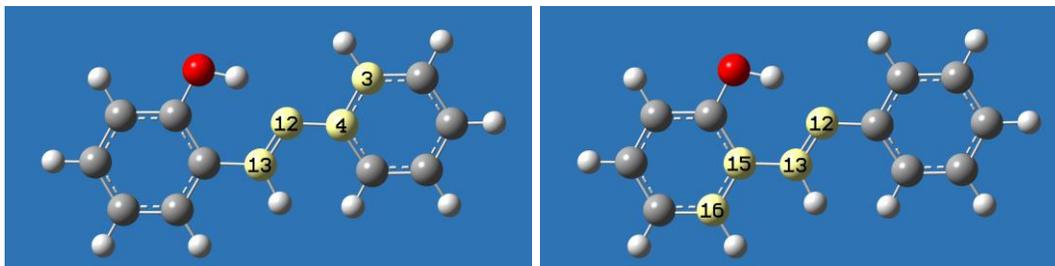


Figura 3.4.1. 1. X-I ( $T_{e-i}$ ). Ángulo diedro  $\alpha$  (izquierda) y ángulo diedro  $\beta$  (derecha).

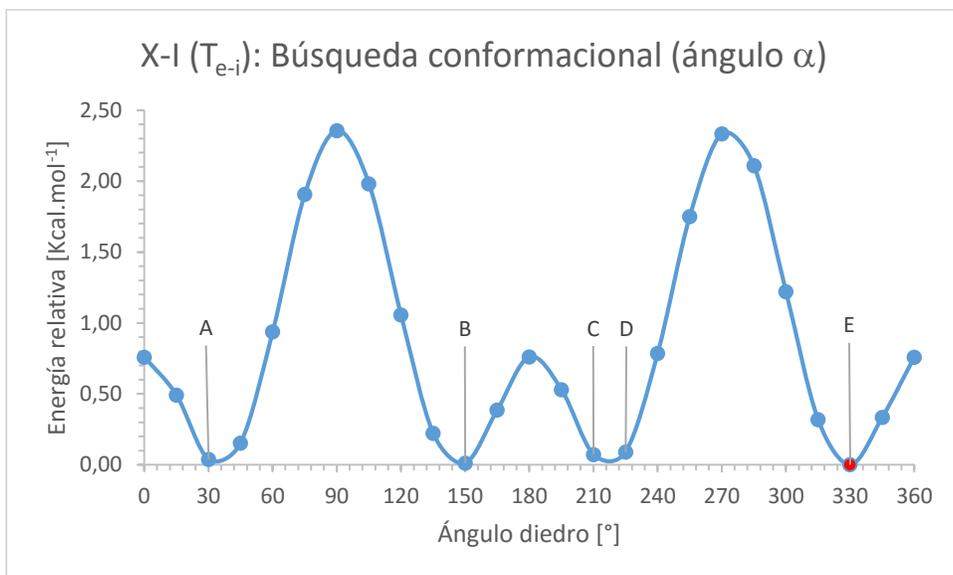


Gráfico 3.4.1. 1. Rotación del ángulo  $\alpha$  de X-I ( $T_{e-i}$ ). En rojo el conformero de energía relativa igual a 0 Kcal.mol<sup>-1</sup>.

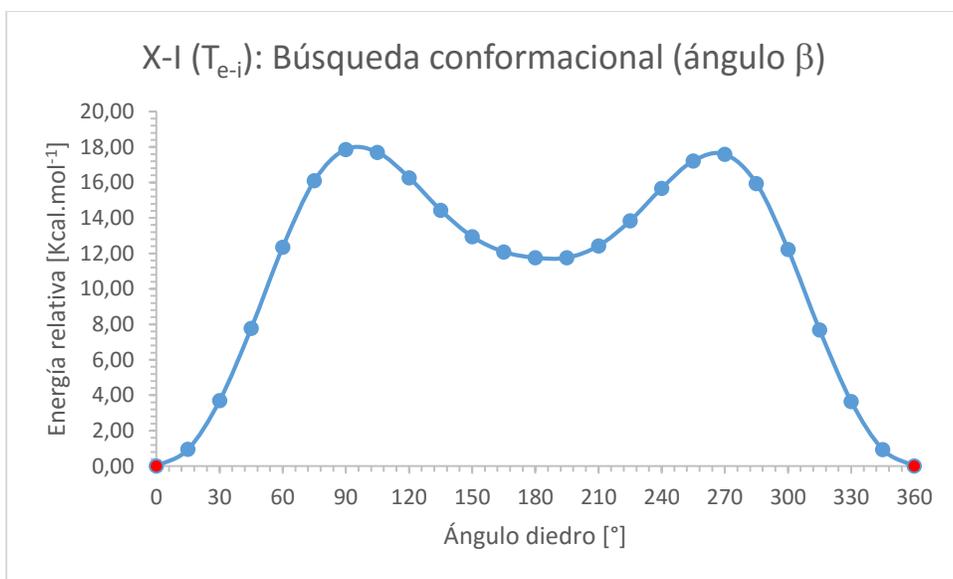


Gráfico 3.4.1. 2. Rotación del ángulo  $\beta$  de X-I ( $T_{e-i}$ ). En rojo el conformero de energía relativa igual a 0 Kcal.mol<sup>-1</sup>.

Como se observa en el gráfico 3.4.1.1, existen dos ciclos prácticamente iguales cada 180° de rotación del ángulo diedro  $\alpha$ , una situación esperable para este compuesto. Hay dos máximos que corresponden a un ángulo de 90° (2.36 Kcal.mol<sup>-1</sup>) y otro a 270° (2.33 Kcal.mol<sup>-1</sup>), es decir, cuando ambos anillos se encuentran alineados perpendicularmente uno del otro. Además, se observan tres puntos con una energía relativa de 0.76 Kcal.mol<sup>-1</sup>, que corresponden a ángulos de 0°, 180° y 360°, es decir, cuando ambos anillos se encuentran alineados en un mismo plano. Obviamente, los tres corresponden al mismo conformero. Ahora bien, los conformeros que presentan un real interés son los que

se observan como mínimos en este gráfico (A, B, C, D Y E), de manera que ahora nos centraremos en ellos.

Existen, en principio, cinco confórmeros candidatos a ser el más estable para X-I. La elección de uno de ellos no debe ser al azar debido a que cuando se realiza el SCAN, la molécula está totalmente restringida y sólo se permite la modificación del ángulo diedro definido, lo que significa que en el gráfico 3.4.1.1 sólo se representa el cálculo de la energía del confórmero en función del ángulo diedro, pero estos confórmeros aún no han sido optimizados en su geometría. Lo que se debe hacer entonces, es realizar un cálculo de optimización y frecuencias de vibración para conocer cuál de estos confórmeros es realmente el más estable, es decir, el de menor energía. Al realizar este tipo de cálculos, la molécula tiene la libertad de modificar la distancia de sus enlaces, ángulos diedros, entre otras características propias de su geometría con el objetivo de encontrar un mínimo absoluto.

Antes de realizar el cálculo teórico, es conveniente analizar los confórmeros a fin de no realizar cálculos innecesarios. Si observamos el gráfico 3.4.1.1, podemos predecir que los puntos C y D probablemente conduzcan al mismo confórmero final luego de su optimización, ya que solo difieren entre sí en  $15^\circ$  en el ángulo  $\alpha$ , de manera que no tiene sentido optimizar ambos. Nos quedaremos con C por ser el más estable de los dos. Por otro lado, los confórmeros A y C difieren entre sí en una rotación de  $180^\circ$ , de manera que conducirán al mismo confórmero final, nos quedaremos con A por tener menor energía. El mismo análisis se aplica para B y E, de manera que sólo nos quedamos con E. Es decir que, para X-I, de los cinco confórmeros candidatos inicialmente, sólo nos quedamos con A y E. Vale aclarar que los confórmeros A y E, presentan ángulos diedros  $\alpha$  similares, solo que difieren en su signo, de manera que es esperable que conduzcan a confórmeros finales que sean imágenes especulares entre sí, con una diferencia de energía entre ambos despreciable.

En la tabla 3.4.1.1 se muestran los resultados obtenidos para la energía electrónica,  $\Delta E$  (teniendo en cuenta la corrección del punto cero), la energía libre de Gibbs,  $\Delta G$  (teniendo en cuenta la corrección térmica) y el ángulo diedro  $\alpha$  de ambos confórmeros luego de su optimización.

X-I (T <sub>e-i</sub> )	B3LYP/6-31G(d,p) opt freq	
	Confórmero	
	A	E
$\Delta E$ [Kcal.mol <sup>-1</sup> ]	0.00	0.00
$\Delta G$ [Kcal.mol <sup>-1</sup> ]	0.00	0.00
Ángulo diedro $\alpha$ [°]	-146.93	146.95

Tabla 3.4.1. 1. Energías electrónicas y libres de Gibbs relativas para los confórmeros A y E de X-I.

Como se observa en la tabla 3.4.1.1, la diferencia de energía entre los confórmeros es nula al igual que el valor absoluto del ángulo diedro  $\alpha$ .

Ahora bien, hasta el momento sólo se ha definido el confórmero más estable en relación al ángulo diedro  $\alpha$ , considerando un ángulo diedro  $\beta$  de  $0^\circ$  que permita la formación del puente de hidrógeno intramolecular. A fin de completar este estudio, se analizó también, qué ocurre al modificar el ángulo diedro  $\beta$ . En el gráfico 3.4.1.2 se muestran los resultados obtenidos.

Al igual que el gráfico 3.4.1.1, presenta la simetría esperada cada  $180^\circ$  y se puede observar que el confórmero más estable es aquel en el que el ángulo diedro  $\beta$  es igual a  $0^\circ$ . Esto se puede explicar al considerar la posibilidad de formar un puente de hidrógeno intramolecular en este confórmero. De nuevo, el confórmero generado tras un giro de  $360^\circ$  es el mismo que el confórmero de partida. Se observan máximos cuando el anillo involucrado en la rotación se encuentra alineado perpendicularmente ( $90^\circ$  y  $270^\circ$ ) con respecto al enlace imínico, con una energía de  $17.87 \text{ Kcal.mol}^{-1}$ , lo que evidencia nuevamente la preferencia por una disposición más bien coplanar y la energía asociada al puente de hidrógeno intramolecular. Aun cuando no sea posible la formación del puente de hidrógeno intramolecular, existe una preferencia por una disposición coplanar, esta situación se refleja en el confórmero generado tras una rotación de  $180^\circ$  con una energía relativa de  $11.75 \text{ Kcal.mol}^{-1}$ , es decir  $6.12 \text{ Kcal.mol}^{-1}$  más estable que la disposición perpendicular.

El análisis conformacional realizado anteriormente corresponde al isómero *E*, debido a que se esperaba que fuera más estable que el isómero *Z*, donde la formación del puente de hidrógeno intramolecular no es posible. Para confirmar esta hipótesis se realizó un cálculo de optimización junto con el cálculo de frecuencias de vibración para el isómero *Z* de X-I ( $T_{e-i}$ ). En la figura 3.4.1.2 se muestra el confórmero obtenido.

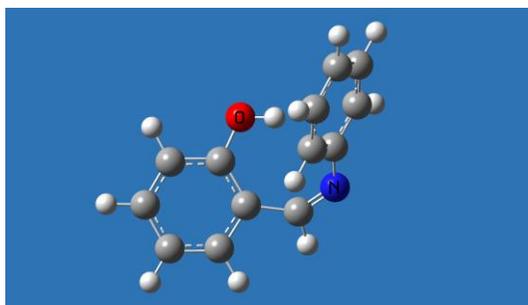


Figura 3.4.1. 2. Isómero *Z* de X-I ( $T_{e-i}$ ).

El cálculo arrojó que el isómero *Z* es  $15.83 \text{ Kcal.mol}^{-1}$  menos estable que el isómero *E*, una diferencia de energía muy grande que afirma la hipótesis planteada y evidencia la fortaleza del puente de hidrógeno, con una magnitud similar a la obtenida a partir del gráfico 3.4.1.2 ( $17.87 \text{ Kcal.mol}^{-1}$ ).

Hasta aquí se determinó el isómero y el confórmero más estable para  $T_{e-i}$  del compuesto X-I, luego de la búsqueda conformacional modificando, individualmente, los ángulos diedros  $\alpha$  y  $\beta$ . Sin embargo, surge la necesidad de realizar la búsqueda conformacional modificando ambos ángulos en simultáneo, así es posible verificar que el isómero y confórmero encontrado hasta aquí es realmente el más estable. Lo que se hizo

entonces, fue generar una superficie conformacional donde se generaron 625 conforméromos diferentes. En el gráfico 3.4.1.3 se muestra el resultado obtenido.

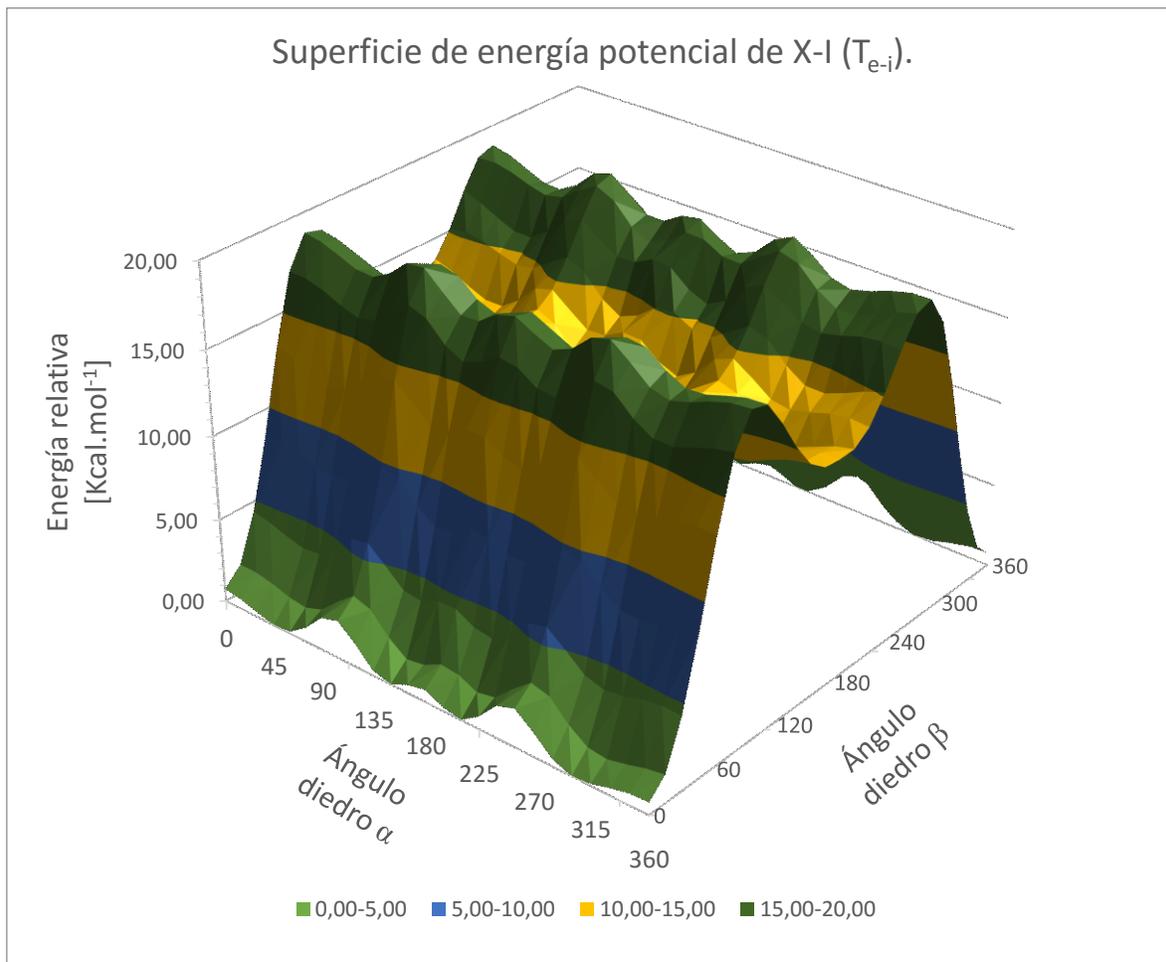
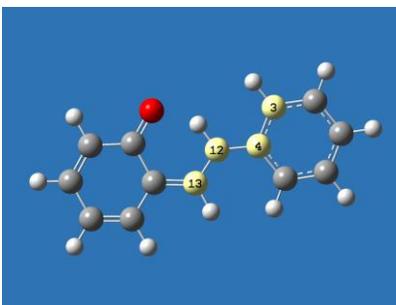
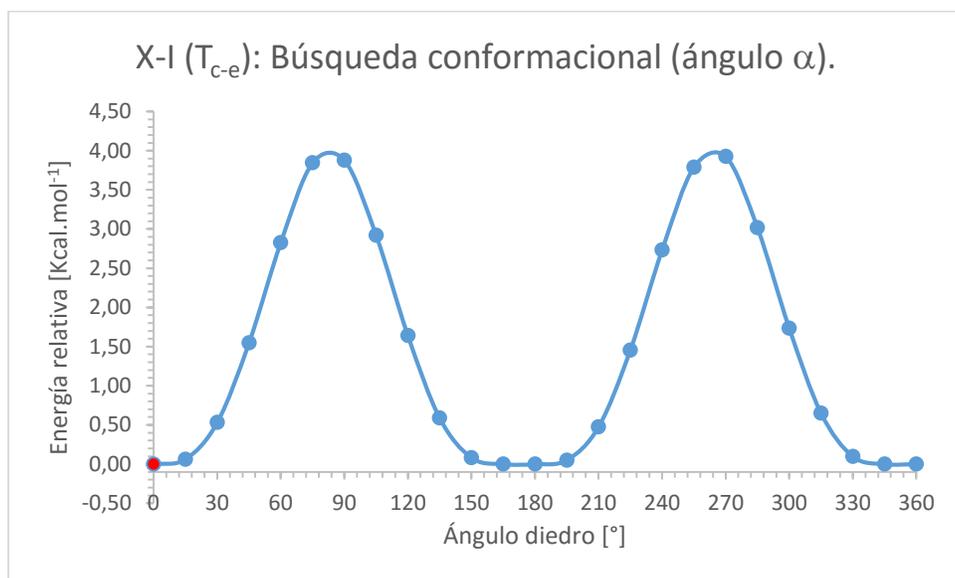


Gráfico 3.4.1. 3. Superficie de energía potencial de X-I ( $T_{e-i}$ ).

La superficie generada presenta dos perfiles que corresponden, como se esperaba, con los gráficos 3.4.1.1 y 3.4.1.2, de manera que esto reafirma que el isómero y conforméromos de mínima energía fue definido correctamente y al mismo tiempo, nos permite definir que el conforméromos de mínima energía para el resto de los compuestos se encontrará al realizar una búsqueda conformacional modificando el ángulo diedro  $\alpha$  con un ángulo  $\beta$  de  $0^\circ$ . Vale aclarar que el fragmento molecular involucrado en la rotación que genera cambios del ángulo diedro  $\beta$ , es el mismo en toda la familia.

Una vez que se completó la búsqueda conformacional para el tautómero enol-imina, se realizó la búsqueda correspondiente al tautómero ceto-enamina. En este caso sólo es necesario realizar un cálculo de SCAN en torno al ángulo  $\alpha$  debido a que el ángulo  $\beta$  queda definido por la formación del doble enlace enamínico. A continuación, se expone el ángulo diedro para  $T_{c-e}$  junto con el resultado de la búsqueda conformacional.

Figura 3.4.1. 3. X-I ( $T_{c-e}$ ). Ángulo diedro  $\alpha$ .Gráfico 3.4.1. 4. Rotación del ángulo  $\alpha$  de X-I ( $T_{c-e}$ ). En rojo el conformero de energía relativa igual a 0 Kcal.mol<sup>-1</sup>.

Al igual que En los gráficos 3.4.1.1 y 3.4.1.2 se observa la simetría esperada para este compuesto. Cuando ambos anillos se encuentran alineados perpendicularmente se observan los máximos de 3.88 Kcal.mol<sup>-1</sup>, mientras que los mínimos tienen lugar cuando se disponen de manera coplanar. Esto se puede explicar en términos de la deslocalización del par libre del nitrógeno enamínico hacia el anillo aromático, la cual es posible en un sistema que presente una disposición coplanar. A medida que el ángulo  $\alpha$  aumenta, se dificulta la interacción entre dicho par libre y el sistema de electrones  $\pi$  generando una desestabilización de la molécula.

Hasta aquí se analizó en detalle el compuesto X-I, se analizará ahora, qué sucede con el resto de los compuestos de esta familia de bases de Schiff. Para aquellos compuestos con un único sustituyente en posición *para* respecto del enlace imínico (X-III, X-V, X-X, X-XII, X-XIV, X-XV y X-XVI), se utilizó el conformero A de X-I como modelo (Gráfico 3.4.1.1), dibujando el sustituyente necesario en cada caso. En cuanto al resto de los compuestos, se realizó el mismo procedimiento que se aplicó para  $T_{e-i}$  de X-I, modificando únicamente el ángulo diedro  $\alpha$ . A continuación, en los gráficos 3.4.1.5-15, se muestran los resultados obtenidos.

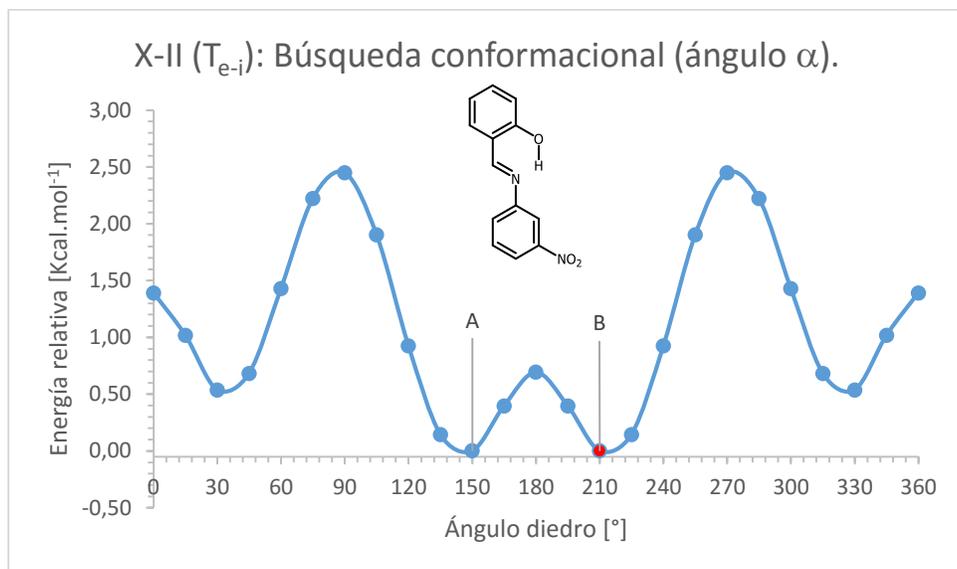


Gráfico 3.4.1. 5. Rotación del ángulo  $\alpha$  de X-II ( $T_{e-i}$ ). En rojo el conformero de energía relativa igual a 0 Kcal.mol<sup>-1</sup>.

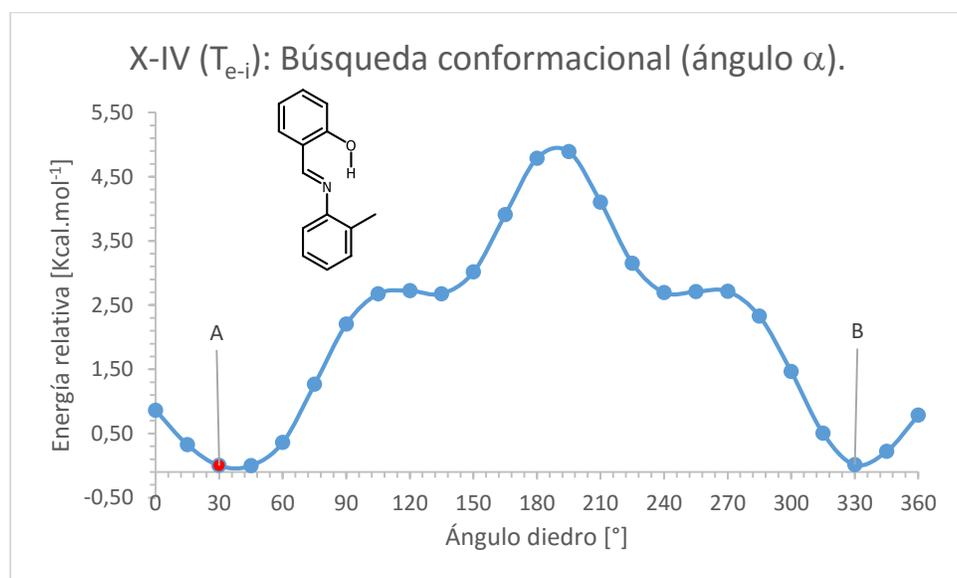


Gráfico 3.4.1. 6. Rotación del ángulo  $\alpha$  de X-IV ( $T_{e-i}$ ). En rojo el conformero de energía relativa igual a 0 Kcal.mol<sup>-1</sup>.

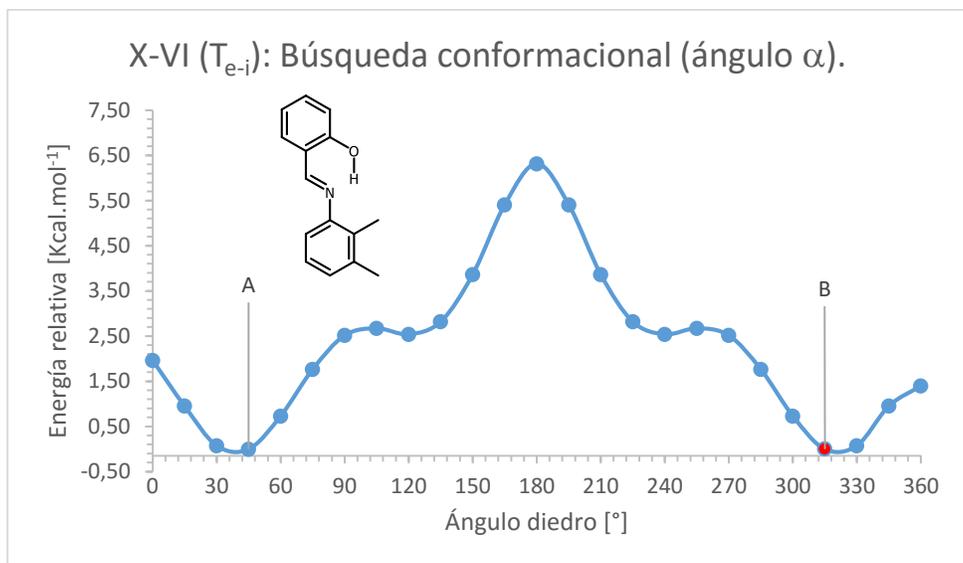


Gráfico 3.4.1. 7. Rotación del ángulo  $\alpha$  de X-VI ( $T_{e-i}$ ). En rojo el conformero de energía relativa igual a 0  $\text{Kcal.mol}^{-1}$ .

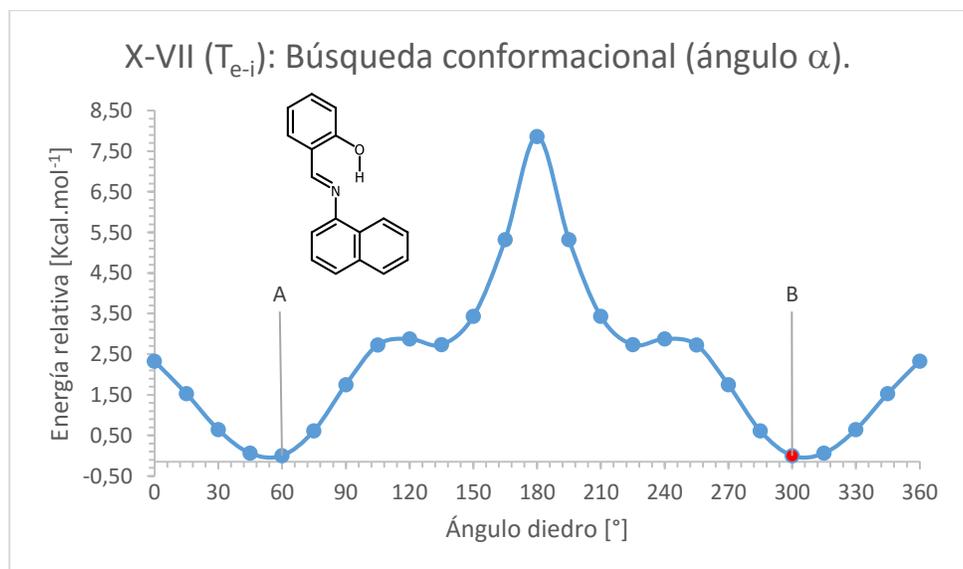


Gráfico 3.4.1. 8. Rotación del ángulo  $\alpha$  de X-VII ( $T_{e-i}$ ). En rojo el conformero de energía relativa igual a 0  $\text{Kcal.mol}^{-1}$ .

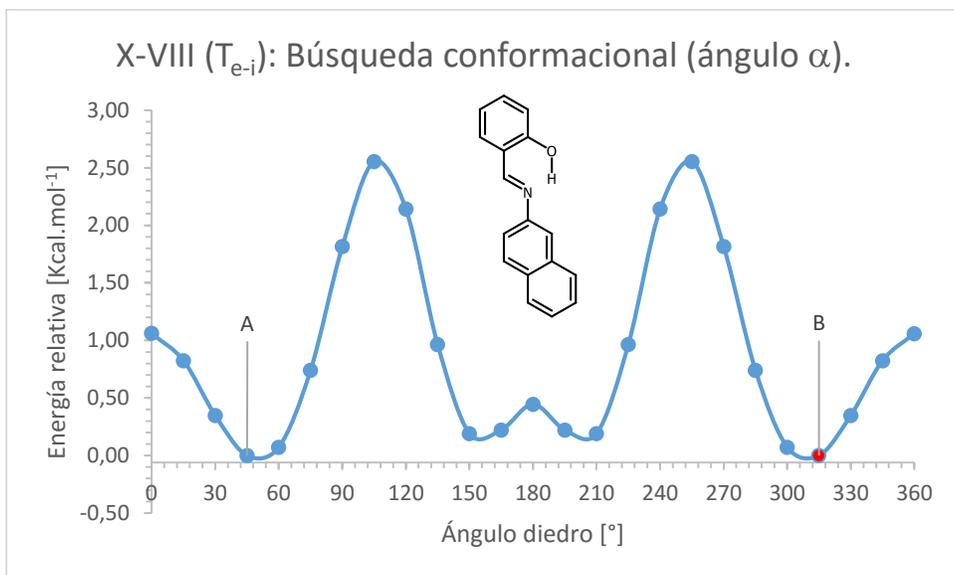


Gráfico 3.4.1. 9. Rotación del ángulo  $\alpha$  de X-VIII ( $T_{e-i}$ ). En rojo el conformero de energía relativa igual a 0 Kcal.mol<sup>-1</sup>.

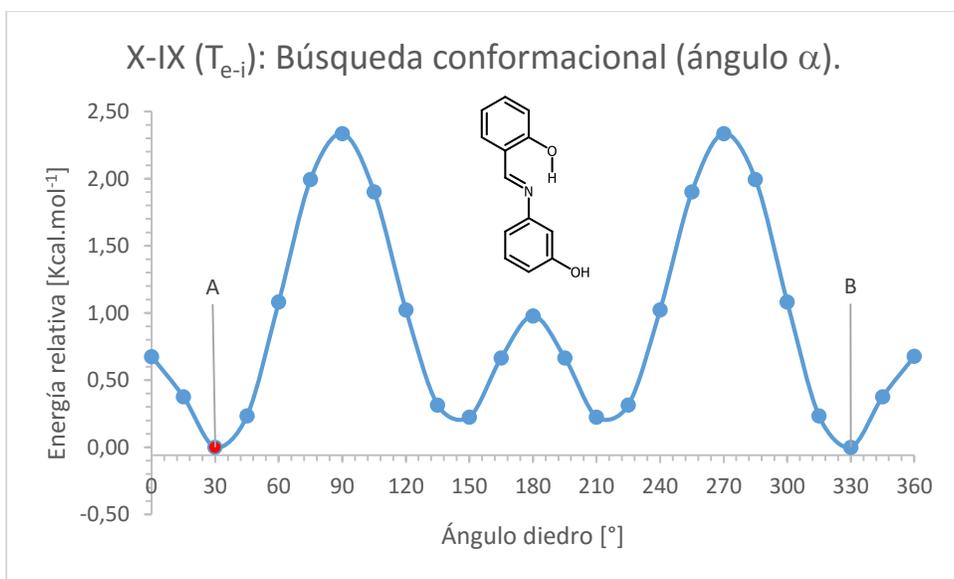


Gráfico 3.4.1. 10. Rotación del ángulo  $\alpha$  de X-IX ( $T_{e-i}$ ). En rojo el conformero de energía relativa igual a 0 Kcal.mol<sup>-1</sup>.

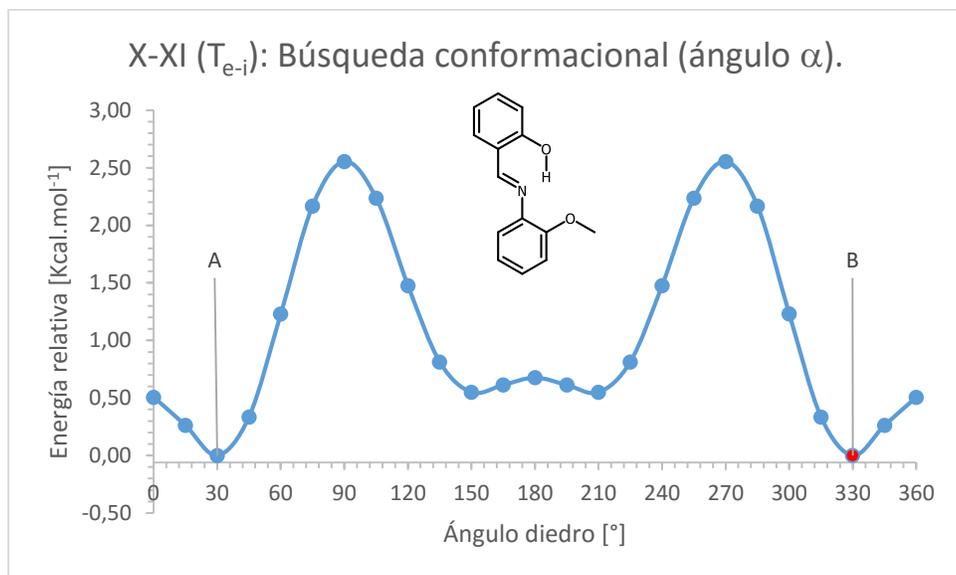


Gráfico 3.4.1. 11. Rotación del ángulo  $\alpha$  de X-XI ( $T_{e-i}$ ). En rojo el conformero de energía relativa igual a 0  $\text{Kcal.mol}^{-1}$ .

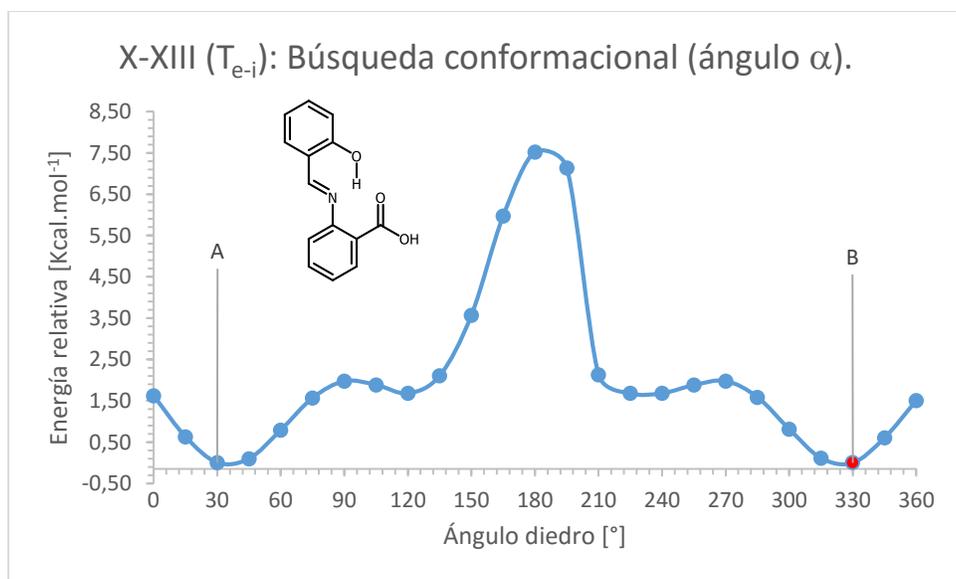


Gráfico 3.4.1. 12. Rotación del ángulo  $\alpha$  de X-XIII ( $T_{e-i}$ ). En rojo el conformero de energía relativa igual a 0  $\text{Kcal.mol}^{-1}$ .

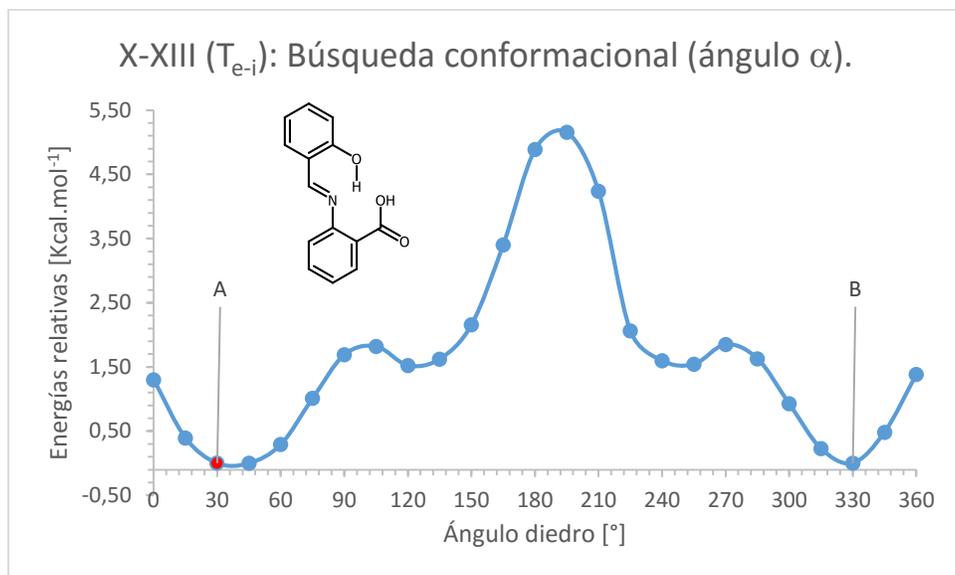


Gráfico 3.4.1. 13. Rotación del ángulo  $\alpha$  de X-XIII ( $T_{e-i}$ ). En rojo el conformero de energía relativa igual a 0 Kcal.mol<sup>-1</sup>.

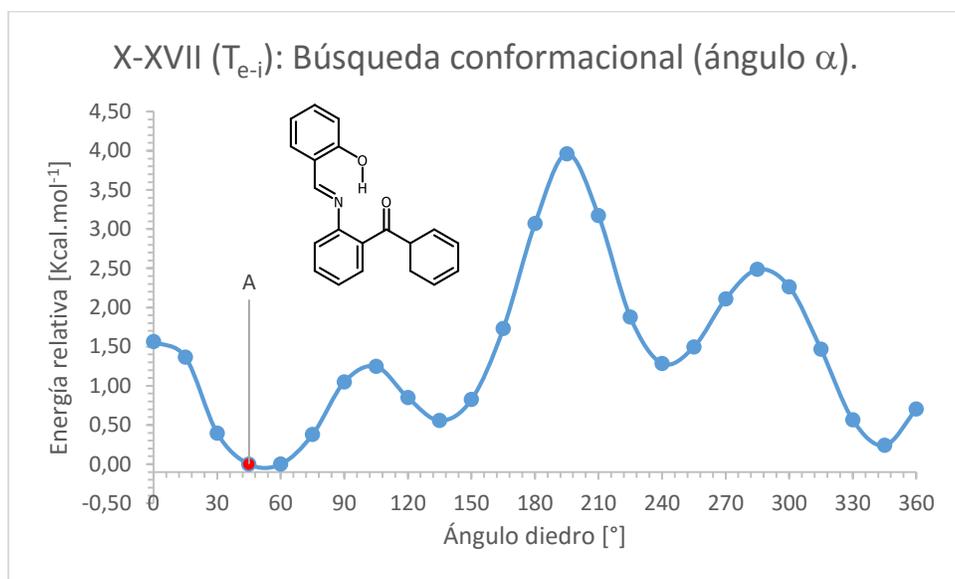


Gráfico 3.4.1. 14. Rotación del ángulo  $\alpha$  de X-XVII. En rojo el conformero de energía relativa igual a 0 Kcal.mol<sup>-1</sup>.

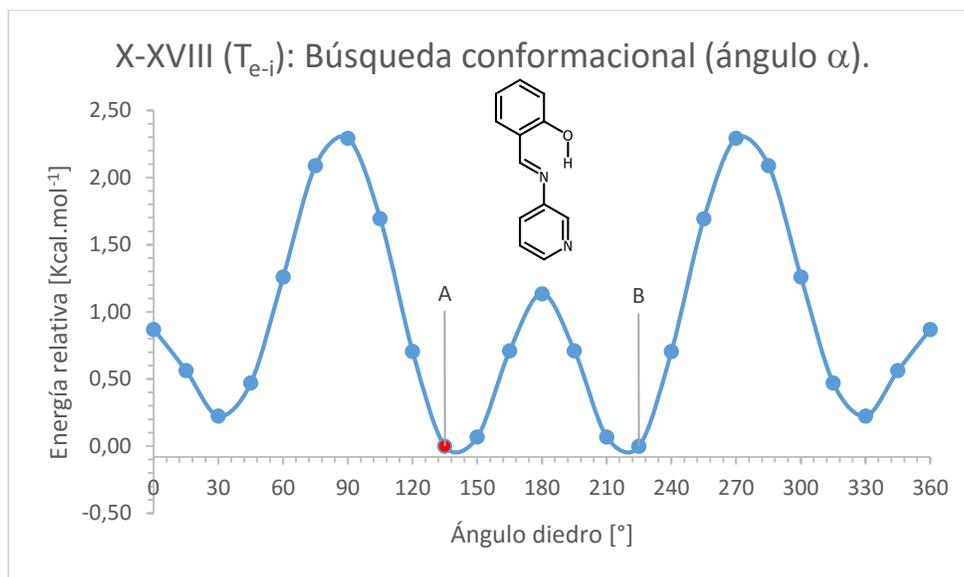


Gráfico 3.4.1. 15. Rotación del ángulo  $\alpha$  de X-XVIII. En rojo el conformero de energía relativa igual a 0 Kcal.mol<sup>-1</sup>.

Al observar los gráficos 3.4.1.5-15, se observa la simetría esperada cada 180° de rotación del ángulo diedro  $\alpha$ . Sin embargo, se evidencia un claro efecto de la posición del sustituyente en relación al conformero más estable.

Para sustituciones en posición *meta* respecto del enlace imínico, compuestos X-II y X-IX se observan dos máximos con una energía de  $\sim 2.50$  Kcal.mol<sup>-1</sup>. Estos conformeros, al igual que en X-I, corresponden a ángulos diedros de 90° y 270°, es decir una disposición perpendicular. El mismo tipo de gráfico se obtuvo para X-VIII y X-XVIII, con máximos de 2.55 Kcal.mol<sup>-1</sup> y 2.29 Kcal.mol<sup>-1</sup> respectivamente. La similitud de estos gráficos en relación a los obtenidos para X-II y X-IX se puede entender al considerar que el átomo de nitrógeno del anillo de piridina, en X-XVIII, se encuentra en posición *meta* respecto del enlace imínico. En cuanto a X-VIII, se puede considerar como un anillo di-sustituido en las posiciones *meta* y *para* respecto del enlace imínico. Considerando que una sustitución en la posición *para* no ejerce una influencia apreciable en la búsqueda conformacional, tenemos entonces, un efecto similar al observado en X-II y X-IX.

Para sustituciones en posición *orto* respecto del enlace imínico se observan comportamientos diferentes. En el compuesto X-IV sólo se observa un máximo con una energía de 4.89 Kcal.mol<sup>-1</sup> correspondiente a un ángulo  $\alpha$  de 195°. En este conformero existe una disposición coplanar de ambos anillos aromáticos con el sustituyente metilo en cercanías del hidrógeno imínico.

En cuanto a X-XI, el gráfico obtenido es similar al conseguido para aquellos compuestos con sustitución en posición *para* o *meta*, observándose dos máximos de 2.55 Kcal.mol<sup>-1</sup> cuando ambos anillos se encuentran alineados perpendicularmente. Esta similitud se debe a que la disposición del grupo metoxi es coplanar con el anillo al que está enlazado

y con el metilo alejándose del hidrógeno imínico, en consecuencia, si bien la sustitución es en posición *orto* no se genera el mismo efecto que el discutido para X-IV.

Para el compuesto X-XIII, se realizaron dos búsquedas conformacionales a fin de considerar dos disposiciones para el grupo carboxílico. En la búsqueda número 1 (Gráfico 3.4.1.12), se observa un máximo a  $7.52 \text{ Kcal.mol}^{-1}$  para un  $\alpha = 180^\circ$  mientras que, en la 2 (Gráfico 3.4.1.13), se observa un máximo a  $5.16 \text{ Kcal.mol}^{-1}$  para un  $\alpha = 195^\circ$ . Tanto el volumen del sustituyente, como su disposición espacial son los factores responsables de generar mayor impedimento estérico, lo que conduce a un máximo de mayor energía, esto explica la diferencia entre ambas búsquedas para X-XIII y al mismo tiempo diferencia de energía en relación a los compuestos X-IV y X-XI. Luego de optimizar los mínimos encontrados en ambas búsquedas conformacionales, se encontró que el mínimo absoluto proviene de la búsqueda conformacional número 1. Vale aclarar que para el compuesto X-XIII, al momento de realizar la búsqueda conformacional, también se tuvo en cuenta la posibilidad de formar un nuevo puente de hidrógeno entre el hidroxilo carboxílico y el nitrógeno imínico (Figura 3.4.1.4, izquierda). Sin embargo, luego de optimizar ambos conformeros, se encontró que el puente de hidrógeno formado por el hidroxilo fenólico y el nitrógeno imínico (Figura 3.4.1.4, derecha) estabiliza a X-XIII en  $6.51 \text{ Kcal.mol}^{-1}$  con respecto al anterior.

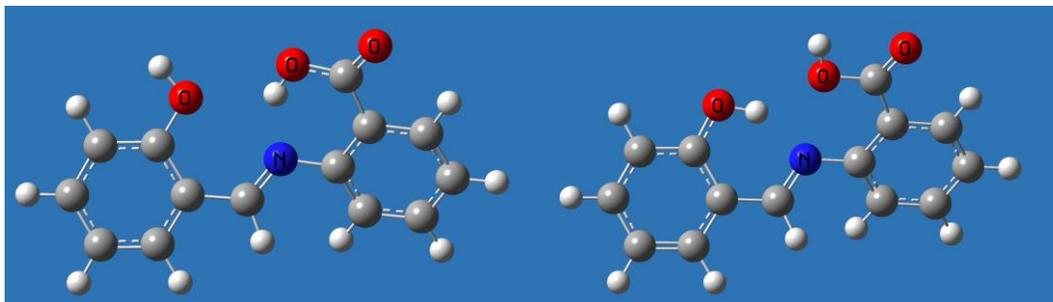


Figura 3.4.1. 4. Posibles puentes de hidrógeno en X-XIII.

En cuanto a X-XVII, a diferencia de los gráficos anteriores, éste no presenta la simetría esperada producto de que tiene lugar una cierta rotación de los enlaces  $\sigma$  del grupo carbonilo, con el objetivo de alcanzar la convergencia del cálculo. Nuevamente, se observa sólo un máximo a  $3.96 \text{ Kcal.mol}^{-1}$  para un  $\alpha = 195^\circ$ . Si bien X-XVII es quien contiene el sustituyente más voluminoso en posición *orto*, su disposición espacial hace que genere uno de los máximos de menor energía encontrados en esta serie, encontrándose sólo por debajo de él, el compuesto X-XI con  $2.55 \text{ Kcal.mol}^{-1}$ .

Finalmente, para sustituciones en posición *orto* y *meta*, compuesto X-VI, se observa un gráfico muy similar al de X-IV y X-XIII. En acuerdo con lo esperado, la posición *orto* es la que ejerce un mayor efecto en la búsqueda conformacional. Nuevamente, se observa un solo un máximo, con la salvedad de que ahora se encuentra con una energía de  $6.32 \text{ Kcal.mol}^{-1}$  respecto de las  $4.89 \text{ Kcal.mol}^{-1}$  para X-IV, como consecuencia de la contribución del metilo de la posición *meta*. En cuanto a X-VII, haciendo la misma interpretación que para X-VIII, se puede considerar como un anillo di-sustituido en las posiciones *orto* y *meta*,

lo que conduce nuevamente, a un sólo máximo, con una energía de 7.86 Kcal.mol<sup>-1</sup>. Aquí, el elevado valor es producto del volumen del sustituyente.

En cuanto a los mínimos observados en los gráficos 3.4.1.5-15, en todos los casos existen dos conformeros candidatos a ser el más estable (A y B) con excepción de X-XVII. Sin embargo, del mismo modo que los conformeros A y E de X-I, conducen a conformeros finales que son imágenes especulares luego de su optimización, aquí lo hacen los conformeros A y B en todos los casos. En la tabla 3.4.1.2 se muestran los ángulos diedros  $\alpha$  correspondientes a los conformeros finales generados luego de la optimización.

X- (T <sub>e-i</sub> )	Ángulo diedro $\alpha$ [°] – B3LYP/6-31G(d,p) opt freq				
	II	IV	VI	VII	VIII
<b>A</b>	147.68	-143.95	-141.19	-141.86	-144.51
<b>B</b>	-147.76	143.94	141.22	141.88	144.52
	IX	XI	XIII	XVII	XVIII
<b>A</b>	-146.32	150.01	-140.60	-140.55	144.09
<b>B</b>	147.17	-149.99	140.62	139.99	-144.08

Tabla 3.4.1. 2. Ángulos diedros para los conformeros A y B de X-II, X-IV, X-VI, X-VII, X-VIII, X-IX, X-XI, X-XIII, X-XVII y X-XVIII.

Al igual que sucedió para X-I, la diferencia de energía entre ambos conformeros es nula o despreciable.

En cuanto al tautómero ceto-enamina se extendió la búsqueda conformacional realizada para el compuesto X-I al resto de los compuestos de la familia X, dado que se esperaba una disposición coplanar en base a lo discutido anteriormente. Por lo tanto, en todos los casos se dibujó el tautómero ceto-enamina a partir del obtenido para X-I tras su optimización.

Completada la búsqueda conformacional, se optimizaron las geometrías y se calcularon las frecuencias de vibración para cada uno de los compuestos, utilizando el método B3LYP/6-31G(d,p). Se realizó el mismo cálculo con el método M06-2X/6-311G(d,p), partiendo de los conformeros obtenidos con B3LYP, de manera de reducir el tiempo del cálculo. En todos los casos, las frecuencias de vibración obtenidas fueron positivas, lo que indica que efectivamente los conformeros calculados corresponden a mínimos absolutos.

Además, se realizaron cálculos del estado de transición (ET<sup>‡</sup>, Esquema 3.4.1.1) propuesto en base a un proceso intramolecular. En todos los casos, y como era de esperar, la estructura mostró sólo una frecuencia de vibración negativa o imaginaria, característica de un ET<sup>‡</sup>.

Asimismo, se realizó un cálculo de coordenada intrínseca de la reacción (IRC, Intrinsic Reaction Coordinate) a fin de demostrar que dicha estructura correspondía efectivamente al estado de transición. Para esto, se utilizó como modelo el compuesto X-I determinando 20 puntos a lo largo del camino de reacción hacia reactivo (T<sub>e-i</sub>) y producto (T<sub>c-e</sub>). En el gráfico 3.4.1.16, se observa el resultado obtenido.

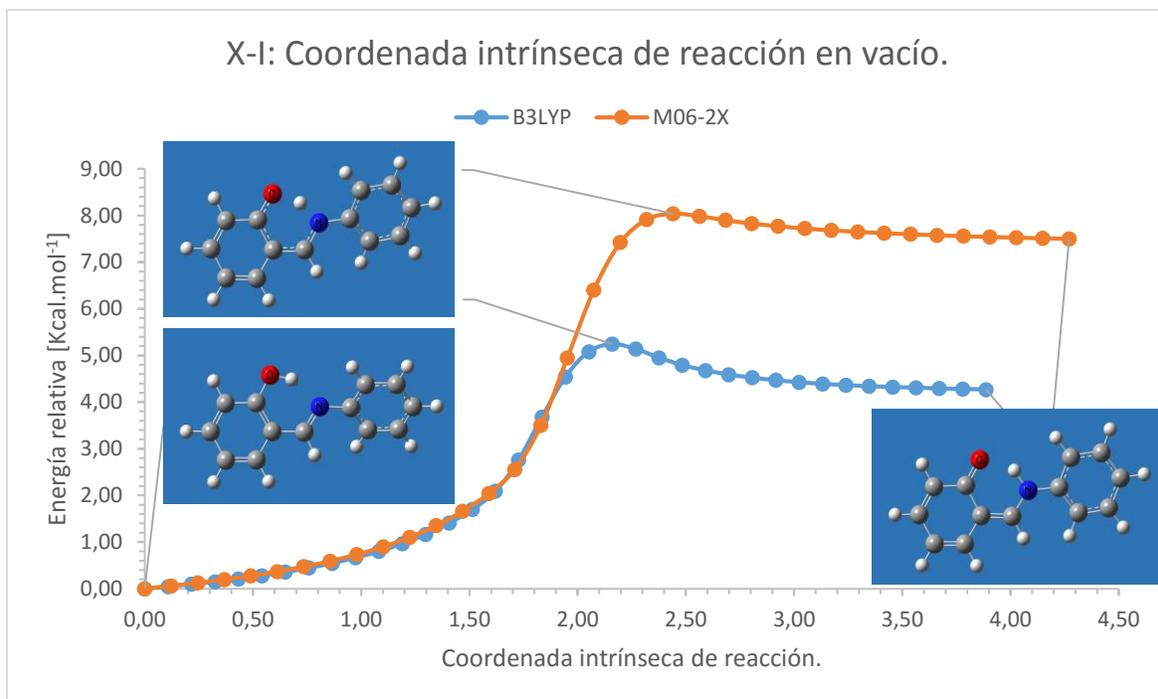


Gráfico 3.4.1. 16. IRC en vacío con el método B3LYP y M06-2X para X-I.

Puede observarse que ambos métodos proponen un camino de reacción similar. La estructura propuesta para el estado de transición es la adecuada y conduce al tautómero ceto-enamina y enol-imina. Sólo se observa una diferencia, la magnitud de la barrera de energía entre ambas especies tautoméricas.

Una vez encontrados los conformeros más estables para ambos tautómeros y la estructura del estado de transición (Tabla 3.4.1.3), se procedió analizar los resultados encontrados para toda la familia X. En la tabla 3.4.1.4 y 3.4.1.5 se muestran los resultados obtenidos utilizando el método B3LYP con el paquete de bases 6-31G(d,p) y el método M06-2X con el paquete de bases 6-311G(d,p), tanto en vacío, como en DMSO y CHCl<sub>3</sub>.

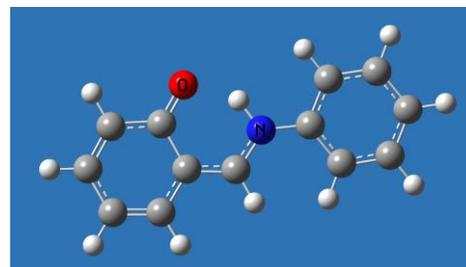
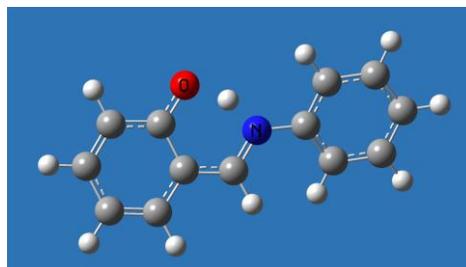
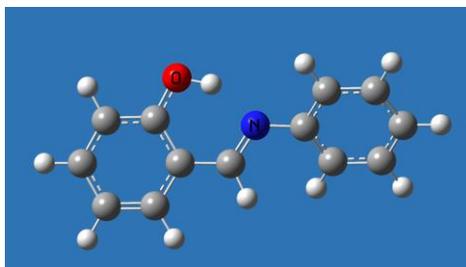
X-

T<sub>e-i</sub>

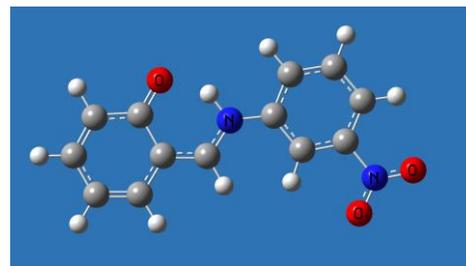
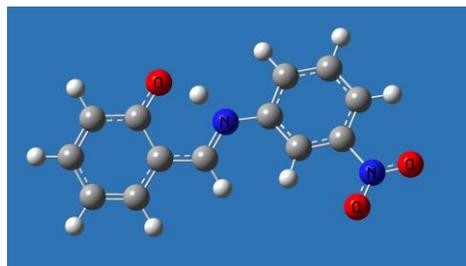
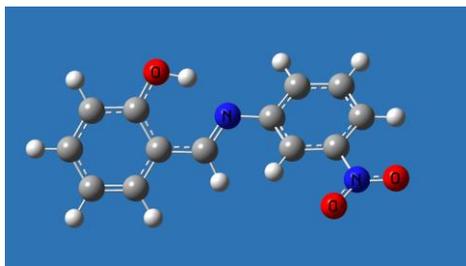
ET<sup>‡</sup>

T<sub>c-e</sub>

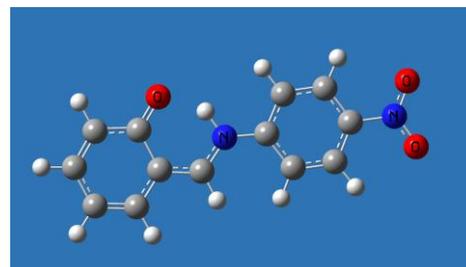
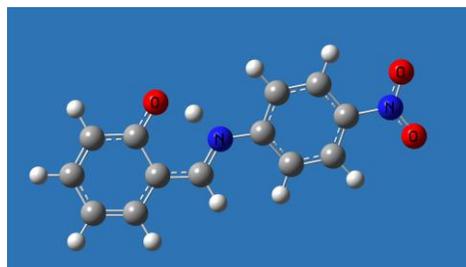
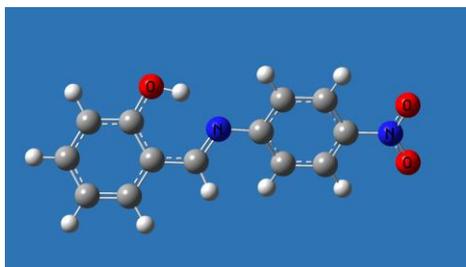
I

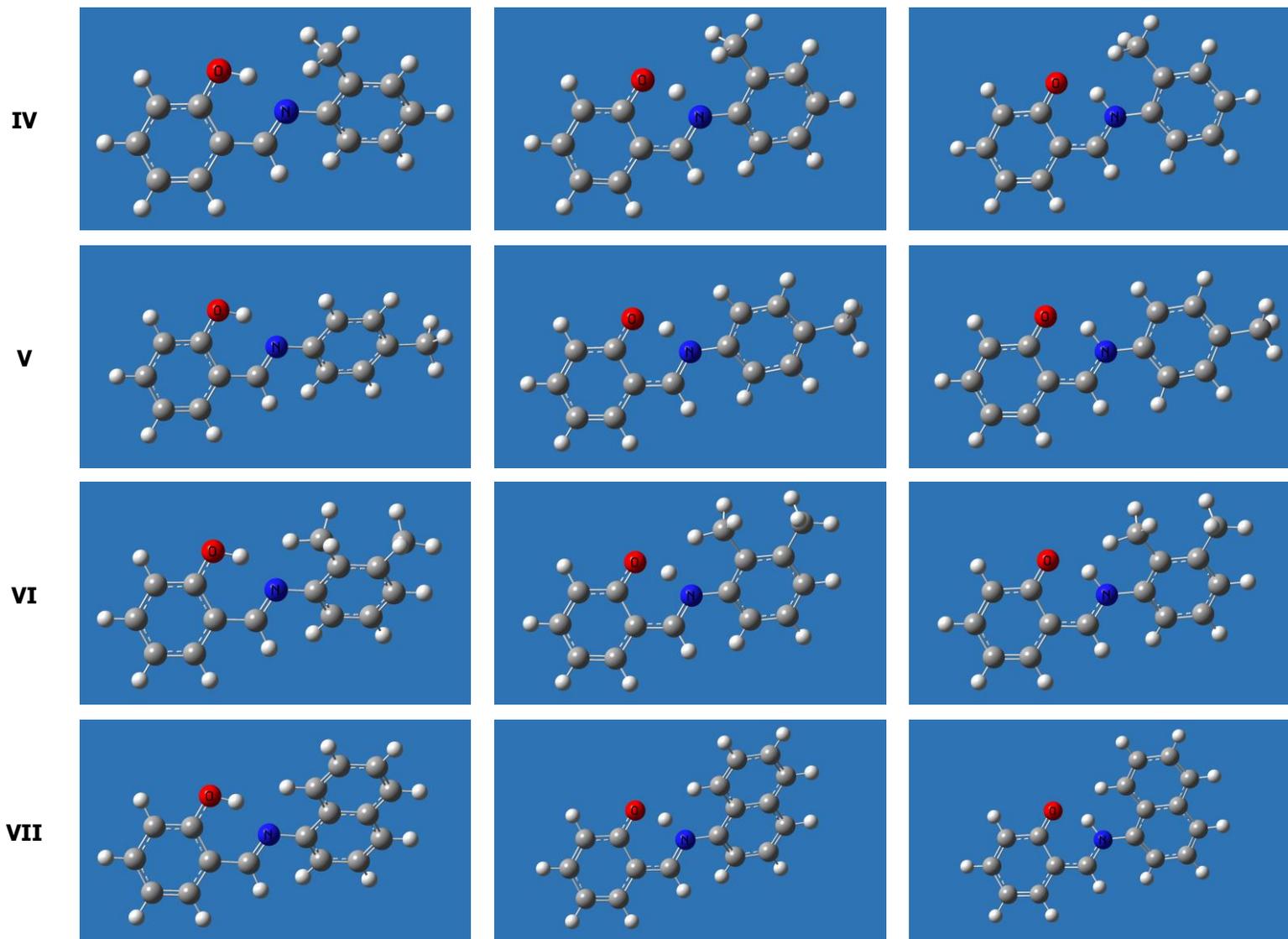


II

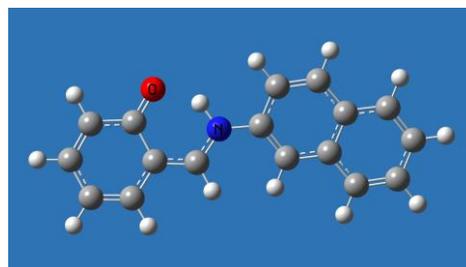
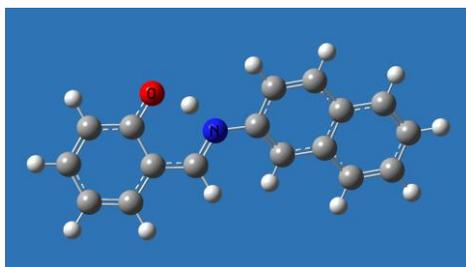
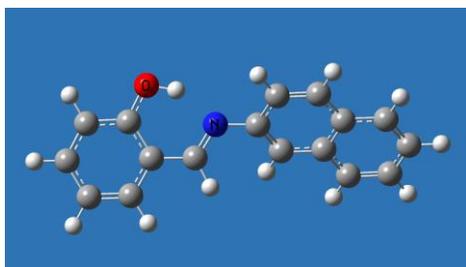


III

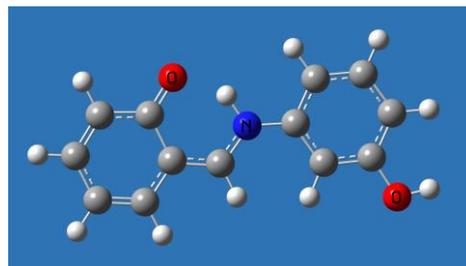
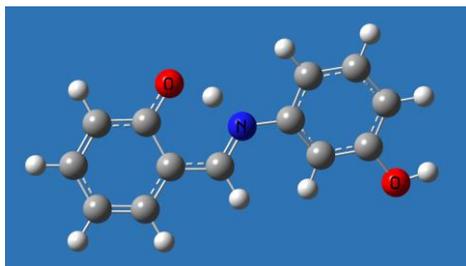
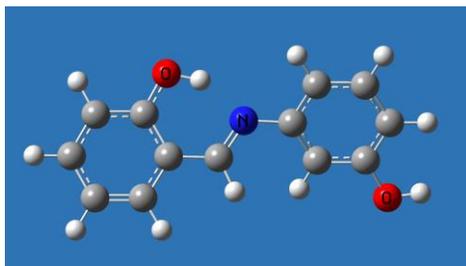




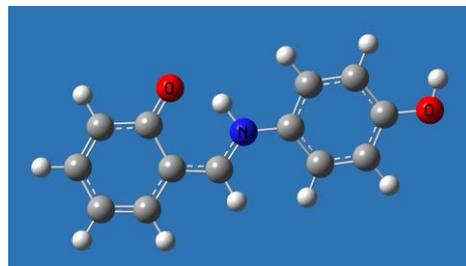
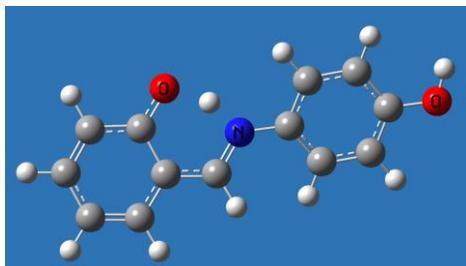
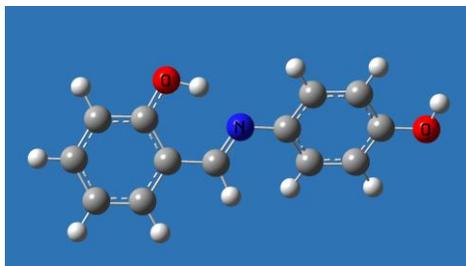
VIII



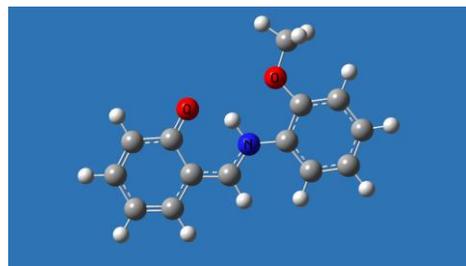
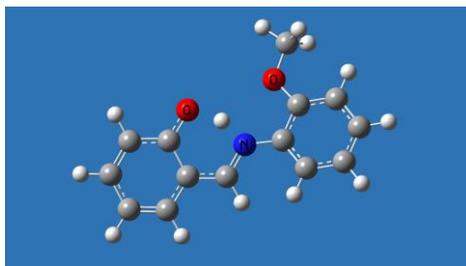
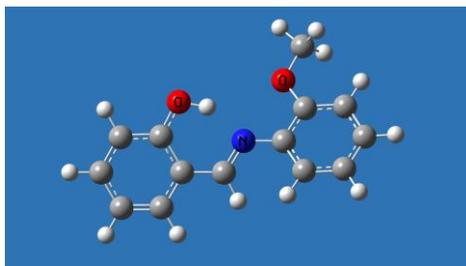
IX



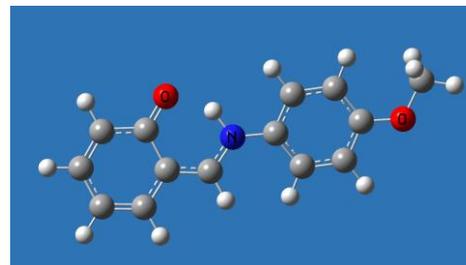
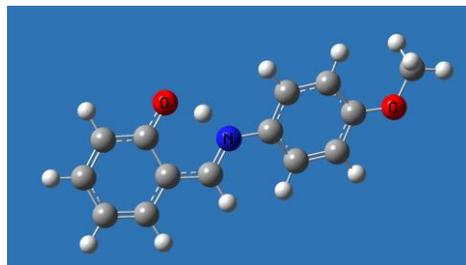
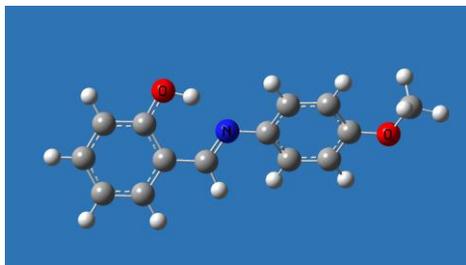
X



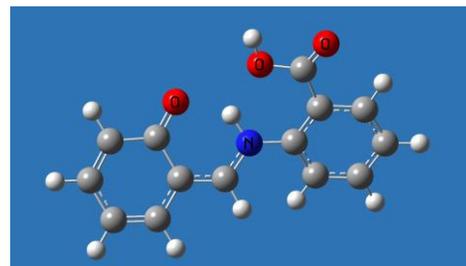
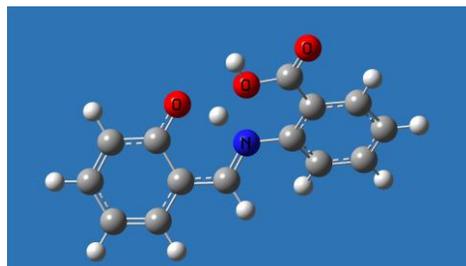
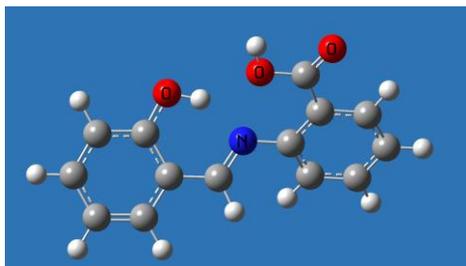
XI



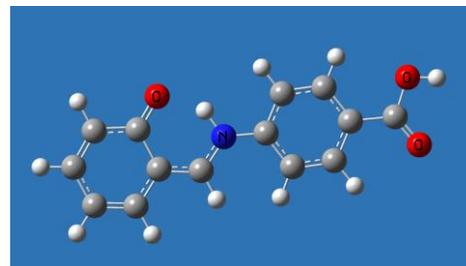
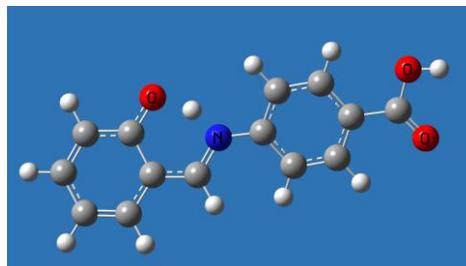
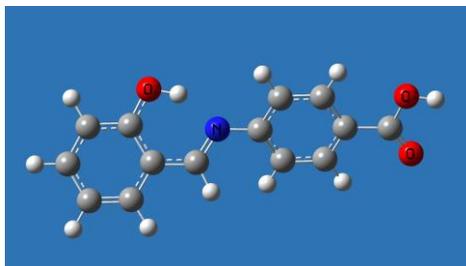
XII



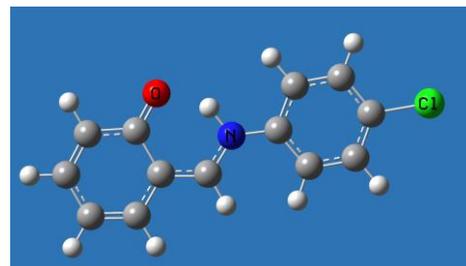
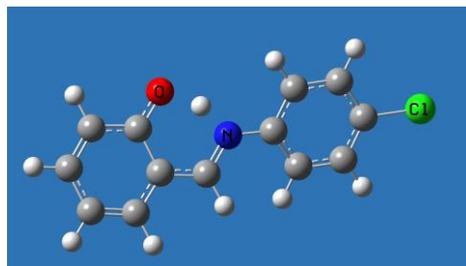
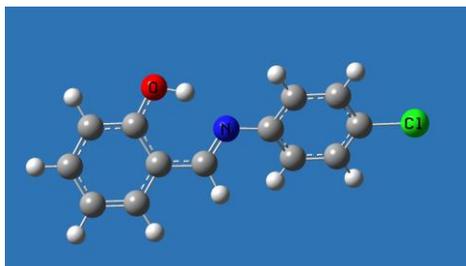
XIII



XIV



XV



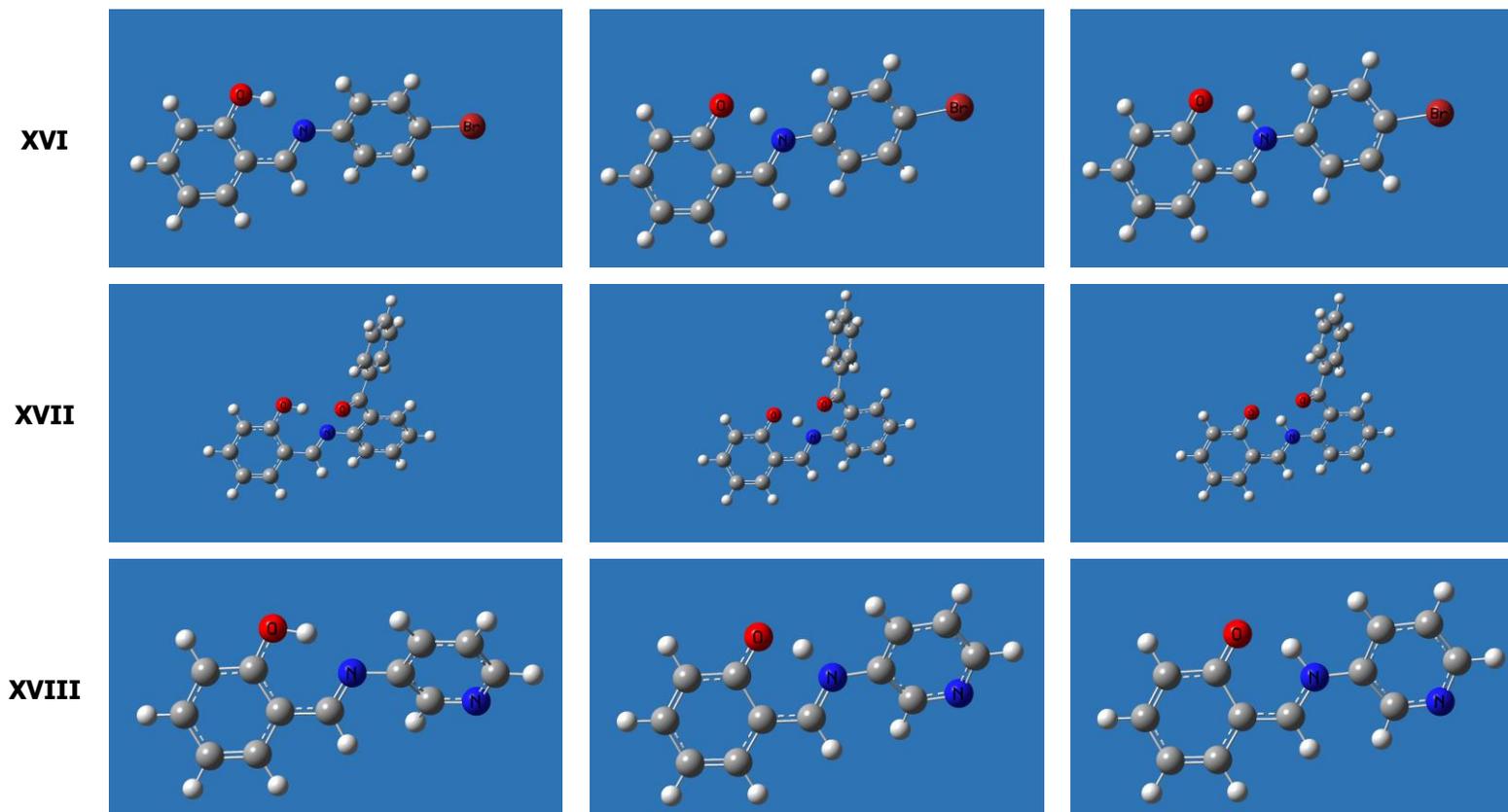


Tabla 3.4.1. 3. Conformeros correspondientes a  $T_{e-ij}$ ,  $ET^{\ddagger}$  y  $T_{c-e}$  optimizados con el método B3LYP en vacío.

X-	$\Delta E$ [Kcal.mol <sup>-1</sup> ]																	
	B3LYP/6-31G(d,p) opt freq									M06-2X/6-311G(d,p) opt freq								
	Vacío			DMSO			CHCl <sub>3</sub>			Vacío			DMSO			CHCl <sub>3</sub>		
	T <sub>e-i</sub>	ET <sup>‡</sup>	T <sub>c-e</sub>	T <sub>e-i</sub>	ET <sup>‡</sup>	T <sub>c-e</sub>	T <sub>e-i</sub>	ET <sup>‡</sup>	T <sub>c-e</sub>	T <sub>e-i</sub>	ET <sup>‡</sup>	T <sub>c-e</sub>	T <sub>e-i</sub>	ET <sup>‡</sup>	T <sub>c-e</sub>	T <sub>e-i</sub>	ET <sup>‡</sup>	T <sub>c-e</sub>
<b>I</b>	0.00	5.94	4.91	0.00	4.26	2.20	0.00	4.57	2.79	0.00	9.01	8.44	0.00	6.62	5.34	0.00	7.13	6.13
<b>II</b>	0.00	6.52	5.62	0.00	4.84	2.98	0.00	5.24	3.63	0.00	9.71	9.19	0.00	7.35	6.07	0.00	7.92	6.91
<b>III</b>	0.00	6.38	5.22	0.00	4.62	2.42	0.00	5.04	3.11	0.00	9.63	8.96	0.00	7.17	5.63	0.00	7.80	6.53
<b>IV</b>	0.00	5.64	4.62	0.00	4.36	2.46	0.00	4.57	2.88	0.00	8.15	7.76	0.00	6.38	5.27	0.00	6.70	5.84
<b>V</b>	0.00	5.87	4.88	0.00	4.20	2.17	0.00	4.50	2.73	0.00	8.93	8.41	0.00	6.53	5.29	0.00	7.05	6.08
<b>VI</b>	0.00	5.74	4.94	0.00	4.35	2.62	0.00	4.57	3.03	0.00	8.43	7.96	0.00	6.45	5.29	0.00	6.80	5.83
<b>VII</b>	0.00	5.98	5.29	0.00	4.75	3.31	0.00	4.93	3.65	0.00	8.69	8.48	0.00	6.98	6.26	0.00	7.28	6.68
<b>VIII</b>	0.00	6.04	5.01	0.00	4.46	2.39	0.00	4.84	3.11	0.00	9.13	8.57	0.00	6.86	5.47	0.00	7.41	6.28
<b>IX</b>	0.00	5.79	4.61	0.00	4.25	2.11	0.00	4.57	2.64	0.00	8.86	8.12	0.00	6.66	5.13	0.00	7.13	5.82
<b>X</b>	0.00	6.00	5.24	0.00	4.21	2.47	0.00	4.56	3.06	0.00	9.04	8.70	0.00	6.53	5.43	0.00	7.00	6.13
<b>XI</b>	0.00	5.53	4.06	0.00	4.04	1.73	0.00	4.28	2.18	0.00	8.21	7.08	0.00	6.15	4.44	0.00	6.51	4.99
<b>XII</b>	0.00	5.92	5.11	0.00	4.20	2.35	0.00	4.53	2.94	0.00	8.94	8.60	0.00	6.46	5.42	0.00	6.98	6.20
<b>XIII</b>	0.00	6.69	4.96	0.00	5.11	3.11	0.00	5.36	3.36	0.00	9.56	7.99	0.00	7.49	5.86	0.00	7.89	6.24
<b>XIV</b>	0.00	6.09	4.88	0.00	4.49	2.25	0.00	4.82	2.84	0.00	9.22	8.55	0.00	6.92	5.40	0.00	7.42	6.16
<b>XV</b>	0.00	6.26	5.37	0.00	4.50	2.58	0.00	4.87	3.22	0.00	9.40	8.87	0.00	6.93	5.74	0.00	7.50	6.60
<b>XVI</b>	0.00	6.25	5.33	0.00	4.49	2.56	0.00	4.86	3.20	0.00	9.39	8.89	0.00	6.95	5.72	0.00	7.52	6.58
<b>XVII</b>	0.00	7.05	6.19	0.00	5.09	3.36	0.00	5.49	4.03	0.00	10.14	9.60	0.00	7.39	6.34	0.00	8.05	7.19
<b>XVIII</b>	0.00	6.55	5.80	0.00	4.83	3.17	0.00	5.21	3.79	0.00	9.74	9.36	0.00	7.32	6.22	0.00	7.91	7.03
<b>Promedio</b>	-	6.13	5.11	-	4.50	2.57	-	4.82	3.12	-	9.12	8.53	-	6.84	5.57	-	7.33	6.29

Tabla 3.4.1. 4. Energías electrónicas relativas de la familia X con el método B3LYP Y M06-2X.

X-	$\Delta G$ [Kcal.mol <sup>-1</sup> ]																	
	B3LYP/6-31G(d,p) opt freq									M06-2X/6-311G(d,p) opt freq								
	Vacío			DMSO			CHCl <sub>3</sub>			Vacío			DMSO			CHCl <sub>3</sub>		
	T <sub>e-i</sub>	ET <sup>‡</sup>	T <sub>c-e</sub>	T <sub>e-i</sub>	ET <sup>‡</sup>	T <sub>c-e</sub>	T <sub>e-i</sub>	ET <sup>‡</sup>	T <sub>c-e</sub>	T <sub>e-i</sub>	ET <sup>‡</sup>	T <sub>c-e</sub>	T <sub>e-i</sub>	ET <sup>‡</sup>	T <sub>c-e</sub>	T <sub>e-i</sub>	ET <sup>‡</sup>	T <sub>c-e</sub>
<b>I</b>	0.00	3.40	3.19	0.00	1.82	2.37	0.00	2.38	3.16	0.00	7.04	7.95	0.00	4.78	5.11	0.00	5.59	6.42
<b>II</b>	0.00	3.75	4.49	0.00	2.14	2.85	0.00	3.12	3.82	0.00	7.78	8.85	0.00	5.24	5.84	0.00	6.23	7.15
<b>III</b>	0.00	3.56	4.51	0.00	2.22	2.10	0.00	3.12	3.45	0.00	7.42	7.55	0.00	5.28	5.14	0.00	5.72	6.41
<b>IV</b>	0.00	3.44	4.11	0.00	2.19	2.38	0.00	2.74	3.39	0.00	5.70	6.76	0.00	3.69	4.54	0.00	4.16	5.79
<b>V</b>	0.00	3.53	4.06	0.00	1.46	2.30	0.00	2.69	3.35	0.00	6.83	7.74	0.00	5.86	6.14	0.00	5.06	5.76
<b>VI</b>	0.00	3.48	4.37	0.00	2.21	2.47	0.00	2.69	3.28	0.00	6.42	8.16	0.00	4.36	5.62	0.00	5.50	6.74
<b>VII</b>	0.00	3.80	4.98	0.00	2.25	3.37	0.00	2.40	3.79	0.00	7.10	8.17	0.00	5.06	6.09	0.00	5.66	6.77
<b>VIII</b>	0.00	3.53	4.27	0.00	1.73	2.26	0.00	1.94	2.18	0.00	6.67	7.63	0.00	4.23	5.38	0.00	4.99	6.15
<b>IX</b>	0.00	3.19	3.56	0.00	1.61	1.65	0.00	2.14	2.38	0.00	6.50	7.54	0.00	4.09	3.79	0.00	5.01	5.78
<b>X</b>	0.00	3.41	4.24	0.00	1.95	1.90	0.00	2.21	2.89	0.00	7.14	8.05	0.00	4.81	5.47	0.00	5.76	6.59
<b>XI</b>	0.00	3.07	2.22	0.00	1.57	1.71	0.00	1.60	2.14	0.00	6.30	7.00	0.00	3.73	4.57	0.00	4.02	5.21
<b>XII</b>	0.00	3.23	4.08	0.00	1.53	2.05	0.00	2.00	2.74	0.00	6.76	7.52	0.00	4.45	5.19	0.00	5.15	5.91
<b>XIII</b>	0.00	4.61	5.12	0.00	2.76	3.13	0.00	3.67	3.55	0.00	7.72	8.17	0.00	5.24	5.18	0.00	6.19	6.47
<b>XIV</b>	0.00	3.28	4.13	0.00	1.84	2.42	0.00	2.77	3.35	0.00	7.11	6.83	0.00	5.11	5.17	0.00	6.72	7.05
<b>XV</b>	0.00	3.66	4.27	0.00	2.05	2.57	0.00	2.49	3.53	0.00	7.65	8.57	0.00	5.10	5.31	0.00	5.93	6.72
<b>XVI</b>	0.00	3.63	4.35	0.00	2.13	2.58	0.00	2.66	3.61	0.00	7.57	8.64	0.00	4.96	5.20	0.00	5.88	6.72
<b>XVII</b>	0.00	4.83	5.88	0.00	3.02	3.63	0.00	3.80	4.39	0.00	7.95	8.58	0.00	5.77	6.07	0.00	6.23	6.61
<b>XVIII</b>	0.00	4.03	5.01	0.00	2.62	3.07	0.00	3.06	3.86	0.00	7.43	8.48	0.00	5.36	5.92	0.00	5.95	6.79
<b>Promedio</b>	-	3.63	4.27	-	2.06	2.49	-	2.64	3.27	-	7.06	7.90	-	4.84	5.32	-	5.54	6.39

Tabla 3.4.1. 5. Energías libres de Gibbs relativas de la familia X con el método B3LYP y M06-2X.

El cálculo de  $\Delta E$ , indica para ambos métodos que el tautómero enol-imina es la especie más estable, tanto en vacío como en DMSO y  $\text{CHCl}_3$ . Utilizando el método B3LYP, el  $\Delta E$  promedio fue de 5.11, 2.57 y 3.12  $\text{Kcal.mol}^{-1}$  para el cálculo en vacío, DMSO y  $\text{CHCl}_3$  respectivamente. Mientras que utilizando el método M06-2X, el  $\Delta E$  promedio fue de 8.53, 5.57 y 6.29  $\text{Kcal.mol}^{-1}$  respectivamente.

Desde el punto de vista estrictamente intuitivo, se esperaría una mayor diferencia de energía entre ambos tautómeros producto de la pérdida de aromaticidad del anillo bencénico. Sin embargo, esta diferencia no es muy grande, en particular con el método B3LYP. Esta situación podría explicarse considerando la estabilidad del anillo de seis miembros que se forma mediante el puente de hidrógeno.

Por otro lado, existe una disminución de  $\Delta E$  entre los tautómeros, al simular el efecto de DMSO o  $\text{CHCl}_3$  en ambos métodos de cálculo. Para tratar de comprender esta tendencia, en la tabla 3.4.1.6 se muestran los resultados obtenidos del momento dipolar calculado en vacío.

$\mu$ [debye]		B3LYP/6-31G(d,p) opt freq								
<b>X-</b>		<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>	<b>IV</b>	<b>V</b>	<b>VI</b>	<b>VII</b>	<b>VIII</b>	<b>IX</b>
<b>T<sub>e-i</sub></b>		2.2193	3.3961	5.5827	1.9206	2.4510	1.8988	2.0303	2.2073	2.6187
<b>T<sub>c-e</sub></b>		3.5583	1.5333	5.0372	3.1153	3.9863	3.3504	2.2953	3.6175	4.1219
<b>X-</b>		<b>X</b>	<b>XI</b>	<b>XII</b>	<b>XIII</b>	<b>XIV</b>	<b>XV</b>	<b>XVI</b>	<b>XVII</b>	<b>XVIII</b>
<b>T<sub>e-i</sub></b>		1.8345	2.1761	2.3461	3.3755	1.8180	2.4447	2.3840	3.0430	1.5205
<b>T<sub>c-e</sub></b>		3.3796	3.6066	3.9511	3.8818	1.3896	2.7142	2.7169	4.7041	1.3389
		M06-2X/6-311G(d,p) opt freq								
<b>X-</b>		<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>	<b>IV</b>	<b>V</b>	<b>VI</b>	<b>VII</b>	<b>VIII</b>	<b>IX</b>
<b>T<sub>e-i</sub></b>		2.3912	3.3274	5.1492	2.0694	2.6343	2.0852	2.1940	2.3753	2.8001
<b>T<sub>c-e</sub></b>		3.8463	1.6469	4.6348	3.3007	4.3118	3.3767	3.5035	3.8739	4.3548
<b>X-</b>		<b>X</b>	<b>XI</b>	<b>XII</b>	<b>XIII</b>	<b>XIV</b>	<b>XV</b>	<b>XVI</b>	<b>XVII</b>	<b>XVIII</b>
<b>T<sub>e-i</sub></b>		1.9114	2.4365	2.3969	3.3276	1.7295	2.4567	2.4352	3.3365	1.6373
<b>T<sub>c-e</sub></b>		3.6353	3.9372	4.2035	3.9403	1.4612	2.7228	2.7335	5.0642	1.8005

Tabla 3.4.1. 6. Momentos dipolares de la familia X en vacío con el método B3LYP y M06-2X.

Con la excepción de los compuestos X-II, X-III y X-XIV, el tautómero enol-imina presenta un momento dipolar menor que el ceto-enamina, lo que podría explicar la disminución de  $\Delta E$  entre los tautómeros al simular el efecto del solvente. En otras palabras, el  $T_{c-e}$  es más polar que  $T_{e-i}$  y por ende se estabiliza más en presencia de un solvente, disminuyendo así el  $\Delta E$  entre ambos. Además, como se ve en la tabla 3.4.1.4 y 3.4.1.5, la diferencia entre ambas especies es menor en DMSO que en  $\text{CHCl}_3$ , lo que está en total acuerdo con los momentos dipolares calculados en vacío y con el valor de la constante dieléctrica de los solventes simulados, DMSO y  $\text{CHCl}_3$  con un  $\epsilon = 46.8$  y 4.7, respectivamente.

En cuanto a la energía calculada para los estados de transición, si bien disminuye en DMSO y  $\text{CHCl}_3$ , lo hace en menor medida que  $T_{c-e}$ . Este resultado indicaría que la transformación entre ambos tautómeros ocurre a través de un proceso intramolecular, de manera que el solvente no juega un papel determinante en la estabilización del estado de transición.

El cuanto al cálculo de  $\Delta G$ , el análisis es el mismo al realizado para  $\Delta E$ . Ambos métodos de cálculo indican que el tautómero enol-imina es la especie más estable en vacío y en disolución. El método B3LYP predice un  $\Delta G$  promedio de 4.27, 2.49 y 3.27  $\text{Kcal.mol}^{-1}$ , para el cálculo en vacío, DMSO y  $\text{CHCl}_3$  respectivamente. Mientras que el método M06-2X, predice un  $\Delta G$  promedio fue de 7.90, 5.32 y 6.39  $\text{Kcal.mol}^{-1}$  respectivamente.

Del mismo modo que al calcular la coordenada intrínseca de reacción para X-I (Gráfico 3.4.1.15), en las tablas 3.4.1.4 y 3.4.1.5 se evidenció que el estado de transición presenta una energía similar a la del tautómero ceto-enamina en ambos métodos de cálculo.

La tendencia observada en los resultados con M06-2X concuerdan perfectamente con los obtenidos al utilizar el método B3LYP. La única diferencia que se observa entre ambos, es la magnitud de  $\Delta E$  y  $\Delta G$ , algo que era esperable debido a que son métodos de cálculo diferentes con paquetes de bases diferentes, nuevamente lo interesante es que presentaron la misma tendencia y que los resultados concuerdan perfectamente con los obtenidos experimentalmente en la sección 3.3.1.A y 3.3.1.C.

El método M06-2X/6-311G(d,p) muestra un  $\Delta E$  y  $\Delta G$  más grande que el método B3LYP/6-31G(d,p) en favor del tautómero enol-imina. Se podría decir entonces, que el primero de ellos se ajusta mejor a los resultados experimentales, debido a que B3LYP predice diferencias energéticas muy bajas, sobre todo en DMSO con un promedio de  $\Delta E$  y  $\Delta G$  de 2.57 y 2.49  $\text{Kcal.mol}^{-1}$  respectivamente, de manera que se esperaría observar al menos alguna evidencia experimental que demuestre la presencia del tautómero ceto-enamina para barreras energéticas tan bajas. Sin embargo, en los experimentos de RMN en  $\text{DMSO-d}_6$  en ningún momento se observó evidencia del tautómero ceto-enamina, lo que concuerda más con la existencia de una diferencia energética amplia entre ambas especies tautoméricas y esta situación se ajusta mejor con los resultados obtenidos con el método M06-2X.

En cuanto al efecto del sustituyente, ambos tipos de cálculos muestran un leve efecto, íntimamente relacionado con la posición en la que se encuentra en relación al enlace imínico (*orto*, *meta* y *para*). Si consideramos a X-I como el compuesto de referencia, al igual que en la sección 3.3.1.D, vemos que  $\Delta E$  aumenta en  $\sim 1.00 \text{ Kcal.mol}^{-1}$  para X-II (*m*- $\text{NO}_2$ ) y disminuye con igual magnitud para X-XI (*o*- $\text{OCH}_3$ ), tanto en vacío como en DMSO y  $\text{CHCl}_3$ . Esto indicaría que grupos atractores de electrones estabilizan el tautómero enol-imina, mientras que grupos donores lo hacen con el tautómero ceto-enamina. Pero esta hipótesis no es general, sino que depende de la posición del sustituyente. Se puede advertir que X-III y X-XII que contienen los mismos sustituyentes, solo que en posición *para*, no generan el mismo efecto. Evidentemente el impedimento estérico que generan los sustituyentes en posición *orto* y *meta* repercute directamente en la deslocalización del par libre del nitrógeno imínico. En cuanto a X-XVII y X-XVIII, se observa el mismo efecto que el generado en X-II,

para ambos métodos de cálculo tanto en vacío como en DMSO y CHCl<sub>3</sub>. Un efecto similar se observa también en X-VII.

Si bien existe un efecto del sustituyente, este no parece ser considerable, lo que está en total acuerdo con los resultados experimentales en relación a la fortaleza del puente de hidrógeno intramolecular (Sección 3.3.1.D). Nuevamente, esta situación se podría explicar al considerar la disposición del anillo aromático en relación al grupo imina. Si la disposición es coplanar, entonces, el par de electrones libres del nitrógeno imínico se encuentra aproximadamente en el plano nodal del sistema  $\pi$  del anillo aromático, de manera que se debilita considerablemente la interacción entre ambos. En consecuencia, independientemente del sustituyente no se observará un efecto apreciable. Es decir que, se esperaría un efecto mayor para sustituyentes voluminosos en posición *orto* ya que dificultan la disposición coplanar y la interacción es entonces factible. En la tabla 3.4.1.7 se muestra el valor del ángulo  $\alpha$  normalizado a un ángulo de 180° o -180° según corresponda.

$\alpha$ [°]	<b>B3LYP/6-31G(d,p)</b>								
<b>X-</b>	<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>	<b>IV</b>	<b>V</b>	<b>VI</b>	<b>VII</b>	<b>VIII</b>	<b>IX</b>
<b>T<sub>e-i</sub></b>	33.053	-32.325	34.068	36.055	31.771	38.813	38.139	35.494	32.806
<b>T<sub>c-e</sub></b>	6.368	-0.018	0.036	11.146	0.841	26.189	27.768	12.841	-0.043
<b>X-</b>	<b>X</b>	<b>XI</b>	<b>XII</b>	<b>XIII</b>	<b>XIV</b>	<b>XV</b>	<b>XVI</b>	<b>XVII</b>	<b>XVIII</b>
<b>T<sub>e-i</sub></b>	28.016	-30.009	27.545	39.401	33.538	32.299	32.373	40.027	35.958
<b>T<sub>c-e</sub></b>	13.172	-0.518	9.766	24.617	0.033	0.022	-0.003	21.123	16.451
<b>M06-2X/6-311G(d,p) opt freq</b>									
<b>X-</b>	<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>	<b>IV</b>	<b>V</b>	<b>VI</b>	<b>VII</b>	<b>VIII</b>	<b>IX</b>
<b>T<sub>e-i</sub></b>	40.270	-37.458	40.480	39.555	38.532	42.698	42.180	41.175	38.673
<b>T<sub>c-e</sub></b>	22.088	-16.088	0.006	17.127	22.797	21.641	30.920	20.406	-15.707
<b>X-</b>	<b>X</b>	<b>XI</b>	<b>XII</b>	<b>XIII</b>	<b>XIV</b>	<b>XV</b>	<b>XVI</b>	<b>XVII</b>	<b>XVIII</b>
<b>T<sub>e-i</sub></b>	35.148	-34.998	34.970	42.287	39.793	39.095	39.188	44.654	40.894
<b>T<sub>c-e</sub></b>	24.829	-13.724	23.740	26.460	0.015	-21.156	-21.248	23.931	23.971

Tabla 3.4.1. 7. Ángulo diedro  $\alpha$  para la familia X de bases de Schiff (T<sub>e-i</sub> y T<sub>c-e</sub>).

Como puede verse en la tabla 3.4.1.7, en el tautómero ceto-enamina la disposición es más coplanar que en el tautómero enol-imina, puede observarse, además, que el método M06-2X/6-311G(d,p) indica que el ángulo  $\alpha$  es más grande si comparamos el mismo compuesto, tanto para T<sub>e-i</sub> como para T<sub>c-e</sub>.

La tendencia hacia una coplanaridad por parte de T<sub>c-e</sub>, se podría explicar si consideramos el cambio de hibridación que sufre el átomo de nitrógeno involucrado en el ángulo diedro. En T<sub>e-i</sub> el nitrógeno tiene una hibridación sp<sup>2</sup>, trigonal plana, con su par libre interaccionando con el hidrógeno fenólico. Mientras que en T<sub>c-e</sub>, presenta una hibridación sp<sup>3</sup>, y su par libre interaccionando con el sistema  $\pi$  del anillo aromático al que se encuentra enlazado, de manera que ocurre una gran deslocalización de la carga y esto le confiere

mayor estabilidad. Sin embargo, la hibridación del nitrógeno imínico no permite explicar el valor del ángulo diedro  $\alpha$  en  $T_{e-i}$ .

Una teoría que podría explicar el valor de  $\alpha$  encontrado en toda la familia X de bases de Schiff, implica considerar las interacciones hidrógeno-hidrógeno que podrían tener lugar en este tipo de compuestos (Figura 3.4.1.5).

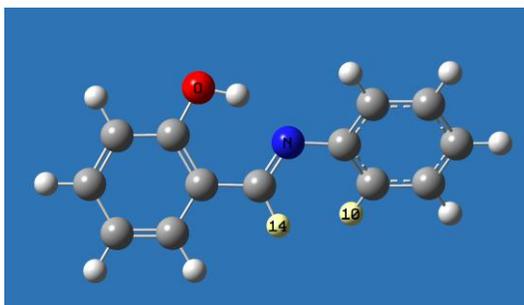


Figura 3.4.1. 5. En amarillo los hidrógenos que podrían interactuar ( $H_{10}$  y  $H_{14}$ ).

Se conoce que existen interacciones de este tipo que son estabilizantes, mientras que otras generan el efecto contrario. Se ha encontrado que el efecto generado depende de la distancia entre ambos átomos de hidrógeno. Es así que se estima que el fenantreno es  $\sim 6 \text{ Kcal.mol}^{-1}$  más estable que el antraceno producto de esta interacción.<sup>10</sup>

Una función que permite visualizar este tipo de interacciones es la función RDG (Reduced Density Gradient). Como se observa en la tabla 3.4.1.8, la función RDG permite conocer sólo las regiones donde el valor de  $RDG(r)$  está en el rango de  $0 \sim$  Medio, estas regiones son reservadas mientras que las regiones alrededor del núcleo y en el borde de la molécula son protegidas. Para discriminar ahora entre la región de interacción débil y alrededor del enlace químico, se tiene en cuenta el valor de  $\rho(r)$ . Finalmente, sólo se extrae la región donde  $\rho(r)$  tiene un valor pequeño protegiendo así la región alrededor del enlace químico quedando como región remanente la que aquí nos interesa, región de interacción débil.

$$RDG(r) = \frac{1}{2(3\pi^2)^{1/3}} * \frac{|\nabla\rho(r)|}{\rho(r)^{4/3}}$$

	Alrededor del núcleo	Alrededor del enlace químico	Región de interacción débil	Borde de la molécula
$ \nabla\rho(r) $	Grande	0 $\sim$ Menor	0 $\sim$ Pequeño	Muy pequeño $\sim$ Pequeño
$\rho(r)$	Grande	Medio	<b>Pequeño</b>	0 $\sim$ Pequeño
<b>RDG(r)</b>	Medio	0 $\sim$ Menor	<b>0 <math>\sim</math> Medio</b>	Medio $\sim$ Muy grande

Tabla 3.4.1. 8. Función de RDG.

Entonces, la función RDG permite representar las interacciones débiles presentes en un sistema determinado. Se calculó, a modo de ejemplo, dicha función utilizando el programa Multiwfn versión 3.3.8 para el compuesto X-I, tanto para  $T_{e-i}$  como para  $T_{c-e}$ ,

optimizados con el método B3LYP/6-31G(d,p) en vacío.<sup>11</sup> En la figura 3.4.1.6 se muestra el resultado obtenido.

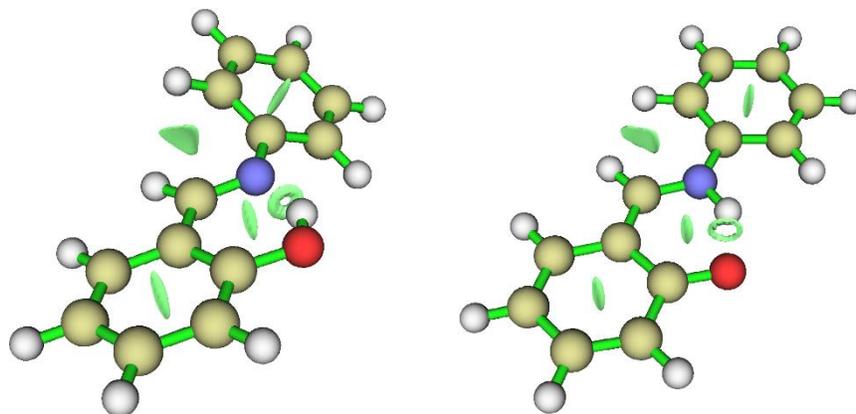
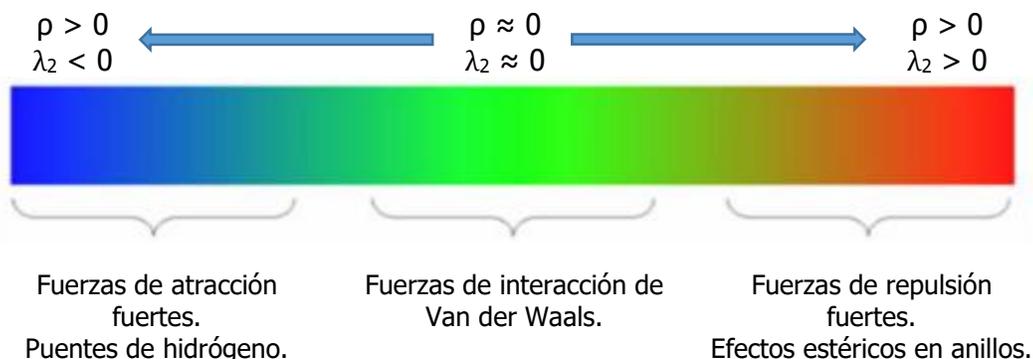


Figura 3.4.1. 6. Visualización de la función RDG para X-I con el programa Multiwfn.  $T_{e-i}$  (izquierda) y  $T_{c-e}$  (derecha).

En acuerdo con lo mencionado anteriormente, efectivamente existe una interacción débil entre  $H_{10}$  y  $H_{14}$  (Figura 3.4.1.5). Sin embargo, la interacción se observa en ambas especies tautoméricas, además, existen otras interacciones débiles. Es interesante aquí poder discriminar cada una de ellas según sus características.

A fin de poder visualizar la función RDG discriminando según el tipo de interacción, se tuvo en cuenta la teoría AIM de Bader's. Esta teoría, establece que en un paso de enlace o entre átomos que presentan una interacción atractiva se observa el punto crítico (3,-1), que indica que la densidad electrónica aumenta en ese punto. Además existe, el punto crítico (3,+1) que indica que la densidad electrónica se reduce en ese punto y evidencia un efecto estérico (también llamado solapamiento antienlazante), generalmente aparece en el centro de un anillo. El criterio utilizado para distinguir los puntos críticos (3,-1) y (3,+1) es el segundo mayor valor propio de la matriz Hessiana de la densidad electrónica, llamado  $\lambda_2$ . Además, la fuerza de la interacción débil tiene una correlación positiva con la densidad electrónica  $\rho$  en la región correspondiente. La región de interacción de Van der Waals siempre tiene valores muy pequeños de  $\rho$ , mientras que las regiones que corresponden a fuertes efectos estéricos y a puentes de hidrógeno, tienen siempre valores de  $\rho$  relativamente grandes. Ahora bien, utilizando la función real en el espacio señal( $\lambda_2(r)$ ) $\rho(r)$ , se pueden utilizar diferentes colores para representar el valor de dicha función y llenar entonces las isosuperficies de la función RDG. Con ayuda del siguiente gradiente de color basado en el valor asociado a  $\rho$  y  $\lambda_2$  es posible discriminar entonces, las interacciones según sean atractivas, repulsivas o de Van der Waals.



Veremos entonces, qué clase de interacciones débiles se observan en X-I. Para poder visualizar la función RDG con el gradiente de color mencionado, es necesario utilizar el programa VMD debido a que Multiwfn no permite este tipo de visualizaciones.<sup>12</sup> A continuación, en la figura 3.4.1.7, se muestra el resultado obtenido.

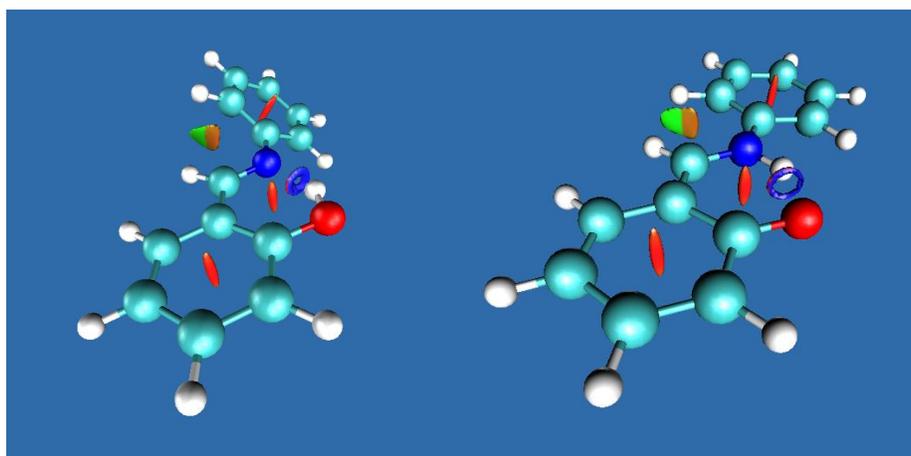


Figura 3.4.1. 7. Visualización de la función RDG de X-I con el programa VMD.  $T_{e-i}$  (izquierda) y  $T_{c-e}$  (derecha).

Se puede observar que en ambas especies tautoméricas existen 4 clases de interacciones débiles. Ahora bien, por el momento sólo nos centraremos en la interacción entre los hidrógenos, más adelante se interpretará el resto de las interacciones observadas.

La función RDG predice una interacción de Van der Waals (verde) junto con una interacción ligeramente repulsiva (marrón) entre los hidrógenos mencionados anteriormente ( $H_{10}$  y  $H_{14}$ ). Es decir que, efectivamente, se podría asociar el valor del ángulo diedro  $\alpha$  con esta interacción. Una disminución de dicho ángulo acorta la distancia entre ambos hidrógenos generando una desestabilización de la molécula. Este análisis permite explicar el ángulo  $\alpha$  encontrado en  $T_{e-i}$ , pero no permite hacer lo mismo con  $T_{c-e}$ . Aquí, se esperaría que la interacción genere un efecto desestabilizante, como consecuencia de que el ángulo  $\alpha$  obtenido para este tautómero es menor que el obtenido para el tautómero enol-imina ( $6.368^\circ$  y  $33.053^\circ$ , respectivamente). Sin embargo, este escenario de ninguna manera desacredita la hipótesis esbozada para entender el comportamiento de  $T_{e-i}$ , la diferencia radica en que en  $T_{c-e}$ , la hibridación del nitrógeno enamínico genera un aumento en la

deslocalización de la carga en el anillo aromático que podría contrarrestar, con creces, la desestabilización generada por la interacción di-hidrógeno discutida.

Se analizará ahora, cuál es el significado de las restantes interacciones observadas en la figura 3.4.1.7. Una de ellas representa la interacción generada por el puente de hidrógeno intramolecular, el azul intenso con el que se encuentra representada nos indica que es una interacción atractiva fuerte, y en acuerdo con la teoría AIM de Bader's esto significa que es un punto crítico (3,-1). Más adelante se analizará en detalle la fortaleza de dicho puente de hidrógeno. Las restantes 3 interacciones observadas se visualizaron en color rojo, lo que indica que corresponden a puntos críticos de anillo (3,+1) según la teoría AIM de Bader's, y representan interacciones repulsivas fuertes generadas por efectos estéricos. Lo interesante de aquí es que, el anillo formado a través del puente de hidrógeno, evidencia una interacción similar a la generada en ambos anillos aromáticos, asegurando así su grado de aromaticidad en ambas especies tautoméricas.

A fin de reafirmar los resultados obtenidos gracias al cálculo de la función RDG, junto con su visualización con el programa VMD, se calcularon los puntos críticos de enlace y de anillo para X-I, tanto para el tautómero enol-imina como para el ceto-enamina utilizando el programa AIM2000.<sup>13,14</sup> Los resultados se muestran en la figura 3.4.1.8.

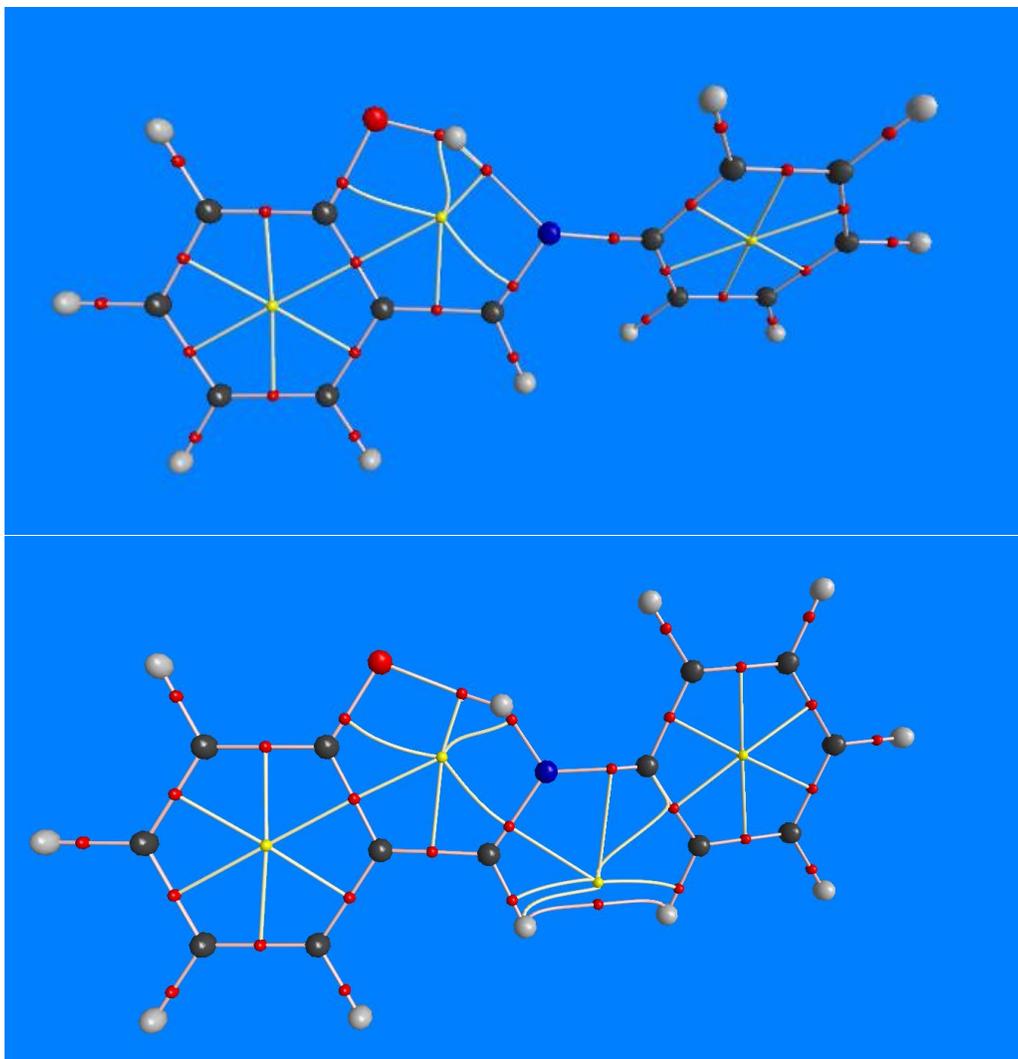


Figura 3.4.1. 8. Puntos críticos de enlace (rojo) y de anillo (amarillo) de X-I.  $T_{e-i}$  (arriba) y  $T_{c-e}$  (abajo).

Puede observarse una excelente correlación entre la ubicación de los puntos críticos determinados con el programa AIM2000 y las regiones de interacciones débiles calculadas con el programa Multiwfn. La única diferencia se observa en  $T_{e-i}$ , con la ausencia de un punto crítico de enlace entre  $H_{10}$  y  $H_{14}$ , sin embargo, esto evidencia lo que se comentó anteriormente en relación a la interacción di-hidrógeno. En  $T_{c-e}$ ,  $H_{10}$  y  $H_{14}$  se encuentran a una distancia de 2.12118 Å, mientras que en  $T_{e-i}$  la distancia es 2.29364 Å, disminuyendo así la interacción entre ellos al punto de que AIM2000 no predice un punto crítico de enlace ni de anillo en esa región del espacio.

Cabe aclarar que el análisis realizado sobre el compuesto X-I, se extiende a toda la familia X de bases de Schiff.

Ahora bien, hasta el momento sólo se ha evidenciado la presencia del puente de hidrógeno intramolecular mediante la búsqueda conformacional, la visualización de la función RDG, como así también, mediante el cálculo de los puntos críticos. A continuación, se determinará su fortaleza mediante diferentes alternativas.

Los puentes de hidrógeno se pueden clasificar en fuertes, moderados y débiles, teniendo en cuenta los siguientes criterios de clasificación:

- ✓ Distancia entre los átomos H y B,  $r(\text{H}\cdots\text{B})$ .
- ✓ Acortamiento del enlace A-H,  $\Delta R(\text{A-H})$ .
- ✓ Relación entre la distancia A-H y  $\text{H}\cdots\text{B}$ ,  $R(\text{A-H}) \cdot [r(\text{H}\cdots\text{B})]^{-1}$ .
- ✓ Distancia entre los átomos A y B,  $r(\text{A}\cdots\text{B})$ .
- ✓ Ángulo formado por el puente de hidrógeno,  $\phi_{\text{H}}$ .
- ✓ Energía del puente de hidrógeno,  $E_{\text{HB}}$ .
- ✓ Desplazamiento del estiramiento de hidrógeno en el IR,  $\Delta \nu(\text{A-H}) \cdot [\nu(\text{A-H})]^{-1}$ .
- ✓ Desplazamiento químico en  $^1\text{H-RMN}$ ,  $\Delta \sigma_{\text{iso}}(\text{H})$ .

En la tabla 3.4.1.9 se muestran los valores correspondientes a estas características para cada clase de puente de hidrógeno.

Parámetros	Fuerte	Moderado	Débil
<b>Tipo de interacción</b>	Fuertemente covalente, iónica	Mayoritariamente electrostático	Electrostático y dispersión
<b><math>r(\text{H}\cdots\text{B})</math> [Å]</b>	1.2 – 1.5	1.5 – 2.2	$\geq 2.2$
<b><math>\Delta R(\text{A-H})</math> [Å]</b>	0.08 – 0.25	0.02 – 0.08	$\leq 0.02$
<b><math>R(\text{A-H}) \cdot [r(\text{H}\cdots\text{B})]^{-1}</math></b>	$\approx 1$	$< 1$	$\ll 1$
<b><math>r(\text{A}\cdots\text{B})</math></b>	2.2 – 2.5	2.5 – 3.2	$\geq 3.2$
<b><math>\phi_{\text{H}}</math></b>	170 – 180°	130 – 170°	90 – 130°
<b><math>E_{\text{HB}}</math> [Kcal.mol<sup>-1</sup>]</b>	15 – 40	4 – 15	$\leq 4$
<b><math>\Delta \nu(\text{A-H})/\nu(\text{A-H})</math></b>	25 %	10 – 25 %	$\leq 10$ %
<b><math>\Delta \sigma_{\text{iso}}(\text{H})</math> [ppm]</b>	14-22	$< 14$	

Tabla 3.4.1. 9. Clasificación del puente de hidrógeno.

Considerando esta clasificación, se realizó un análisis del puente de hidrógeno de la familia X de bases de Schiff a fin de definir con cuál de las 3 clasificaciones se asocia mejor. Teniendo en cuenta que experimentalmente se encontró sólo la especie enol-imina y que al mismo tiempo los cálculos proponen a dicho tautómero como la especie más estable, el análisis de la fortaleza del puente de hidrógeno sólo se llevó a cabo para esta especie.

En principio, se calculó su energía ( $E_{\text{H}}$ ) mediante dos opciones de cálculo. Una de ellas consiste en evitar la formación del puente de hidrógeno girando el hidroxilo 180° (Figura 3.4.1.9), optimizar el nuevo conformero ( $T_{\text{e-i-180}}$ ) y calcular la diferencia de energía entre ambos. La otra alternativa implica el uso de la relación empírica propuesta por Musin y Mariam (Ecuación 3.4.1.1).<sup>15</sup>

$$E_{\text{H}} [\text{Kcal.mol}^{-1}] = -5.554 \times 10^5 \exp(-4.12 r(\text{A}\cdots\text{B}))$$

Ecuación 3.4.1.1

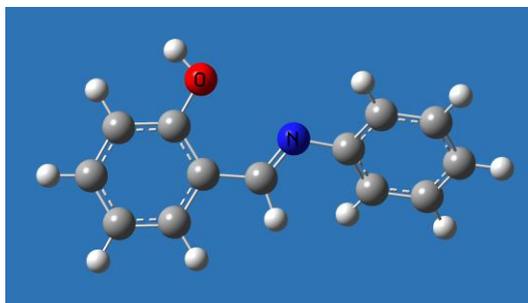


Figura 3.4.1. 9. Confórmero de  $T_{e-180}$ .

A continuación, en la tabla 3.4.1.10, se muestran los resultados obtenidos para toda la familia X de bases de Schiff.

X- O-H---N	$E_H$ [Kcal.mol <sup>-1</sup> ]											
	$E_H = E(T_{e-i-180}) - E(T_{e-i})$						$-E_H$ (Ecuación 3.4.1.1)					
	B3LYP			M06-2X			B3LYP			M06-2X		
	Vacío	DMSO	CHCl <sub>3</sub>	Vacío	DMSO	CHCl <sub>3</sub>	Vacío	DMSO	CHCl <sub>3</sub>	Vacío	DMSO	CHCl <sub>3</sub>
<b>I</b>	13.85	10.96	10.88	12.68	9.61	9.58	11.28	12.32	11.99	10.14	11.18	10.69
<b>II</b>	12.66	10.31	10.04	11.46	9.03	8.79	10.91	12.04	11.58	9.85	11.07	10.57
<b>III</b>	12.41	10.04	9.68	11.28	8.88	8.56	10.95	12.03	11.54	9.79	10.97	10.41
<b>IV</b>	13.37	10.74	10.63	12.46	9.79	9.67	11.28	12.23	11.92	10.63	11.70	11.41
<b>V</b>	14.01	11.12	11.04	12.85	9.75	9.77	11.36	12.37	12.06	10.26	11.31	10.87
<b>VI</b>	13.22	10.65	10.54	12.35	9.75	9.63	11.51	12.27	11.99	10.66	11.56	11.09
<b>VII</b>	13.11	10.44	10.40	12.20	9.42	9.41	11.41	12.12	12.05	10.68	11.38	11.26
<b>VIII</b>	13.65	10.81	10.77	12.46	9.48	9.44	11.22	12.18	11.84	10.13	11.23	10.77
<b>IX</b>	13.93	10.97	11.03	12.72	9.61	9.67	11.33	12.33	11.90	10.21	11.35	10.89
<b>X</b>	14.07	11.32	11.26	12.86	9.91	9.84	11.31	12.37	12.10	10.21	11.34	10.96
<b>XI</b>	15.20	11.90	12.07	14.18	10.74	10.92	11.98	12.99	12.76	10.95	12.17	11.81
<b>XII</b>	14.17	11.34	11.29	12.96	9.90	9.89	11.35	11.63	12.07	10.23	11.34	10.81
<b>XIII</b>	14.03	10.94	10.93	13.75	10.42	10.55	10.96	11.73	11.66	10.07	10.79	10.61
<b>XIV</b>	13.14	10.45	10.27	11.99	9.18	9.02	11.17	12.14	11.71	10.03	11.12	10.65
<b>XV</b>	13.32	10.71	10.51	12.13	9.39	9.24	11.17	12.17	11.79	10.04	11.19	10.73
<b>XVI</b>	13.31	10.69	10.50	12.11	9.37	9.23	11.16	12.13	11.75	10.06	11.25	10.72
<b>XVII</b>	13.45	10.85	10.70	12.55	9.80	9.69	10.61	11.93	11.40	9.53	11.03	10.50
<b>XVIII</b>	13.15	10.42	10.25	12.08	9.23	9.08	11.05	12.02	11.65	9.98	10.96	10.51
<b>Promedio</b>	13.56	10.82	10.71	12.50	9.63	9.56	11.22	12.17	11.88	10.19	11.27	10.85

Tabla 3.4.1. 10.  $E_H$  para la familia X de bases de Schiff con el método B3LYP y M06-2X.

Del análisis de la tabla anterior se desprende que para el cálculo de  $E_H$  a partir de la diferencia de energía entre  $T_{e-i-180}$  y  $T_{e-i}$ , se observa un ligero efecto del sustituyente en la fortaleza del puente de hidrógeno.

Al utilizar el método B3LYP y tomando como referencia el compuesto X-I, se observa que, tanto en vacío como en disolución, los compuestos X-II y X-III con grupos fuertemente atractores de electrones (*m*-NO<sub>2</sub> y *p*-NO<sub>2</sub> respectivamente) presentan un valor de  $E_H$  de  $\sim 1.00$  Kcal.mol<sup>-1</sup> por debajo de X-I. Por otro lado, se observa que X-XI que contiene un grupo fuertemente donador de electrones (*o*-OCH<sub>3</sub>) presenta un valor de  $E_H$  de  $\sim 1.00$  Kcal.mol<sup>-1</sup> por encima del valor de X-I.

El mismo efecto se observa al utilizar el método M06-2X, X-II y X-III presentan un puente de hidrógeno más débil ( $\sim 1.00$  Kcal.mol<sup>-1</sup>), mientras que, X-XI el más fuerte ( $\sim 1.00$  Kcal.mol<sup>-1</sup>). Sin embargo, existen dos diferencias entre ambos métodos, la primera tiene que ver con que el método M06-2X indica un valor de  $E_H$  de  $\sim 1.00$  Kcal.mol<sup>-1</sup> por debajo del método B3LYP, tanto en vacío como en disolución. La otra diferencia es que en M06-2X, el compuesto X-XIII (*o*-CO<sub>2</sub>H) presenta un valor de  $E_H$  de  $\sim 1.00$  Kcal.mol<sup>-1</sup> por encima de X-I y al mismo tiempo un valor similar al obtenido con el método B3LYP.

Teniendo en cuenta las observaciones anteriores se puede decir que grupos atractores de electrones disminuyen la fortaleza del puente de hidrógeno, al deslocalizar el par libre de electrones del nitrógeno imínico. El efecto contrario es generado por grupos donores de electrones, favoreciendo la interacción entre el par libre del nitrógeno imínico y el hidrógeno fenólico (H<sub>A</sub>). Como se discutió anteriormente, este efecto sólo es apreciable en sustituciones en posición *o*- y *m*-, (X-XI y X-II respectivamente) con grupos fuertemente atractores o donores de electrones (-OCH<sub>3</sub> y -NO<sub>2</sub>). Estos resultados coinciden con los obtenidos experimentalmente mediante los desplazamientos químicos encontrados para H<sub>A</sub> en toda la familia X (Sección 3.3.1.D).

En cuanto al cálculo de la energía del puente de hidrógeno a partir de la ecuación de Musin y Mariani, en ambos métodos de cálculo no se observa un claro efecto del sustituyente en vacío, DMSO y CHCl<sub>3</sub>, salvo para el compuesto X-XI que presenta un valor de  $E_H$  de  $\sim 1.00$  Kcal.mol<sup>-1</sup> por encima de X-I, en acuerdo con lo comentado anteriormente. Nuevamente, se demuestra que existe un efecto de la posición del sustituyente.

Ambas alternativas de cálculo de  $E_H$  presentan valores similares y una tendencia similar en cuanto al efecto del sustituyente. Sin embargo, existe una discrepancia entre ellas, la ecuación de Musin y Mariani, predice que el puente de hidrógeno aumenta su fuerza en presencia de DMSO y CHCl<sub>3</sub> en relación a la calculada en vacío, ya sea mediante el uso del método B3LYP o bien M06-2X, además, se podría decir que el puente de hidrógeno es ligeramente más fuerte en DMSO que en CHCl<sub>3</sub>. La situación inversa ocurre al calcular  $E_H$  mediante la otra alternativa de cálculo.

Finalmente, los resultados de  $E_H$  obtenidos, indican que estamos en presencia de un puente de hidrógeno moderado. Los cálculos con el método B3LYP en DMSO arrojaron un promedio de 10.82 y 12.17 Kcal.mol<sup>-1</sup>, mientras que con el método M06-2X, los promedios obtenidos fueron de 9.63 y 11.27 Kcal.mol<sup>-1</sup>. Estos resultados concuerdan muy bien con los calculados en la sección 3.3.1.D, donde el promedio obtenido en DMSO, tras aplicar la

ecuación de Schaefer, fue de 9.08 Kcal.mol<sup>-1</sup>. En este sentido, el cálculo de E<sub>H</sub> mediante la diferencia de energía entre T<sub>e-i-180</sub> y T<sub>e-i</sub> se acerca más al valor obtenido utilizando la ecuación empírica de Schaefer.

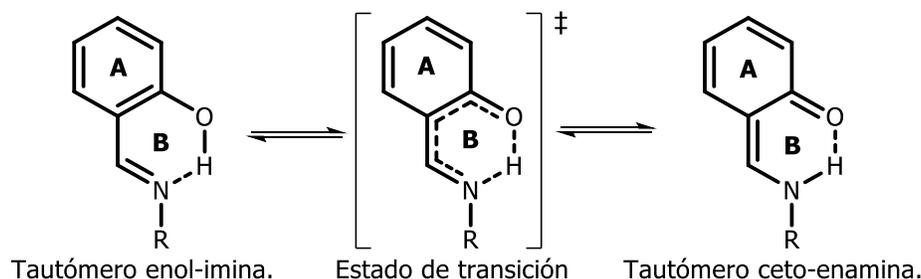
Ahora, se analizarán los parámetros geométricos obtenidos para cada uno de los compuestos de esta familia de bases de Schiff, se esperaría llegar a la misma conclusión. En la tabla 3.4.1.11, se muestran los resultados obtenidos con ambos métodos de cálculo en vacío.

X- O-H---N	B3LYP – Vacío						M06-2X – Vacío					
	r(H---N) [Å]	R(O-H) [Å]	$\frac{R(O-H)}{r(H---N)}$	r(O---N) [Å]	$\phi_H$ [°]	$\Delta R(O-H)$ [Å]	r(H---N) [Å]	R(O-H) [Å]	$\frac{R(O-H)}{r(H---N)}$	r(O---N) [Å]	$\phi_H$ [°]	$\Delta R(O-H)$ [Å]
<b>I</b>	1.72174	0.99786	0.58	2.62249	148.105	0.03	1.77358	0.98369	0.55	2.64834	146.226	0.02
<b>II</b>	1.73568	0.99509	0.57	2.63051	147.607	0.03	1.78600	0.98145	0.55	2.65540	145.758	0.02
<b>III</b>	1.73551	0.99517	0.57	2.62966	147.483	0.03	1.78883	0.98113	0.55	2.65682	145.597	0.02
<b>IV</b>	1.71941	0.99811	0.58	2.62233	148.420	0.03	1.75745	0.98522	0.56	2.63675	146.664	0.02
<b>V</b>	1.71856	0.99839	0.58	2.62063	148.232	0.03	1.76899	0.98424	0.56	2.64537	146.385	0.02
<b>VI</b>	1.71370	0.99847	0.58	2.61760	148.509	0.03	1.75703	0.98509	0.56	2.63617	146.656	0.02
<b>VII</b>	1.71886	0.99756	0.58	2.61961	148.142	0.03	1.75994	0.98444	0.56	2.63577	146.239	0.02
<b>VIII</b>	1.72395	0.99749	0.58	2.62368	148.002	0.03	1.77444	0.98348	0.55	2.64852	146.152	0.02
<b>IX</b>	1.72034	0.99806	0.58	2.62143	148.125	0.03	1.77188	0.98377	0.56	2.64664	146.209	0.02
<b>X</b>	1.71887	0.99824	0.58	2.62169	148.381	0.03	1.76715	0.98435	0.56	2.64469	146.546	0.02
<b>XI</b>	1.70868	1.00059	0.59	2.60789	147.390	0.03	1.75754	0.98655	0.56	2.62971	145.362	0.03
<b>XII</b>	1.71758	0.99856	0.58	2.62099	148.427	0.03	1.76896	0.98429	0.56	2.64625	146.521	0.02
<b>XIII</b>	1.74356	0.99602	0.57	2.62946	146.075	0.03	1.79433	0.98346	0.55	2.65004	143.468	0.02
<b>XIV</b>	1.72708	0.99675	0.58	2.62485	147.804	0.03	1.77936	0.98255	0.55	2.65105	145.933	0.02
<b>XV</b>	1.72608	0.99689	0.58	2.62484	147.943	0.03	1.77804	0.98273	0.55	2.65067	146.047	0.02
<b>XVI</b>	1.72635	0.99686	0.58	2.62505	147.937	0.03	1.77762	0.98272	0.55	2.65010	146.025	0.02
<b>XVII</b>	1.74651	0.99437	0.57	2.63719	147.082	0.03	1.79992	0.98101	0.55	2.66322	144.939	0.02
<b>XVIII</b>	1.73036	0.99612	0.58	2.62734	147.783	0.03	1.78047	0.98242	0.55	2.65205	145.938	0.02
<b>Promedio</b>	1.72516	0.99726	0.58	2.62374	147.858	0.03	1.77453	0.98348	0.55	2.64709	145.926	0.02

Tabla 3.4.1. 11. Características geométricas del puente de hidrógeno de la familia X de bases de Schiff calculadas en B3LYP y M06-2X.

Todos los parámetros geométricos calculados indican que el puente de hidrógeno intramolecular en toda la familia X de bases de Schiff es moderado, coincidiendo con el cálculo de  $E_H$  y los resultados experimentales.

Para comprender aún más el equilibrio tautomérico junto con la fortaleza del puente de hidrógeno intramolecular presente en cada especie, se calculó el índice HOMA (Harmonic Oscillator Model of Aromaticity) <sup>16,17</sup> tanto para el anillo aromático involucrado directamente en el equilibrio tautomérico (Anillo A, Esquema 3.4.1.2), como así también para el anillo conformado mediante el puente de hidrógeno intramolecular (Anillo B, Esquema 3.4.1.2).



Esquema 3.4.1. 2. Equilibrio tautomérico de la familia X de bases de Schiff.

El índice de aromaticidad HOMA es uno de los más populares y se define con la siguiente expresión:

$$\text{HOMA} = 1 - \sum_i \frac{\alpha_{i,j}}{N} (R_{\text{opt}} - R_{i,j})^2$$

$$R_{\text{opt}} = \frac{R_s + wR_d}{1+w} \quad \alpha = 2 \left[ (R_s - R_{\text{opt}})^2 + (R_d - R_{\text{opt}})^2 \right]^{-1}$$

donde  $N$  es el número total de átomos considerados,  $j$  denota el átomo siguiente al átomo  $i$ ,  $\alpha$  y  $R_{\text{opt}}$  son constantes pre-calculadas dadas para cada tipo de par de átomos y  $R_s$  y  $R_d$  equivalen a la distancia de un enlace simple y uno doble respectivamente.<sup>17</sup> Si el índice HOMA es igual a 1, significa que la longitud de cada enlace es idéntica al valor óptimo,  $R_{\text{opt}}$ , y el anillo es completamente aromático. Mientras que un HOMA igual a 0 indica que el anillo es completamente no-aromático. Si el HOMA es un valor negativo significativo, el anillo muestra características de anti-aromaticidad.

Si bien las constantes  $\alpha$  y  $R_{\text{opt}}$  han sido pre-calculadas, aquí se calcularán utilizando el método y el conjunto de bases utilizados en la optimización de la geometría, de manera de obtener un valor de HOMA más apropiado.<sup>18</sup> En la tabla 3.4.1.12 se muestran los resultados obtenidos para dichas constantes.

[Å]	Vacío							
	B3LYP/6-31g(d,p)				M06-2X/6-311g(d,p)			
	$R_s$	$R_d$	$R_{opt}$	$\alpha$	$R_s$	$R_d$	$R_{opt}$	$\alpha$
<b>C-C</b>	1.52683	1.32414	1.39170	87.6270	1.52957	1.32988	1.39644	90.2797
<b>C-N</b>	1.46252	1.26239	1.32910	89.8831	1.46450	1.27024	1.33499	95.3972
<b>C-O</b>	1.33837	1.19227	1.24097	168.6561	1.34647	1.20494	1.25212	179.7238

Tabla 3.4.1. 12.  $R_{opt}$  y  $\alpha$  calculadas con el método B3LYP y M06-2X en vacío.

Una vez obtenidas las constantes  $\alpha$  y  $R_{opt}$  se calculó el índice HOMA para toda la familia de bases de Schiff, los resultados se muestran en la tabla 3.4.1.13 y 3.4.1.14.

X-	HOMA – Anillo A							
	B3LYP/6-31G(d,p) – Vacío				M06-2X/6-311G(d,p) – Vacío			
	T <sub>e-i</sub>	T <sub>e-i-180</sub>	ET <sup>‡</sup>	T <sub>c-e</sub>	T <sub>e-i</sub>	T <sub>e-i-180</sub>	ET <sup>‡</sup>	T <sub>c-e</sub>
<b>I</b>	0.98	0.99	0.91	0.83	0.99	0.99	0.89	0.80
<b>II</b>	0.98	0.99	0.90	0.82	0.99	0.99	0.88	0.78
<b>III</b>	0.98	0.99	0.90	0.81	0.99	0.99	0.88	0.77
<b>IV</b>	0.98	0.99	0.92	0.84	0.99	0.99	0.90	0.82
<b>V</b>	0.98	0.99	0.92	0.83	0.99	0.99	0.89	0.81
<b>VI</b>	0.98	0.99	0.92	0.85	0.99	0.99	0.90	0.82
<b>VII</b>	0.98	0.99	0.92	0.85	0.99	0.99	0.89	0.83
<b>VIII</b>	0.98	0.99	0.91	0.83	0.99	0.99	0.89	0.80
<b>IX</b>	0.98	0.99	0.92	0.83	0.99	0.99	0.89	0.80
<b>X</b>	0.98	0.99	0.92	0.84	0.99	0.99	0.89	0.82
<b>XI</b>	0.98	0.99	0.92	0.82	0.99	0.99	0.90	0.79
<b>XII</b>	0.98	0.99	0.92	0.84	0.99	0.99	0.89	0.82
<b>XIII</b>	0.98	0.99	0.91	0.80	0.99	0.99	0.89	0.77
<b>XIV</b>	0.98	0.99	0.91	0.82	0.99	0.99	0.88	0.78
<b>XV</b>	0.98	0.99	0.91	0.83	0.99	0.99	0.88	0.80
<b>XVI</b>	0.98	0.99	0.91	0.83	0.99	0.99	0.88	0.80
<b>XVII</b>	0.98	0.99	0.90	0.81	0.99	0.99	0.88	0.78
<b>XVIII</b>	0.98	0.99	0.91	0.83	0.99	0.99	0.88	0.80
<b>Promedio</b>	0.98	0.99	0.91	0.83	0.99	0.99	0.89	0.80

Tabla 3.4.1. 13. Índice HOMA del anillo A para la familia X de bases de Schiff.

X-	HOMA – Anillo B							
	B3LYP/6-31G(d,p) – Vacío				M06-2X/6-311G(d,p) – Vacío			
	T <sub>e-i</sub>	T <sub>e-i-180</sub>	ET <sup>‡</sup>	T <sub>c-e</sub>	T <sub>e-i</sub>	T <sub>e-i-180</sub>	ET <sup>‡</sup>	T <sub>c-e</sub>
<b>I</b>	0.54	0.33	0.84	0.87	0.47	0.30	0.88	0.88
<b>II</b>	0.55	0.35	0.85	0.86	0.49	0.32	0.88	0.87
<b>III</b>	0.56	0.36	0.85	0.86	0.49	0.33	0.88	0.87
<b>IV</b>	0.53	0.32	0.84	0.87	0.47	0.29	0.87	0.89
<b>V</b>	0.53	0.33	0.84	0.87	0.47	0.30	0.88	0.89
<b>VI</b>	0.52	0.31	0.83	0.87	0.46	0.28	0.87	0.89
<b>VII</b>	0.53	0.37	0.84	0.87	0.47	0.29	0.87	0.89
<b>VIII</b>	0.54	0.33	0.84	0.87	0.48	0.31	0.88	0.88
<b>IX</b>	0.54	0.33	0.84	0.87	0.48	0.30	0.88	0.88
<b>X</b>	0.53	0.32	0.84	0.87	0.48	0.30	0.88	0.89
<b>XI</b>	0.54	0.33	0.84	0.87	0.48	0.30	0.87	0.88
<b>XII</b>	0.53	0.32	0.84	0.87	0.47	0.30	0.88	0.89
<b>XIII</b>	0.55	0.33	0.86	0.86	0.48	0.30	0.89	0.87
<b>XIV</b>	0.55	0.35	0.85	0.86	0.49	0.32	0.88	0.87
<b>XV</b>	0.54	0.34	0.85	0.87	0.48	0.31	0.88	0.88
<b>XVI</b>	0.54	0.34	0.85	0.87	0.48	0.31	0.88	0.88
<b>XVII</b>	0.54	0.34	0.86	0.87	0.48	0.31	0.89	0.87
<b>XVIII</b>	0.54	0.34	0.85	0.87	0.48	0.31	0.88	0.88
<b>Promedio</b>	0.54	0.34	0.84	0.87	0.48	0.30	0.88	0.88

Tabla 3.4.1. 14. Índice HOMA del anillo B para la familia X de bases de Schiff.

Para el anillo A, el índice HOMA sigue la tendencia esperada. En el tautómero enol-imina, se obtiene un promedio de 0.98 y 0.99 en B3LYP y M06-2X respectivamente, indicando así la presencia de un anillo casi completamente aromático. En el estado de transición, el índice HOMA disminuye a un promedio de 0.91 y 0.89 respectivamente. Finalmente, en el tautómero ceto-enamina, alcanza su menor valor, con un promedio de 0.83 para el cálculo en B3LYP y 0.80 en M06-2X. Es decir, en el anillo A, el HOMA desciende en  $\sim 0.20$  a lo largo del equilibrio tautomérico. Ambos métodos de cálculo aportan resultados similares.

En cuanto a  $T_{e-i-180}$ , donde no tiene lugar la formación del puente de hidrógeno intramolecular, se esperaría que el índice HOMA sea superior al obtenido para  $T_{e-i}$  producto de la ausencia de una deslocalización electrónica a través de dicho puente. Este comportamiento sólo se observó para el cálculo con el método B3LYP donde se obtuvo un promedio de 0.99 siendo ligeramente superior al calculado para  $T_{e-i}$  (0.98).

En cuanto al anillo B, en acuerdo con lo esperado, se observa una tendencia opuesta a la del anillo A. Es decir, para el tautómero enol-imina, se obtiene el índice HOMA más bajo con un promedio de 0.54 y 0.48 en B3LYP y M06-2X respectivamente. Mientras que para el ceto-enamina, se obtiene un promedio de 0.87 y 0.88 respectivamente, indicando un grado de aromaticidad muy elevado. Se observa, además, que el HOMA calculado para el estado de transición es prácticamente igual al calculado para  $T_{c-e}$ . Este resultado indica, del mismo modo que lo hizo el cálculo de IRC (Gráfico 3.4.1.14), que el  $ET^\ddagger$  es estructuralmente muy similar al tautómero ceto-enamina. En cuanto a  $T_{e-i-180}$ , se observa que el índice HOMA disminuye en  $\sim 0.20$  en relación a la especie enol-imina, lógicamente este descenso se atribuye a la ausencia del puente de hidrógeno intramolecular, dando una idea de su fortaleza.

Otro aspecto interesante es que, para el tautómero ceto-enamina, resulta ser más aromático el anillo B que el anillo A, en este sentido se observa que, si bien el anillo A pierde carácter aromático al pasar del tautómero enol-imina al ceto-enamina, el anillo B aumenta su grado de aromaticidad. Esta situación podría explicar la baja diferencia de energía encontrada entre ambas especies tautoméricas. Para comprender lo esbozado aquí resulta conveniente sumar los índices HOMA calculados para ambos tautómeros.

Anillo	B3LYP		M06-2X	
	$T_{e-i}$	$T_{c-e}$	$T_{e-i}$	$T_{c-e}$
<b>A</b>	0.98	0.83	0.99	0.80
<b>B</b>	0.54	0.87	0.48	0.88
<b>A + B</b>	1.52	1.70	1.47	1.68

Tabla 3.4.1. 15. Suma de los promedios de HOMA.

En términos del índice HOMA, el tautómero ceto-enamina le confiere a la molécula una aromaticidad similar a la del tautómero enol-imina, incluso los cálculos indican que es superior, razón por la cual existe una baja diferencia de energía entre ambas especies.

Por otro lado, los cálculos del índice HOMA apoyan los de la función RDG y de los puntos críticos. Tanto en la figura 3.4.1.6 como en la 3.4.1.7 se observó un punto crítico de

anillo en el pseudo-anillo formado a través del puente de hidrógeno (Anillo B), evidenciando así un elevado carácter de aromaticidad que está de acuerdo con los valores de HOMA obtenidos.

En este sentido, se calculó también el índice Bird, que también es una medida de la aromaticidad de un anillo y está dado por la siguiente expresión:<sup>19-23</sup>

$$I = 100[1 - (V / V_K)]$$

$$V = \frac{100}{\bar{N}} \sqrt{\frac{\sum_i (N_{i,j} - \bar{N})^2}{n}} \quad N_{i,j} = \frac{a}{R_{i,j}} - b$$

donde  $j$  denota el átomo siguiente al átomo  $i$ ,  $n$  es el número total de enlaces considerados,  $N$  es el orden de enlace Gordy,  $\bar{N}$  es el valor medio de los valores de  $N$ ,  $R_{i,j}$  es la longitud del enlace,  $a$  y  $b$  son parámetros predefinidos respectivamente para cada tipo de enlaces,  $V_K$  es la referencia pre-determinada de  $V$ , para anillos de 5 y 6 miembros el valor es 35.0 y 33.2 respectivamente. Un valor de 100 para  $I$ , indica que el anillo es completamente aromático.

	<b><i>a</i></b>	<b><i>b</i></b>
<b>C-C</b>	6.80	1.71
<b>C-N</b>	6.48	2.00
<b>C-O</b>	5.75	1.85

Tabla 3.4.1. 16. Constantes pre-calculadas utilizadas para el cálculo del índice Bird.

A continuación, se exponen los resultados obtenidos para esta familia de bases de Schiff.

X-

Bird – Anillo A

	B3LYP/6-31G(d,p) – Vacío				M06-2X/6-311G(d,p) – Vacío			
	T <sub>e-i</sub>	T <sub>e-i-180</sub>	ET <sup>‡</sup>	T <sub>c-e</sub>	T <sub>e-i</sub>	T <sub>e-i-180</sub>	ET <sup>‡</sup>	T <sub>c-e</sub>
<b>I</b>	89.07	91.99	76.92	67.52	90.77	93.55	73.15	63.60
<b>II</b>	88.48	91.69	75.36	66.41	90.15	93.34	71.27	62.07
<b>III</b>	88.16	91.59	75.05	65.36	90.00	93.24	71.06	60.82
<b>IV</b>	89.23	92.03	77.53	68.27	90.72	93.57	73.93	65.50
<b>V</b>	89.13	91.99	77.14	67.89	90.81	93.56	73.40	64.06
<b>VI</b>	89.42	92.07	77.77	69.12	90.99	93.61	74.19	65.48
<b>VII</b>	89.15	91.95	77.18	68.95	90.69	93.60	73.40	66.54
<b>VIII</b>	89.04	91.97	76.78	67.40	90.67	93.57	72.94	63.58
<b>IX</b>	89.01	91.99	77.02	67.25	90.62	93.58	73.34	63.13
<b>X</b>	89.24	91.95	77.21	68.78	90.88	93.57	73.17	65.10
<b>XI</b>	88.88	92.10	77.15	66.61	90.45	93.63	73.79	62.41
<b>XII</b>	89.26	91.95	77.38	68.81	90.94	93.56	73.45	65.23
<b>XIII</b>	88.75	92.12	76.01	64.52	90.23	93.63	72.78	60.77
<b>XIV</b>	88.57	91.79	76.04	66.23	90.33	93.40	72.19	61.85
<b>XV</b>	88.83	91.85	76.21	67.26	90.51	93.44	72.17	63.21
<b>XVI</b>	88.82	91.85	76.22	67.21	90.48	93.43	72.18	63.23
<b>XVII</b>	89.10	92.11	75.59	65.91	90.54	93.64	71.28	61.40
<b>XVIII</b>	88.85	91.88	75.82	67.26	90.52	93.45	71.71	63.32
<b>Promedio</b>	88.94	91.94	76.58	67.26	90.57	93.52	72.75	63.41

Tabla 3.4.1. 17. Índice Bird del anillo A para la familia X de bases de Schiff.

X-	Bird – Anillo B							
	B3LYP/6-31G(d,p) – Vacío				M06-2X/6-311G(d,p) – Vacío			
	T <sub>e-i</sub>	T <sub>e-i-180</sub>	ET <sup>‡</sup>	T <sub>c-e</sub>	T <sub>e-i</sub>	T <sub>e-i-180</sub>	ET <sup>‡</sup>	T <sub>c-e</sub>
<b>I</b>	73.63	70.49	80.96	82.79	73.03	70.34	83.23	84.16
<b>II</b>	73.69	70.70	80.88	82.17	73.17	70.54	82.98	83.29
<b>III</b>	73.83	70.81	80.82	82.05	73.24	70.63	82.94	83.06
<b>IV</b>	73.55	70.29	80.77	82.77	73.04	70.09	82.99	84.27
<b>V</b>	73.63	70.47	80.97	82.88	73.04	70.33	83.27	84.31
<b>VI</b>	73.37	70.19	80.74	82.76	72.76	69.97	82.98	84.27
<b>VII</b>	73.43	71.09	80.76	82.62	72.88	70.15	83.04	84.13
<b>VIII</b>	73.63	70.52	80.97	82.75	73.08	70.37	83.24	84.12
<b>IX</b>	73.66	70.49	80.91	82.78	73.09	70.32	83.13	84.08
<b>X</b>	73.56	70.42	81.02	82.90	73.09	70.28	83.41	84.41
<b>XI</b>	73.84	70.50	81.13	83.09	73.26	70.37	83.31	84.36
<b>XII</b>	73.57	70.42	81.00	82.94	72.98	70.26	83.39	84.49
<b>XIII</b>	73.78	70.44	81.25	82.58	73.19	70.24	83.32	83.67
<b>XIV</b>	73.77	70.67	80.87	82.40	73.18	70.49	83.06	83.57
<b>XV</b>	73.68	70.59	80.99	82.58	73.10	70.46	83.24	83.90
<b>XVI</b>	73.68	70.60	80.98	82.58	73.12	70.48	83.22	83.85
<b>XVII</b>	73.62	70.48	81.41	82.75	73.14	70.31	83.67	83.89
<b>XVIII</b>	73.65	70.62	81.02	82.43	73.09	70.47	83.26	83.77
<b>Promedio</b>	73.64	70.54	80.97	82.66	73.08	70.34	83.20	83.98

Tabla 3.4.1. 18. Índice Bird del anillo B para la familia X de bases de Schiff.

Los resultados obtenidos para el índice Bird, se corresponden con los del índice HOMA y se mantiene la misma tendencia. Sin embargo, la suma de los promedios de los índices correspondientes a los dos anillos para cada uno de los tautómeros indica un mayor grado de aromaticidad para el tautómero enol-imina, contrariamente a lo que predice el cálculo del índice HOMA, vale aclarar que el índice Bird se calculó con constantes precalculadas y no con constantes calculadas para los métodos de cálculo utilizados.

Anillo	B3LYP		M06-2X	
	T <sub>e-i</sub>	T <sub>c-e</sub>	T <sub>e-i</sub>	T <sub>c-e</sub>
<b>A</b>	88.94	67.26	90.57	63.41
<b>B</b>	73.64	82.66	73.08	83.98
<b>A + B</b>	162.58	149.92	163.65	147.39

Tabla 3.4.1. 19. Suma de los promedios de Bird.

Otro parámetro calculado fue el parámetro de Gilli,  $Q$ , un parámetro que permite comprender la correlación entre la fortaleza del puente de hidrógeno y el grado de deslocalización en el fragmento heterocíclico (Anillo B).<sup>24</sup> Este parámetro se puede calcular utilizando las distancias de enlace involucradas en dicho fragmento. A continuación, se muestra la expresión matemática de  $Q$  y en la figura 3.4.1.10 la numeración de los átomos que fue utilizada.

$$Q = q_1 + q_2 = (d_{C_{17}-O_{25}} - d_{N_{12}-C_{13}}) + (d_{C_{13}-C_{15}} - d_{C_{15}-C_{17}})$$

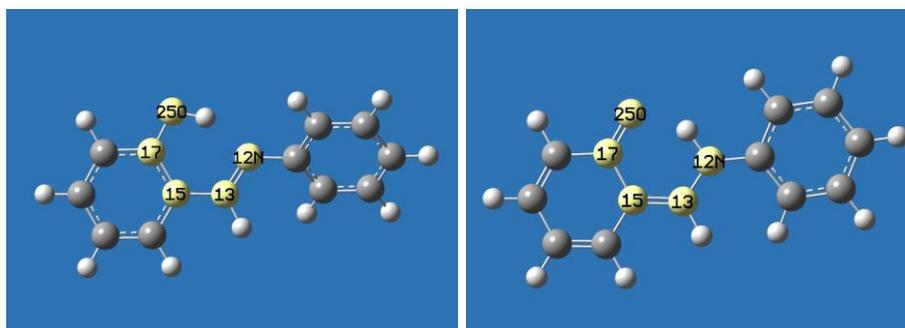


Figura 3.4.1. 10. Numeración de los átomos en T<sub>e-i</sub> y T<sub>c-e</sub> de X-I.

Los valores de referencia del parámetro  $Q$  se obtienen al utilizar distancias de enlace que han sido medidas en sistemas con una localización electrónica completa. En la tabla 3.4.1.20 se muestran estos valores de referencia.<sup>7</sup> Un valor de  $Q$  de 0.330 corresponde al tautómero enol-imina completamente localizado, mientras que un valor de  $Q$  de -0.240 corresponde al tautómero ceto-enamina completamente localizado, de manera que un sistema completamente deslocalizado presentará un  $Q$  de 0.045.

<b>Tipo de enlace</b>	<b>Distancia [Å]</b>
<b>C-C</b>	1.48
<b>C=C</b>	1.33
<b>C-O</b>	1.37
<b>C=O</b>	1.20
<b>C-N</b>	1.38
<b>C=N</b>	1.28

*Tabla 3.4.1. 20. Distancias de enlace medidas en sistemas completamente localizados.*

En la tabla 3.4.1.21, se muestran los valores de  $Q$  calculados para toda la familia X en vacío, con ambos métodos de cálculo.

X-	B3LYP/6-31G(d,p) – Vacío			M06-2X/6-311G(d,p) – Vacío		
	$T_{e-i}$	$T_{e-i-180}$	$T_{c-e}$	$T_{e-i}$	$T_{e-i-180}$	$T_{c-e}$
<b>I</b>	0.071	0.122	-0.138	0.098	0.139	-0.153
<b>II</b>	0.064	0.116	-0.149	0.092	0.134	-0.168
<b>III</b>	0.061	0.115	-0.158	0.090	0.132	-0.178
<b>IV</b>	0.072	0.124	-0.132	0.098	0.141	-0.136
<b>V</b>	0.071	0.122	-0.134	0.098	0.139	-0.148
<b>VI</b>	0.075	0.125	-0.124	0.101	0.143	-0.137
<b>VII</b>	0.072	0.117	-0.126	0.099	0.139	-0.129
<b>VIII</b>	0.070	0.121	-0.139	0.097	0.138	-0.153
<b>IX</b>	0.070	0.122	-0.140	0.097	0.139	-0.156
<b>X</b>	0.072	0.122	-0.127	0.099	0.139	-0.141
<b>XI</b>	0.070	0.123	-0.146	0.096	0.140	-0.161
<b>XII</b>	0.072	0.122	-0.127	0.099	0.139	-0.139
<b>XIII</b>	0.069	0.124	-0.167	0.096	0.140	-0.178
<b>XIV</b>	0.065	0.118	-0.150	0.093	0.135	-0.168
<b>XV</b>	0.068	0.119	-0.141	0.095	0.136	-0.157
<b>XVI</b>	0.068	0.119	-0.141	0.095	0.136	-0.157
<b>XVII</b>	0.072	0.123	-0.153	0.097	0.139	-0.172
<b>XVIII</b>	0.068	0.119	-0.142	0.095	0.136	-0.157
<b>Promedio</b>	0.070	0.121	-0.141	0.096	0.138	-0.155

Tabla 3.4.1. 21. Parámetro Q para la familia X de bases de Schiff en vacío.

Para el método B3LYP, se observa que el tautómero enol-imina, es la especie con mayor grado de deslocalización electrónica, con un promedio de 0.070, muy cercano al valor considerado para un sistema completamente deslocalizado (0.045). En  $T_{e-i-180}$  donde no es posible la formación del puente de hidrógeno intramolecular, el valor promedio para  $Q$  es de 0.121, indicando que este conformero presenta un grado de deslocalización menor al encontrado para  $T_{e-i}$ . Por otro lado, en cuanto al tautómero ceto-enamina, se obtiene un  $Q$  promedio de -0.141, indicando que la deslocalización electrónica es superior en  $T_{e-i}$  que en  $T_{c-e}$ . Estos resultados indicarían que el puente de hidrógeno O-H...N ( $T_{e-i}$ ) es más fuerte que el N-H...O ( $T_{c-e}$ ).

El grado de deslocalización calculado para  $T_{e-i}$  es muy elevado en relación a otros compuestos que contienen un fragmento heterocíclico similar. A continuación, en la tabla 3.4.1.22, se exponen algunos valores de  $Q$  obtenidos por otros autores. Vale aclarar que en este caso el valor de  $Q$  para  $T_{c-e}$  completamente localizado es 0.330 mientras que es de -0.240 para  $T_{e-i}$ , es decir valores inversos a los definidos en este trabajo, sin embargo el  $Q$  para un sistema completamente deslocalizado es igual, es decir 0.045, dado que es el valor medio entre los valores extremos.<sup>7</sup>

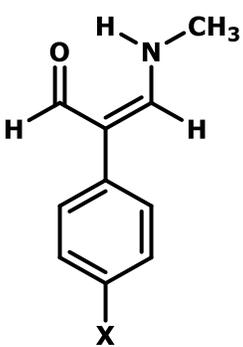
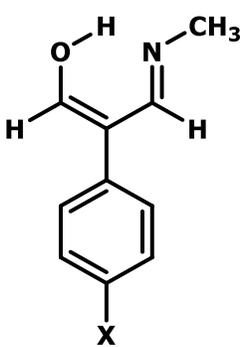
$Q$		
$X=$		
-H	0.174	-0.134
-OCH <sub>3</sub>	0.176	-0.139
-NO <sub>2</sub>	0.169	-0.128
<b>Promedio</b>	0.173	-0.134

Tabla 3.4.1. 22.  $Q$  calculado utilizando el método M06-2X/6-31++G(d,p) en vacío.

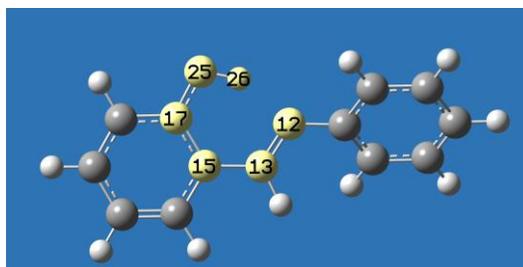
Si comparamos estos valores promedios de  $Q$ , con los calculados para esta familia (Tabla 3.4.1.21), se observa una diferencia de deslocalización muy grande en relación a la obtenida por otros autores, indicando que estamos en presencia de un puente de hidrógeno fuerte a moderado.

A fin de comprender la naturaleza electrostática del puente de hidrógeno intramolecular, se realizaron cálculos de NBO (Natural Bond Orbital).<sup>8</sup> El análisis está basado en la teoría de perturbaciones de segundo orden y permite estimar la energía de estabilización,  $E(2)$ , asociadas con las interacciones donador-aceptor de los NBO considerados.

El cálculo se realizó para el tautómero enol-imina como así también para el confórmero de dicho tautómero, en el que no es posible la formación del puente de hidrógeno intramolecular ( $T_{e-i-180}$ ). Lo que se espera obtener mediante este cálculo es la energía de estabilización asociada con la interacción entre el par libre del nitrógeno imínico con el orbital  $\sigma$  antienlazante O-H, lógicamente esta interacción estará ausente en  $T_{e-i-180}$  dado que no es posible la formación del puente de hidrógeno.

Desafortunadamente, el cálculo de NBO no resulto ser satisfactorio dado que considera al sistema como dos unidades moleculares para el tautómero enol-imina, siendo una de ellas el hidrógeno fenólico ( $H_A$ ) y la restante el resto del fragmento molecular.

A modo de ejemplo, se exponen los resultados obtenidos para el compuesto de referencia X-I ( $T_{e-i}$ ), junto con la simbología, utilizada por Gaussian 09, que aquí nos interesa.



**Símbolo en Gaussian 09**

<b>BD (1)</b>	Enlace $\sigma$ enlazante	<b>BD (1)*</b>	Enlace $\sigma$ antienlazante
<b>BD (2)</b>	Enlace $\pi$ enlazante	<b>BD (2)*</b>	Enlace $\pi$ antienlazante
<b>LP (1)</b>	Par libre número 1	<b>LP (1)*</b>	Par libre número 1 antienlazante
<b>LP (2)</b>	Par libre número 2	<b>LP (2)*</b>	Par libre número 2 antienlazante

*Tabla 3.4.1. 23. Símbolos utilizados por Gaussian G09.*

```

*****
Gaussian 09: IA32W-G09RevA.02 11-Jun-2009
              10-Aug-2016
*****
%chk=C:\Users\usuario\Documents\Tesis\Cálculos teóricos\Familia X\B3LYP
\En vacío
\Imina\X-I-NBO.chk
%mem=1GB
-----
# rb3lyp/6-31g(d,p) pop=(nbo, savenbo, full)
-----
1/38=1/1;
2/12=2,17=6,18=5,40=1/2;
3/5=1,6=6,7=101,11=2,16=1,25=1,30=1,74=-5,116=1/1,2,3;
4//1;
5/5=2,38=5/2;
6/7=3,28=1,73=1/1,7;
99/5=1,9=1/99;
-----
X-I-NBO
-----

```

Figura 3.4.1. 11. Entrada del cálculo para X-I.

```

Second Order Perturbation Theory Analysis of Fock Matrix in NBO Basis

Threshold for printing: 0.50 kcal/mol
(Intermolecular threshold: 0.05 kcal/mol)

Donor NBO (i)                Acceptor NBO (j)                E(2)  E(j)-E(i)  F(i,j)
                               kcal/mol  a.u.      a.u.
=====
within unit 1
  1. BD ( 1) C 1 - C 2        / 75. RY*( 2) C 3                1.90  1.45  0.047
  .....
  .....
  .....
 22. BD ( 2) C 15 - C 17     /264. BD*( 2) N 12 - C 13       22.57  0.26  0.072
  .....
  .....
  .....
 51. LP ( 2) O 25           /269. BD*( 2) C 15 - C 17       39.23  0.32  0.107

from unit 1 to unit 2
 49. LP ( 1) N 12           / 53. LP*( 1) H 26                46.07  0.52  0.151
  .....
  .....
  .....

from unit 2 to unit 1
 53. LP*( 1) H 26           / 84. RY*( 1) C 4                 0.09  1.03  0.018
 53. LP*( 1) H 26           /134. RY*( 1) N 12                1.16  0.97  0.061
  .....
  .....
  .....

within unit 2
 53. LP*( 1) H 26           /244. RY*( 1) H 26                34.60  0.84  0.310
 53. LP*( 1) H 26           /246. RY*( 3) H 26                 1.01  2.65  0.095
 53. LP*( 1) H 26           /247. RY*( 4) H 26                 0.93  2.46  0.088

```

Figura 3.4.1. 12. Resumen de la salida del cálculo NBO para X-I.

Como se puede observar, el cálculo predice dos unidades moleculares y calcula las energías de interacción entre orbitales donores y aceptores NBO para cada unidad por sí sola, como así también desde la unidad 1 a la 2 y viceversa. En este sentido, las interacciones que resultan importantes son la número 22, 51 y 49.

La interacción 22, indica una interacción entre el enlace  $\pi$  C<sub>15</sub>-C<sub>17</sub> y el enlace  $\pi^*$  N<sub>12</sub>-C<sub>13</sub> con una energía de 22.52 Kcal.mol<sup>-1</sup>. La número 51, propone una interacción entre uno de los pares libres del oxígeno fenólico con el enlace  $\pi^*$  C<sub>15</sub>-C<sub>17</sub>. Estas interacciones deberían encontrarse también para T<sub>e-i-180</sub> e indican como se deslocaliza la carga a través de estos enlaces. En cuanto a la interacción número 49, sólo se debería observar en T<sub>e-i</sub>. El cálculo para esta última interacción predice una energía de 46.07 Kcal.mol<sup>-1</sup> entre el par libre del nitrógeno imínico y un par libre antienlazante del hidrógeno fenólico, considerado aquí como la segunda unidad molecular. Sin embargo, este resultado no puede ser aceptado desde el punto de vista que, carece de sentido, hablar de un par libre para un átomo de hidrógeno, se esperaría en su lugar una interacción con el orbital  $\sigma^*$  O-H.

Todos los intentos por resolver este altercado resultaron infructuosos y en ningún caso se logró que el cálculo NBO considere al tautómero enol-imina como una sola unidad molecular. Teniendo en cuenta que el programa Gaussian 09 incluye la versión NBO 3.1 se intentó sortear este problema utilizando el programa NBO 5.0, lamentablemente el resultado fue el mismo, nuevamente se consideró al tautómero enol-imina como dos unidades moleculares.

Si bien el cálculo propone un resultado incoherente en términos del orbital antienlazante de hidrógeno, al dibujar las isosuperficies correspondientes a los orbitales NBO involucrados en la estabilización del tautómero enol-imina (interacción 49), se puede observar que presenta una simetría similar a la de un orbital  $\sigma$  antienlazante.

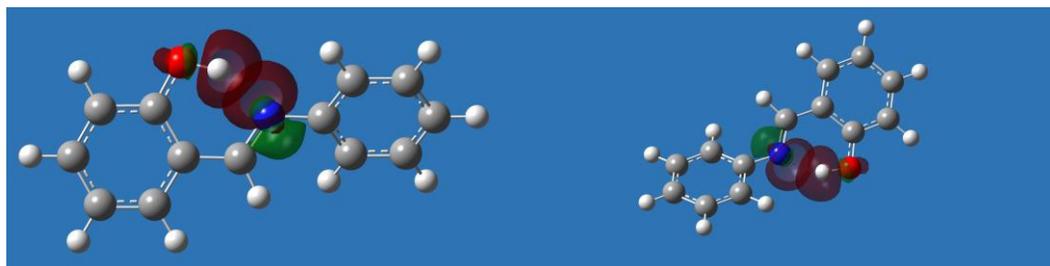


Figura 3.4.1. 13. NBO para el par libre del nitrógeno imínico y el par libre antienlazante del hidrógeno fenólico.

Finalmente, sólo le logró resolver esta situación al bajar la calidad del cálculo al método HF/6-31G(d), en cuyo caso se encontró que la energía de estabilización asociada con la interacción entre el par libre del nitrógeno imínico con el orbital  $\sigma$  antienlazante O-H, es de 37.53 Kcal.mol<sup>-1</sup>. En este caso la visualización de los orbitales es la siguiente.

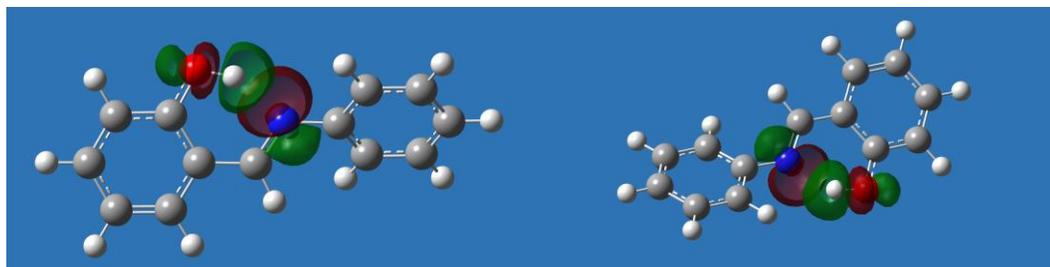


Figura 3.4.1. 14. NBO para el par libre del nitrógeno imínico y el  $\sigma^*$  antienlazante O-H.

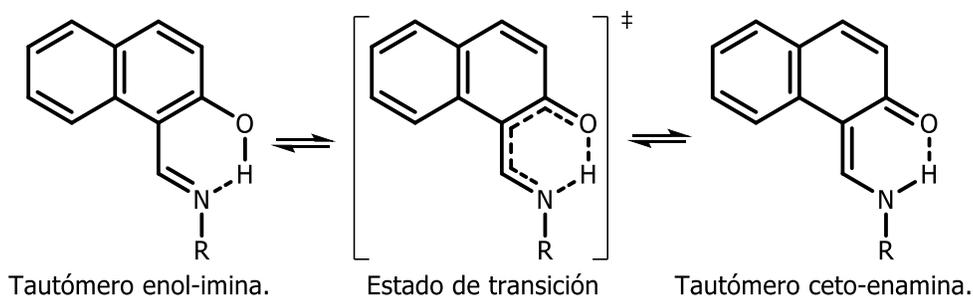
### 3.4.1.1. Conclusiones parciales.

En base a los resultados obtenidos para la familia X de bases de Schiff se puede arribar a las siguientes conclusiones parciales:

- ✓ Los cálculos de  $\Delta E$  y  $\Delta G$  indican que el tautómero enol-imina es más estable que el tautómero ceto-enamina, tanto en vacío como en disolución (DMSO y  $\text{CHCl}_3$ ). Esto coincide irreprochablemente con los resultados obtenidos experimentalmente, tanto en IR como en RMN.
- ✓ Mediante el cálculo de la función RDG fue posible visualizar las regiones de interacciones débiles presentes. En este sentido, se logró comprender la disposición espacial del tautómero enol-imina al considerar la interacción di-hidrógeno entre  $\text{H}_{10}$  y  $\text{H}_{14}$ . Además, se observó un punto crítico de anillo prácticamente en el centro del fragmento heterocíclico, indicando así su grado de aromaticidad.
- ✓ Se calculó la energía del puente de hidrógeno intramolecular para el tautómero enol-imina, junto con sus parámetros geométricos, indicando que se trata de un puente de hidrógeno moderado.
- ✓ Se calculó los índices HOMA y Bird, estos evidenciaron un elevado grado de aromaticidad para el anillo B, que permitió ayudar a comprender la baja diferencia de energía que existe entre ambas especies tautoméricas, en relación a lo que se esperaría desde el punto de vista puramente intuitivo. En este sentido, también se calculó el parámetro de Gilli,  $Q$ , que justificó un alto grado de deslocalización electrónica en dicho anillo, lo que está de acuerdo con los índices de aromaticidad calculados.
- ✓ Se calculó la energía de estabilización en el tautómero enol-imina mediante el cálculo NBO con el método HF-631G(d), el cual arrojó que la interacción LP  $\text{N}_{12}$  con el orbital  $\sigma^*$  O-H, estabiliza a esta especie en  $37.53 \text{ Kcal.mol}^{-1}$  en relación a la especie  $\text{T}_{e-i-180}$ . En este sentido, no fue posible llevar a cabo el cálculo NBO con los métodos B3LYP y M06-2X de manera satisfactoria.

### 3.4.2. Cálculos teóricos: Bases de Schiff derivadas de 2-hidroxi-1-naftaldehído – Familia Y.

Teniendo en cuenta que el equilibrio tautomérico a estudiar es equivalente al analizado en la familia X, se utilizó el mismo procedimiento, empleando los mismos métodos de cálculos teóricos. En el esquema 3.4.2.1, se muestran las tres especies involucradas para esta familia de bases de Schiff en el equilibrio tautomérico.



Esquema 3.4.2. 1. Equilibrio tautomérico de la familia Y de bases de Schiff.

Nuevamente, se buscó en primera instancia el conformero más estable para cada compuesto de la familia Y. Utilizando como compuesto modelo el isómero *E* del tautómero enol-imina de Y-I. Para esto se realizaron cálculos utilizando el método B3LYP con el paquete de bases 6-31G(d,p) y el modo SCAN sobre los ángulos diedros  $\alpha$  y  $\beta$ , (Figura 3.4.2.1). El SCAN fue realizado en vacío del mismo modo que para la familia X. En los gráficos 3.4.2.1 y 3.4.2.2 se muestran las energías relativas asociadas a cada conformero.

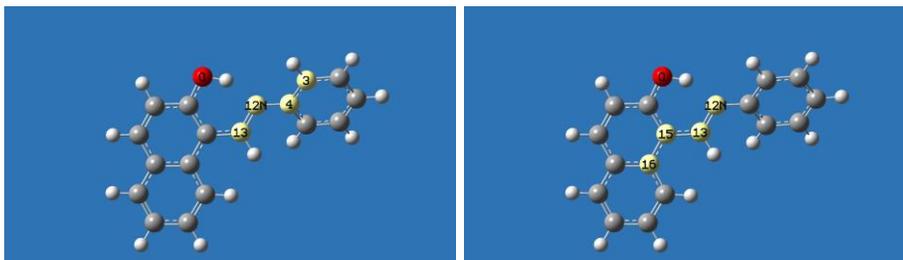


Figura 3.4.2. 1. Ángulo diedro  $\alpha$  (izquierda) y ángulo diedro  $\beta$  (derecha).

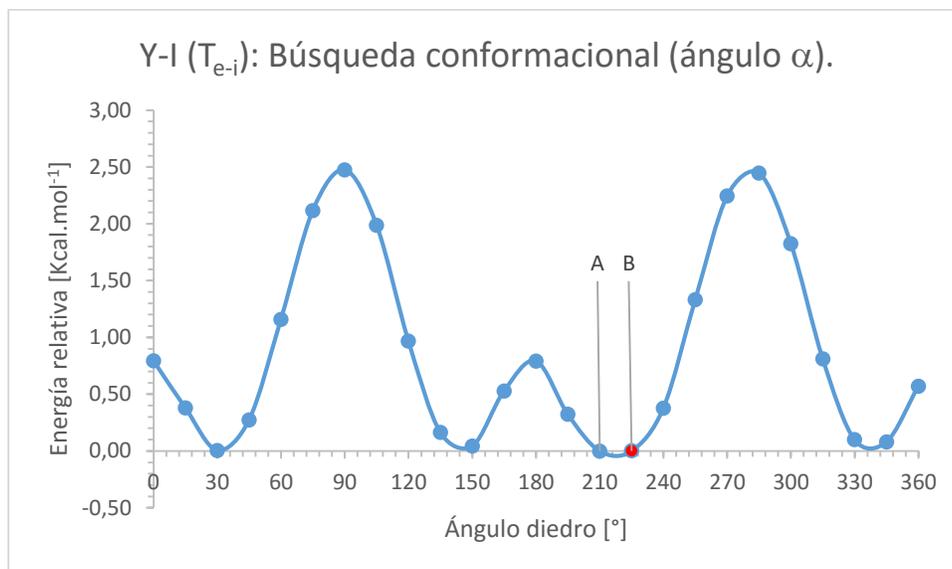


Gráfico 3.4.2. 1. Rotación del ángulo  $\alpha$  de Y-I ( $T_{e-i}$ ). En rojo el conformero de energía relativa igual a 0 Kcal.mol<sup>-1</sup>.

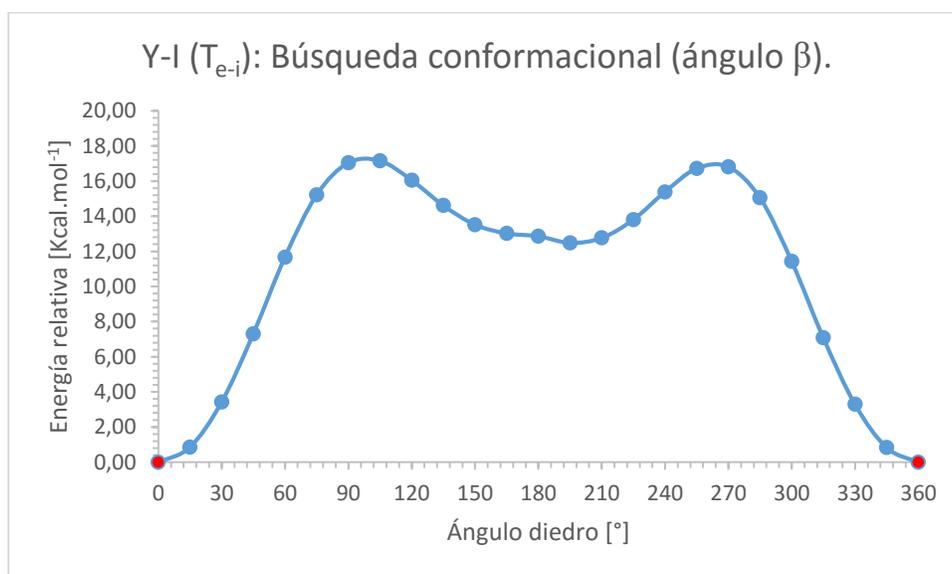


Gráfico 3.4.2. 2. Rotación del ángulo  $\beta$  de Y-I ( $T_{e-i}$ ). En rojo el conformero de energía relativa igual a 0 Kcal.mol<sup>-1</sup>.

La búsqueda conformacional de Y-I genera gráficos similares a los obtenidos para X-I (Gráficos 3.4.1.1 y 3.4.1.2), con energías relativas análogas para cada conformero. El gráfico 3.4.2.2 evidencia nuevamente la preferencia conformacional donde es posible la formación del puente de hidrógeno intramolecular, puede verse que el puente de hidrógeno intramolecular estabiliza el compuesto Y-I ( $T_{e-i}$ ) en 17,15 Kcal.mol<sup>-1</sup>. De nuevo, los máximos se observan cuando ambos anillos se encuentran alineados perpendicularmente.

De igual manera, la búsqueda conformacional del resto de la familia Y generó gráficos similares a los compuestos análogos de la familia X, es por este motivo que no se exponen en este trabajo de tesis.

Además, se realizó un cálculo de optimización junto con el cálculo de frecuencias de vibración para el isómero *Z* de Y-I ( $T_{e-i}$ ). En la figura 3.4.2.2 se muestra el conformero obtenido.

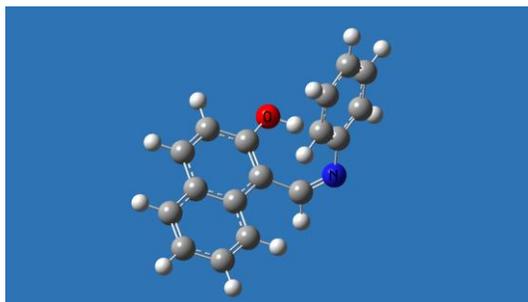


Figura 3.4.2. 2. Isómero *Z* de Y-I ( $T_{e-i}$ ).

Al igual que en la familia X, el isómero *Z* es menos estable que el isómero *E*, sólo que aquí la diferencia es mayor, siendo de  $110.71 \text{ Kcal.mol}^{-1}$  contra las  $15.83 \text{ Kcal.mol}^{-1}$  obtenidas para el isómero *Z* de X-I, lo que está de acuerdo con la diferencia de tamaño entre ambos compuestos. Nuevamente la diferencia de energía reafirma la hipótesis planteada de que el isómero *E* es el más estable producto de la formación del puente de hidrógeno intramolecular y la disminución del impedimento estérico.

Una vez realizada la búsqueda conformacional para ambos tautómeros, se efectuó el cálculo de optimización junto con el cálculo de las frecuencias de vibración tanto para los tautómeros como para el estado de transición.

Del mismo modo que para la familia X, no se obtuvieron frecuencias de vibración negativas, salvo la esperada para el  $ET^\ddagger$ . Además, se realizó un cálculo de coordenada intrínseca de la reacción que respaldó la estructura propuesta para el estado de transición. Se utilizó como modelo el compuesto Y-I, determinando 20 puntos a lo largo del camino de reacción hacia reactivo ( $T_{e-i}$ ) y producto ( $T_{c-e}$ ). En el gráfico 3.4.2.3, se observa el resultado obtenido con ambos métodos de cálculo.

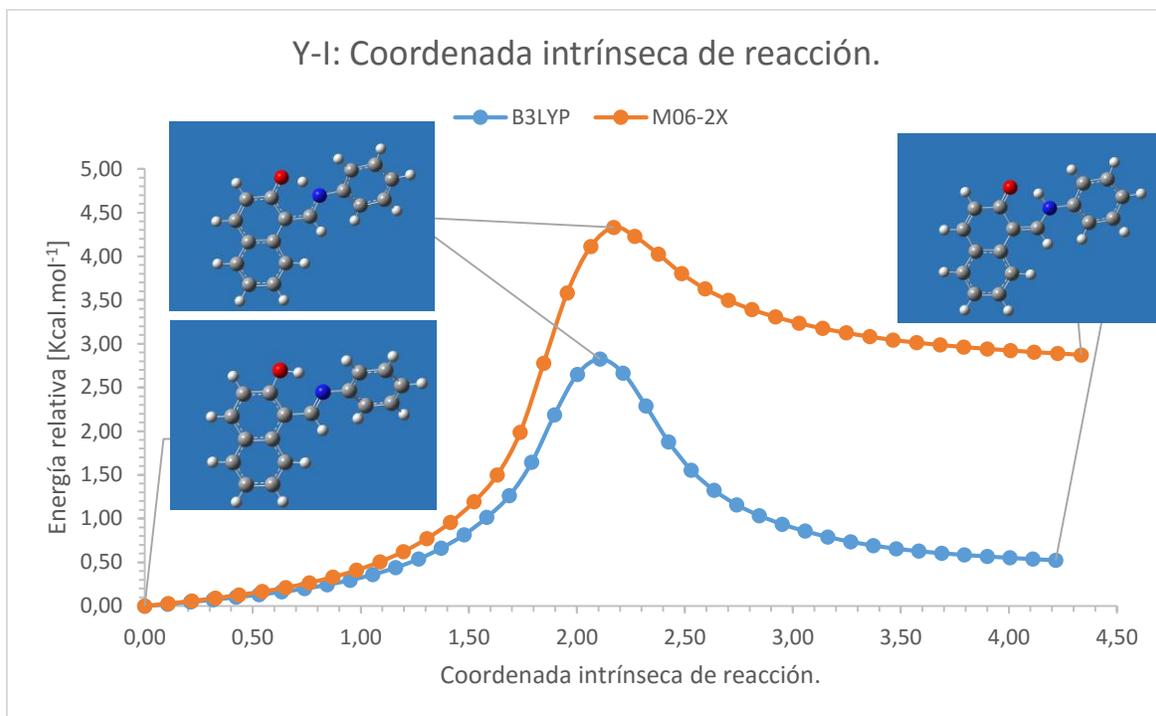
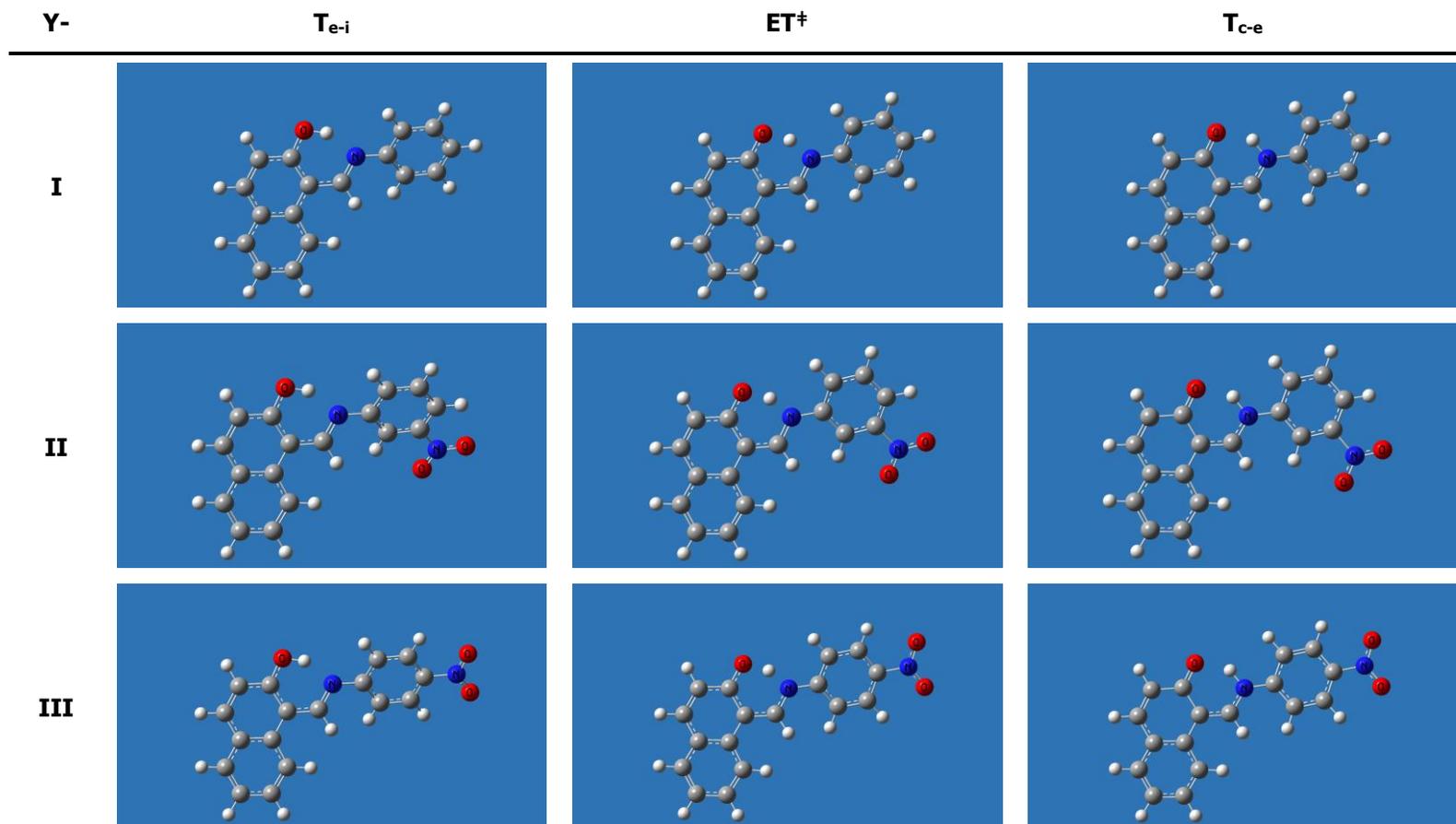


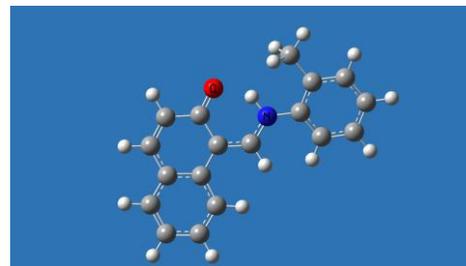
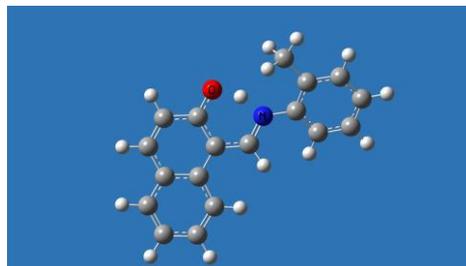
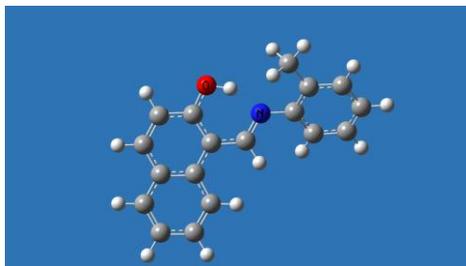
Gráfico 3.4.2. 3. IRC en vacío con el método B3LYP y M06-2X para Y-I.

El camino de reacción es similar en ambos métodos de cálculo, con la salvedad de que el método B3LYP predice una barrera de energía entre ambos tautómeros más baja que la propuesta por el método M06-2X, 2.82 y 4.33 Kcal.mol<sup>-1</sup> respectivamente. Además, se observa una mayor diferencia de energía entre las dos especies tautoméricas en M06-2X, una situación que se explicará más adelante en este apartado. Aquí sólo se intenta demostrar que el estado de transición propuesto es efectivamente el adecuado y no es un intermediario.

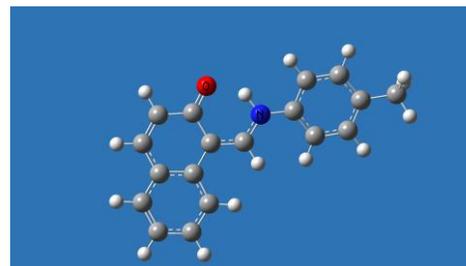
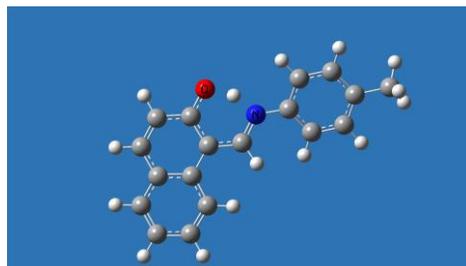
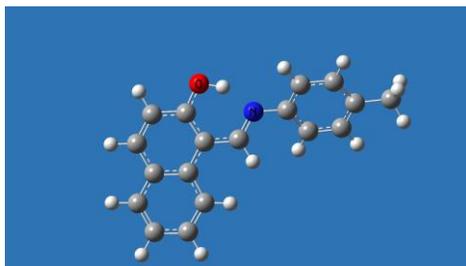
En la tabla 3.4.2.1 se exponen los conformeros más estable para cada una de las especies involucradas en el equilibrio tautomérico y, en la tablas 3.4.2.2 y 3.4.2.3, los resultados obtenidos para esta familia de bases de Schiff utilizando el método B3LYP con el paquete de bases 6-31G(d,p) y el método M06-2X con el paquete de bases 6-311G(d,p).



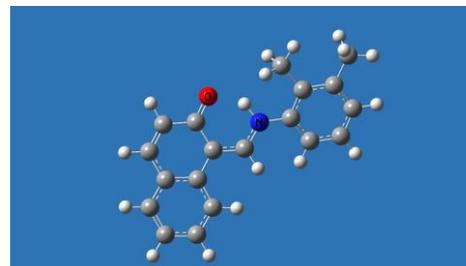
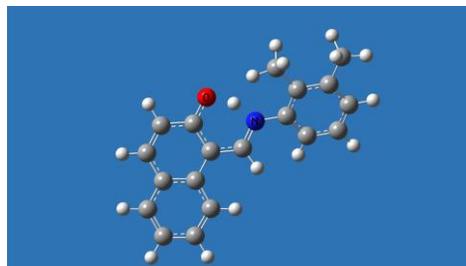
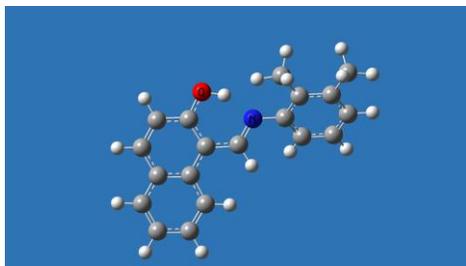
IV



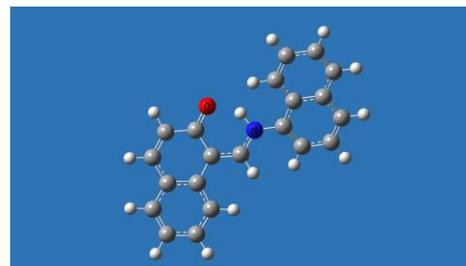
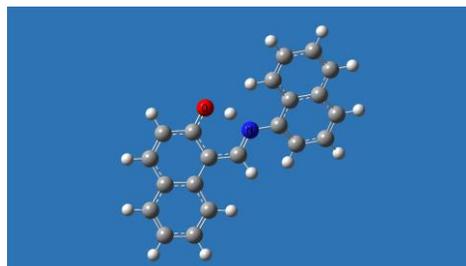
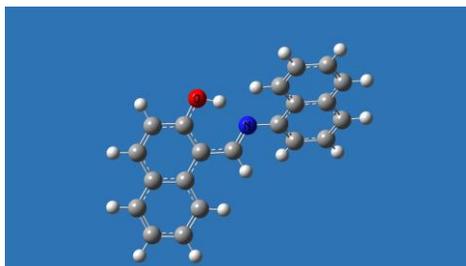
V



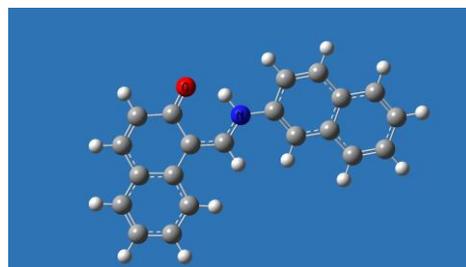
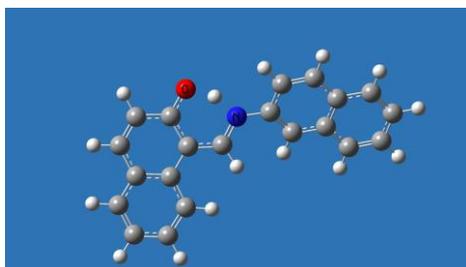
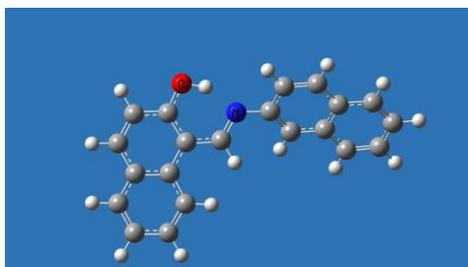
VI



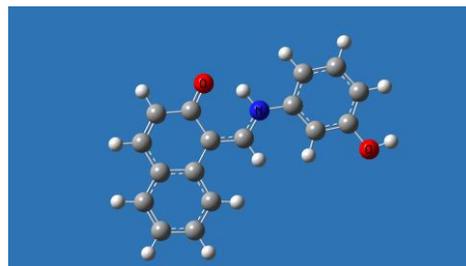
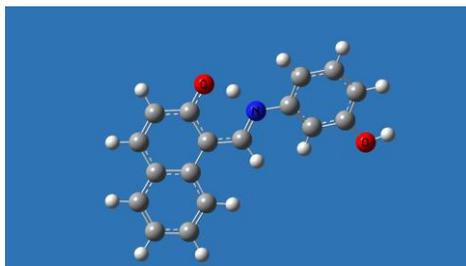
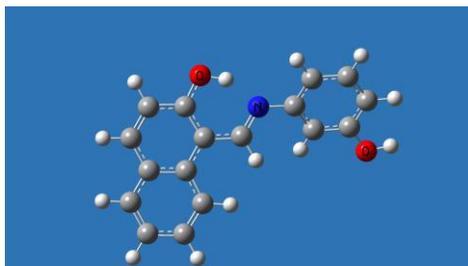
VII



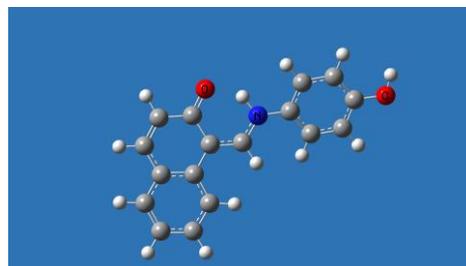
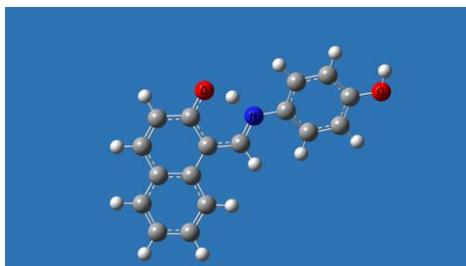
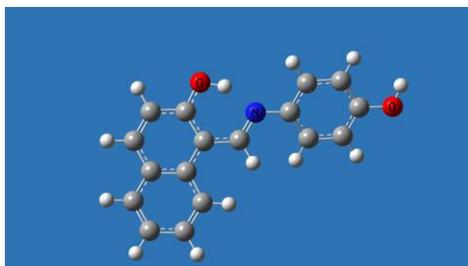
VIII



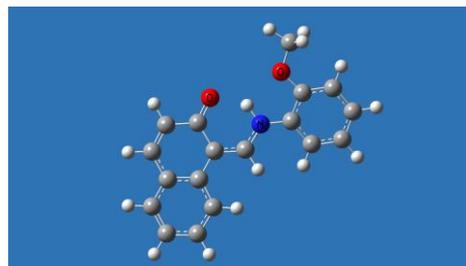
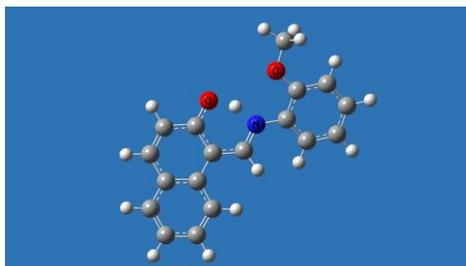
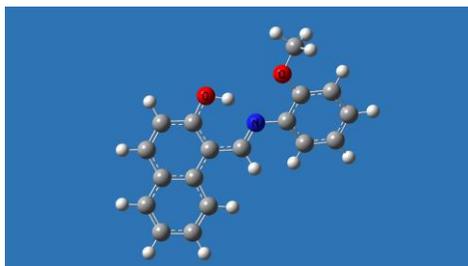
IX



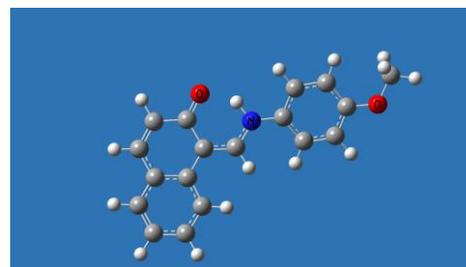
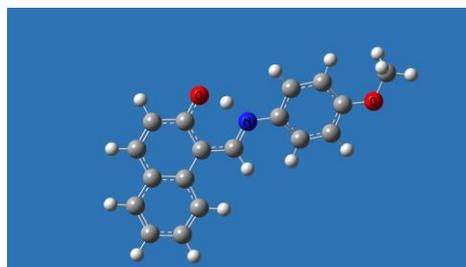
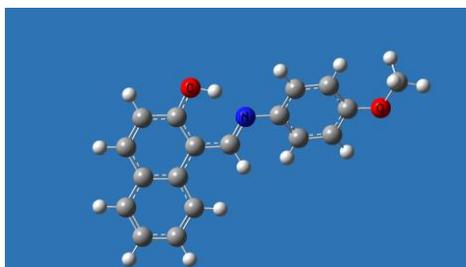
X



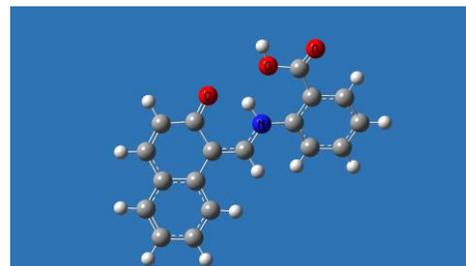
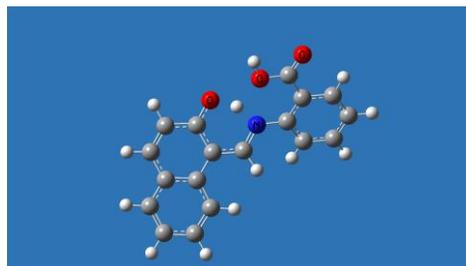
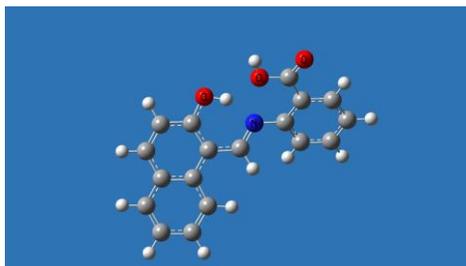
XI



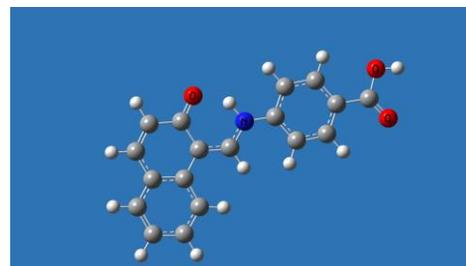
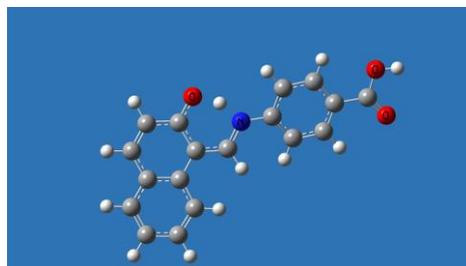
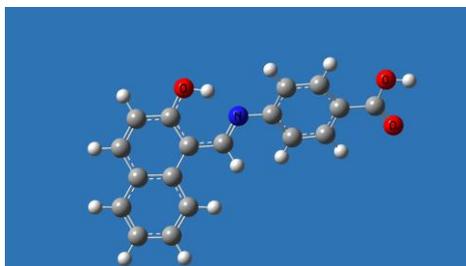
XII



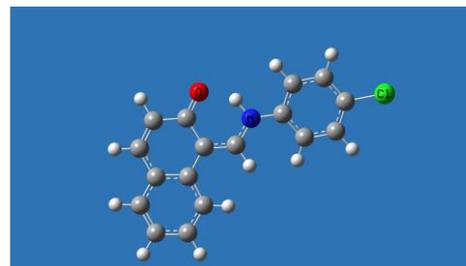
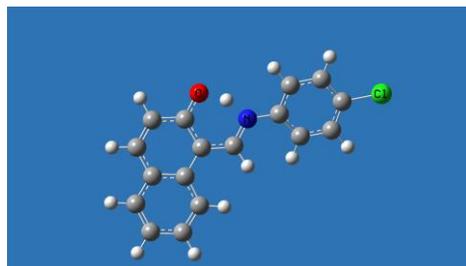
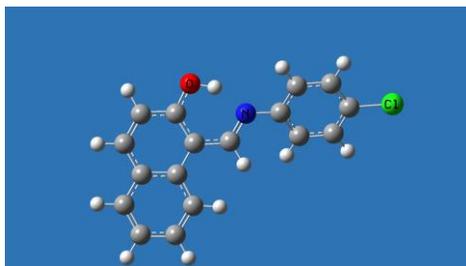
XIII



XIV



XV



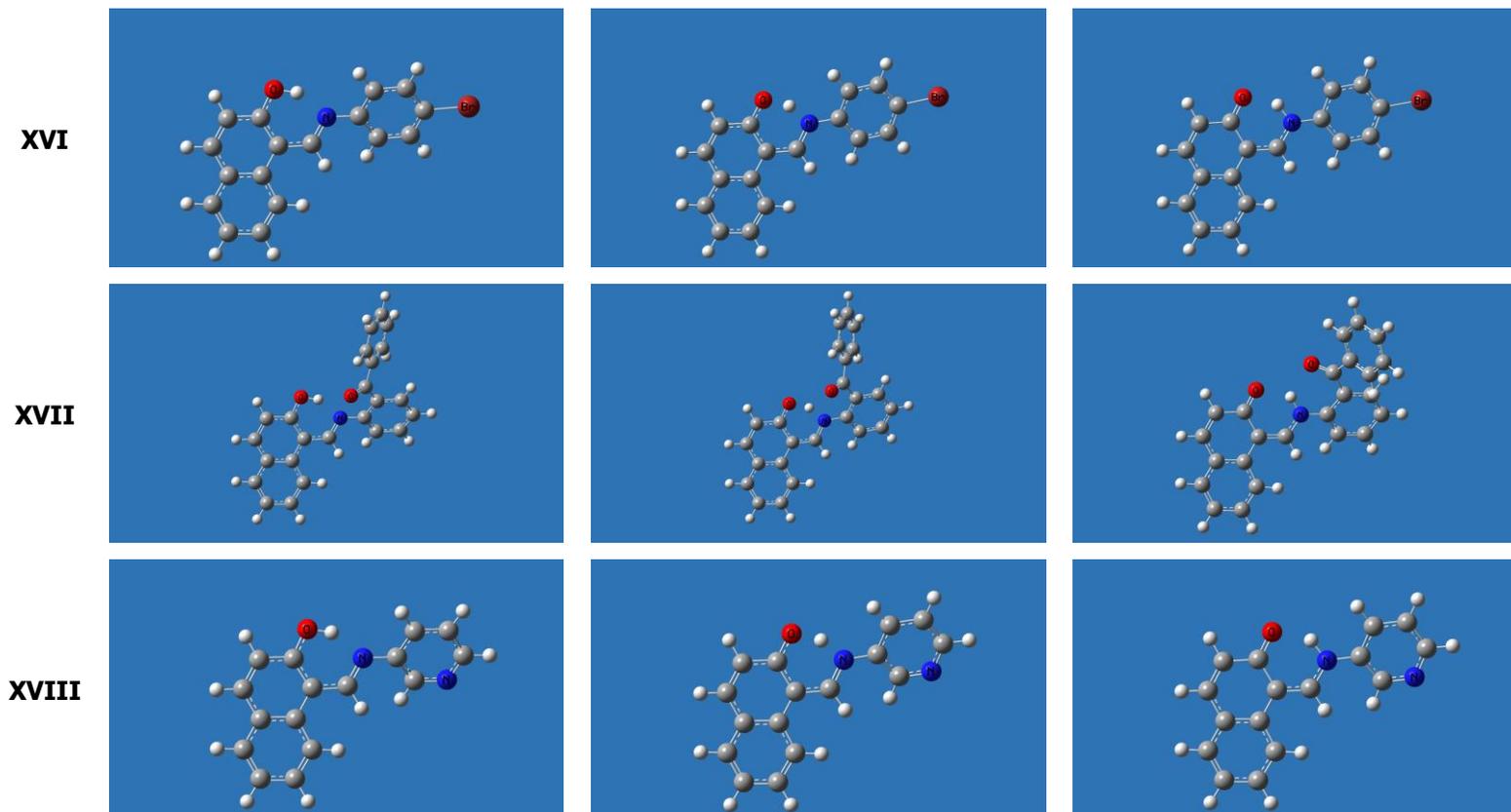


Tabla 3.4.2. 1. Conformeros correspondientes a  $T_{e-ij}$ ,  $ET^\ddagger$  y  $T_{c-e}$  optimizados con el método B3LYP.

Y-	$\Delta E$ [Kcal.mol <sup>-1</sup> ]																	
	B3LYP/6-31G(d,p) opt freq									M06-2X/6-311G(d,p) opt freq								
	Vacío			DMSO			CHCl <sub>3</sub>			Vacío			DMSO			CHCl <sub>3</sub>		
	T <sub>e-i</sub>	ET <sup>‡</sup>	T <sub>c-e</sub>	T <sub>e-i</sub>	ET <sup>‡</sup>	T <sub>c-e</sub>	T <sub>e-i</sub>	ET <sup>‡</sup>	T <sub>c-e</sub>	T <sub>e-i</sub>	ET <sup>‡</sup>	T <sub>c-e</sub>	T <sub>e-i</sub>	ET <sup>‡</sup>	T <sub>c-e</sub>	T <sub>e-i</sub>	ET <sup>‡</sup>	T <sub>c-e</sub>
<b>I</b>	0.00	3.18	0.79	1.37	3.52	0.00	0.96	3.27	0.00	0.00	5.28	3.05	0.00	3.85	0.71	0.00	4.15	1.27
<b>II</b>	0.00	3.58	1.31	0.75	3.26	0.00	0.15	2.93	0.00	0.00	5.68	3.52	0.00	4.19	1.12	0.00	4.61	1.87
<b>III</b>	0.00	3.41	0.91	1.53	3.72	0.00	0.89	3.41	0.00	0.00	5.52	3.28	0.00	3.87	0.46	0.00	4.40	1.29
<b>IV</b>	0.00	2.98	0.60	1.16	3.37	0.00	0.91	3.18	0.00	0.00	4.62	2.67	0.00	3.58	0.72	0.00	3.71	1.10
<b>V</b>	0.00	3.13	0.79	1.39	3.46	0.00	0.96	3.23	0.00	0.00	5.14	3.02	0.00	3.60	0.56	0.00	3.94	1.22
<b>VI</b>	0.00	3.10	0.91	0.90	3.14	0.00	0.53	2.96	0.00	0.00	4.79	2.82	0.00	3.53	0.78	0.00	3.79	1.26
<b>VII</b>	0.00	3.23	1.26	0.26	2.72	0.00	0.05	2.57	0.00	0.00	4.95	3.30	0.00	3.93	1.59	0.00	4.08	1.91
<b>VIII</b>	0.00	3.27	0.88	1.17	3.42	0.00	0.66	3.18	0.00	0.00	5.45	3.24	0.00	3.95	0.74	0.00	4.36	1.40
<b>IX</b>	0.00	3.05	0.50	1.52	3.58	0.00	1.10	3.40	0.00	0.00	5.00	2.71	0.00	3.59	0.40	0.00	3.95	0.94
<b>X</b>	0.00	3.25	1.20	1.04	3.19	0.00	0.49	2.85	0.00	0.00	5.24	3.41	0.00	3.68	0.96	0.00	3.95	1.45
<b>XI</b>	0.06	2.91	0.00	1.79	3.79	0.00	1.47	3.57	0.00	0.00	4.49	1.66	0.11	3.43	0.00	0.00	3.48	0.26
<b>XII</b>	0.00	3.19	1.09	1.09	3.22	0.00	0.68	3.03	0.00	0.00	5.16	3.29	0.00	3.64	0.87	0.00	3.92	1.41
<b>XIII</b>	0.00	3.70	0.50	0.88	3.51	0.00	0.70	3.61	0.00	0.00	5.63	2.39	0.00	4.29	0.87	0.00	4.71	1.11
<b>XIV</b>	0.00	3.23	0.66	1.52	3.68	0.00	1.00	3.48	0.00	0.00	5.28	2.98	0.00	3.80	0.59	0.00	4.23	1.13
<b>XV</b>	0.00	3.40	1.22	1.14	3.35	0.00	0.60	3.09	0.00	0.00	5.45	3.47	0.00	3.81	0.75	0.00	4.26	1.56
<b>XVI</b>	0.00	3.40	1.18	1.13	3.34	0.00	0.56	3.08	0.00	0.00	5.51	3.50	0.00	3.92	0.93	0.00	4.36	1.69
<b>XVII</b>	0.00	3.97	0.56	1.25	4.00	0.00	0.96	4.02	0.00	0.00	6.04	2.38	0.00	5.45	2.66	0.00	4.82	0.92
<b>XVIII</b>	0.00	3.63	1.60	0.56	3.15	0.00	0.05	2.86	0.00	0.00	5.75	3.84	0.00	4.31	1.42	0.00	4.67	2.08
<b>Promedio</b>	0.00	3.31	0.89	1.14	3.41	0.00	0.71	3.21	0.00	0.00	5.28	3.03	0.01	3.91	0.90	0.00	4.19	1.33

Tabla 3.4.2. 2. Energías electrónicas relativas del equilibrio tautomérico de la familia Y con el método B3LYP Y M06-2X.

Y-	$\Delta G$ [Kcal.mol <sup>-1</sup> ]																	
	B3LYP/6-31G(d,p) opt freq									M06-2X/6-311G(d,p) opt freq								
	Vacío			DMSO			CHCl <sub>3</sub>			Vacío			DMSO			CHCl <sub>3</sub>		
	T <sub>e-i</sub>	ET <sup>‡</sup>	T <sub>c-e</sub>	T <sub>e-i</sub>	ET <sup>‡</sup>	T <sub>c-e</sub>	T <sub>e-i</sub>	ET <sup>‡</sup>	T <sub>c-e</sub>	T <sub>e-i</sub>	ET <sup>‡</sup>	T <sub>c-e</sub>	T <sub>e-i</sub>	ET <sup>‡</sup>	T <sub>c-e</sub>	T <sub>e-i</sub>	ET <sup>‡</sup>	T <sub>c-e</sub>
<b>I</b>	0.00	0.82	0.18	0.97	0.78	0.00	0.00	0.92	0.46	0.00	2.54	2.83	0.19	1.37	0.00	0.00	2.05	1.52
<b>II</b>	0.00	0.73	0.88	0.80	0.75	0.00	0.29	0.50	0.00	0.00	2.63	3.31	0.00	1.44	0.60	0.00	1.65	1.31
<b>III</b>	0.00	0.92	0.13	0.94	0.59	0.00	0.00	0.76	0.16	0.00	3.38	2.83	0.00	2.20	0.97	0.00	2.11	1.49
<b>IV</b>	0.00	0.80	0.39	0.25	0.09	0.00	0.00	0.73	0.49	0.00	2.17	2.48	0.00	1.33	1.68	0.00	1.35	1.68
<b>V</b>	0.00	1.32	0.76	1.00	1.01	0.00	0.42	0.62	0.00	0.00	2.75	3.01	0.00	2.10	0.91	0.00	2.57	2.55
<b>VI</b>	0.00	0.92	0.79	0.89	0.70	0.00	0.00	0.70	0.49	0.00	2.74	2.93	0.00	1.44	0.65	0.00	3.05	2.72
<b>VII</b>	0.00	1.26	1.38	0.02	0.47	0.00	0.00	1.24	0.39	0.00	3.02	3.53	0.00	2.22	2.63	0.00	2.74	2.14
<b>VIII</b>	0.00	0.80	0.26	1.39	1.00	0.00	0.52	0.27	0.00	0.00	2.18	2.59	0.00	1.51	1.09	0.00	2.13	1.95
<b>IX</b>	0.99	1.79	0.00	1.54	1.42	0.00	0.75	0.67	0.00	0.00	2.61	2.15	0.99	2.58	0.00	0.00	1.89	1.16
<b>X</b>	0.00	0.92	0.82	0.85	0.55	0.00	0.34	0.66	0.00	0.00	2.79	2.75	0.00	2.13	1.39	0.00	2.72	2.15
<b>XI</b>	0.35	0.89	0.00	1.49	1.07	0.00	1.31	0.16	0.00	0.00	3.27	2.30	0.21	0.63	0.00	0.00	0.82	0.61
<b>XII</b>	0.00	0.91	0.68	0.92	0.63	0.00	0.15	0.00	0.21	0.00	2.56	2.78	0.00	1.57	0.80	0.00	2.11	2.11
<b>XIII</b>	0.00	1.60	0.69	0.32	0.92	0.00	0.34	1.14	0.00	0.00	3.31	2.54	0.00	1.90	1.06	0.00	1.76	1.89
<b>XIV</b>	0.29	1.09	0.00	1.20	1.52	0.00	0.09	0.04	0.00	0.00	3.02	2.24	0.47	1.81	0.00	0.00	1.83	1.38
<b>XV</b>	0.00	1.01	0.21	0.30	0.93	0.00	0.00	1.07	0.74	0.00	3.28	3.72	0.00	2.09	1.80	0.00	2.35	2.36
<b>XVI</b>	0.00	0.93	0.36	0.63	1.14	0.00	0.00	0.54	0.14	0.00	2.99	3.09	0.00	1.48	0.71	0.00	1.69	1.46
<b>XVII</b>	0.00	1.74	0.68	0.81	0.57	0.00	0.32	1.57	0.00	0.00	3.53	2.48	0.00	3.63	1.97	0.00	2.37	0.82
<b>XVIII</b>	0.00	1.24	1.13	0.46	0.17	0.00	0.00	0.47	0.07	0.00	3.42	3.55	0.00	1.56	0.87	0.00	2.25	1.86
<b>Promedio</b>	0.09	1.09	0.52	0.82	0.80	0.00	0.25	0.67	0.18	0.00	2.90	2.84	0.10	1.83	0.95	0.00	2.08	1.73

Tabla 3.4.2. 3. Energías libres de Gibbs relativas del equilibrio tautomérico de la familia Y con el método B3LYP y M06-2X.

El cálculo de  $\Delta E$  y  $\Delta G$  muestran una diferencia muy baja entre ambas especies tautoméricas en acuerdo con los resultados experimentales.

En vacío el  $\Delta E$  indica que, el tautómero enol-imina es la especie más estable en ambos métodos de cálculo, con un promedio de 0.89 y 3.03 Kcal.mol<sup>-1</sup> en B3LYP y M06-2X respectivamente.

Por otro lado, al simular el efecto del solvente, el método B3LYP propone al tautómero ceto-enamina como la especie más estable tanto en DMSO como en CHCl<sub>3</sub>, por un promedio de 1.14 y 0.71 Kcal.mol<sup>-1</sup> respectivamente. Mientras que, M06-2X, predice que es el tautómero enol-imina el más estable, tanto en DMSO como en CHCl<sub>3</sub>, con un promedio de 0.90 y 1.33 Kcal.mol<sup>-1</sup> respectivamente.

Si bien ambos métodos proponen como la especie más estable a especies diferentes, T<sub>c-e</sub> para B3LYP y T<sub>e-i</sub> para M06-2X, uno y otro indican la misma tendencia. La energía del tautómero ceto-enamina disminuye al simular el efecto del solvente, sólo que en B3LYP esta disminución es tal que hace que esta especie se convierta en la más estable de las dos, no así en M06-2X, donde si bien existe una disminución de  $\Delta E$ , ésta no alcanza como para proponer T<sub>c-e</sub> como el tautómero más estable. Como se comentó para la familia X, esta situación se podría explicar si consideramos el incremento del momento dipolar de T<sub>c-e</sub> en relación T<sub>e-i</sub> para la mayoría de los compuestos. En la tabla 3.4.2.4 se muestra el momento dipolar calculado, en vacío, para ambos tautómeros en toda la familia Y.

$\mu$ [debye]	B3LYP/6-31G(d,p) opt freq									
Y-	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	
T <sub>e-i</sub>	1.9206	3.8616	6.3534	1.6646	2.0333	1.5626	1.8368	1.9056	2.1299	
T <sub>c-e</sub>	2.7959	2.3313	5.9149	2.3717	3.1555	2.3855	2.5447	2.7637	3.2545	
Y-	X	XI	XII	XIII	XIV	XV	XVI	XVII	XVIII	
T <sub>e-i</sub>	1.3697	1.6677	1.8382	3.3947	2.3154	2.7586	2.6859	2.6191	1.7789	
T <sub>c-e</sub>	2.5653	2.8641	3.1342	3.5119	1.5700	2.5087	2.4779	4.9205	0.9270	
M06-2X/6-311G(d,p) opt freq										
Y-	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	
T <sub>e-i</sub>	2.0448	3.7393	5.7361	1.7726	2.1844	1.7287	1.9451	2.0303	2.3327	
T <sub>c-e</sub>	2.9545	2.1875	5.4264	2.4719	3.3194	2.4550	2.6609	2.8940	3.4382	
Y-	X	XI	XII	XIII	XIV	XV	XVI	XVII	XVIII	
T <sub>e-i</sub>	1.4854	1.9071	1.9221	3.1953	2.0149	2.6727	2.6452	2.8788	1.7452	
T <sub>c-e</sub>	2.7097	3.0185	3.2925	3.4043	1.3124	2.3583	2.3415	5.1366	1.2509	

Tabla 3.4.2. 4. Momentos dipolares de la familia Y en vacío con el método B3LYP y M06-2X.

En cuanto al ET<sup>‡</sup>, no se observan grandes cambios de energía al simular el efecto del solvente en relación al  $\Delta E$  obtenido en vacío. Esta situación se observa en ambos métodos de cálculo, siendo más contundente con el método B3LYP, que presenta un  $\Delta E$  de 3.31, 3.41 y 3.21 Kcal.mol<sup>-1</sup> en vacío, DMSO y CHCl<sub>3</sub> respectivamente. Esto indicaría, del mismo modo que sucedió en la familia X, que el solvente no juega un papel determinante

en la estabilización del estado de transición. El equilibrio tautomérico sucede a través de una transformación intramolecular.

Los resultados encontrados hasta aquí, se corresponden de manera excelente con los obtenidos experimentalmente. En la sección 3.3.2.A y 3.3.2.C se comprobó la presencia de ambas especies tautoméricas en DMSO- $d_6$  y  $CHCl_3$ , siendo en muchos casos el tautómero ceto-enamina la especie predominante, de manera que era lógico esperar valores de  $\Delta E$  y  $\Delta G$  pequeños entre ambos tautómeros e inferiores a los calculados para la familia X, en la que no se evidenció la presencia de  $T_{c-e}$ . Además, los cálculos evidencian que la diferencia de estabilidad entre los tautómeros es similar en ambos solventes, lo que está de acuerdo con el resultado encontrado experimentalmente al comparar los desplazamientos químicos encontrados en DMSO- $d_6$  y  $CDCl_3$  (Sección 3.3.2.C).

Nuevamente, se puede ver un leve efecto del sustituyente íntimamente relacionado a su vez con la posición que ocupa respecto del enlace imínico. Si observamos los resultados obtenidos en vacío, con el método B3LYP y tomando como referencia el compuesto Y-I, se puede ver un aumento del  $\Delta E$  entre ambos tautómeros para el compuesto Y-II, el cual contiene un grupo  $-NO_2$  en *meta*. Por otro lado, el compuesto Y-XI que contiene un grupo  $-OCH_3$  en *orto*, muestra una disminución del  $\Delta E$  al punto de que presentan prácticamente el mismo valor de energía. Sin embargo, no se observa el mismo efecto para Y-III e Y-XII los cuales también contienen un grupo  $-NO_2$  y  $-OCH_3$  respectivamente, solo que en posición *para*, lo mismo sucedió con los compuestos análogos de la familia X.

Un efecto igual se observa al analizar los valores obtenidos para Y-II, Y-III, Y-XI e Y-XII, en relación a Y-I, en disolución con el método B3LYP. Sólo que ahora el tautómero más estable fue  $T_{c-e}$ .

Los resultados obtenidos con M06-2X evidencian el mismo comportamiento. En vacío se observa una disminución, esta vez apreciable, del  $\Delta E$  para el compuesto Y-XI en relación a Y-I. En cuanto a Y-II, existe un aumento del  $\Delta E$  pero poco significativo. Para los compuestos Y-III e Y-XII se observa el mismo comportamiento que se discutió con el método B3LYP. En cuanto a los resultados observados en disolución, se aprecia una conducta igual que en vacío.

Es decir que el efecto del sustituyente se repite en ambas familias de bases de Schiff, de manera que se reafirma la hipótesis de que grupos atractores de electrones deslocalizan el par libre del átomo de nitrógeno imínico generando así una disminución en la capacidad de tautomerizar. Mientras que, un grupo donador de electrones aumenta la basicidad del nitrógeno imínico y así la posibilidad de tautomerizar. De nuevo, se debe tener en cuenta la posición en la que se encuentra el sustituyente.

Estos resultados concuerdan perfectamente con los resultados obtenidos experimentalmente (Sección 3.3.2.D). Mediante los experimentos de RMN se observó que Y-XI contiene el mayor porcentaje de  $T_{c-e}$  mientras que Y-II uno de los porcentajes más bajos. Se observó, además, el mismo comportamiento en cuanto a la posición del sustituyente.

En este sentido, también se puede destacar la conducta observada para el compuesto Y-VII en relación a Y-I. Puede observarse que, en ambos métodos, en vacío y en disolución, existe una disminución de la energía de  $T_{e-i}$ , generando una disminución del  $\Delta E$  entre ambos tautómeros. El comportamiento de Y-VII es igual al observado en Y-II y se podría explicar al considerar una deslocalización, del par libre de electrones del nitrógeno imínico, hacia el sistema de electrones  $\pi$  del anillo naftalénico proveniente de la amina utilizada. El mismo comportamiento se observa para Y-XVIII. Nuevamente, estos resultados se corresponden con los obtenidos experimentalmente (Sección 3.3.2.D).

El cuanto al cálculo de  $\Delta G$ , el análisis es el mismo al realizado para  $\Delta E$ . Los dos métodos de cálculo indican que la diferencia de energía entre ambos tautómeros es muy pequeña. El método M06-2X propone una diferencia mayor que el método B3LYP. Los dos métodos están de acuerdo con los resultados experimentales para esta familia de bases de Schiff.

Con excepción de los compuestos mencionados anteriormente, la diferencia de  $\Delta E$  y  $\Delta G$  es despreciable a lo largo de toda la familia Y, es decir que el efecto del sustituyente no parece ser considerable. Como se comentó para la familia X, esto se podría explicar al considerar la disposición del anillo aromático en relación al grupo imina. En la tabla 3.4.2.5 se muestra el valor del ángulo  $\alpha$  normalizado a un ángulo de  $180^\circ$  o  $-180^\circ$  para la familia Y de bases de Schiff.

$\alpha$ [°]	B3LYP/6-31G(d,p)								
Y-	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
$T_{e-i}$	32.614	32.011	33.076	35.687	31.767	38.691	37.914	35.599	32.099
$T_{c-e}$	13.328	-0.006	0.004	15.190	14.954	19.321	27.366	13.273	-0.088
Y-	X	XI	XII	XIII	XIV	XV	XVI	XVII	XVIII
$T_{e-i}$	28.779	29.258	28.210	38.623	33.013	32.516	32.433	37.958	34.987
$T_{c-e}$	17.181	12.910	16.165	23.731	-0.013	9.947	9.195	28.286	16.514
M06-2X/6-311G(d,p) opt freq									
Y-	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
$T_{e-i}$	38.497	37.796	39.978	39.536	38.756	42.743	42.146	41.074	39.370
$T_{c-e}$	23.786	-0.005	7.395	21.025	21.875	21.961	30.677	20.727	-19.227
Y-	X	XI	XII	XIII	XIV	XV	XVI	XVII	XVIII
$T_{e-i}$	35.719	33.061	35.651	42.386	40.027	39.209	38.183	42.384	39.755
$T_{c-e}$	25.490	15.385	25.246	25.977	-15.746	20.615	21.357	29.931	25.606

Tabla 3.4.2. 5. Ángulo diedro  $\alpha$  para la familia Y de bases de Schiff ( $T_{e-i}$  y  $T_{c-e}$ ).

Los ángulos  $\alpha$  obtenidos indican que en el tautómero ceto-enamina los anillos se encuentran en una disposición más coplanar que en el tautómero enol-imina, del mismo modo que sucedió para la familia X. De nuevo, esto se podría explicar si consideramos el cambio de hibridación que sufre el átomo de nitrógeno involucrado en el ángulo diedro. En cuanto al valor de  $\alpha$  para el tautómero enol-imina se puede explicar mediante las

interacciones hidrógeno-hidrógeno (Figura 3.4.2.3) que podrían tener lugar al igual que sucedió para la familia X de bases de Schiff.

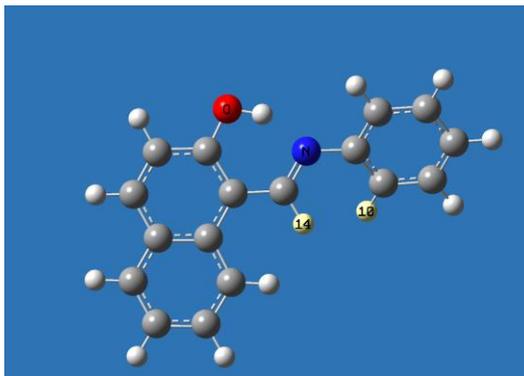


Figura 3.4.2. 3. En amarillo los hidrógenos que podrían interactuar ( $H_{10}$  y  $H_{14}$ ).

Para visualizar este tipo de interacciones se calculó la función RDG. A continuación, se muestran los resultados obtenidos para el compuesto Y-I, con la visualización mediante el programa Multiwfn 3.3.8 (Figura 3.4.2.4) y VMD (Figura 3.4.2.5), tanto para  $T_{e-i}$  como para  $T_{c-e}$ , optimizados con el método B3LYP/6-31G(d,p) en vacío.

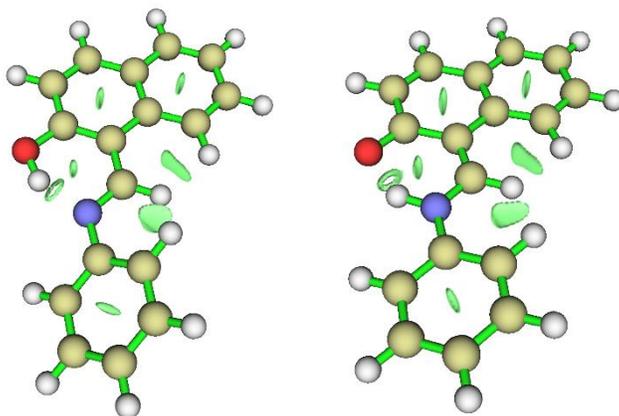


Figura 3.4.2. 4. Visualización de la función RDG para Y-I con el programa Multiwfn.  $T_{e-i}$  (izquierda) y  $T_{c-e}$  (derecha).

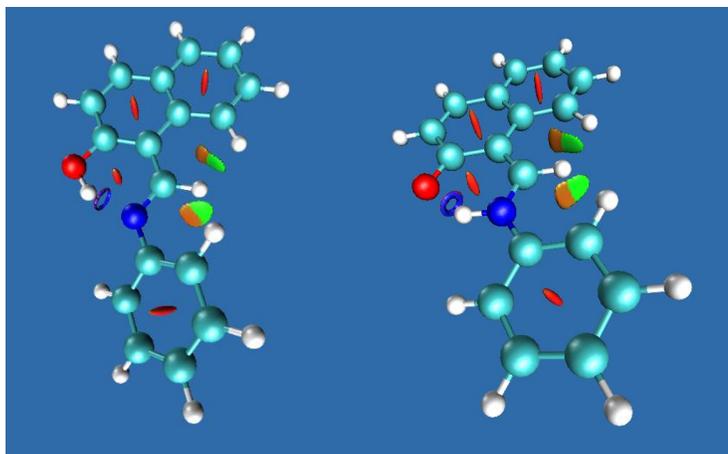


Figura 3.4.2. 5. Visualización de la función RDG para Y-I con el programa VMD.  $T_{e-i}$  (izquierda) y  $T_{c-e}$  (derecha).

Se observan 9 interacciones débiles para el compuesto Y-I, 6 de ellas son análogas a las observadas en X-I, las restantes se deben a la presencia de un anillo aromático extra en relación a X-I. Las interacciones que fueron visualizadas son equivalentes en ambos tautómeros. Nuevamente, se podría explicar el valor del ángulo  $\alpha$  mediante las interacciones entre  $H_{10}$  y  $H_{14}$  para  $T_{e-i}$ . En cuanto al tautómero ceto-enamina, se esperaría que la deslocalización del par libre del nitrógeno enamínico hacia el anillo bencénico, establezca a esta especie superando la desestabilización generada por la interacción di-hidrógeno discutida.

Con ayuda de la visualización de la función RDG con el programa VMD se pueden diferenciar las interacciones débiles ya visualizadas en Multiwfn. Se observan, entonces, 4 puntos críticos de anillo (rojo), indicando al igual que sucedió para X-I, que el anillo formado a través del puente de hidrógeno intramolecular tiene un elevado grado de aromaticidad. Además, se observa el puente de hidrógeno correspondiente en cada tautómero (azul), también, dos interacciones de van der Waals entre  $H_{14}$  y sus hidrógenos vecinos, uno proveniente del anillo naftalénico y el otro proveniente del anillo bencénico. Finalmente, dos interacciones repulsivas próximas a estas últimas interacciones (marrón).

Del mismo modo que en la sección anterior, y con el objetivo de reafirmar los resultados obtenidos mediante el cálculo de la función RDG, junto con su visualización con el programa VMD, se calcularon los puntos críticos para los tautómeros correspondientes de Y-I, utilizando el programa AIM2000. Los resultados se muestran en la figura 3.4.2.6.

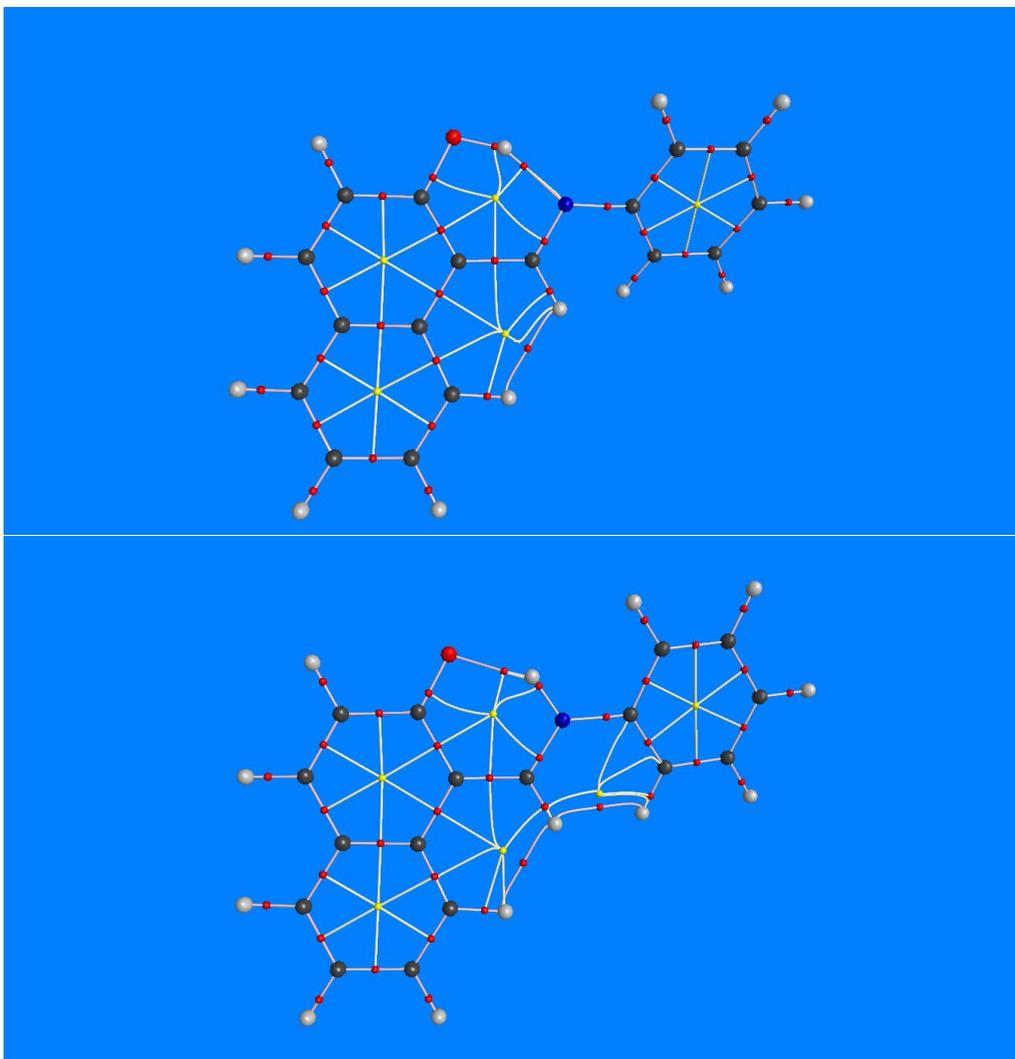


Figura 3.4.2. 6. Puntos críticos de enlace (rojo) y de anillo (amarillo) de Y-I.  $T_{e-i}$  (arriba) y  $T_{c-e}$  (abajo).

La ubicación de los puntos críticos calculados y las regiones de interacciones débiles calculadas con el programa Multiwfn se corresponden de manera excelente. Sólo se observa una diferencia en  $T_{e-i}$ , la ausencia de un punto crítico de enlace entre  $H_{10}$  y  $H_{14}$  junto con un punto crítico de anillo adyacente a este último. La misma situación se presentó cuando se realizó el cálculo para X-I (Sección 3.4.1). La ausencia de estos puntos críticos es consecuencia de un aumento de la distancia entre  $H_{10}$  y  $H_{14}$  en relación a la distancia presente en  $T_{c-e}$ .

Cabe aclarar que el análisis realizado sobre el compuesto Y-I, se extiende a toda la familia Y de bases de Schiff.

A continuación, se analizará la fortaleza del puente de hidrógeno intramolecular que tiene lugar en esta familia de bases de Schiff en base a la clasificación utilizada anteriormente (Tabla 3.4.1.9).

Se calculó la energía del puente de hidrógeno intramolecular ( $E_H$ ), para el tautómero enol-imina. Siguiendo el procedimiento utilizado para la familia X,  $E_H$  se calculó como la diferencia de energía entre  $T_{e-i}$  y  $T_{e-i-180}$  (Figura 3.4.2.6) y también aplicando la ecuación empírica de Musin y Mariam (Ecuación 3.4.1.1). A continuación, se exponen los resultados obtenidos.

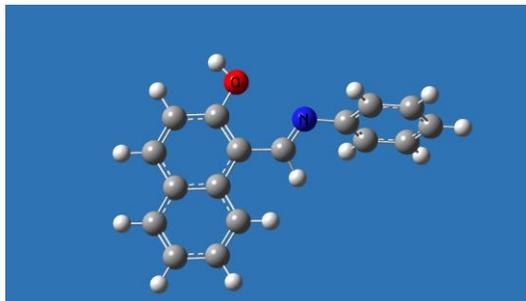


Tabla 3.4.2. 6. *Confórmero de Y-I luego del giro de 180° del hidroxilo.*

Y- O-H---N	$E_H$ [Kcal.mol <sup>-1</sup> ]											
	$E_H = E(T_{e-i-180}) - E(T_{e-i})$						- $E_H$ (Ecuación 3.4.1.1)					
	B3LYP			M06-2X			B3LYP			M06-2X		
Vacío	DMSO	CHCl <sub>3</sub>	Vacío	DMSO	CHCl <sub>3</sub>	Vacío	DMSO	CHCl <sub>3</sub>	Vacío	DMSO	CHCl <sub>3</sub>	
<b>I</b>	16.12	12.99	13.00	14.33	10.93	11.05	15.05	16.14	15.85	14.05	15.27	14.81
<b>II</b>	15.03	12.38	12.20	13.28	10.47	10.37	14.73	15.91	15.42	13.49	14.94	14.37
<b>III</b>	14.80	12.18	11.89	13.00	10.27	10.13	14.74	16.03	15.47	13.25	14.52	13.86
<b>IV</b>	15.96	13.21	13.03	13.95	11.23	11.00	15.02	15.97	15.72	14.31	15.26	15.03
<b>V</b>	16.25	13.05	13.12	14.29	10.78	10.99	15.06	16.32	16.00	13.89	15.51	14.84
<b>VI</b>	15.71	12.98	12.96	13.78	10.91	10.99	15.13	16.14	15.80	14.19	15.33	15.05
<b>VII</b>	15.52	12.37	12.32	13.64	10.79	10.73	15.08	15.66	15.46	14.32	14.99	14.74
<b>VIII</b>	15.87	12.74	12.89	14.15	10.71	10.87	14.93	16.04	15.57	13.66	15.06	14.57
<b>IX</b>	16.22	12.91	13.06	14.32	10.80	11.01	15.12	16.29	15.85	13.94	15.19	14.78
<b>X</b>	16.26	13.21	13.25	14.26	10.88	11.43	14.97	16.27	15.90	13.92	15.57	15.11
<b>XI</b>	18.01	13.83	13.99	16.32	12.00	12.97	15.71	16.85	16.64	14.96	16.45	16.19
<b>XII</b>	16.35	13.21	13.27	14.30	10.86	11.44	15.01	16.29	15.91	13.81	15.80	15.16
<b>XIII</b>	16.24	12.60	13.45	15.78	12.35	12.40	14.56	15.55	15.26	12.88	14.16	13.85
<b>XIV</b>	15.48	12.53	12.42	13.64	10.49	10.54	14.90	16.12	15.59	13.47	14.59	14.01
<b>XV</b>	15.59	12.68	12.59	13.65	10.54	10.56	14.89	16.15	15.59	13.42	14.86	14.11
<b>XVI</b>	15.60	12.72	12.61	13.76	10.69	10.70	14.88	16.06	15.61	13.61	14.79	14.29
<b>XVII</b>	16.05	12.89	13.39	14.41	11.76	11.76	14.25	15.53	15.03	13.09	13.48	14.04
<b>XVIII</b>	15.45	12.49	12.43	13.77	10.61	10.61	14.78	15.85	15.52	13.73	15.08	14.61
<b>Promedio</b>	15.92	12.83	12.88	14.15	10.95	11.09	14.93	16.06	15.68	13.78	15.05	14.64

Tabla 3.4.2. 6.  $E_H$  para la familia Y de bases de Schiff con el método B3LYP y M06-2X.

Para el cálculo de la energía del puente de hidrógeno, mediante la diferencia de energía entre  $T_{e-i}$  y  $T_{e-i-180}$  se observa que Y-II e Y-III presentan un valor de  $E_H$  de  $\sim 1.00$  Kcal.mol<sup>-1</sup> por debajo de Y-I, mientras que para Y-XI ocurre el efecto inverso, con un valor de  $\sim 1.00$  Kcal.mol<sup>-1</sup> por encima del valor de Y-I. Estos resultados se obtienen utilizando B3LYP y M06-2X tanto en vacío como en disolución y, además, coinciden con los obtenidos para la familia X (Tabla 3.4.1.10). Nuevamente, se pueden comprender en términos de los sustituyentes que contienen estos compuestos.

También se observa, en B3LYP, para el compuesto Y-VII un valor de  $E_H$  inferior al de Y-I lo que se podría explicar, como se hizo anteriormente, considerando una deslocalización electrónica del par libre del nitrógeno imínico hacia el anillo naftalénico. Un resultado que sorprende se obtiene para el compuesto Y-XIII utilizando el método M06-2X, evidenciando un puente de hidrógeno más fuerte que el de Y-I.

Considerando los valores extremos, se puede inferir que grupos atractores de electrones disminuyen la fortaleza del puente de hidrógeno, al deslocalizar el par libre de electrones del nitrógeno imínico mientras que, grupos donores de electrones la aumentan favoreciendo la interacción entre el par libre del nitrógeno imínico y el hidrógeno del grupo hidroxilo.

Para el cálculo de  $E_H$  a partir de la ecuación de Musin y Mariam, en ambos métodos de cálculo se observa la misma tendencia que para la familia X (Tabla 3.4.1.10). El compuesto Y-XI presenta un valor de  $E_H$  de  $\sim 1.00$  Kcal.mol<sup>-1</sup> por encima de Y-I, en acuerdo con lo comentado anteriormente. Por otro lado, los compuestos Y-XIII e Y-XVII presentan un valor de  $E_H$  de  $\sim 1.00$  Kcal.mol<sup>-1</sup> por debajo de Y-I. En este sentido, el comportamiento de Y-XVII coincide con el obtenido experimentalmente (Sección 3.3.2.A).

Al comparar la energía del puente de hidrógeno de la familia Y con la calculada para la familia X (Tabla 3.4.1.10), se observa que existe un aumento de  $\sim 3.00$  Kcal.mol<sup>-1</sup> en favor de la familia Y. Este resultado concuerda perfectamente con los obtenidos experimentalmente y fortalecen la hipótesis de que el puente de hidrógeno juega un rol muy importante en el equilibrio tautomérico.

Utilizando la relación empírica de Schaefer en la sección 3.3.2.C se había calculado la energía del mencionado puente de hidrógeno, encontrándose un promedio de 11.77 Kcal.mol<sup>-1</sup> en DMSO-d<sub>6</sub>. Este valor se ajusta mejor al cálculo de  $E_H$  mediante la diferencia de energía entre  $T_{e-i}$  y  $T_{e-i-180}$  por sobre el valor obtenido utilizando la ecuación de Musin y Mariam.

Los resultados obtenidos para el cálculo de  $E_H$  permiten clasificar este puente de hidrógeno en el límite de fuerte (40 – 15 Kcal.mol<sup>-1</sup>) a moderado (4 – 15 Kcal.mol<sup>-1</sup>). Se analizará ahora, su fortaleza en base a sus características geométricas.

Y- O-H---N	B3LYP – Vacío						M06-2X – Vacío					
	r(H---N) [Å]	R(O-H) [Å]	$\frac{R(O-H)}{r(H---N)}$	r(O---N) [Å]	$\phi_H$ [°]	$\Delta R(O-H)$ [Å]	r(H---N) [Å]	R(O-H) [Å]	$\frac{R(O-H)}{r(H---N)}$	r(O---N) [Å]	$\phi_H$ [°]	$\Delta R(O-H)$ [Å]
<b>I</b>	1.63431	1.00953	0.62	2.55250	148.887	0.04	1.67675	0.99410	0.59	2.56916	147.111	0.03
<b>II</b>	1.64450	1.00653	0.61	2.55761	148.541	0.04	1.69370	0.99071	0.58	2.57897	146.576	0.03
<b>III</b>	1.64553	1.00647	0.61	2.55754	148.368	0.04	1.69965	0.99026	0.58	2.58334	146.413	0.03
<b>IV</b>	1.63254	1.00976	0.62	2.55297	149.231	0.04	1.66875	0.99556	0.60	2.56475	147.493	0.03
<b>V</b>	1.63330	1.00985	0.62	2.55231	148.974	0.04	1.68008	0.99397	0.59	2.57185	147.086	0.03
<b>VI</b>	1.63022	1.00979	0.62	2.55110	149.297	0.04	1.67193	0.99487	0.60	2.56674	147.415	0.03
<b>VII</b>	1.63370	1.00886	0.62	2.55188	148.994	0.04	1.67136	0.99490	0.60	2.56446	147.127	0.03
<b>VIII</b>	1.63754	1.00882	0.62	2.55439	148.783	0.04	1.68661	0.99293	0.59	2.57602	146.884	0.03
<b>IX</b>	1.63304	1.00976	0.62	2.55138	148.872	0.04	1.68033	0.99360	0.59	2.57105	146.971	0.03
<b>X</b>	1.63426	1.00952	0.62	2.55369	149.104	0.04	1.67833	0.99416	0.59	2.57141	147.264	0.03
<b>XI</b>	1.62541	1.01242	0.62	2.54196	148.115	0.05	1.66388	0.99821	0.60	2.55393	146.115	0.04
<b>XII</b>	1.63301	1.00992	0.62	2.55302	149.134	0.04	1.68049	0.99408	0.59	2.57324	147.230	0.03
<b>XIII</b>	1.65700	1.00659	0.61	2.56052	146.991	0.04	1.72140	0.99065	0.58	2.59026	144.160	0.03
<b>XIV</b>	1.63973	1.00805	0.61	2.55483	148.619	0.04	1.69230	0.99183	0.59	2.57937	146.693	0.03
<b>XV</b>	1.63938	1.00814	0.61	2.55511	148.710	0.04	1.69307	0.99168	0.59	2.58029	146.744	0.03
<b>XVI</b>	1.63932	1.00811	0.61	2.55513	148.729	0.04	1.68804	0.99242	0.59	2.57678	146.858	0.03
<b>XVII</b>	1.65836	1.00476	0.61	2.56572	147.905	0.04	1.70611	0.99022	0.58	2.58623	145.881	0.03
<b>XVIII</b>	1.64246	1.00724	0.61	2.55677	148.624	0.04	1.68650	0.99221	0.59	2.57465	146.790	0.03
<b>Promedio</b>	1.63853	1.00856	0.62	2.55436	148.660	0.04	1.68552	0.99313	0.59	2.57403	146.712	0.03

Tabla 3.4.2. 7. Características geométricas del puente de hidrógeno de la familia Y de bases de Schiff calculadas en B3LYP y M06-2X.

Del análisis de la tabla anterior y tras comparar los resultados obtenidos con la tabla 3.4.1.9, se puede decir que el puente de hidrógeno es moderado, encontrándose en el límite de moderado a fuerte al considerar el parámetro  $r(O\cdots N)$ . No se observa un claro efecto del sustituyente, aunque se puede apreciar que Y-XI ( $T_{e-i}$ ) contiene algunos parámetros geométricos que indicarían que el puente de hidrógeno es más fuerte que el presente en el resto de la familia.

Además, se calcularon los índices de aromaticidad, HOMA y Bird, de la misma manera que se hizo para la familia X, solo que ahora existe un anillo extra, denominado anillo C (Esquema 3.4.2.2).



*Esquema 3.4.2. 2. Equilibrio tautomérico de la familia Y de bases de Schiff.*

Para el cálculo del índice HOMA se utilizaron las constantes calculadas con los métodos de cálculo utilizados durante este trabajo de tesis (Tabla 3.4.1.12). Para el cálculo del índice Bird se utilizaron las constantes pre-calculadas (Tabla 3.4.1.16).

A continuación, en las tablas 3.4.2.8-13, se exponen los resultados de HOMA y Bird obtenidos para cada anillo con los dos métodos de cálculos utilizados durante este trabajo.

Y-	HOMA – Anillo A							
	B3LYP/6-31G(d,p) – Vacío				M06-2X/6-311G(d,p) – Vacío			
	T <sub>e-i</sub>	T <sub>e-i-180</sub>	ET <sup>‡</sup>	T <sub>c-e</sub>	T <sub>e-i</sub>	T <sub>e-i-180</sub>	ET <sup>‡</sup>	T <sub>c-e</sub>
<b>I</b>	0.90	0.91	0.84	0.72	0.91	0.93	0.83	0.70
<b>II</b>	0.89	0.91	0.83	0.71	0.90	0.93	0.82	0.68
<b>III</b>	0.89	0.91	0.83	0.70	0.90	0.93	0.82	0.67
<b>IV</b>	0.90	0.91	0.85	0.76	0.91	0.93	0.84	0.71
<b>V</b>	0.90	0.91	0.84	0.72	0.91	0.91	0.84	0.70
<b>VI</b>	0.90	0.91	0.85	0.73	0.91	0.91	0.84	0.71
<b>VII</b>	0.90	0.91	0.84	0.73	0.91	0.91	0.84	0.71
<b>VIII</b>	0.90	0.91	0.84	0.72	0.91	0.93	0.83	0.70
<b>IX</b>	0.89	0.91	0.84	0.72	0.91	0.93	0.83	0.69
<b>X</b>	0.90	0.91	0.84	0.73	0.91	0.93	0.84	0.71
<b>XI</b>	0.89	0.91	0.84	0.71	0.91	0.93	0.84	0.69
<b>XII</b>	0.90	0.91	0.84	0.73	0.91	0.93	0.84	0.71
<b>XIII</b>	0.89	0.91	0.84	0.69	0.91	0.93	0.83	0.67
<b>XIV</b>	0.89	0.91	0.83	0.71	0.91	0.93	0.83	0.68
<b>XV</b>	0.89	0.91	0.84	0.72	0.91	0.93	0.83	0.69
<b>XVI</b>	0.89	0.91	0.84	0.72	0.91	0.93	0.83	0.69
<b>XVII</b>	0.89	0.91	0.83	0.68	0.91	0.93	0.82	0.66
<b>XVIII</b>	0.89	0.91	0.83	0.72	0.91	0.93	0.82	0.69
<b>Promedio</b>	0.89	0.91	0.84	0.72	0.91	0.93	0.83	0.69

Tabla 3.4.2. 8. Índice HOMA del anillo A para la familia Y de bases de Schiff.

Y-	HOMA – Anillo B							
	B3LYP/6-31G(d,p) – Vacío				M06-2X/6-311G(d,p) – Vacío			
	T <sub>e-i</sub>	T <sub>e-i-180</sub>	ET <sup>‡</sup>	T <sub>c-e</sub>	T <sub>e-i</sub>	T <sub>e-i-180</sub>	ET <sup>‡</sup>	T <sub>c-e</sub>
<b>I</b>	0.62	0.34	0.86	0.88	0.56	0.28	0.89	0.88
<b>II</b>	0.63	0.37	0.87	0.87	0.58	0.31	0.90	0.87
<b>III</b>	0.64	0.38	0.87	0.86	0.59	0.31	0.90	0.85
<b>IV</b>	0.61	0.31	0.85	0.89	0.56	0.23	0.88	0.89
<b>V</b>	0.62	0.33	0.86	0.89	0.56	0.56	0.89	0.89
<b>VI</b>	0.60	0.30	0.85	0.89	0.54	0.54	0.88	0.89
<b>VII</b>	0.61	0.32	0.85	0.89	0.55	0.55	0.89	0.89
<b>VIII</b>	0.62	0.34	0.86	0.88	0.56	0.28	0.89	0.88
<b>IX</b>	0.62	0.34	0.86	0.88	0.56	0.27	0.89	0.88
<b>X</b>	0.61	0.33	0.86	0.89	0.56	0.26	0.89	0.89
<b>XI</b>	0.62	0.35	0.86	0.88	0.57	0.27	0.89	0.88
<b>XII</b>	0.61	0.33	0.86	0.89	0.55	0.26	0.89	0.89
<b>XIII</b>	0.63	0.33	0.88	0.87	0.56	0.28	0.91	0.86
<b>XIV</b>	0.63	0.36	0.87	0.87	0.57	0.30	0.90	0.87
<b>XV</b>	0.62	0.35	0.87	0.88	0.57	0.29	0.90	0.88
<b>XVI</b>	0.62	0.35	0.86	0.88	0.57	0.29	0.90	0.88
<b>XVII</b>	0.62	0.37	0.88	0.86	0.57	0.30	0.90	0.85
<b>XVIII</b>	0.62	0.35	0.87	0.88	0.57	0.29	0.90	0.88
<b>Promedio</b>	0.62	0.34	0.86	0.88	0.56	0.33	0.89	0.88

Tabla 3.4.2. 9. Índice HOMA del anillo B para la familia Y de bases de Schiff.

Y-	HOMA – Anillo C							
	B3LYP/6-31G(d,p) – Vacío				M06-2X/6-311G(d,p) – Vacío			
	T <sub>e-i</sub>	T <sub>e-i-180</sub>	ET <sup>‡</sup>	T <sub>c-e</sub>	T <sub>e-i</sub>	T <sub>e-i-180</sub>	ET <sup>‡</sup>	T <sub>c-e</sub>
<b>I</b>	0.95	0.94	0.96	0.98	0.96	0.94	0.97	0.98
<b>II</b>	0.95	0.94	0.97	0.98	0.96	0.95	0.98	0.99
<b>III</b>	0.95	0.94	0.97	0.98	0.96	0.95	0.98	0.99
<b>IV</b>	0.95	0.94	0.96	0.97	0.96	0.94	0.97	0.98
<b>V</b>	0.95	0.94	0.96	0.97	0.95	0.95	0.97	0.98
<b>VI</b>	0.95	0.94	0.96	0.97	0.95	0.95	0.97	0.98
<b>VII</b>	0.95	0.94	0.96	0.97	0.95	0.95	0.97	0.98
<b>VIII</b>	0.95	0.94	0.96	0.98	0.96	0.94	0.97	0.98
<b>IX</b>	0.95	0.94	0.96	0.98	0.96	0.94	0.97	0.98
<b>X</b>	0.95	0.94	0.96	0.97	0.95	0.94	0.97	0.98
<b>XI</b>	0.95	0.94	0.96	0.98	0.96	0.94	0.97	0.98
<b>XII</b>	0.95	0.94	0.96	0.97	0.95	0.94	0.97	0.98
<b>XIII</b>	0.95	0.94	0.97	0.98	0.96	0.94	0.97	0.99
<b>XIV</b>	0.95	0.94	0.97	0.98	0.96	0.95	0.97	0.99
<b>XV</b>	0.95	0.94	0.97	0.98	0.96	0.95	0.97	0.98
<b>XVI</b>	0.95	0.94	0.97	0.98	0.96	0.95	0.97	0.98
<b>XVII</b>	0.95	0.94	0.97	0.98	0.96	0.95	0.97	0.99
<b>XVIII</b>	0.95	0.94	0.97	0.98	0.96	0.95	0.98	0.98
<b>Promedio</b>	0.95	0.94	0.96	0.98	0.96	0.95	0.97	0.98

Tabla 3.4.2. 10. Índice HOMA del anillo C para la familia Y de bases de Schiff.

Y-	Bird – Anillo A							
	B3LYP/6-31G(d,p) – Vacío		M06-2X/6-311G(d,p) – Vacío					
	T <sub>e-i</sub>	T <sub>e-i-180</sub>	ET <sup>‡</sup>	T <sub>c-e</sub>	T <sub>e-i</sub>	T <sub>e-i-180</sub>	ET <sup>‡</sup>	T <sub>c-e</sub>
<b>I</b>	77.97	79.15	74.02	65.07	76.82	79.08	70.64	60.58
<b>II</b>	77.69	78.91	73.16	64.32	76.56	78.82	69.70	59.58
<b>III</b>	77.54	78.86	72.96	63.63	76.54	78.80	69.57	58.97
<b>IV</b>	78.05	78.95	74.31	65.50	77.06	79.32	71.13	61.20
<b>V</b>	78.00	79.19	74.14	65.32	76.85	76.85	70.89	60.83
<b>VI</b>	78.18	78.93	74.50	65.65	77.17	77.17	71.39	61.47
<b>VII</b>	78.06	78.88	74.23	65.90	77.02	77.02	71.05	61.81
<b>VIII</b>	77.99	79.11	73.93	64.97	76.85	79.12	70.53	60.50
<b>IX</b>	77.93	79.16	74.06	64.88	76.78	79.10	70.79	60.32
<b>X</b>	78.07	79.21	74.24	65.85	76.92	79.15	70.88	61.30
<b>XI</b>	77.99	78.49	74.10	64.53	76.96	79.09	70.96	59.99
<b>XII</b>	78.09	79.23	74.29	65.84	76.94	79.15	70.97	61.33
<b>XIII</b>	77.80	79.21	73.40	63.09	76.85	78.61	70.08	58.99
<b>XIV</b>	77.73	78.99	73.49	64.18	76.70	78.90	70.17	59.68
<b>XV</b>	77.84	79.07	73.64	64.87	76.76	78.98	70.28	60.27
<b>XVI</b>	77.84	79.07	73.63	64.85	76.79	78.98	70.18	60.28
<b>XVII</b>	77.84	78.61	73.30	62.39	76.69	78.78	69.71	58.34
<b>XVIII</b>	77.85	79.06	73.46	64.83	76.70	78.99	69.95	60.33
<b>Promedio</b>	77.91	79.00	73.82	64.76	76.83	78.66	70.49	60.32

Tabla 3.4.2. 11. Índice Bird del anillo A para la familia Y de bases de Schiff.

Y-	Bird – Anillo B							
	B3LYP/6-31G(d,p) – Vacío				M06-2X/6-311G(d,p) – Vacío			
	T <sub>e-i</sub>	T <sub>e-i-180</sub>	ET <sup>‡</sup>	T <sub>c-e</sub>	T <sub>e-i</sub>	T <sub>e-i-180</sub>	ET <sup>‡</sup>	T <sub>c-e</sub>
<b>I</b>	74.15	69.35	80.08	82.60	73.52	68.42	82.25	83.53
<b>II</b>	74.24	69.74	80.18	81.82	73.65	68.88	82.14	82.53
<b>III</b>	74.40	69.92	80.17	81.63	73.69	68.92	82.12	82.18
<b>IV</b>	74.05	69.08	80.03	82.63	73.39	67.70	81.96	83.71
<b>V</b>	74.11	69.31	80.20	82.72	73.44	73.44	82.23	83.76
<b>VI</b>	73.83	68.95	79.94	82.70	73.06	73.06	81.85	83.87
<b>VII</b>	73.91	69.11	79.99	82.53	73.25	73.25	81.95	83.73
<b>VIII</b>	74.11	69.44	80.23	82.54	73.47	68.44	82.28	83.52
<b>IX</b>	74.16	69.36	80.16	82.57	73.49	68.37	82.17	83.43
<b>X</b>	74.01	69.24	80.22	82.82	73.38	68.23	82.33	83.94
<b>XI</b>	74.36	69.74	80.38	82.88	73.79	68.40	82.33	83.83
<b>XII</b>	74.02	69.23	80.21	82.87	73.36	68.25	82.28	84.00
<b>XIII</b>	74.34	69.26	80.58	82.12	73.55	68.55	82.49	82.78
<b>XIV</b>	74.29	69.68	80.18	82.07	73.57	68.70	82.17	82.80
<b>XV</b>	74.17	69.51	80.27	82.36	73.47	68.55	82.27	83.19
<b>XVI</b>	74.18	69.52	80.27	82.35	73.51	68.56	82.31	83.12
<b>XVII</b>	74.17	69.86	80.69	82.16	73.58	68.76	82.77	82.55
<b>XVIII</b>	74.15	69.55	80.29	82.17	73.56	68.64	82.32	83.02
<b>Promedio</b>	74.15	69.44	80.22	82.42	73.49	69.28	82.24	83.31

Tabla 3.4.2. 12. Índice Bird del anillo B para la familia Y de bases de Schiff.

Y-	Bird – Anillo C							
	B3LYP/6-31G(d,p) – Vacío				M06-2X/6-311G(d,p) – Vacío			
	T <sub>e-i</sub>	T <sub>e-i-180</sub>	ET <sup>‡</sup>	T <sub>c-e</sub>	T <sub>e-i</sub>	T <sub>e-i-180</sub>	ET <sup>‡</sup>	T <sub>c-e</sub>
<b>I</b>	82.58	80.70	85.29	87.82	82.08	80.12	86.26	89.42
<b>II</b>	82.96	80.93	85.90	88.35	82.47	80.37	86.95	89.91
<b>III</b>	83.13	81.00	86.10	88.57	82.51	80.44	87.06	90.18
<b>IV</b>	82.53	80.49	85.13	87.68	82.14	80.03	85.94	89.10
<b>V</b>	82.51	80.66	85.18	87.69	82.00	82.00	86.09	89.24
<b>VI</b>	82.43	80.45	85.01	87.60	82.00	82.00	85.81	88.96
<b>VII</b>	82.56	80.57	85.23	87.63	82.01	82.01	86.17	89.07
<b>VIII</b>	82.61	80.73	85.32	87.88	82.13	80.14	86.30	89.42
<b>IX</b>	82.59	80.70	85.28	87.85	82.09	80.16	86.21	89.44
<b>X</b>	82.42	80.63	85.09	87.51	81.94	80.09	86.05	89.06
<b>XI</b>	82.53	80.34	85.13	87.82	82.11	79.91	86.01	89.37
<b>XII</b>	82.40	80.64	85.04	87.47	81.90	80.07	86.00	89.05
<b>XIII</b>	82.72	80.75	85.67	88.46	82.23	80.07	86.61	90.09
<b>XIV</b>	82.87	80.84	85.70	88.24	82.29	80.27	86.62	89.75
<b>XV</b>	82.72	80.79	85.53	87.96	82.20	80.23	86.50	89.59
<b>XVI</b>	82.73	80.80	85.53	87.98	82.24	80.21	86.50	89.63
<b>XVII</b>	82.62	80.57	85.63	88.59	82.17	80.17	86.67	90.46
<b>XVIII</b>	82.75	80.81	85.67	88.07	82.22	80.24	86.69	89.64
<b>Promedio</b>	82.65	80.69	85.41	87.95	82.15	80.47	86.36	89.52

Tabla 3.4.2. 13. Índice Bird del anillo C para la familia Y de bases de Schiff.

Los resultados obtenidos para el índice HOMA y Bird del anillo A evidencian, en acuerdo con lo esperado, una disminución de la aromaticidad al pasar del tautómero enol-imina al ceto-enamina. Por otro lado, al comparar el índice HOMA y Bird calculado para el confórmero  $T_{e-i-180}$  con el calculado para  $T_{e-i}$ , se observa un incremento de la aromaticidad en el primero producto de la ausencia del puente de hidrógeno intramolecular, lo que da indicios de su fortaleza en  $T_{e-i}$ . Los valores de los dos índices calculados son similares en ambos métodos de cálculo (B3LYP y M06-2X).

Al comparar estos resultados con los obtenidos para la familia X (Tabla 3.4.1.13 y 3.4.1.17) se observa que el anillo A, de la familia Y, en el tautómero enol-imina, es menos aromático que en la familia X. Esto podría ayudar a comprender los resultados experimentales, que indicaron para esta familia la presencia del tautómero ceto-enamina a diferencia de la familia X. Es decir, el hecho de que el anillo A en la familia Y de bases de Schiff sea menos aromático, indicaría que la energía necesaria para pasar de la especie enol-imina a la ceto-enamina, es menor y esto está de acuerdo con los resultados obtenidos para los cálculos de  $\Delta E$  y  $\Delta G$  de ambas familias.

En cuanto al anillo B, los resultados obtenidos para el índice HOMA y Bird indican un aumento de la aromaticidad al pasar de  $T_{e-i}$  a  $T_{c-e}$ . En este sentido, se puede observar que la aromaticidad del anillo A en el tautómero enol-imina es similar a la del anillo B en el tautómero ceto-enamina, el mismo fenómeno se observa al comparar la aromaticidad del anillo A en  $T_{c-e}$  y la del anillo B en  $T_{e-i}$ . En otras palabras, si bien al pasar del tautómero enol-imina al ceto-enamina tiene lugar una disminución de la aromaticidad del anillo A, se genera un aumento de la aromaticidad del anillo B, de manera que el costo energético necesario indudablemente es muy bajo dado que se conservan los mismos niveles de aromaticidad en ambas especies tautoméricas.

Por otro lado, para el anillo C, los índices HOMA y Bird indican que tiene lugar un aumento de la aromaticidad al pasar de la especie enol-imina a la ceto-enamina. Este resultado ayuda a comprender, aún más, la diferencia de energía calculada para ambos tautómeros. En la tabla 3.4.2.15 se expone lo mencionado en estos párrafos de manera más clara y contundente.

Anillo	B3LYP		M06-2X		B3LYP		M06-2X	
	$T_{e-i}$	$T_{c-e}$	$T_{e-i}$	$T_{c-e}$	$T_{e-i}$	$T_{c-e}$	$T_{e-i}$	$T_{c-e}$
<b>A</b>	0.89	0.72	0.91	0.69	77.91	64.76	76.83	60.32
<b>B</b>	0.62	0.88	0.56	0.88	74.15	84.42	73.49	83.31
<b>C</b>	0.95	0.98	0.96	0.98	82.65	87.95	82.15	89.52
<b>A + B + C</b>	2.46	2.58	2.43	2.55	234.71	237.13	232.47	233.15

Tabla 3.4.2. 15. Suma de los promedios de los índices HOMA y Bird calculados.

Del mismo modo que para la familia X, aquí también se calculó el parámetro de Gilli,  $Q$ . En la figura 3.4.2.7 se muestra la numeración de los átomos utilizada.

$$Q = q_1 + q_2 = (d_{C_{17}-O_{31}} - d_{N_{12}-C_{13}}) + (d_{C_{13}-C_{15}} - d_{C_{15}-C_{17}})$$

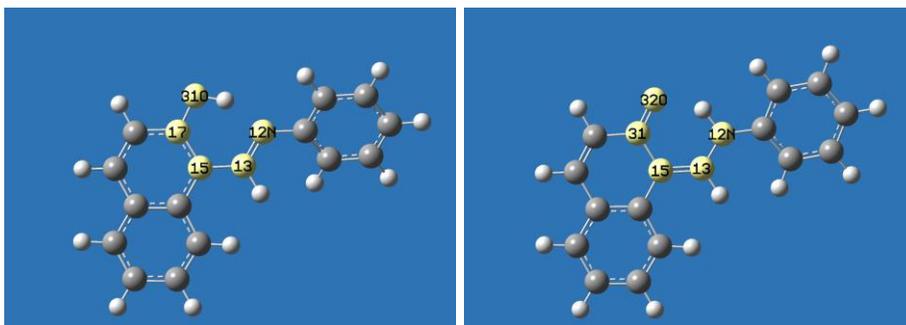


Figura 3.4.2. 7. Numeración de los átomos en  $T_{e-i}$  y  $T_{c-e}$  de Y-I.

Los valores de referencia son los mismos que los calculados para la familia X. Para el tautómero enol-imina completamente localizado,  $Q$  es igual a 0.330 mientras que para el ceto-enamina es igual a -0.240. Un valor de  $Q$  de 0.045 representa un sistema completamente deslocalizado.

En la tabla 3.4.2.14, se muestran los valores de  $Q$  calculados para la familia Y en vacío con ambos métodos de cálculo utilizados.

Y-	B3LYP/6-31G(d,p) – Vacío			M06-2X/6-311G(d,p) – Vacío		
	T <sub>e-i</sub>	T <sub>e-i-180</sub>	T <sub>c-e</sub>	T <sub>e-i</sub>	T <sub>e-i-180</sub>	T <sub>c-e</sub>
<b>I</b>	0.065	0.140	-0.151	0.094	0.167	-0.176
<b>II</b>	0.056	0.132	-0.165	0.086	0.158	-0.191
<b>III</b>	0.052	0.128	-0.174	0.084	0.157	-0.200
<b>IV</b>	0.067	0.144	-0.147	0.095	0.176	-0.166
<b>V</b>	0.066	0.141	-0.148	0.095	0.095	-0.171
<b>VI</b>	0.071	0.146	-0.144	0.100	0.100	-0.162
<b>VII</b>	0.066	0.142	-0.143	0.095	0.095	-0.161
<b>VIII</b>	0.065	0.138	-0.153	0.094	0.167	-0.176
<b>IX</b>	0.065	0.140	-0.153	0.094	0.167	-0.178
<b>X</b>	0.067	0.141	-0.142	0.096	0.169	-0.165
<b>XI</b>	0.065	0.136	-0.156	0.093	0.170	-0.178
<b>XII</b>	0.068	0.141	-0.141	0.097	0.169	-0.165
<b>XIII</b>	0.063	0.142	-0.179	0.095	0.166	-0.198
<b>XIV</b>	0.058	0.133	-0.165	0.089	0.162	-0.189
<b>XV</b>	0.062	0.137	-0.155	0.092	0.164	-0.181
<b>XVI</b>	0.062	0.136	-0.156	0.091	0.164	-0.182
<b>XVII</b>	0.066	0.135	-0.186	0.094	0.165	-0.208
<b>XVIII</b>	0.061	0.136	-0.158	0.090	0.163	-0.183
<b>Promedio</b>	0.063	0.138	-0.156	0.093	0.154	-0.179

Tabla 3.4.2. 14. Parámetro Q para la familia Y de bases de Schiff en vacío.

Tanto en B3LYP como en M06-2X se observa que el tautómero enol-imina es la especie con mayor grado de deslocalización electrónica. El valor promedio de  $Q$ , obtenido en ambos métodos, es muy cercano al valor de  $Q$  para un sistema completamente deslocalizado. Estos resultados, indicarían que el puente de hidrógeno O-H---N es más fuerte que el N-H---O. Resultados análogos se obtuvieron para la familia X de bases de Schiff (Tabla 3.4.1.21).

Hasta ahora se ha estudiado el puente de hidrógeno intramolecular presente en el tautómero enol-imina. Se analizará a continuación, qué ocurre con el puente de hidrógeno presente en el tautómero ceto-enamina de esta familia de bases de Schiff.

Para el cálculo de  $E_H$  se utilizó sólo la ecuación de Musin y Mariam (Ecuación 3.4.1.1) debido a que no es factible generar el  $T_{c-e-180}$  como sí se hizo con el tautómero enol-imina. A continuación, se exponen los resultados obtenidos.

Y-	- $E_H$ [Kcal.mol <sup>-1</sup> ] (Ecuación 3.4.1.1)						
	N-H---O	B3LYP			M06-2X		
		Vacío	DMSO	CHCl <sub>3</sub>	Vacío	DMSO	CHCl <sub>3</sub>
<b>I</b>	14.87	13.49	14.10	13.23	12.18	12.87	
<b>II</b>	15.38	13.65	14.16	13.96	12.38	12.83	
<b>III</b>	15.01	13.69	14.12	13.69	12.30	12.76	
<b>IV</b>	15.18	13.50	14.04	14.31	12.70	13.31	
<b>V</b>	14.94	13.66	14.12	13.57	12.54	12.81	
<b>VI</b>	15.24	13.64	13.98	14.59	13.07	13.44	
<b>VII</b>	15.84	14.36	14.71	14.92	13.27	13.57	
<b>VIII</b>	14.82	13.38	13.90	13.51	12.20	12.55	
<b>IX</b>	14.65	13.66	13.86	13.44	12.37	12.52	
<b>X</b>	15.37	13.86	14.39	13.90	12.70	13.23	
<b>XI</b>	13.77	12.86	12.93	12.80	12.13	12.17	
<b>XII</b>	15.28	13.80	14.34	13.84	12.76	13.25	
<b>XIII</b>	12.28	11.68	11.86	11.79	11.48	11.43	
<b>XIV</b>	14.78	13.65	13.92	13.41	12.05	12.54	
<b>XV</b>	15.22	13.80	14.20	13.80	12.50	13.01	
<b>XVI</b>	15.14	13.78	14.15	13.62	12.08	12.66	
<b>XVII</b>	11.95	11.50	11.73	11.27	11.75	11.87	
<b>XVIII</b>	15.35	13.73	14.37	13.68	12.30	13.02	
<b>Promedio</b>	14.73	13.43	13.83	13.52	12.29	12.77	

Tabla 3.4.2. 7.  $E_H$  para la familia Y de bases de Schiff con el método B3LYP y M06-2X.

Los cálculos de  $E_H$  para el puente de hidrógeno N-H---O indican que es más débil que el O-H---N, del mismo modo que lo hicieron resultados anteriores en este apartado. La mayor diferencia se observa en DMSO y CHCl<sub>3</sub>, siendo de  $\sim 2$  Kcal.mol<sup>-1</sup> más baja que la  $E_H$  observada para el puente O-H---N.

El efecto del sustituyente es despreciable salvo algunos casos particulares. Con el método B3LYP, el compuesto Y-XI presenta un puente de hidrógeno más débil que el correspondiente a Y-I ( $\sim 1.00$  Kcal.mol<sup>-1</sup>), generando una tendencia opuesta a la observada para el puente de hidrógeno O-H---N presente en el tautómero enol-imina.

Por otro lado, para Y-VII el valor de  $E_H$  calculado es superior al de Y-I ( $\sim 1.00$  Kcal.mol<sup>-1</sup>), tanto en B3LYP como en M06-2X. También se observa que Y-XIII e Y-XVII presentan una energía inferior a la de Y-I ( $\sim 2.00$  Kcal.mol<sup>-1</sup>) tanto en el método B3LYP como en M06-2X. A diferencia de los compuestos Y-XI e Y-VII, este comportamiento ya había sido observado para el puente de hidrógeno O-H---N, tanto para Y-XIII como para Y-XVII (Tabla 3.4.2.7).

Ahora, se clasificará este puente de hidrógeno en base al cálculo de sus parámetros geométricos. A continuación, se exponen los resultados obtenidos.

Y- N-H---O	B3LYP – Vacío					M06-2X – Vacío				
	r(H---N) [Å]	R(O-H) [Å]	$\frac{R(O-H)}{r(H---N)}$	r(O---N) [Å]	$\phi_H$ [°]	r(H---N) [Å]	R(O-H) [Å]	$\frac{R(O-H)}{r(H---N)}$	r(O---N) [Å]	$\phi_H$ [°]
<b>I</b>	1.66385	1.04274	0.63	2.55535	140.413	1.75569	1.02779	0.59	2.58372	134.661
<b>II</b>	1.64862	1.04434	0.63	2.54724	141.100	1.72330	1.02999	0.60	2.57070	136.566
<b>III</b>	1.65797	1.04311	0.63	2.55312	140.827	1.73226	1.02930	0.59	2.57536	136.164
<b>IV</b>	1.65095	1.04302	0.63	2.55032	141.375	1.71026	1.03099	0.60	2.56469	137.252
<b>V</b>	1.66159	1.04315	0.63	2.55415	140.492	1.74121	1.02909	0.59	2.57751	135.424
<b>VI</b>	1.64979	1.04297	0.63	2.54945	141.417	1.69946	1.03174	0.61	2.55994	137.869
<b>VII</b>	1.63534	1.04523	0.64	2.54004	141.758	1.69386	1.03223	0.61	2.55456	137.815
<b>VIII</b>	1.66490	1.04239	0.63	2.55614	140.425	1.74069	1.02884	0.59	2.57860	135.637
<b>IX</b>	1.66821	1.04173	0.62	2.55905	140.467	1.74624	1.02833	0.59	2.57958	135.210
<b>X</b>	1.64815	1.04538	0.63	2.54728	141.038	1.73092	1.03032	0.60	2.57179	135.785
<b>XI</b>	1.71414	1.03846	0.61	2.57409	137.131	1.78284	1.02744	0.58	2.59183	132.679
<b>XII</b>	1.65034	1.04501	0.63	2.54877	140.999	1.73265	1.03018	0.59	2.57271	135.713
<b>XIII</b>	1.77574	1.03334	0.58	2.60180	133.978	1.82582	1.02468	0.56	2.61171	130.648
<b>XIV</b>	1.66386	1.04237	0.63	2.55679	140.647	1.74592	1.02825	0.59	2.58045	135.324
<b>XV</b>	1.65219	1.04423	0.63	2.54974	140.986	1.73526	1.02958	0.59	2.57353	135.576
<b>XVI</b>	1.65427	1.04400	0.63	2.55094	140.905	1.74238	1.02902	0.59	2.57666	135.199
<b>XVII</b>	1.81094	1.03351	0.57	2.60844	131.011	1.87027	1.02514	0.55	2.62258	127.401
<b>XVIII</b>	1.65179	1.04467	0.63	2.54763	140.701	1.74256	1.02912	0.59	2.57558	135.043
<b>Promedio</b>	1.67348	1.04220	0.62	2.55835	139.759	1.74731	1.02900	0.59	2.57897	134.998

Tabla 3.4.2. 16. Características geométricas del puente de hidrógeno de la familia Y ( $T_{c-e}$ ) de bases de Schiff calculadas en B3LYP y M06-2X.

Los parámetros geométricos correspondientes al tautómero ceto-enamina indican que el puente de hidrógeno N-H---O es más débil que el presente en el tautómero enol-imina (Tabla 3.4.2.8), un resultado que está en acuerdo con el cálculo de  $E_H$ . Esto se ve reflejado, sobre todo, en el parámetro  $r(\text{H}---\text{O})$  y  $\phi_H$ , observándose un aumento en la distancia entre el hidrógeno y el átomo aceptor del puente de hidrógeno junto con una disminución del ángulo de dicho puente.

En cuanto al efecto del sustituyente se observa el mismo comportamiento que para el cálculo de  $E_H$ . Los compuestos Y-XI, Y-XIII e Y-XVII presentan parámetros geométricos que indican que contienen el puente de hidrógeno más débil de esta serie.

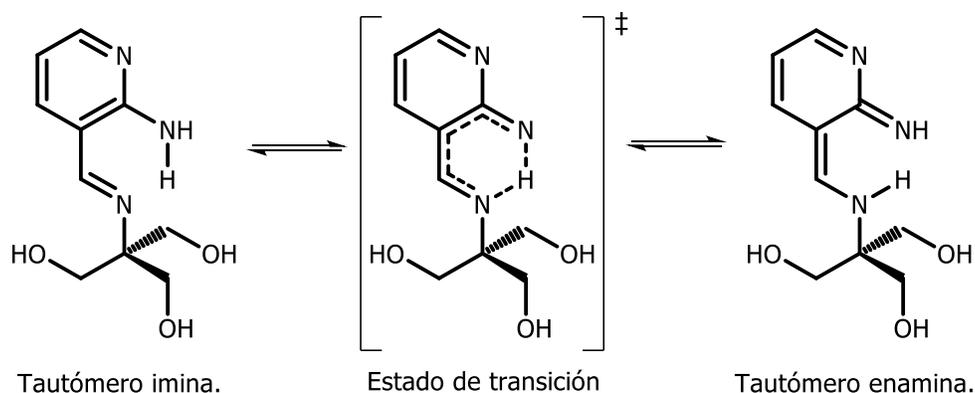
### 3.4.2.1. Conclusiones parciales.

De los resultados obtenidos en esta sección, se desprenden las siguientes conclusiones parciales para la familia Y de bases de Schiff.

- ✓ El cálculo de  $\Delta E$  y  $\Delta G$  indican que ambos tautómeros son igualmente estables, la diferencia de energía entre ellos es del orden de  $1.00 \text{ Kcal.mol}^{-1}$ . Este resultado coincide de manera excelente con los encontrados experimentalmente (Sección 3.2.2), donde se evidenció porcentajes similares para ambos tautómeros.
- ✓ Se logró visualizar las interacciones débiles presentes gracias al cálculo de la función RDG. Al igual que en la familia X, la disposición espacial del tautómero enol-imina se explica al considerar la interacción di-hidrógeno entre  $H_{10}$  y  $H_{14}$ . Nuevamente, se observó un punto crítico de anillo en el centro del anillo B, indicando así su elevado grado de aromaticidad.
- ✓ El puente de hidrógeno intramolecular presente en el tautómero enol-imina es más fuerte que el presente en el tautómero ceto-enamina. El primero de ellos se puede clasificar en límite de moderado a fuerte, mientras que el segundo, se considera que es moderado. Además, se evidenció que el puente de hidrógeno O-H---N de la familia Y es más fuerte que el presente en la familia X. Estos resultados coinciden con los experimentales mediante el cálculo utilizando la ecuación de Schaefer.
- ✓ Los índices HOMA y Bird, indicaron que el grado de aromaticidad presente en ambas especies tautoméricas es prácticamente igual, del mismo modo que en la familia X. Sin embargo, la aromaticidad del anillo A para el tautómero enol-imina es menor a la calculada en la familia X, indicando así que en la familia Y se debe vencer una barrera energética menor para la formación del tautómero ceto-enamina. El parámetro de Gilli,  $Q$ , evidenció un alto grado de deslocalización electrónica.

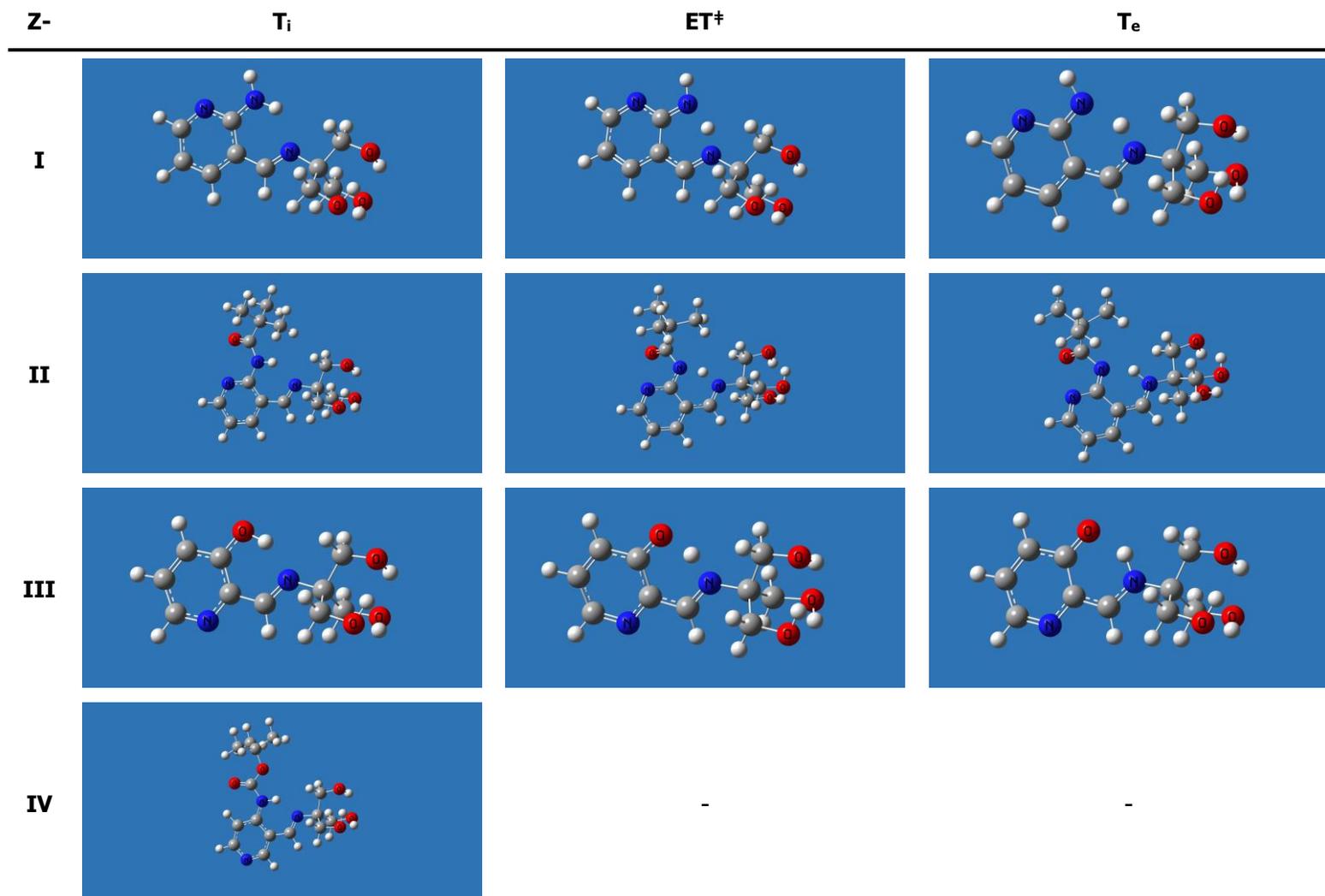
### 3.4.3. Cálculos teóricos: Bases de Schiff derivadas de formilheterociclos – Familia Z.

Para la familia Z de bases de Schiff sólo se realizó el cálculo de  $\Delta E$  y  $\Delta G$ . En el esquema 3.4.3.1, a modo de ejemplo, se muestra el equilibrio tautomérico correspondiente a Z-I.



Esquema 3.4.3. 1. Equilibrio tautomérico de Z-I.

A continuación, en las tablas 3.4.3.1-3, se exponen los resultados obtenidos para el cálculo de  $\Delta E$  y  $\Delta G$ , para el tautómero imina, el estado de transición y el tautómero enamina. Vale aclarar, que en algunos casos no fue posible alcanzar una optimización adecuada y que el compuesto Z-VIII no fue posible optimizar debido a que contiene un átomo de Iodo y su número atómico está fuera del rango de los paquetes de bases utilizadas.



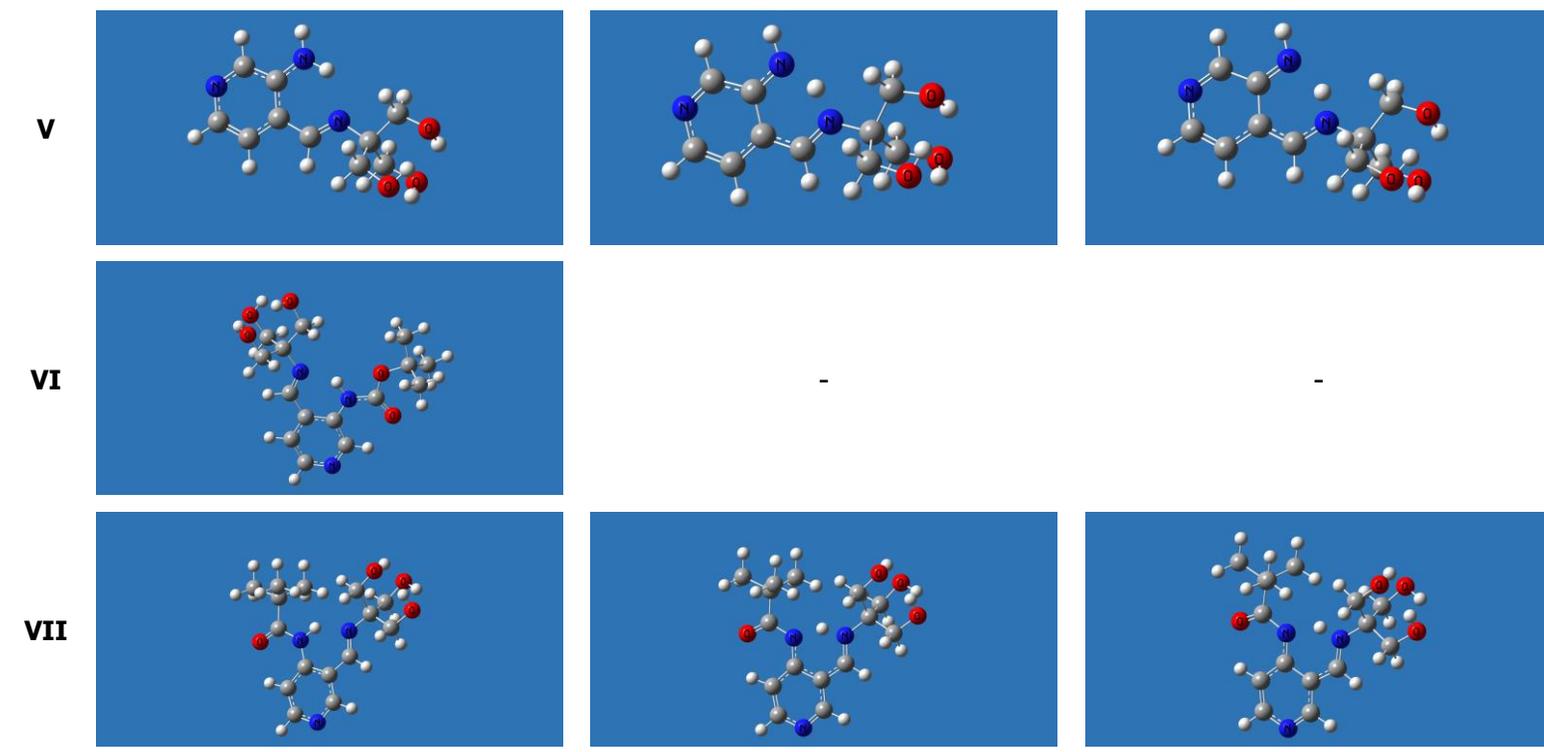


Tabla 3.4.3. 1. Conformeros correspondientes a  $T_i$ ,  $ET^\ddagger$  y  $T_e$  optimizados con el método B3LYP en vacío.

Z-	$\Delta E$ [Kcal.mol <sup>-1</sup> ]																	
	B3LYP/6-31G(d,p) opt freq									M06-2X/6-311G(d,p) opt freq								
	Vacío			DMSO			CHCl <sub>3</sub>			Vacío			DMSO			CHCl <sub>3</sub>		
	T <sub>i</sub>	ET <sup>‡</sup>	T <sub>e</sub>	T <sub>i</sub>	ET <sup>‡</sup>	T <sub>e</sub>	T <sub>i</sub>	ET <sup>‡</sup>	T <sub>e</sub>	T <sub>i</sub>	ET <sup>‡</sup>	T <sub>e</sub>	T <sub>i</sub>	ET <sup>‡</sup>	T <sub>e</sub>	T <sub>i</sub>	ET <sup>‡</sup>	T <sub>e</sub>
<b>I</b>	0.00	14.66	14.32	0.00	13.03	11.74	0.00	13.60	12.69	0.00	16.26	16.03	0.00	14.31	13.20	0.00	14.98	14.23
<b>II</b>	0.00	14.80	13.00	0.00	12.59	9.39	0.00	13.35	10.79	0.00	16.26	15.05	0.00	13.69	11.64	0.00	14.21	13.00
<b>III</b>	0.00	5.73	4.58	0.00	3.89	1.47	0.00	4.29	2.19	0.00	8.57	7.90	0.00	5.97	4.22	0.00	6.53	5.07
<b>IV</b>	0.00	-	-	0.00	9.99	9.19	0.00	10.68	10.25	0.00	-	-	0.00	10.40	10.23	0.00	-	11.33
<b>V</b>	0.00	14.47	13.88	0.00	13.84	12.52	0.00	14.06	13.00	0.00	16.06	15.49	0.00	15.19	13.94	0.00	15.46	14.47
<b>VI</b>	0.00	-	-	0.00	11.30	11.18	0.00	12.22	12.22	0.00	-	-	0.00	-	-	0.00	-	-
<b>VII</b>	0.00	15.78	15.56	0.00	12.51	10.99	0.00	13.66	12.67	0.00	-	-	0.00	12.58	12.00	0.00	13.81	13.69
<b>Promedio*</b>	0.00	14.93	14.19	0.00	12.21	10.84	0.00	12.93	11.94	0.00	16.19	15.52	0.00	13.23	12.20	0.00	14.62	11.12

Tabla 3.4.3. 2. Energías electrónicas relativas del equilibrio tautomérico de la familia Z con el método B3LYP Y M06-2X. \*El promedio se calculó sin el compuesto Z-III.

Z-	$\Delta G$ [Kcal.mol <sup>-1</sup> ]																	
	B3LYP/6-31G(d,p) opt freq									M06-2X/6-311G(d,p) opt freq								
	Vacío			DMSO			CHCl <sub>3</sub>			Vacío			DMSO			CHCl <sub>3</sub>		
	T <sub>i</sub>	ET <sup>‡</sup>	T <sub>e</sub>	T <sub>i</sub>	ET <sup>‡</sup>	T <sub>e</sub>	T <sub>i</sub>	ET <sup>‡</sup>	T <sub>e</sub>	T <sub>i</sub>	ET <sup>‡</sup>	T <sub>e</sub>	T <sub>i</sub>	ET <sup>‡</sup>	T <sub>e</sub>	T <sub>i</sub>	ET <sup>‡</sup>	T <sub>e</sub>
<b>I</b>	0.00	12.51	13.85	0.00	11.95	13.02	0.00	11.64	12.98	0.00	14.44	15.44	0.00	13.22	14.16	0.00	13.29	14.33
<b>II</b>	0.00	12.38	12.74	0.00	10.08	8.20	0.00	10.95	9.95	0.00	13.54	13.35	0.00	11.69	11.67	0.00	11.77	12.22
<b>III</b>	0.00	3.21	3.96	0.00	1.29	1.22	0.00	1.51	1.79	0.00	6.33	6.98	0.00	3.61	3.80	0.00	4.08	4.58
<b>IV</b>	0.00	-	-	0.00	7.15	8.20	0.00	8.58	9.55	0.00	-	-	0.00	8.57	9.77	0.00	-	9.78
<b>V</b>	0.00	12.87	14.11	0.00	11.79	12.77	0.00	11.89	12.96	0.00	14.35	15.29	0.00	13.00	13.70	0.00	13.51	14.31
<b>VI</b>	0.00	-	-	0.00	9.33	10.00	0.00	10.69	10.68	0.00	-	-	0.00	-	-	0.00	-	-
<b>VII</b>	0.00	13.45	14.55	0.00	11.17	10.97	0.00	12.07	11.61	0.00	-	-	0.00	11.41	11.83	0.00	12.94	13.19
<b>Promedio*</b>	0.00	12.80	13.81	0.00	10.25	10.53	0.00	10.97	11.29	0.00	14.11	14.69	0.00	11.58	12.23	0.00	12.88	12.77

Tabla 3.4.3. 3. Energías libres de Gibbs relativas del equilibrio tautomérico de la familia Z con el método B3LYP Y M06-2X. \*El promedio se calculó sin el compuesto Z-III.

Los cálculos de  $\Delta E$  y  $\Delta G$  indican una clara preferencia estructural por el tautómero imina, con una diferencia a favor superior a 10.00 Kcal.mol<sup>-1</sup>. Este resultado está de acuerdo con los obtenidos experimentalmente en DMSO-d<sub>6</sub> (Sección 3.3.3) y en estado sólido (Sección 3.2.3) donde sólo evidencio la especie imina.

En cuanto a Z-III, la diferencia de energía entre ambas especies es significativamente inferior, siendo en algunos casos del orden de 1.00 Kcal.mol<sup>-1</sup>. Este resultado da indicios de que el puente de hidrógeno O-H---N sería considerablemente más fuerte que el presente en el resto de esta familia (N-H---N), motivo por el cual la barrera de energía que se debe superar para pasar del T<sub>i</sub> al T<sub>e</sub> es menor. Lamentablemente, todos los intentos por aislar Z-III resultaron infructuosos, por lo tanto, no es posible comparar este resultado con resultados experimentales.

Para comprender aún más el puente de hidrógeno presente en esta familia de bases de Schiff se calculó E<sub>H</sub>, mediante la ecuación de Musin y Mariam. A continuación, se exponen los resultados obtenidos.

Z- N-H---N	-E <sub>H</sub> [Kcal.mol <sup>-1</sup> ] (Ecuación 3.4.1.1)					
	Vacío	B3LYP		Vacío	M06-2X	
		DMSO	CHCl <sub>3</sub>		DMSO	CHCl <sub>3</sub>
<b>I</b>	6.53	6.53	6.45	6.46	6.50	6.41
<b>II</b>	4.98	5.03	5.00	5.48	5.60	5.51
<b>III</b>	10.89	12.37	11.78	9.99	11.54	10.87
<b>IV</b>	7.22	7.67	7.49	7.42	7.85	7.75
<b>V</b>	6.45	6.22	6.20	6.31	6.17	6.16
<b>VI</b>	7.14	7.57	7.42	7.34	7.74	7.69
<b>VII</b>	5.78	6.17	5.75	6.53	7.41	7.32
<b>Promedio*</b>	6.35	6.53	6.39	6.59	6.88	6.81

Tabla 3.4.3. 4. E<sub>H</sub> para la familia Z de bases de Schiff con el método B3LYP y M06-2X. \*El promedio fue calculado sin el compuesto Z-III.

Los resultados alcanzados indican que el puente de hidrógeno N-H---N es considerablemente más débil que el O-H---N, presente en Z-III, lo cual está de acuerdo con los  $\Delta E$  y  $\Delta G$  obtenidos, reforzando la hipótesis de que la fortaleza del puente de hidrógeno juega un rol determinante en el equilibrio tautomérico. En este sentido, vale la pena recordar los valores de E<sub>H</sub> obtenidos para las familias X e Y. En la primera, el promedio de la energía del puente O-H---N, con ambos métodos de cálculo, fue de 12.29 y 14.73 Kcal.mol<sup>-1</sup> (Tabla 3.4.1.10), mientras que, en la segunda, este promedio se encontró entre 13.78 y 16.06 Kcal.mol<sup>-1</sup> (Tabla 3.4.2.7), lo que refuerza la afirmación realizada anteriormente. Además, se podría afirmar que el puente O-H---N es más fuerte cuando el hidroxilo está unido a un anillo bencénico en relación a uno piridínico.

Nuevamente, estos resultados concuerdan con los obtenidos mediante los experimentos de RMN (Sección 3.3.3.B).

Se analizará ahora la fortaleza de dicho puente mediante el análisis de los parámetros geométricos calculados. En la tabla 3.4.3.5 se exponen los resultados obtenidos en vacío mediante ambos métodos de cálculo.

<b>Z-</b>		<b>B3LYP – Vacío</b>			
<b>N-H---N</b>	<b>r(H---N)</b> [Å]	<b>R(N-H)</b> [Å]	$\frac{\mathbf{R(N-H)}}{\mathbf{r(H\cdots N)}}$	<b>r(N---N)</b> [Å]	$\phi_{\text{H}}$ [°]
<b>I</b>	1.97690	1.01520	0.51	2.75518	131.359
<b>II</b>	1.98599	1.02001	0.51	2.82102	137.218
<b>III</b>	1.73004	0.99892	0.58	2.63092	147.992
<b>IV</b>	1.87888	1.02584	0.55	2.73074	138.216
<b>V</b>	1.98434	1.01475	0.51	2.75802	130.948
<b>VI</b>	1.88711	1.02360	0.54	2.73350	137.825
<b>VII</b>	1.92660	1.02266	0.53	2.78453	139.492
<b>Promedio</b>	1.93997	1.02034	0.53	2.76383	135.843

<b>Z-</b>		<b>M06-2X – Vacío</b>			
<b>N-H---N</b>	<b>r(H---N)</b> [Å]	<b>R(N-H)</b> [Å]	$\frac{\mathbf{R(N-H)}}{\mathbf{r(H\cdots N)}}$	<b>r(N---N)</b> [Å]	$\phi_{\text{H}}$ [°]
<b>I</b>	2.00134	1.01048	0.50	2.75778	129.614
<b>II</b>	1.96705	1.01580	0.52	2.79745	137.041
<b>III</b>	1.77561	0.98527	0.55	2.65196	146.254
<b>IV</b>	1.88752	1.02115	0.54	2.72412	136.914
<b>V</b>	2.03840	1.01028	0.50	2.76330	128.980
<b>VI</b>	1.89652	1.01912	0.54	2.72676	136.410
<b>VII</b>	1.90110	1.01934	0.54	2.75510	139.277
<b>Promedio</b>	1.94487	1.01603	0.52	2.75409	134.706

Tabla 3.4.3. 5. Características geométricas de la familia Z de bases de Schiff calculadas en B3LYP y M06-2X

A partir de los parámetros geométricos calculados y tras compararlos con los de referencia (Tabla 3.4.1.9), se puede clasificar el puente N-H---N en el límite de moderado a débil.

Por otro lado, el hecho de haber determinado la estructura cristalina de Z-I y Z-II mediante difracción de rayos X (Sección 3.2.3) permite correlacionar los datos geométricos experimentales con los cálculos teóricamente. En las tablas 3.4.3.6 y 3.4.3.7 se exponen los datos geométricos del fragmento heterocíclico.

## Z-I

Distancia [Å]	Exp.	B3LYP (Vacío)	M06-2X (Vacío)	Ángulo [°]	Exp.	B3LYP (Vacío)	M06-2X (Vacío)
N <sub>3</sub> -H <sub>2</sub>	0.87±0.02	1.01520	1.01048	H <sub>2</sub> -N <sub>3</sub> -C <sub>1</sub>	116±2	118.484	119.379
N <sub>3</sub> -C <sub>1</sub>	1.347±0.002	1.34916	1.34596	N <sub>3</sub> -C <sub>1</sub> -C <sub>5</sub>	121.2±0.1	121.034	121.528
C <sub>1</sub> -C <sub>5</sub>	1.424±0.002	1.43485	1.42593	C <sub>1</sub> -C <sub>5</sub> -C <sub>6</sub>	123.3±0.1	123.728	123.664
C <sub>5</sub> -C <sub>6</sub>	1.466±0.002	1.45386	1.45729	C <sub>5</sub> -C <sub>6</sub> -N <sub>2</sub>	123.2±0.2	124.330	124.307
C <sub>6</sub> -N <sub>2</sub>	1.270±0.002	1.28812	1.27598				

Tabla 3.4.3. 6. Distancias de enlace y ángulos, experimentales y teóricos, del pseudoanillo de Z-I.

## Z-II

Distancia [Å]	Exp.	B3LYP (Vacío)	M06-2X (Vacío)	Ángulo [°]	Exp.	B3LYP (Vacío)	M06-2X (Vacío)
N <sub>3</sub> -H <sub>3A</sub>	0.881	1.02001	1.01580	H <sub>3A</sub> -N <sub>3</sub> -C <sub>1</sub>	116.2	113.570	114.060
N <sub>3</sub> -C <sub>1</sub>	1.395±0.002	1.38889	1.38402	N <sub>3</sub> -C <sub>1</sub> -C <sub>5</sub>	118.4±0.1	119.372	119.089
C <sub>1</sub> -C <sub>5</sub>	1.416±0.002	1.43125	1.42241	C <sub>1</sub> -C <sub>5</sub> -C <sub>6</sub>	124.8±0.1	125.866	125.472
C <sub>5</sub> -C <sub>6</sub>	1.475±0.002	1.46079	1.46497	C <sub>5</sub> -C <sub>6</sub> -N <sub>2</sub>	123.8±0.2	125.437	125.423
C <sub>6</sub> -N <sub>2</sub>	1.271±0.002	1.28467	1.27380				

Tabla 3.4.3. 7. Distancias de enlace y ángulos, experimentales y teóricos, del pseudoanillo de Z-II.

Del análisis de las tablas se desprende que existe un buen acuerdo entre los datos teóricos y los experimentales. La mayor diferencia se observa en la distancia de enlace N-H y en el ángulo H-N-C para ambos compuestos, sin embargo, estas diferencias son lógicas desde el punto de vista que los rayos X son difractados por los electrones que rodean al núcleo del átomo. Dado que el átomo de hidrógeno contiene un único electrón y que éste forma parte del enlace covalente N-H, la distancia experimental siempre será menor a la real. Además, en el cálculo teórico se optimiza la geometría de la molécula sin considerar ningún tipo de interacción intermolecular y, estas interacciones, lógicamente están presentes en el monocristal. Por otro lado, si bien ambos métodos se ajustan a los resultados experimentales, el método M06-2X se ajusta ligeramente mejor que el B3LYP.

## 3.4.3.1. Conclusiones parciales.

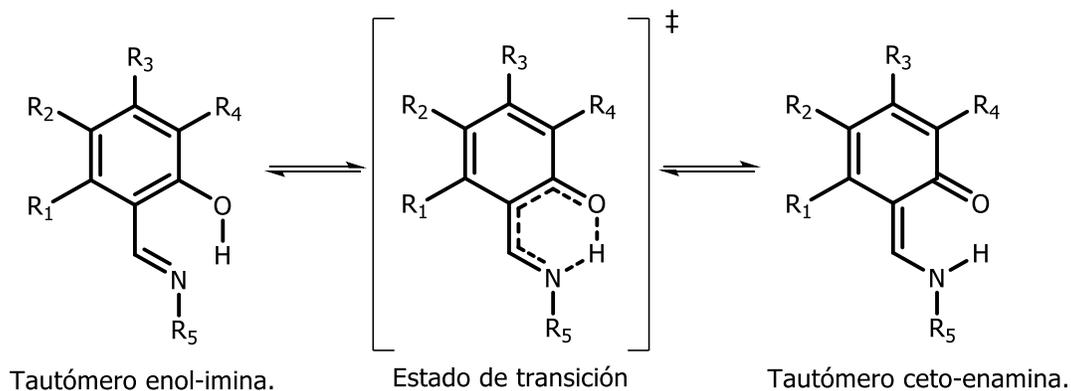
De los resultados obtenidos para la familia Z, se desprenden las siguientes conclusiones parciales.

- ✓ El cálculo de  $\Delta E$  y  $\Delta G$  indican que el tautómero imina es más estable que el tautómero enamina, por una diferencia superior a 10.00 Kcal.mol<sup>-1</sup>. Estos resultados coinciden con los experimentales.
- ✓ El puente de hidrógeno intramolecular N-H---N es significativamente más débil que el O-H---N. Nuevamente estos resultados concuerdan con los experimentales.

- ✓ Los datos geométricos obtenidos experimentalmente mediante la difracción de rayos X, coinciden muy bien con los obtenidos a partir de los cálculos teóricos.

### 3.4.4. Cálculos teóricos: Bases de Schiff derivadas de 2-hidroxibenzaldehídos polisustituídos – Familia D.

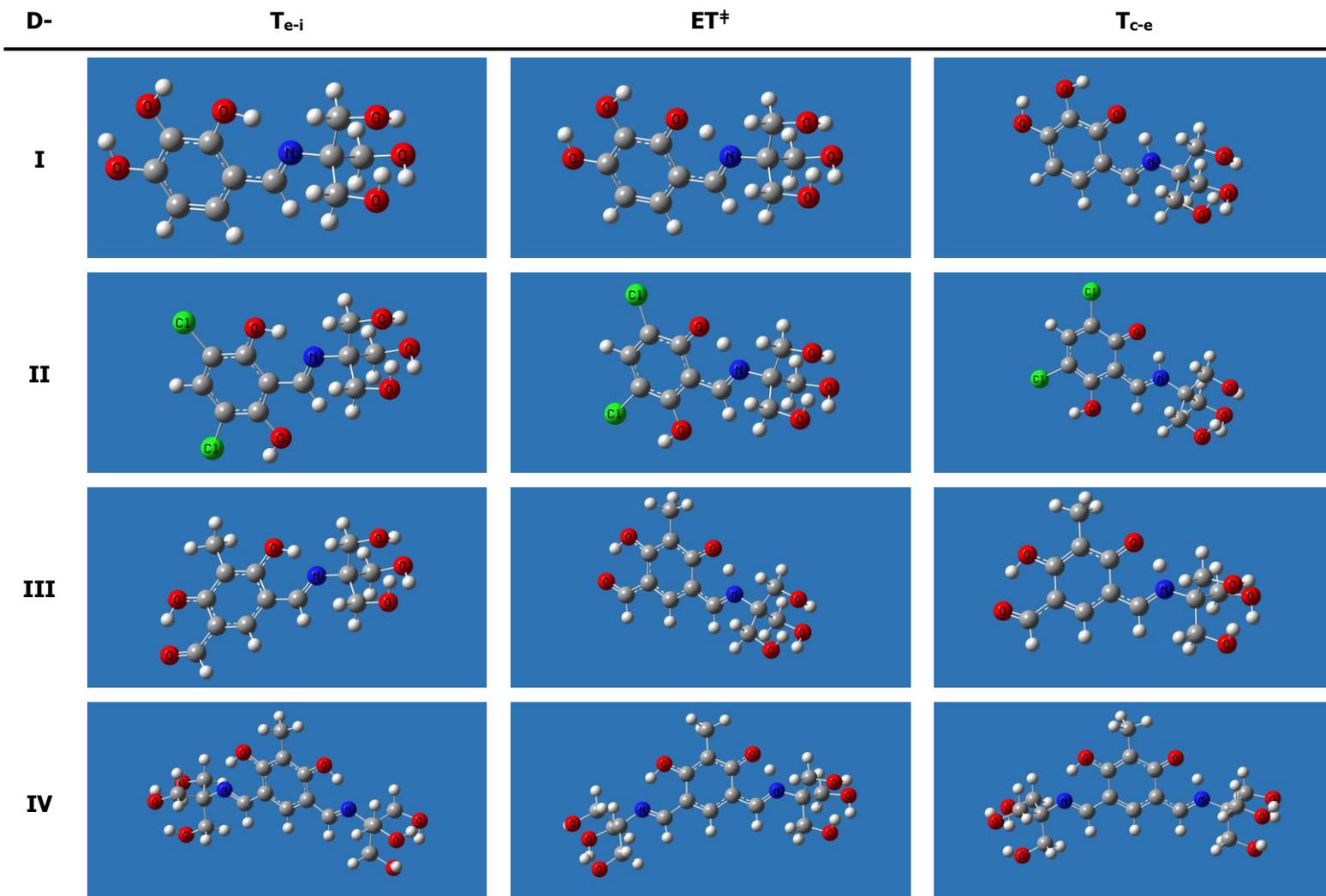
Para la familia D de bases de Schiff sólo se realizó el cálculo de  $\Delta E$  y  $\Delta G$  en vacío y en DMSO. Teniendo en cuenta que el equilibrio tautomérico a estudiar es equivalente al analizado en las familias X e Y, se utilizó el mismo procedimiento, empleando los mismos métodos de cálculo. No se simuló el efecto del cloroformo dado que no fue posible realizar la determinación estructural en este solvente por cuestiones de solubilidad. En el esquema 3.4.4.1., se muestran las tres especies involucradas en el equilibrio tautomérico.



Esquema 3.4.4. 1. Equilibrio tautomérico de la familia D de bases de Schiff.

La búsqueda conformacional fue sencilla dado que muchos de estos compuestos fueron sintetizados utilizando TRIS. Es decir, la simetría de este grupo acotó la búsqueda conformacional sólo a la posición espacial de sus grupos hidroxilo. Una vez que se encontró el conformero de mínima energía para D-I, se dibujó el resto de los compuestos a partir de este último.

A continuación, en la tabla 3.4.4.1 se exponen las estructuras de mínima energía alcanzadas para todos los compuestos. Además, en las tablas 3.4.4.2 y 3.4.4.3, se muestran los resultados obtenidos utilizando el método B3LYP con el paquete de bases 6-31G(d,p) y el método M06-2X con el paquete de bases 6-311G(d,p), tanto en vacío como en DMSO.



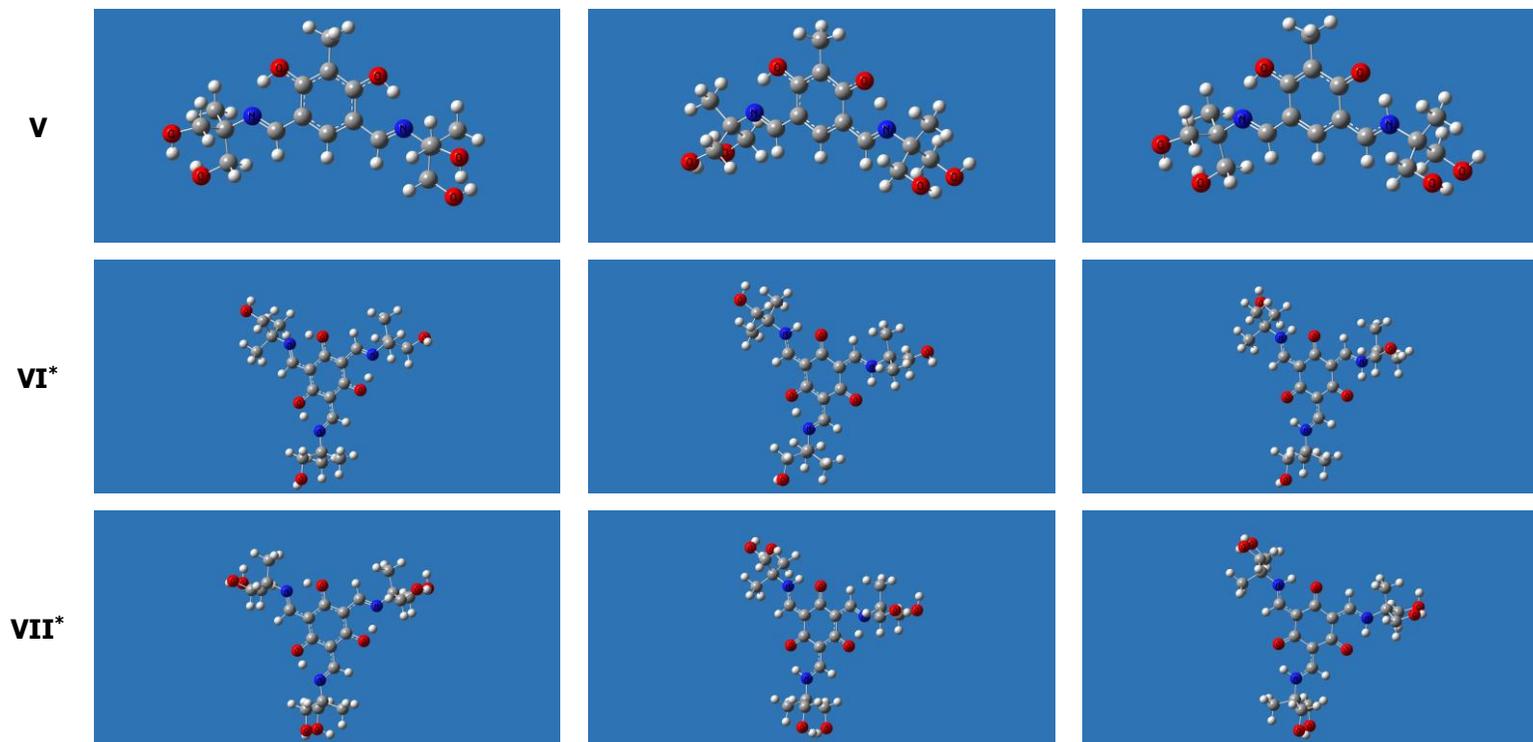


Tabla 3.4.4. 1. Confórmeros correspondientes a  $T_{e-iv}$ ,  $ET^\ddagger$  y  $T_{c-e}$  optimizados con el método B3LYP. \*Para los compuestos D-VI y D-VII solo se muestra el tautómero ceto-enamina final junto con el 3° estado de transición.

D-	$\Delta E$ [Kcal.mol <sup>-1</sup> ]											
	B3LYP/6-31G(d,p) opt freq						M06-2X/6-311G(d,p) opt freq					
	Vacío			DMSO			Vacío			DMSO		
	T <sub>e-i</sub>	ET <sup>‡</sup>	T <sub>c-e</sub>	T <sub>e-i</sub>	ET <sup>‡</sup>	T <sub>c-e</sub>	T <sub>e-i</sub>	ET <sup>‡</sup>	T <sub>c-e</sub>	T <sub>e-i</sub>	ET <sup>‡</sup>	T <sub>c-e</sub>
<b>I</b>	0.00	3.77	1.25	2.04	4.30	0.00	0.00	6.14	4.52	0.00	3.90	0.67
<b>II</b>	0.00	3.79	2.17	1.52	3.42	0.00	0.00	5.86	4.72	0.00	3.26	0.55
<b>III</b>	0.00	4.81	4.29	0.33	2.83	0.00	0.00	6.97	6.84	0.00	3.85	1.58
<b>IV</b>	0.00	5.11	4.50	0.00	2.95	0.49	0.00	7.35	7.32	0.00	3.97	2.59
<b>V</b>	0.00	3.32	2.82	1.01	2.86	0.00	0.00	6.28	6.13	0.00	2.30	0.98
<b>VI</b>	2.39	3.83	0.00	5.15	5.86	0.00	0.05	2.83	0.00	3.57	-	0.00
<b>VI<sup>a</sup></b>	5.17	5.81	0.00	7.20	7.40	0.00	4.01	5.38	0.00	6.20	7.04	0.00
<b>VI<sup>b</sup></b>	6.19	6.63	0.00	7.93	8.08	0.00	5.15	6.24	0.00	-	-	0.00
<b>VII</b>	2.09	3.67	0.00	4.81	5.56	0.00	0.00	2.91	0.07	3.04	4.69	0.00
<b>VII<sup>a</sup></b>	5.59	6.06	0.00	7.34	7.53	0.00	4.54	5.84	0.00	6.64	7.14	0.00
<b>VII<sup>b</sup></b>	5.82	6.31	0.00	7.40	7.63	0.00	4.89	5.93	0.00	6.71	7.36	0.00

Tabla 3.4.4. 2. Energías electrónicas relativas del equilibrio tautomérico de la familia D con el método B3LYP Y M06-2X. <sup>a</sup> Compuesto con una unidad ceto-enamínica. <sup>b</sup> Compuesto con dos unidades ceto-enamínicas.

D-	$\Delta G$ [Kcal.mol <sup>-1</sup> ]											
	B3LYP/6-31G(d,p) opt freq						M06-2X/6-311G(d,p) opt freq					
	Vacío			DMSO			Vacío			DMSO		
	T <sub>e-i</sub>	ET <sup>‡</sup>	T <sub>c-e</sub>	T <sub>e-i</sub>	ET <sup>‡</sup>	T <sub>c-e</sub>	T <sub>e-i</sub>	ET <sup>‡</sup>	T <sub>c-e</sub>	T <sub>e-i</sub>	ET <sup>‡</sup>	T <sub>c-e</sub>
<b>I</b>	0.00	1.33	1.22	1.41	1.81	0.00	0.00	3.54	4.33	0.00	2.32	1.44
<b>II</b>	0.00	1.45	1.70	1.08	0.87	0.00	0.00	3.41	3.86	0.00	0.78	0.14
<b>III</b>	0.00	2.03	3.13	0.48	0.68	0.00	0.00	4.64	5.95	0.00	2.01	1.38
<b>IV</b>	0.00	2.99	3.87	0.06	0.00	0.26	0.00	4.53	5.50	0.00	1.67	1.94
<b>V</b>	0.00	1.85	2.28	1.09	0.42	0.00	0.00	3.85	5.02	0.00	0.55	1.15
<b>VI</b>	2.75	2.22	0.00	5.95	4.58	0.00	0.00	1.32	0.38	2.99	-	0.00
<b>VI<sup>a</sup></b>	4.11	3.12	0.00	6.82	4.94	0.00	3.67	3.19	0.00	6.38	4.61	0.00
<b>VI<sup>b</sup></b>	5.19	3.67	0.00	4.83	5.53	0.00	5.17	3.89	0.00	-	-	0.00
<b>VII</b>	2.23	1.13	0.00	4.83	3.58	0.00	0.00	0.26	0.18	3.34	2.85	0.00
<b>VII<sup>a</sup></b>	4.93	3.63	0.00	6.81	5.18	0.00	4.53	3.16	0.00	6.03	5.42	0.00
<b>VII<sup>b</sup></b>	5.24	3.97	0.00	6.12	4.90	0.00	3.99	3.36	0.00	5.58	4.30	0.00

Tabla 3.4.4. 3. Energías libres de Gibbs relativas del equilibrio tautomérico de la familia D con el método B3LYP Y M06-2X. <sup>a</sup> Compuesto con una unidad ceto-enamínica. <sup>b</sup> Compuesto con dos unidades ceto-enamínicas.

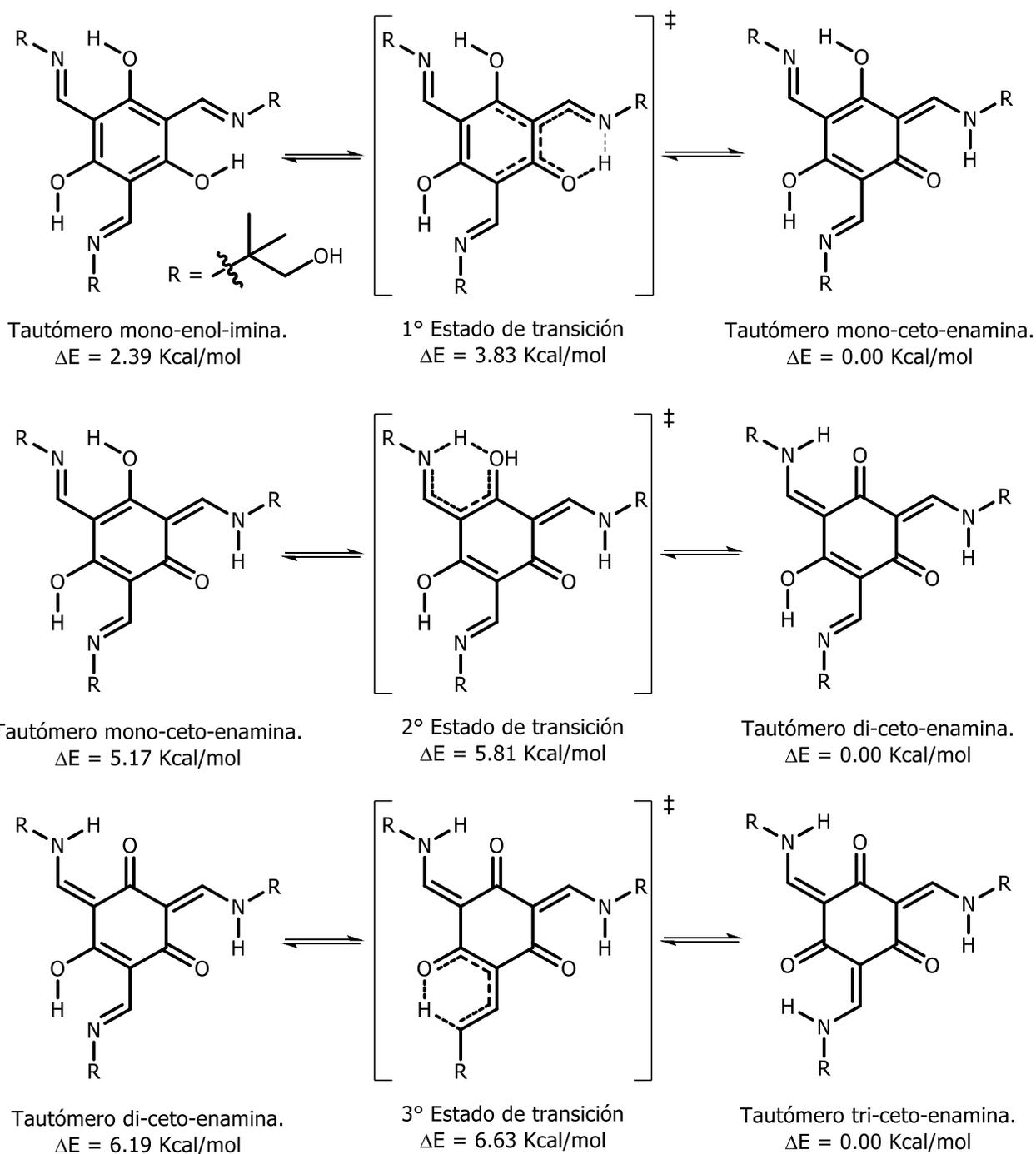
Los cálculos realizados con el método B3LYP en vacío indican que el tautómero enol-imina es el más estable para todos los compuestos, con excepción de D-VI y D-VII, aunque la diferencia de energía es muy pequeña. Sin embargo, en DMSO, el tautómero ceto-enamina es el más estable para todos los compuestos, con la salvedad de D-IV. Este comportamiento se puede entender en términos del momento dipolar de cada una de las especies tautoméricas, del mismo modo que se explicó para las familias X e Y. Es decir, el tautómero ceto-enamina, más polar, se estabiliza más que el enol-imina en disolución, al punto que se convierte en el tautómero más estable.

En cuanto a los resultados obtenidos con el método M06-2X, la situación es similar, solo que las diferencias de energía son mayores. Esto hace que en DMSO, si bien el tautómero ceto-enamina se estabiliza más que el enol-imina, no alcance a ser la especie preferida por los compuestos D-I, D-II, D-III, D-IV y D-V.

Se analizarán ahora los compuestos D-VI y D-VII por su comportamiento peculiar en esta familia de bases de Schiff.

Los resultados de  $\Delta E$  y  $\Delta G$  indican que el tautómero tri-ceto-enamina es ampliamente más estable que el tri-enol-imina. Este resultado se desprende de la sumatoria de  $\Delta E$  y  $\Delta G$  para cada uno de los equilibrios que tienen lugar en ellos. Para comprender esta afirmación, se tomará como ejemplo el cálculo de  $\Delta E$  para el compuesto D-VI en vacío con el método B3LYP. El análisis es extensivo al resto de los cálculos realizados para estos compuestos.

En el esquema 3.4.4.2, se muestran todas las especies involucradas en el equilibrio tautomérico de D-VI, partiendo del tautómero tri-enol-imina y finalizando con el tautómero tri-ceto-enamina.



Esquema 3.4.4. 2. Equilibrio tautomérico de D-VI.  $\Delta E$  calculado en vacío con el método B3LYP.

En los tres equilibrios tautoméricos que tienen lugar en la molécula de D-VI, el tautómero ceto-enamina resulta ser el más estable. Finalmente, el  $\Delta E$  total es equivalente a la sumatoria de los  $\Delta E$  correspondiente a cada uno de los equilibrios, lo que da un valor de  $13.75 \text{ Kcal.mol}^{-1}$  en favor del tautómero tri-ceto-enamina. El mismo análisis se extiende

al compuesto D-VII y se obtiene un  $\Delta E$  de 13.50 Kcal.mol<sup>-1</sup> en favor del tautómero tri-ceto-enamina.

Los resultados encontrados para D-VI y D-VII coinciden de manera excelente con los experimentales, tanto en estado sólido como en disolución. En cuanto al resto de los compuestos los resultados teóricos presentan algunas diferencias con los experimentales en algunos casos puntuales. En este sentido, en la sección 3.3.4 se demostró la presencia prácticamente exclusiva del tautómero ceto-enamina para el compuesto D-III, sin embargo, los cálculos teóricos en disolución no proponen una marcada diferencia de energía en favor de esta especie, incluso los cálculos realizados con el método M06-2X indican que el tautómero enol-imina es el preferido por  $\sim 1.00$  Kcal.mol<sup>-1</sup>.

Al igual que en las secciones anteriores, para esta familia también se calculó  $E_H$ , mediante la ecuación de Musin y Mariam. A continuación, se exponen los resultados obtenidos.

D- O-H...N	- $E_H$ [Kcal.mol <sup>-1</sup> ] (Ecuación 3.4.1.1)			
	B3LYP		M06-2X	
	Vacío	DMSO	Vacío	DMSO
<b>I</b>	11.88	13.43	10.86	12.45
<b>II</b>	13.71	15.92	12.86	15.31
<b>III</b>	12.18	14.05	11.58	13.69
<b>IV</b>	11.97	13.52	11.20	13.06
	12.27	13.32	10.90	12.79
<b>V</b>	12.39	13.99	11.66	13.10
	12.12	13.77	11.33	13.33
<b>VI</b>	15.75	17.23	14.83	16.59
	15.69	17.08	14.77	16.45
	15.68	17.11	14.79	16.33
<b>VI<sup>a</sup></b>	10.76	9.72	10.00	-
	10.79	9.67	10.06	-
	10.78	9.72	10.11	-
<b>VII</b>	15.53	17.18	14.78	16.55
	16.28	17.06	14.84	16.47
	15.59	17.95	15.26	16.96
<b>VII<sup>a</sup></b>	10.95	9.96	10.29	9.39
	10.89	9.86	10.20	9.24
	10.57	9.97	9.78	9.18
<b>Promedio*</b>	13.93	15.51	13.05	14.85

Tabla 3.4.4. 4.  $E_H$  para la familia D de bases de Schiff con el método B3LYP y M06-2X. <sup>a</sup> Tautómero tri-ceto-enamina. \* El promedio fue calculado sin VI<sup>a</sup> ni VII<sup>a</sup> por contener un puente de hidrógeno N-H...O.

Los resultados obtenidos para  $E_H$ , indican que el puente de hidrógeno presente en esta familia se puede clasificar como moderado (4 – 15 Kcal.mol<sup>-1</sup>), con la excepción de los compuestos D-VI y D-VII en los que la energía calculada supero las 15 Kcal.mol<sup>-1</sup>, posicionando estos puentes de hidrógeno en la categoría de fuertes. Asimismo, los resultados obtenidos para el puente N-H...O presente en D-VI y D-VII, indican que dicho

puede ser marcadamente más débil que el O-H---N pese a que se lo deba clasificar como moderado. En ambos métodos de cálculo,  $E_H$  aumentó al simular el efecto del solvente.

Por otro lado, estos valores son coherentes con los calculados en la sección 3.3.4 mediante la ecuación de Schaefer y los desplazamientos químicos de  $H_A$ . En este sentido, dicha ecuación no se aplicó para los compuestos D-VI y D-VII en su forma tri-ceto-enamina por tratarse de un puente de hidrógeno diferente (N-H---O). Pese a esto, se puede demostrar que los resultados teóricos y los experimentales se correlacionan muy bien, al comparar los desplazamientos químicos observados para  $H_A$  ( $\sim 11.50$  ppm) con las energías aquí calculadas.

A fin de complementar el estudio de la fortaleza del puente de hidrógeno presente en esta familia, se calcularon sus parámetros geométricos. En la tabla 3.4.4.5 se exponen los resultados obtenidos en vacío mediante ambos métodos de cálculo, es esta tabla también se exponen los parámetros geométricos para el puente de hidrógeno N-H---O presente en los compuestos D-VI y D-VII.

D-		B3LYP – Vacío			
O-H---N	r(H---N) [Å]	R(O-H) [Å]	$\frac{R(O-H)}{r(H---N)}$	r(O---N) [Å]	$\phi_H$ [°]
<b>I</b>	1.70412	1.00466	0.59	2.60993	147.829
<b>II</b>	1.65423	1.00838	0.61	2.57505	149.602
<b>III</b>	1.68687	1.00425	0.60	2.60380	149.716
<b>IV</b>	1.69341	1.00267	0.59	2.60806	149.600
	1.68447	1.00316	0.60	2.60210	150.012
<b>V</b>	1.67938	1.00477	0.60	2.59958	150.181
	1.68776	1.00420	0.59	2.60504	149.786
<b>VI</b>	1.59303	1.02625	0.64	2.54229	151.458
	1.59191	1.02626	0.64	2.54148	151.510
	1.59320	1.02622	0.64	2.54253	151.478
<b>VI<sup>a</sup></b>	1.78276	1.03172	0.58	2.63379	137.086
	1.78214	1.03195	0.58	2.63347	137.096
	1.78159	1.03194	0.58	2.63323	137.131
<b>VII</b>	1.59883	1.02450	0.64	2.54486	151.187
	1.59738	1.02500	0.64	2.54383	151.173
	1.58160	1.02897	0.65	2.53339	151.405
<b>VII<sup>a</sup></b>	1.77720	1.03269	0.58	2.62966	137.132
	1.77976	1.03251	0.58	2.63090	137.003
	1.80175	1.02925	0.57	2.63823	135.704
<b>Promedio*</b>	1.64201	1.01456	0.62	2.57323	150.380
O-H---N	M06-2X – Vacío				
<b>I</b>	1.75251	0.98984	0.59	2.63153	145.928
<b>II</b>	1.69226	0.99496	0.61	2.59059	148.055
<b>III</b>	1.72044	0.99153	0.60	2.61599	148.224
<b>IV</b>	1.72911	0.98951	0.59	2.62418	148.489
	1.73987	0.98892	0.60	2.63085	147.935
<b>V</b>	1.72645	0.99102	0.60	2.62137	148.219
	1.71633	0.99176	0.59	2.61444	148.603
<b>VI</b>	1.62921	1.01032	0.64	2.55605	150.257
	1.62968	1.01027	0.64	2.55668	150.296
	1.63077	1.01001	0.64	2.55701	150.205
<b>VI<sup>a</sup></b>	1.84197	1.02381	0.56	2.65157	133.365
	1.83780	1.02404	0.56	2.64898	133.499
	1.83937	1.02401	0.56	2.65014	133.464
<b>VII</b>	1.63266	1.00941	0.64	2.55687	149.951
	1.63107	1.00988	0.64	2.55585	149.969
	1.62199	1.01191	0.64	2.54914	150.018
<b>VII<sup>a</sup></b>	1.83276	1.02460	0.56	2.64474	133.512
	1.83896	1.02449	0.56	2.64688	133.101
	1.86908	1.02125	0.55	2.65714	131.388
<b>Promedio*</b>	1.68095	1.01191	0.60	2.58927	148.935

Tabla 3.4.4. 5. Características geométricas de la familia D de bases de Schiff calculadas en B3LYP y M06-2X. <sup>a</sup> Tautómero tri-ceto-enamina. \* El promedio fue calculado sin VI<sup>a</sup> ni VII<sup>a</sup> por contener un puente de hidrógeno N-H---O.

Los parámetros geométricos calculados indican que el puente O-H---N es moderado para todos los compuestos con excepción de los compuestos D-VI y D-VII, en ellos el puente se puede clasificar en el límite de fuerte a moderado. Ambos compuestos, se encuentran en su forma ceto-enamina en estado sólido (Sección 3.1.4) y en disolución (Sección 3.3.4), lo que está de acuerdo con los valores calculados para los tres puentes de hidrógeno presentes en dichos compuestos. En otras palabras, el puente de hidrógeno presente en la especie enol-imina es tan fuerte que hace que el hidrógeno termine formando un enlace covalente con el nitrógeno imínico dando lugar al tautómero ceto-enamina.

Por otro lado, los parámetros geométricos calculados para el puente N-H---O, presente en el tautómero tri-ceto-enamina de los compuestos D-VI y D-VII, indican que es marcadamente más débil que el O-H---N presente en el tautómero tri-enol-imina de cada uno de ellos. Este resultado coincide con los desplazamientos químicos observados para H<sub>A</sub> en los espectros <sup>1</sup>H-RMN (Sección 3.3.4).

Para comprender aún más la preferencia estructural de los compuestos presentes en esta familia se calcularon los índices HOMA correspondientes al anillo bencénico (Anillo A) y al fragmento heterocíclico (Anillo B). A continuación, se exponen los resultados obtenidos.

D-	HOMA							
	B3LYP/6-31G(d,p) – Vacío				M06-2X/6-311G(d,p) – Vacío			
	A		B		A		B	
	T <sub>e-i</sub>	T <sub>c-e</sub>	T <sub>e-i</sub>	T <sub>c-e</sub>	T <sub>e-i</sub>	T <sub>c-e</sub>	T <sub>e-i</sub>	T <sub>c-e</sub>
<b>I</b>	0.99	0.87	0.47	0.89	0.99	0.85	0.40	0.91
<b>II</b>	0.98	0.84	0.60	0.88	0.99	0.82	0.55	0.90
<b>III</b>	0.95	0.82	0.54	0.84	0.97	0.82	0.50	0.86
<b>IV</b>	0.96	0.82	0.54	0.84	0.97	0.83	0.48	0.38
<b>V</b>	0.96	0.82	0.52	0.85	0.97	0.81	0.49	0.87
			0.53	0.43			0.48	0.37
<b>VI</b>	0.95	0.63	0.61	0.91	0.97	0.60	0.57	0.91
			0.61	0.91			0.56	0.91
			0.63	0.91			0.56	0.91
<b>VII</b>	0.95	0.62	0.63	0.91	0.97	0.59	0.58	0.91
			0.64	0.91			0.59	0.90

Tabla 3.4.4. 6. Índice HOMA calculados para la familia D.

Para los compuestos D-I a D-V existe una disminución de la aromaticidad del anillo A al pasar del tautómero enol-imina al ceto-enamina, el efecto inverso se observa para el anillo B. Esta conducta es análoga a la observada para las familias X e Y incluso en su magnitud.

En cuanto a los compuestos D-VI y D-VII, se observa una situación diferente. En ellos, se observa un aumento significativo de la aromaticidad de la molécula al pasar de la

especie tri-enol-imina a la tri-ceto-enamina. Para comprender este análisis es necesario efectuar la suma de los índices HOMA calculados para cada tautómero.

Anillo	D-VI				D-VII			
	B3LYP		M06-2X		B3LYP		M06-2X	
	T <sub>e-i</sub>	T <sub>c-e</sub>	T <sub>e-i</sub>	T <sub>c-e</sub>	T <sub>e-i</sub>	T <sub>c-e</sub>	T <sub>e-i</sub>	T <sub>c-e</sub>
<b>A</b>	0.95	0.63	0.97	0.60	0.95	0.62	0.97	0.59
	0.61	0.91	0.57	0.91	0.63	0.91	0.58	0.91
<b>B</b>	0.61	0.91	0.56	0.91	0.63	0.91	0.58	0.91
	0.61	0.91	0.56	0.91	0.64	0.91	0.59	0.90
<b>A + B</b>	2.78	3.36	2.66	3.33	2.85	3.35	2.72	3.31

Tabla 3.4.4. 7. Suma de los índices HOMA de los compuestos D-VI y D-VII.

De la suma de los índices HOMA para ambas especies tautoméricas se desprende que el aumento de aromaticidad al pasar del tautómero enol-imina al ceto-enamina es de  $\sim 0.5$ . Este resulta permite explicar el comportamiento peculiar observado para estos compuestos mediante los resultados experimentales.

#### 3.4.4.1. Conclusiones parciales.

De los resultados obtenidos para la familia D, se desprenden las siguientes conclusiones parciales.

- ✓ Los cálculos de  $\Delta E$  y  $\Delta G$  indican, para los compuestos D-VI y D-VII, una clara preferencia estructural por el tautómero tri-ceto-enamina, el cual es  $\sim 10$  Kcal.mol<sup>-1</sup> más estable que el tri-enol-imina, este resultado concuerda con los obtenidos experimentalmente. En cuanto al resto de los compuestos la diferencia de energía no es muy elevada siendo la especie ceto-enamina la favorita en algunas condiciones.
- ✓ El puente de hidrógeno intramolecular presente en el tautómero enol-imina es más fuerte que el presente en el tautómero ceto-enamina. El primero de ellos se puede clasificar en límite de moderado a fuerte, mientras que el segundo, se considera que es moderado. Estos resultados coinciden con los experimentales mediante el cálculo utilizando la ecuación de Schaefer y los desplazamientos químicos observados en <sup>1</sup>H-RMN (Sección 3.3.4).
- ✓ Los índices HOMA indicaron, con excepción de D-VI y D-VII, que el grado de aromaticidad presente en ambas especies tautoméricas es prácticamente igual, del mismo modo que en la familia X e Y. Para D-VI y D-VII, los índices HOMA calculados indican un aumento de la aromaticidad del sistema al pasar de la especie tri-enol-imina a la tri-ceto-enamina. Estos resultados coinciden con los experimentales.



### 3.4.5. Referencias.

1. Gaussian 09, Revision A.1, 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, 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, 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, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2009**.
2. Becke, A. D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *J. Chem. Phys.* **98**, 5648 (1993).
3. Lee, C., Yang, W. & Parr, R. G. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Phys. Rev. B* **37**, 785–789 (1988).
4. Zhao, Y. & Truhlar, D. G. The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: Two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other function. *Theor. Chem. Acc.* **120**, 215–241 (2008).
5. Zhao, Y. & Truhlar, D. G. Density Functionals with Broad Applicability in Chemistry. *Acc. Chem. Res.* **41**, 157–167 (2008).
6. Martínez, R. F. *et al.* Schiff Bases from TRIS and ortho-Hydroxyarene-carbaldehydes: Structures and Tautomeric Equilibria in the Solid State and in Solution. *European J. Org. Chem.* **2011**, 3137–3145 (2011).
7. Romero-Fernández, M. P. *et al.* Pseudo-cyclic structures of mono- and di-azaderivatives of malondialdehydes. Synthesis and conformational disentanglement by computational analyses. *Org. Biomol. Chem.* **12**, 8997–9010 (2014).
8. Romero-Fernández, M. P. *et al.* A further look at  $\pi$ -delocalization and hydrogen bonding in 2-arylmalondialdehydes. *Tetrahedron* **72**, 95–104 (2016).
9. Marenich, A. V., Cramer, C. J. & Truhlar, D. G. Universal Solvation Model Based on Solute Electron Density and on a Continuum Model of the Solvent Defined by the Bulk Dielectric Constant and Atomic Surface Tensions. *J. Phys. Chem. B* **113**, 6378–6396 (2009).
10. Matta, C. F., Hernández-Trujillo, J., Tang, T.-H. & Bader, R. F. W. Hydrogen–Hydrogen Bonding: A Stabilizing Interaction in Molecules and Crystals. *Chem. - A Eur. J.* **9**, 1940–1951 (2003).
11. Lu, T. & Chen, F. Multiwfn: A multifunctional wavefunction analyzer. *J. Comput. Chem.* **33**, 580–592 (2012).

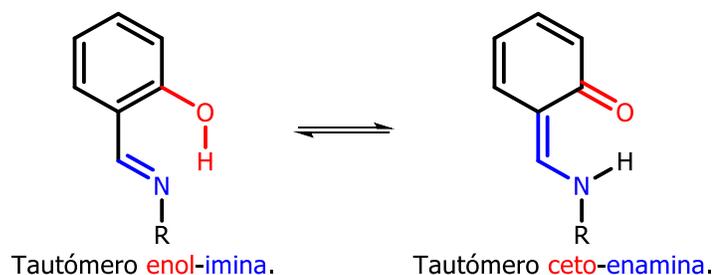
12. Humphrey, W., Dalke, A. & Schulten, K. VMD: Visual molecular dynamics. *J. Mol. Graph.* **14**, 33–38 (1996).
13. König, F.B., F. B., Schonbohm, J., J. & Bayles, D., D. AIM2000. *J. Comput. Chem.* **22**, 545–559 (2001).
14. Filarowski, A. & Majerz, I. AIM Analysis of Intramolecular Hydrogen Bonding in O - Hydroxy Aryl Schiff Bases. *J. Phys. Chem. A* **112**, 3119–3126 (2008).
15. Musin, R. N. & Mariam, Y. H. An integrated approach to the study of intramolecular hydrogen bonds in malonaldehyde enol derivatives and naphthazarin: trend in energetic versus geometrical consequences. *J. Phys. Org. Chem.* **19**, 425–444 (2006).
16. Kruszewski, J. & Krygowski, T. M. Definition of aromaticity basing on the harmonic oscillator model. *Tetrahedron Lett.* **13**, 3839–3842 (1972).
17. Krygowski, T. M. Crystallographic studies of inter- and intramolecular interactions reflected in aromatic character of .pi.-electron systems. *J. Chem. Inf. Model.* **33**, 70–78 (1993).
18. Andrzejak, M., Kubisiak, P. & Zborowski, K. K. Avoiding pitfalls of a theoretical approach: the harmonic oscillator measure of aromaticity index from quantum chemistry calculations. *Struct. Chem.* **24**, 1171–1184 (2013).
19. Bird, C. W. A new aromaticity index and its application to five-membered ring heterocycles. *Tetrahedron* **41**, 1409–1414 (1985).
20. Bird, C. W. The application of a new aromaticity index to six-membered ring heterocycles. *Tetrahedron* **42**, 89–92 (1986).
21. Bird, C. W. The application of a new aromaticity index to some bicyclic heterocycles. *Tetrahedron* **43**, 4725–4730 (1987).
22. Bird, C. W. Heteroaromaticity, 5, a unified aromaticity index. *Tetrahedron* **48**, 335–340 (1992).
23. Bird, C. W. Heteroaromaticity.8. the influence of -oxide formation on heterocyclic aromaticity. *Tetrahedron* **49**, 8441–8448 (1993).
24. Gilli, P., Bertolasi, V., Pretto, L., Lyčka, A. & Gilli, G. The Nature of Solid-State N–H···O/O–H···N Tautomeric Competition in Resonant Systems. Intramolecular Proton Transfer in Low-Barrier Hydrogen Bonds Formed by the  $\cdots\text{OC}=\text{CN}-\text{NH}\cdots \rightleftharpoons \cdots\text{HO}-\text{CC}=\text{NN}\cdots$  Ketohydrazone–Azoenol System. A Variable-Temperature X-ray Cry. *J. Am. Chem. Soc.* **124**, 13554–13567 (2002).



## ***4. Conclusiones.***



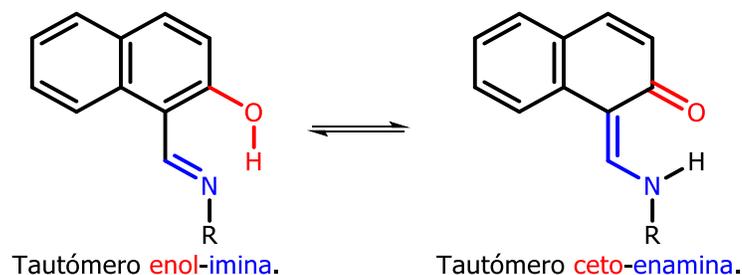
#### 4.1. Bases de Schiff derivadas de 2-hidroxibenzaldehído – Familia X.



- ✓ Los resultados obtenidos en estado sólido, mediante los espectros IR, junto con la búsqueda en revistas científicas de sus estructuras cristalinas, permiten afirmar que el tautómero enol-imina es la única especie presente en toda la familia.
- ✓ La determinación estructural en disolución mediante los experimentos de resonancia magnética nuclear reconoce sólo la presencia del tautómero enol-imina en toda la familia, independientemente del solvente utilizado y de la temperatura a la que se efectuaron los experimentos.
- ✓ El puente de hidrógeno presente (O-H---N) es moderado y, si bien no existe un marcado efecto del sustituyente, el correspondiente al compuesto X-XI (*o*-OCH<sub>3</sub>) evidenció ser el más fuerte mientras que los correspondientes a X-II, X-III y X-XVII, con grupos atractores de electrones, mostraron ser los más débiles.
- ✓ Los cálculos DFT realizados indican que el tautómero enol-imina es más estable que el ceto-enamina, tanto en vacío como en disolución.
- ✓ La visualización de las regiones de interacciones débiles presentes, permitieron comprender la disposición espacial de ambos tautómeros junto con el grado de aromaticidad del fragmento heterocíclico (Anillo B).
- ✓ La determinación de la energía del puente de hidrógeno, mediante todas las alternativas de cálculo, indicaron que el puente O-H---N se debe clasificar como moderado.
- ✓ Los índices HOMA y Bird calculados junto con el parámetro de Gilli, permiten comprender el grado de aromaticidad del anillo B y la baja diferencia energética entre ambas especies tautoméricas.
- ✓ El cálculo NBO con los métodos DFT utilizados durante este trabajo, considera al tautómero enol-imina como dos unidades moleculares, arrojando resultados incoherentes.

- ✓ Los resultados teóricos están de acuerdo con los experimentales, demostrando que los métodos de cálculo utilizados son adecuados.

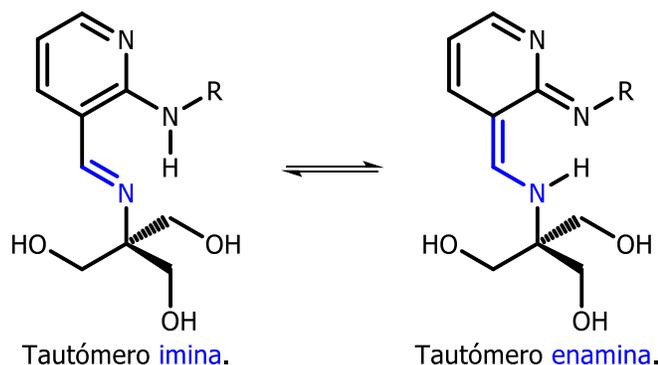
## 4.2. Bases de Schiff derivadas de 2-hidroxi-1-naftaldehído – Familia Y.



- ✓ Los espectros IR, junto con la búsqueda en revistas científicas de las estructuras cristalinas, indican que el tautómero ceto-enamina es el favorito en estado sólido.
- ✓ El estudio realizado en disolución evidenció la presencia de ambas especies tautoméricas con porcentajes similares. En algunos casos el tautómero preferido fue el enol-imina mientras que en otros fue el ceto-enamina. El compuesto Y-XI mostró el mayor contenido del tautómero ceto-enamina con un  $\sim 88\%$  y un  $\sim 63\%$  para los experimentos  $^{13}\text{C}$ -RMN y  $^1\text{H}$ -RMN respectivamente. Los experimentos  $^{13}\text{C}$ -RMN resultan ser más sensibles al equilibrio que los  $^1\text{H}$ -RMN y sus resultados son más confiables.
- ✓ No existen cambios significativos en el equilibrio tautomérico al disminuir la temperatura o modificar el solvente. En cuanto al efecto del sustituyente, sólo es considerable para las posiciones *orto* y *meta*. Sustituyentes atractores de electrones favorecen al tautómero enol-imina mientras que los donores ejercen el efecto opuesto.
- ✓ Los desplazamientos químicos asociados a  $H_A$  indican que el puente de hidrógeno presente en el tautómero enol-imina (O-H---N) es moderado.
- ✓ Los cálculos mecano-cuánticos arrojan valores de  $\Delta E$  y  $\Delta G$  similares para ambos tautómeros ( $\sim 1.00 \text{ Kcal.mol}^{-1}$ ).
- ✓ La función RDG permitió comprender la disposición espacial de ambos tautómeros mediante una interacción di-hidrógeno evidenciando también un punto crítico de anillo en el fragmento heterocíclico.
- ✓ Los cálculos teóricos indican que el puente de hidrógeno O-H---N ( $T_{e-i}$ ) es más fuerte que el N-H---O ( $T_{c-e}$ ) y, si bien ambos son moderados, el primero de ellos se puede clasificar en el límite de moderado a fuerte. Además, el puente O-H---N presente en esta familia es más fuerte que su análogo en la familia X.

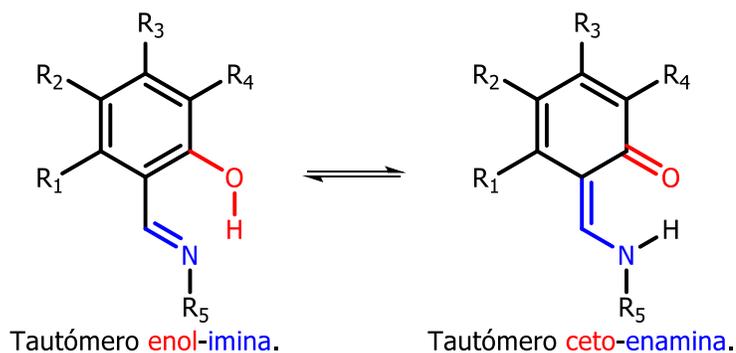
- ✓ Los índices HOMA y Bird permiten comprender la diferencia entre la familia X e Y al indicar que, pese a que el grado de aromaticidad de ambos tautómeros es similar, la aromaticidad del anillo A para el tautómero enol-imina de la familia Y es menor a la correspondiente a la familia X. El parámetro  $Q$  evidenció un alto grado de deslocalización electrónica en el fragmento heterocíclico.
- ✓ Los métodos de cálculo utilizados predicen resultados equivalentes a los encontrados experimentalmente.

### 4.3. Bases de Schiff derivadas de formilheterociclos – Familia Z.



- ✓ Los resultados obtenidos en estado sólido mediante difracción de rayos X para los compuestos Z-I y Z-II, demuestran que el tautómero imina es el único presente. Tras correlacionar los espectros IR de estos compuestos con los correspondientes al resto de las bases de Schiff, es factible extender los resultados cristalográficos de Z-I y Z-II e inferir que el resto también presenta sólo la especie imina en estado sólido.
- ✓ Los experimentos de RMN permiten reconocer sólo la presencia del tautómero imina en toda la familia. Además, indican que el puente de hidrógeno N-H---N es más débil que el O-H---N presente en las familias X e Y.
- ✓ Los resultados teóricos proponen al tautómero imina como el más estable, tanto en vacío como en disolución, con valores de  $\Delta E$  y  $\Delta G$  superiores a  $10 \text{ Kcal.mol}^{-1}$ .
- ✓ El análisis teórico efectuado indica que el puente N-H---N se debe clasificar como moderado, aunque es notoriamente más débil que el O-H---N presente en las familias X e Y.
- ✓ Existe un gran acuerdo entre los resultados teóricos y los experimentales.

#### 4.4. Bases de Schiff derivadas de formilheterociclos – Familia D.



- ✓ Los resultados obtenidos en estado sólido evidenciaron, para los compuestos D-VI y D-VII sólo la presencia del tautómero tri-ceto-enamina. Sin embargo, no fue posible determinar inequívocamente la estructura correspondiente al resto de los compuestos de esta familia, aunque es posible inferir, al menos para D-I, que sólo se encuentra presente el tautómero ceto-enamina.
- ✓ Al igual que en estado sólido, los compuestos D-VI y D-VII, se encuentran en disolución en su forma tri-ceto-enamínica. En ambos casos se reconoció dos isómeros de dicha especie con porcentajes equivalentes. Para el compuesto D-III, la determinación estructural mediante RMN indica que el tautómero ceto-enamina es el favorito con un porcentaje cercano al 100 % (~ 96%). El resto de los compuestos mostraron porcentajes de dicha especie en el rango de 31 – 53 %.
- ✓ Los cálculos a nivel DFT indicaron, para los compuestos D-VI y D-VII, una clara preferencia estructural por el tautómero tri-ceto-enamina, con valores de  $\Delta E$  y  $\Delta G$  de  $\sim 10 \text{ Kcal.mol}^{-1}$ . En cuanto al resto de los compuestos la diferencia de energía no es muy elevada siendo la especie ceto-enamina la favorita en algunos casos y la enol-imina en otros, dependiendo de las condiciones del cálculo.
- ✓ Los parámetros geométricos calculados junto con  $E_H$  indican que el puente de hidrógeno intramolecular presente en el tautómero enol-imina (O-H—N) es más fuerte que el presente en el tautómero ceto-enamina (N-H---H).
- ✓ Los índices HOMA obtenidos indicaron que el grado de aromaticidad presente en ambas especies tautoméricas es prácticamente igual, del mismo modo que en las familias X e Y. Para D-VI y D-VII, estos índices expresan un aumento de la aromaticidad en el tautómero tri-ceto-enamina en relación al tri-enol-imina.
- ✓ Los métodos de cálculo utilizados resultaron ser coherentes con los resultados experimentales en todos los casos.

**Departamento de Química  
Facultad de Ciencias Exactas  
Universidad Nacional de La Plata**



## **Tesis Doctoral - Anexo**

**“Estudios espectrométricos y teóricos del  
tautomerismo en bases de Schiff”**

**Licenciado Dacio Adhemar Iglesias**

**Dirección: Dra. Patricia Ercilia Allegretti**

**Co-Dirección: Dra. Danila Luján Ruiz**

**2016**



*Anexo I.*  
*Espectros infrarrojos.*



### 3.1.1.1. Espectro IR de X-I:

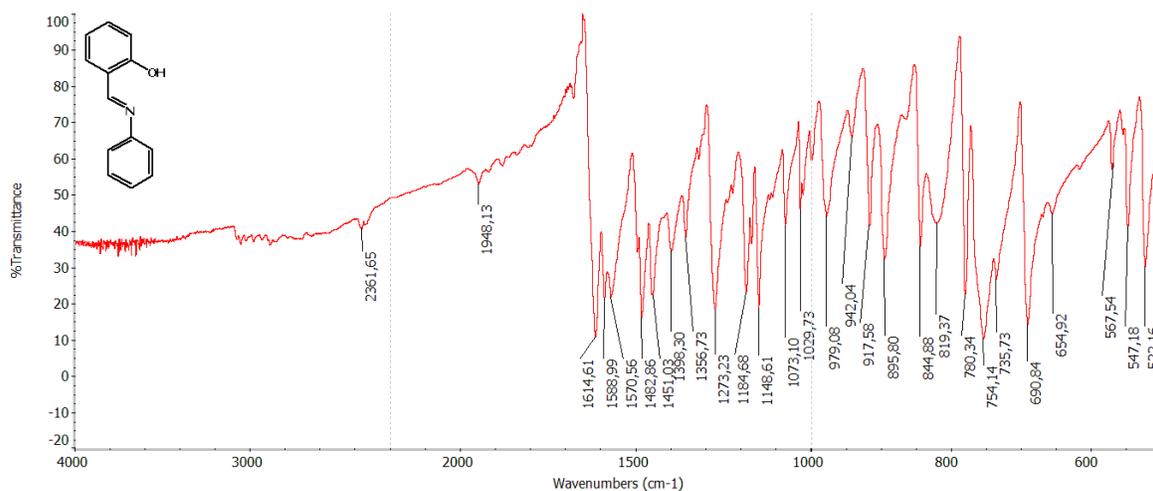


Figura 3.1.1. 1. X-I. IR (KBr)  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 1615 (C=N); 1589, 1571, 1483, 1451 (C=C aromático); 1185 (C-O fenólico).  $\delta/\text{cm}^{-1}$ : 1357 (O-H fenólico); 754 (C-H o-aromático).

### 3.1.1.2. Espectro IR de X-II:

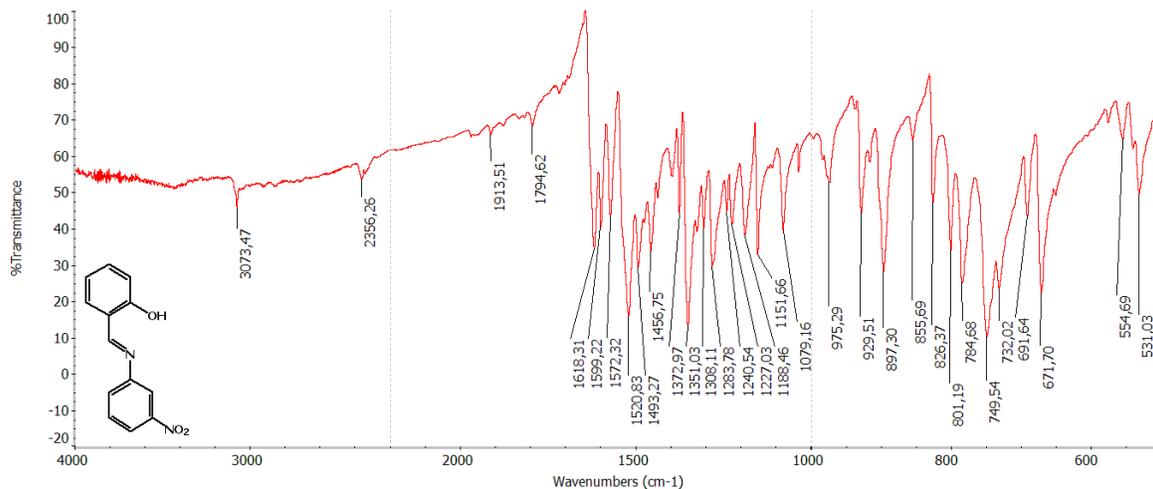


Figura 3.1.1. 2. X-II. IR (KBr)  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 1618 (C=N); 1599, 1572, 1521, 1493, 1457 (C=C aromático); 1520 (N=O asimétrico); 1351 (N=O simétrico); 1188 (C-O fenólico).  $\delta/\text{cm}^{-1}$ : 1373 (O-H fenólico); 897, 784, 750 (C-H m-aromático); 750 (C-H o-aromático).

### 3.1.1.3. Espectro IR de X-III:

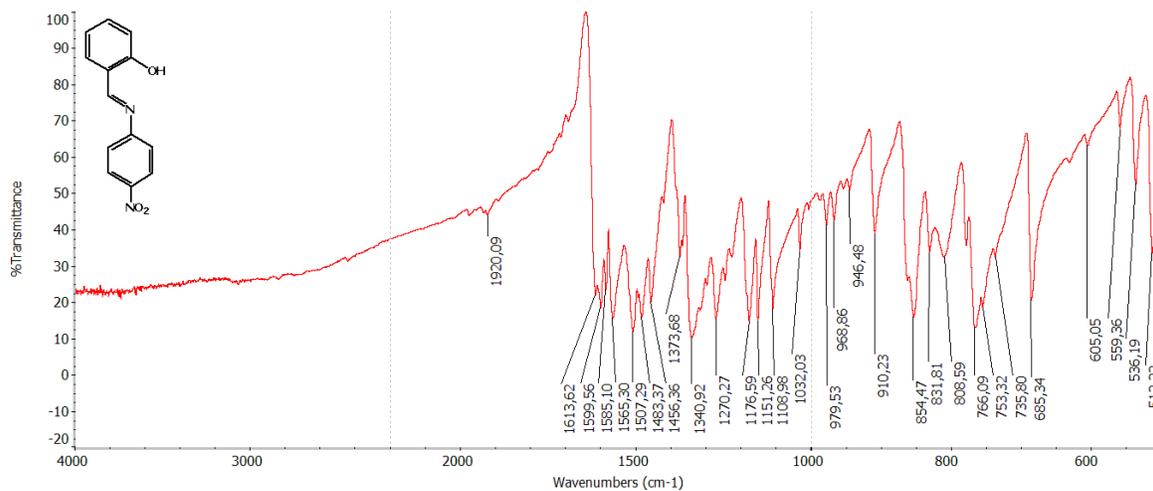


Figura 3.1.1. 3. X-III. IR (KBr)  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 1614 (C=N); 1600, 1585, 1565, 1483, 1456 (C=C aromático); 1507 (N=O asimétrico); 1341 (N=O simétrico); 1177 (C-O fenólico).  $\delta/\text{cm}^{-1}$ : 1374 (O-H fenólico); 854 (C-H p-aromático); 766 (C-H o-aromático).

### 3.1.1.4. Espectro IR de X-IV:

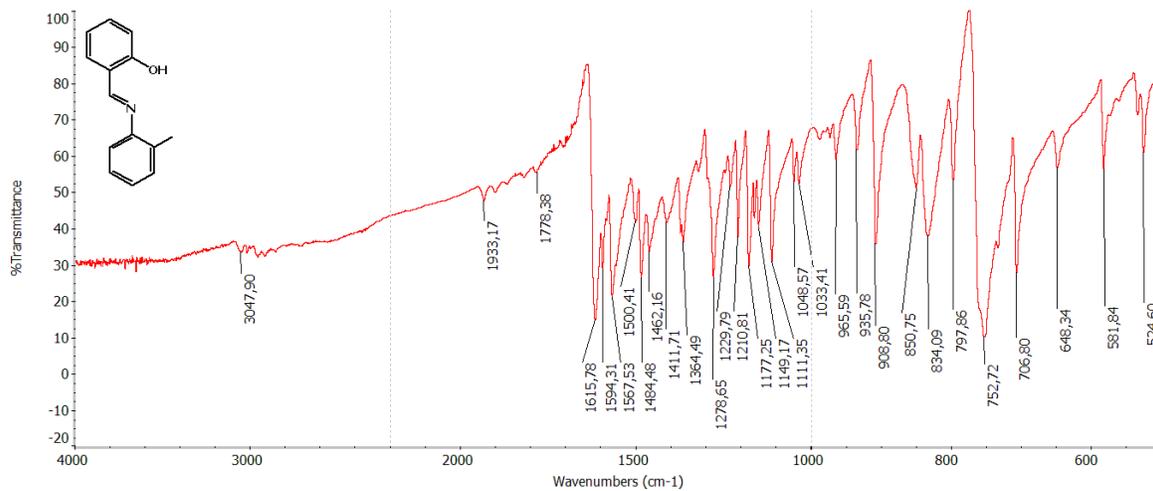


Figura 3.1.1. 4. X-IV. IR (KBr)  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 1616 (C=N); 1594, 1568, 1500, 1484 (C=C aromático); 1177 (C-O fenólico).  $\delta/\text{cm}^{-1}$ : 1364 (O-H fenólico); 753 (C-H o-aromático).

### 3.1.1.5. Espectro IR de X-V:

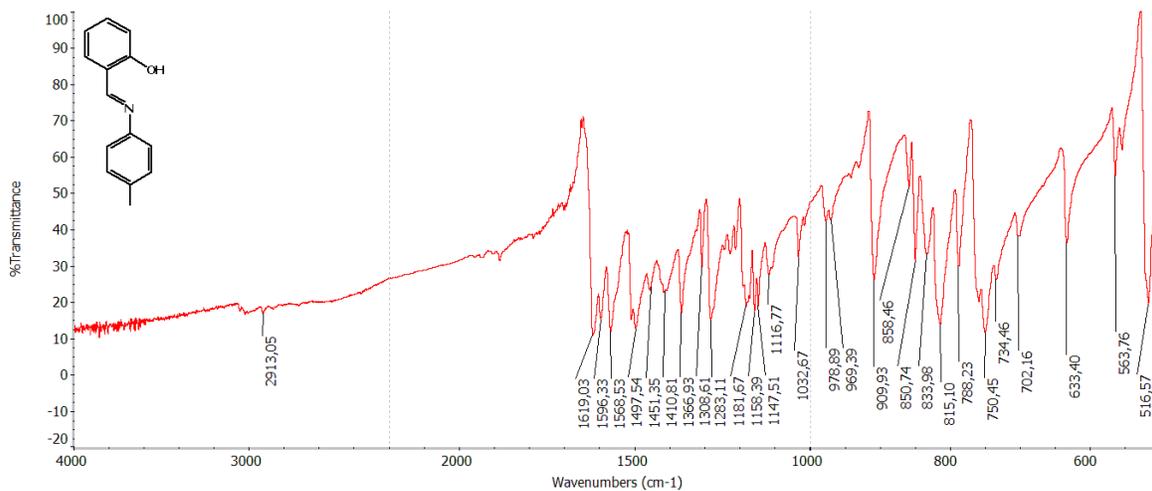


Figura 3.1.1. 5. X-V. IR (KBr)  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 1612 (C=N); 1596, 1569, 1498, 1451 (C=C aromático); 1182 (C-O fenólico).  $\delta/\text{cm}^{-1}$ : 1367 (O-H fenólico); 815 (C-H p-aromático); 750 (C-H o-aromático).

### 3.1.1.6. Espectro IR de X-VI:

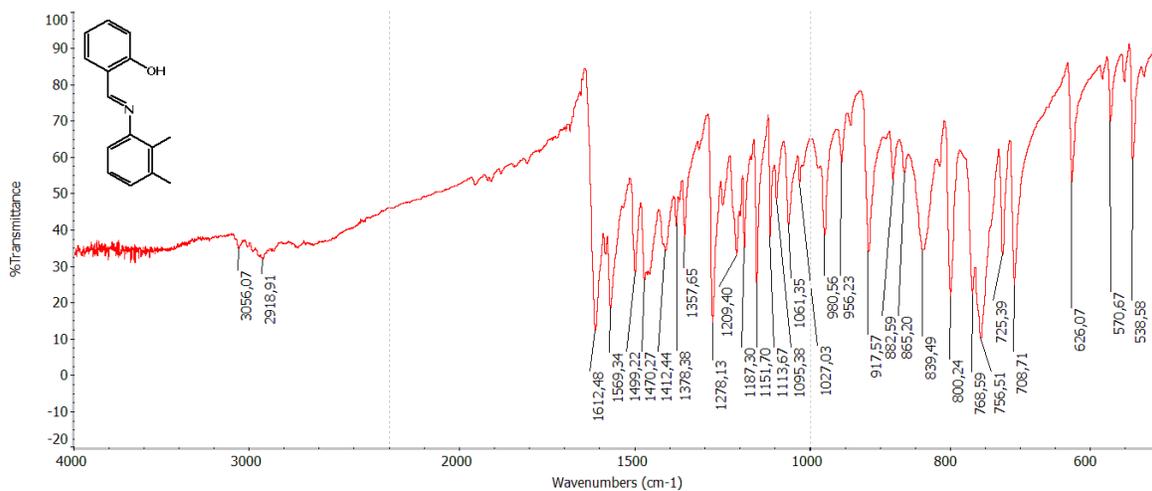


Figura 3.1.1. 6. X-VI. IR (KBr)  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 1612 (C=N); 1569, 1499, 1470 (C=C aromático); 1187 (C-O fenólico).  $\delta/\text{cm}^{-1}$ : 1358 (O-H fenólico); 757 (C-H o-aromático).

### 3.1.1.7. Espectro IR de X-VII:

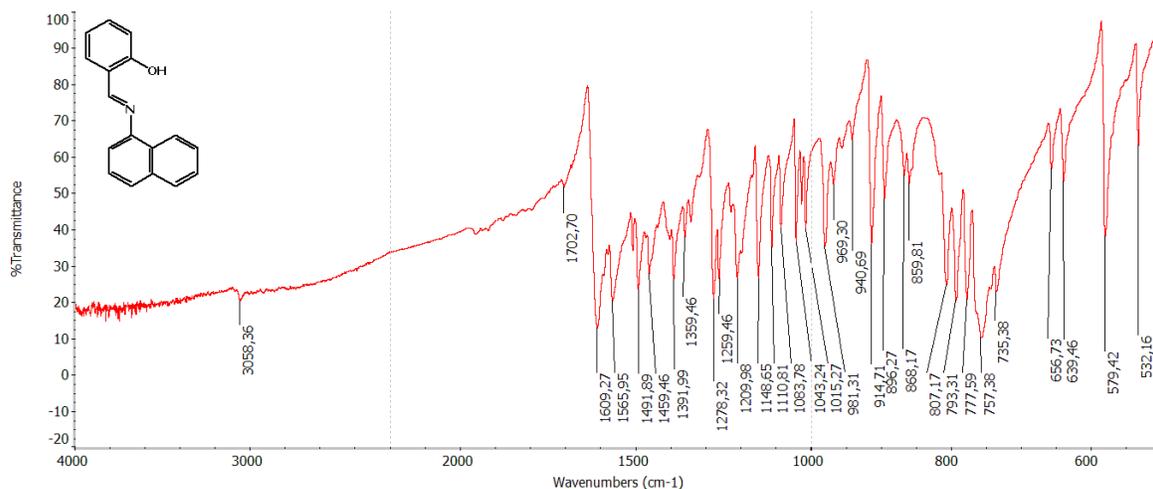


Figura 3.1.1. 7. X-VII. IR (KBr)  $\nu/cm^{-1}$ : 1609 (C=N); 1566, 1492, 1459 (C=C aromático); 1149 (C-O fenólico).  $\delta/cm^{-1}$ : 1392 (O-H fenólico); 757 (C-H o-aromático).

### 3.1.1.8. Espectro IR de X-VIII:

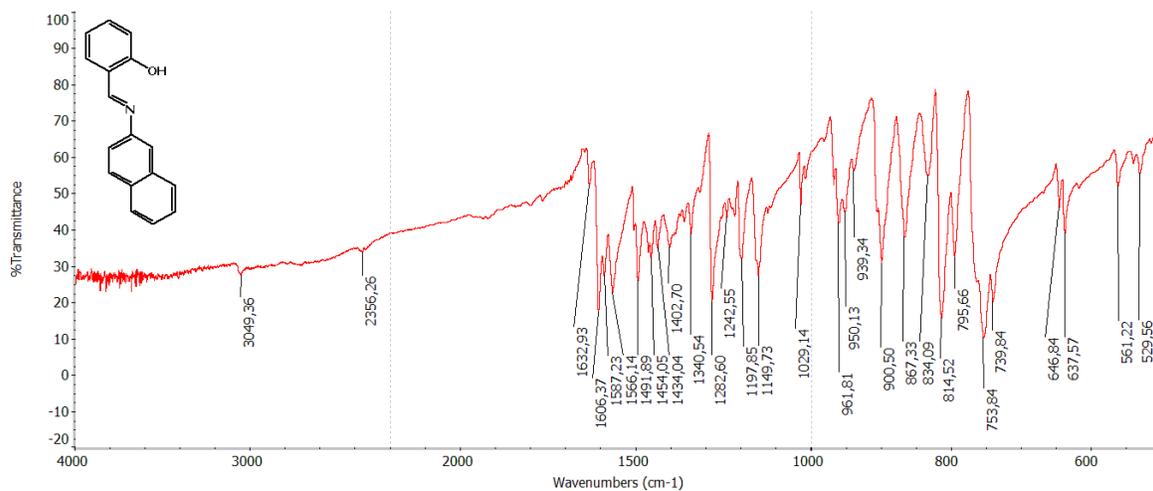


Figura 3.1.1. 8. X-VIII. IR (KBr)  $\nu/cm^{-1}$ : 1606 (C=N); 1587, 1566, 1492, 1454 (C=C aromático); 1198 (C-O fenólico).  $\delta/cm^{-1}$ : 1341 (O-H fenólico); 754 (C-H o-aromático).

### 3.1.1.9. Espectro IR de X-IX:

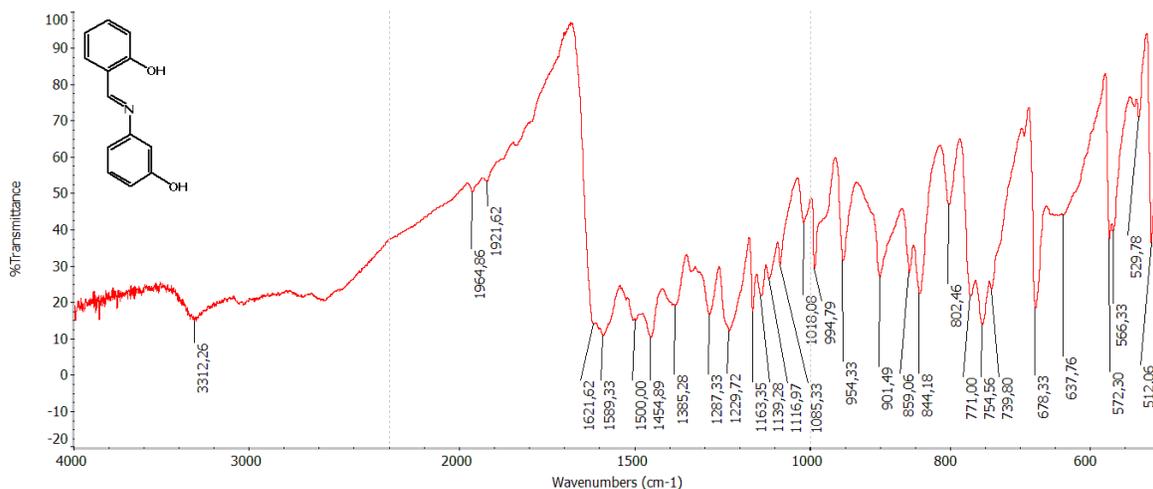


Figura 3.1.1. 9. X-IX. IR (KBr)  $\nu/cm^{-1}$ : 1622 (C=N); 1589, 1500, 1455 (C=C aromático); 1163 (C-O fenólico).  $\delta/cm^{-1}$ : 1385 (O-H fenólico); 755 (C-H o-aromático).

### 3.1.1.10. Espectro IR de X-X:

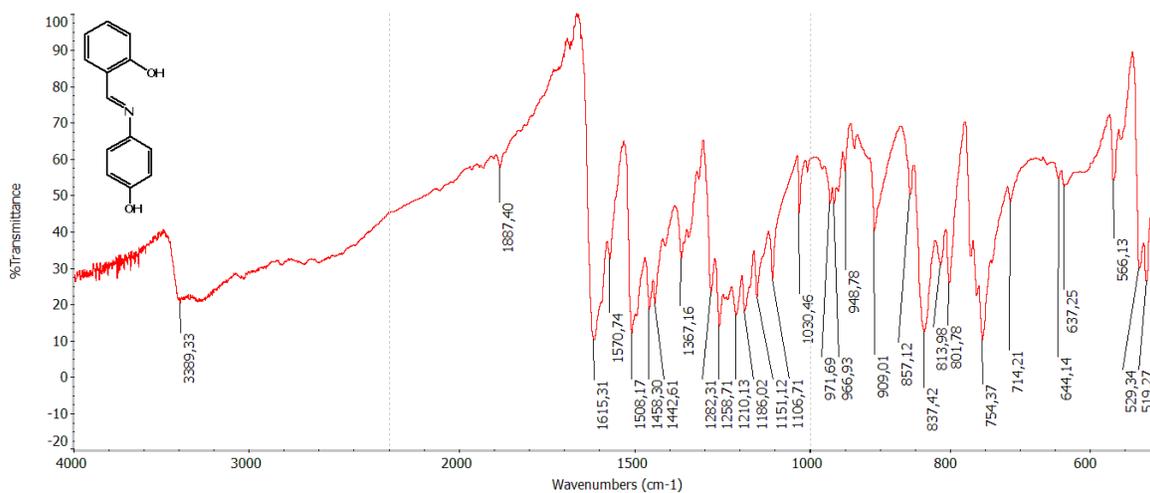


Figura 3.1.1. 10. X-X. IR (KBr)  $\nu/cm^{-1}$ : 1615 (C=N); 1571, 1508, 1458, 1442 (C=C aromático); 1186 (C-O fenólico).  $\delta/cm^{-1}$ : 1367 (O-H fenólico); 837 (C-H p-aromático); 754 (C-H o-aromático).

### 3.1.1.11. Espectro IR de X-XI:

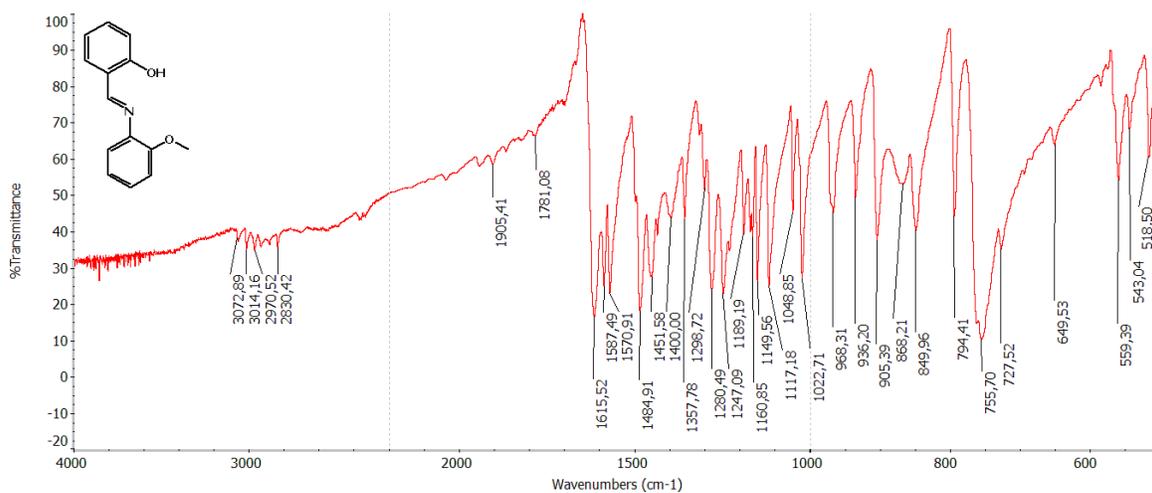


Figura 3.1.1. 11. X-XI. IR (KBr)  $\nu/cm^{-1}$ : 1616 (C=N); 1587, 1571, 1485, 1452 (C=C aromático); 1247 (C-O-C asimétrico); 1189 (C-O fenólico).  $\delta/cm^{-1}$ : 1358 (O-H fenólico); 756 (C-H o-aromático).

### 3.1.1.12. Espectro IR de X-XII:

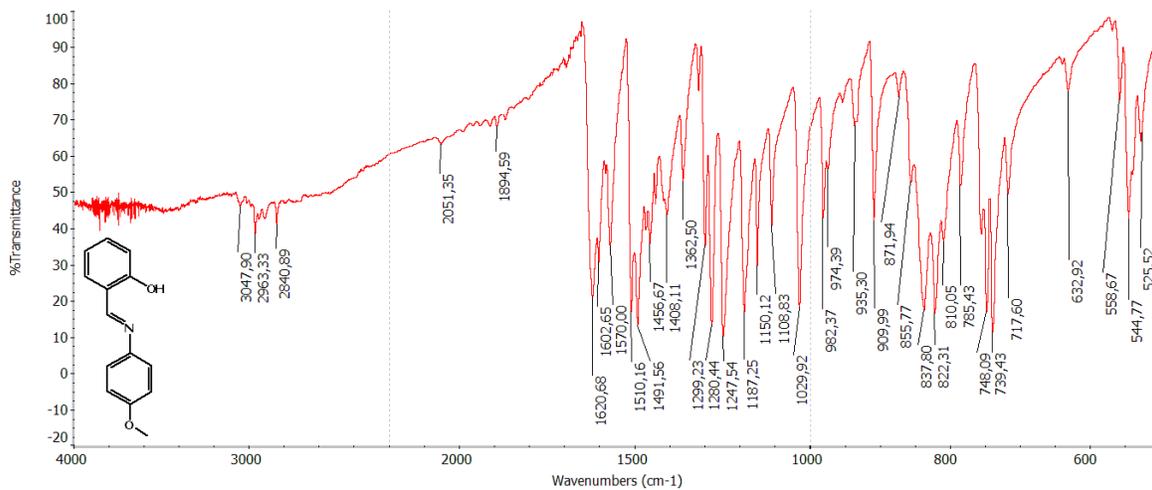


Figura 3.1.1. 12. X-XII. IR (KBr)  $\nu/cm^{-1}$ : 1621 (C=N); 1602, 1570, 1510, 1492, 1457 (C=C aromático); 1248 (C-O-C asimétrico); 1187 (C-O fenólico).  $\delta/cm^{-1}$ : 1362 (O-H fenólico); 838, 822 (C-H p-aromático); 748, 739 (C-H o-aromático).

### 3.1.1.13. Espectro IR de X-XIII:

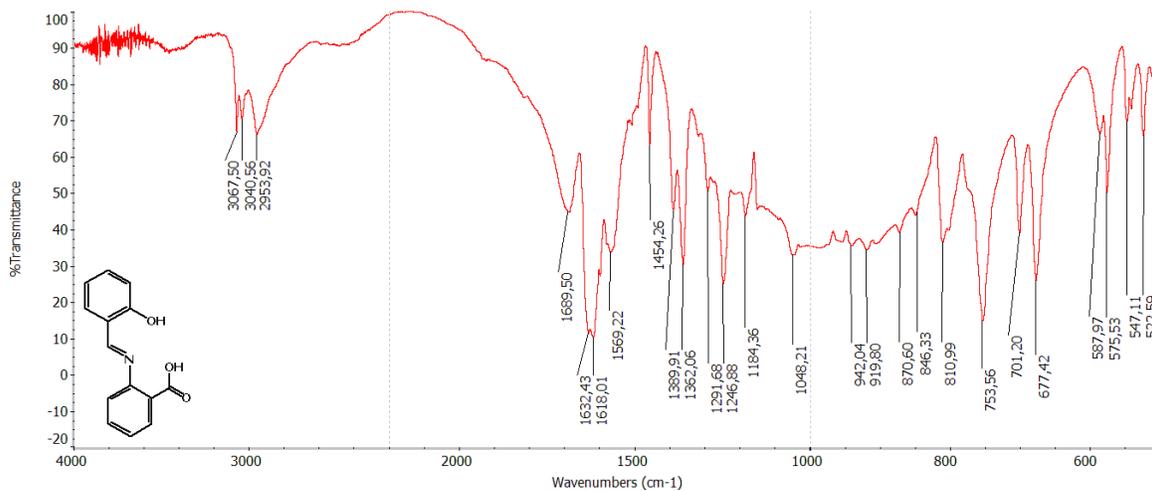


Figura 3.1.1. 13. X-XIII. IR (KBr)  $\nu/cm^{-1}$ : 3067, 3041, 2954 (O-H); 1689 (C=O); 1618 (C=N); 1569, 1454 (C=C aromático); 1184 (C-O fenólico).  $\delta/cm^{-1}$ : 1362 (O-H fenólico); 754 (C-H o-aromático).

### 3.1.1.14. Espectro IR de X-XIV:

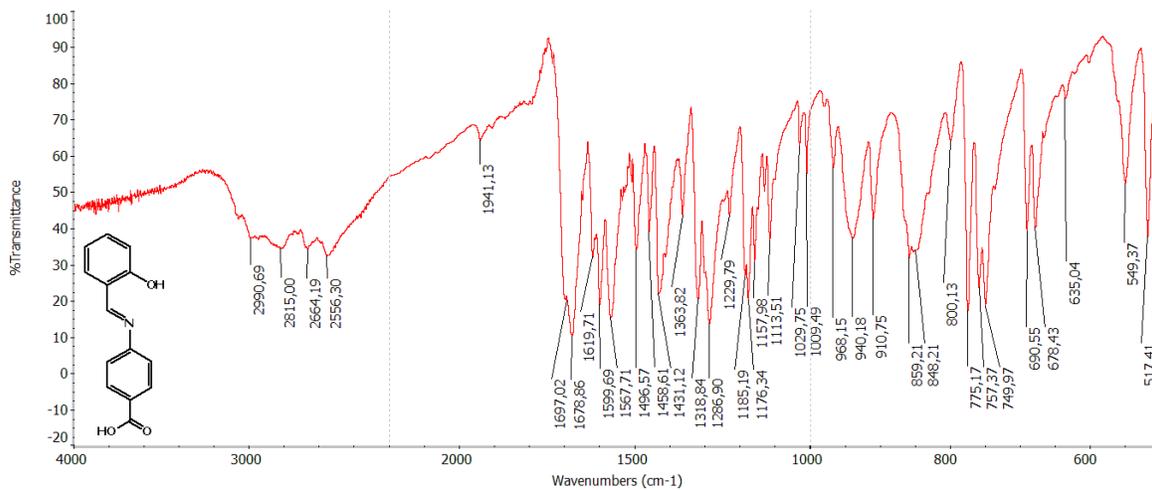


Figura 3.1.1. 14. X-XIV. IR (KBr)  $\nu/cm^{-1}$ : 2991, 2815, 2664, 2556 (O-H); 1679 (C=O); 1620 (C=N); 1600, 1568, 1497, 1459 (C=C aromático); 1176 (C-O fenólico).  $\delta/cm^{-1}$ : 1364 (O-H fenólico); 859 (C-H p-aromático); 750 (C-H o-aromático).

### 3.1.1.15. Espectro IR de X-XV:

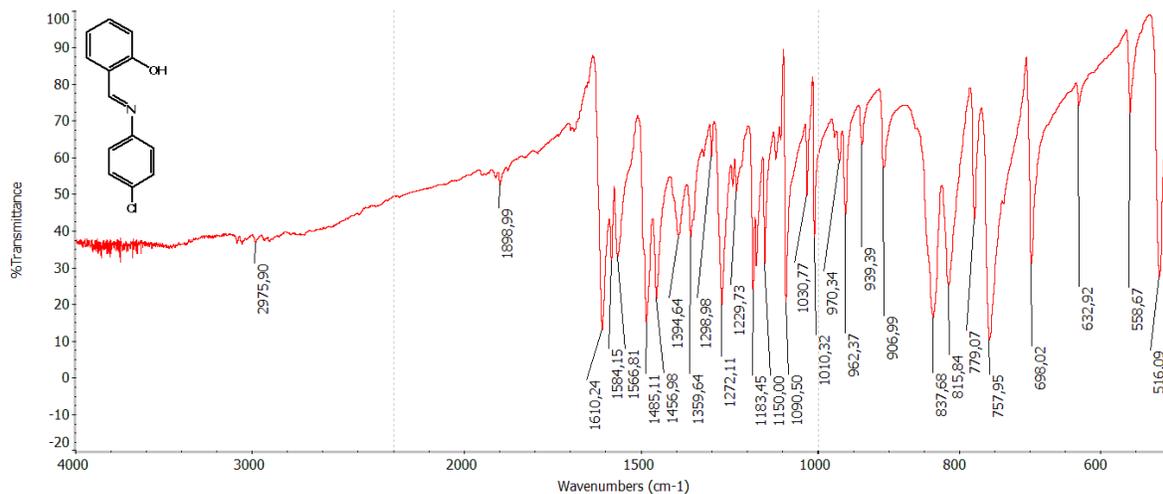


Figura 3.1.1. 2. X-XV. IR (KBr)  $\nu/cm^{-1}$ : 1610 (C=N); 1584, 1567, 1485, 1457 (C=C aromático); 1183 (C-O fenólico); 698 (C-Cl aromático).  $\delta/cm^{-1}$ : 1360 (O-H fenólico); 838 (C-H p-aromático); 758 (C-H o-aromático).

### 3.1.1.16. Espectro IR de X-XVI:

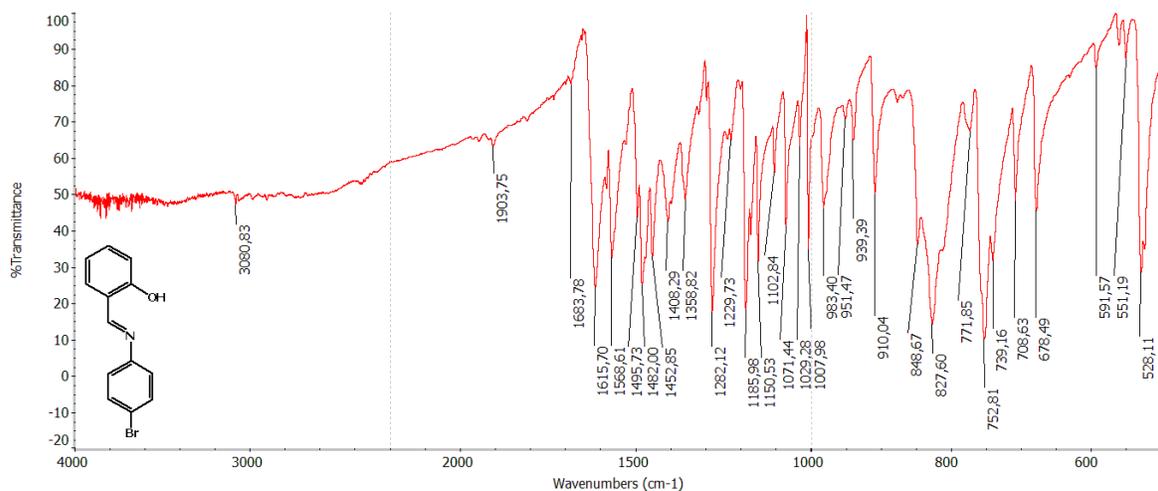


Figura 3.1.1. 16. X-XVI. IR (KBr)  $\nu/cm^{-1}$ : 1616 (C=N); 1569, 1496, 1482, 1453 (C=C aromático); 1186 (C-O fenólico); 678 (C-Br aromático).  $\delta/cm^{-1}$ : 1359 (O-H fenólico); 828 (C-H p-aromático); 753 (C-H o-aromático).

### 3.1.1.17. Espectro IR de X-XVII:

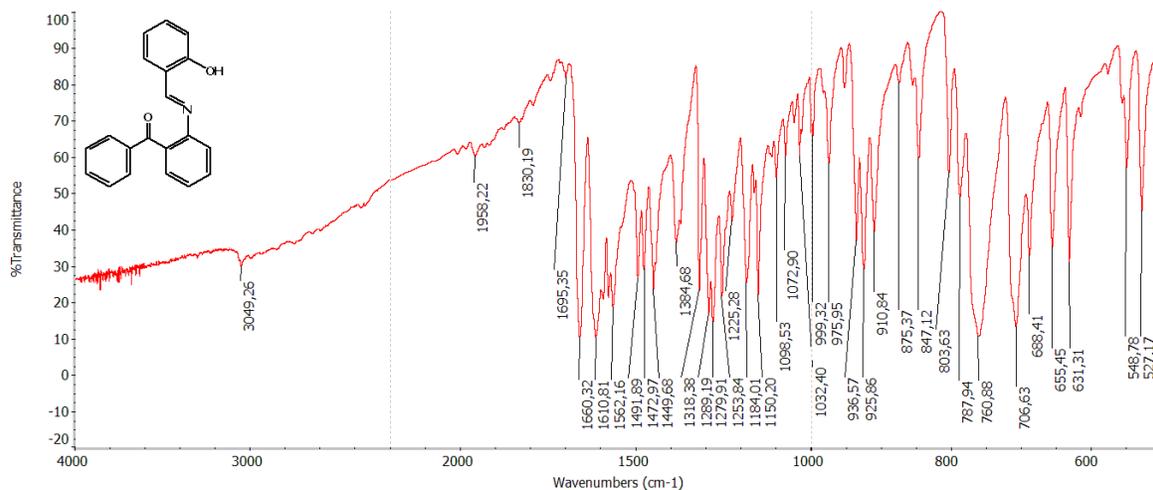


Figura 3.1.1. 17. X-XVII. IR (KBr)  $\nu/cm^{-1}$ : 1660 (C=O); 1611 (C=N); 1562, 1492, 1473, 1450 (C=C aromático); 1184 (C-O fenólico).  $\delta/cm^{-1}$ : 1385 (O-H fenólico); 761 (C-H o-aromático); 706 (C-H aromático monosustituido).

### 3.1.1.18. Espectro IR de X-XVIII:

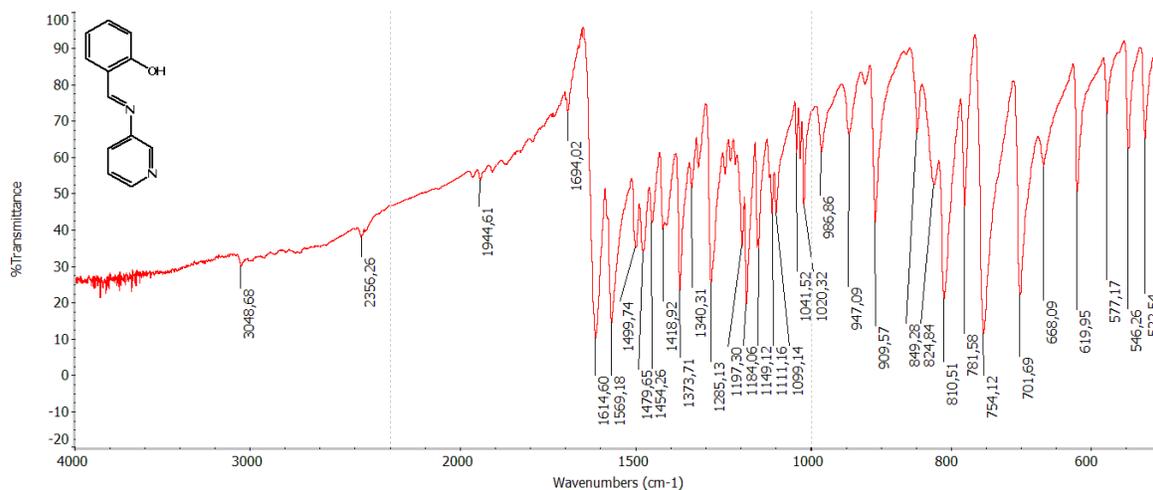


Figura 3.1.1. 18. X-XVIII. IR (KBr)  $\nu/cm^{-1}$ : 1615 (C=N); 1569, 1500, 1480, 1454 (C=C aromático); 1184 (C-O fenólico).  $\delta/cm^{-1}$ : 1374 (O-H fenólico); 754 (C-H o-aromático); 702 (C-H heterociclo).

### 3.1.2.1. Espectro IR de Y-I:

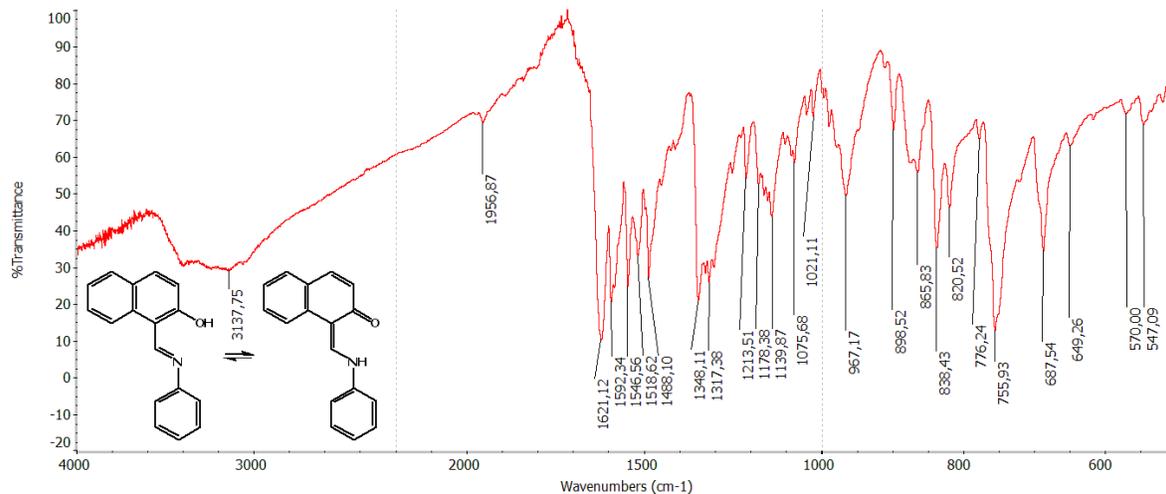


Figura 3.1.2. 1. Y-I. IR (KBr)  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 1621 (C=N/C=O); 1592, 1547, 1519, 1488 (C=C aromático); 1178 (C-O fenólico).  $\delta/\text{cm}^{-1}$ : 1348 (O-H fenólico); 756, 688 (C-H aromático monosustituido).

### 3.1.2.2. Espectro IR de Y-II:

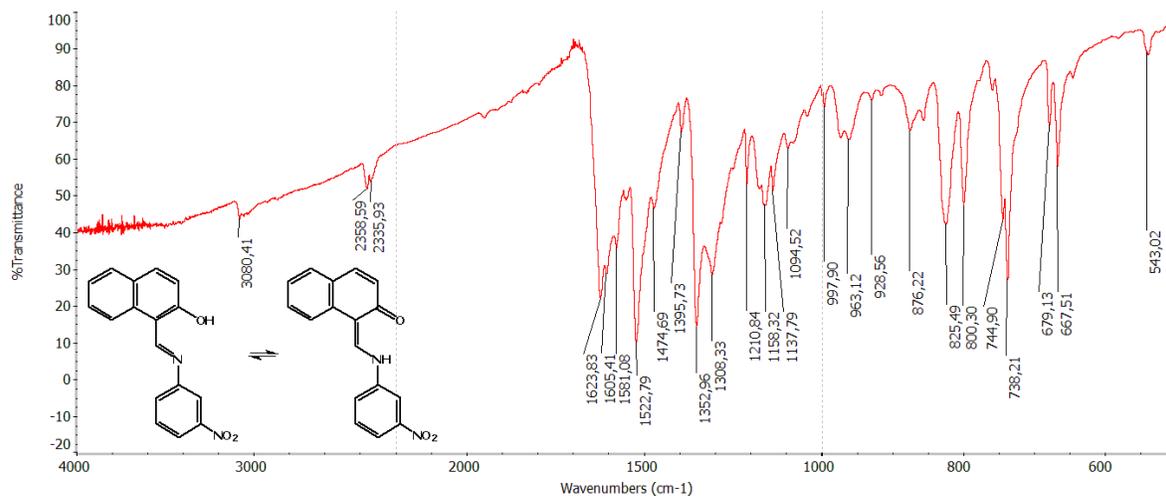


Figura 3.1.2. 2. Y-II. IR (KBr)  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 1624 (C=N/C=O); 1605, 1581, 1475 (C=C aromático); 1523 (N=O asimétrico); 1353 (N=O simétrico); 1158 (C-O fenólico).  $\delta/\text{cm}^{-1}$ : 1396 (O-H fenólico); 876, 800, 668 (C-H m-aromático).

### 3.1.2.3. Espectro IR de Y-III:

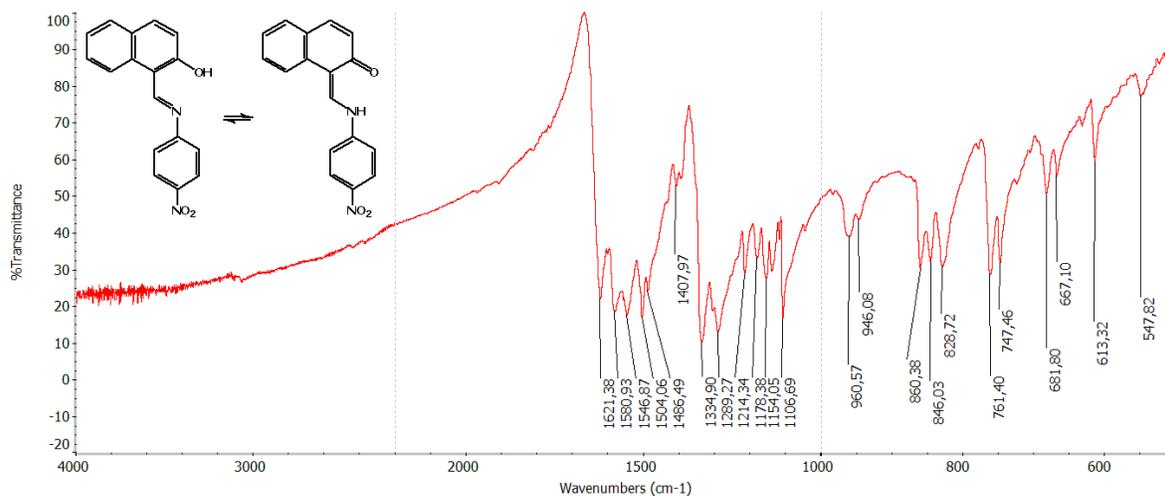


Figura 3.1.2. 3. Y-III. IR (KBr)  $\nu/cm^{-1}$ : 1621 (C=N/C=O); 1581, 1547, 1486 (C=C aromático); 1504 (N=O asimétrico); 1335 (N=O simétrico); 1178 (C-O fenólico).  $\delta/cm^{-1}$ : 829 (C-H p-aromático).

### 3.1.2.4. Espectro IR de Y-IV:

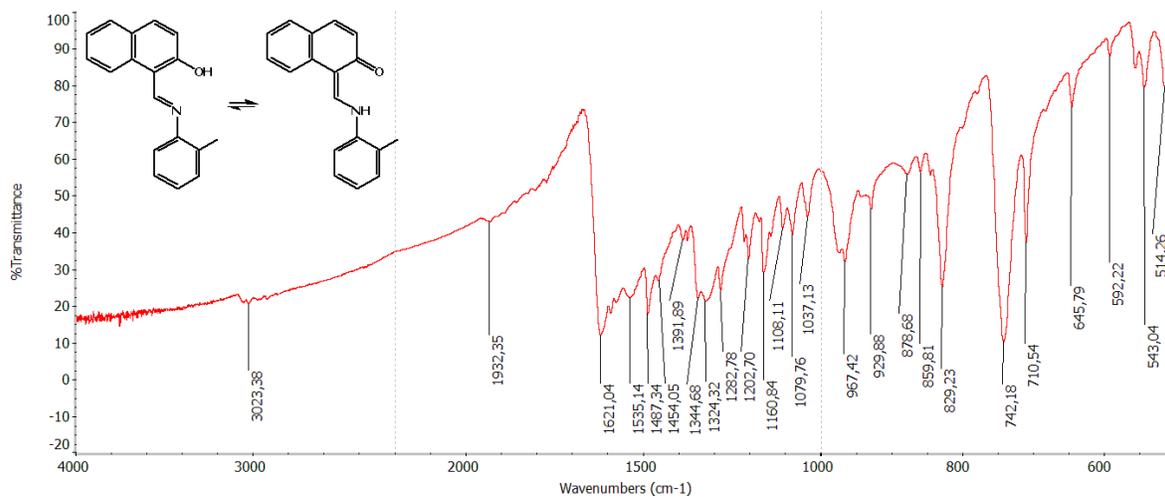


Figura 3.1.2. 4. Y-IV. IR (KBr)  $\nu/cm^{-1}$ : 1621 (C=N/C=O); 1535, 1487, 1454 (C=C aromático); 1161 (C-O fenólico).  $\delta/cm^{-1}$ : 1345 (O-H fenólico); 742 (C-H o-aromático).

### 3.1.2.5. Espectro IR de Y-V:

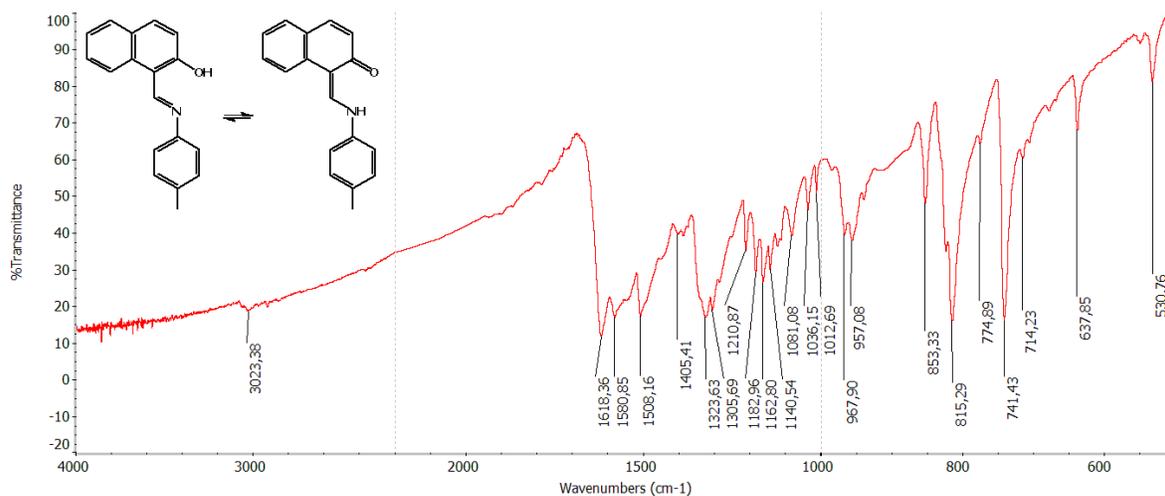


Figura 3.1.2. 5. Y-V. IR (KBr)  $\nu/cm^{-1}$ : 1618 (C=N/C=O); 1581, 1508 (C=C aromático); 1183 (C-O fenólico).  $\delta/cm^{-1}$ : 1324 (O-H fenólico); 815 (C-H p-aromático).

### 3.1.2.6. Espectro IR de Y-VI:

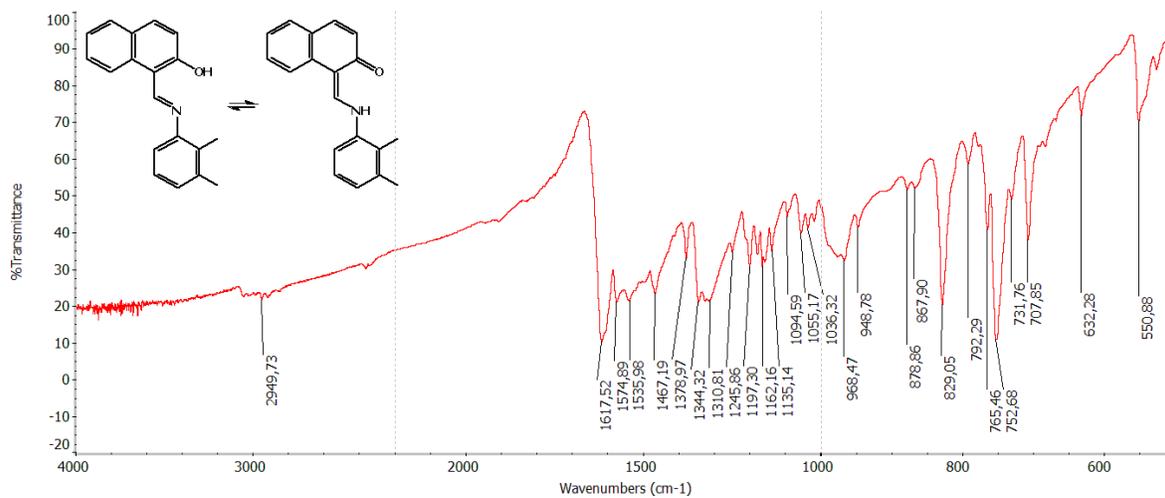


Figura 3.1.2. 6. Y-VI. IR (KBr)  $\nu/cm^{-1}$ : 1618 (C=N/C=O); 1575, 1536, 1467 (C=C aromático); 1197 (C-O fenólico).  $\delta/cm^{-1}$ : 1379 (O-H fenólico).

### 3.1.2.7. Espectro IR de Y-VII:

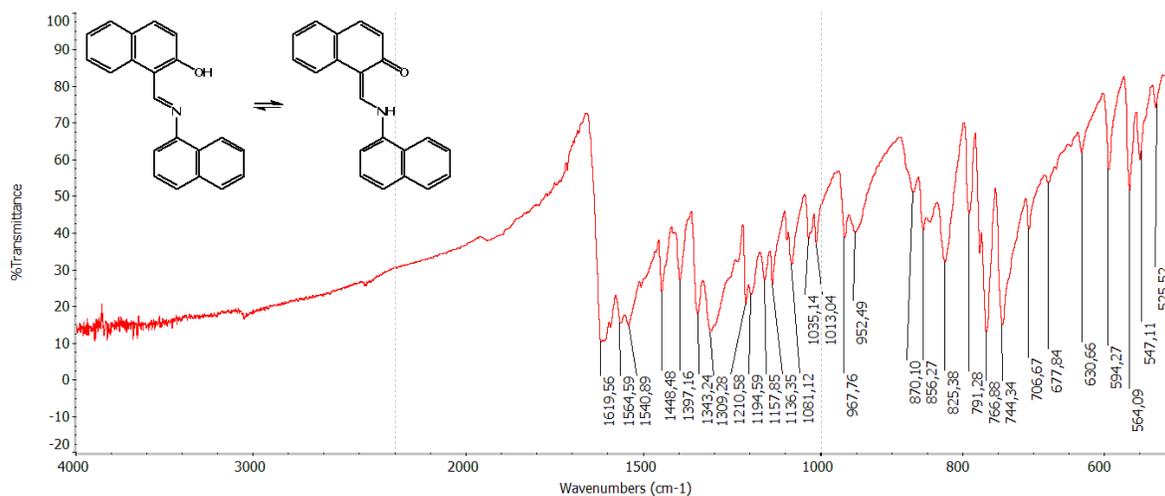


Figura 3.1.2. 7. Y-VII. IR (KBr)  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 1620 (C=N/C=O); 1565, 1541, 1449 (C=C aromático); 1158 (C-O fenólico).  $\delta/\text{cm}^{-1}$ : 1397 (O-H fenólico).

### 3.1.2.8. Espectro IR de Y-VIII:

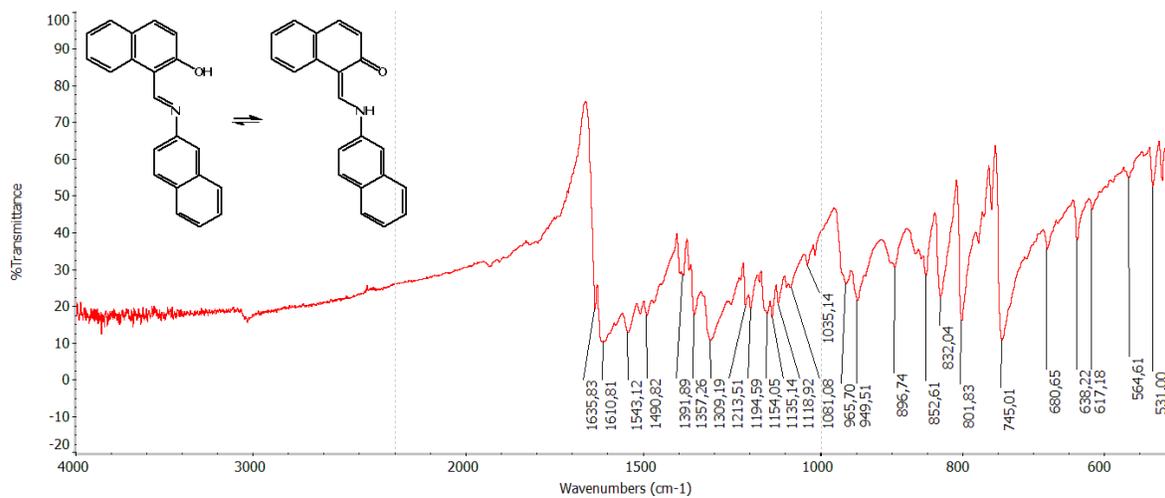


Figura 3.1.2. 8. Y-VIII. IR (KBr)  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 1611 (C=N/C=O); 1543, 1491 (C=C aromático); 1195 (C-O fenólico).  $\delta/\text{cm}^{-1}$ : 1357 (O-H fenólico).

### 3.1.2.9. Espectro IR de Y-IX:

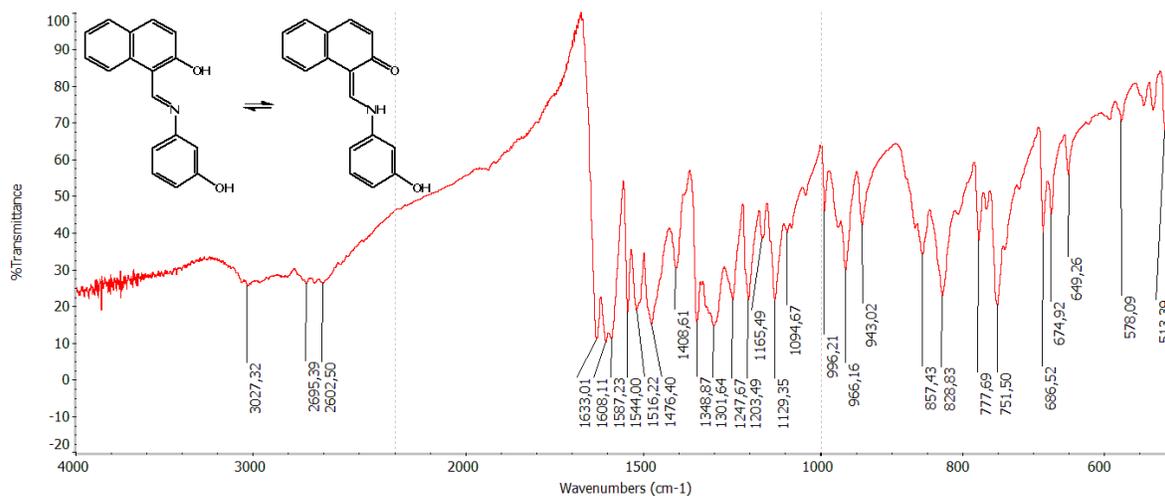


Figura 3.1.2. 9. Y-IX. IR (KBr)  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3027, 2695, 2602, (O-H); 1633 (C=N/C=O); 1608, 1587, 1544, 1516, 1476 (C=C aromático); 1165 (C-O fenólico).  $\delta/\text{cm}^{-1}$ : 1349 (O-H fenólico); 829, 751 (C-H m-aromático).

### 3.1.2.10. Espectro IR de Y-X:

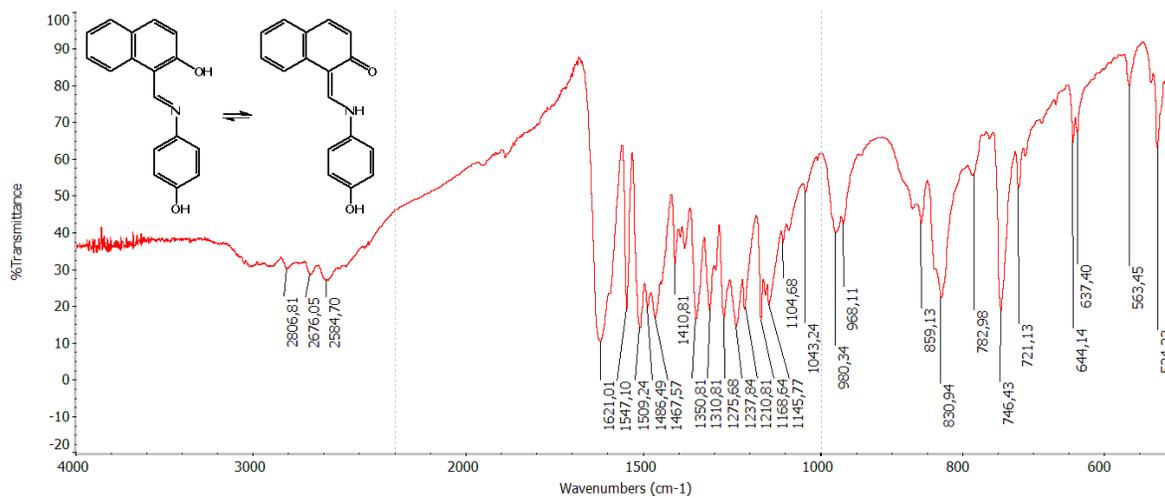


Figura 3.1.2. 10. Y-X. IR (KBr)  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 2807, 2676, 2585 (O-H); 1621 (C=N/C=O); 1547, 1509, 1486, 1468 (C=C aromático); 1169 (C-O fenólico).  $\delta/\text{cm}^{-1}$ : 1351 (O-H fenólico); 831 (C-H p-aromático).

### 3.1.2.11. Espectro IR de Y-XI:

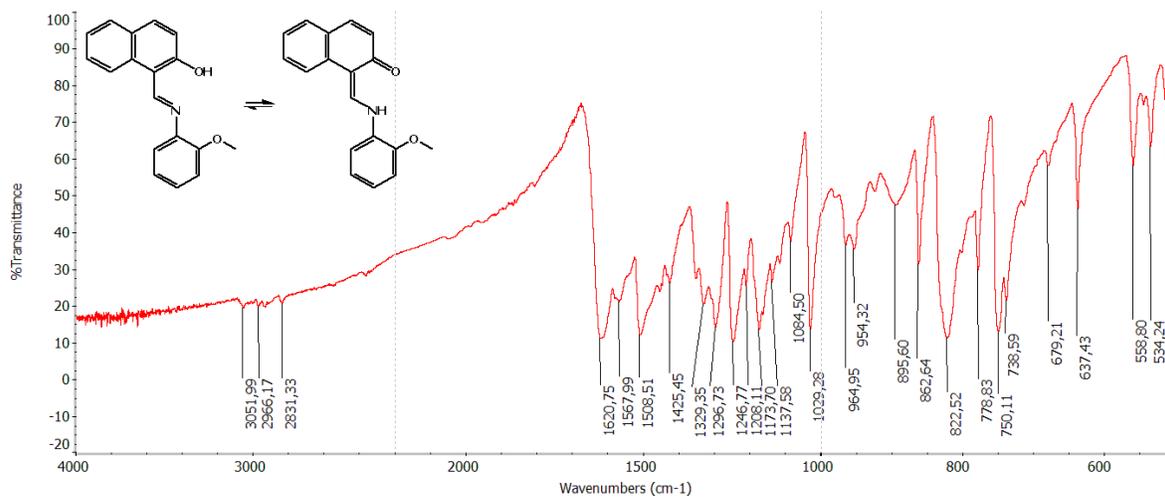


Figura 3.1.2. 11. Y-XI. IR (KBr)  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3052, 2966, 2831 (O-H); 1621 (C=N/C=O); 1568, 1508 (C=C aromático); 1247 (C-O-C asimétrico); 1174 (C-O fenólico).  $\delta/\text{cm}^{-1}$ : 1358 (O-H fenólico); 750 (C-H o-aromático).

### 3.1.2.12. Espectro IR de Y-XII:

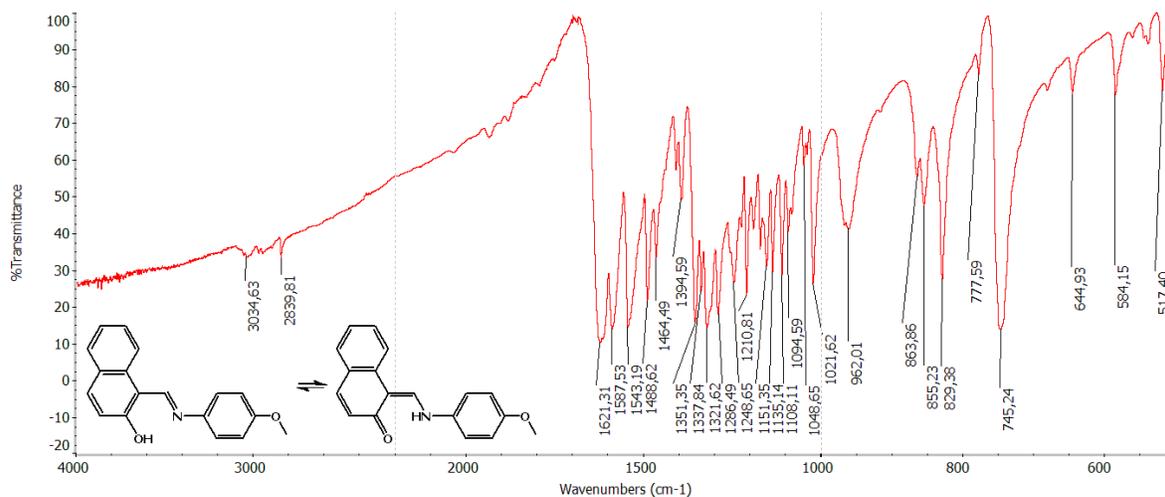


Figura 3.1.2. 12. Y-XII. IR (KBr)  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 1621 (C=N/C=O); 1588, 1543, 1489, 1464 (C=C aromático); 1249 (C-O-C asimétrico); 1151 (C-O fenólico).  $\delta/\text{cm}^{-1}$ : 1351 (O-H fenólico); 855, 829 (C-H p-aromático).

### 3.1.2.13. Espectro IR de Y-XIII:

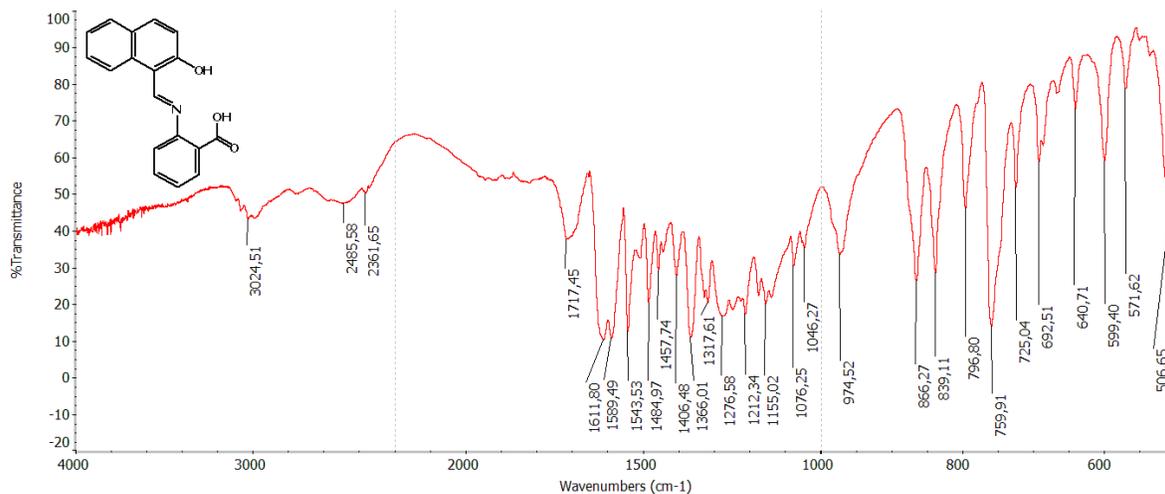


Figura 3.1.2. 13. Y-XIII. IR (KBr)  $\nu/cm^{-1}$ : 3025, 2486, 2362 (O-H); 1717 (C=O); 1612 (C=N/C=O); 1589, 1544 (C=C aromático); 1155 (C-O fenólico).  $\delta/cm^{-1}$ : 1366 (O-H fenólico); 760 (C-H o-aromático).

### 3.1.2.14. Espectro IR de Y-XIV:

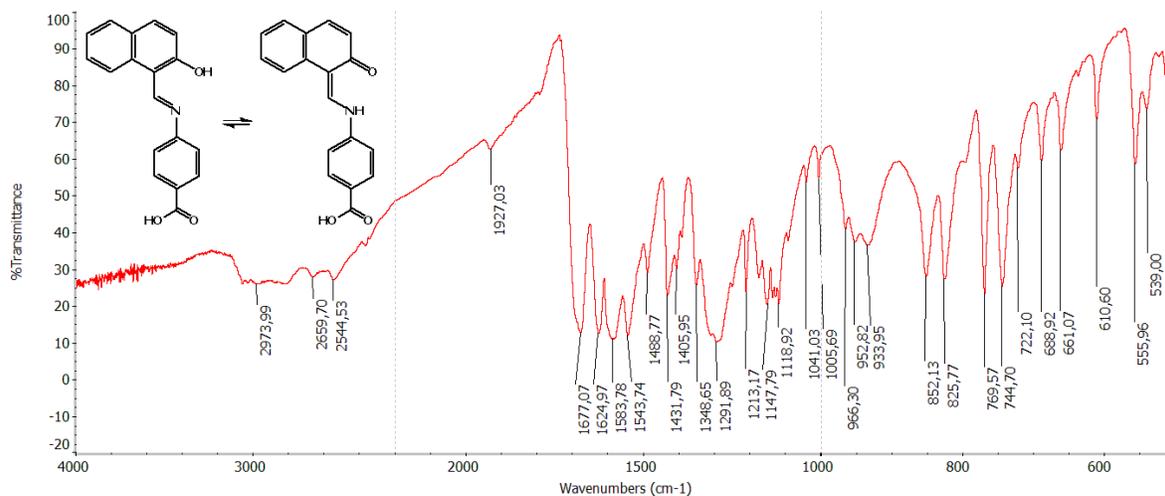


Figura 3.1.2. 14. Y-XIV. IR (KBr)  $\nu/cm^{-1}$ : 2974, 2660, 2545 (O-H); 1677 (C=O); 1625 (C=N/C=O); 1584, 1544, 1489 (C=C aromático); 1148 (C-O fenólico).  $\delta/cm^{-1}$ : 1349 (O-H fenólico); 852 (C-H p-aromático).

### 3.1.2.15. Espectro IR de Y-XV:

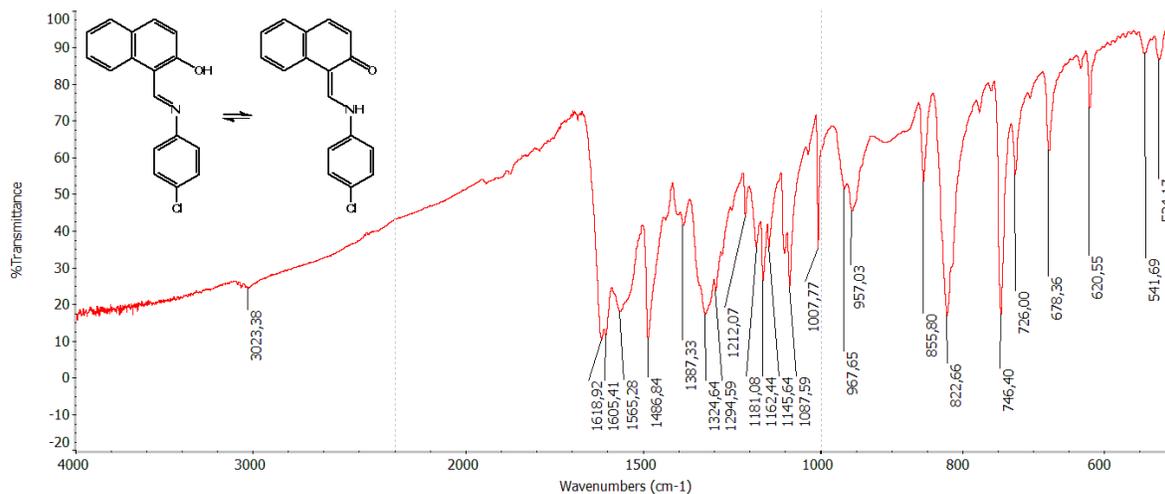


Figura 3.1.2. 15. Y-XV. IR (KBr)  $\nu/cm^{-1}$ : 3023 (O-H); 1619 (C=N/C=O); 1605, 1565, 1487 (C=C aromático); 1181 (C-O fenólico); 678 (C-Cl aromático).  $\delta/cm^{-1}$ : 1387 (O-H fenólico); 823 (C-H p-aromático).

### 3.1.2.16. Espectro IR de Y-XVI:

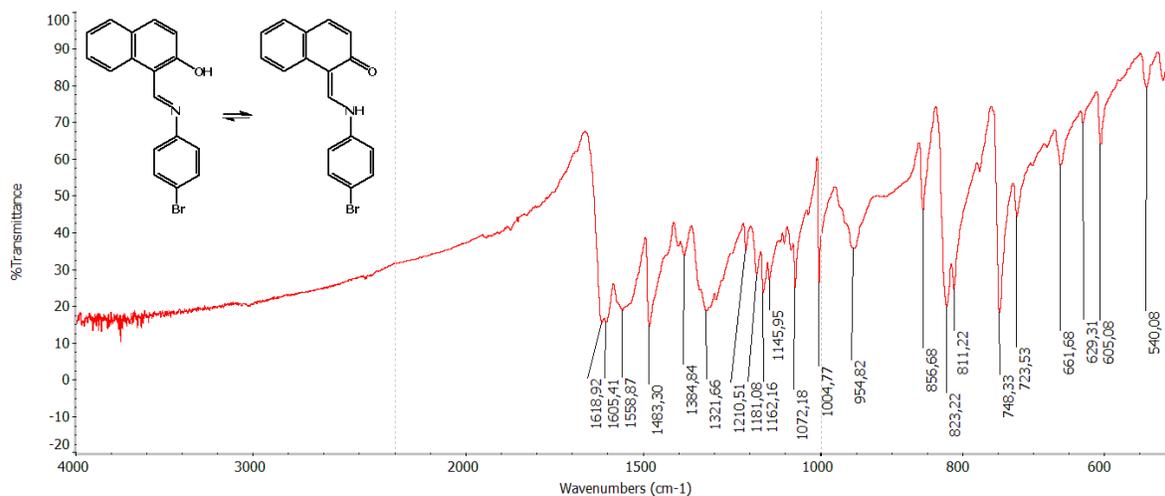


Figura 3.1.2. 16. Y-XVI. IR (KBr)  $\nu/cm^{-1}$ : 1619 (C=N/C=O); 1605, 1559, 1483 (C=C aromático); 1181 (C-O fenólico); 662 (C-Br aromático).  $\delta/cm^{-1}$ : 1385 (O-H fenólico); 823 (C-H p-aromático).

### 3.1.2.17. Espectro IR de Y-XVII:

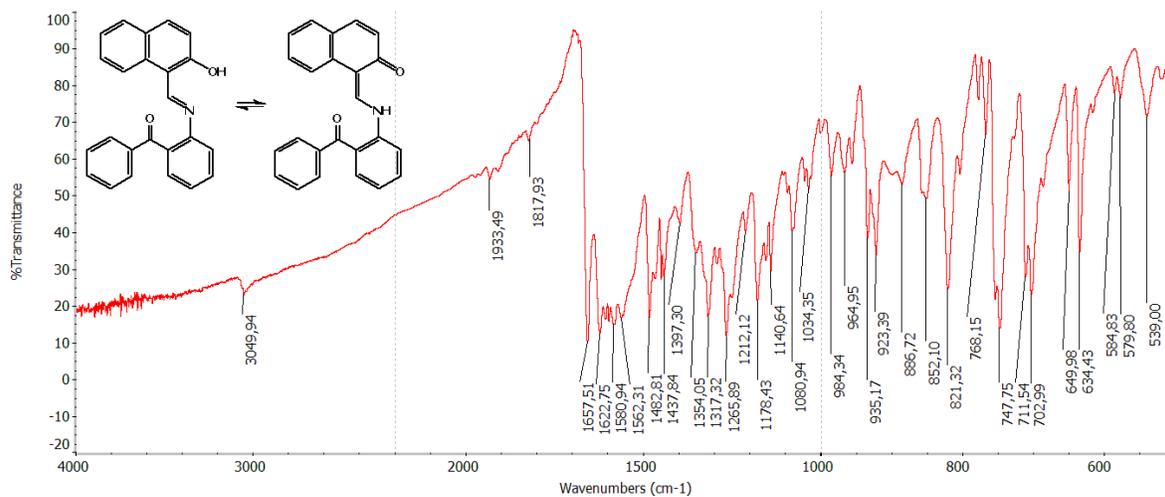


Figura 3.1.2. 17. Y-XVII. IR (KBr)  $\nu/cm^{-1}$ : 3050 (O-H); 1658 (C=N/C=O); 1623 (C=N/C=O); 1581, 1562, 1483 (C=C aromático); 1178 (C-O fenólico).  $\delta/cm^{-1}$ : 1354 (O-H fenólico); 748 (C-H o-aromático); 703, 712 (C-H aromático monosustituido).

### 3.1.2.18. Espectro IR de Y-XVIII:

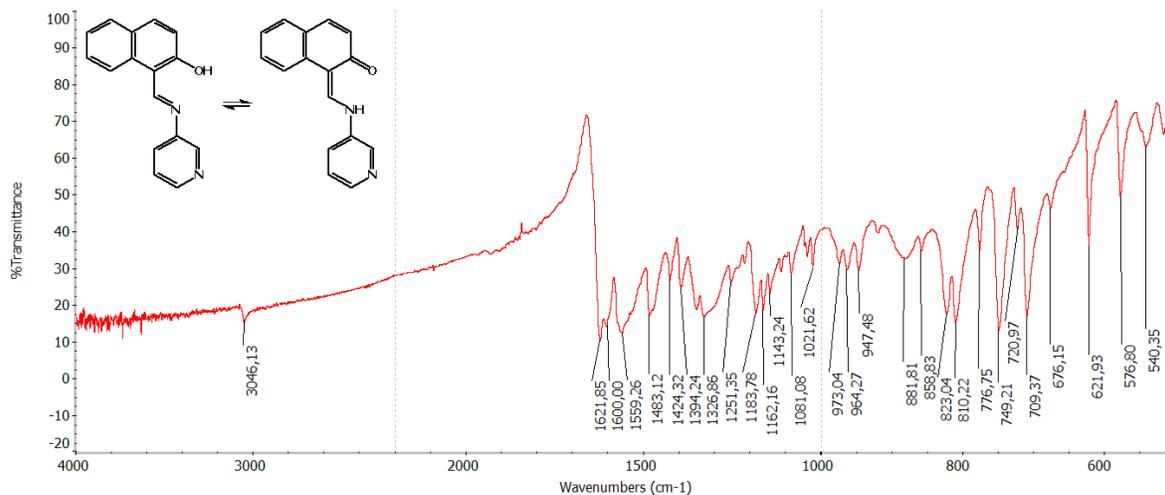


Figura 3.1.2. 18. Y-XVIII. IR (KBr)  $\nu/cm^{-1}$ : 3046 (O-H); 1622 (C=N/C=O); 1600, 1559, 1483 (C=C aromático); 1184 (C-O fenólico).  $\delta/cm^{-1}$ : 1394 (O-H fenólico); 709 (C-H heterociclo).

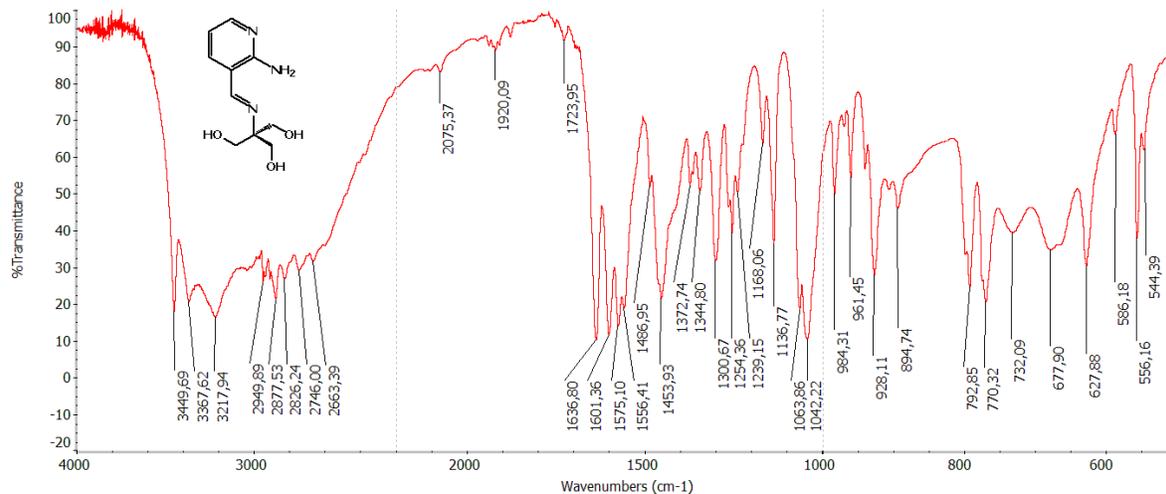
**3.1.3.1. Espectro IR de Z-I:**

Figura 3.1.3. 1. Z-I. IR (KBr)  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3450, 3368, 3218 (O-H/N-H); 2950-2663 (C-H piridina); 1637 (C=N); 1601, 1575, 1556, 1487, 1454 (C=C/C=N aromático); 1064, 1042 (C-O alcohol).  $\delta/\text{cm}^{-1}$ : 793 (C-H piridina).

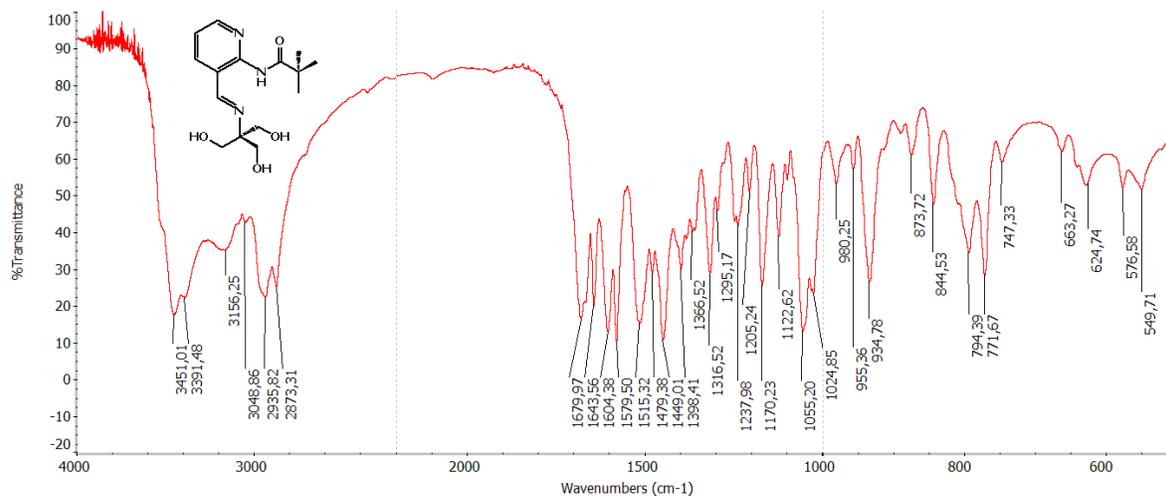
**3.1.3.2. Espectro IR de Z-II:**

Figura 3.1.3. 2. Z-II. IR (KBr)  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3451, 3391, 3156 (O-H/N-H); 3049, 2936, 2873 (C-H piridina); 1680 (C=O amida); 1644 (C=N); 1604, 1579, 1515, 1479, 1450 (C=C/C=N aromático); 1055 (C-O alcohol).  $\delta/\text{cm}^{-1}$ : 794 (C-H piridina).

### 3.1.3.3. Espectro IR de Z-IV:

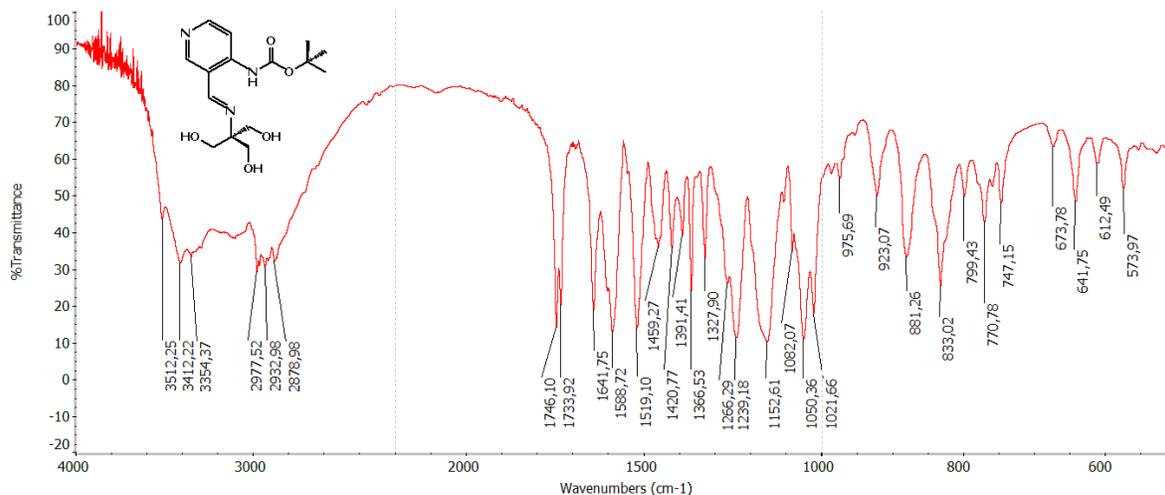


Figura 3.1.3. 3. Z-IV. IR (KBr)  $\nu/cm^{-1}$ : 3512, 3412, 3354 (O-H/N-H); 2978, 2933, 2879 (C-H piridina); 1746, 1734 (C=O éster); 1642 (C=N); 1589, 1519, 1459 (C=C/C=N aromático); 1050 (C-O alcohol).  $\delta/cm^{-1}$ : 833 (C-H piridina).

### 3.1.3.4. Espectro IR de Z-VI:

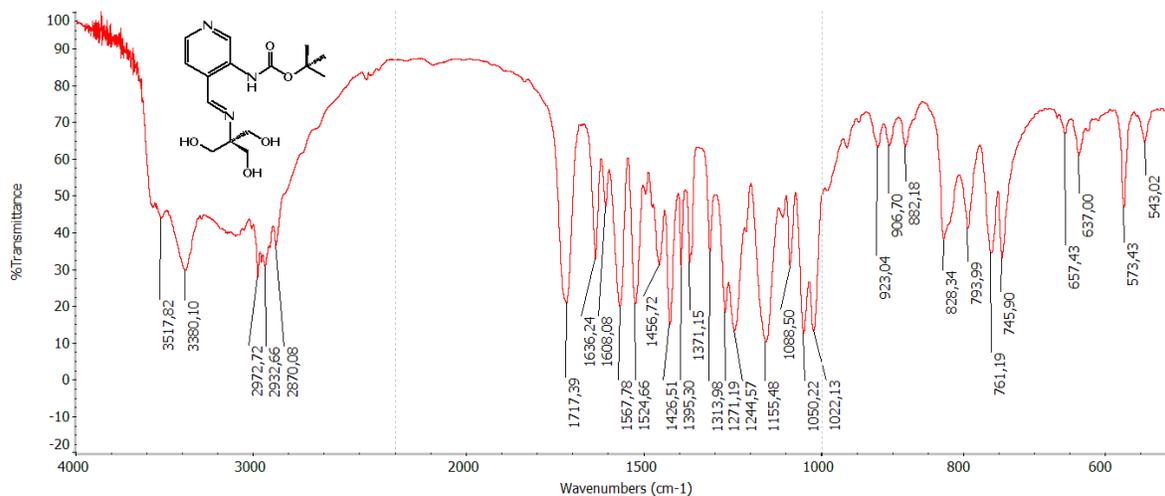


Figura 3.1.3. 4. Z-VI. IR (KBr)  $\nu/cm^{-1}$ : 3518, 3380 (O-H/N-H); 2973, 2933, 2870 (C-H piridina); 1717 (C=O éster); 1636 (C=N); 1608, 1568, 1525, 1457 (C=C/C=N aromático); 1050 (C-O alcohol).  $\delta/cm^{-1}$ : 828 (C-H piridina).

### 3.1.3.5. Espectro IR de Z-VII:

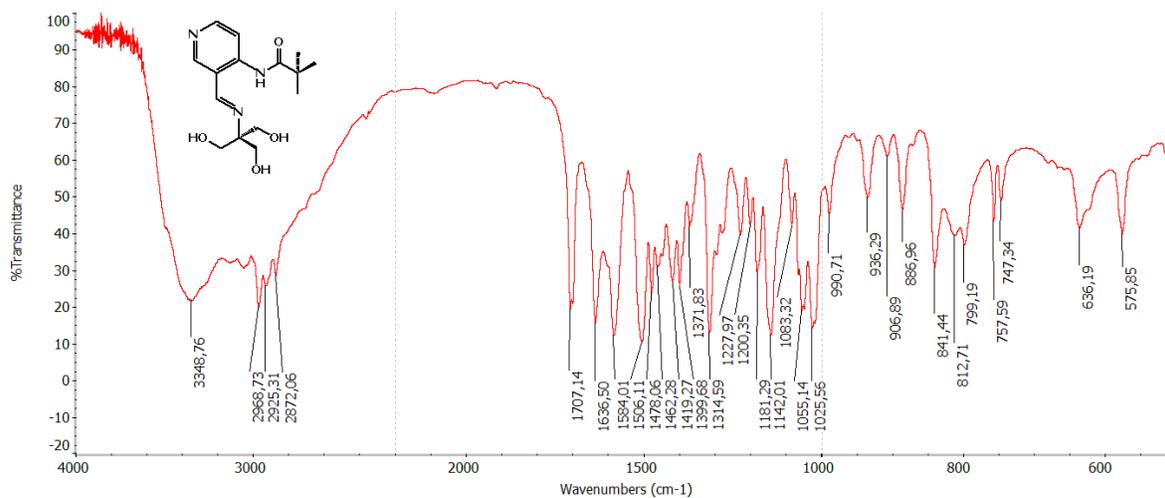


Figura 3.1.3. 5. Z-VII. IR (KBr)  $\nu/cm^{-1}$ : 3349 (O-H/N-H); 2969, 2925, 2872 (C-H piridina); 1707 (C=O amida); 1636 (C=N); 1584, 1506, 1478, 1462 (C=C/C=N aromático); 1055 (C-O alcohol).  $\delta/cm^{-1}$ : 841 (C-H piridina).

### 3.1.3.6. Espectro IR de Z-VIII:

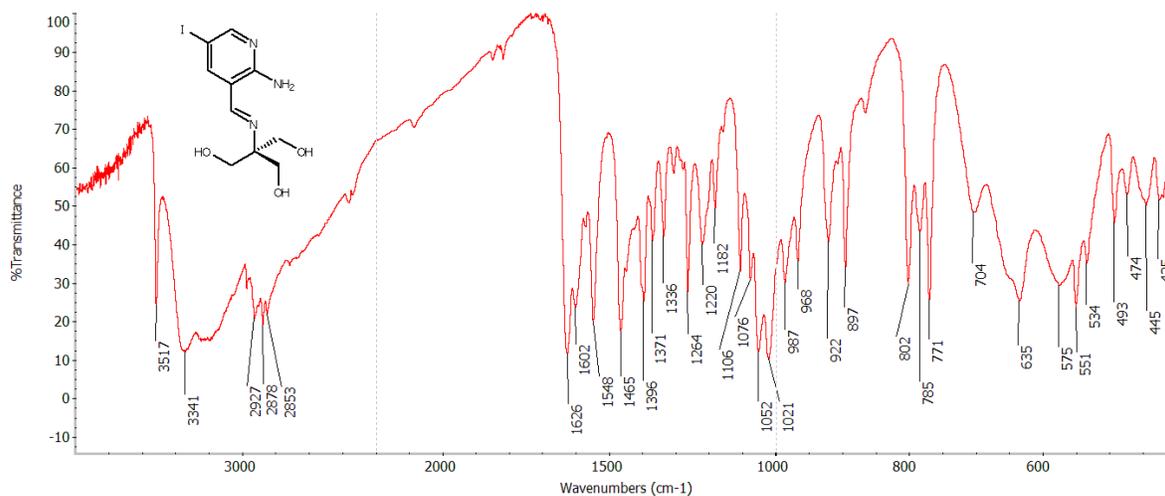


Figura 3.1.3. 6. Z-VIII. IR (KBr)  $\nu/cm^{-1}$ : 3517 (N-H); 3341 (O-H); 2927, 2878, 2853 (C-H piridina); 1626, 1602 (C=N); 1548, 1465 (C=C/C=N aromático); 1052 (C-O alcohol).  $\delta/cm^{-1}$ : 802 (C-H piridina).

### 3.1.4.1. Espectro IR de D-I:

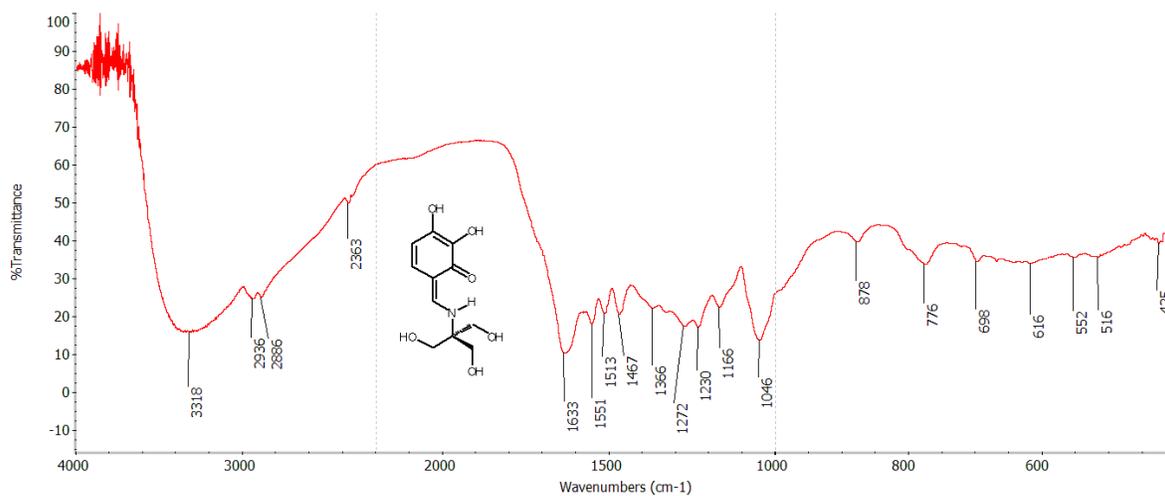


Figura 3.1.4. 1. D-I. IR (KBr)  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3318 (O-H); 2936, 2886, 2363 (C-H); 1633 (C=O); 1551, 1513, 1467 (C=C); 1046 (C-O alcohol).

### 3.1.4.2. Espectro IR de D-II:

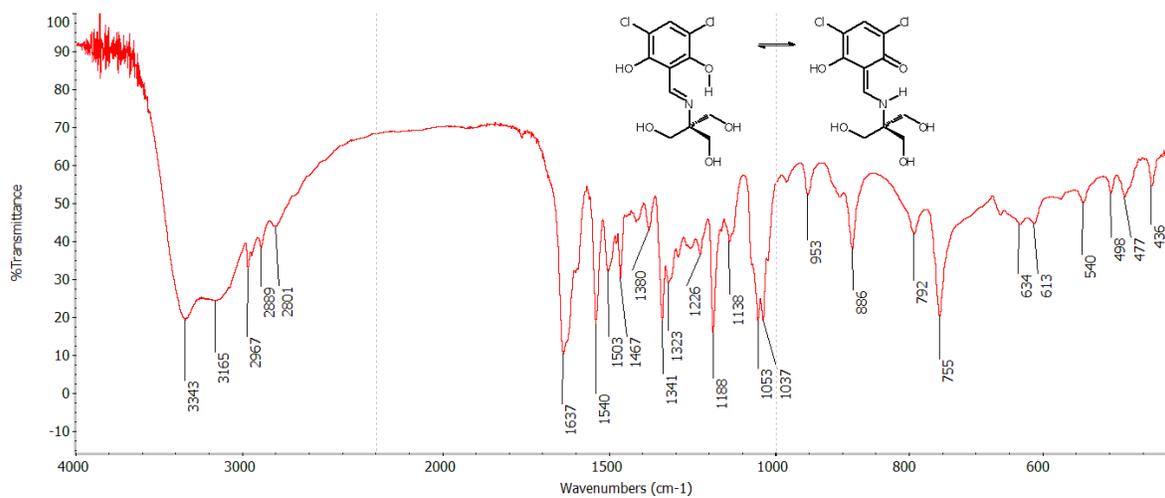


Figura 3.1.4. 2. D-II. IR (KBr)  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3343, 3165 (O-H); 2967, 2889, 2801 (C-H aromático); 1637 (C=O); 1540, 1503, 1467 (C=C); 1188 (C-O fenólico); 1053, 1037 (C-O alcohol).  $\delta/\text{cm}^{-1}$ : 1341 (O-H fenólico)

### 3.1.4.3. Espectro IR de D-III:

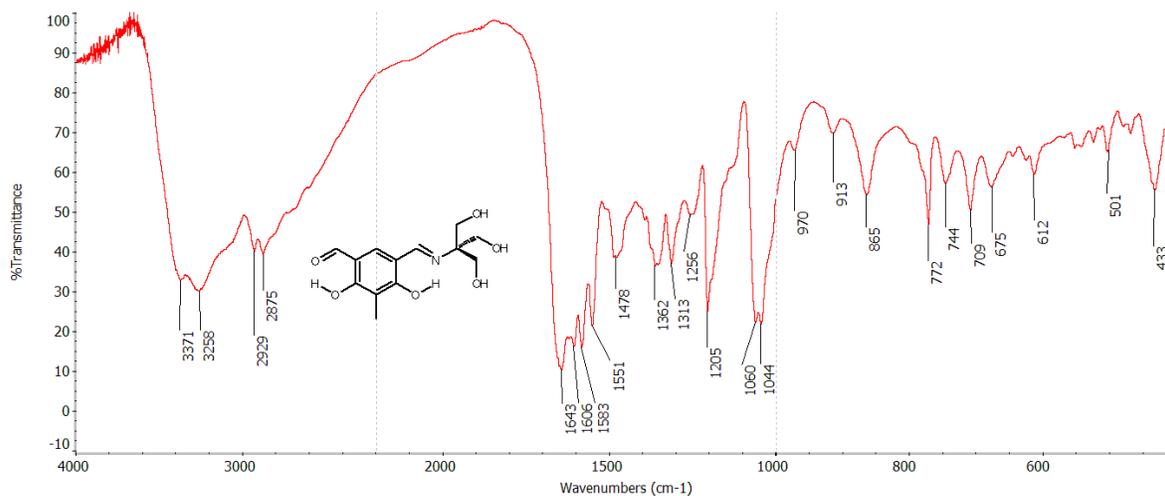


Figura 3.1.4. 3. D-III. IR (KBr)  $\nu/cm^{-1}$ : 3371, 3258 (O-H); 2929, 2875 (C-H aromático); 1643 (C=O); 1606 (C=N); 1583, 1551, 1478 (C=C); 1205 (C-O fenólico); 1060, 1044 (C-O alcohol).  $\delta/cm^{-1}$ : 1362 (O-H fenólico).

### 3.1.4.4. Espectro IR de D-IV:

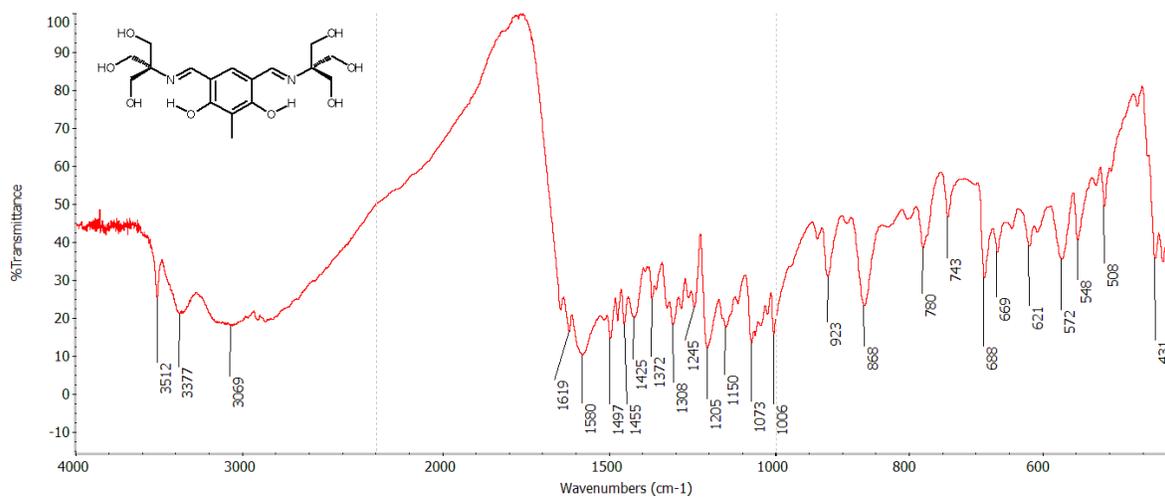


Figura 3.1.4. 4. D-IV. IR (KBr)  $\nu/cm^{-1}$ : 3512, 3377, 3069 (O-H); 1619 (C=N); 1580, 1497, 1455 (C=C); 1205 (C-O fenólico); 1073 (C-O alcohol).  $\delta/cm^{-1}$ : 1372 (O-H fenólico).

### 3.1.4.5. Espectro IR de D-V:

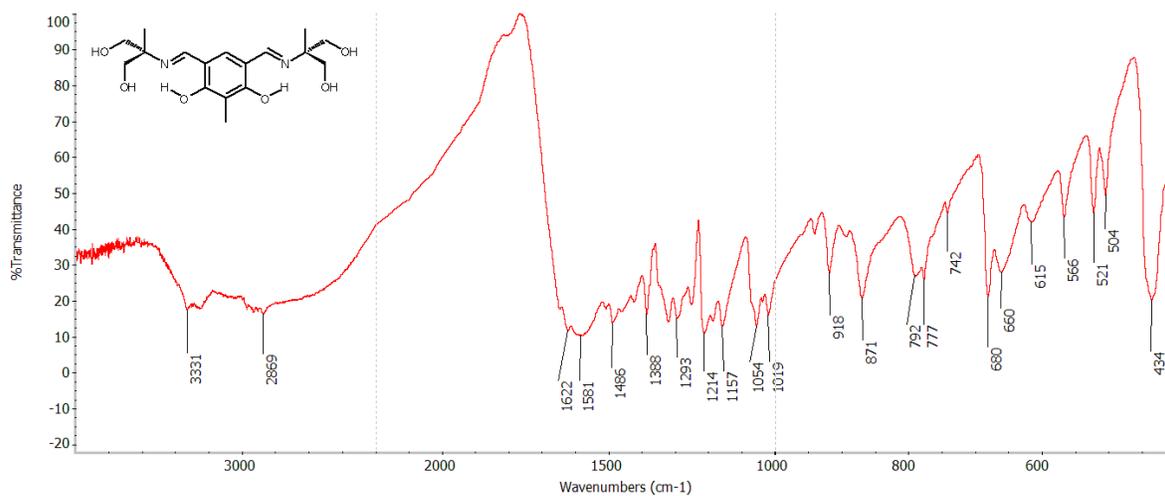


Figura 3.1.4. 5. D-V. IR (KBr)  $\nu/cm^{-1}$ : 3331 (O-H); 2869 (C-H aromático); 1622 (C=N); 1581, 1486 (C=C); 1157 (C-O fenólico); 1054 (C-O alcohol).  $\delta/cm^{-1}$ : 1388 (O-H fenólico).

### 3.1.4.6. Espectro IR de D-VI:

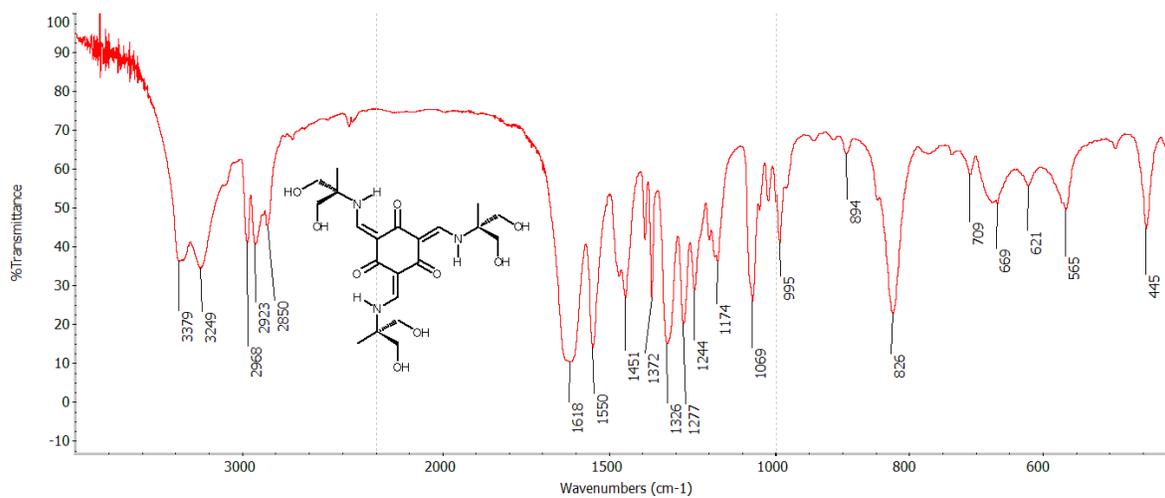


Figura 3.1.4. 6. D-VI. IR (KBr)  $\nu/cm^{-1}$ : 3379, 3249 (O-H); 2968, 2923, 2850 (N-H); 1618 (C=O); 1550, 1451 (C=C); 1069 (C-O alcohol).

**3.1.4.7. Espectro IR de D-VII:**

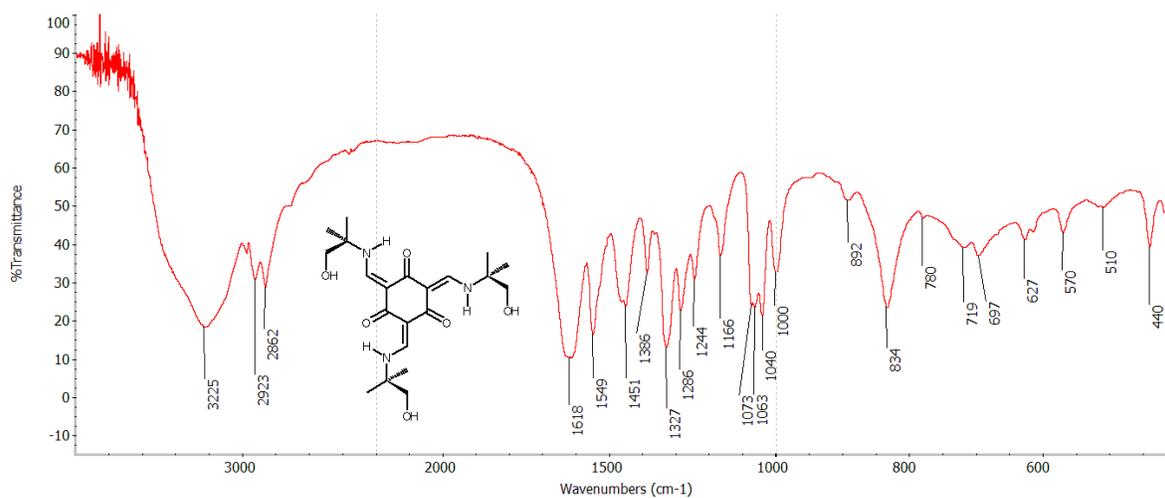


Figura 3.1.4. 7. D-VII. IR (KBr)  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3325 (O-H); 2923, 2862 (N-H); 1618 (C=O); 1549, 1451 (C=C); 1073, 1063, 1040 (C-O alcohol).



*Anexo II.*  
*Espectros de RMN.*



### 3.3.1.A.1. Espectro de $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ -RMN de X-I:

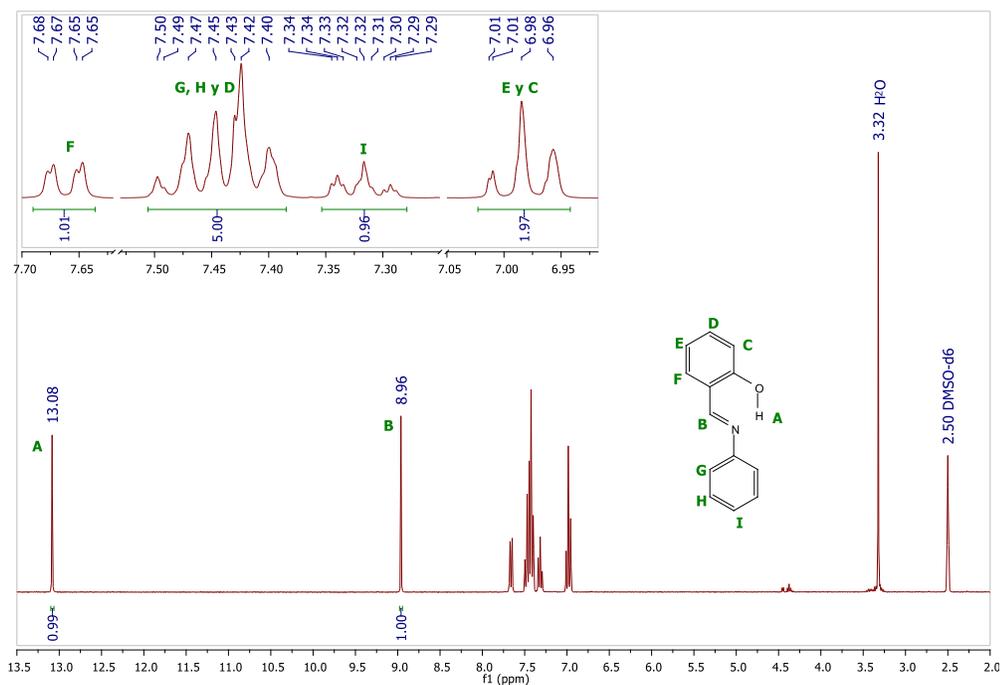


Figura 3.3.1.A. 1. X-I  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 25 °C)  $\delta$  13.08 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 7.66 (dd,  $J$  = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.51 – 7.38 (m, 5H), 7.32 (ddd,  $J$  = 7.0, 4.0, 1.6 Hz, 1H), 6.98 (m, 2H).

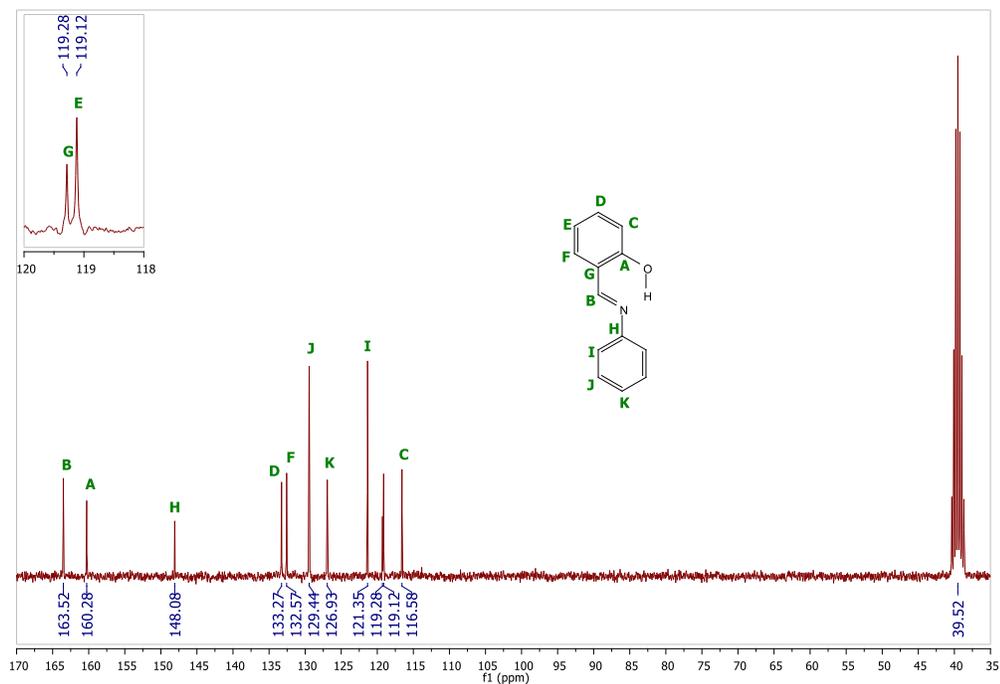


Figura 3.3.1.A. 2. X-I  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 25 °C)  $\delta$  163.52, 160.28, 148.08, 133.27, 132.57, 129.44, 126.93, 121.35, 119.28, 119.12, 116.58.

### 3.3.1.A.2. Espectro de $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ -RMN de X-II:

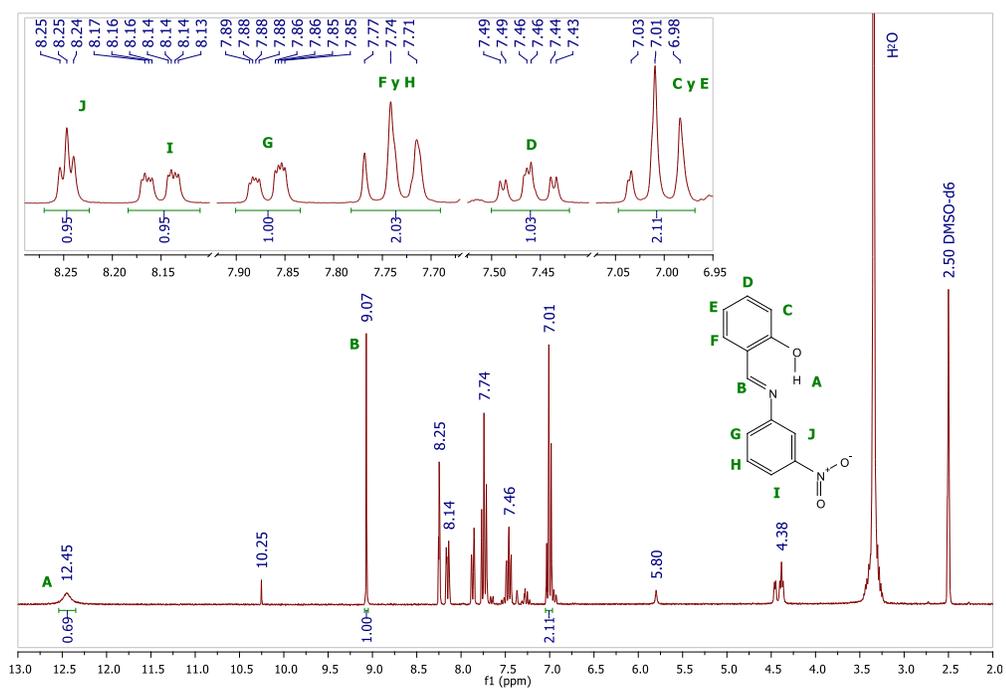


Figura 3.3.1.A. 3. X-II  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ , 25 °C)  $\delta$  12.45 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.25 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 8.15 (ddd, J = 8.1, 2.1, 0.9 Hz, 1H), 7.87 (ddd, J = 7.9, 1.9, 1.0 Hz, 1H), 7.78 – 7.69 (m, 2H), 7.46 (td, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.05 – 6.97 (m, 2H).

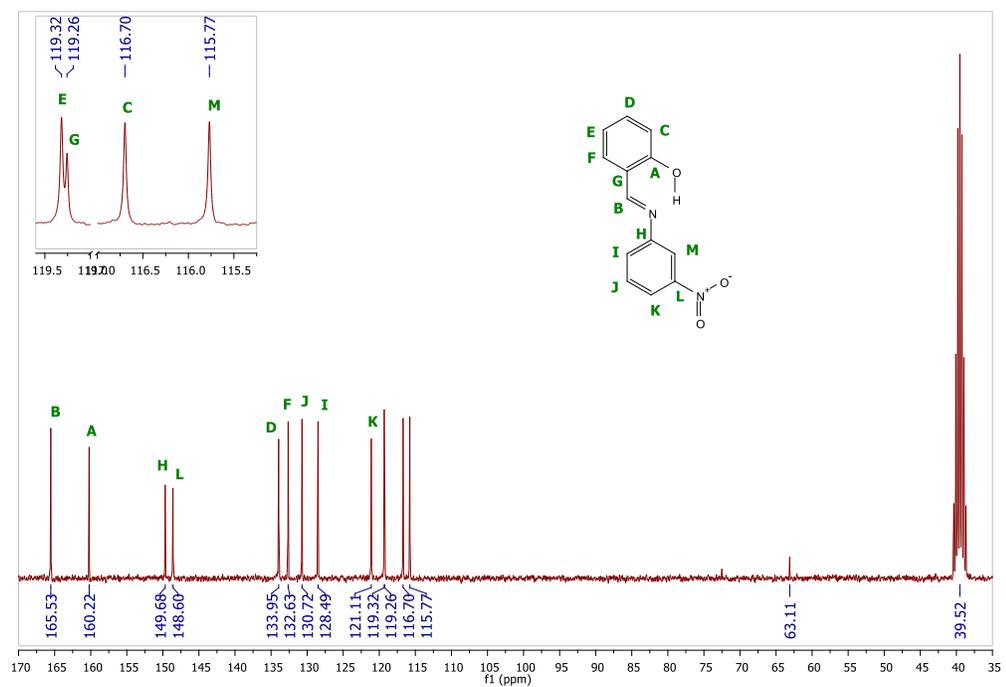


Figura 3.3.1.A. 4. X-II  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz, DMSO- $d_6$ , 25 °C)  $\delta$  165.53, 160.22, 149.68, 148.60, 133.95, 132.63, 130.72, 128.49, 121.11, 119.32, 119.26, 116.70, 115.77.

### 3.3.1.A.3. Espectro de $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ -RMN de X-III:

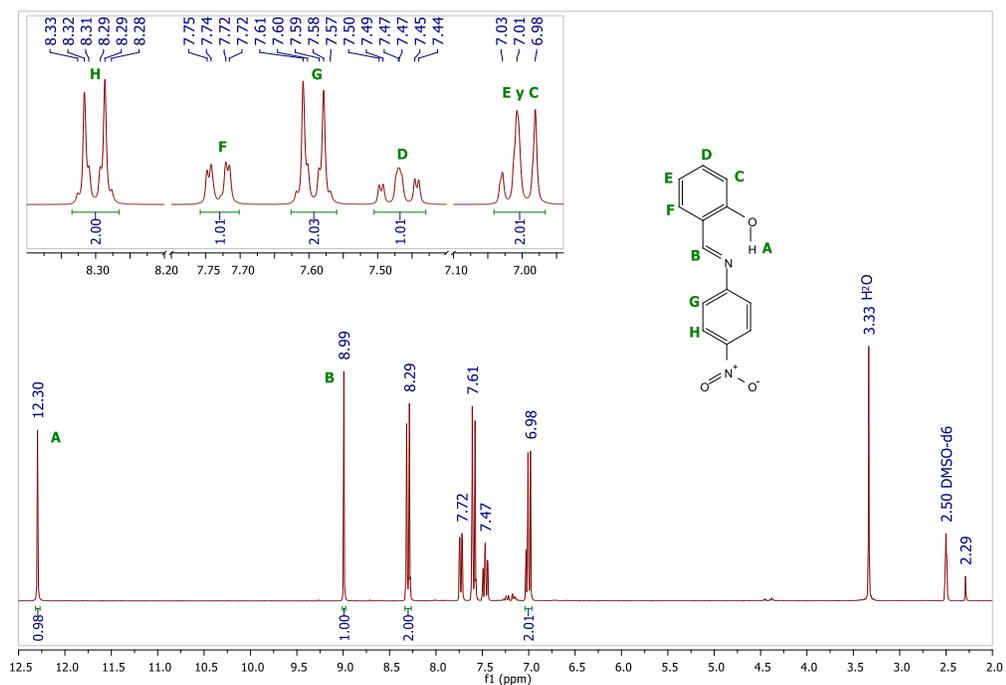


Figura 3.3.1.A. 5. X-III  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ , 25 °C)  $\delta$  12.30 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.30 (d, J = 9.0, 2H), 7.73 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 9.0, 2H), 7.47 (td, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.01 (m, 2H).

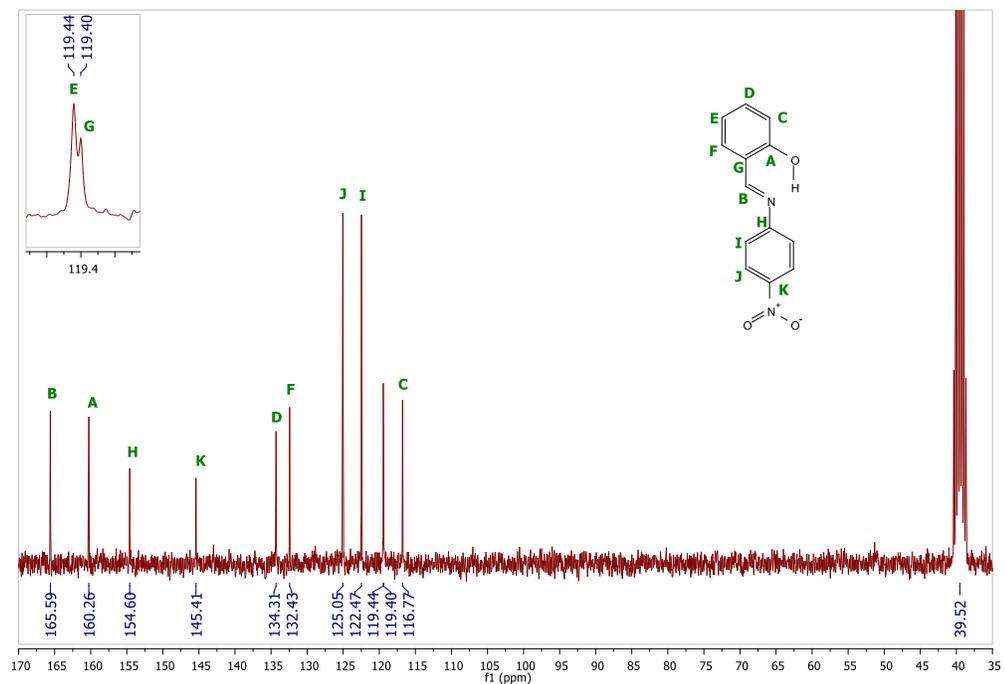


Figura 3.3.1.A. 6. X-III  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz, DMSO- $d_6$ , 25 °C)  $\delta$  165.59, 160.26, 154.60, 145.41, 134.31, 132.43, 125.05, 122.47, 119.44, 119.40, 116.77.

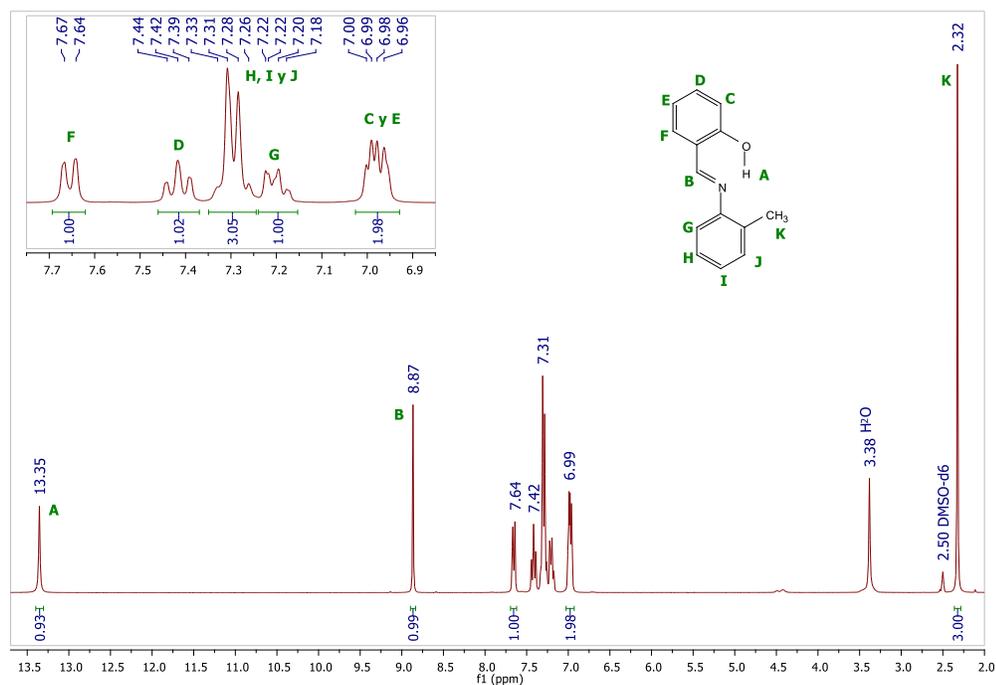
3.3.1.A.4. Espectro de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -RMN de X-IV:

Figura 3.3.1.A. 7. X-IV  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 25 °C)  $\delta$  13.35 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.65 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.42 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.35 – 7.25 (m, 3H), 7.23 – 7.15 (m, 1H), 7.03 – 6.93 (m, 2H), 2.32 (s, 3H).

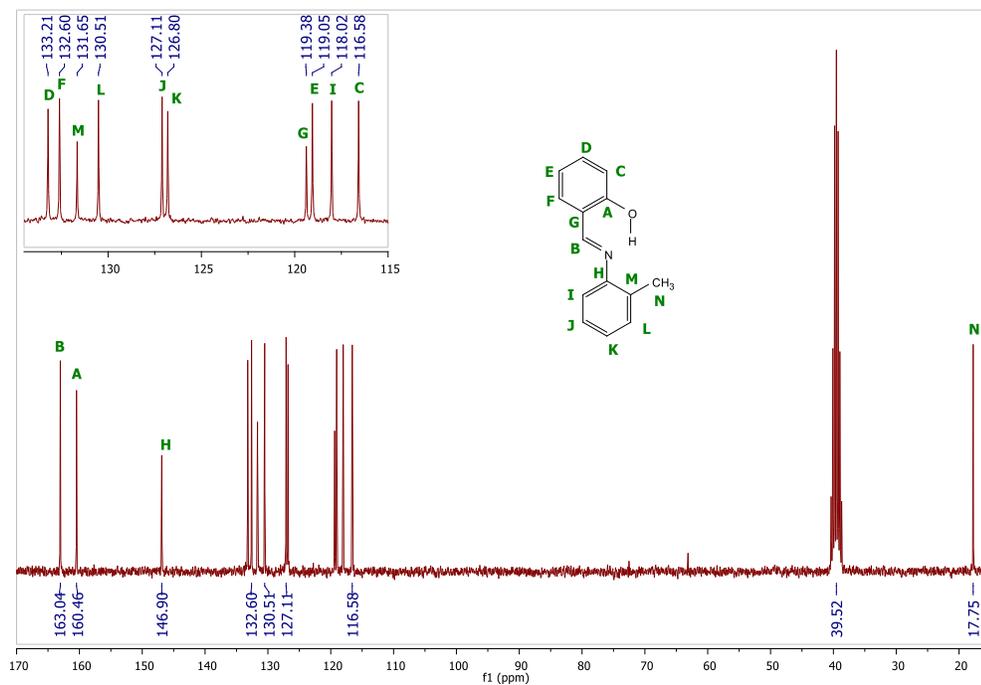


Figura 3.3.1.A. 8. X-IV  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 25 °C)  $\delta$  163.04, 160.46, 146.90, 133.21, 132.60, 131.65, 130.51, 127.11, 126.80, 119.38, 119.05, 118.02, 116.58, 17.75.

### 3.3.1.A.5. Espectro de $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ -RMN de X-V:

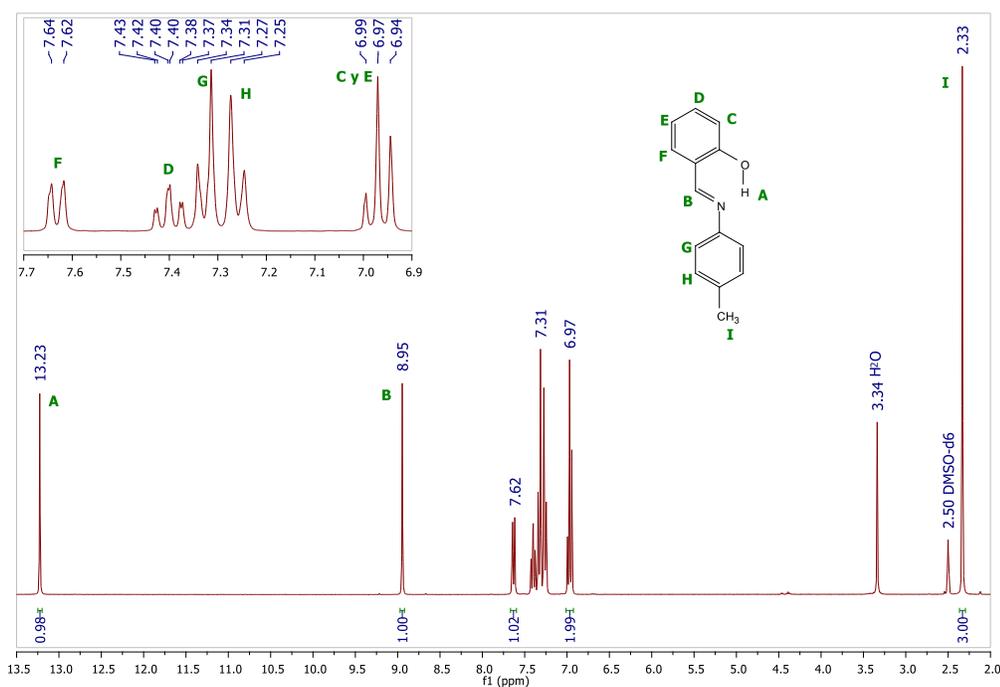


Figura 3.3.1.A. 9. X-V  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 25 °C)  $\delta$  13.23 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 7.63 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.40 (td,  $J = 8.0, 1.6$  Hz, 1H), 7.33 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.26 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.01 – 6.92 (m, 1H), 2.33 (s, 1H).

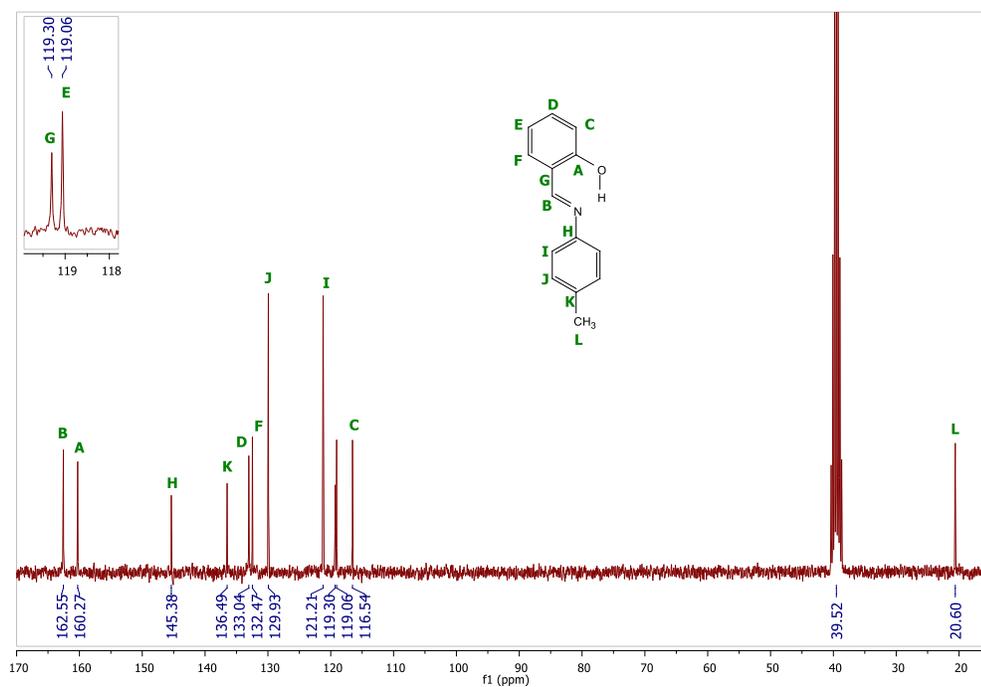


Figura 3.3.1.A. 10. X-V  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 25 °C)  $\delta$  162.55, 160.27, 145.38, 136.49, 133.04, 132.47, 129.93, 121.21, 119.30, 119.06, 116.54, 20.60.

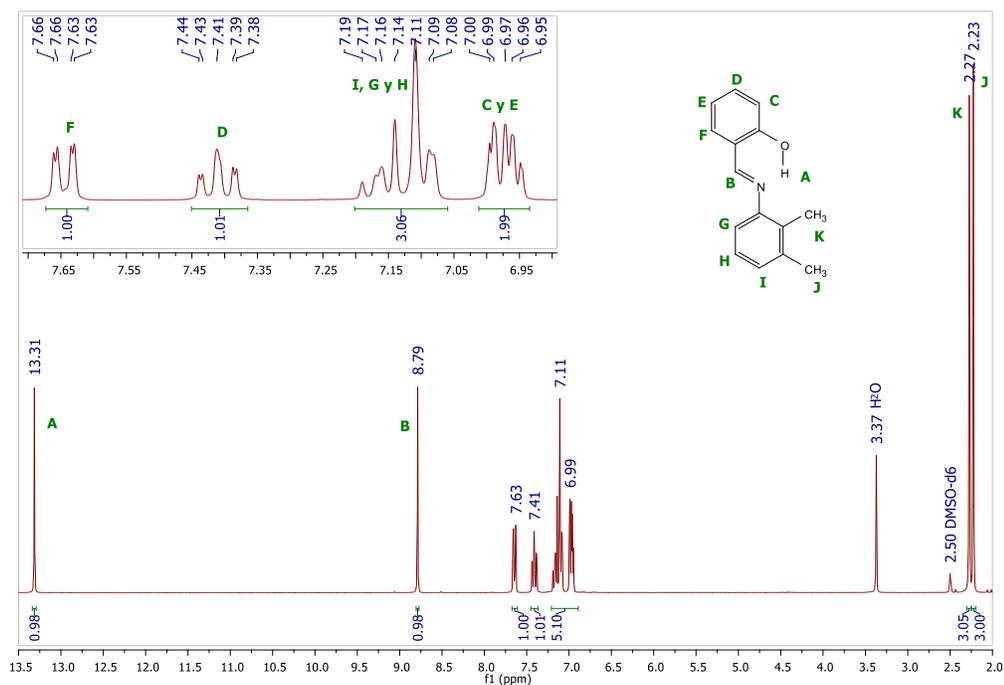
3.3.1.A.6. Espectro de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -RMN de X-VI:

Figura 3.3.1.A. 11. X-VI  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ , 25 °C)  $\delta$  13.31 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.65 (dd,  $J = 7.9, 1.6$  Hz, 1H), 7.45 – 7.36 (m, 1H), 7.20 – 7.06 (m, 3H), 7.01 – 6.93 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).

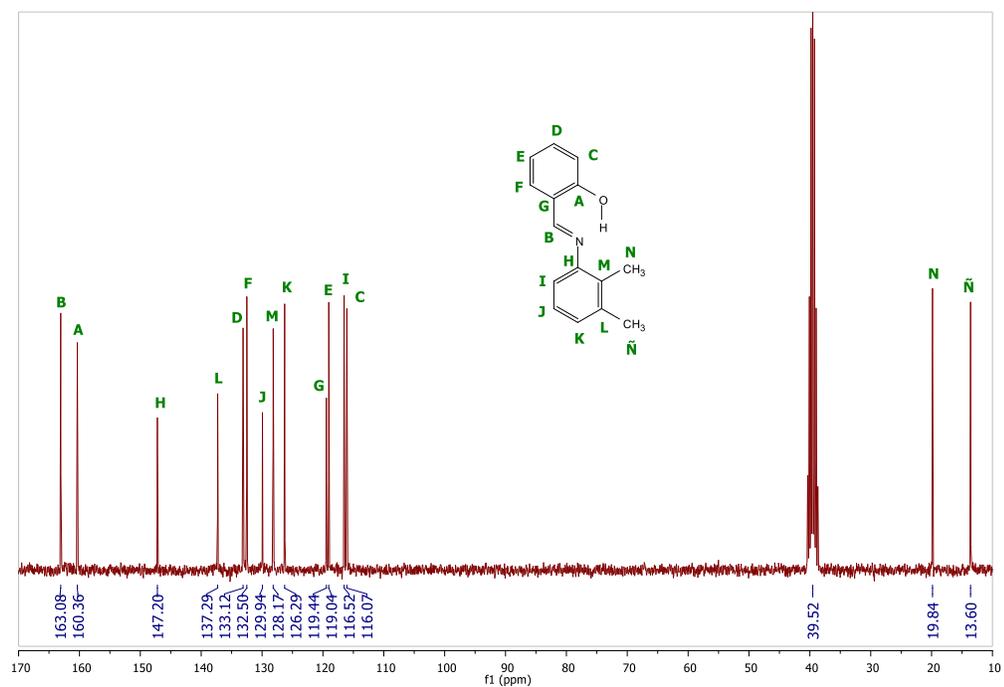


Figura 3.3.1.A. 12. X-VI  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz, DMSO- $d_6$ , 25 °C)  $\delta$  163.08, 160.36, 147.20, 137.29, 133.12, 132.50, 129.94, 128.17, 126.29, 119.44, 119.04, 116.52, 116.07, 19.84, 13.60.

### 3.3.1.A.7. Espectro de $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ -RMN de X-VII:

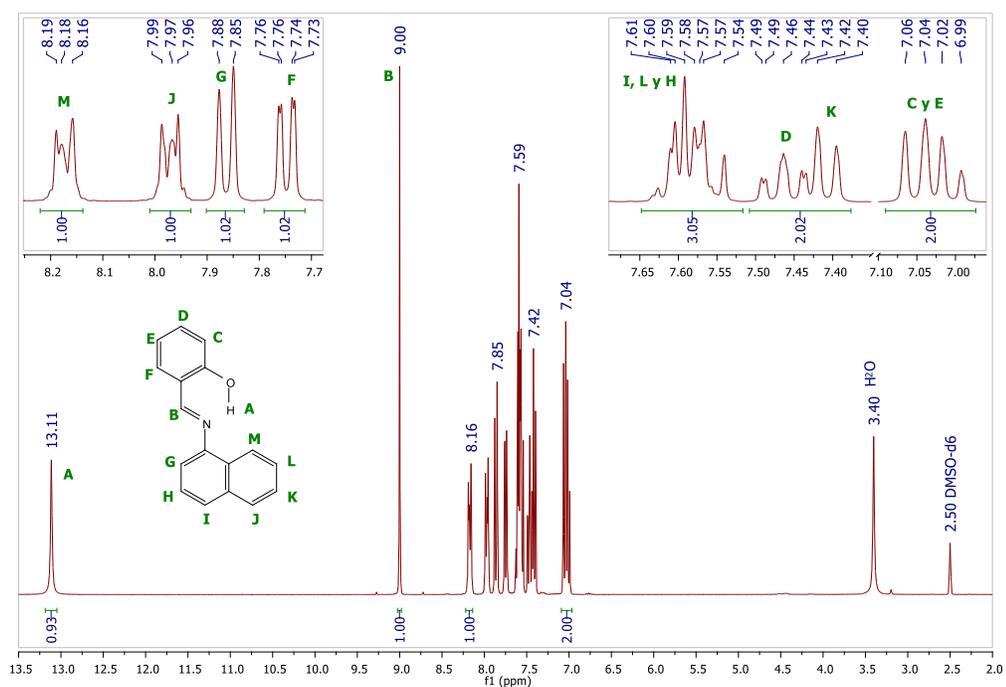


Figura 3.3.1.A. 13. X-VII  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 25 °C)  $\delta$  13.11 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.22 – 8.14 (m, 1H), 8.01 – 7.93 (m, 1H), 7.86 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.75 (dd,  $J = 7.7, 1.4$  Hz, 1H), 7.65 – 7.53 (m, 3H), 7.46 (dt,  $J = 8.4, 1.6$  Hz, 1H), 7.41 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.12 – 6.97 (m, 2H).

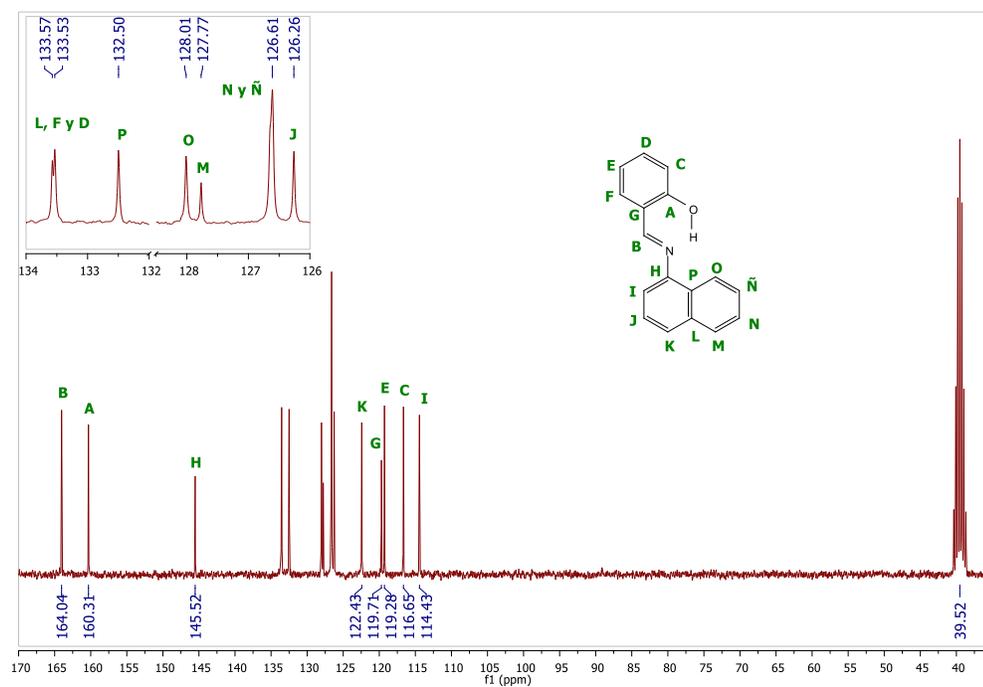


Figura 3.3.1.A. 14. X-VII  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 25 °C)  $\delta$  164.04, 160.31, 145.52, 133.57, 133.53, 132.50, 128.01, 127.77, 126.61, 126.26, 122.43, 119.71, 119.28, 116.65, 114.43.

### 3.3.1.A.8. Espectro de $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ -RMN de X-VIII:

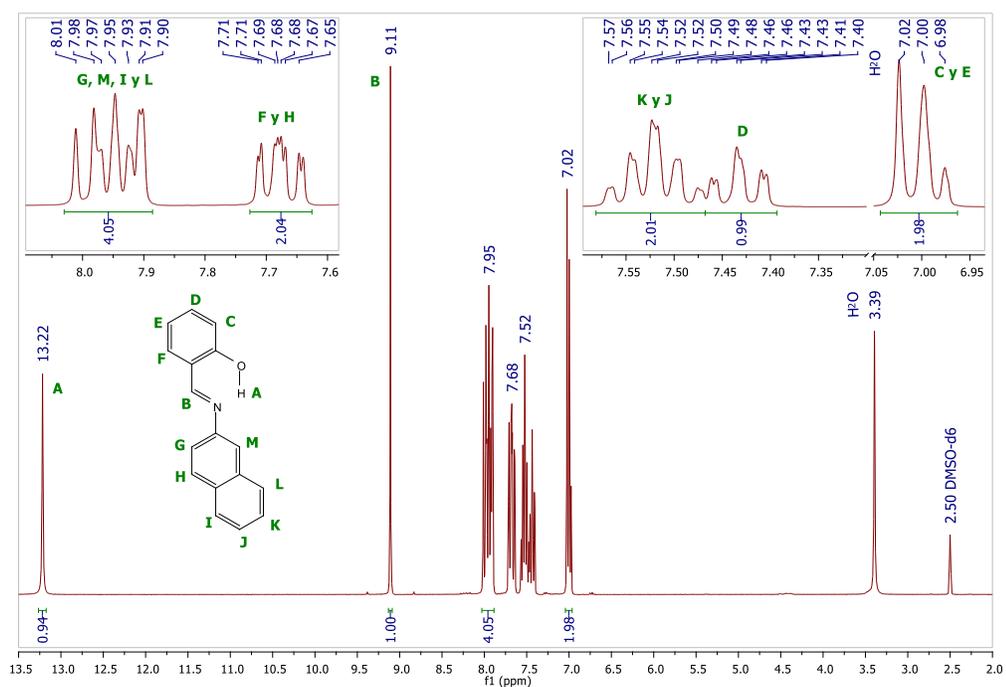


Figura 3.3.1.A. 15. X-VIII  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ , 25°C)  $\delta$  13.22 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.03 – 7.89 (m, 4H), 7.70 (dd,  $J = 8.2, 1.5$  Hz, 1H), 7.66 (dd,  $J = 8.8, 2.1$  Hz, 1H), 7.58 – 7.47 (m,  $J = 0.8$  Hz, 2H), 7.43 (td,  $J = 7.9, 1.5$  Hz, 1H), 7.04 – 6.97 (m, 2H).

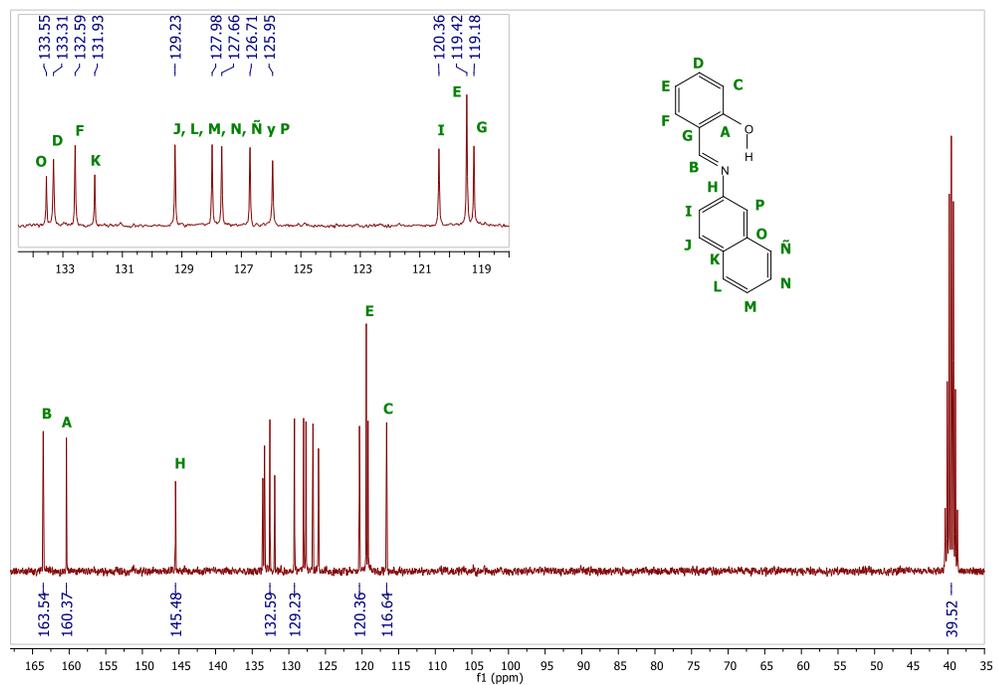


Figura 3.3.1.A. 16. X-VIII  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz, DMSO- $d_6$ , 25°C)  $\delta$  163.54, 160.37, 145.48, 133.55, 133.31, 132.59, 131.93, 129.23, 127.98, 127.66, 126.71, 125.95, 120.36, 119.42, 119.18, 116.64.

### 3.3.1.A.9. Espectro de $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ -RMN de X-IX:

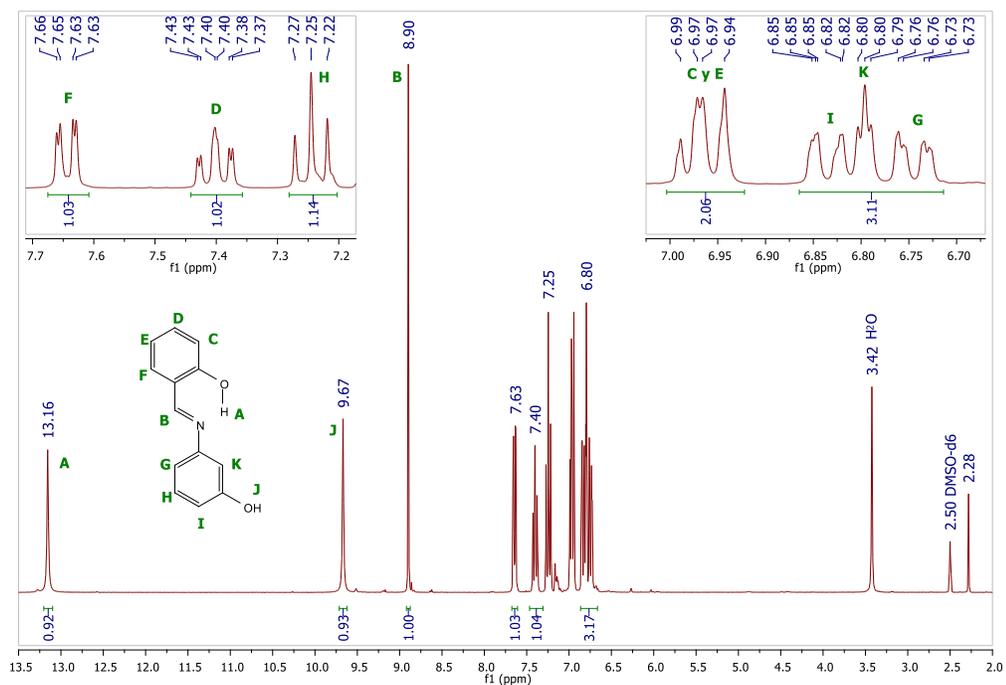


Figura 3.3.1.A. 17. X-IX  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 25 °C)  $\delta$  13.16 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.64 (dd,  $J = 7.9, 1.6$  Hz, 1H), 7.40 (dt,  $J = 7.8, 1.6$  Hz, 1H), 7.25 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.00 – 6.92 (m, 2H), 6.83 (dd,  $J = 8.7, 0.9$  Hz, 1H), 6.80 (t,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.74 (dd,  $J = 8.1, 1.6$  Hz, 1H).

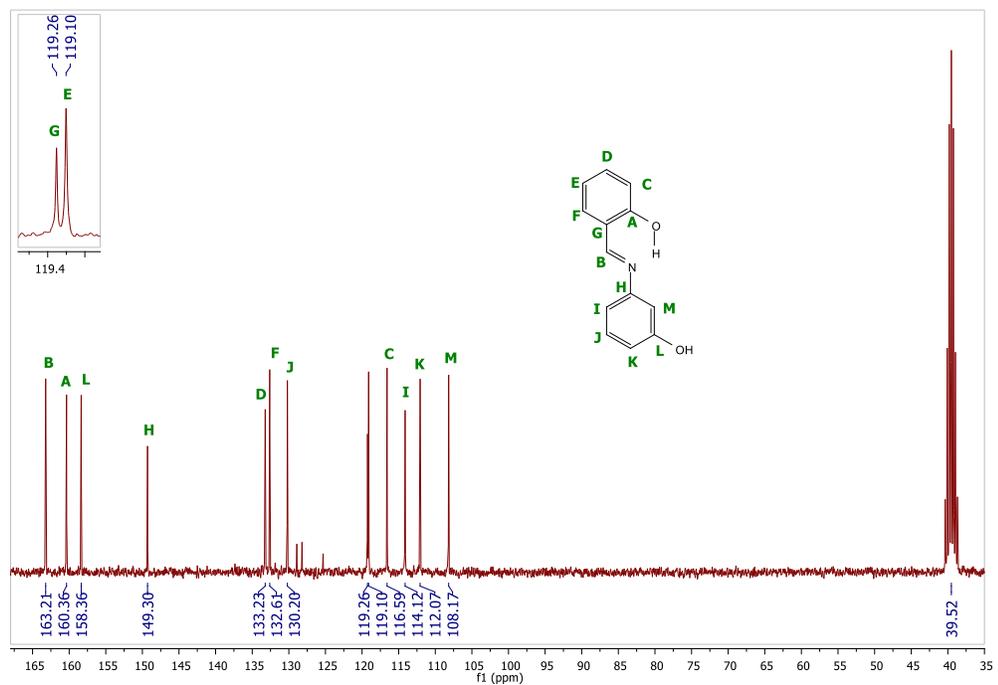
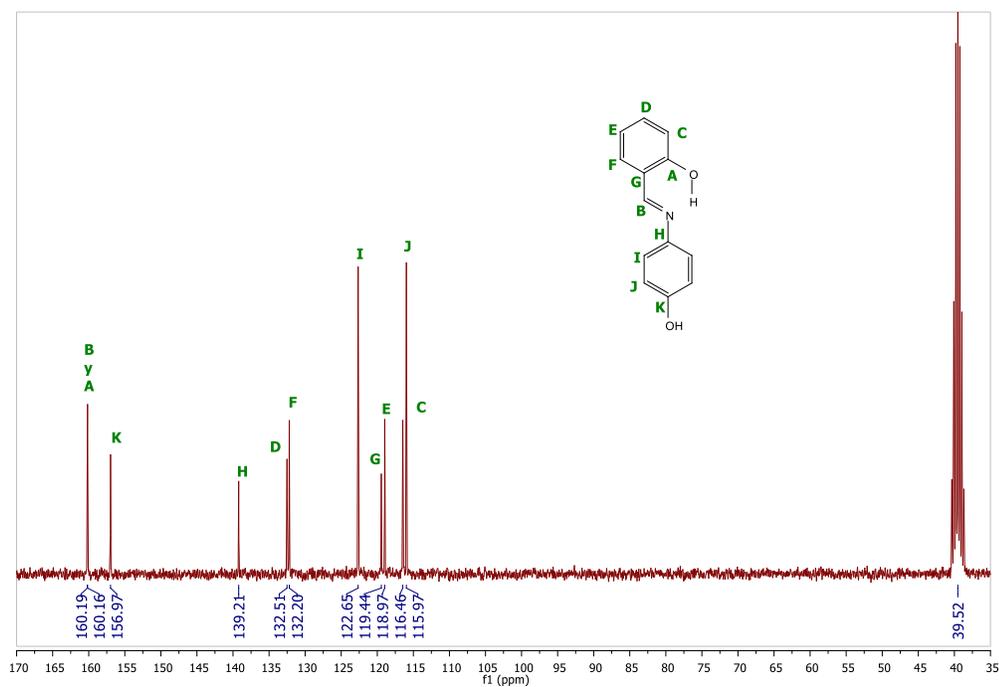
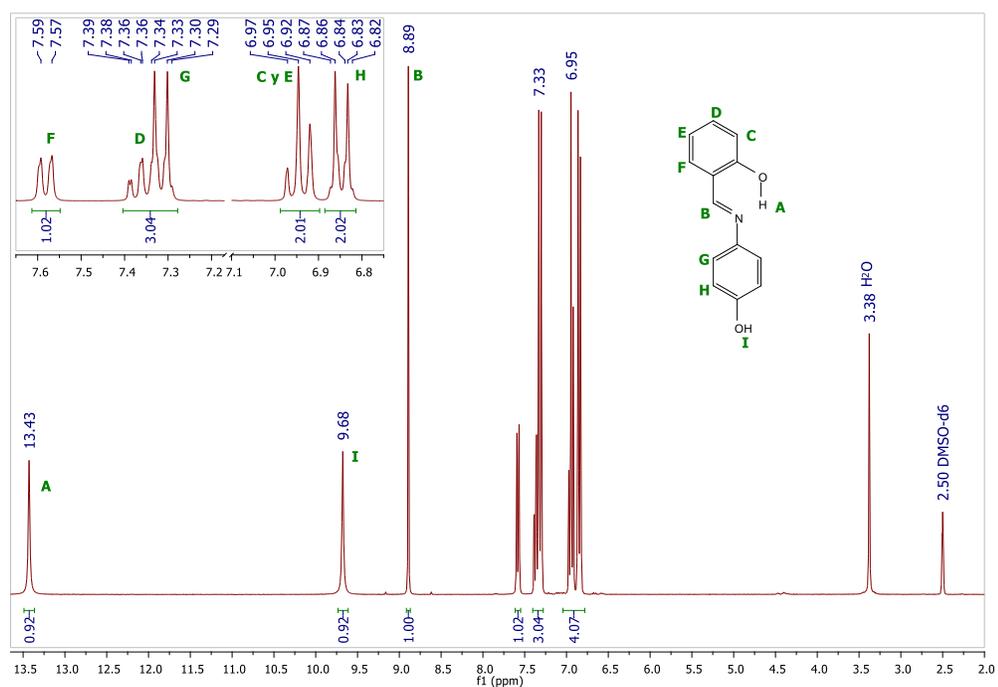


Figura 3.3.1.A. 18. X-IX  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 25 °C)  $\delta$  163.21, 160.36, 158.36, 149.30, 133.23, 132.61, 130.20, 128.91, 128.20, 125.31, 119.26, 119.10, 116.59, 114.12, 112.07, 108.17.

3.3.1.A.10. Espectro de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -RMN de X-X:

### 3.3.1.A.11. Espectro de $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ -RMN de X-XI:

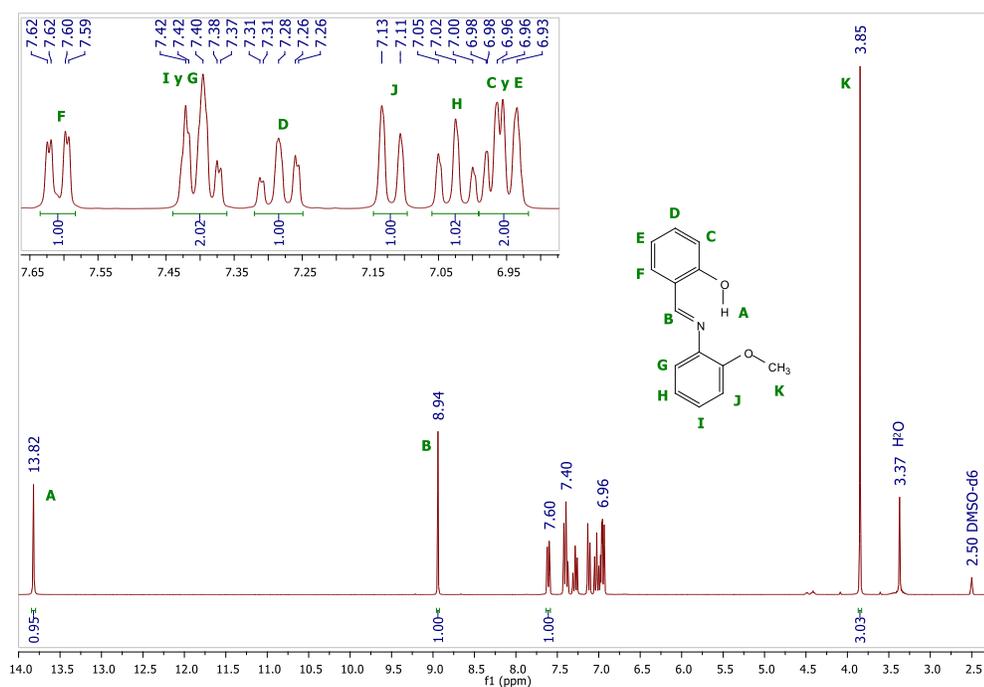


Figura 3.3.1.A. 21. X-XI  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 25  $^\circ\text{C}$ )  $\delta$  13.82 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 7.61 (dd,  $J = 7.9, 1.6$  Hz, 1H), 7.41 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.40 (dt,  $J = 7.6, 1.4$  Hz, 1H), 7.28 (dt,  $J = 7.8, 1.4$  Hz, 1H), 7.12 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.02 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.99 – 6.92 (m, 2H), 3.85 (s, 3H).

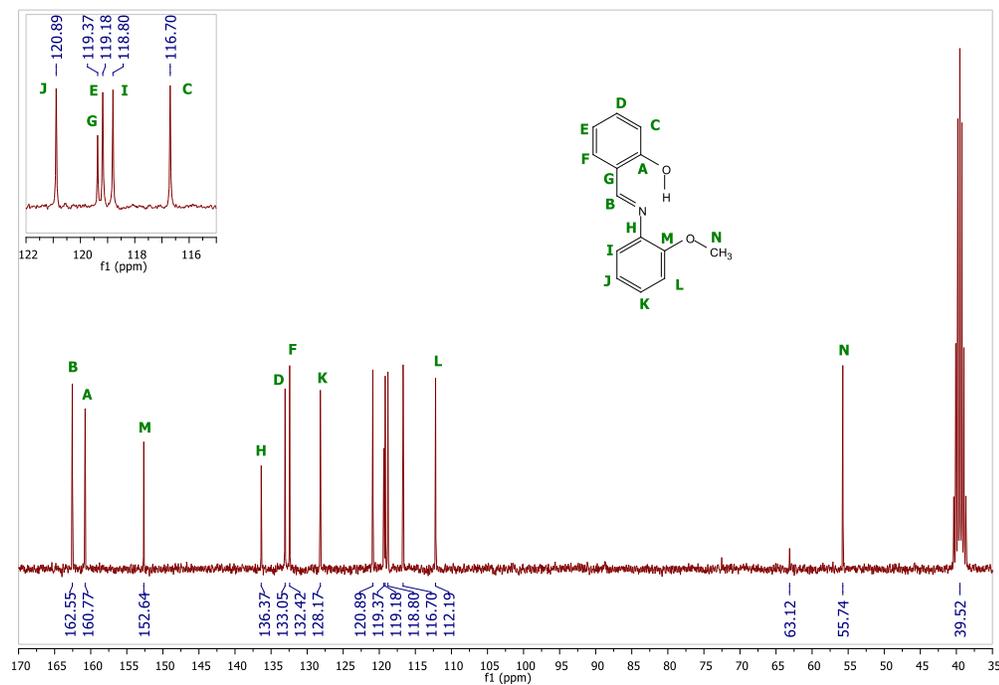


Figura 3.3.1.A. 22. X-XI  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 25  $^\circ\text{C}$ )  $\delta$  162.55, 160.77, 152.64, 136.37, 133.05, 132.42, 128.17, 120.89, 119.37, 119.18, 118.80, 116.70, 112.19, 72.53, 63.12, 55.74.

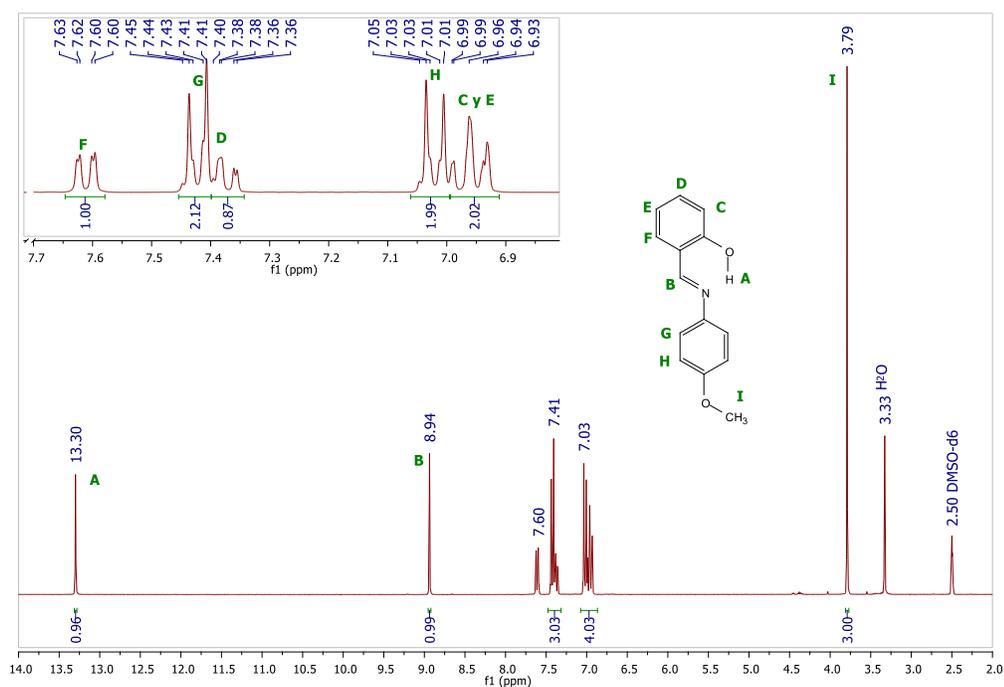
3.3.1.A.12. Espectro de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -RMN de X-XII:

Figura 3.3.1.A. 23. X-XII  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 25 °C)  $\delta$  13.30 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 7.61 (dd,  $J = 7.6, 1.5$  Hz, 1H), 7.42 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.38 (dt,  $J = 8.0, 1.7$  Hz, 1H), 7.02 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 6.99 – 6.92 (m, 2H), 3.79 (s, 3H).

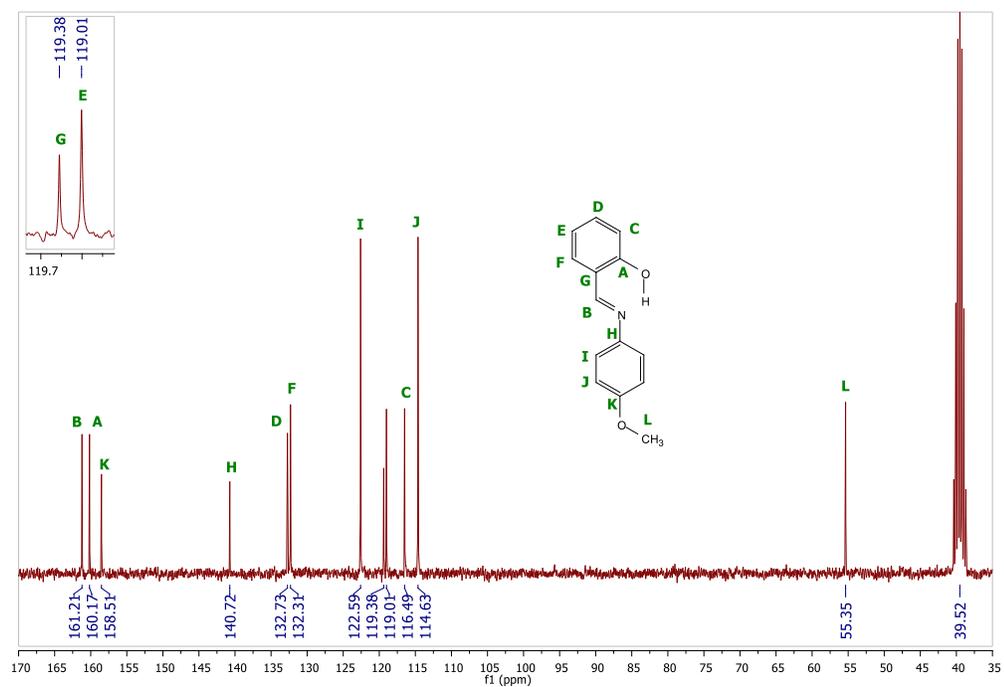


Figura 3.3.1.A. 24. X-XII  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 25 °C)  $\delta$  161.21, 160.17, 158.51, 140.72, 132.73, 132.31, 122.59, 119.38, 119.01, 116.49, 114.63, 55.35.

3.3.1.A.13. Espectro de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -RMN de X-XIV:

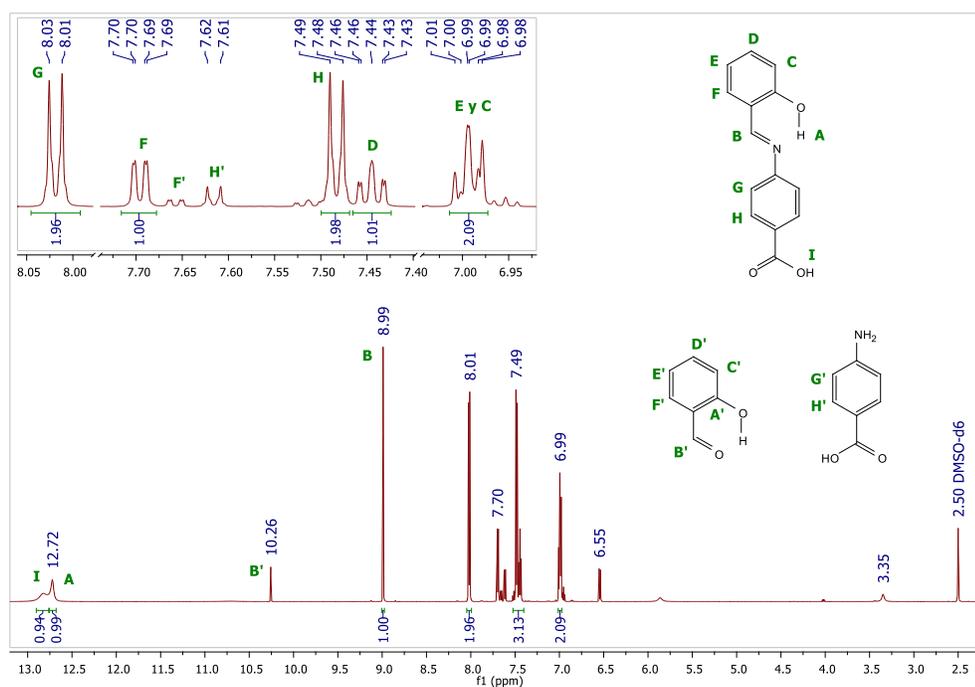


Figura 3.3.1.A. 25. X-XIV  $^1\text{H}$ -RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ , 25 °C)  $\delta$  12.83 (s, 1H), 12.72 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.02 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.70 (dd,  $J = 7.6, 1.4$  Hz, 1H), 7.48 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.46 – 7.43 (m, 1H), 7.01 – 6.97 (m, 2H).

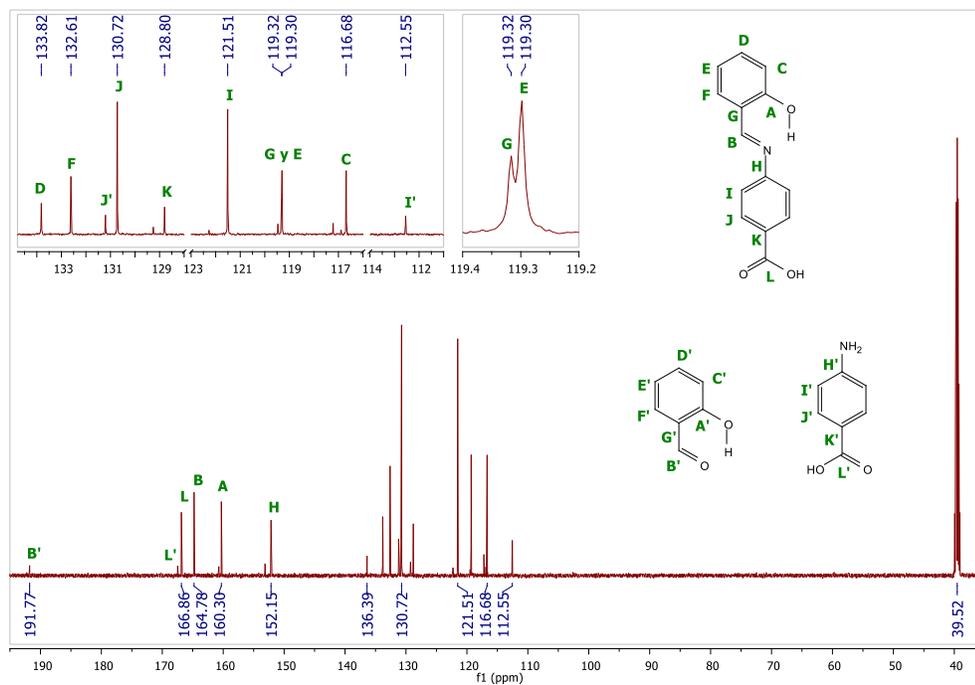


Figura 3.3.1.A. 26. X-XIV  $^{13}\text{C}$ -RMN (151 MHz, DMSO- $d_6$ , 25 °C)  $\delta$  166.86, 164.78, 160.30, 152.15, 133.82, 132.61, 130.72, 128.80, 121.51, 119.32, 119.30, 116.68.

### 3.3.1.A.14. Espectro de $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ -RMN de X-XV:

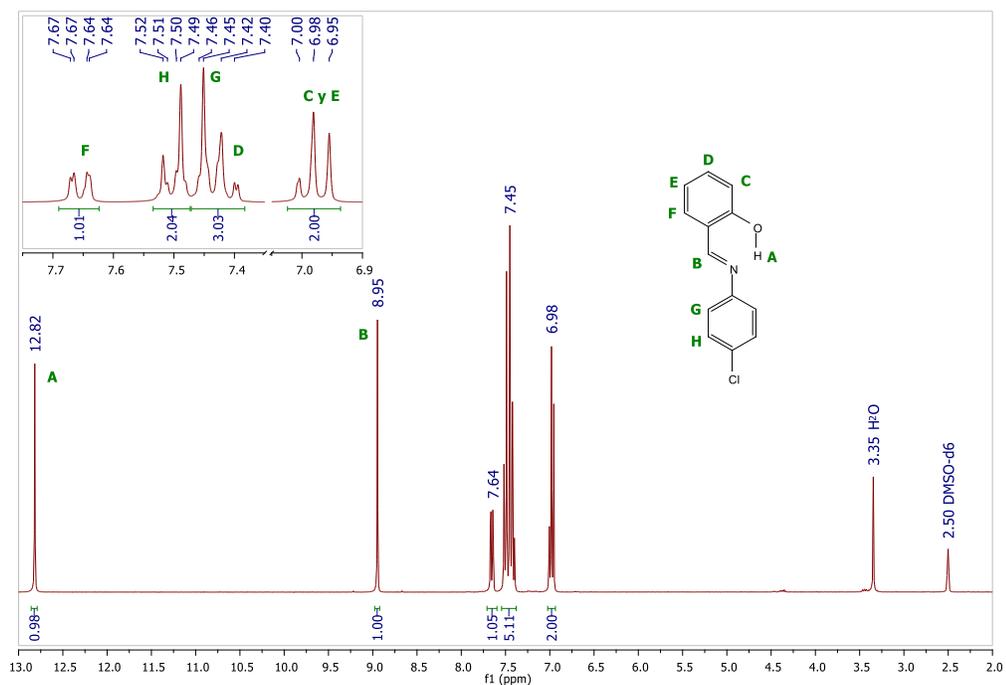


Figura 3.3.1.A. 27. X-XV  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 25 °C)  $\delta$  12.82 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 7.65 (dd,  $J = 7.9, 1.4$  Hz, 1H), 7.50 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.44 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.46 – 7.38 (m, 1H), 7.02 – 6.94 (m, 2H).

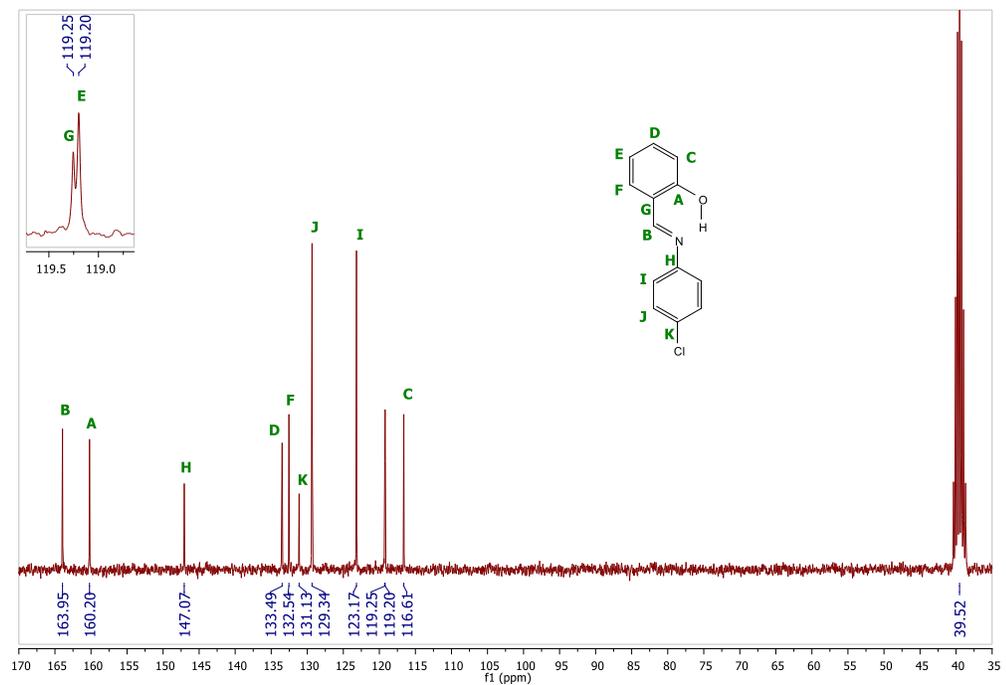
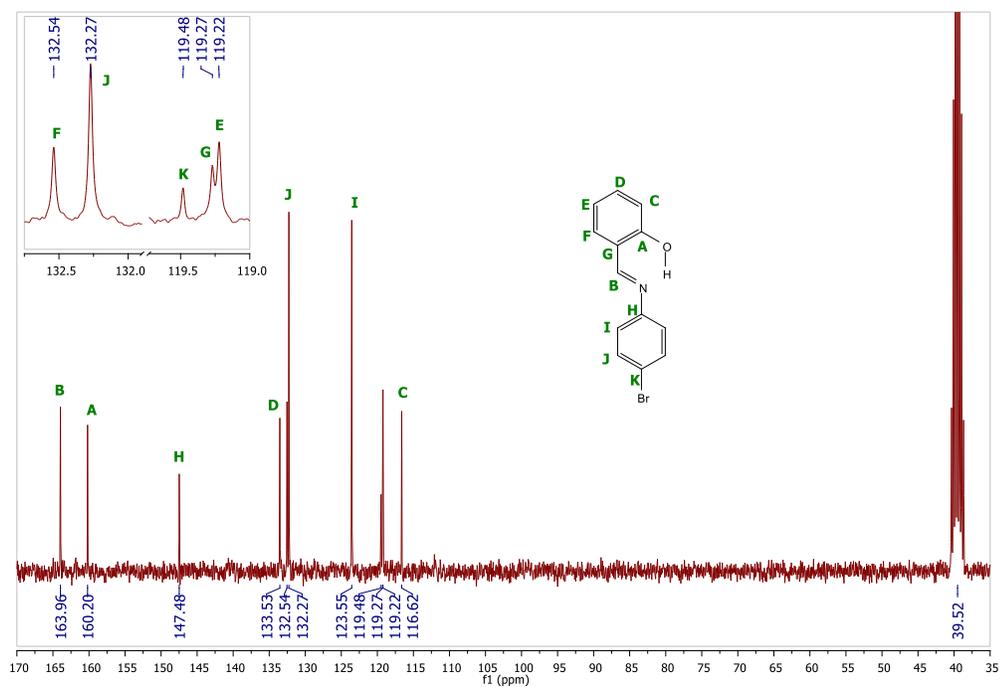
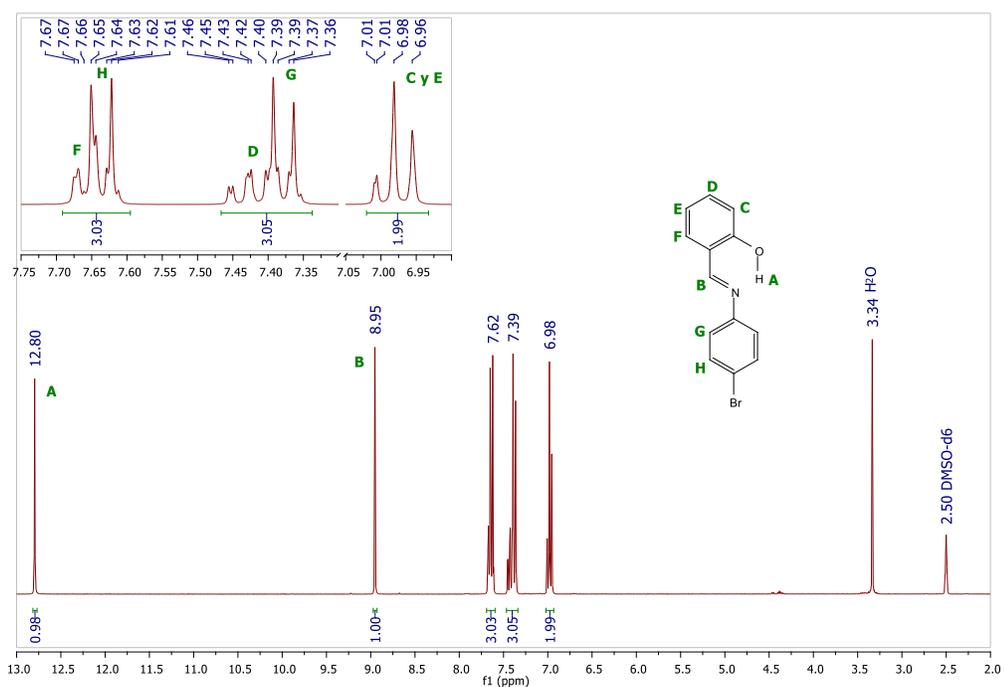


Figura 3.3.1.A. 28. X-XV  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 25 °C)  $\delta$  163.95, 160.20, 147.07, 133.49, 132.54, 131.13, 129.34, 123.17, 119.25, 119.20, 116.61.

3.3.1.A.15. Espectro de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -RMN de X-XVI:



3.3.1.A.16. Espectro de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -RMN de X-XVII:

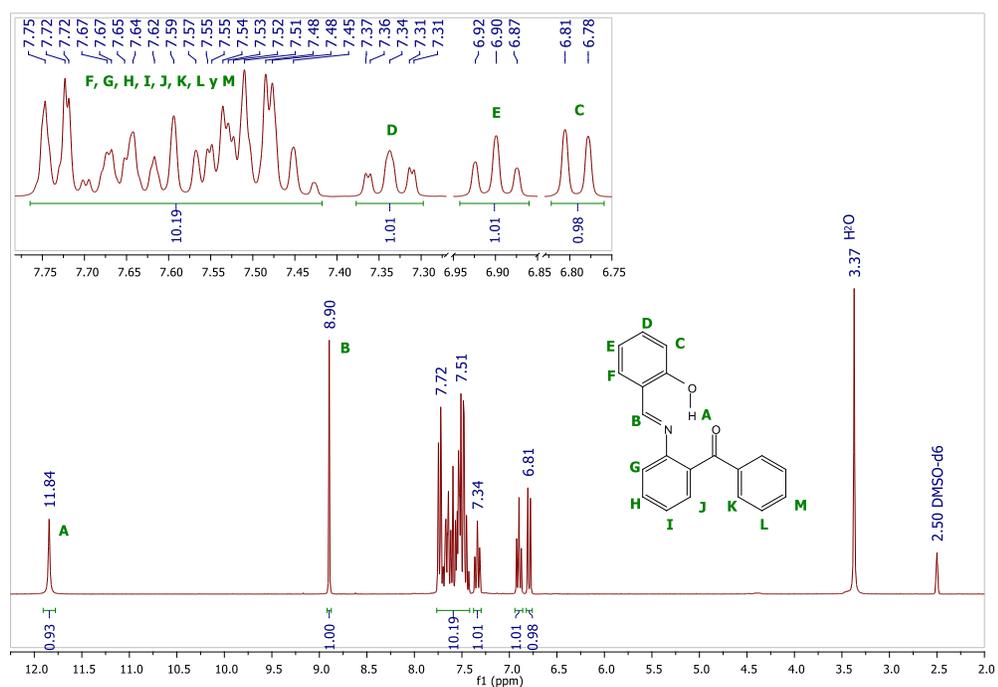


Figura 3.3.1.A. 31. X-XVII  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ , 25 °C)  $\delta$  11.84 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.77 – 7.42 (m, 10H), 7.34 (dt, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.2 Hz, 1H).

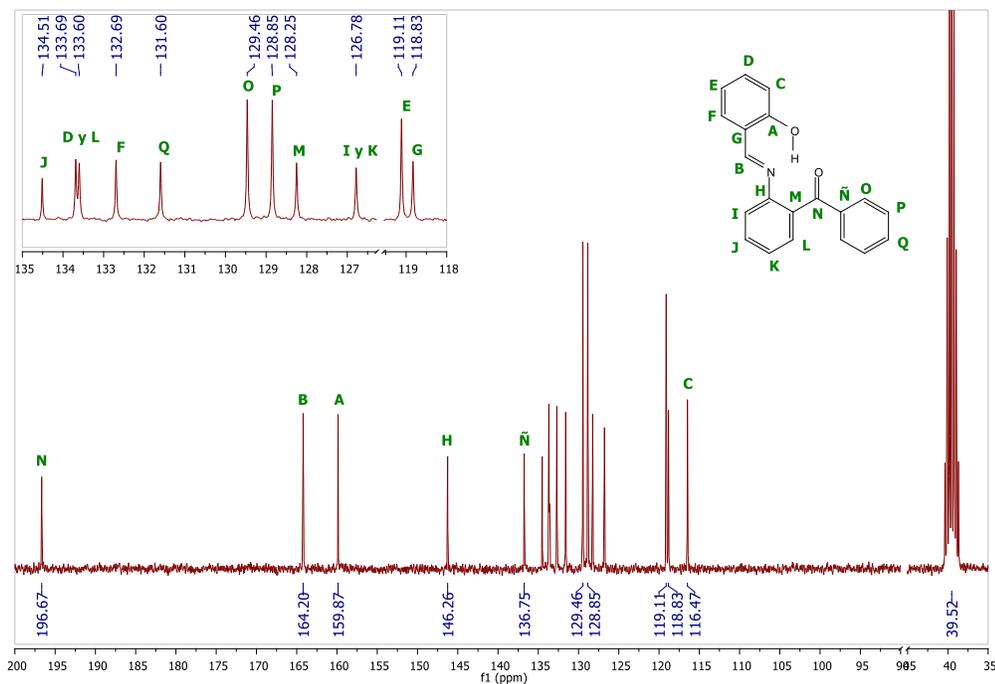


Figura 3.3.1.A. 32. X-XVII  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz, DMSO- $d_6$ , 25 °C)  $\delta$  196.67, 164.20, 159.87, 146.26, 136.75, 134.51, 133.69, 133.60, 132.69, 131.60, 129.46, 128.85, 128.25, 126.78, 119.11, 118.83, 116.47.

3.3.1.A.17. Espectro de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -RMN de X-XVIII:

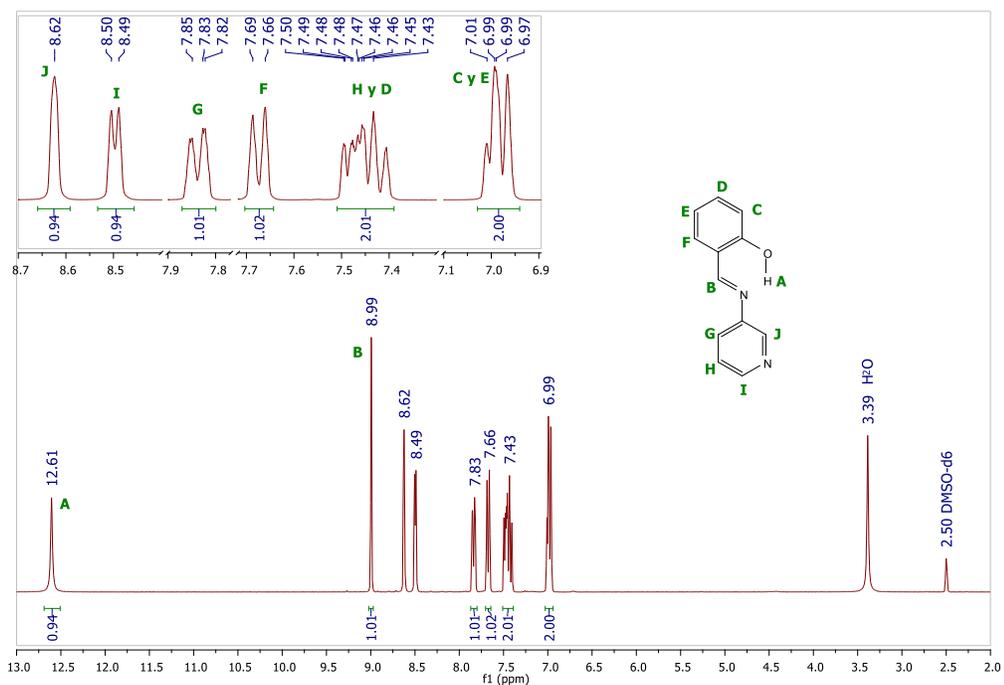


Figura 3.3.1.A. 33. X-XVIII  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ , 25 °C)  $\delta$  12.61 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.50 (d,  $J = 4.7$  Hz, 1H), 7.84 (dd,  $J = 8.1, 1.5$  Hz, 1H), 7.67 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.51 – 7.39 (m, 2H), 7.03 – 6.94 (m, 2H).

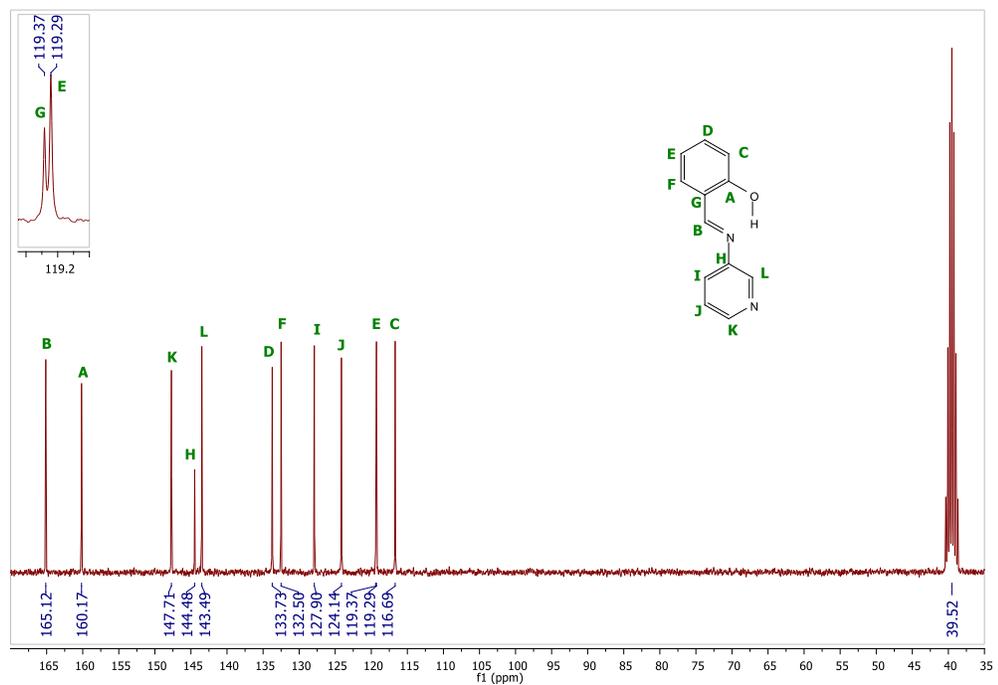


Figura 3.3.1.A. 34. X-XVIII  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz, DMSO- $d_6$ , 25 °C)  $\delta$  165.12, 160.17, 147.71, 144.48, 143.49, 133.73, 132.50, 127.90, 124.14, 119.37, 119.29, 116.69.

### 3.3.1.B.1. Espectro de $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ -RMN de X-XII a 50 °C:

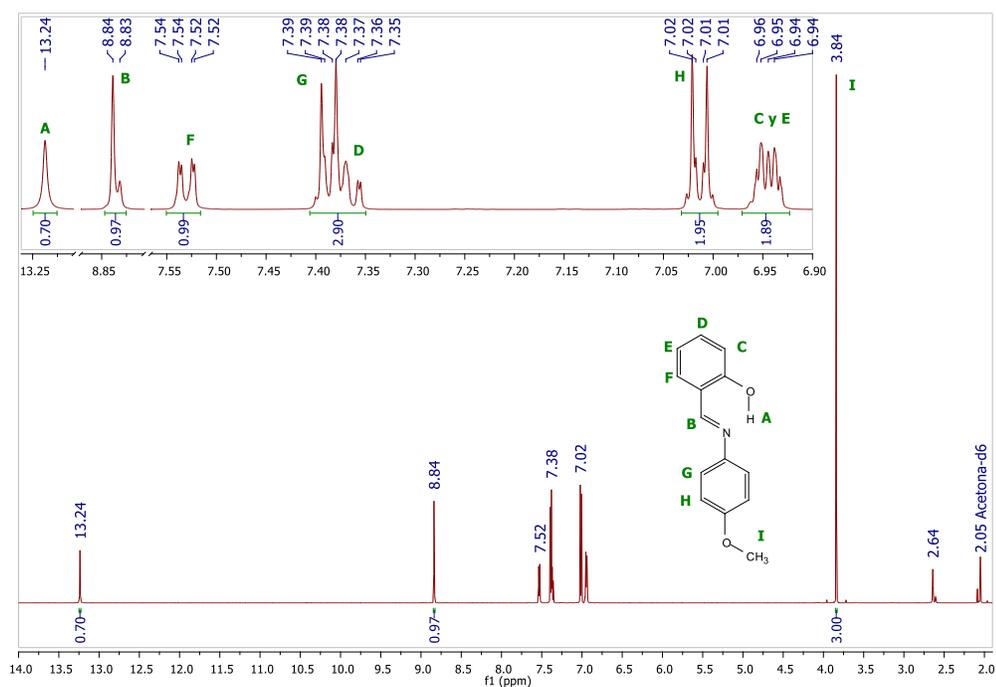


Figura 3.3.1.B. 1. X-XII  $^1\text{H}$ -RMN (600 MHz, Acetona- $d_6$ )  $\delta$  13.24 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.53 (dd,  $J = 7.8, 1.6$  Hz, 1H), 7.39 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.37 – 7.35 (m, 1H), 7.01 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 6.97 – 6.92 (m, 2H), 3.84 (s, 3H).

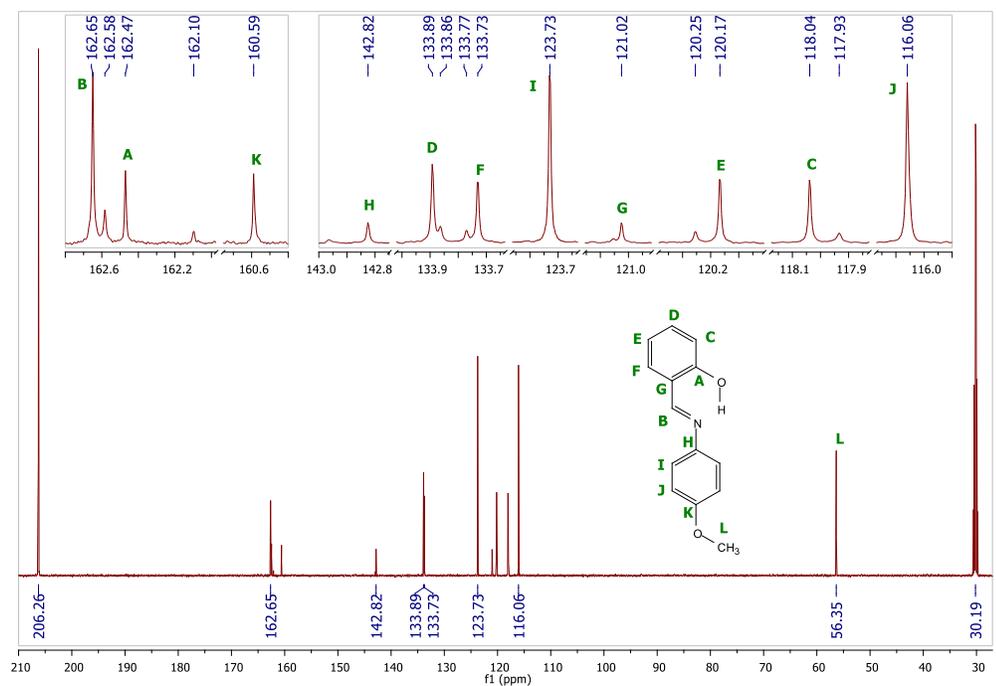


Figura 3.3.1.B. 2. X-XII  $^{13}\text{C}$ -RMN (151 MHz, Acetona- $d_6$ )  $\delta$  162.65, 162.47, 160.59, 142.82, 133.89, 133.73, 123.73, 121.02, 120.17, 118.04, 116.06, 56.35.

### 3.3.1.B.2. Espectro de $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ -RMN de X-XII a 35 °C:

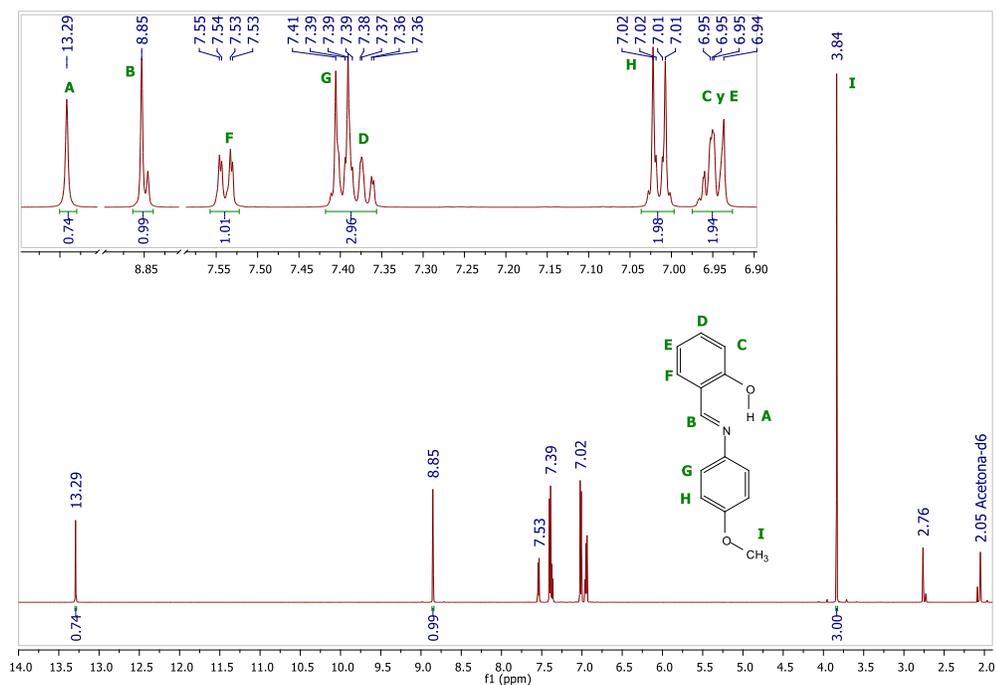


Figura 3.3.1.B. 3. X-XII  $^1\text{H}$ -RMN (600 MHz, Acetona- $d_6$ )  $\delta$  13.29 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.54 (dd,  $J = 7.9, 1.6$  Hz, 1H), 7.40 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.39 – 7.35 (m, 1H), 7.01 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 6.97 – 6.93 (m, 2H), 3.84 (s, 3H).

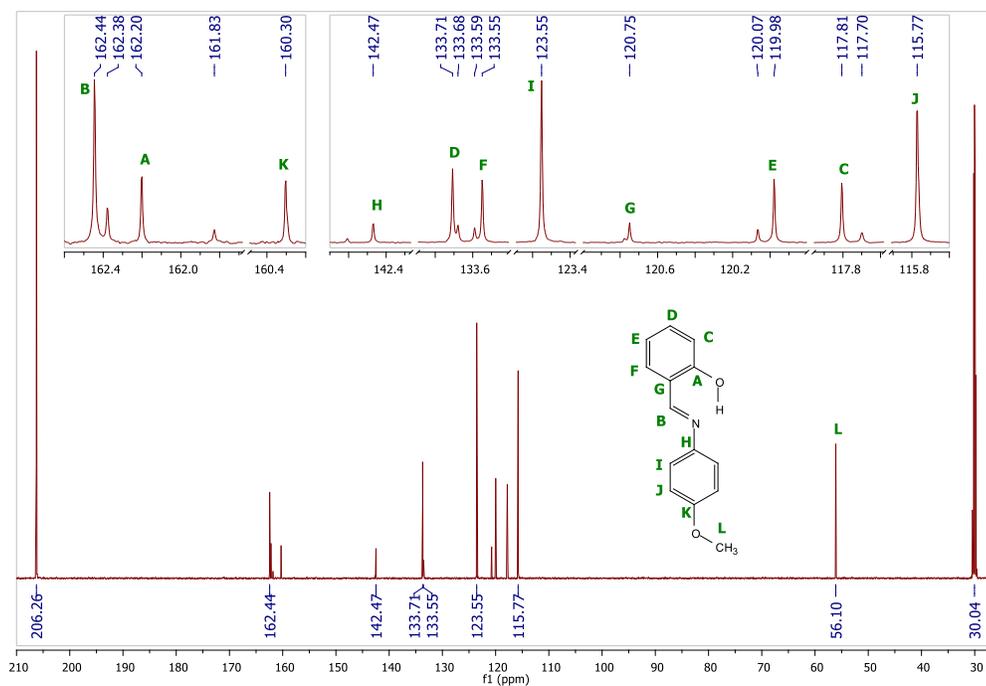


Figura 3.3.1.B. 4. X-XII  $^{13}\text{C}$ -RMN (151 MHz, Acetona- $d_6$ )  $\delta$  162.44, 162.20, 160.30, 142.47, 133.71, 133.55, 123.55, 120.75, 119.98, 117.81, 115.77, 56.10.

3.3.1.B.3. Espectro de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -RMN de X-XII a 25 °C:

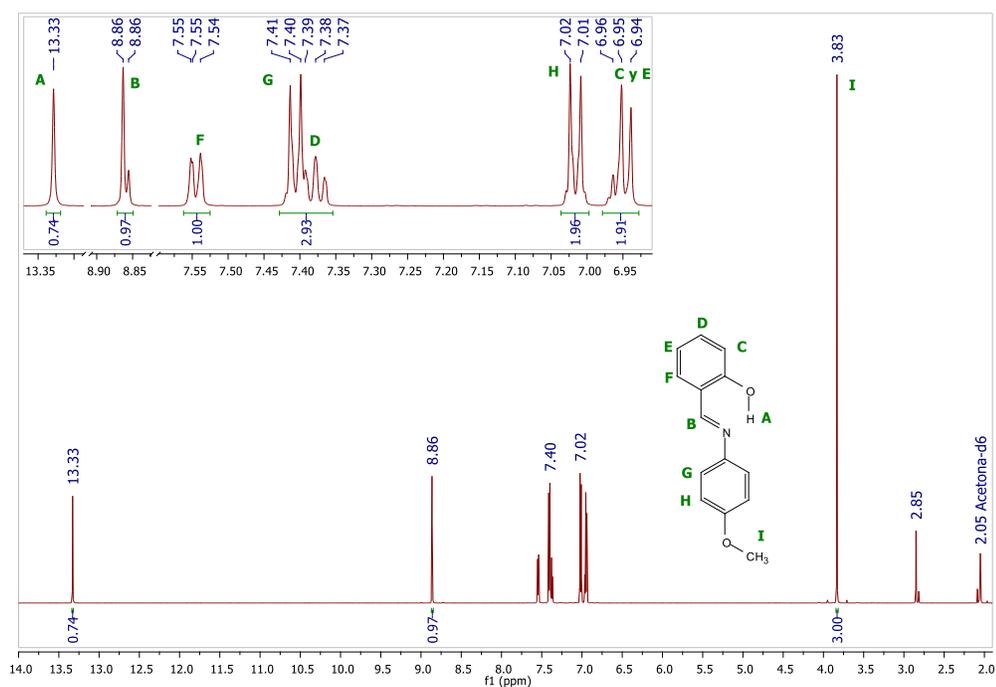


Figura 3.3.1.B. 5. X-XII  $^1\text{H}$ -RMN (600 MHz, Acetona- $d_6$ )  $\delta$  13.33 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.97 – 6.93 (m, 2H), 3.83 (s, 3H).

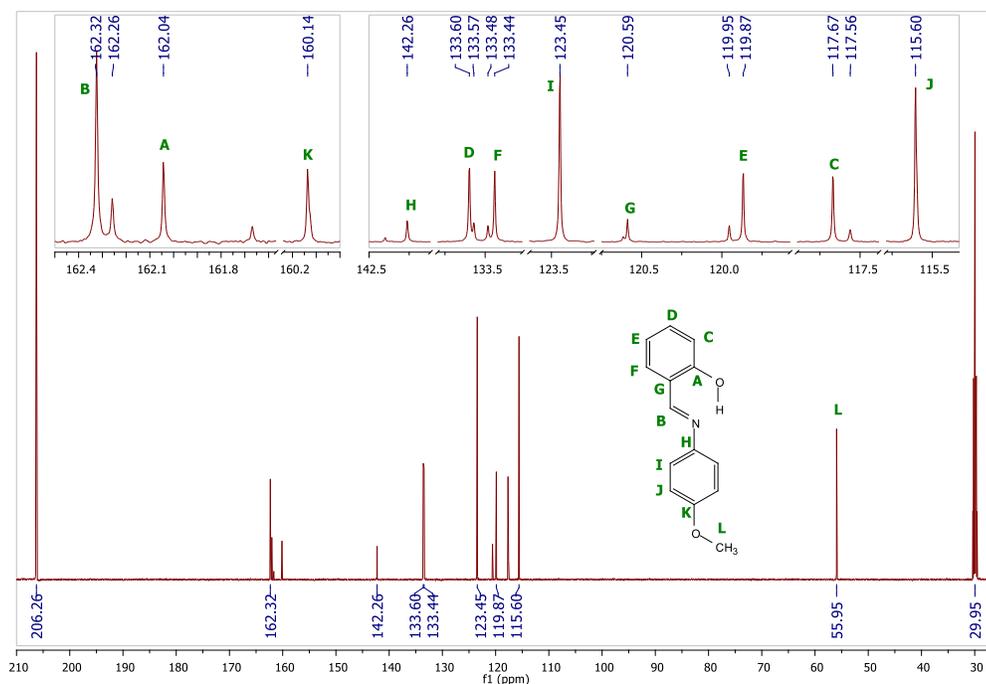


Figura 3.3.1.B. 6. X-XII  $^{13}\text{C}$ -RMN (151 MHz, Acetona- $d_6$ )  $\delta$  162.32, 162.04, 160.14, 142.26, 133.60, 133.44, 123.45, 120.59, 119.87, 117.67, 115.60, 55.95.

3.3.1.B.4. Espectro de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -RMN de X-XII a  $-10\text{ }^\circ\text{C}$ :

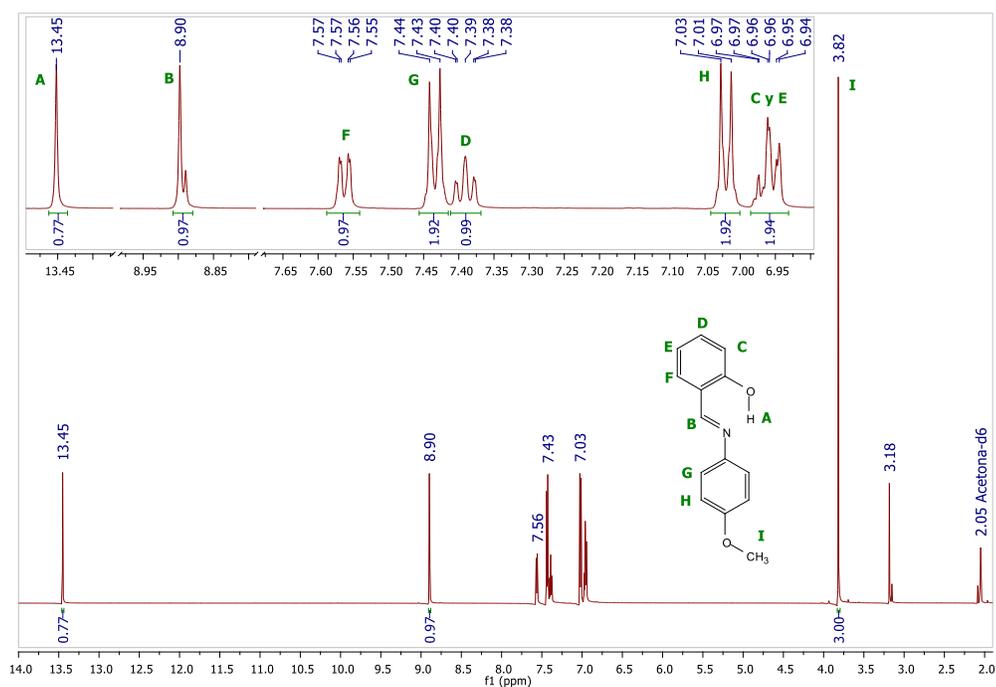


Figura 3.3.1.B. 7. X-XII  $^1\text{H}$ -RMN (600 MHz, Acetona- $d_6$ )  $\delta$  13.45 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.56 (dd,  $J = 7.6, 1.5$  Hz, 1H), 7.43 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.39 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 7.02 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 6.99 – 6.93 (m, 2H), 3.82 (s, 3H).

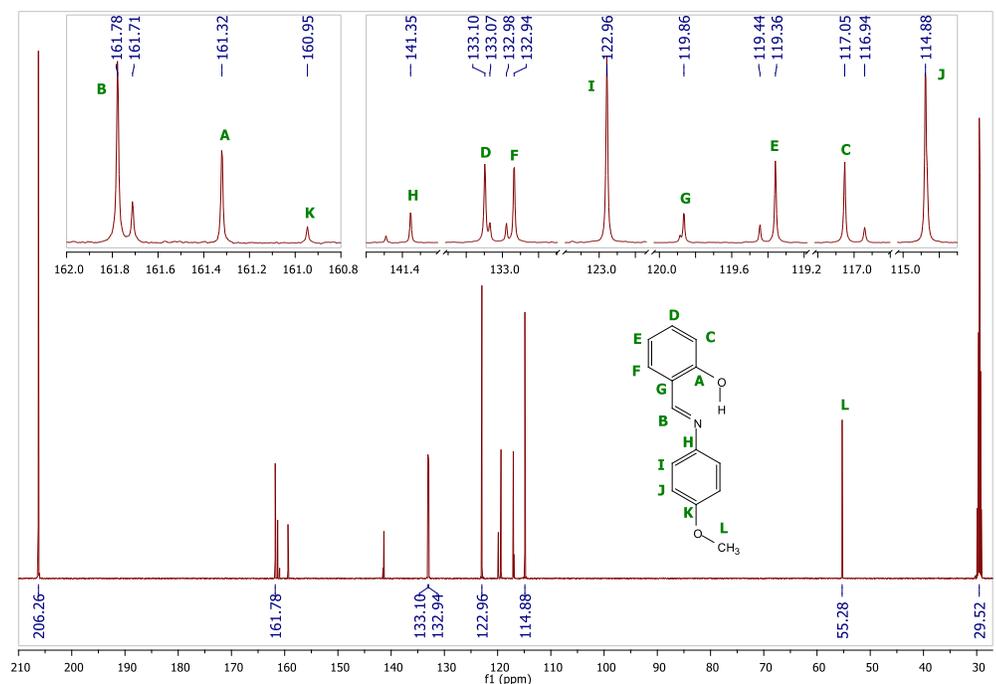


Figura 3.3.1.B. 8. X-XII  $^{13}\text{C}$ -RMN (151 MHz, Acetona- $d_6$ )  $\delta$  161.78, 161.32, 160.95, 141.35, 133.10, 132.94, 122.96, 119.86, 119.36, 117.05, 114.88, 55.28.

### 3.3.1.C.1. Espectro de $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ -RMN de X-I:

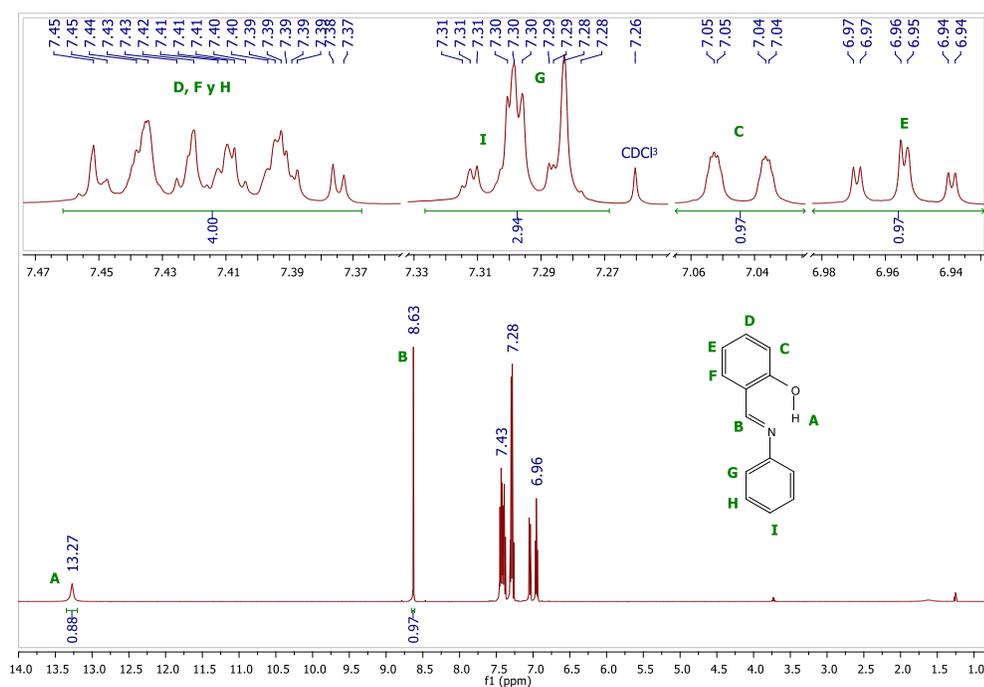


Figura 3.3.1.C. 1. X-I  $^1\text{H}$ -RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25  $^\circ\text{C}$ )  $\delta$  13.27 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.46 – 7.37 (m, 4H), 7.33 – 7.27 (m, 3H), 7.04 (dd,  $J = 8.1, 0.5$  Hz, 1H), 6.95 (td,  $J = 7.5, 1.1$  Hz, 1H).

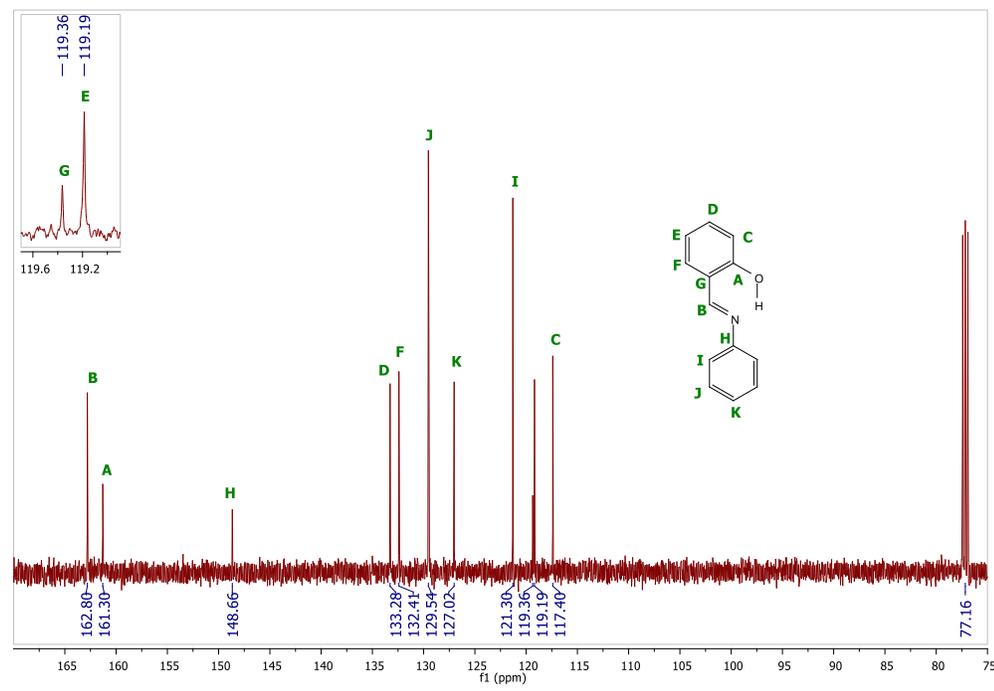


Figura 3.3.1.C. 2. X-I  $^{13}\text{C}$ -RMN (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25  $^\circ\text{C}$ )  $\delta$  162.80, 161.30, 148.66, 133.28, 132.41, 129.54, 127.02, 121.30, 119.36, 119.19, 117.40.

### 3.3.1.C.2. Espectro de $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ -RMN de X-III:

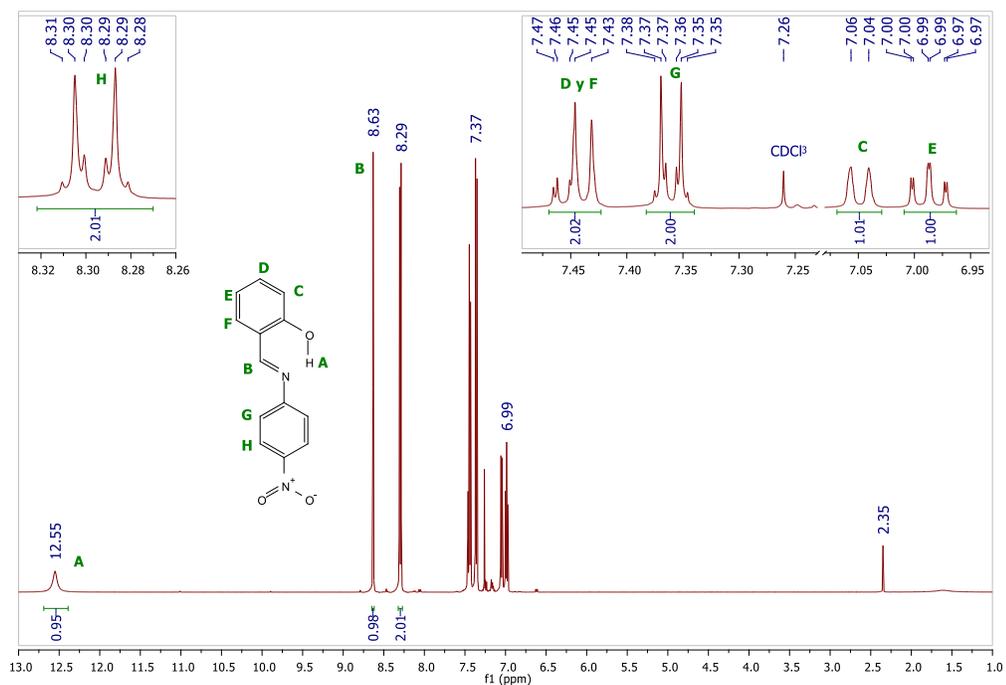


Figura 3.3.1.C. 3. X-III  $^1\text{H}$ -RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  12.55 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.32 – 8.27 (m, 2H), 7.47 – 7.42 (m, 2H), 7.38 – 7.34 (m, 2H), 7.05 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 6.99 (td,  $J = 7.6, 1.1$  Hz, 1H).

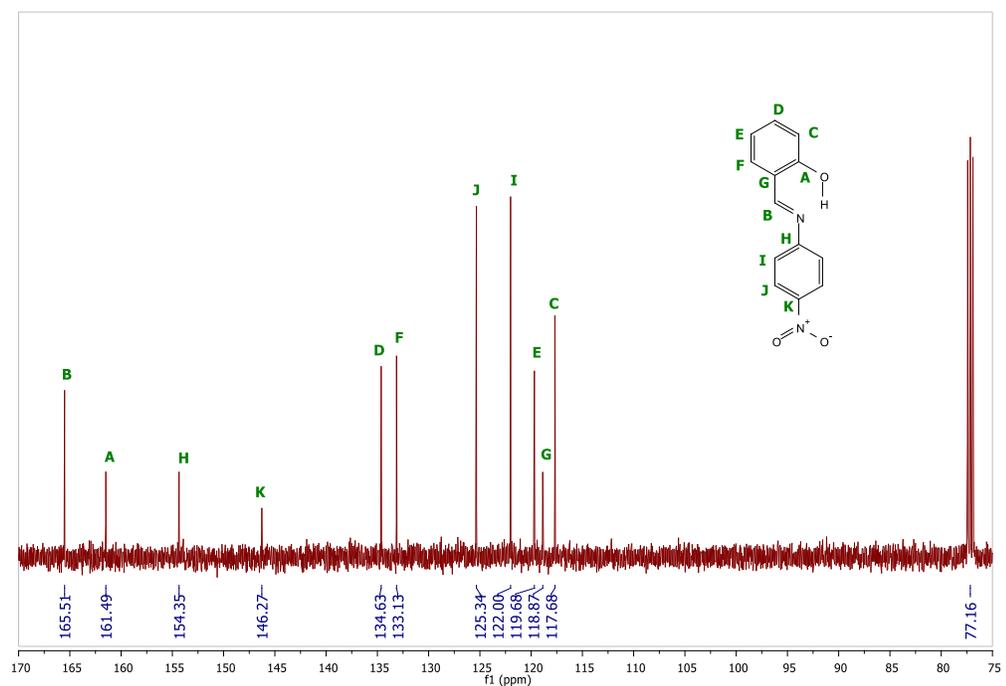


Figura 3.3.1.C. 4. X-III  $^{13}\text{C}$ -RMN (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  165.51, 161.49, 154.35, 146.27, 134.63, 133.13, 125.34, 122.00, 119.68, 118.87, 117.68.

### 3.3.1.C.3. Espectro de $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ -RMN de X-V:

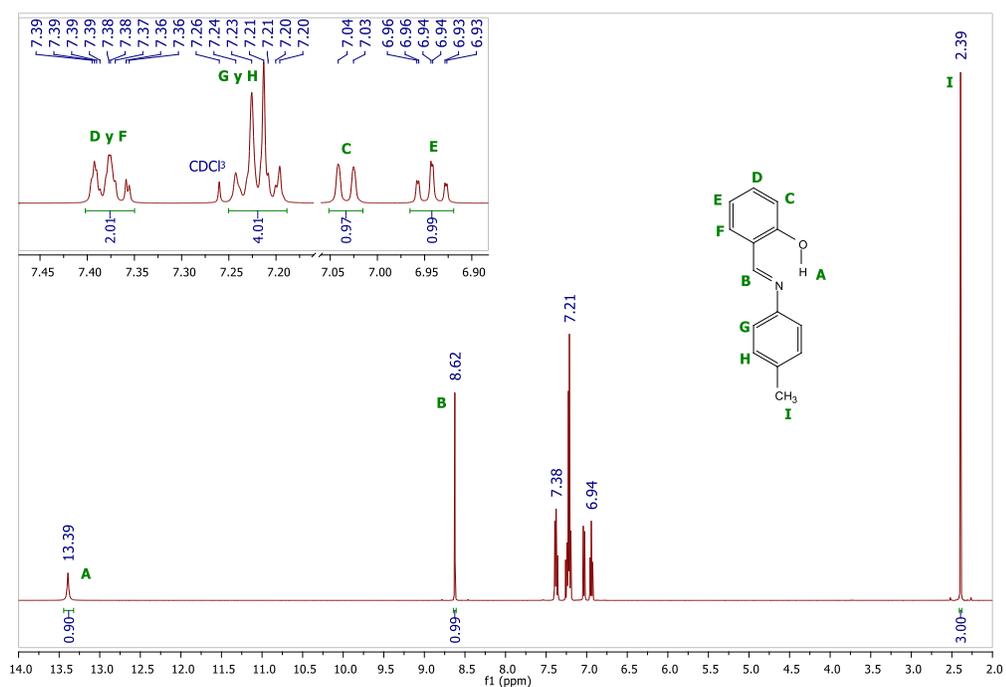


Figura 3.3.1.C. 5. X-V  $^1\text{H}$ -RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  13.39 (s, 1H), 7.41 – 7.35 (m, 2H), 7.25 – 7.19 (m, 4H), 7.03 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 6.94 (td,  $J = 7.5, 1.0$  Hz, 1H), 2.39 (s, 3H).

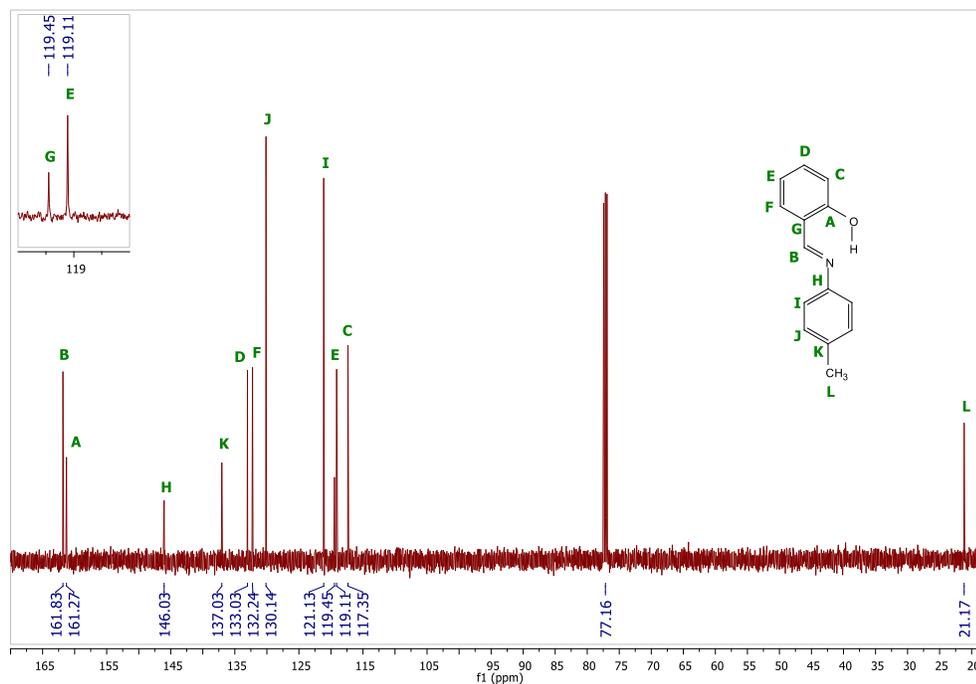


Figura 3.3.1.C. 6. X-V  $^{13}\text{C}$ -RMN (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  161.83, 161.27, 146.03, 137.03, 133.03, 132.24, 130.14, 121.13, 119.45, 119.11, 117.35, 21.17.

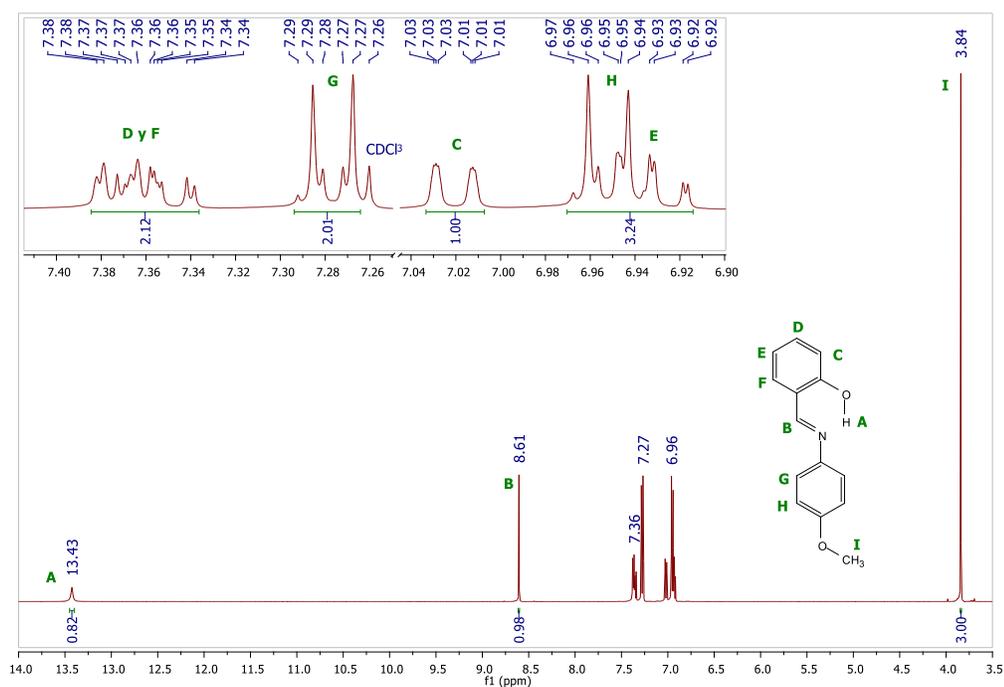
3.3.1.C.4. Espectro de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -RMN de X-XII:

Figura 3.3.1.C. 7. X-XII  $^1\text{H}$ -RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  13.43 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.39 – 7.33 (m, 2H), 7.28 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.02 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.95 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 6.97 – 6.91 (m, 1H), 3.84 (s, 3H).

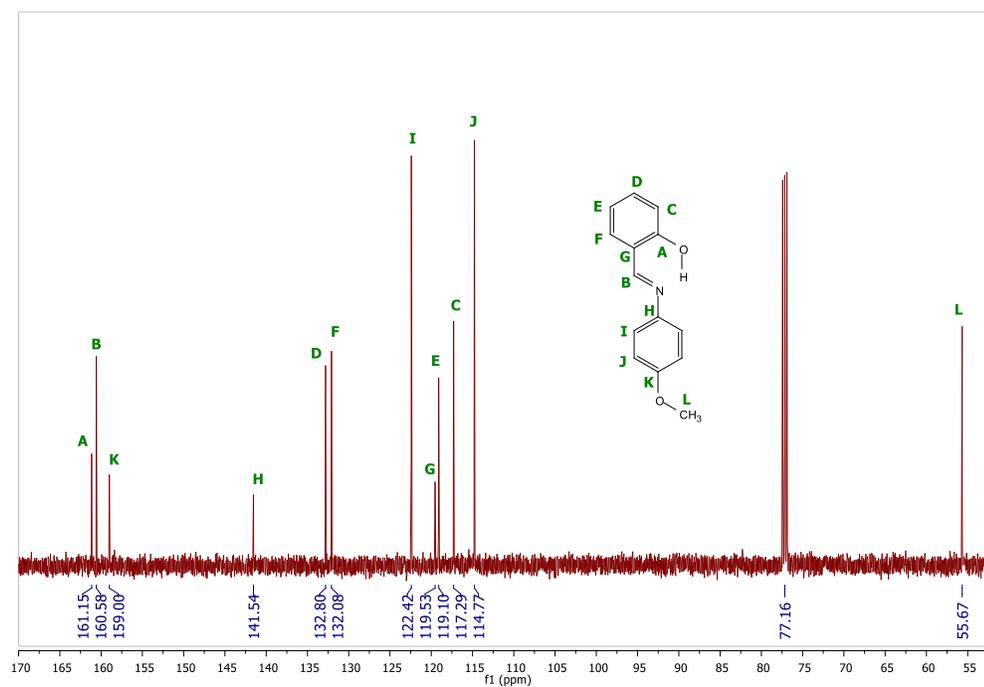


Figura 3.3.1.C. 8. X-XII  $^{13}\text{C}$ -RMN (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  161.15, 160.58, 159.00, 141.54, 132.80, 132.08, 122.42, 119.53, 119.10, 117.29, 114.77, 55.67.

### 3.3.1.C.5. Espectro de $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ -RMN de X-XV:

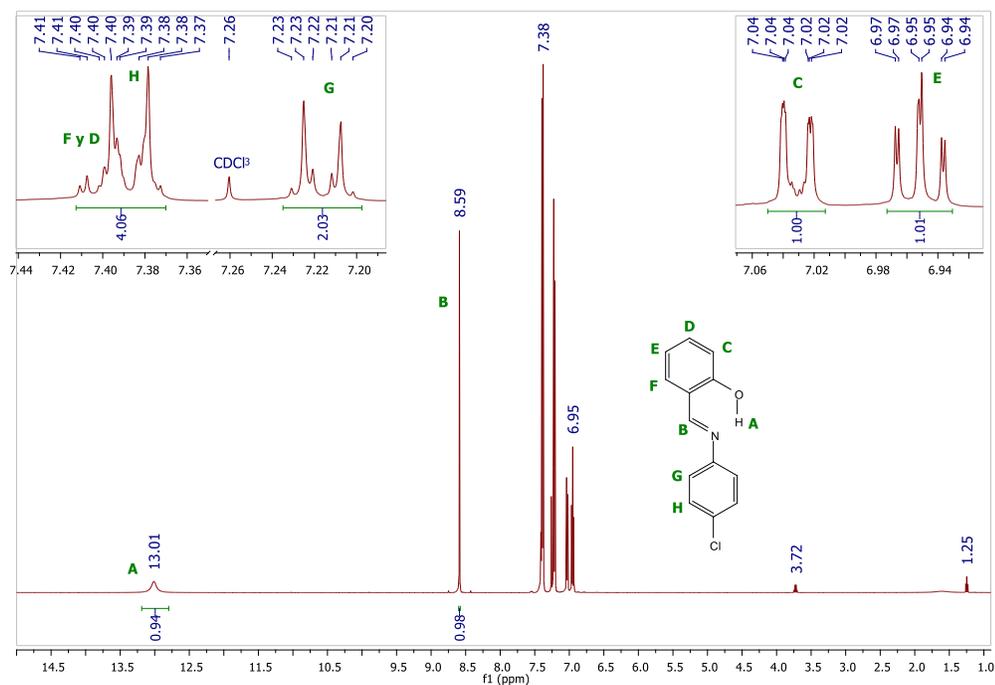


Figura 3.3.1.C. 9. X-XV  $^1\text{H}$ -RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25  $^\circ\text{C}$ )  $\delta$  13.01 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.41 – 7.37 (m, 4H), 7.24 – 7.20 (m, 2H), 7.03 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.95 (td,  $J = 7.6, 1.1$  Hz, 1H).

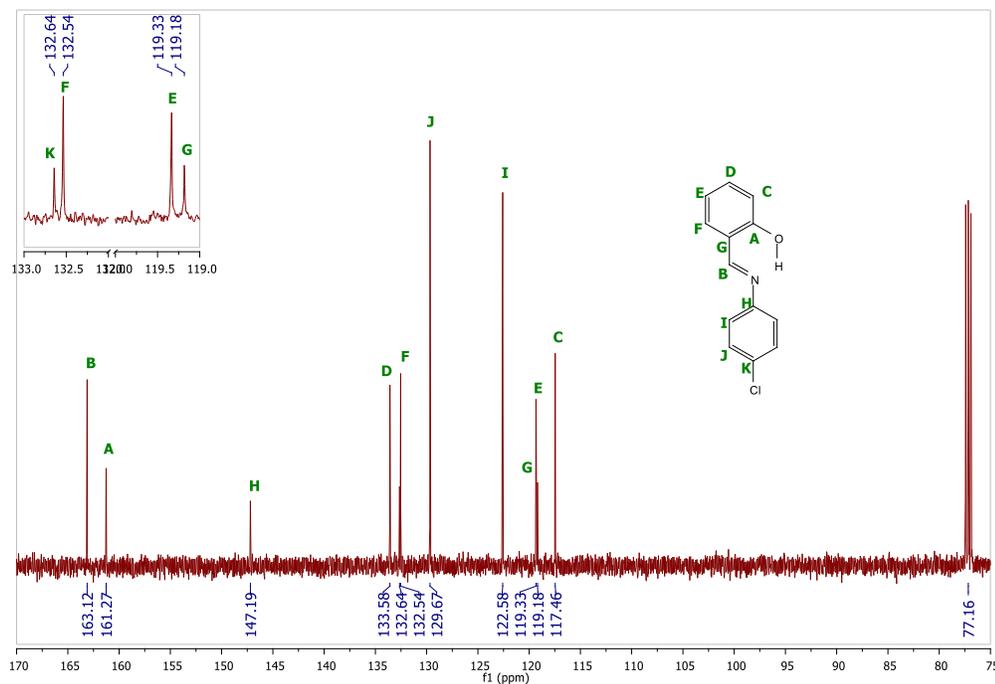


Figura 3.3.1.C. 10. X-XV  $^{13}\text{C}$ -RMN (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25  $^\circ\text{C}$ )  $\delta$  163.12, 161.27, 147.19, 133.58, 132.64, 132.54, 129.67, 122.58, 119.33, 119.18, 117.46.

### 3.3.2.A.1. Espectro de $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ -RMN de Y-I:

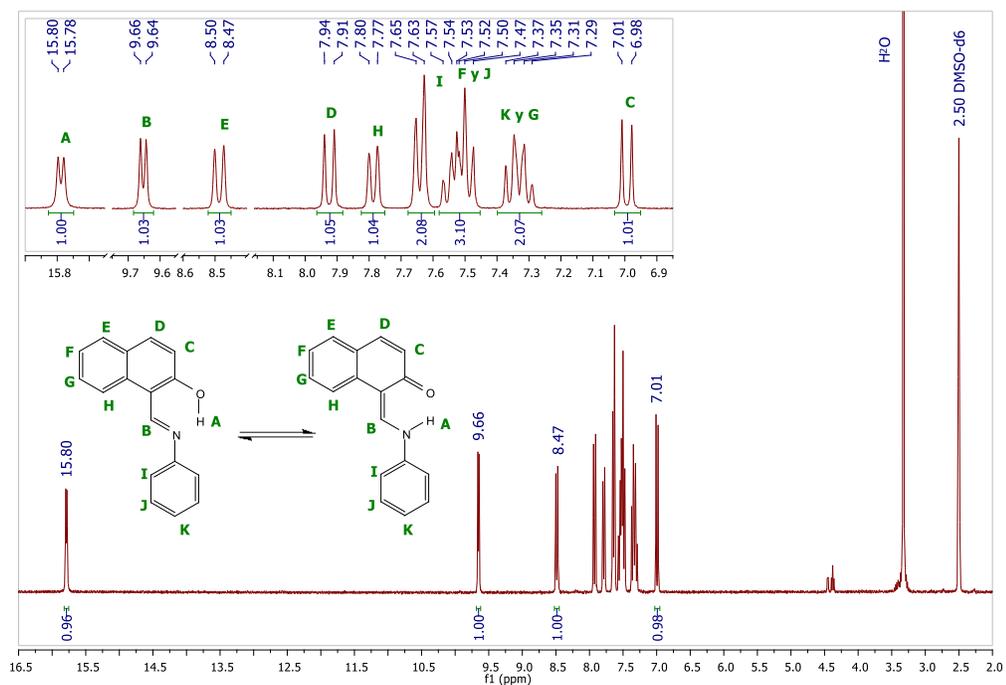


Figura 3.3.2.A. 1. Y-I  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ , 25 °C)  $\delta$  15.79 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 9.65 (d,  $J$  = 5.3 Hz, 1H), 8.49 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 7.92 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 7.79 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 2H), 7.58 – 7.45 (m, 3H), 7.40 – 7.26 (m, 2H), 6.99 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1H).

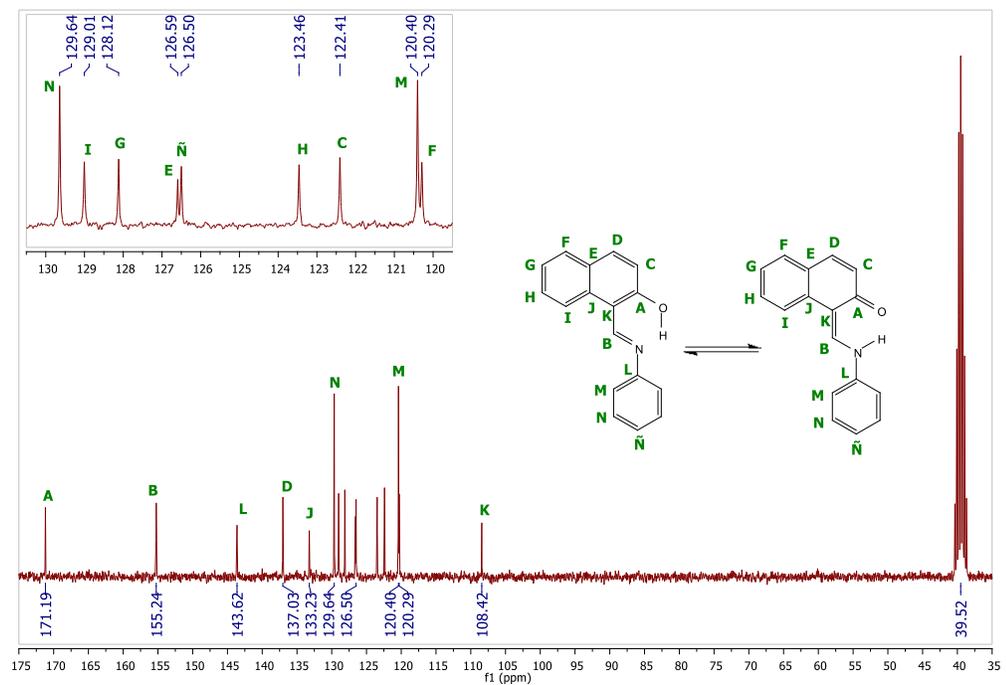


Figura 3.3.2.A. 2. Y-I  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz, DMSO- $d_6$ , 25 °C)  $\delta$  171.19, 155.24, 143.62, 137.03, 133.23, 129.64, 129.01, 128.12, 126.59, 126.50, 123.46, 122.41, 120.40, 120.29, 108.42.

### 3.3.2.A.2. Espectro de $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ -RMN de Y-II:

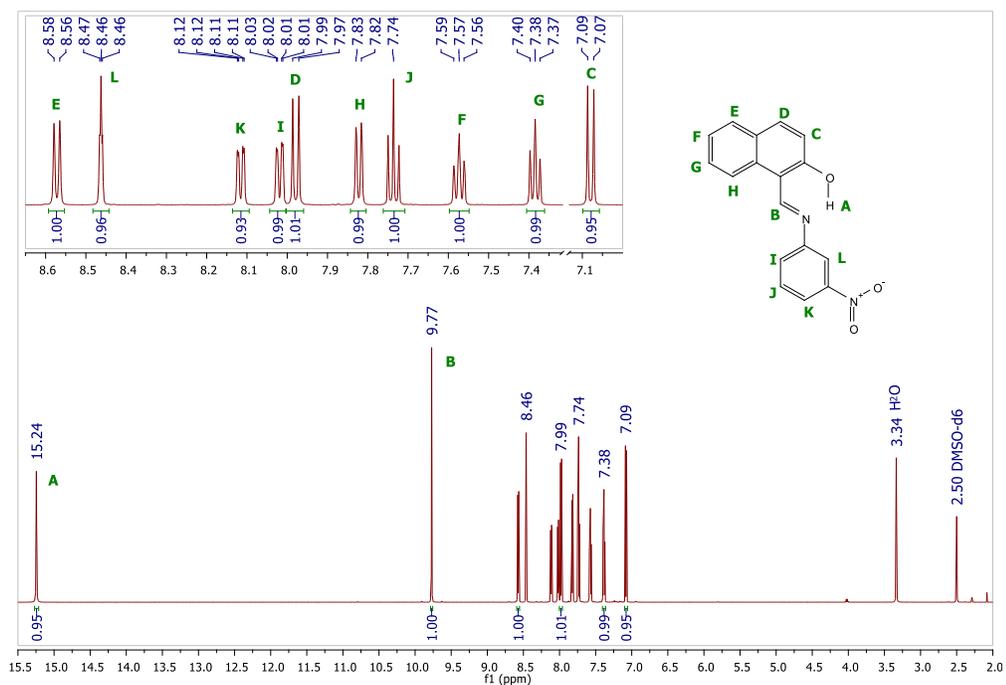


Figura 3.3.2.A. 3. Y-II  $^1\text{H}$ -RMN (600 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 25 °C)  $\delta$  15.24 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.57 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.46 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.74 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 9.1 Hz, 1H).

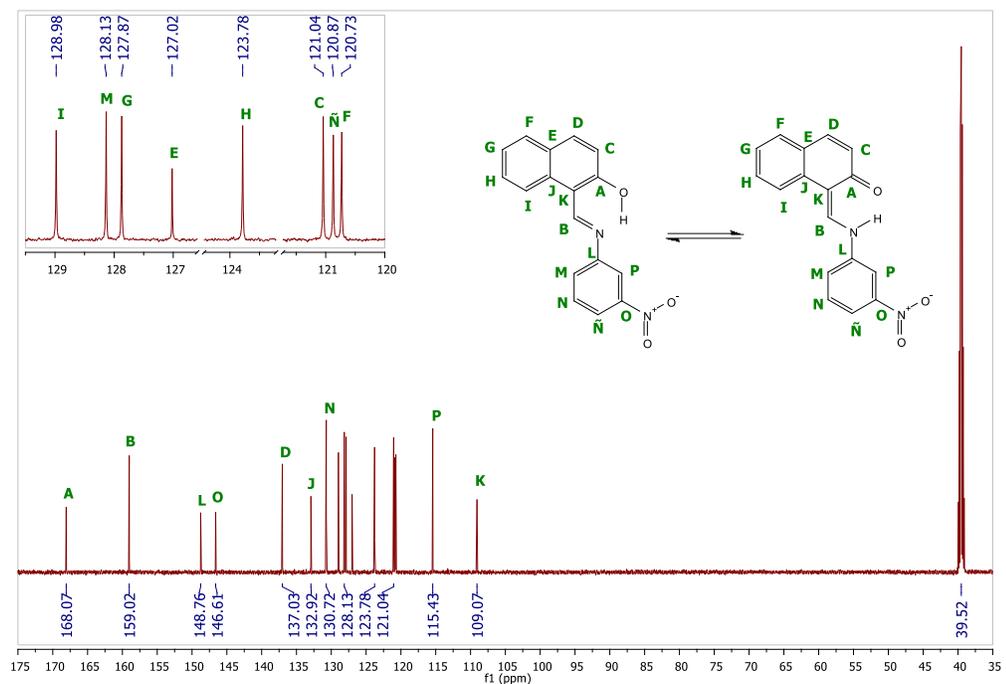


Figura 3.3.2.A. 4. Y-II  $^{13}\text{C}$ -RMN (151 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 25 °C)  $\delta$  168.07, 159.02, 148.76, 146.61, 137.03, 132.92, 130.72, 128.98, 128.13, 127.87, 127.02, 123.78, 121.04, 120.87, 120.73, 115.43, 109.07.

### 3.3.2.A.3. Espectro de $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ -RMN de Y-III:

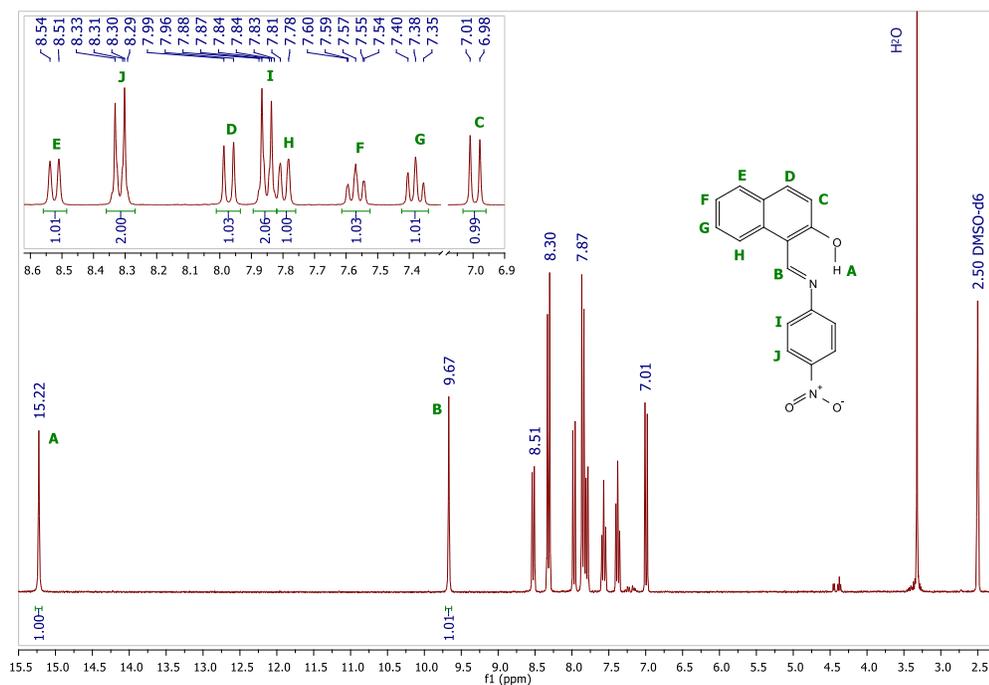


Figura 3.3.2.A. 5. Y-III  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 25 °C)  $\delta$  15.22 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.52 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.32 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.97 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 7.85 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.80 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.57 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 7.38 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 6.99 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H).

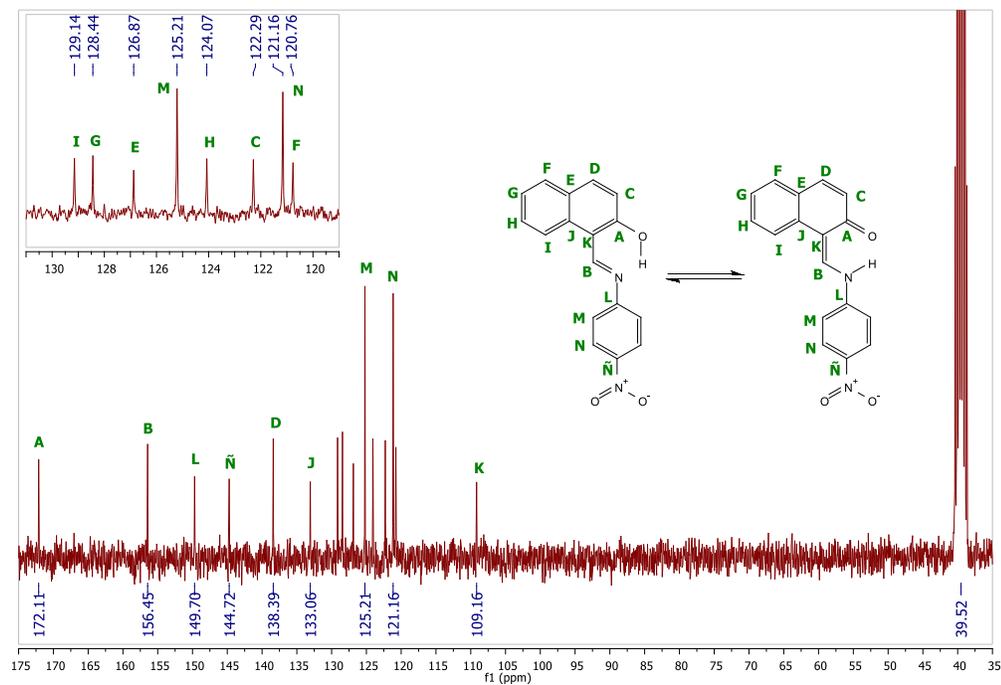


Figura 3.3.2.A. 6. Y-III  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 25 °C)  $\delta$  172.11, 156.45, 149.70, 144.72, 138.39, 133.06, 129.14, 128.44, 126.87, 125.21, 124.07, 122.29, 121.16, 120.76, 109.16.

### 3.3.2.A.4. Espectro de $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ -RMN de Y-IV:

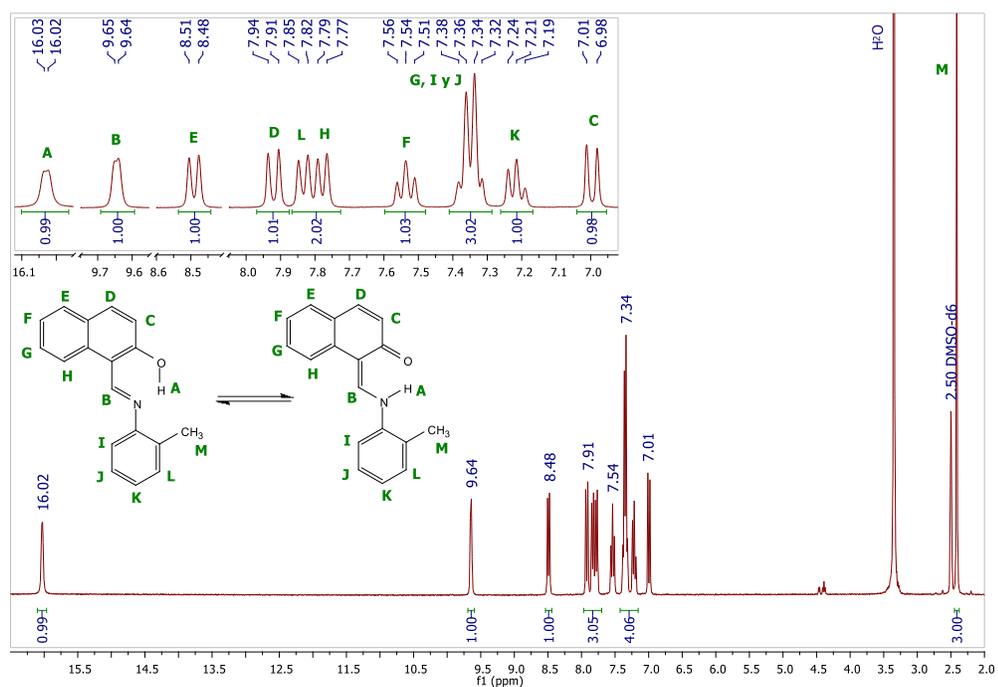


Figura 3.3.2.A. 7. Y-IV  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ , 25 °C)  $\delta$  16.03 (d,  $J$  = 3.4 Hz, 1H), 9.65 (d,  $J$  = 3.3 Hz, 1H), 8.49 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 7.92 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 7.83 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.78 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.41 – 7.29 (m, 3H), 7.21 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.00 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H).

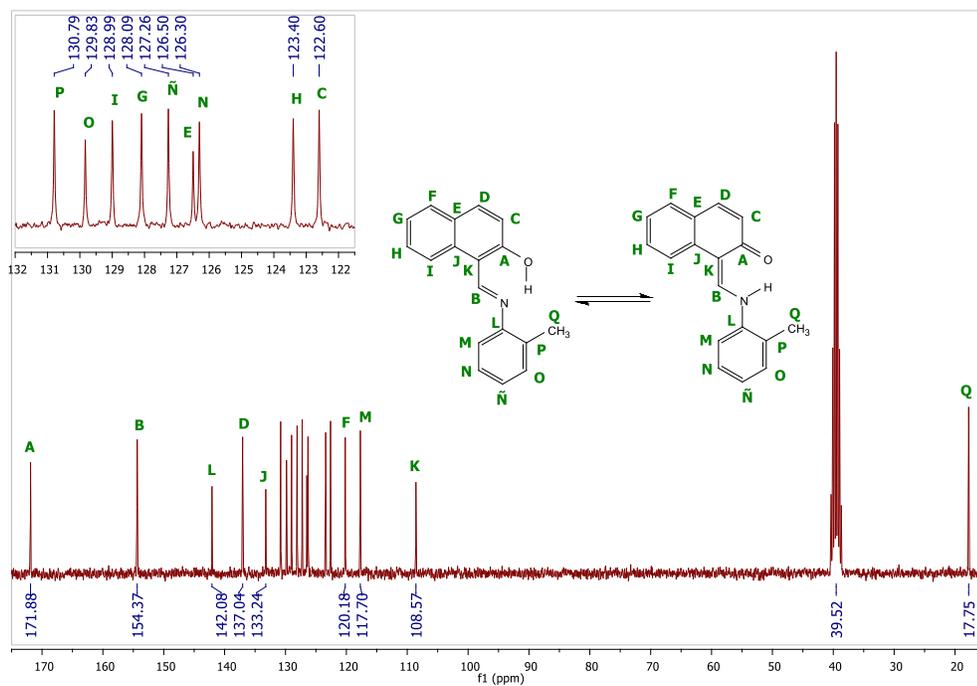


Figura 3.3.2.A. 8. Y-IV  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz, DMSO- $d_6$ , 25 °C)  $\delta$  171.88, 154.37, 142.08, 137.04, 133.24, 130.79, 129.83, 128.99, 128.09, 127.26, 126.50, 126.30, 123.40, 122.60, 120.18, 117.70, 108.57, 39.52, 17.75.

### 3.3.2.A.5. Espectro de $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ -RMN de Y-V:

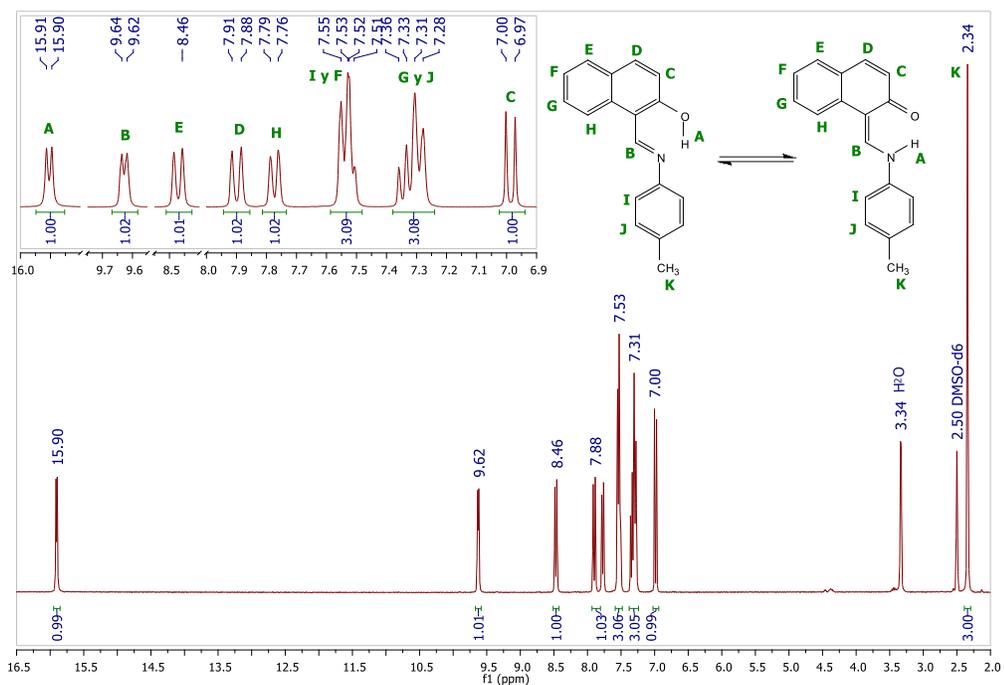


Figura 3.3.2.A. 9. Y-V  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 25 °C)  $\delta$  15.90 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 9.63 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 8.47 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.90 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 7.77 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.60 – 7.48 (m, 3H), 7.39 – 7.23 (m, 3H), 6.99 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 2.34 (s, 3H).

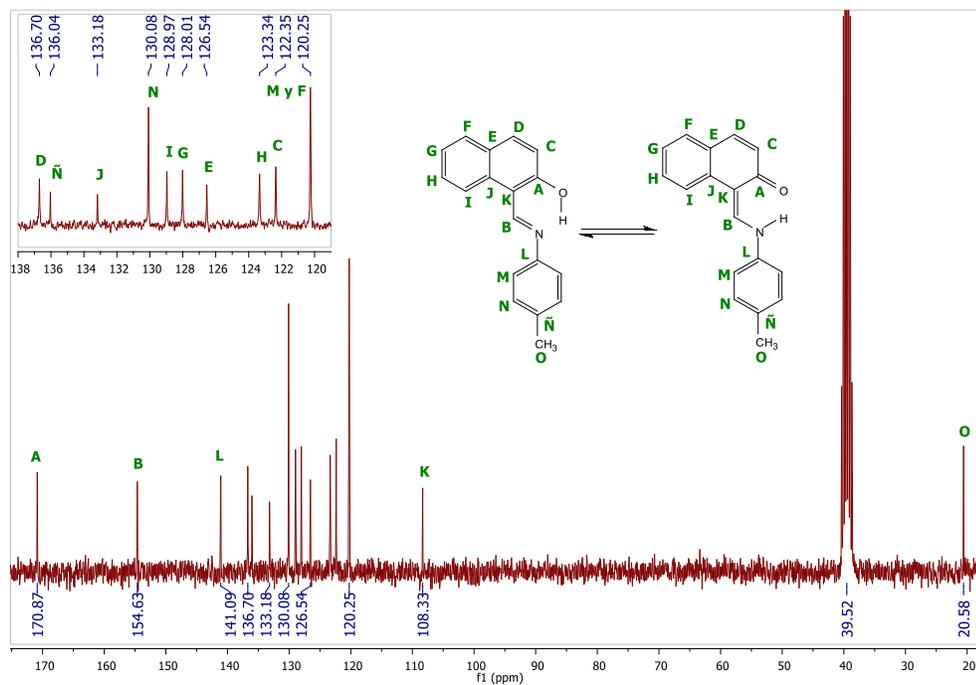


Figura 3.3.2.A. 10. Y-V  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 25 °C)  $\delta$  170.87, 154.63, 141.09, 136.70, 136.04, 133.18, 130.08, 128.97, 128.01, 126.54, 123.34, 122.35, 120.25, 108.33, 20.58.

### 3.3.2.A.6. Espectro de $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ -RMN de Y-VI:

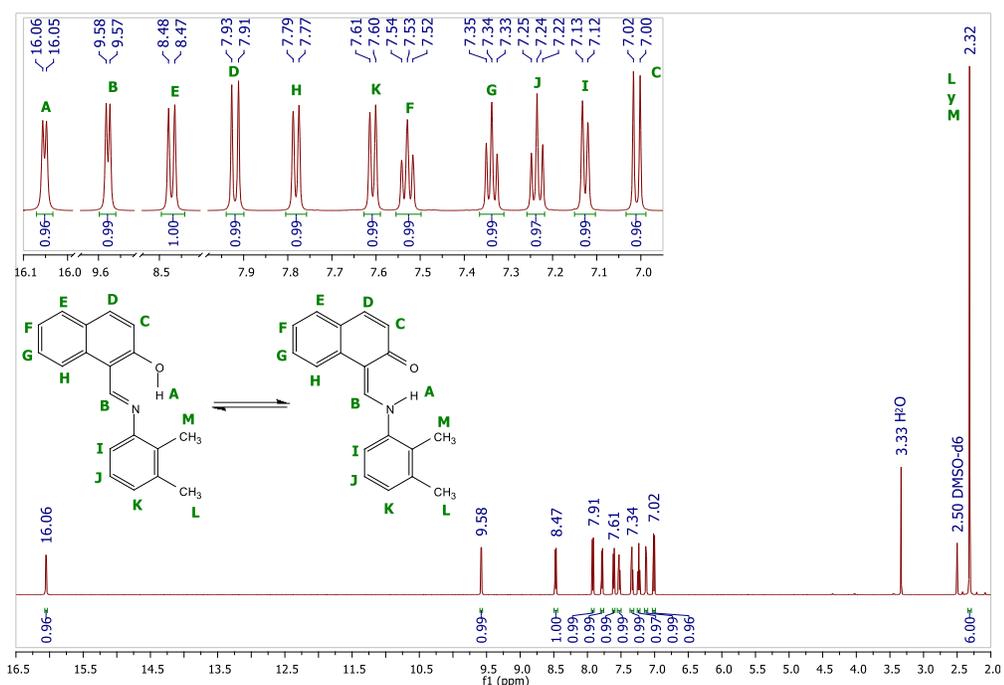


Figura 3.3.2.A. 11. Y-VI  $^1\text{H}$ -RMN (600 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 25  $^\circ\text{C}$ )  $\delta$  16.05 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 9.58 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 8.47 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.92 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 7.78 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.61 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.53 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.34 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.24 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.13 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.01 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 2.32 (s, 1H).

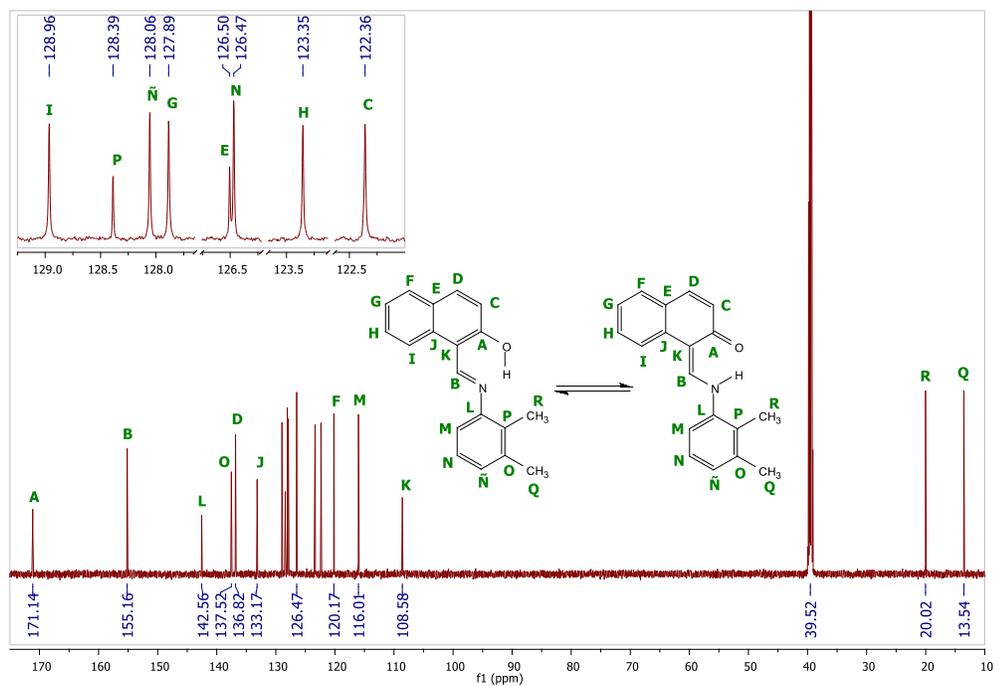


Figura 3.3.2.A. 12. Y-VI  $^{13}\text{C}$ -RMN (151 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 25  $^\circ\text{C}$ )  $\delta$  171.14, 155.16, 142.56, 137.52, 136.82, 133.17, 128.96, 128.39, 128.06, 127.89, 126.50, 126.47, 123.35, 122.36, 120.17, 116.01, 108.58, 20.02, 13.54.

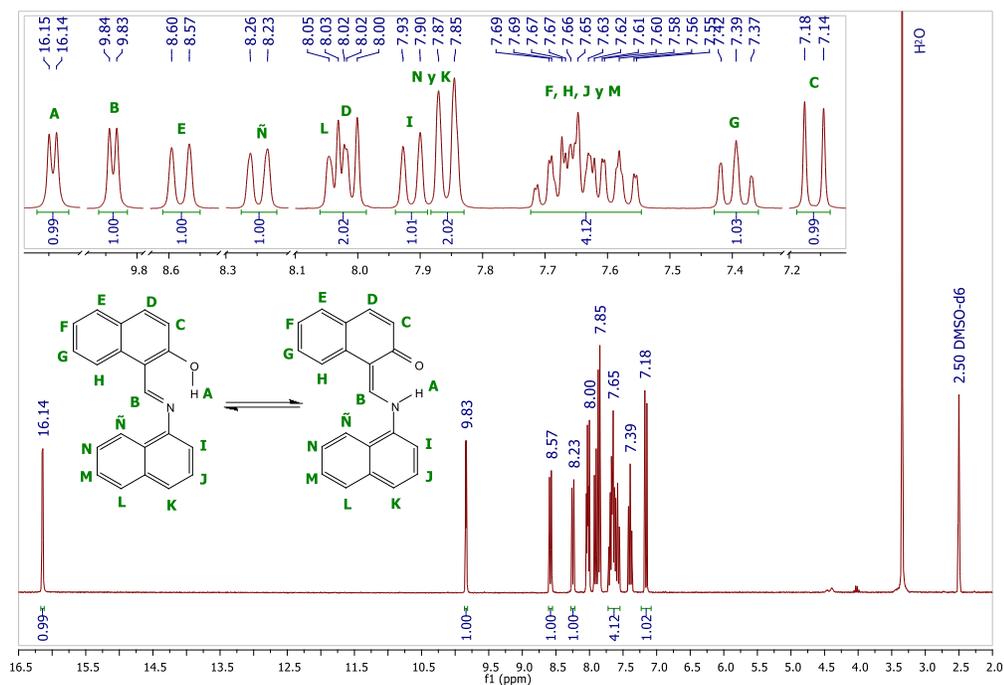
3.3.2.A.7. Espectro de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -RMN de Y-VII:

Figura 3.3.2.A. 13. Y-VII  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ , 25 °C)  $\delta$  16.14 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 9.84 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 8.58 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 8.25 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 8.03 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 8.02 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 7.91 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.86 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.72 – 7.55 (m, 4H), 7.39 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.16 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H).

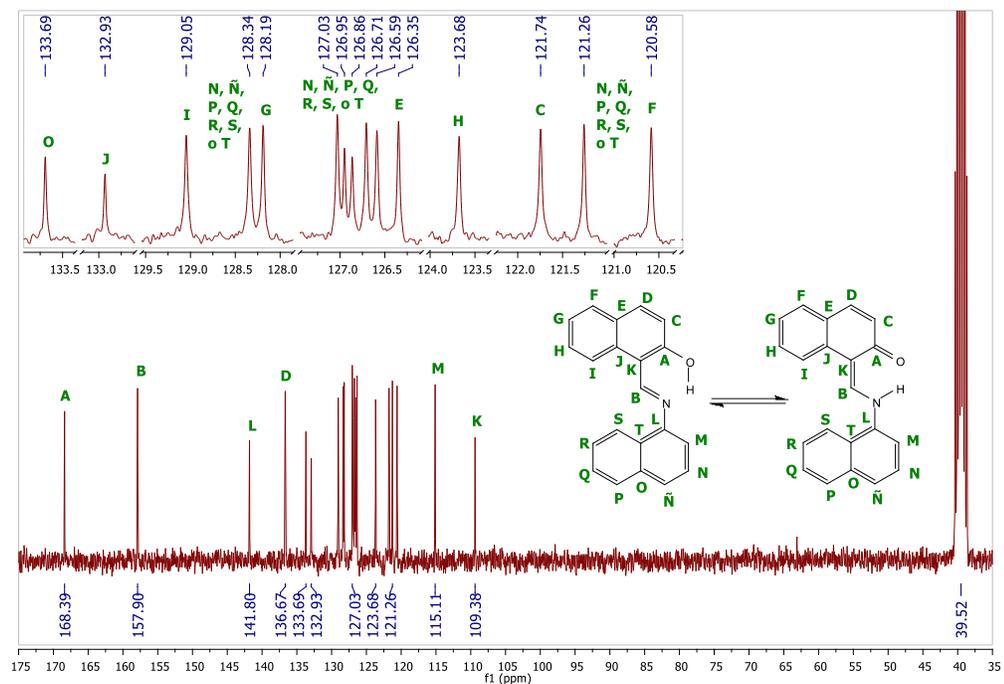


Figura 3.3.2.A. 14. Y-VII  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz, DMSO- $d_6$ , 25 °C)  $\delta$  168.39, 157.90, 141.80, 136.67, 133.69, 132.93, 129.05, 128.34, 128.19, 127.03, 126.95, 126.86, 126.71, 126.59, 126.35, 123.68, 121.74, 121.26, 120.58, 115.11, 109.38.

### 3.3.2.A.8. Espectro de $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ -RMN de Y-VIII:

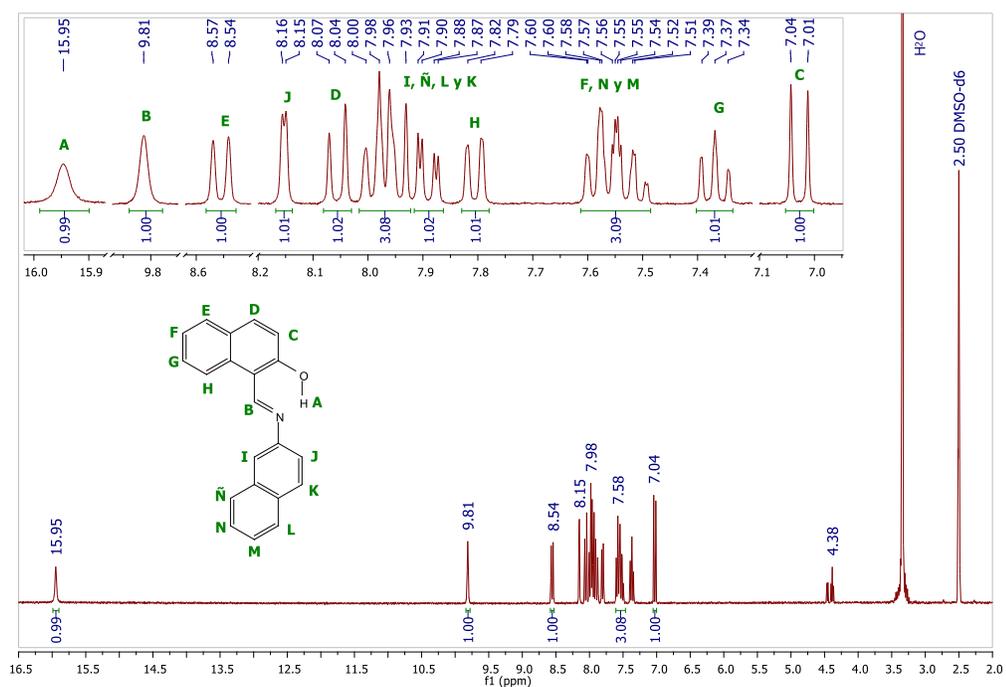


Figura 3.3.2.A. 15. Y-VIII  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ , 25 °C)  $\delta$  15.95 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.56 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.15 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 8.06 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 8.02 – 7.92 (m, 3H), 7.89 (dd,  $J = 8.8$ , 2.2 Hz, 1H), 7.81 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.61 – 7.49 (m, 3H), 7.37 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 7.03 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H).

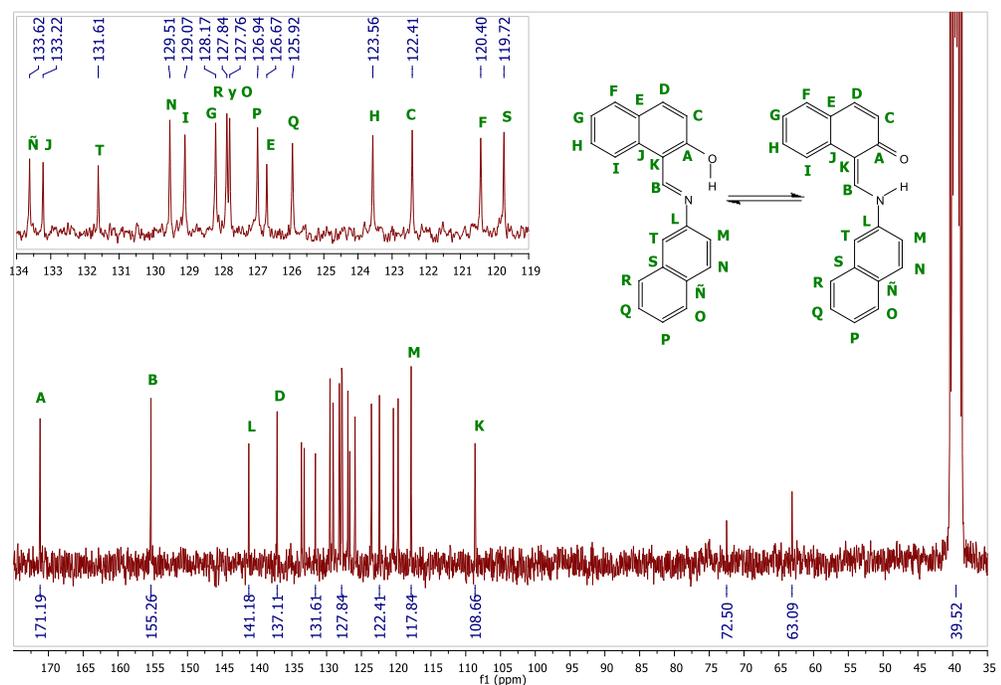


Figura 3.3.2.A. 16. Y-VIII  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz, DMSO- $d_6$ , 25 °C)  $\delta$  171.19, 155.26, 141.18, 137.11, 133.62, 133.22, 131.61, 129.51, 129.07, 128.17, 127.84, 127.76, 126.94, 126.67, 125.92, 123.56, 122.41, 120.40, 119.72, 117.84, 108.66.

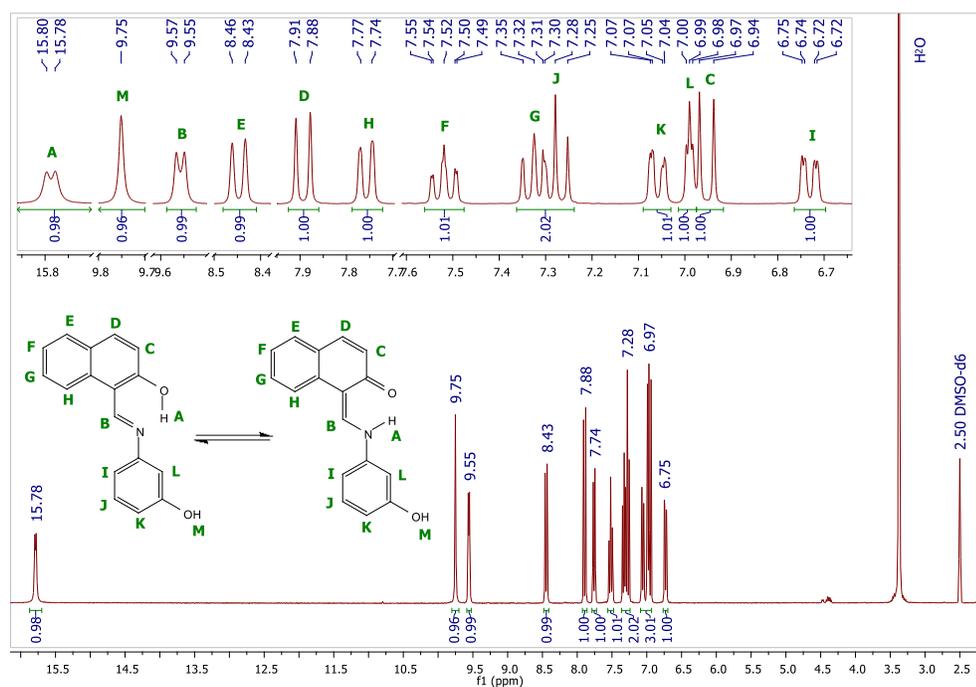
3.3.2.A.9. Espectro de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -RMN de Y-IX:

Figura 3.3.2.A. 17. Y-IX  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ , 25 °C)  $\delta$  15.79 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 9.75 (s, 1H), 9.56 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 8.45 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.89 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 7.76 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.52 (td,  $J = 7.7, 1.2$  Hz, 1H), 7.32 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 7.28 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.06 (dd,  $J = 7.9, 1.3$  Hz, 1H), 6.99 (t,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.95 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 6.73 (dd,  $J = 8.0, 1.6$  Hz, 1H).

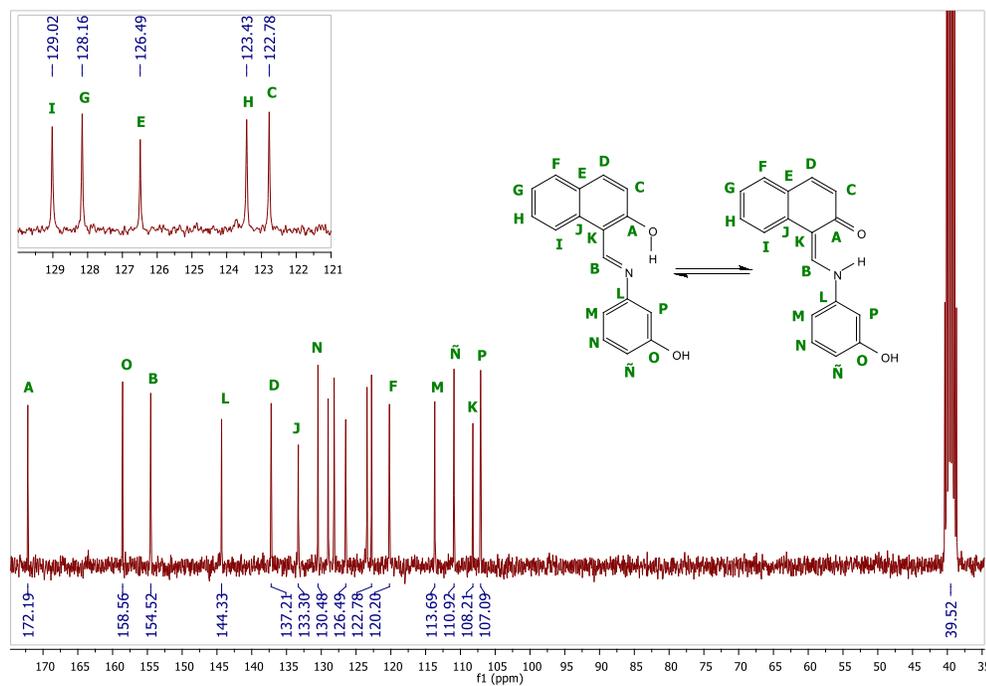


Figura 3.3.2.A. 18. Y-IX  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz, DMSO- $d_6$ , 25 °C)  $\delta$  172.19, 158.56, 154.52, 144.33, 137.21, 133.30, 130.48, 129.02, 128.16, 126.49, 123.43, 122.78, 120.20, 113.69, 110.92, 108.21, 107.09.

### 3.3.2.A.10. Espectro de $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ -RMN de Y-X:

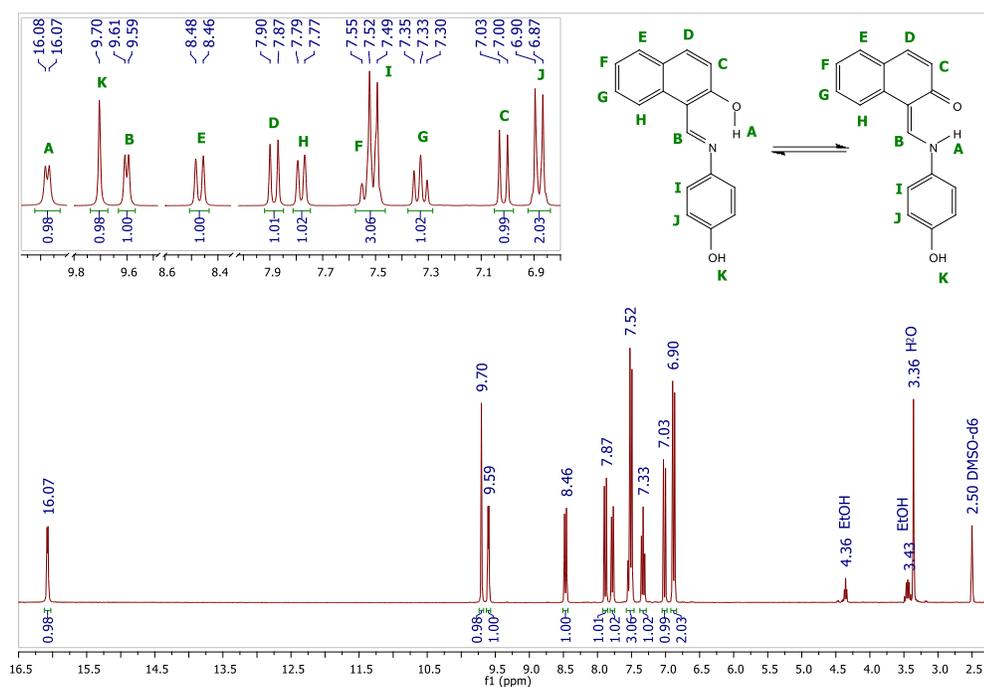


Figura 3.3.2.A. 19. Y-X  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ , 25 °C)  $\delta$  16.07 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 9.70 (s, 1H), 9.60 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.58 – 7.46 (m, 1H), 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.7 Hz, 2H).

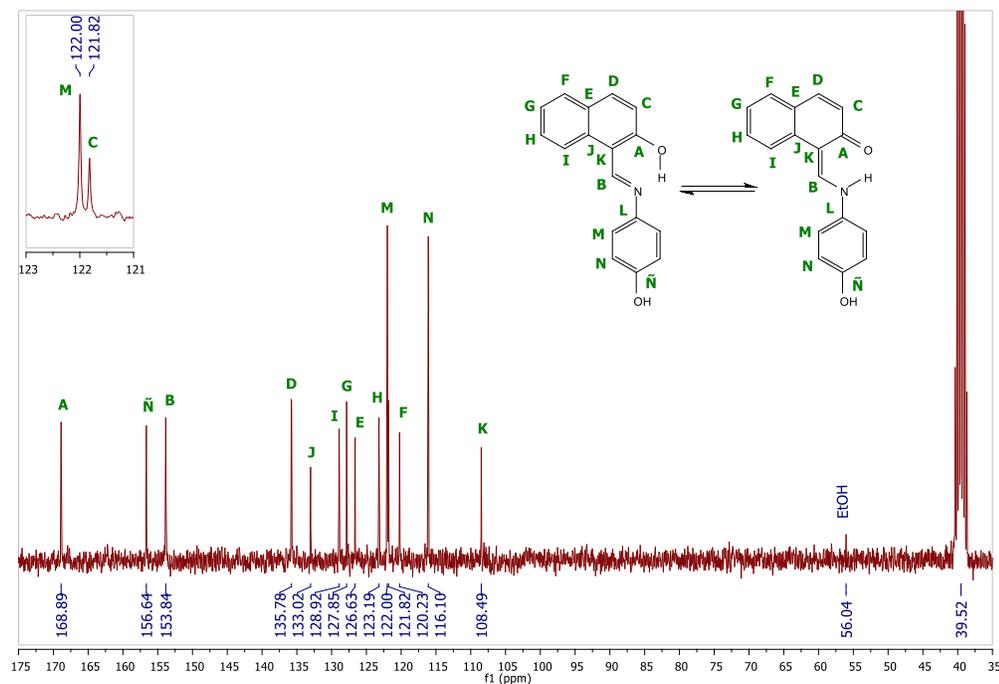


Figura 3.3.2.A. 20. Y-X  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz, DMSO- $d_6$ , 25 °C)  $\delta$  168.89, 156.64, 153.84, 135.78, 133.02, 128.92, 127.85, 126.63, 123.19, 122.00, 121.82, 120.23, 116.10, 108.49.

3.3.2.A.11. Espectro de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -RMN de Y-XI:

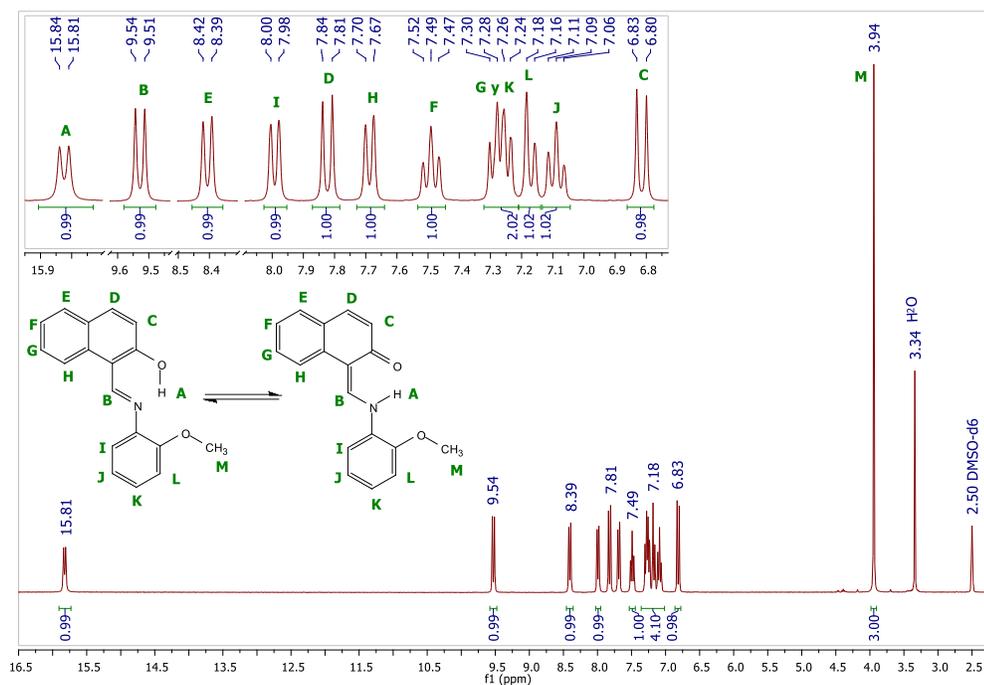


Figura 3.3.2.A. 21. Y-XI  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 25  $^\circ\text{C}$ )  $\delta$  15.82 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 9.53 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 8.41 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.99 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.82 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 7.69 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.49 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.33 – 7.21 (m, 2H), 7.17 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.09 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.81 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 3.94 (s, 1H).

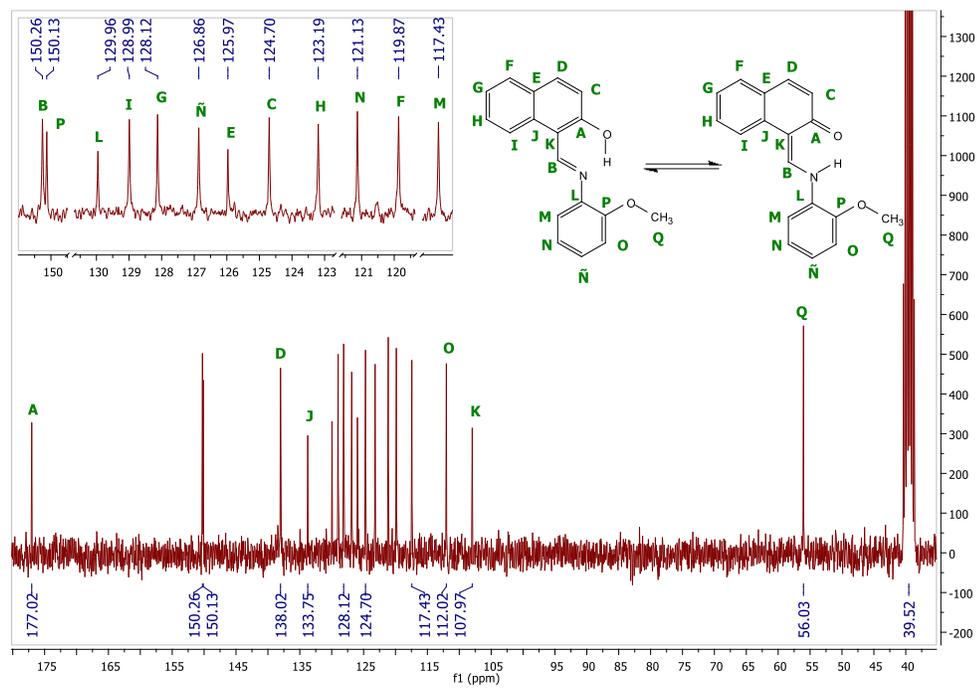


Figura 3.3.2.A. 22. Y-XI  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 25  $^\circ\text{C}$ )  $\delta$  177.02, 150.26, 150.13, 138.02, 133.75, 129.96, 128.99, 128.12, 126.86, 125.97, 124.70, 123.19, 121.13, 119.87, 117.43, 112.02, 107.97, 56.03.

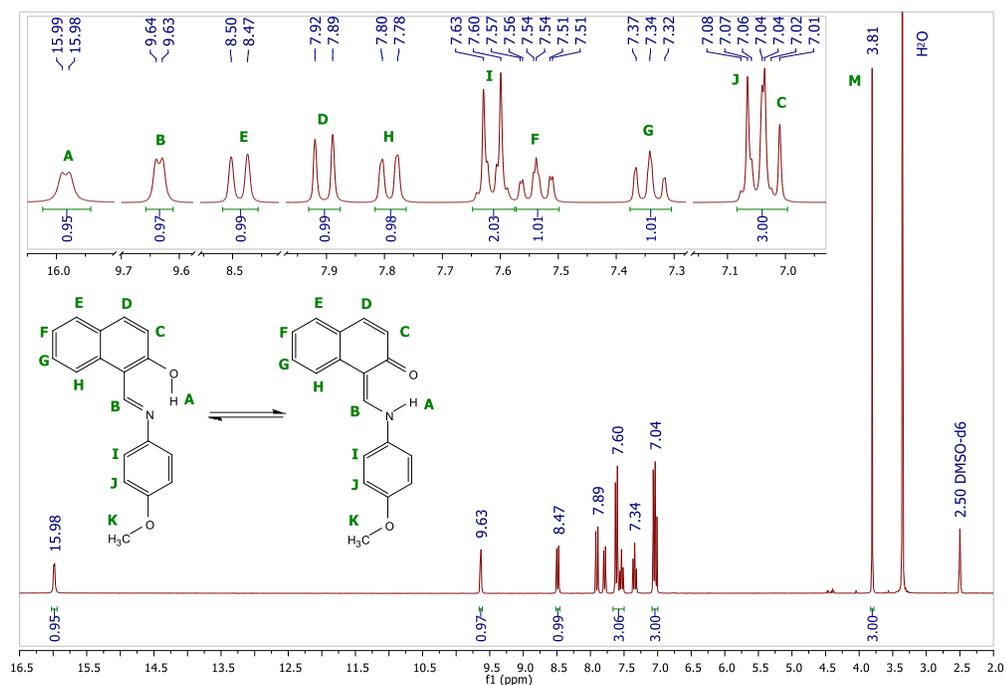
3.3.2.A.12. Espectro de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -RMN de Y-XII:

Figura 3.3.2.A. 23. Y-XII  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ , 25 °C)  $\delta$  15.98 (d,  $J$  = 3.5 Hz, 1H), 9.63 (d,  $J$  = 3.1 Hz, 1H), 8.49 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 7.90 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 7.79 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.61 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 1H), 7.54 (td,  $J$  = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.34 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 7.05 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 1H), 7.02 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 1H), 3.81 (s, 1H).

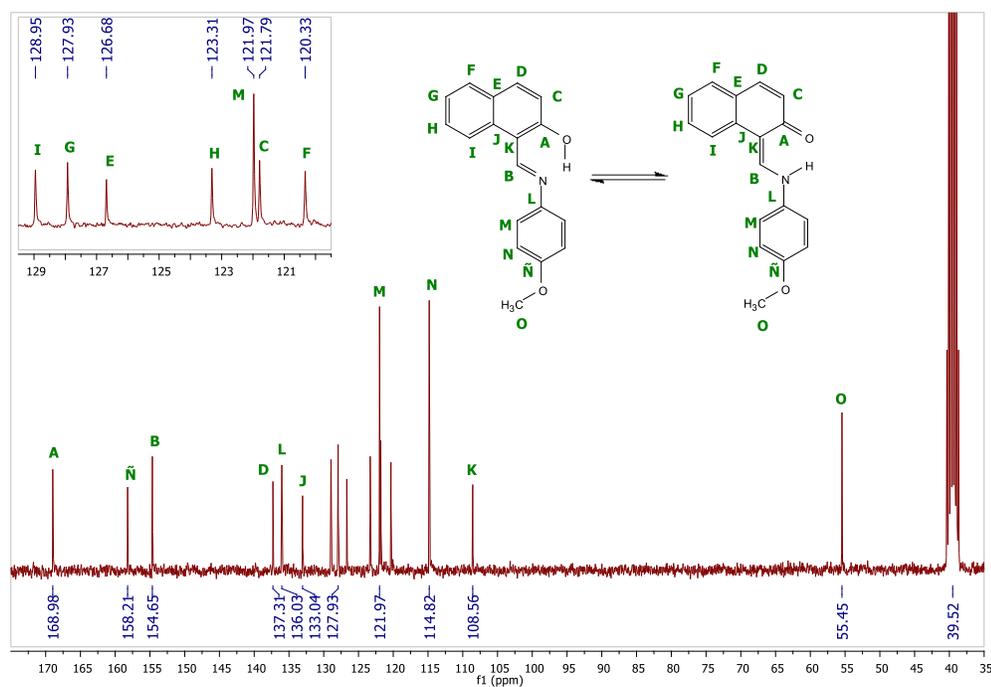


Figura 3.3.2.A. 24. Y-XII  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz, DMSO- $d_6$ , 25 °C)  $\delta$  168.98, 158.21, 154.65, 137.31, 136.03, 133.04, 128.95, 127.93, 126.68, 123.31, 121.97, 121.79, 120.33, 114.82, 108.56, 55.45.

### 3.3.2.A.13. Espectro de $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ -RMN de Y-XIV:

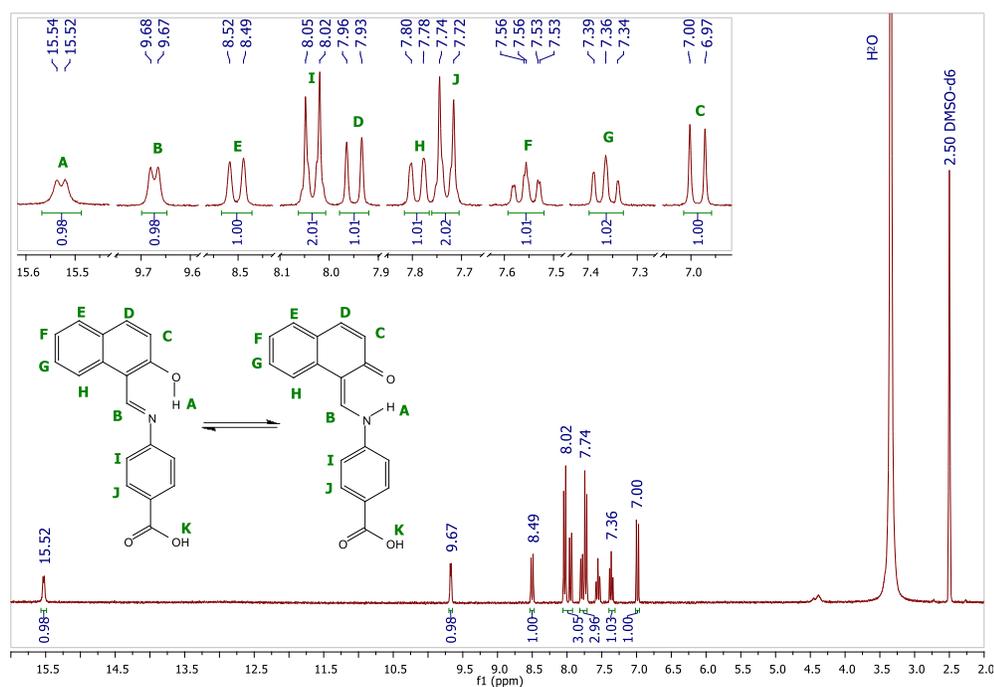


Figura 3.3.2.A. 25. Y-XIV  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ , 25  $^\circ\text{C}$ )  $\delta$  15.53 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 9.67 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 8.50 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 8.03 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.95 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 7.79 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.73 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.56 (td,  $J = 7.8, 1.2$  Hz, 1H), 7.36 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.99 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H).

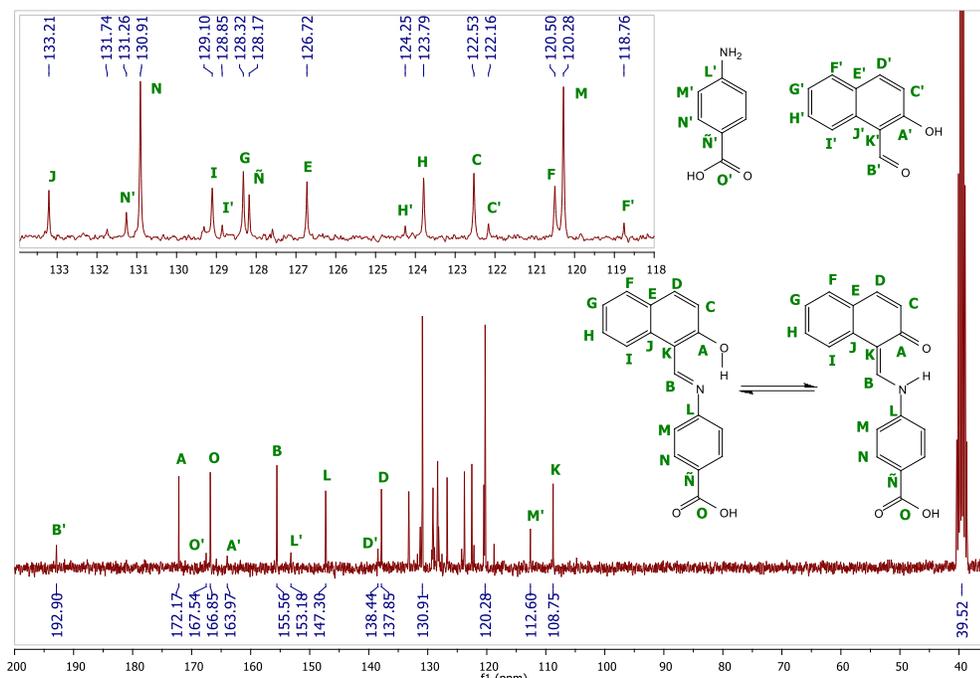


Figura 3.3.2.A. 26. Y-XIV  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz, DMSO- $d_6$ , 25  $^\circ\text{C}$ )  $\delta$  172.17, 166.85, 155.56, 147.30, 137.85, 133.21, 130.91, 129.10, 128.32, 128.17, 126.72, 123.79, 122.53, 120.50, 120.28, 108.75.

### 3.3.2.A.14. Espectro de $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ -RMN de Y-XV:

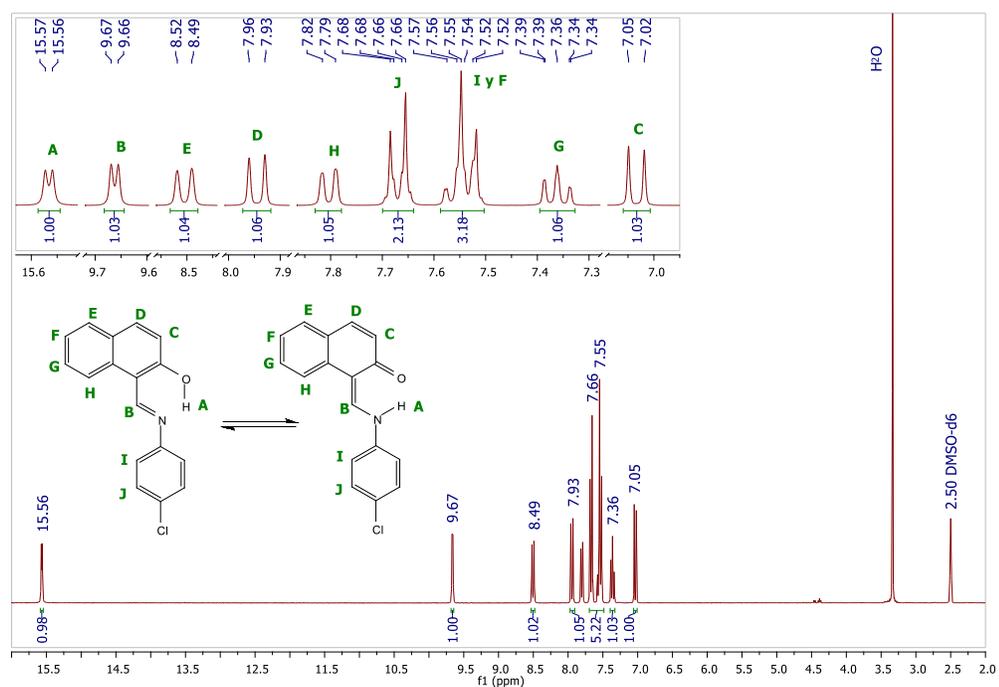


Figura 3.3.2.A. 27. Y-XV  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ , 25 °C)  $\delta$  15.57 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 9.66 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.59 - 7.50 (m, 1H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.36 (td, J = 7.5, 0.8 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 9.2 Hz, 1H).

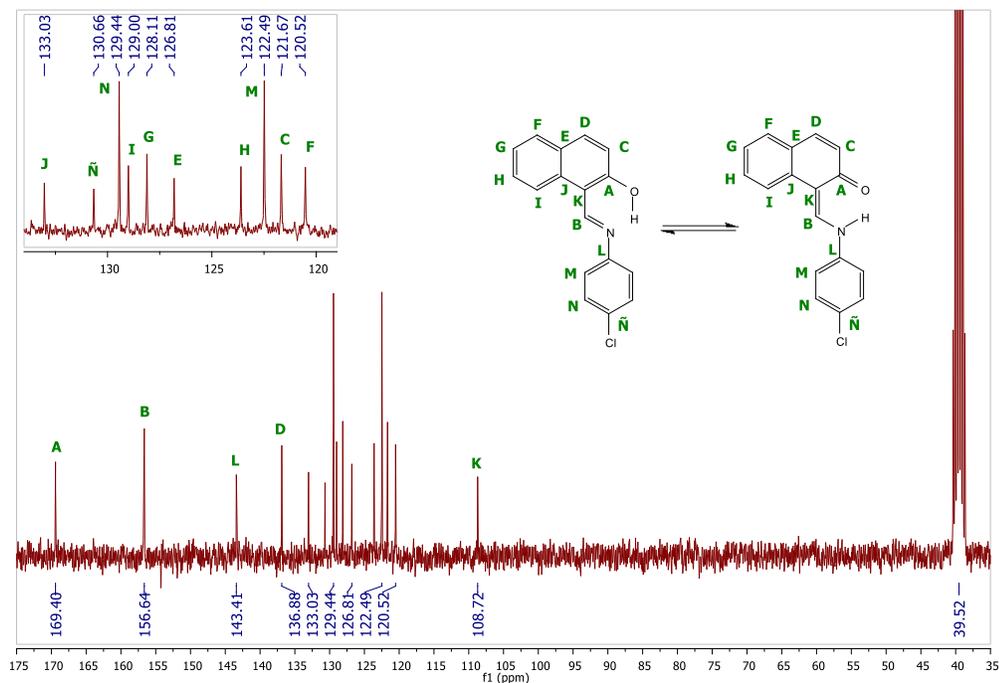


Figura 3.3.2.A. 28. Y-XV  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz, DMSO- $d_6$ , 25 °C)  $\delta$  169.40, 156.64, 143.41, 136.88, 133.03, 130.66, 129.44, 129.00, 128.11, 126.81, 123.61, 122.49, 121.67, 120.52, 108.72.

### 3.3.2.A.15. Espectro de $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ -RMN de Y-XVI:

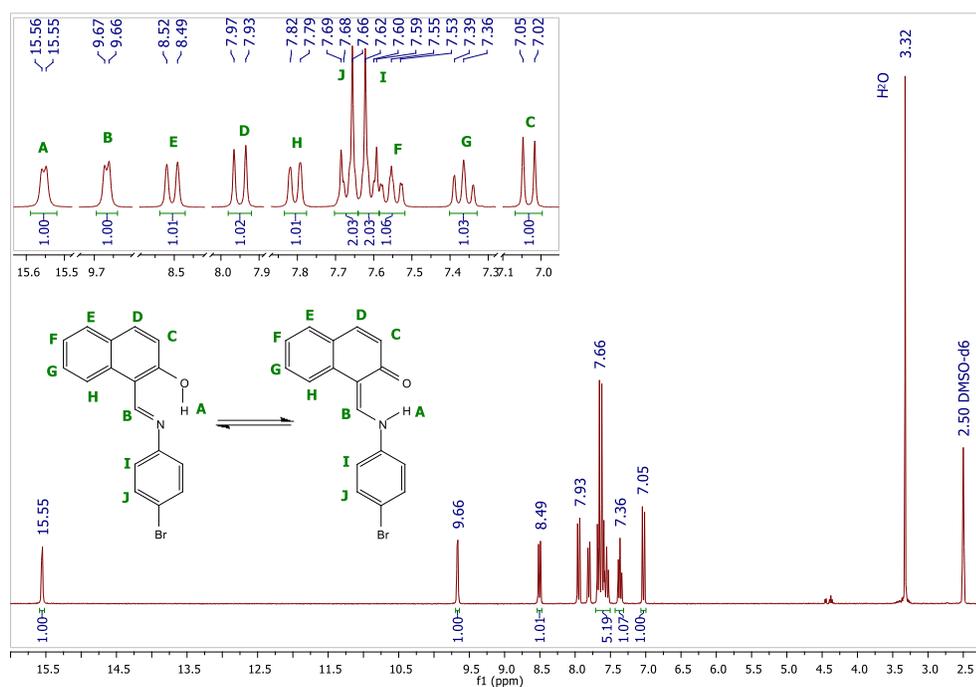


Figura 3.3.2.A. 29. Y-XVI  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 25  $^\circ\text{C}$ )  $\delta$  15.55 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 9.67 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 8.51 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.95 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 7.80 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.67 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.61 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.55 (td,  $J = 7.8, 1.3$  Hz, 1H), 7.36 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.03 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H).

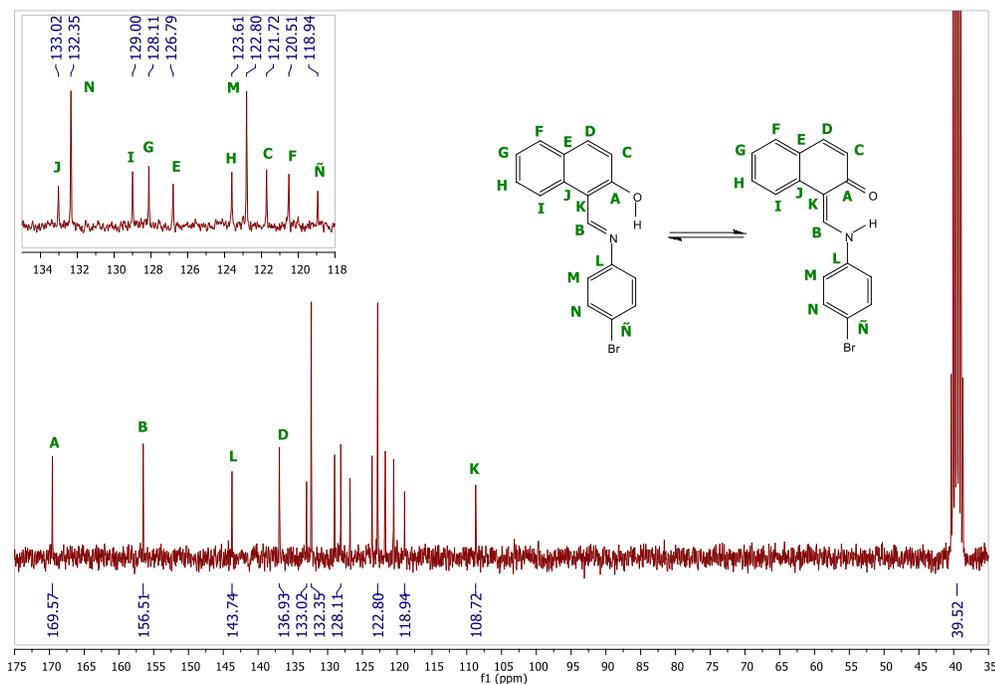


Figura 3.3.2.A. 30. Y-XVI  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 25  $^\circ\text{C}$ )  $\delta$  169.57, 156.51, 143.74, 136.93, 133.02, 132.35, 129.00, 128.11, 126.79, 123.61, 122.80, 121.72, 120.51, 118.94, 108.72.

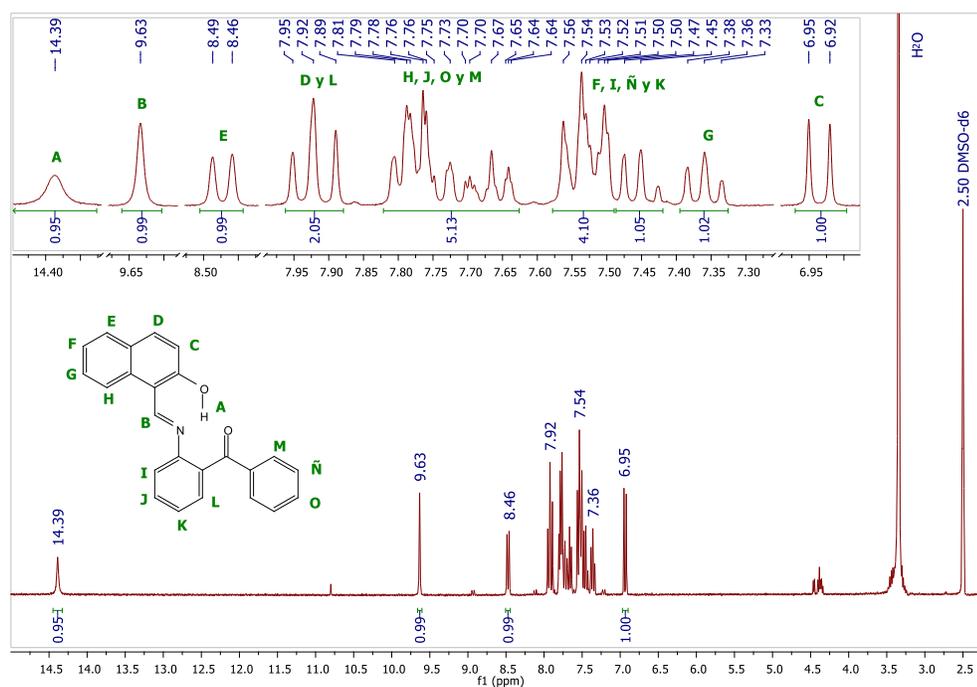
3.3.2.A.16. Espectro de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -RMN de Y-XVII:

Figura 3.3.2.A. 31. Y-XVII  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 25  $^\circ\text{C}$ )  $\delta$  14.39 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.47 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.96 – 7.88 (m, 2H), 7.82 – 7.63 (m, 5H), 7.58 – 7.49 (m, 4H), 7.45 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.36 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 6.94 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H).

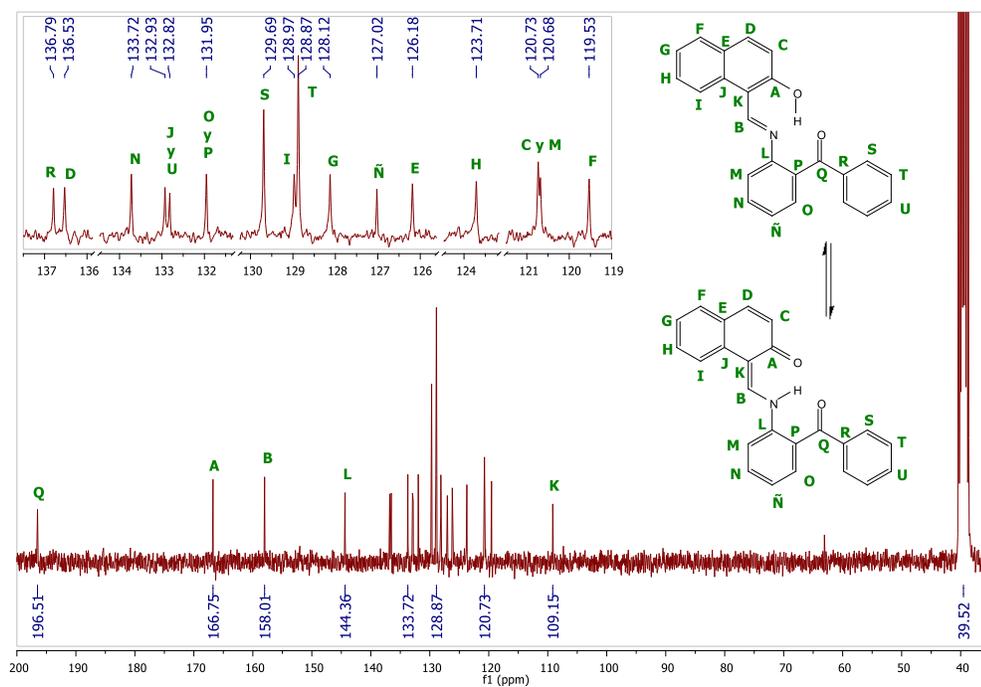


Figura 3.3.2.A. 32. Y-XVII  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 25  $^\circ\text{C}$ )  $\delta$  196.51, 166.75, 158.01, 144.36, 136.79, 136.53, 133.72, 132.93, 132.82, 131.95, 129.69, 128.97, 128.87, 128.12, 127.02, 126.18, 123.71, 120.73, 120.68, 119.53, 109.15.

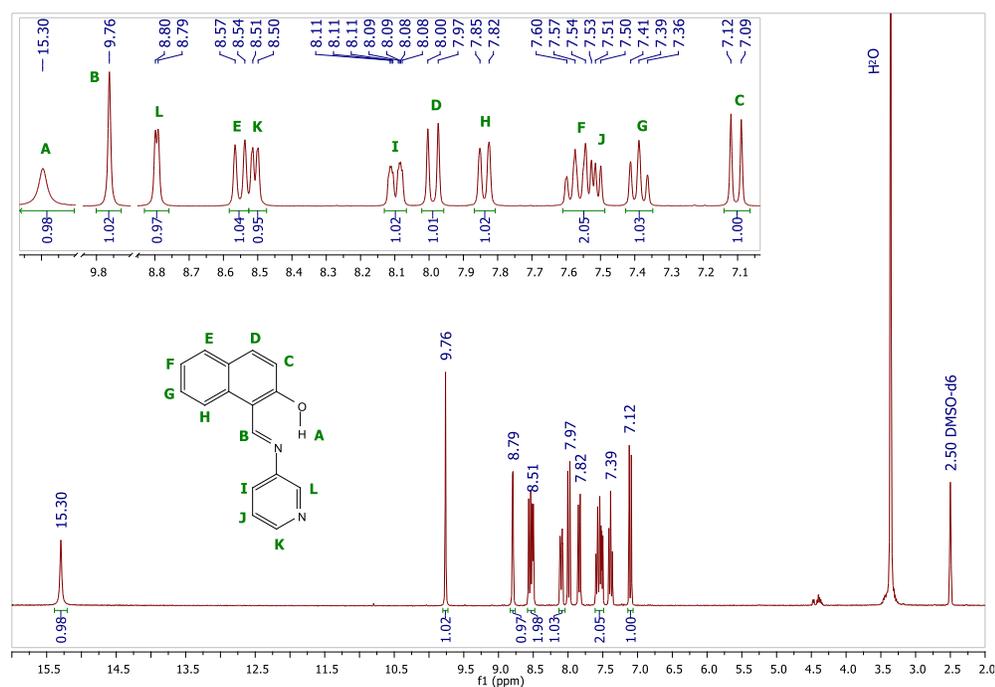
3.3.2.A.17. Espectro de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -RMN de Y-XVIII:

Figura 3.3.2.A. 33. Y-XVIII  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ , 25 °C)  $\delta$  15.30 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.79 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 8.55 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 8.51 (d,  $J = 4.7$  Hz, 1H), 8.10 (dd,  $J = 8.2, 1.1$  Hz, 1H), 7.99 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 7.84 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.61 – 7.49 (m, 2H), 7.39 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.10 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H).

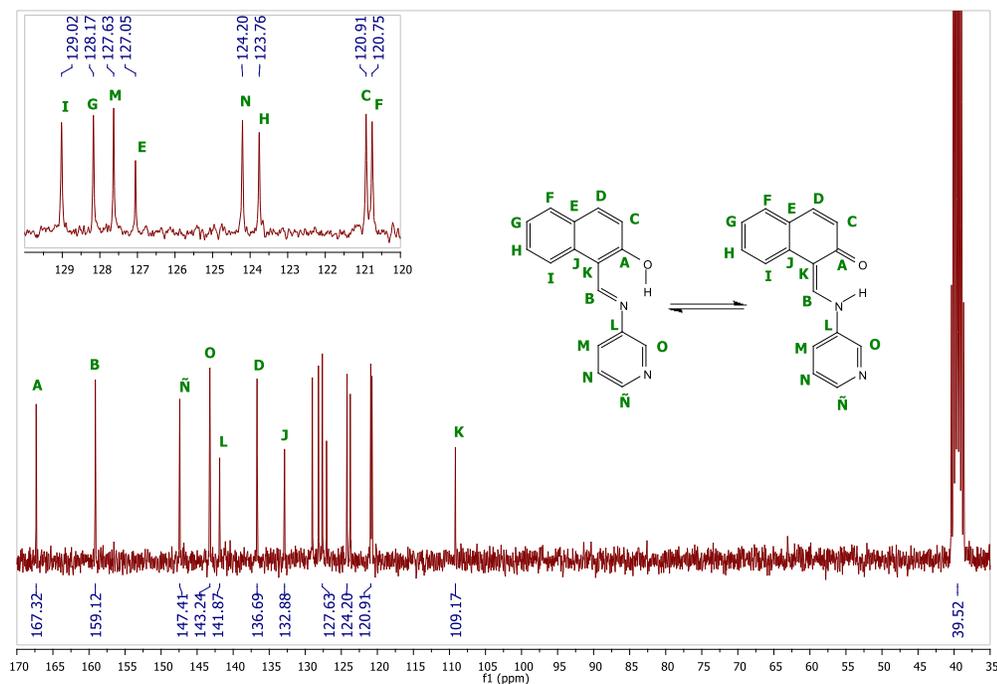


Figura 3.3.2.A. 34. Y-XVIII  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz, DMSO- $d_6$ , 25 °C)  $\delta$  167.32, 159.12, 147.41, 143.24, 141.87, 136.69, 132.88, 129.02, 128.17, 127.63, 127.05, 124.20, 123.76, 120.91, 120.75, 109.17.

### 3.3.2.B.1. Espectro de $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ -RMN de Y-I a 50 °C:

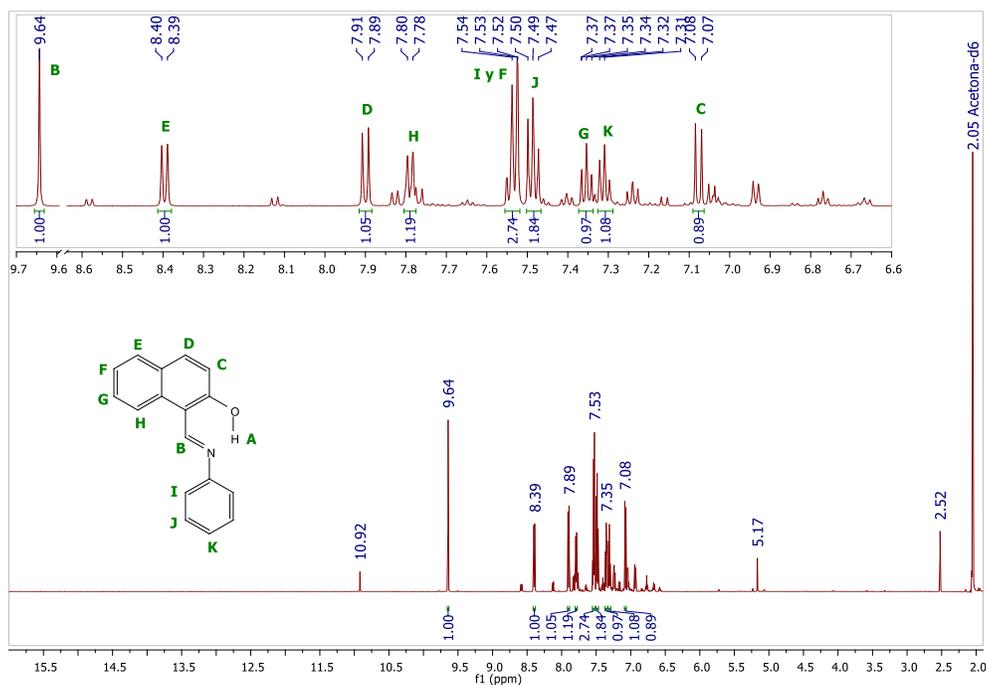


Figura 3.3.2.B. 1. Y-I  $^1\text{H}$ -RMN (600 MHz, Acetona- $d_6$ , 50 °C)  $\delta$  9.64 (s, 1H), 8.40 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.90 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 7.79 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.54 (dd,  $J = 12.0, 4.8$  Hz, 3H), 7.51 – 7.46 (m, 2H), 7.37 – 7.34 (m, 1H), 7.31 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.08 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H).

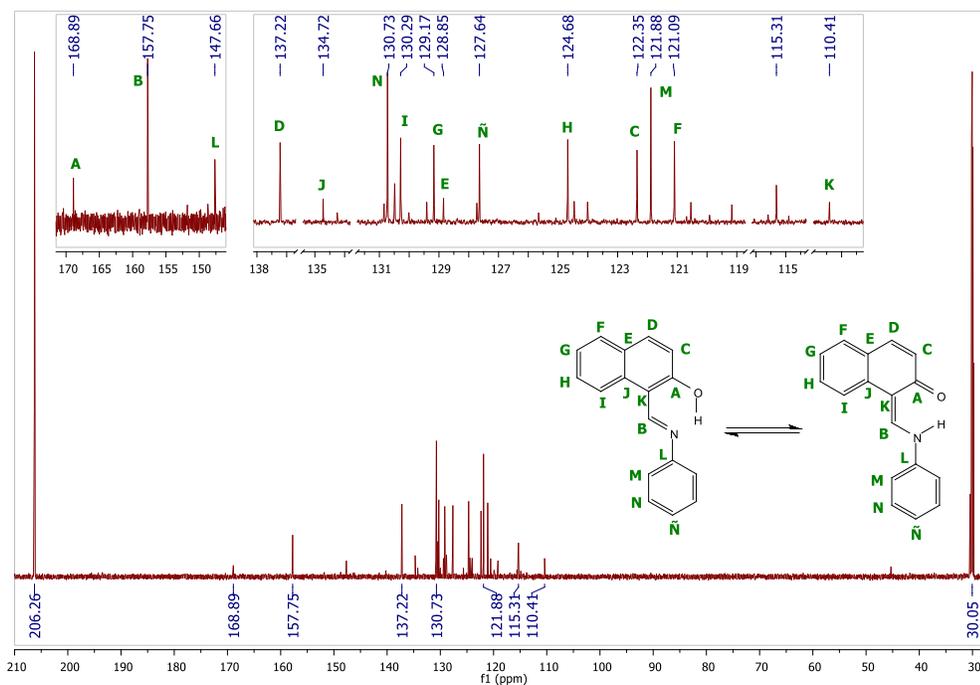


Figura 3.3.2.B. 2. Y-I  $^{13}\text{C}$ -RMN (151 MHz, Acetona- $d_6$ , 35 °C)  $\delta$  168.89, 157.75, 147.66, 137.22, 134.72, 130.73, 130.29, 129.17, 128.85, 127.64, 124.68, 122.35, 121.88, 121.09, 110.41.

### 3.3.2.B.2. Espectro de $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ -RMN de Y-I a 35 °C:

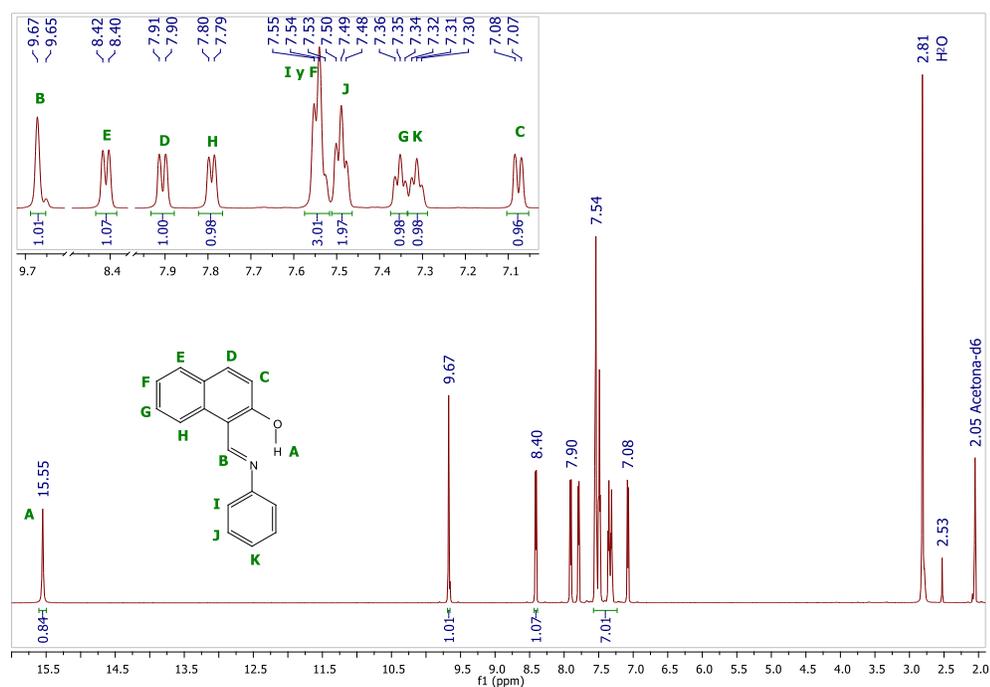


Figura 3.3.2.B. 3. Y-I  $^1\text{H}$ -RMN (600 MHz, Acetona- $d_6$ , 35 °C)  $\delta$  15.55 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.41 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 7.8 Hz, 3H), 7.49 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 7.35 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 9.0 Hz, 1H).

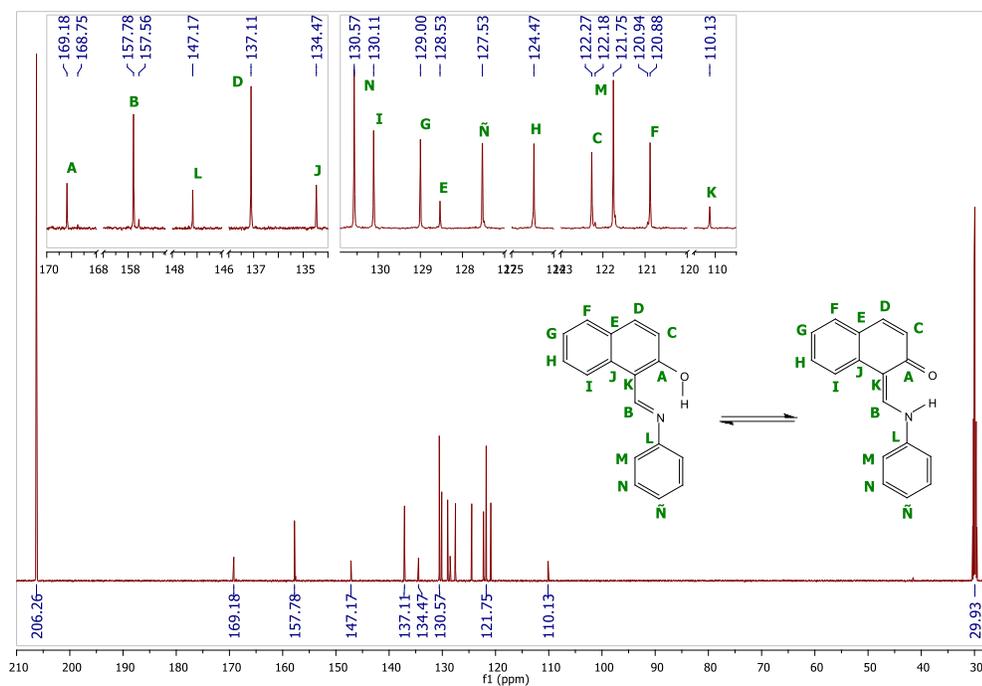


Figura 3.3.2.B. 4. Y-I  $^{13}\text{C}$ -RMN (151 MHz, Acetona- $d_6$ , 35 °C)  $\delta$  169.18, 157.78, 147.17, 137.11, 134.47, 130.57, 130.11, 129.00, 128.53, 127.53, 124.47, 122.27, 121.75, 120.88, 110.13.

### 3.3.2.B.3. Espectro de $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ -RMN de Y-I a 25 °C:

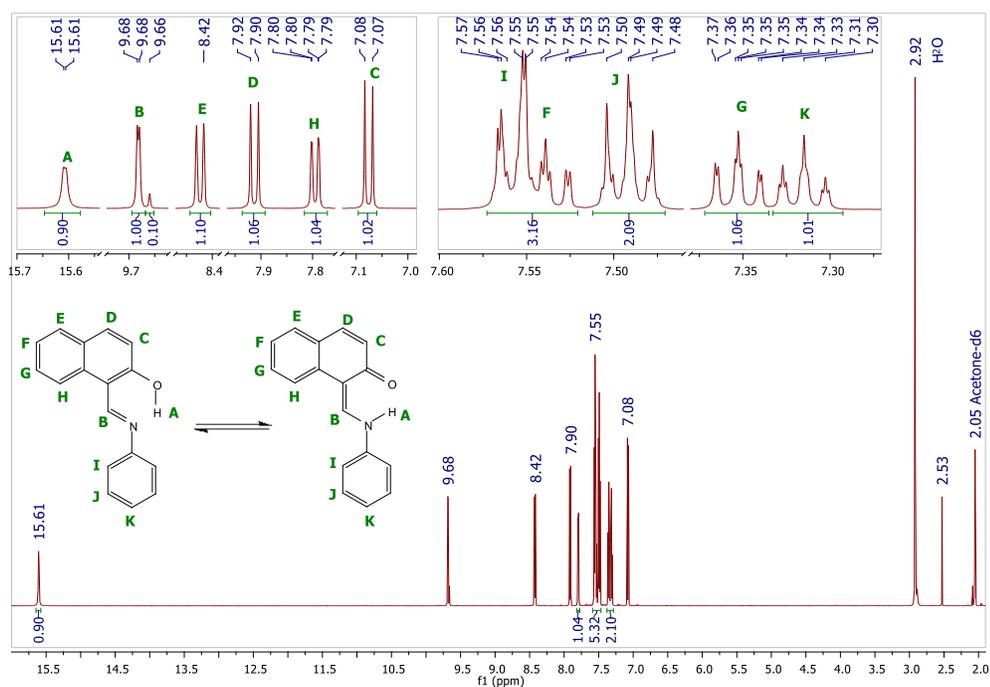


Figura 3.3.2.B. 5. Y-I  $^1\text{H}$ -RMN (600 MHz, Acetona- $d_6$ , 25 °C)  $\delta$  15.61 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 9.68 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H), 8.42 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.91 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 1H), 7.82 – 7.77 (m, 1H), 7.57 – 7.52 (m, 3H), 7.51 – 7.47 (m, 2H), 7.35 (ddd,  $J$  = 7.9, 7.0, 1.0 Hz, 1H), 7.33 – 7.29 (m, 1H), 7.08 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 1H).

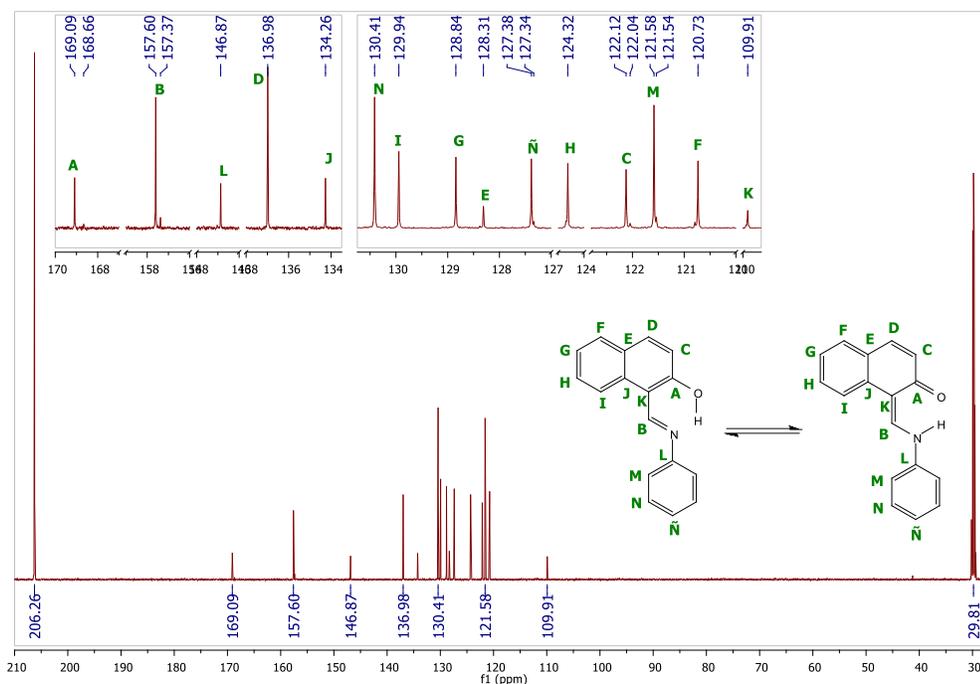


Figura 3.3.2.B. 6. Y-I  $^{13}\text{C}$ -RMN (151 MHz, Acetona- $d_6$ , 25 °C)  $\delta$  169.09, 157.60, 146.87, 136.98, 134.26, 130.41, 129.94, 128.84, 128.31, 127.38, 124.32, 122.12, 121.58, 120.73, 109.91

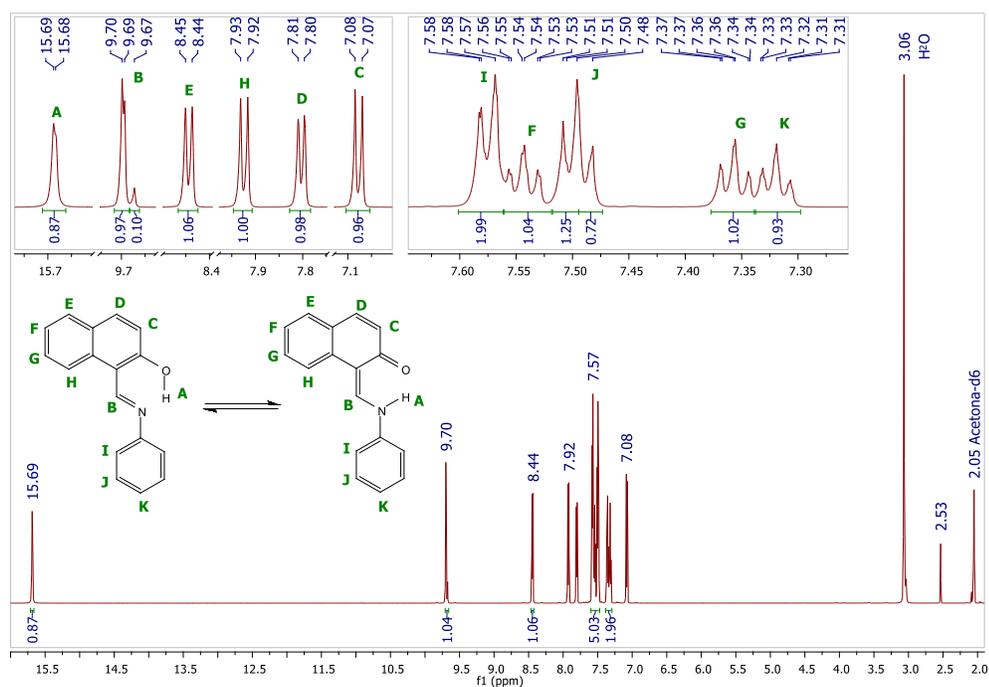
3.3.2.B.4. Espectro de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -RMN de Y-I a  $10^\circ\text{C}$ :

Figura 3.3.2.B. 7. Y-I  $^1\text{H}$ -RMN (600 MHz, Acetona- $d_6$ ,  $10^\circ\text{C}$ )  $\delta$  15.69 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 9.70 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 8.44 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.92 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 7.80 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.58 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.56 – 7.52 (m, 1H), 7.50 (t,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.36 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.32 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.08 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H).

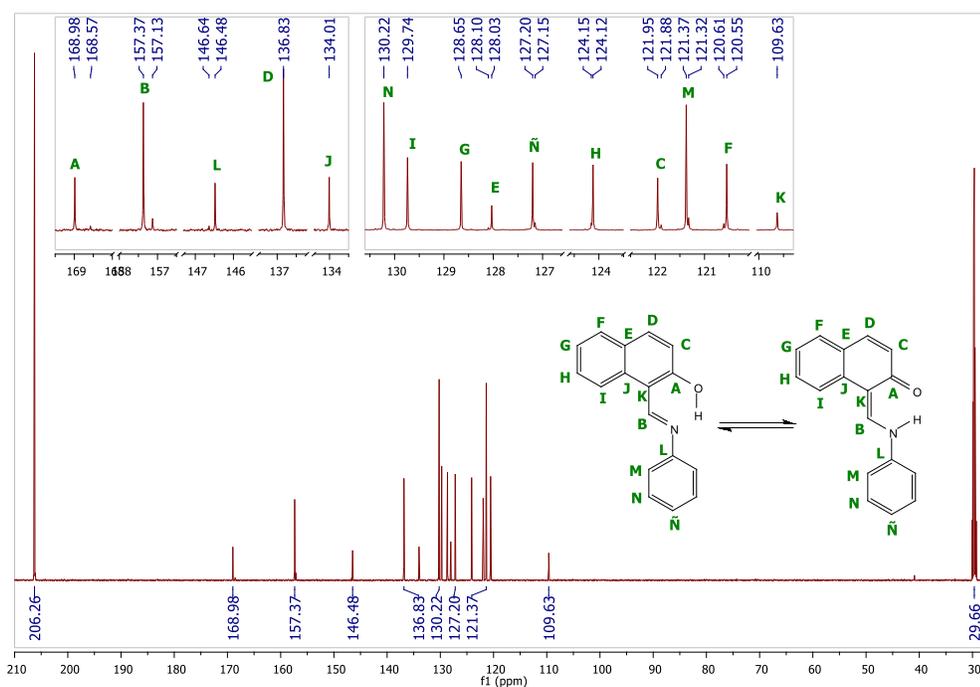


Figura 3.3.2.B. 8. Y-I  $^{13}\text{C}$ -RMN (151 MHz, Acetona- $d_6$ ,  $10^\circ\text{C}$ )  $\delta$  168.98, 157.37, 146.48, 136.83, 134.01, 130.22, 129.74, 128.65, 128.03, 127.20, 124.12, 121.95, 121.37, 120.55, 109.63.

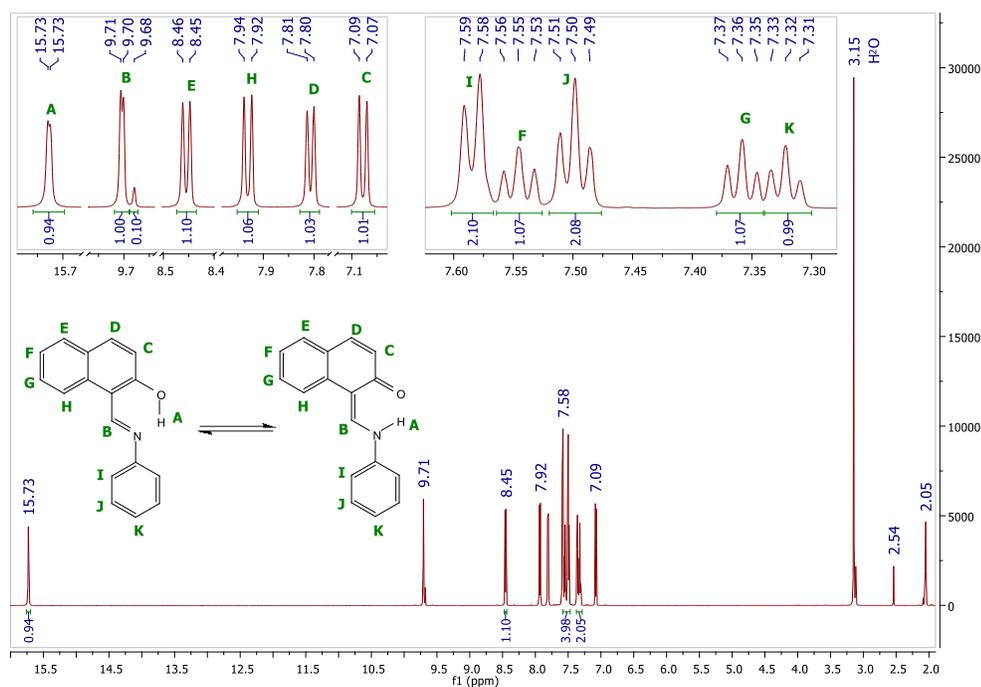
3.3.2.B.5. Espectro de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -RMN de Y-I a 0 °C:

Figura 3.3.2.B. 9. Y-I  $^1\text{H}$ -RMN (600 MHz, Acetona- $d_6$ , 0 °C)  $\delta$  15.73 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 9.70 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 8.45 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.93 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 7.81 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.58 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.55 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.50 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.36 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.32 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.08 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H).

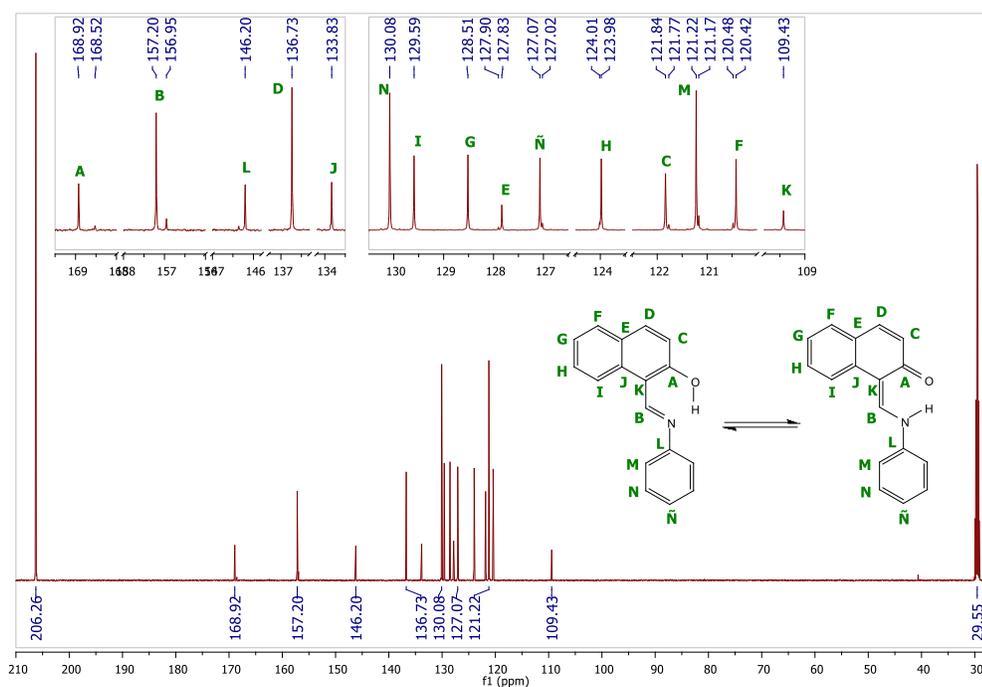


Figura 3.3.2.B. 10. Y-I  $^{13}\text{C}$ -RMN (151 MHz, Acetona- $d_6$ , 0 °C)  $\delta$  168.92, 157.20, 146.36, 146.20, 136.73, 133.83, 130.08, 129.59, 128.51, 127.83, 127.02, 123.98, 121.84, 121.22, 120.42, 109.43.

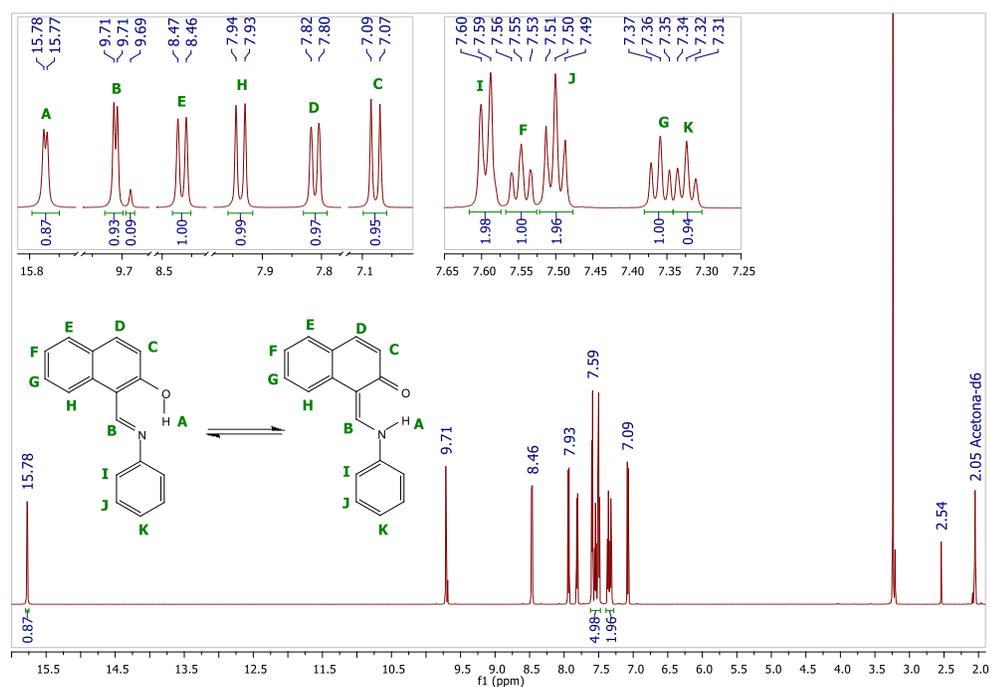
3.3.2.B.6. Espectro de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -RMN de Y-I a  $-10\text{ }^\circ\text{C}$ :

Figura 3.3.2.B. 11. Y-I  $^1\text{H}$ -RMN (600 MHz, Acetona- $d_6$ ,  $-10\text{ }^\circ\text{C}$ )  $\delta$  15.77 (d,  $J = 3.3\text{ Hz}$ , 1H), 9.71 (d,  $J = 3.5\text{ Hz}$ , 1H), 8.47 (d,  $J = 8.5\text{ Hz}$ , 1H), 7.94 (d,  $J = 9.1\text{ Hz}$ , 1H), 7.81 (d,  $J = 7.9\text{ Hz}$ , 1H), 7.59 (d,  $J = 7.7\text{ Hz}$ , 2H), 7.55 (t,  $J = 7.6\text{ Hz}$ , 1H), 7.50 (t,  $J = 7.8\text{ Hz}$ , 2H), 7.36 (t,  $J = 7.4\text{ Hz}$ , 1H), 7.32 (t,  $J = 7.3\text{ Hz}$ , 1H), 7.08 (d,  $J = 9.1\text{ Hz}$ , 1H).

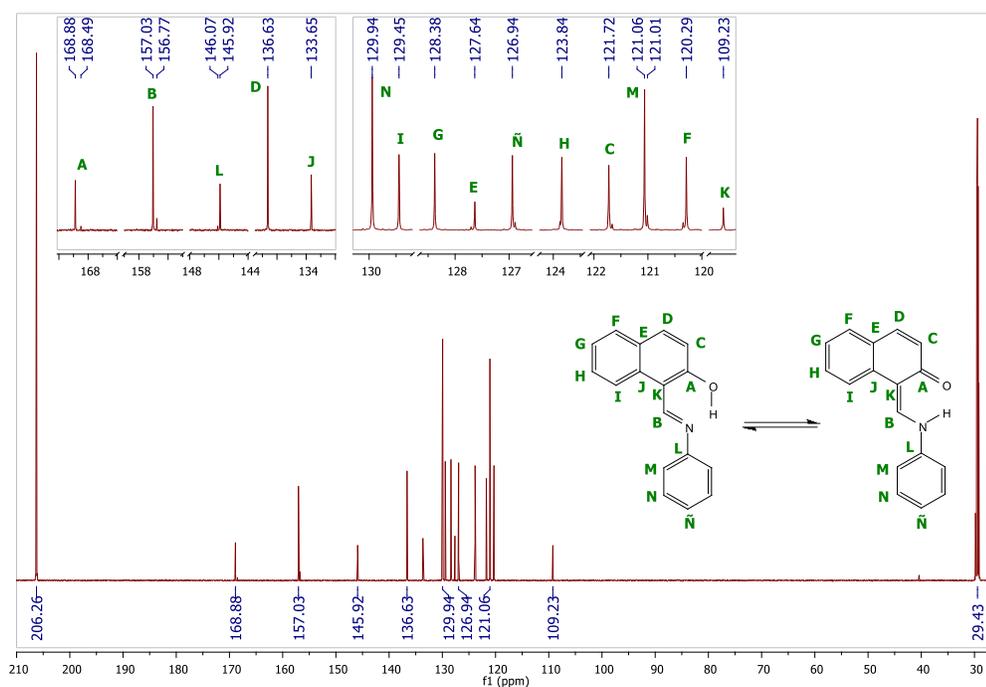


Figura 3.3.2.B. 12. Y-I  $^{13}\text{C}$ -RMN (151 MHz, Acetona- $d_6$ ,  $-10\text{ }^\circ\text{C}$ )  $\delta$  168.88, 157.03, 145.92, 136.65, 129.94, 129.45, 128.38, 127.64, 126.64, 123.84, 121.72, 121.06, 120.29, 109.23.

3.3.2.B.7. Espectro de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -RMN de Y-I a  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ :

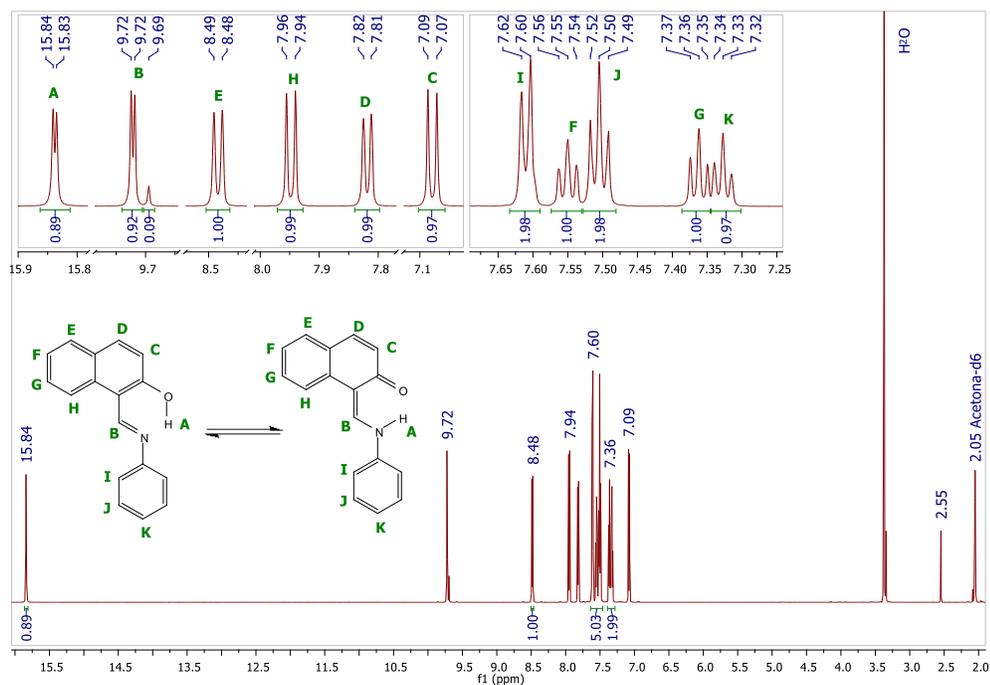


Figura 3.3.2.B. 13. Y-I  $^1\text{H}$ -RMN (600 MHz, Acetona- $d_6$ ,  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ )  $\delta$  15.84 (d,  $J = 3.6\text{ Hz}$ , 1H), 9.72 (d,  $J = 3.6\text{ Hz}$ , 1H), 8.48 (d,  $J = 8.5\text{ Hz}$ , 1H), 7.95 (d,  $J = 9.1\text{ Hz}$ , 1H), 7.82 (d,  $J = 7.9\text{ Hz}$ , 1H), 7.61 (d,  $J = 7.7\text{ Hz}$ , 2H), 7.55 (t,  $J = 7.6\text{ Hz}$ , 1H), 7.50 (t,  $J = 7.8\text{ Hz}$ , 2H), 7.36 (t,  $J = 7.4\text{ Hz}$ , 1H), 7.33 (t,  $J = 7.3\text{ Hz}$ , 1H), 7.08 (d,  $J = 9.1\text{ Hz}$ , 1H).

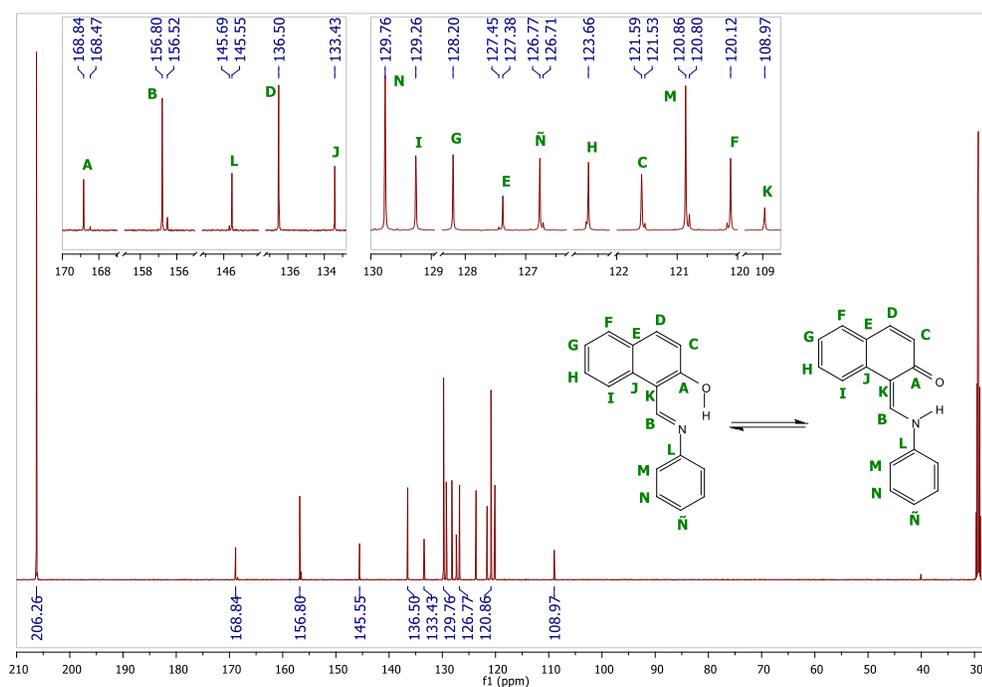


Figura 3.3.2.B. 14. Y-I  $^{13}\text{C}$ -RMN (151 MHz, Acetona- $d_6$ ,  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ )  $\delta$  168.84, 156.80, 145.55, 136.50, 133.43, 129.76, 129.26, 128.20, 127.38, 126.77, 123.66, 121.59, 120.86, 120.12, 108.97.

3.3.2.B.8. Espectro de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -RMN de Y-I a  $-30\text{ }^\circ\text{C}$ :

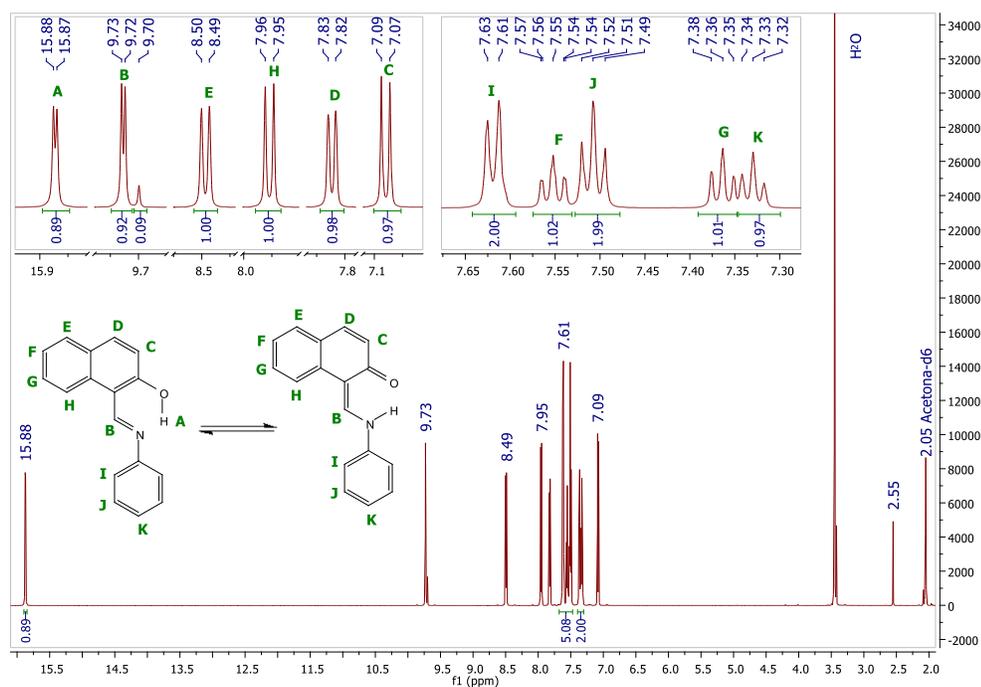


Figura 3.3.2.B. 15. Y-I  $^1\text{H}$ -RMN (600 MHz, Acetona- $d_6$ ,  $-30\text{ }^\circ\text{C}$ )  $\delta$  15.87 (d,  $J = 3.7\text{ Hz}$ , 1H), 9.73 (d,  $J = 3.7\text{ Hz}$ , 1H), 8.49 (d,  $J = 8.5\text{ Hz}$ , 1H), 7.95 (d,  $J = 9.1\text{ Hz}$ , 1H), 7.82 (d,  $J = 7.9\text{ Hz}$ , 1H), 7.62 (d,  $J = 7.5\text{ Hz}$ , 2H), 7.55 (t,  $J = 8.2\text{ Hz}$ , 1H), 7.51 (t,  $J = 7.8\text{ Hz}$ , 2H), 7.36 (t,  $J = 7.4\text{ Hz}$ , 1H), 7.33 (t,  $J = 7.4\text{ Hz}$ , 1H), 7.08 (d,  $J = 9.1\text{ Hz}$ , 1H).

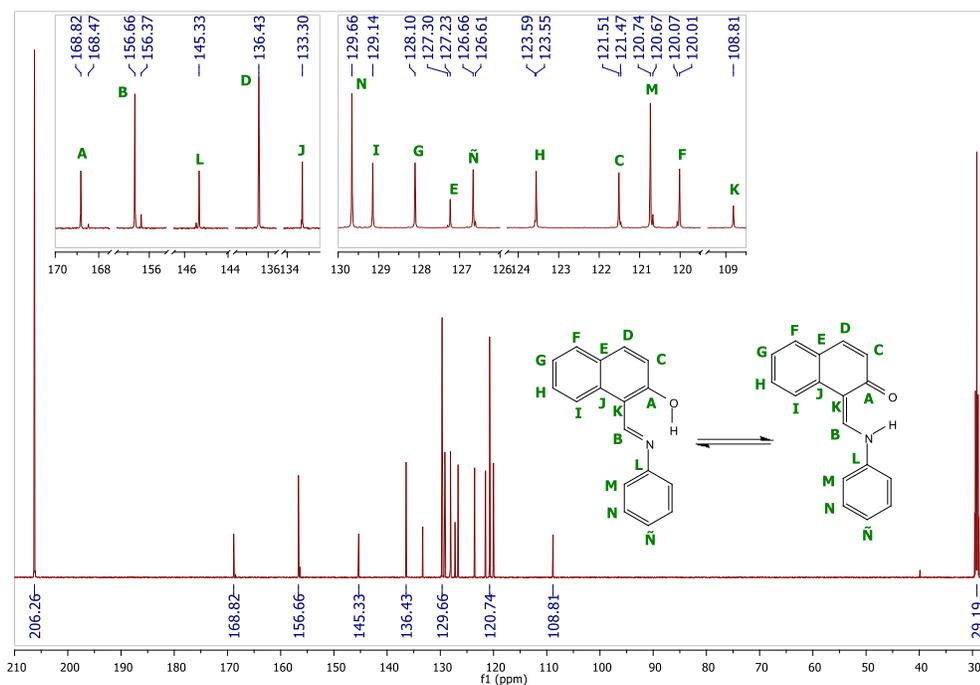


Figura 3.3.2.B. 16. Y-I  $^{13}\text{C}$ -RMN (151 MHz, Acetona- $d_6$ ,  $-30\text{ }^\circ\text{C}$ )  $\delta$  168.82, 156.66, 145.33, 136.43, 133.34, 133.30, 129.66, 129.14, 128.10, 127.23, 126.66, 126.61, 123.55, 121.51, 120.74, 120.07, 120.01, 108.81.

3.3.2.B.9. Espectro de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -RMN de Y-I a  $-40\text{ }^\circ\text{C}$ :

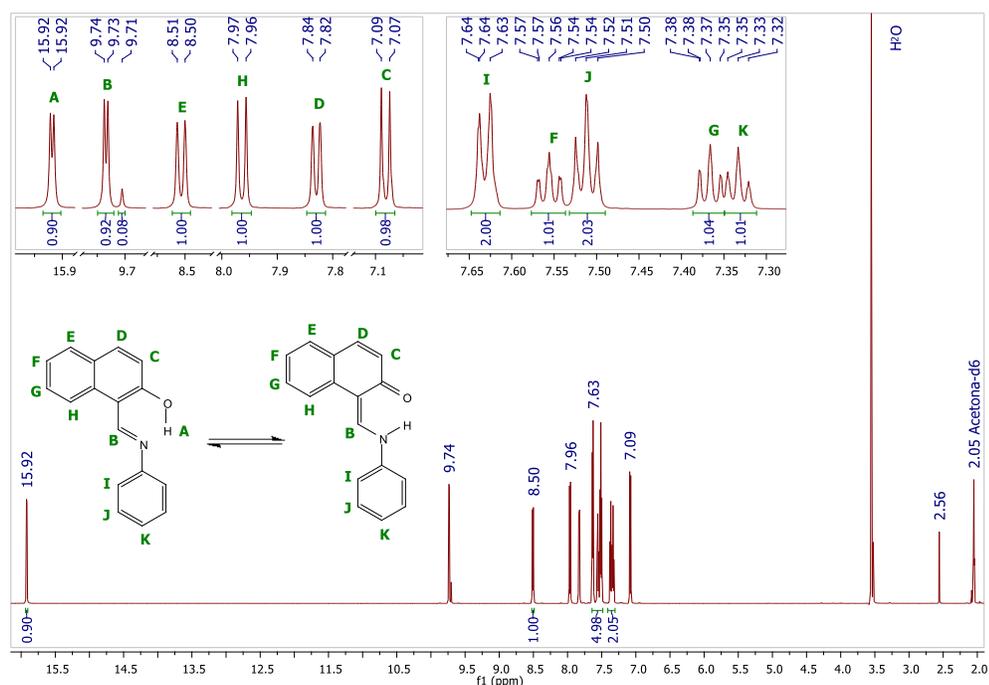


Figura 3.3.2.B. 17. Y-I  $^1\text{H}$ -RMN (600 MHz, Acetona- $d_6$ ,  $-40\text{ }^\circ\text{C}$ )  $\delta$  15.92 (d,  $J = 3.8\text{ Hz}$ , 1H), 9.73 (d,  $J = 3.9\text{ Hz}$ , 1H), 8.51 (d,  $J = 8.4\text{ Hz}$ , 1H), 7.96 (d,  $J = 9.1\text{ Hz}$ , 1H), 7.83 (d,  $J = 7.8\text{ Hz}$ , 1H), 7.63 (d,  $J = 7.5\text{ Hz}$ , 2H), 7.56 (t,  $J = 8.3\text{ Hz}$ , 1H), 7.51 (t,  $J = 7.9\text{ Hz}$ , 2H), 7.37 (t,  $J = 7.1\text{ Hz}$ , 1H), 7.33 (t,  $J = 7.4\text{ Hz}$ , 1H), 7.08 (d,  $J = 9.1\text{ Hz}$ , 1H).

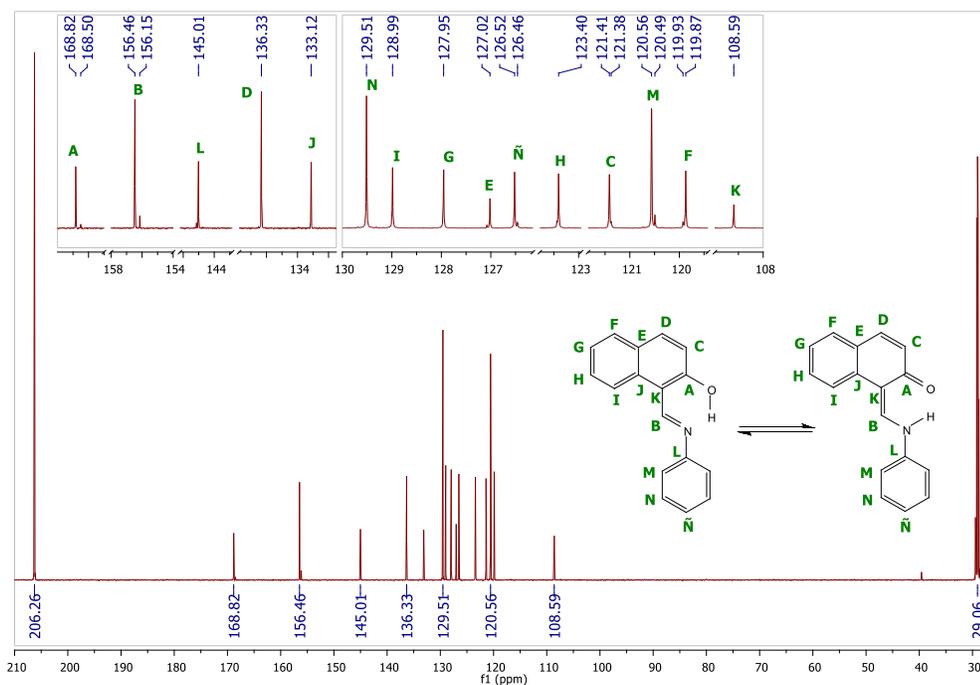


Figura 3.3.2.B. 18. Y-I  $^{13}\text{C}$ -RMN (151 MHz, Acetona- $d_6$ ,  $-40\text{ }^\circ\text{C}$ )  $\delta$  168.82, 156.46, 145.14, 145.01, 136.33, 133.12, 129.51, 128.99, 127.95, 127.08, 127.02, 126.52, 123.40, 121.41, 120.56, 119.93, 119.87, 108.59.

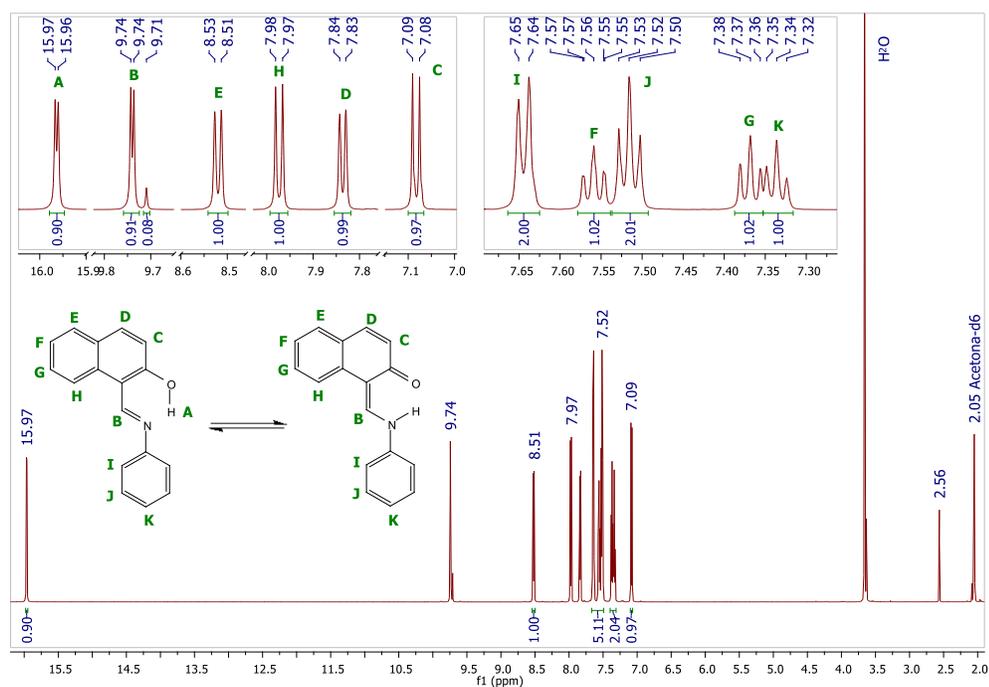
3.3.2.B.10. Espectro de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -RMN de Y-I a  $-50\text{ }^\circ\text{C}$ :

Figura 3.3.2.B. 19. Y-I  $^1\text{H}$ -RMN (600 MHz, Acetona-d<sub>6</sub>,  $-50\text{ }^\circ\text{C}$ )  $\delta$  15.96 (d,  $J = 3.9\text{ Hz}$ , 1H), 9.74 (d,  $J = 4.0\text{ Hz}$ , 1H), 8.52 (d,  $J = 8.4\text{ Hz}$ , 1H), 7.97 (d,  $J = 9.1\text{ Hz}$ , 1H), 7.84 (d,  $J = 7.8\text{ Hz}$ , 1H), 7.64 (d,  $J = 7.5\text{ Hz}$ , 2H), 7.56 (t,  $J = 8.1\text{ Hz}$ , 1H), 7.52 (t,  $J = 7.8\text{ Hz}$ , 2H), 7.37 (t,  $J = 7.4\text{ Hz}$ , 1H), 7.34 (t,  $J = 7.4\text{ Hz}$ , 1H), 7.08 (d,  $J = 9.1\text{ Hz}$ , 1H).

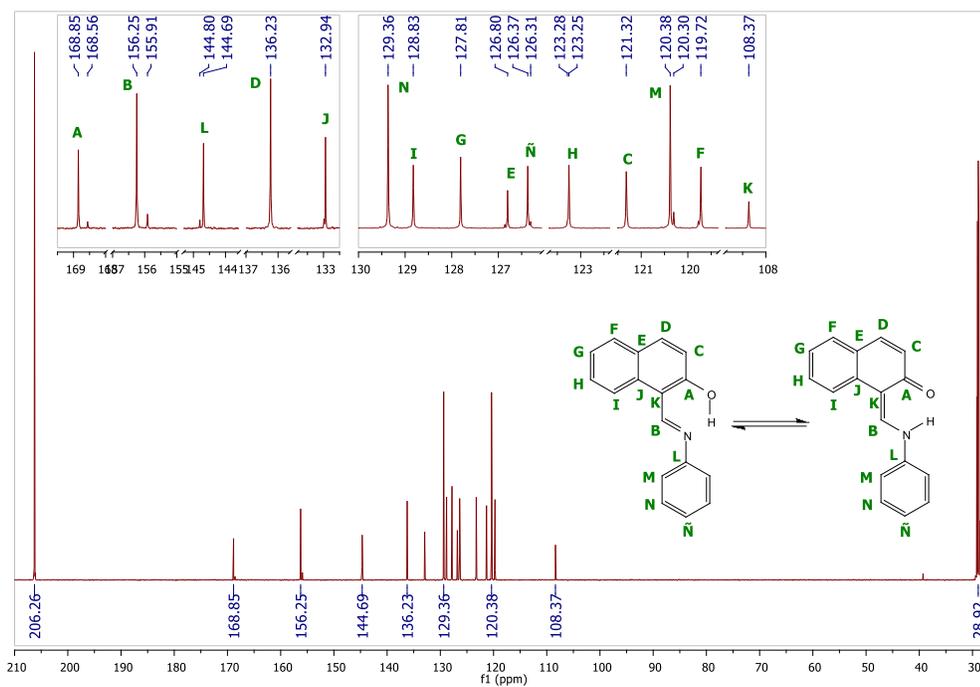


Figura 3.3.2.B. 20. Y-I  $^{13}\text{C}$ -RMN (151 MHz, Acetona-d<sub>6</sub>,  $-50\text{ }^\circ\text{C}$ )  $\delta$  168.85, 156.25, 144.69, 136.23, 132.98, 132.94, 129.36, 128.83, 127.81, 126.86, 126.80, 126.37, 123.25, 121.32, 120.38, 119.72, 108.37.

### 3.3.2.B.11. Espectro de $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ -RMN de Y-I a $-60\text{ }^\circ\text{C}$ :

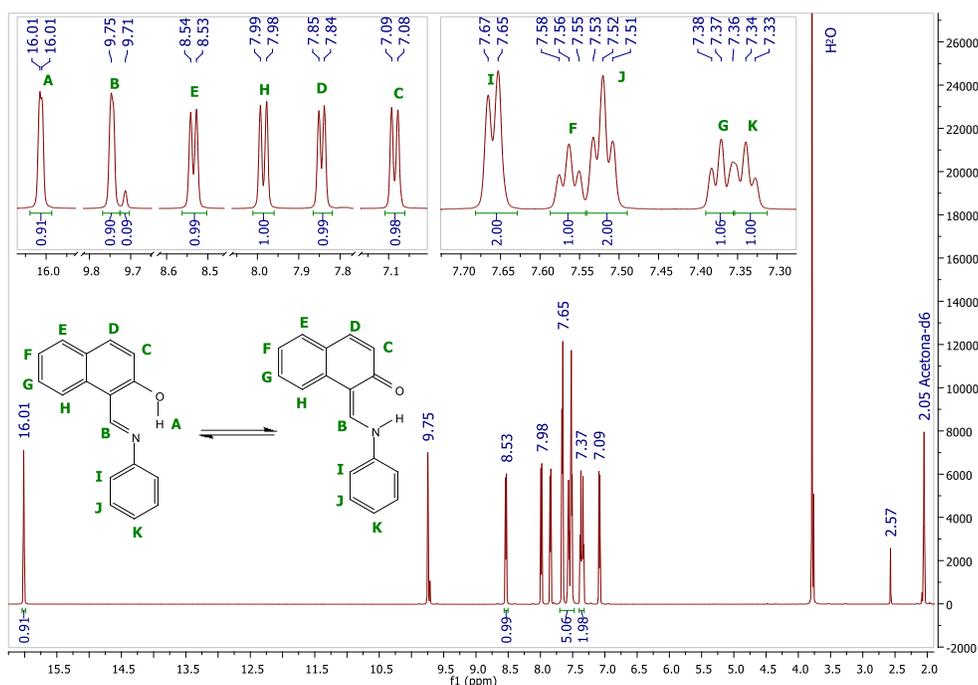


Figura 3.3.2.B. 21. Y-I  $^1\text{H}$ -RMN (600 MHz,  $\text{Acetona-}d_6$ ,  $-60\text{ }^\circ\text{C}$ )  $\delta$  16.01 (d,  $J = 2.8\text{ Hz}$ , 1H), 9.75 (s, 1H), 8.53 (d,  $J = 8.4\text{ Hz}$ , 1H), 7.99 (d,  $J = 9.1\text{ Hz}$ , 1H), 7.84 (d,  $J = 7.8\text{ Hz}$ , 1H), 7.66 (d,  $J = 7.6\text{ Hz}$ , 1H), 7.56 (t,  $J = 7.5\text{ Hz}$ , 1H), 7.52 (t,  $J = 7.3\text{ Hz}$ , 1H), 7.37 (t,  $J = 8.0\text{ Hz}$ , 1H), 7.34 (t,  $J = 8.5\text{ Hz}$ , 1H), 7.08 (d,  $J = 9.1\text{ Hz}$ , 1H).

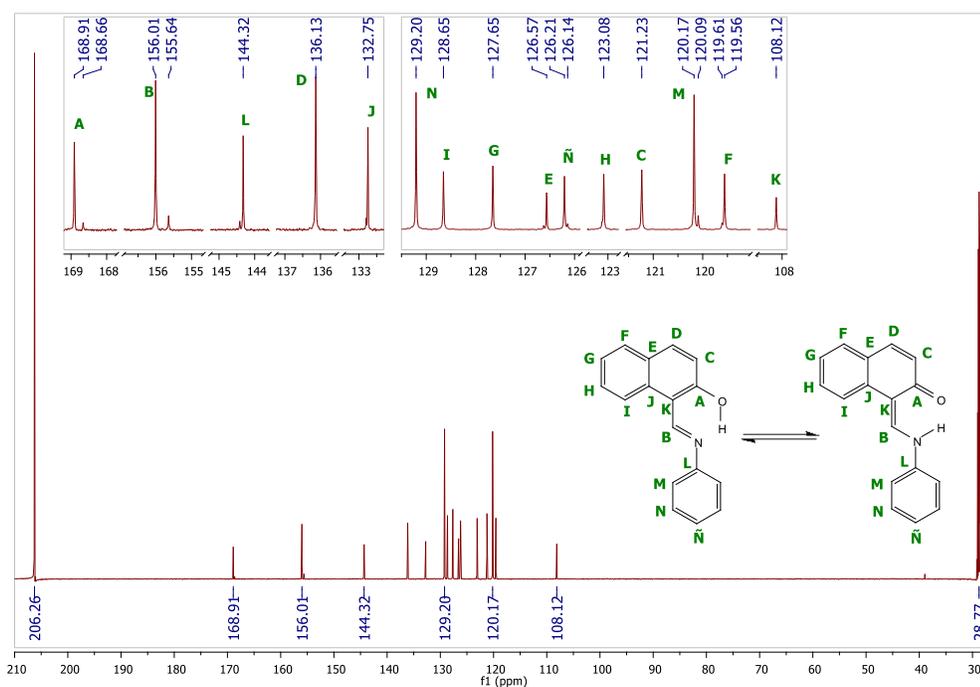


Figura 3.3.2.B. 22. Y-I  $^{13}\text{C}$ -RMN (151 MHz,  $\text{Acetona-}d_6$ ,  $-60\text{ }^\circ\text{C}$ )  $\delta$  168.91, 156.01, 144.32, 136.13, 132.75, 129.20, 128.65, 127.65, 126.62, 126.57, 126.21, 123.08, 121.23, 120.17, 120.09, 119.56, 108.12.

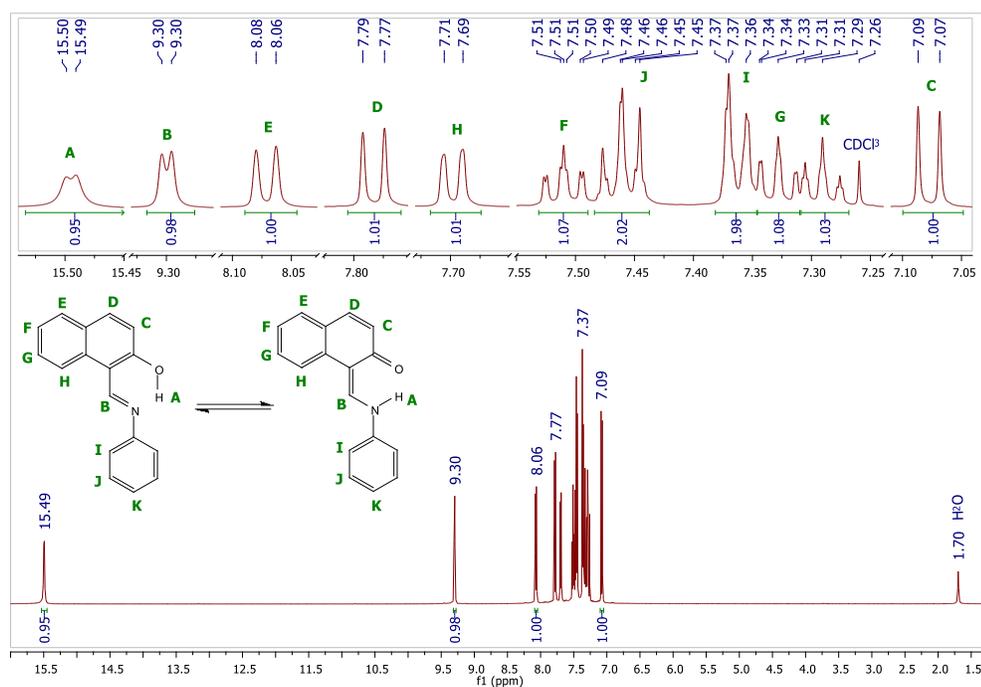
3.3.2.C.1. Espectro de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -RMN de Y-I:

Figura 3.3.2.C. 1. Y-I  $^1\text{H}$ -RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  15.49 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 9.30 (d,  $J = 4.1$  Hz, 1H), 8.07 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.78 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 7.70 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.51 (ddd,  $J = 8.4$ , 7.0, 1.3 Hz, 1H), 7.48 – 7.44 (m, 2H), 7.38 – 7.35 (m, 2H), 7.35 – 7.31 (m, 1H), 7.31 – 7.27 (m, 1H), 7.08 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H).

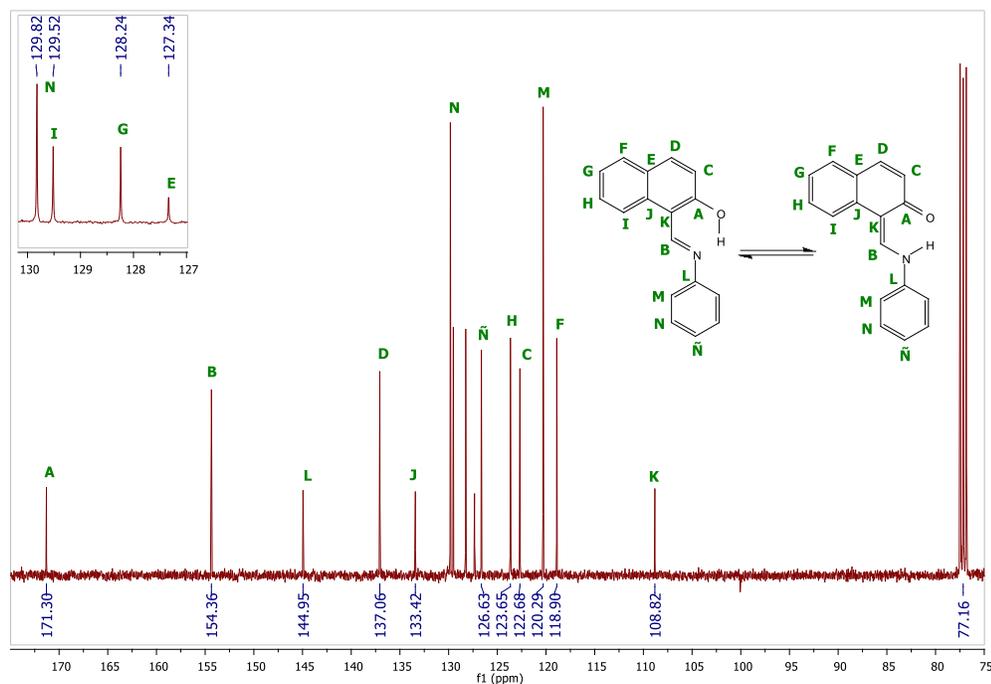


Figura 3.3.2.C. 2. Y-I  $^{13}\text{C}$ -RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  171.30, 154.36, 144.95, 137.06, 133.42, 129.82, 129.52, 128.24, 127.34, 126.63, 123.65, 122.68, 120.29, 118.90, 108.82.

### 3.3.2.C.2. Espectro de $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ -RMN de Y-II:

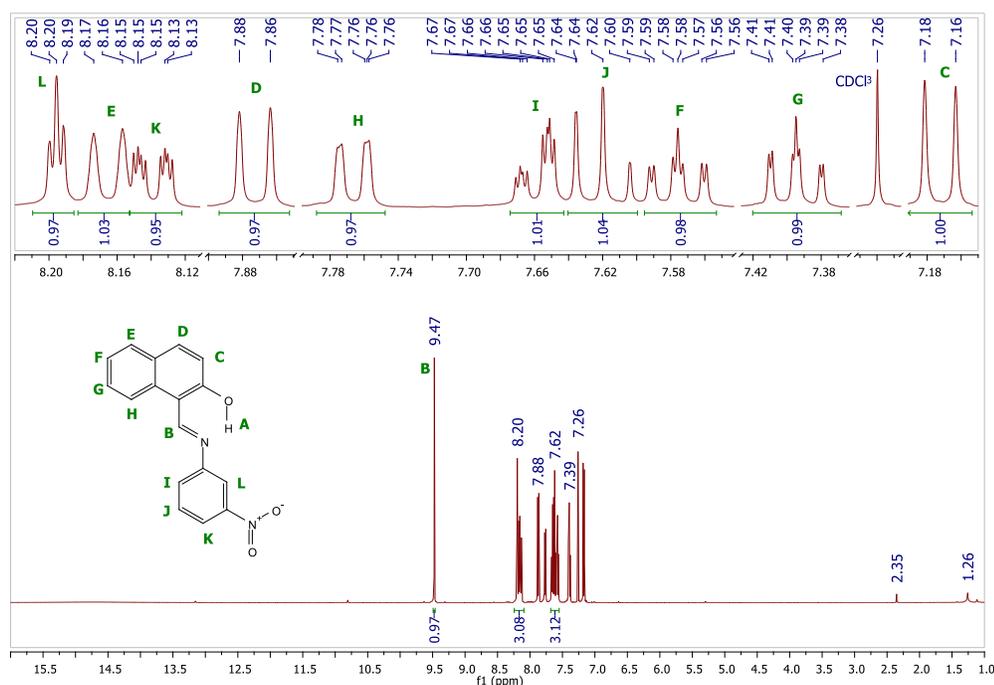


Figura 3.3.2.C. 3. Y-II  $^1\text{H}$ -RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  9.47 (s, 1H), 8.20 (t,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.17 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.14 (ddd,  $J = 7.8, 2.1, 1.3$  Hz, 1H), 7.87 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 7.77 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.66 (ddd,  $J = 7.9, 2.0, 1.3$  Hz, 1H), 7.64 – 7.60 (m, 1H), 7.58 (ddd,  $J = 8.4, 7.0, 1.4$  Hz, 1H), 7.39 (ddd,  $J = 8.0, 7.0, 1.0$  Hz, 1H), 7.17 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H).

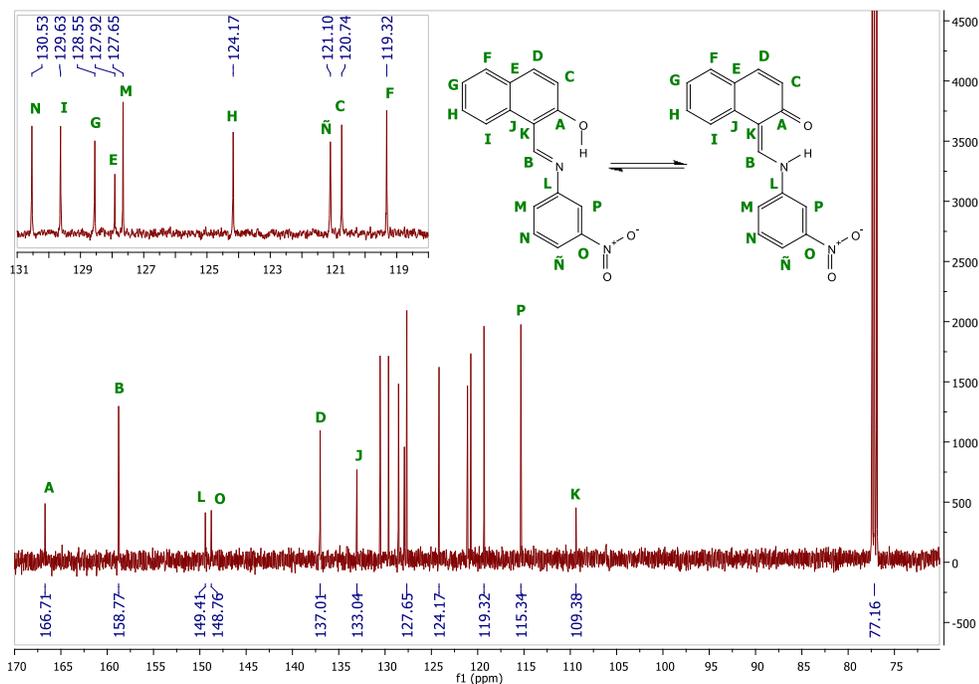


Figura 3.3.2.C. 4. Y-II  $^{13}\text{C}$ -RMN (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  166.71, 158.77, 149.41, 148.76, 137.01, 133.04, 130.53, 129.63, 128.55, 127.92, 127.65, 124.17, 121.10, 120.74, 119.32, 115.34, 109.38.

### 3.3.2.C.3. Espectro de $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ -RMN de Y-III:

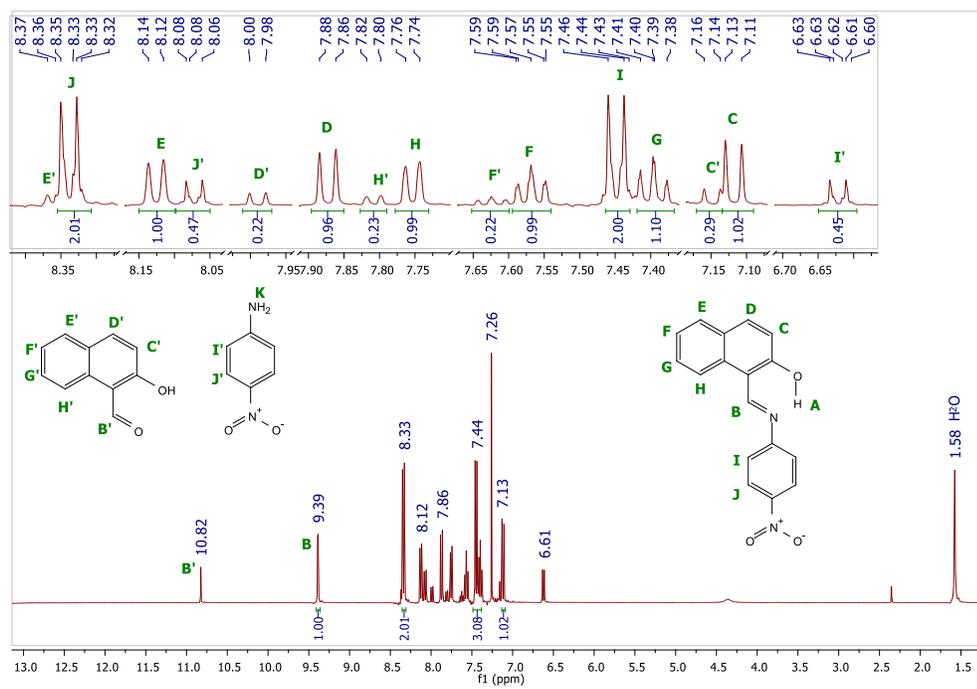


Figura 3.3.2.C. 5. Y-III  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  9.39 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 8.34 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 8.13 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.87 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 7.75 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.60 – 7.54 (m, 1H), 7.45 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.40 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.12 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H).

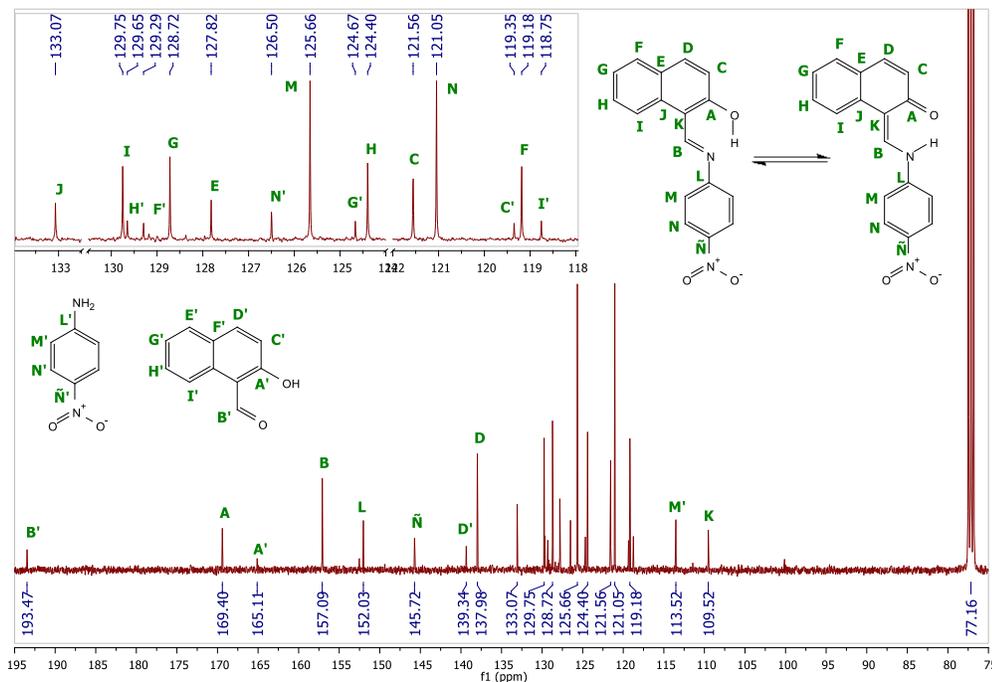


Figura 3.3.2.C. 6. Y-III  $^{13}\text{C}$ -RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  169.40, 157.09, 152.03, 145.72, 137.98, 133.07, 129.75, 128.72, 127.82, 125.66, 124.40, 121.56, 121.05, 119.18, 109.52.

3.3.2.C.4. Espectro de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -RMN de Y-IV:

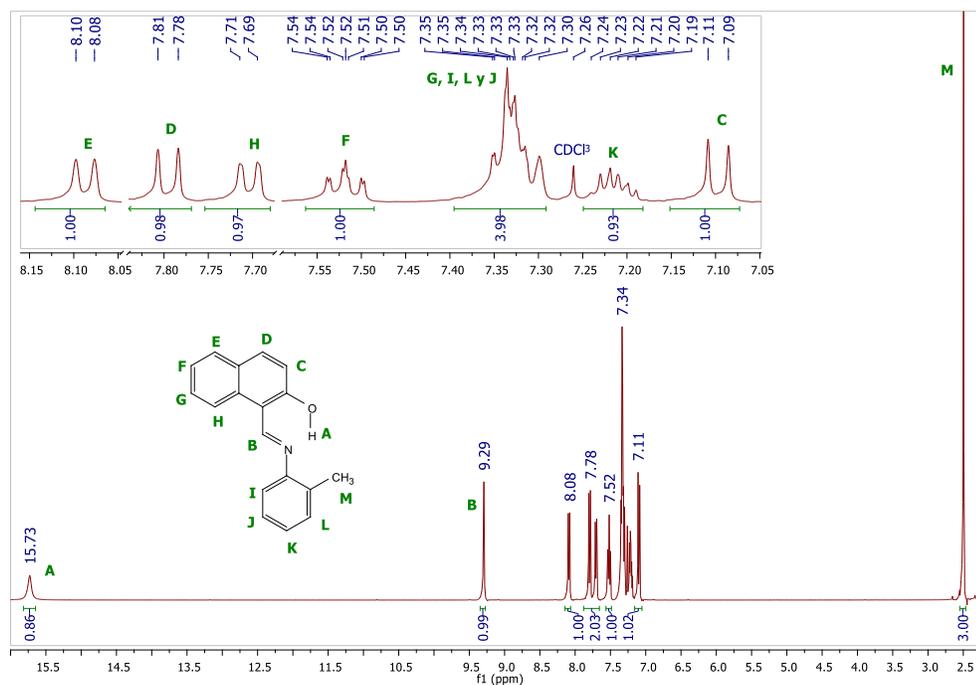


Figura 3.3.2.C. 7. Y-IV  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  15.73 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.09 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.80 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 7.70 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.52 (ddd,  $J = 8.4, 7.1, 1.3$  Hz, 1H), 7.39 – 7.29 (m, 4H), 7.21 (td,  $J = 8.4, 3.9$  Hz, 1H), 7.10 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 2.50 (s, 3H).

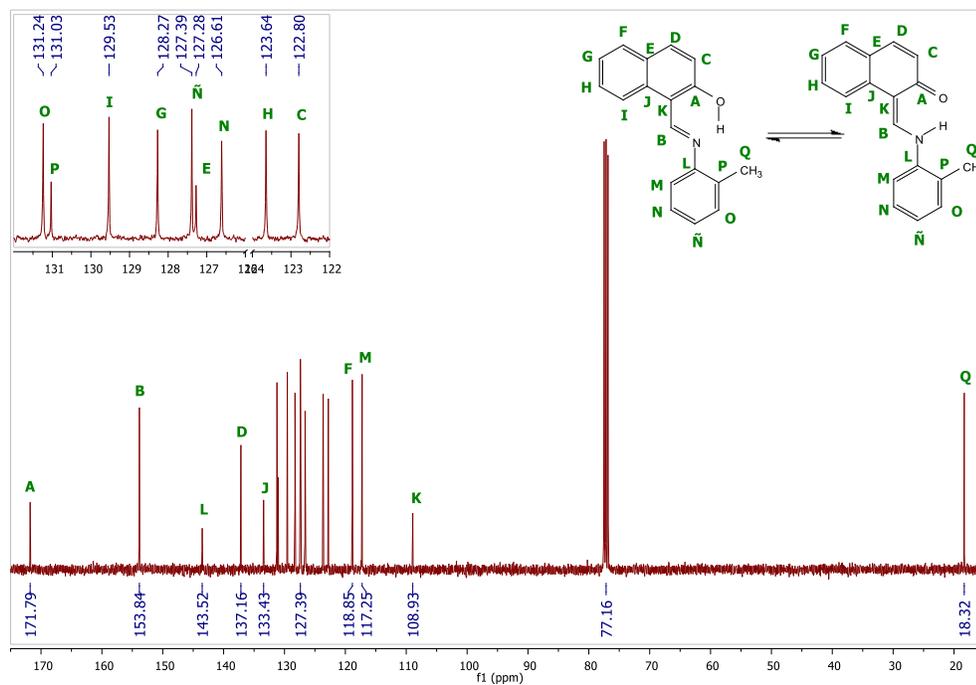


Figura 3.3.2.C. 8. Y-IV  $^{13}\text{C}$ -RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  171.79, 153.84, 143.52, 137.16, 133.43, 131.24, 131.03, 129.53, 128.27, 127.39, 127.28, 126.61, 123.64, 122.80, 118.85, 117.25, 108.93, 18.32.

### 3.3.2.C.5. Espectro de $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ -RMN de Y-V:

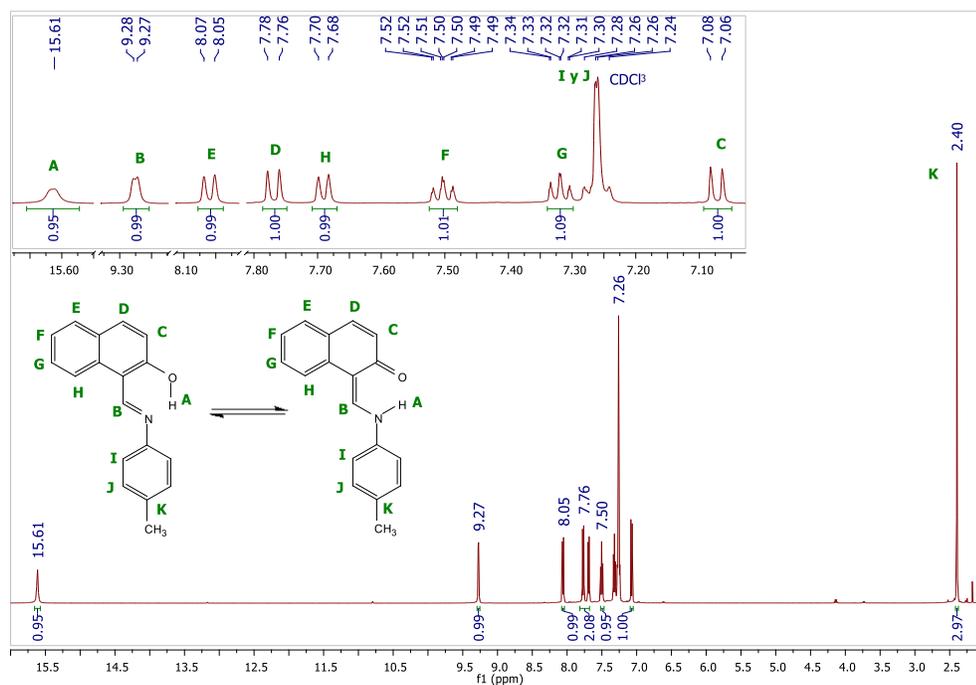


Figura 3.3.2.C. 9. Y-V  $^1\text{H}$ -RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  15.61 (s, 1H), 9.28 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 8.06 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.77 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 7.69 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.50 (ddd,  $J = 8.3, 7.0, 1.3$  Hz, 1H), 7.34 – 7.30 (m, 1H), 7.07 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 2.40 (s, 3H).

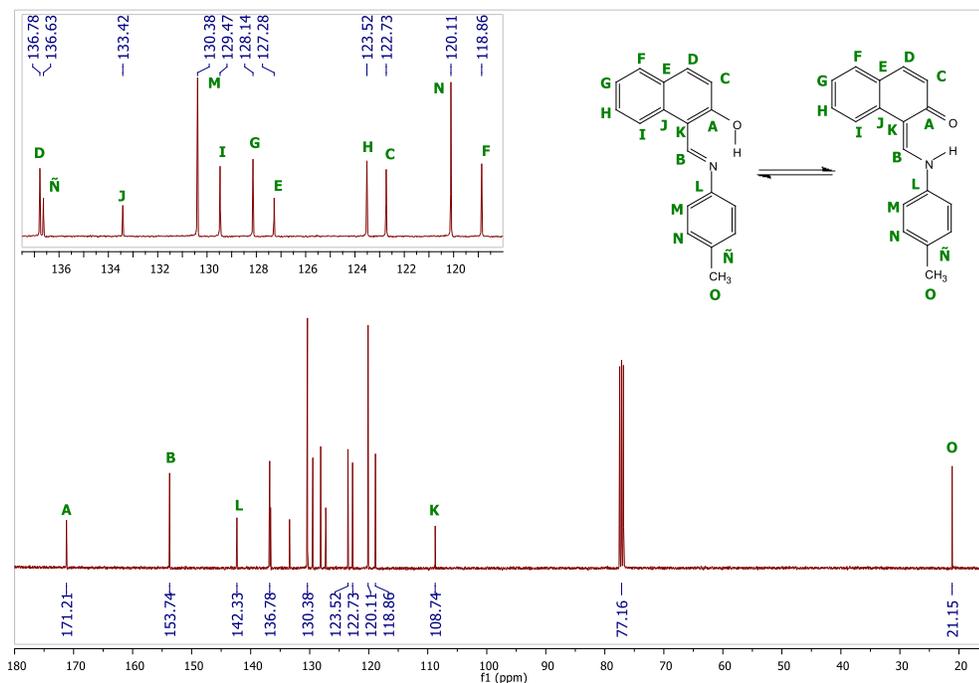


Figura 3.3.2.C. 10. Y-V  $^{13}\text{C}$ -RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  171.21, 153.74, 142.33, 136.78, 136.63, 133.42, 130.38, 129.47, 128.14, 127.28, 123.52, 122.73, 120.11, 118.86, 108.74, 21.15.

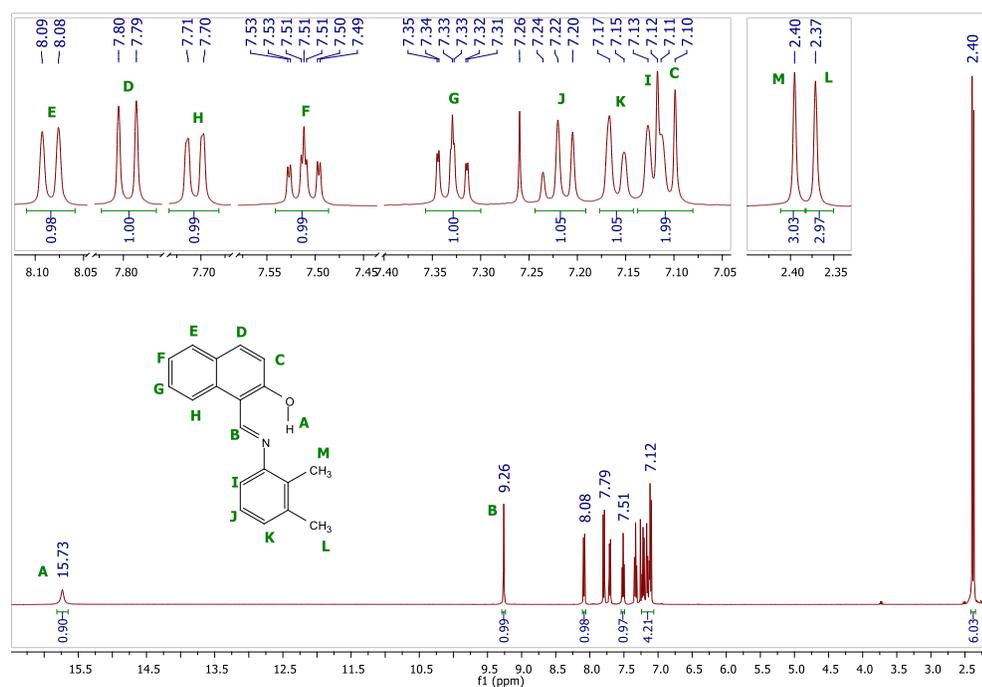
3.3.2.C.6. Espectro de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -RMN de Y-VI:

Figura 3.3.2.C. 11. Y-VI  $^1\text{H}$ -RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  15.73 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (ddd, J = 8.4, 7.0, 1.3 Hz, 1H), 7.36 – 7.30 (m, 1H), 7.22 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 9.1 Hz, 1H).

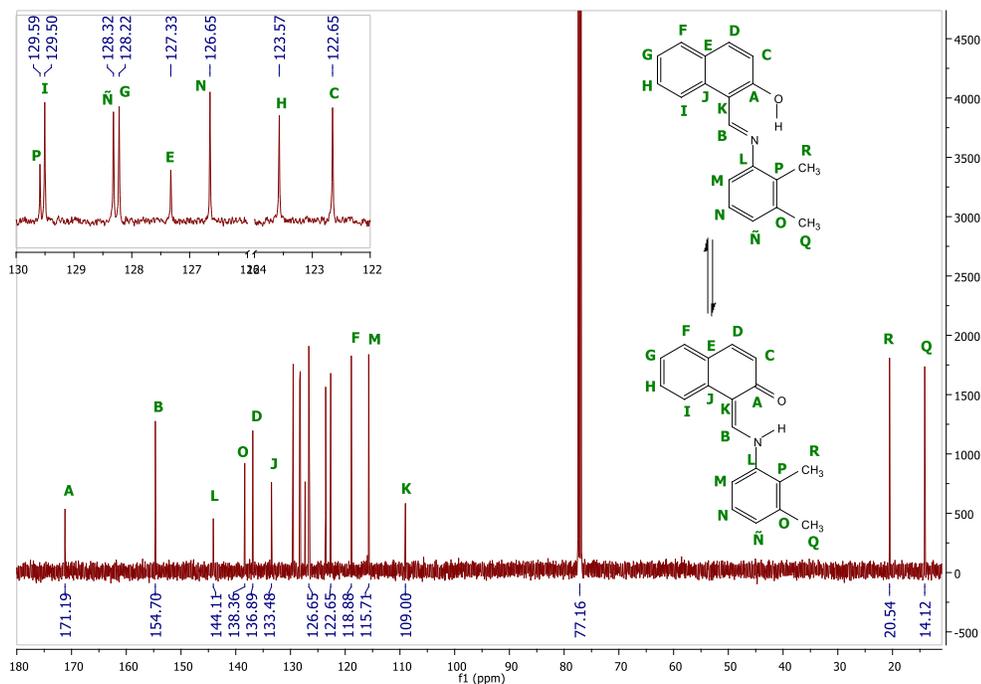


Figura 3.3.2.C. 12. Y-VI  $^{13}\text{C}$ -RMN (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  171.19, 154.70, 144.11, 138.36, 136.89, 133.48, 129.59, 129.50, 128.32, 128.22, 127.33, 126.65, 123.57, 122.65, 118.88, 115.71, 109.00, 20.54, 14.12.

3.3.2.C.7. Espectro de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -RMN de Y-VII:

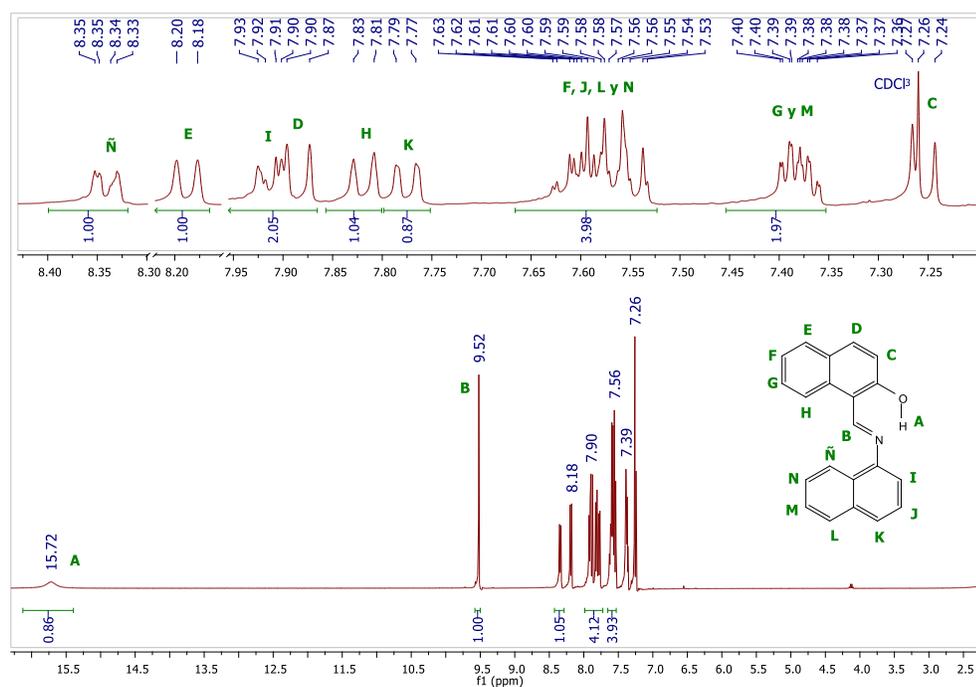


Figura 3.3.2.C. 13. Y-VII  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  15.72 (s, 1H), 9.55 (d,  $J = 19.7$  Hz, 1H), 8.34 (dd,  $J = 6.8, 2.2$  Hz, 1H), 8.19 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.91 (dd,  $J = 6.9, 2.6$  Hz, 1H), 7.88 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 7.82 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.78 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.67 – 7.52 (m, 4H), 7.45 – 7.35 (m, 2H), 7.25 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H).

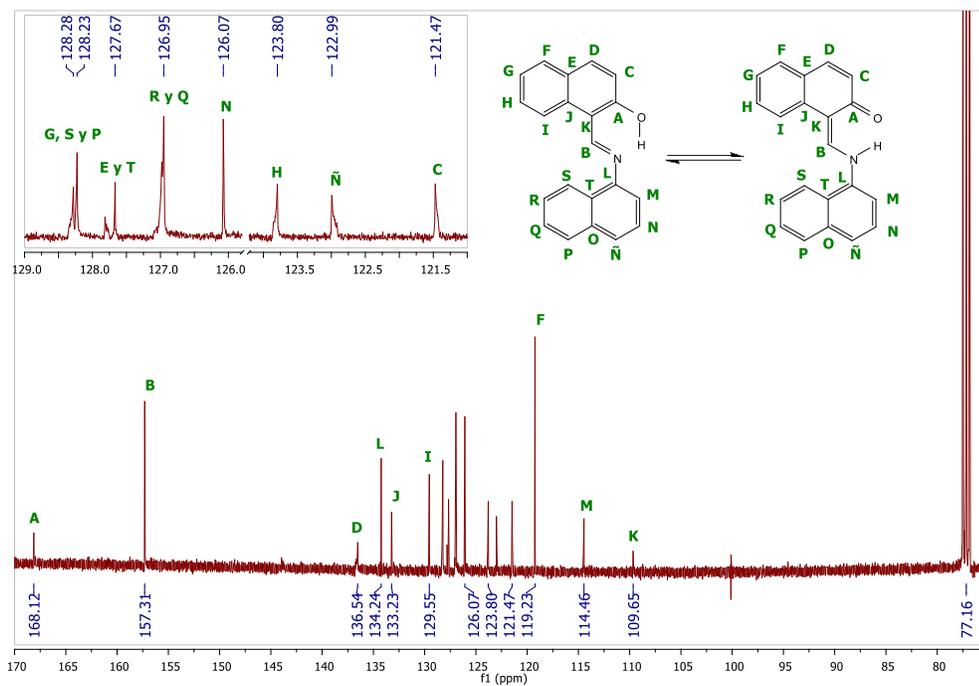


Figura 3.3.2.C. 14. Y-VII  $^{13}\text{C}$ -RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  168.12, 157.31, 136.54, 134.24, 133.23, 129.55, 128.28, 128.23, 127.67, 126.98, 126.95, 126.07, 123.80, 122.99, 121.47, 119.23, 114.46.

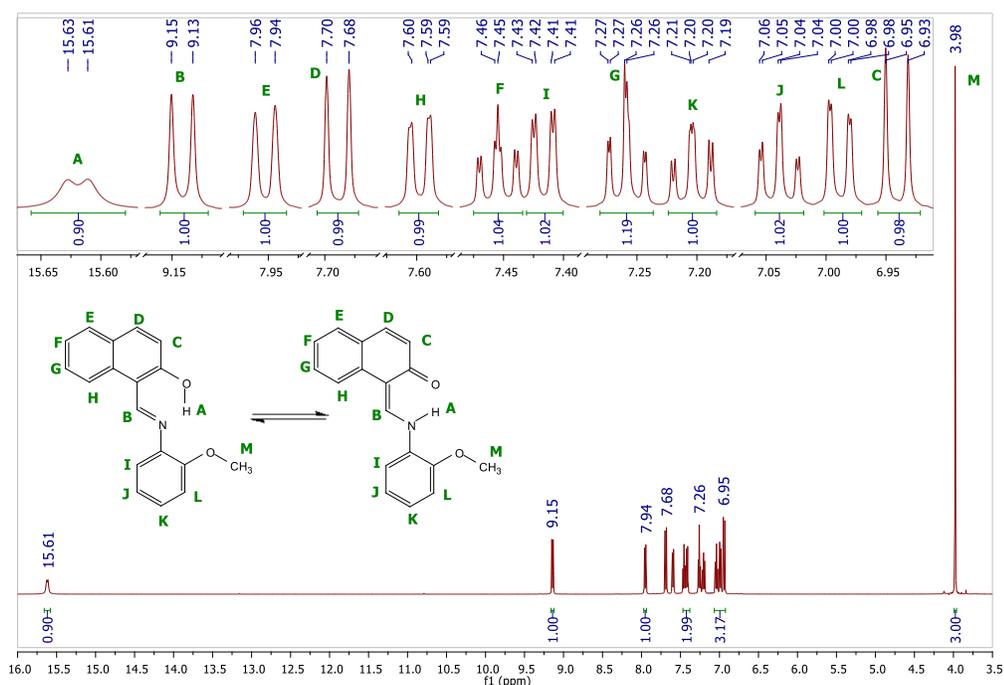
3.3.2.C.8. Espectro de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -RMN de Y-XI:

Figura 3.3.2.C. 15. Y-XI  $^1\text{H}$ -RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  15.62 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 9.14 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.95 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.69 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 7.60 (dd,  $J = 7.8, 1.1$  Hz, 1H), 7.45 (ddd,  $J = 8.4, 7.1, 1.4$  Hz, 1H), 7.42 (dd,  $J = 7.9, 1.4$  Hz, 1H), 7.28 – 7.23 (m, 1H), 7.23 – 7.18 (m, 1H), 7.04 (td,  $J = 7.7, 1.2$  Hz, 1H), 6.99 (dd,  $J = 8.2, 1.0$  Hz, 1H), 6.94 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 3.98 (s, 1H).

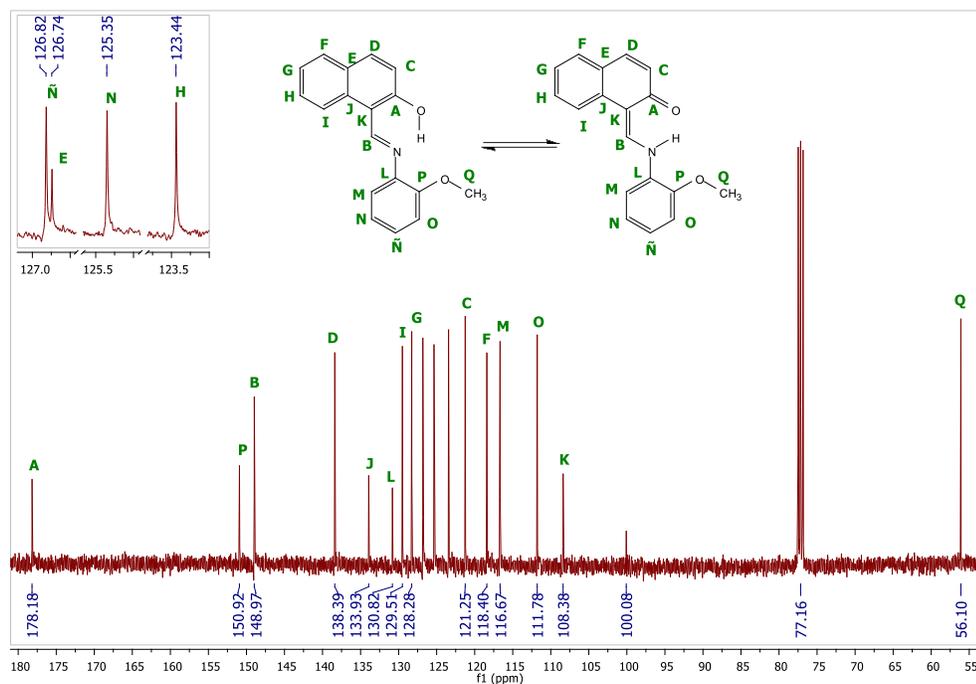


Figura 3.3.2.C. 16. Y-XI  $^{13}\text{C}$ -RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25  $^\circ\text{C}$ )  $\delta$  178.18, 150.92, 148.97, 138.39, 133.93, 130.82, 129.51, 128.28, 126.82, 126.74, 125.35, 123.44, 121.25, 118.40, 116.67, 111.78, 108.38, 100.08.

### 3.3.2.C.9. Espectro de $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ -RMN de Y-XII:

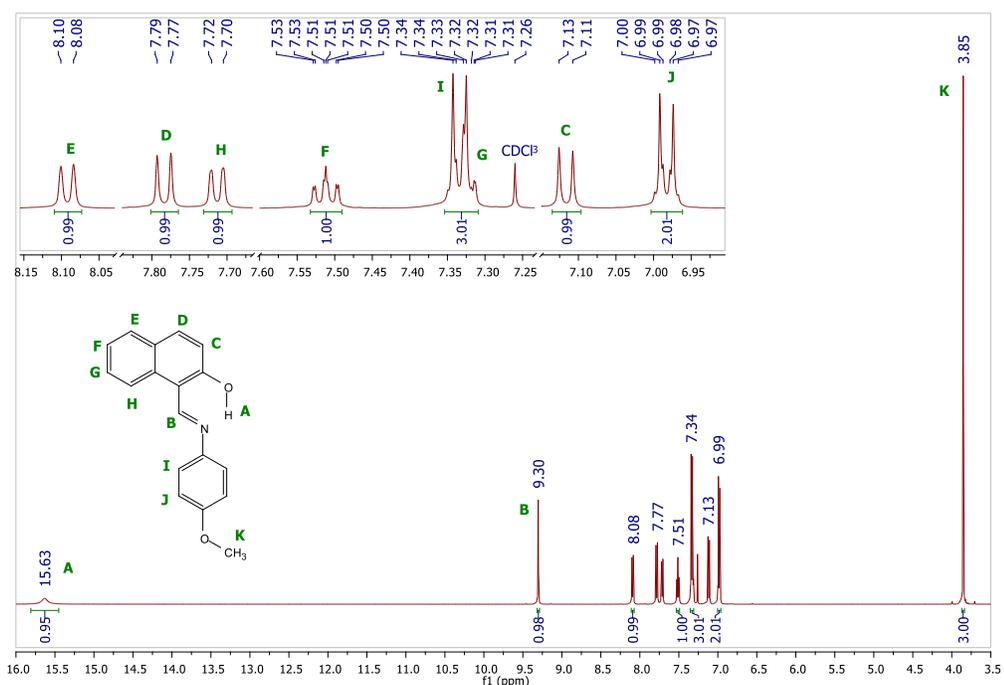


Figura 3.3.2.C. 17. Y-XII  $^1\text{H}$ -RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  15.63 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.51 (ddd, J = 8.4, 7.0, 1.3 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.35 – 7.30 (m, 1H), 7.12 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H).

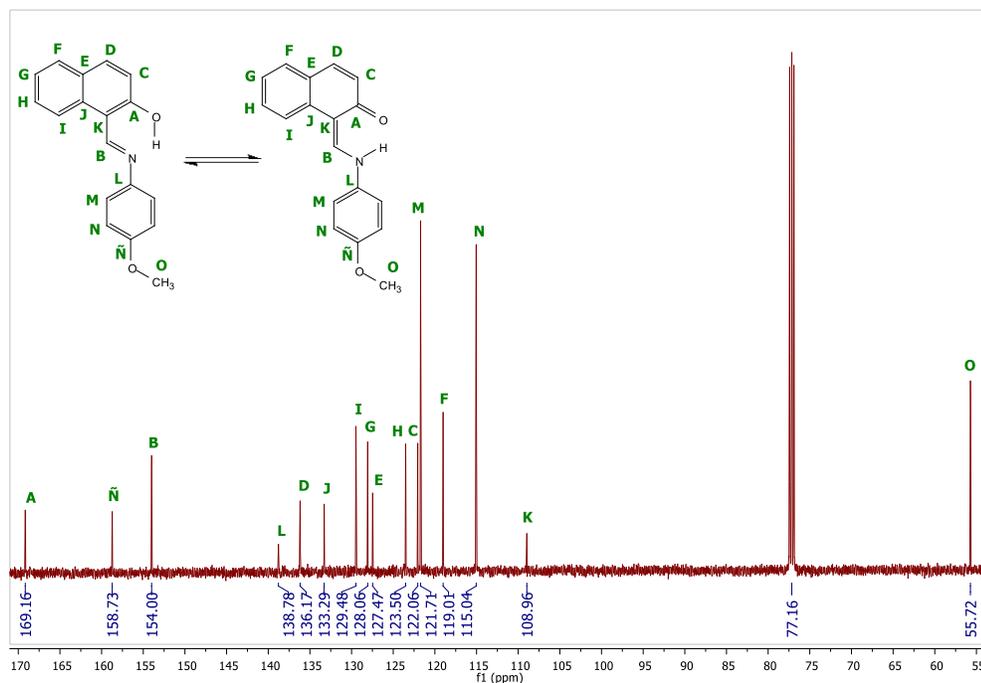


Figura 3.3.2.C. 18. Y-XII  $^{13}\text{C}$ -RMN (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  169.16, 158.73, 154.00, 138.78, 136.17, 133.29, 129.48, 128.06, 127.47, 123.50, 122.06, 121.71, 119.01, 115.04, 108.96, 55.72.

### 3.3.2.C.10. Espectro de $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ -RMN de Y-XVI:

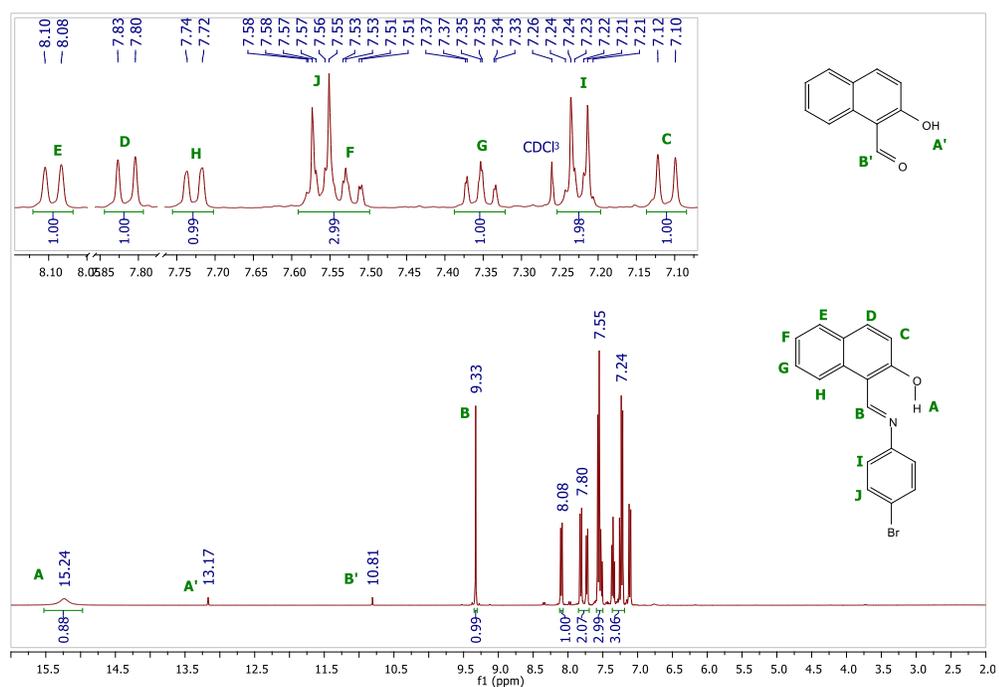


Figura 3.3.2.C. 19. Y-XVI  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  15.24 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.09 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.82 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 7.73 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.59 – 7.50 (m, 3H), 7.35 (td,  $J = 7.5, 0.9$  Hz, 1H), 7.25 – 7.20 (m, 2H), 7.11 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H).

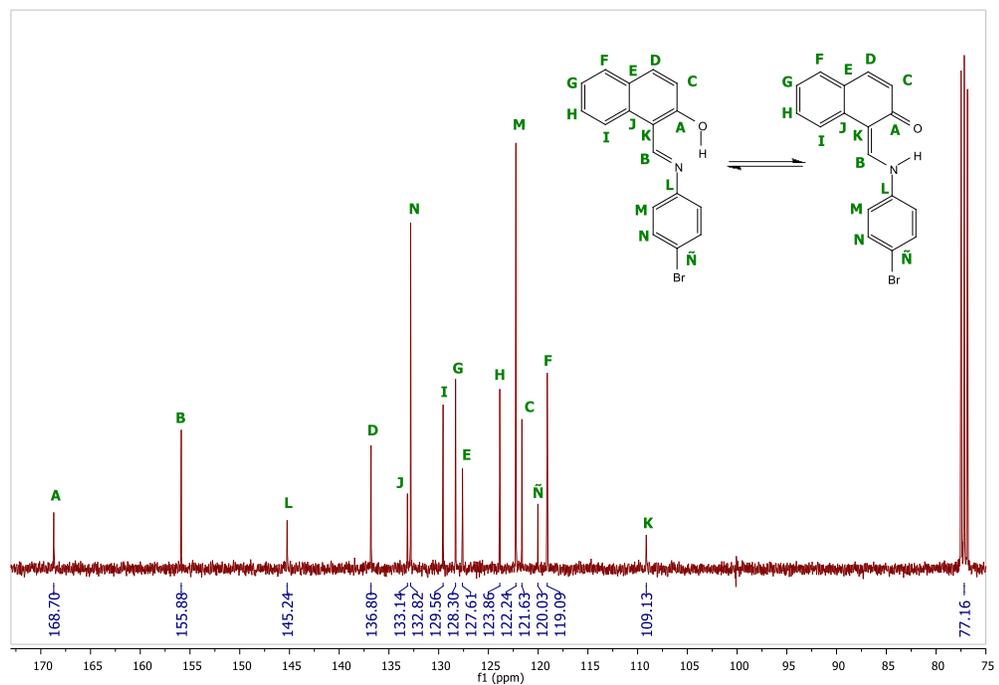


Figura 3.3.2.C. 20. Y-XVI  $^{13}\text{C}$ -RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  168.70, 155.88, 145.24, 136.80, 133.14, 132.82, 129.56, 128.30, 127.61, 123.86, 122.24, 121.63, 120.03, 119.09, 109.13, 77.16.

### 3.3.3.A.1. Espectro de $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ -RMN de Z-I:

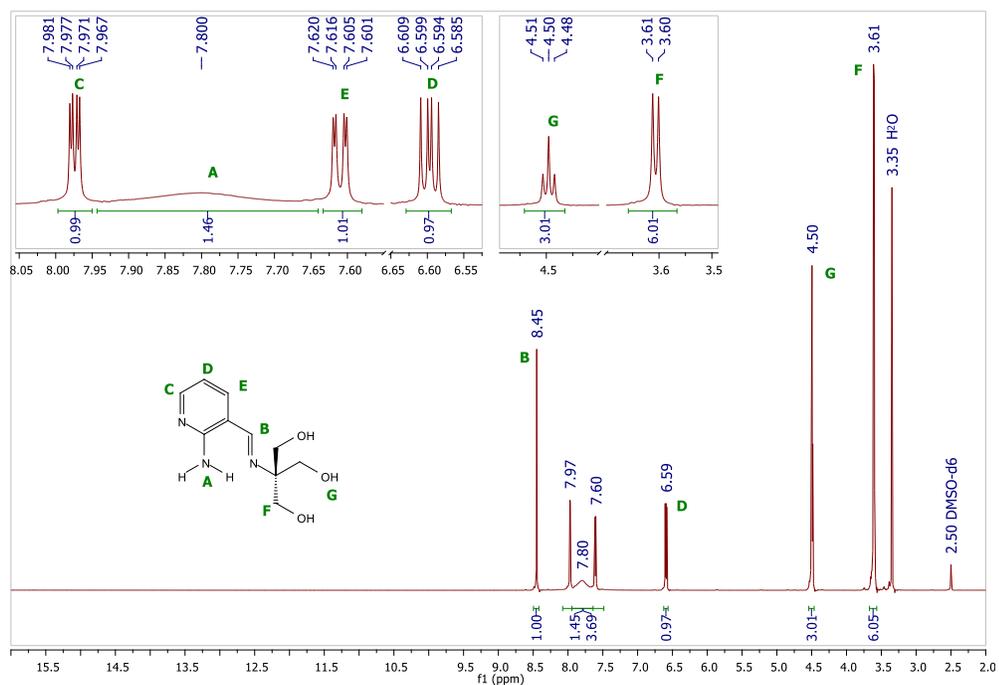


Figura 3.3.3.A. 1. Z-I  $^1\text{H}$ -RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ , 25 °C)  $\delta$  8.45 (s, 1H), 7.97 (dd,  $J = 4.8, 1.9$  Hz, 1H), 7.80 (s, 2H), 7.61 (dd,  $J = 7.5, 1.8$  Hz, 1H), 6.60 (dd,  $J = 7.4, 4.8$  Hz, 1H), 4.50 (t,  $J = 5.5$  Hz, 3H), 3.61 (d,  $J = 5.5$  Hz, 6H).

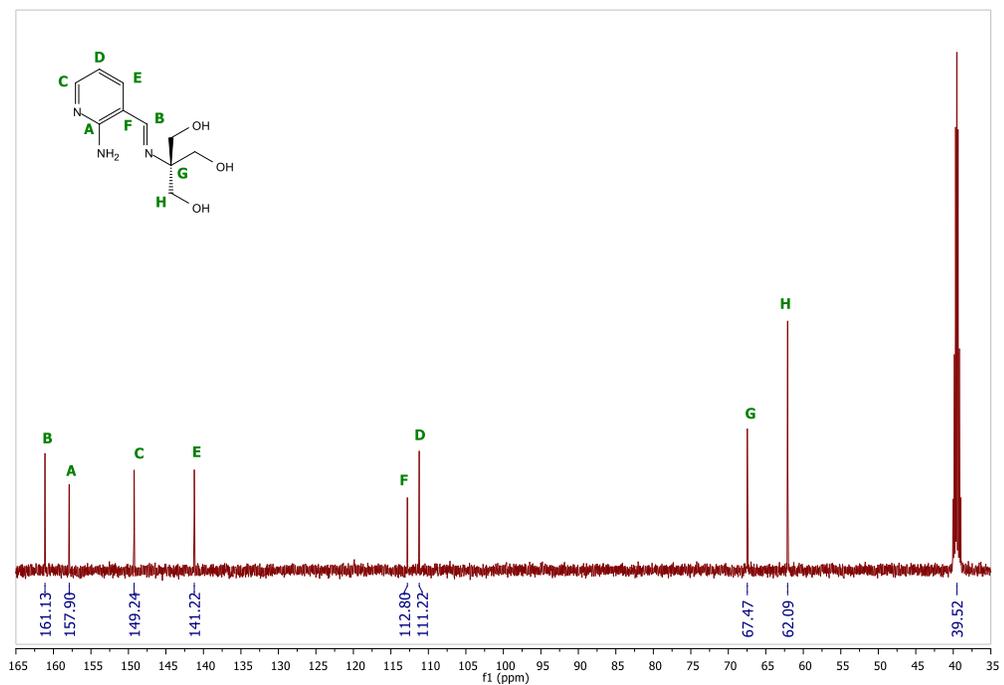


Figura 3.3.3.A. 2. Z-I  $^{13}\text{C}$ -RMN (126 MHz, DMSO- $d_6$ , 25 °C)  $\delta$  161.13, 157.90, 149.24, 141.22, 112.80, 111.22, 67.47, 62.09.

### 3.3.3.A.2. Espectro de $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ -RMN de Z-II:

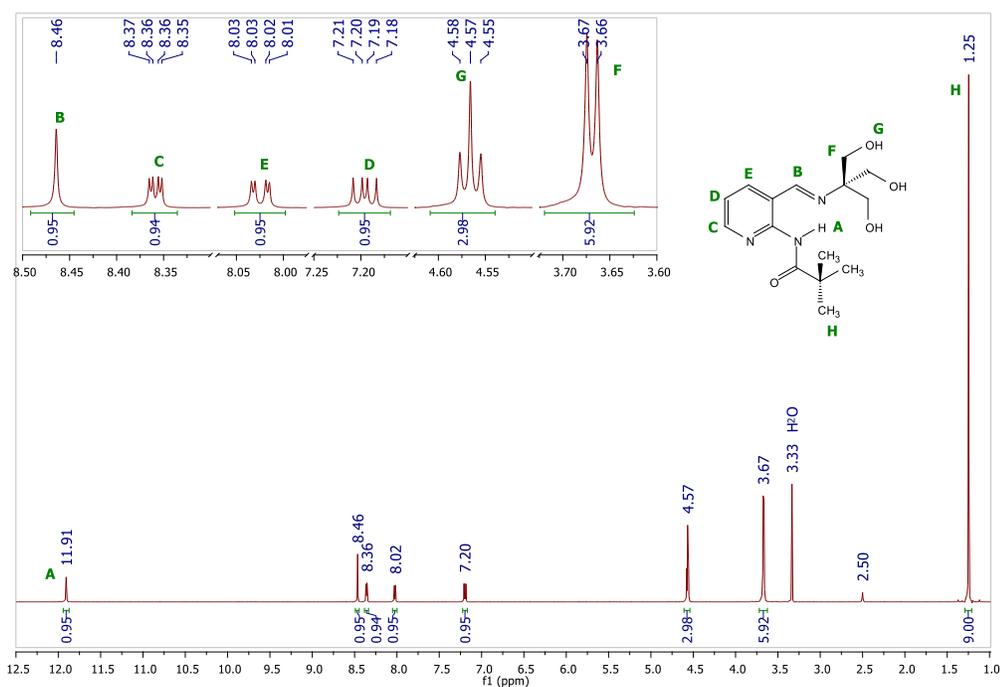


Figura 3.3.3.A. 3. Z-II  $^1\text{H}$ -RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ , 25 °C)  $\delta$  11.91 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.36 (dd,  $J$  = 4.8, 1.9 Hz, 1H), 8.02 (dd,  $J$  = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.20 (dd,  $J$  = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.57 (t,  $J$  = 5.6 Hz, 3H), 3.67 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 6H), 1.25 (s, 9H).

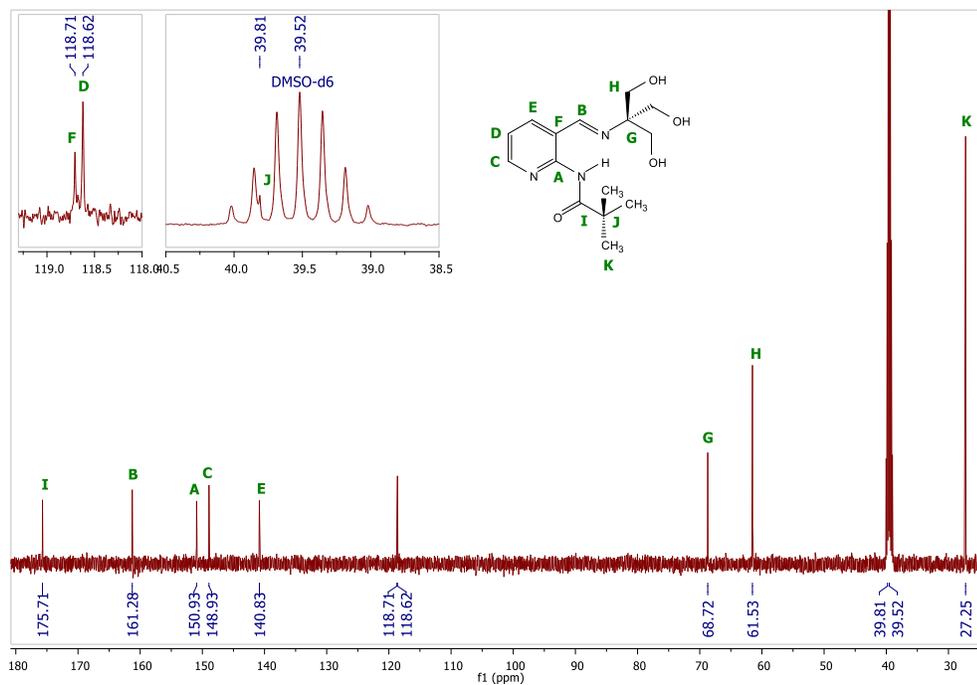


Figura 3.3.3.A. 4. Z-II  $^{13}\text{C}$ -RMN (126 MHz, DMSO- $d_6$ , 25 °C)  $\delta$  175.71, 161.28, 150.93, 148.93, 140.83, 118.71, 118.62, 68.72, 61.53, 39.81, 27.25.

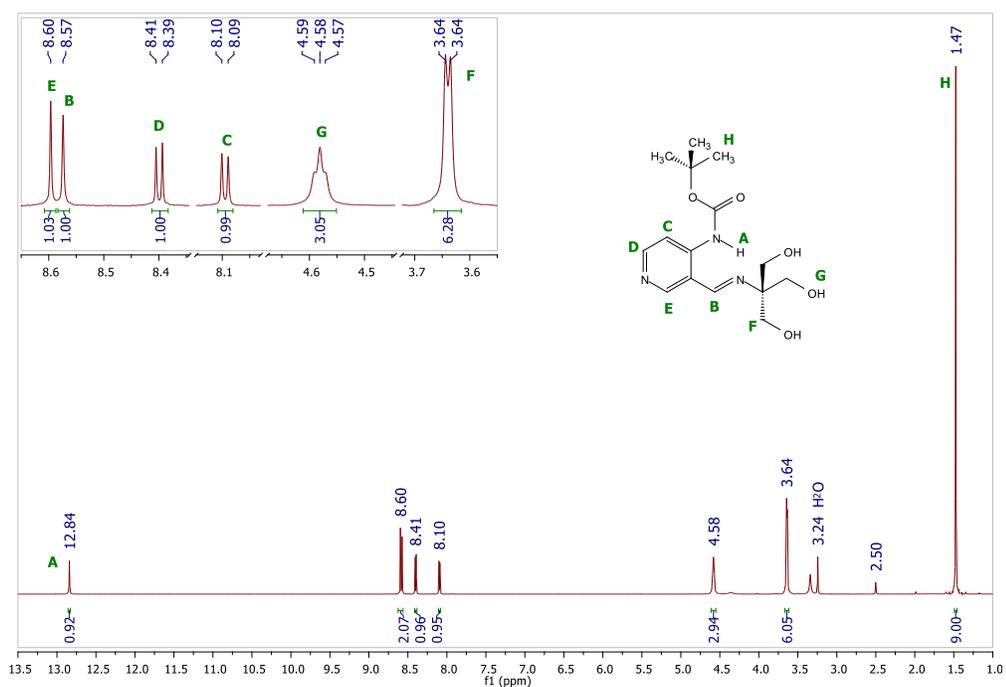
3.3.3.A.3. Espectro de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -RMN de Z-IV:

Figura 3.3.3.A. 5. Z-IV  $^1\text{H}$ -RMN (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 25 °C)  $\delta$  12.84 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.40 (d,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 8.09 (d,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 4.58 (t,  $J = 5.0$  Hz, 3H), 3.64 (d,  $J = 4.5$  Hz, 6H), 1.47 (s, 9H).

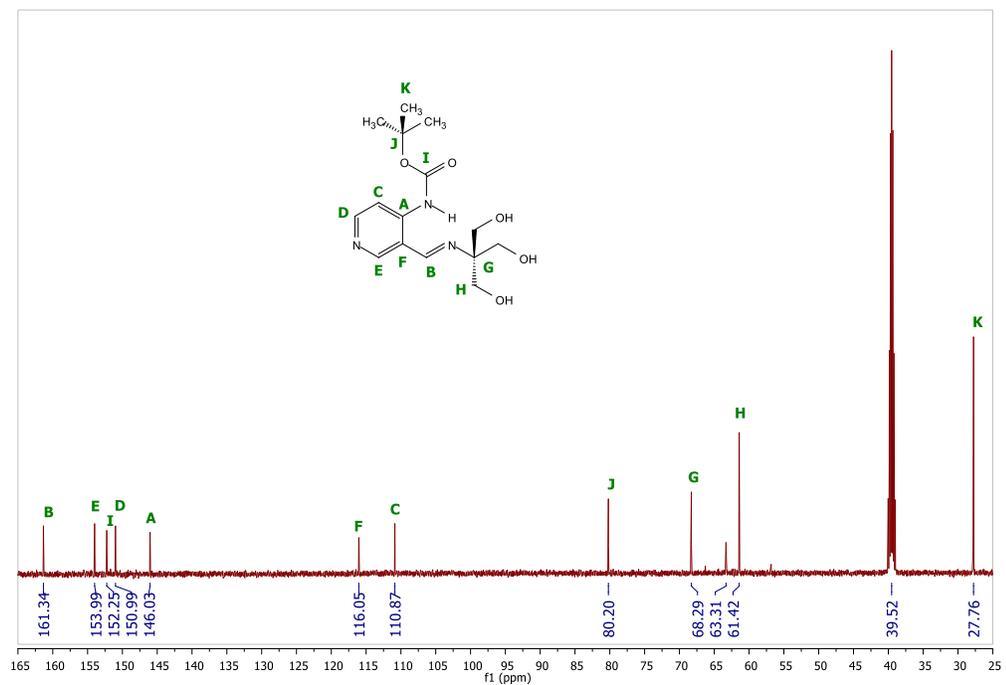


Figura 3.3.3.A. 6. Z-IV  $^{13}\text{C}$ -RMN (126 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 25 °C)  $\delta$  161.34, 153.99, 152.25, 150.99, 146.03, 116.05, 110.87, 80.20, 68.29, 66.29, 63.31, 61.42, 56.82, 27.84, 27.76.

### 3.3.3.A.4. Espectro de $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ -RMN de Z-VI:

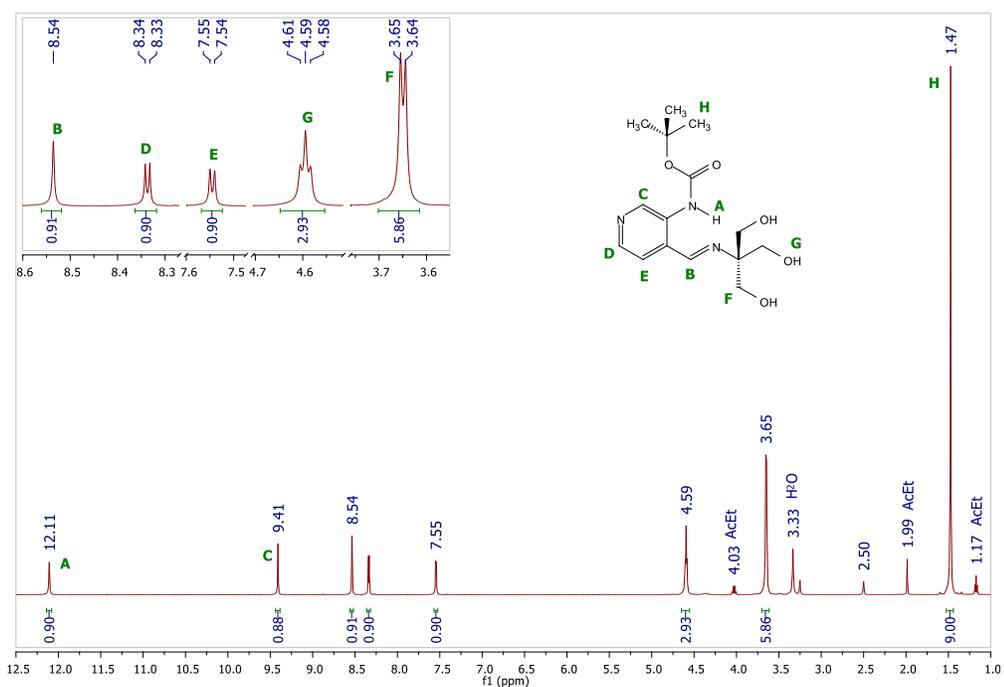


Figura 3.3.3.A. 7. Z-VI  $^1\text{H}$ -RMN (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 25 °C)  $\delta$  12.11 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.34 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 7.55 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 4.59 (t,  $J = 5.4$  Hz, 3H), 3.65 (d,  $J = 5.2$  Hz, 6H), 1.47 (s, 9H).

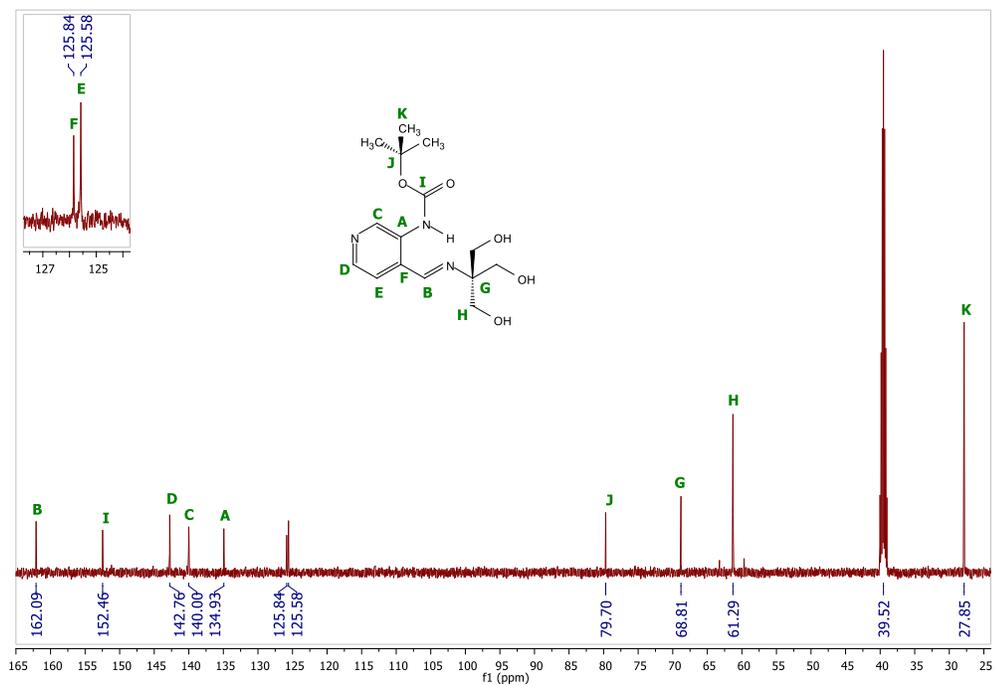
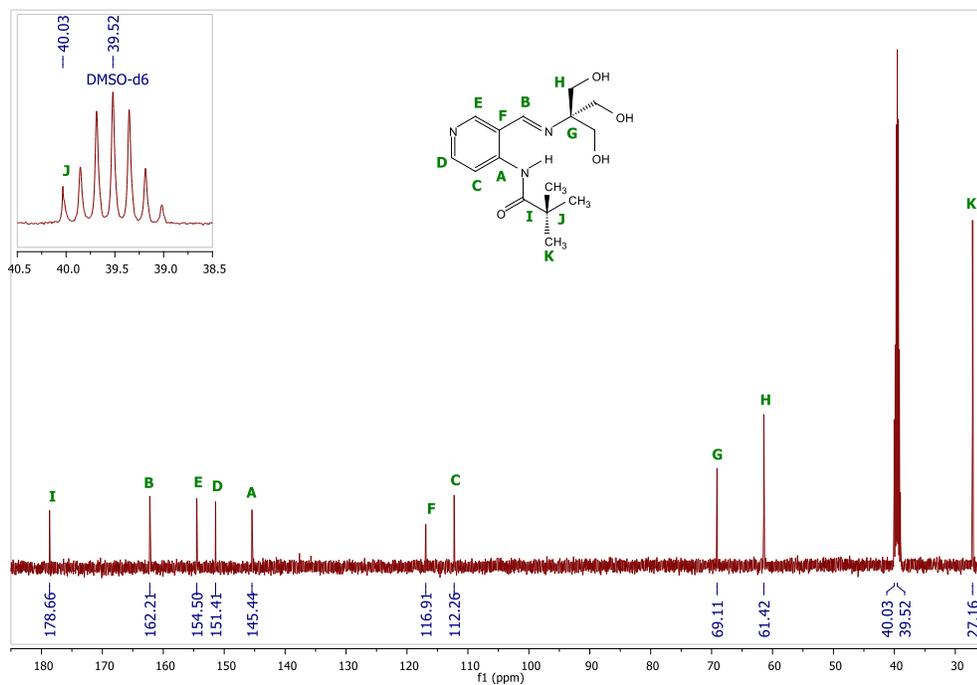
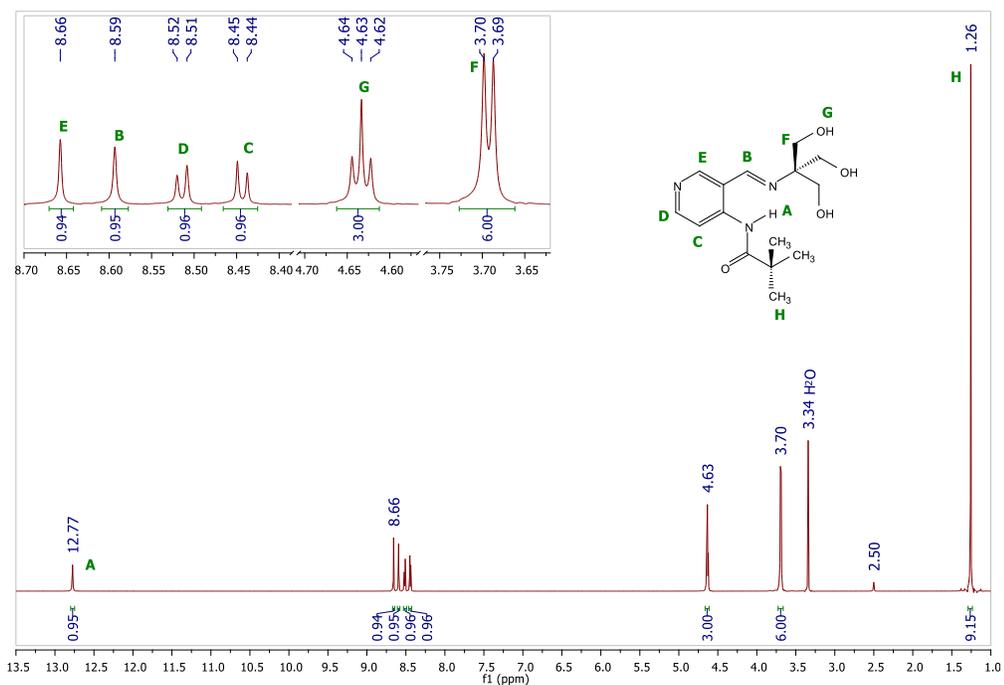


Figura 3.3.3.A. 8. Z-VI  $^{13}\text{C}$ -RMN (126 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 25 °C)  $\delta$  162.09, 152.46, 142.76, 140.00, 134.93, 125.84, 125.58, 79.70, 68.81, 61.29, 27.85.

3.3.3.A.5. Espectro de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -RMN de Z-VII:

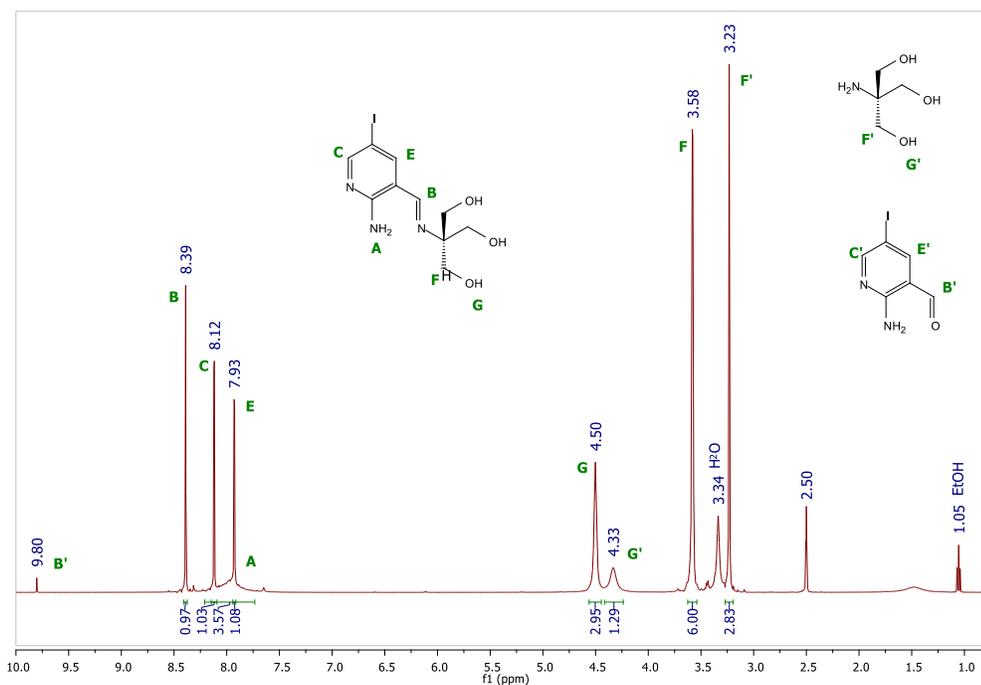
3.3.3.A.6. Espectro de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -RMN de Z-VIII:

Figura 3.3.3.A. 11. Z-VIII  $^1\text{H}$ -RMN (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 25 °C)  $\delta$  8.39 (s, 1H), 8.12 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.93 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 4.50 (s, 3H), 3.58 (s, 6H).