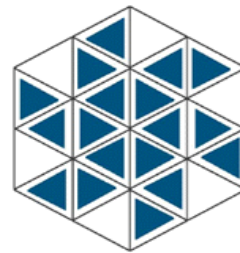




Universidad de Los Andes
Facultad de Ciencias
Departamento de Química
Laboratorio de Cristalografía



TRABAJO ESPECIAL DE GRADO
ESTUDIO DE LA ESTRUCTURA CRISTALINA Y MOLECULAR DE UN DERIVADO
DE IMIDAZOL CON CADENA LATERAL ALQUÍLICA LARGA DE 14 ÁTOMOS DE
CARBONO

Autora: Br. María Duvela Echeverría Torrez

Tutora: Profa. Asiloé J. Mora

Co-Tutora: Profa. Marilia Guillén

Mérida, junio del 2021.

DEDICATORIA

A mi niña interior, solamente quiero enseñarte lo lejos que hemos llegado. Quiero que sepas que seguiremos por más.

Puedes serlo todo si crees en ti.

AGRADECIMIENTOS

Sin lugar a dudas no hubiese podido llegar hasta este momento de mi vida sin las personas que me dieron su apoyo y guía a lo largo de este camino llamado “carrera universitaria” en el que aprendí que a veces la ciencia es más arte que ciencia. Es por esto que hoy agradezco:

- A mis padres, por su amor, apoyo y siempre ser mis guías de vida. No me alcanzara la vida para amarlos y agradecerles. ¡Este logro también es de ustedes!
- A mis hermanos, por siempre sacarme sonrisas y acompañarme en pequeñas aventuras.
- A mis abuelos, por tener la sabiduría de un búho y el corazón de un ángel. No hay lugar como el hogar, excepto las casas de mis abuelas.
- A Pablo Espinoza, por darme tu apoyo incondicional y tu presencia. Gracias por ser la chispa que creía en mí e iluminaba todo a lo largo de esta travesía. ¡Gracias por explicarme límites!
- A mi primo Carlos Juan, porque la palabra primo te queda pequeña. Gracias por ser mi hermano mayor.
- A la familia Espinoza Zurbarán, mi segunda familia, por su cariño y apoyo desde el inicio.
- A mis hermanas de vida, Andrea Carolina y María Andrea, por siempre estar a lo largo de toda mi vida sin importar qué. Ustedes me ayudaron a mantener la cordura en el 2020.
- A mi hermano de otra madre, Andrés Alejandro, por ser mi roca durante toda la cuarentena.
- Al hermano que me dio la facultad, Ronald, sin ti, estudiar el maravilloso mundo de la química no hubiese sido lo mismo. Gracias por ser mi compañero de laboratorio. Real hasta la muerte amiguito.
- A mi pepe grillo personal, Claudia, por siempre escucharme en mis momentos de locura.
- A mi amiga luchadora, Eylhen's, por ser ejemplo que todo se puede lograr en la vida trabajando con dedicación y constancia.
- A mi amiga y compañera de crisis, Carla, por acompañarnos a lo largo de todo el proceso de escritura de nuestros trabajos especiales de grado.
- A todos mis amigos y futuros colegas, ustedes saben quiénes tocaron mi corazón, me salvaron un poco la carrera y otro poco la vida. Ustedes hicieron de la universidad una experiencia inolvidable. Merecen lo que sueñan.
- A mis tutoras, Profa. Asiloé Mora y Profa. Marilia Guillén, por permitirme trabajar bajo su guía y conocimiento. Gracias por toda su dedicación, paciencia y esfuerzo. ¡Lo hicimos! No hubiese sido posible sin ustedes.
- A los profesores Jesús Contreras, Simón Barrios, Francisco López-Carrasquero y Gerzon Delgado, por trabajar en el material de partida que dió inicio a este trabajo especial de grado.
- A todos y cada uno de los profesores que me enseñaron con el corazón. Ustedes me enseñaron que la duda no debe ser temida, sino acogida y debatida. Está bien decir: no lo sé.

RESUMEN

En este trabajo se presenta el estudio de la estructura cristalina y molecular del cocrystal ácido tetradecanoico: tetradecanoato de imidazolio, obtenido como un coproducto en la síntesis de *n*-acilimidazoles realizada por Contreras *et al.* (2015) *Avances en Química*, 10(3), pp. 139-142. El estudio por difracción de rayos-X de monocristal mostró que el cocrystal cristalizó en una celda triclínica con grupo espacial $P\bar{1}$ (No. 2) y parámetros de celda: $a=8.945 \text{ \AA}$, $b=10.264 \text{ \AA}$, $c=19.214 \text{ \AA}$, $\alpha=75.64^\circ$, $\beta=83.44^\circ$ y $\gamma=70.87^\circ$. El patrón de difracción en polvo calculado a partir de estos parámetros de celda mostró tres picos intensos a $21,36^\circ$; $22,94^\circ$ y $24,93^\circ$ en 2θ que aparecieron superpuestos en el patrón en polvo medido a partir del producto recrystalizado en acetato de etilo, lo que evidencia la presencia de dos fases cristalinas como productos de reacción, siendo el cocrystal de estudio un producto secundario. La nucleación y el crecimiento del cocrystal —compuesto solo por especies polares— estuvo favorecido por la segregación de estas moléculas polares del seno del líquido madre de baja polaridad usado para la recrystalización. El empaquetamiento cristalino del cocrystal se encuentra gobernado por interacciones electrostáticas y tres interacciones de enlaces de hidrógeno convencionales del tipo $N-H\cdots O$ y $O-H\cdots O$, además de dos interacciones de enlaces de hidrógeno no convencionales del tipo $C-H\cdots O$. Todas estas interacciones contribuyen en la unión de los grupos polares del ácido tetradecanoico y del ión tetradecanoato con el ión imidazolio, dando lugar a la formación de cintas en la región hidrofílica del empaquetamiento que crecen infinitamente a lo largo del eje **a**. Por otro lado, en el análisis de la superficies de Hirshfeld en *shape index* del ion imidazolio se encontró evidencia de una interacción tipo $C-O\cdots\pi$ entre el anión tetradecanoato actuando como donador de densidad electrónica hacia el anverso del anillo imidazolio (carente de densidad electrónica), mientras que la cara frontal del mismo anillo imidazolio (rico en densidad electrónica) actuó como aceptor de un átomo de hidrógeno del grupo metilo terminal del ión tetradecanoato en una interacción intermolecular del tipo $C-H\cdots\pi$, construyendo una cadena infinita catión-anión que se extiende a lo largo del eje **c**. Estas interacciones opuestas en naturaleza por distintas caras de un heteroanillo son poco comunes en el estado cristalino, muestra la versatilidad del ion imidazolio de actuar simultáneamente como aceptor y donador de densidad electrónica en interacciones intermoleculares en cristales y constituye el hallazgo más relevante de nuestro estudio.

ÍNDICE GENERAL

RESUMEN	II
Capítulo I.....	13
I.1 QUÍMICA SUPRAMOLECULAR.....	14
I.2 FUERZAS INTERMOLECULARES	15
I.2.1 INTERACCIONES ELECTROSTÁTICAS.....	17
I.2.1.1 ION-ION	17
I.2.1.2 ION-DIPOLO	18
I.2.2 FUERZAS DE VAN DER WAALS.....	18
I.2.2.1 FUERZAS DIPOLO-DIPOLO	19
I.2.2.2 FUERZAS DIPOLO-DIPOLO INDUCIDO	20
I.2.2.3 FUERZAS DIPOLO INDUCIDO-DIPOLO INDUCIDO.....	20
I.2.3 INTERACCIONES π	21
I.2.3.1 INTERACCIONES π - π	21
I.2.3.2 INTERACCIONES CATIÓN- π	21
I.2.3.3 INTERACCIONES ANIÓN- π	22
I.2.3.4 INTERACCIONES CH... π	22
I.2.4 INTERACCIONES HIDROFÓBICAS	23
I.3 ENLACE DE HIDRÓGENO	23
I.3.1 DEFINICIÓN GEOMÉTRICA DEL ENLACE DE HIDRÓGENO.....	25
I.3.2 DEFINICIÓN ENERGÉTICA DEL ENLACE DE HIDRÓGENO	26
I.4 INGENIERÍA CRISTALINA	28
I.5 ANTECEDENTES	30
I.5.1 SÍNTESIS DEL 1-(1H-IMIDAZOL-1-IL) TETRADECAN-1-ONA	31
I.5.1.1 SÍNTESIS DEL CLORURO DE ACILO	31
I.5.1.2 SÍNTESIS DEL ACILIMIDAZOL.....	32
I.5.2 MECANISMO DE REACCIÓN DEL 1-(1H-IMIDAZOL-1-IL) TETRADECAN-1-ONA.....	32
II.5.2.1 MECANISMO DE LA REACCIÓN DEL ÁCIDO TETRADECANOICO Y CLORURO DE TIONILO	32
II.5.2.1 MECANISMO DE LA REACCIÓN DEL IMIDAZOL CON EL CLORURO DE MIRISTOILO.....	33

I.5.2 CARACTERIZACIÓN POR ESPECTROSCOPIA INFRARROJA (FT-IR).....	33
I.5.3 CARACTERIZACIÓN POR RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR PROTÓNICA (RMN ¹ H).....	34
I.5.4 ANÁLISIS POR DIFRACCIÓN DE RAYOS-X EN POLVO	36
I.5.5 IMIDAZOL	37
I.5.6 ÁCIDOS CARBOXÍLICOS	38
I.5.7 ANTECEDENTES DE ESTRUCTURAS CRISTALINAS.....	40
I.6 PLATEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	43
I.7 HIPÓTESIS	43
I.8 OBJETIVOS.....	43
I.8.1 OBJETIVO GENERAL	43
I.8.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	43
REFERENCIAS.....	44
Capítulo II	50
II.1 TÉCNICAS ESPECTROSCÓPICAS	51
II.1.1 ESPECTROSCOPIA INFRARROJA CON TRANSFORMADA DE FOURIER (FT-IR)...	52
II.1.2 RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR.....	55
II.2 DIFRACCIÓN DE RAYOS-X	58
II.2.1 FENOMENO DE DIFRACCION DE RAYOS-X EN CRISTALES.....	59
II.2.2 LEY DE BRAGG	60
II.2.3 RED RECÍPROCA.....	61
II.2.4 ESFERA DE EWALD.....	62
II.3 ESTADO CRISTALINO Y SU ESTRUCTURA.....	63
II.3.1 RED Y SIMETRIA CRISTALINA.....	64
II.4 TÉCNICAS DE DIFRACCION DE RAYOS-X	69
II.4.1 DIFRACCIÓN DE RAYOS-X EN MUESTRAS POLICRISTALINAS	69
II.4.2 DIFRACCIÓN DE RAYOS-X DE MONOCRISTAL.....	70
II.5 DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL.....	72
II.5.1 FACTOR DE ESTRUCTURA Y PROBLEMA DE LAS FASES	72
II.5.2 MÉTODOS DIRECTOS PARA LA RESOLUCIÓN DE ESTRUCTURAS CRISTALINAS	73

II.5.3 REFINAMIENTO ESTRUCTURAL A TRAVÉS DEL MÉTODO DE LOS MÍNIMOS CUADRADOS EN SHELXL	73
II.6 SUPERFICIES DE HIRSHFELD.....	75
REFERENCIAS.....	78
Capítulo III	80
III.1 RECRISTALIZACIÓN DEL COMPUESTO EN ESTUDIO.....	81
III.3 ANÁLISIS POR DIFRACCIÓN DE RAYOS-X DE CRISTAL ÚNICO	81
III.3.1 DETERMINACIÓN Y REFINAMIENTO ESTRUCTURAL	81
III.4 ESTUDIO POR DIFRACCIÓN DE RAYOS-X EN POLVO PARA ELUCIDAR LA PRESENCIA DE FASES CRISTALINAS ADICIONALES	86
REFERENCIAS.....	90
Capítulo IV	91
IV.1 ESTUDIO DE LA ESTRUCTURA CRISTALINA Y MOLECULAR DEL COCRISTAL [1:1] ÁCIDO TETRADECANOICO: TETRADECANOATO DE IMIDAZOLIO	92
IV.2 ANÁLISIS DEL EMPAQUETAMIENTO CRISTALINO DEL COCRISTAL [1:1] ÁCIDO TETRADECANOICO: TETRADECANOATO DE IMIDAZOLIO.....	100
IV.3.- ANÁLISIS DE LAS SUPERFICIES DE HIRSHFELD DEL COCRISTAL [1:1] ÁCIDO TETRADECANOICO: TETRADECANOATO DE IMIDAZOLIO.....	110
REFERENCIAS.....	115
Capítulo V	117
V. CONCLUSIONES	118
ANEXOS.....	119
A.1 Posiciones atómicas y factores de temperatura isotrópicos de los átomos no-hidrógeno del cocrystal ácido tetradecanoico: tetradecanoato de imidazolio.	119
A.2 Posiciones atómicas y factores de temperatura isotrópicos de los átomos de hidrógeno del cocrystal ácido tetradecanoico: tetradecanoato de imidazolio.	120
A.3 Parámetros de desplazamiento anisotrópicos de los átomos no-hidrógeno del cocrystal ácido tetradecanoico: tetradecanoato de imidazolio.....	121
A.4 Distancias de enlace presentes en el cocrystal [1:1] ácido tetradecanoico: tetradecanoato de imidazolio.	122
A.5 Ángulos de enlace presentes en el cocrystal [1:1] ácido tetradecanoico: tetradecanoato de imidazolio.	122
A.6 Ángulos de torsión presentes en el cocrystal [1:1] ácido tetradecanoico: tetradecanoato de imidazolio.	123
A.7 Estudio comparativo por Espectroscopia Infrarroja (FT-IR).....	123
A.8 Estudio comparativo por Resonancia Magnética Nuclear Protónica (RMN ¹ H).....	127

ÍNDICE DE FIGURAS

Capítulo I.....	13
Fig. I.1.- Complejos de éteres de corona y cationes metálicos.	15
Fig. I.2.- Interacción ion-ion generada por el catión de amonio y el anión carboxilato.	17
Fig. I.3.- Interacción ion-dipolo generada en una solución acuosa de NaCl.	18
Fig. I.4.- Diagrama de energía Diagrama de energía en función de la distancia para una interacción bimolecular.	19
Fig. I.5.- Interacción dipolo-dipolo generada por una solución de ácido clorhídrico.....	19
Fig. I.6.- Interacción dipolo instantáneo-dipolo inducido.	20
Fig. I.7.- Interacción π - π (a) cara con cara (b) borde con cara.	21
Fig. I.8.- Interacción catión- π entre el benceno y el catión sodio.....	21
Fig. I.9.- Interacción anión- π entre el catión arenio y un anión “X”.	22
Fig. I.10.- Interacción C-H... π	22
Fig. I.11.- Interacción hidrofóbica entre un soluto hidrofóbico y un solvente polar como el agua.	23
Fig. I.12.- Interacción de enlace de hidrógeno entre un átomo electronegativo y un átomo de hidrógeno.	24
Fig. I.13.- Descripción de los parámetros geométricos que describen el enlace de hidrógeno.	25
Fig. I.14.- Representación de los enlaces de hidrógeno bifurcados: (a) Parámetros geométricos (b) Donador bifurcado (c) Aceptor bifurcado.	25
Fig. I.15.- Diagrama de energía del enlace de hidrógeno.	27
Fig. I.16.- Ejemplos de sintones supramoleculares.	29
Fig. I.17.- Tipos de sintones supramoleculares: a) Homosintones b) Heterosintones.	29
Fig. I.18.- Síntesis de n-acilimidazoles a partir de ácidos grasos (a) síntesis del cloruro de ácido (b) síntesis del n-acilimidazol.....	30
Fig. I.19.- Estructura molecular de 1-(1H-imidazol-1-il) tetradecan-1-ona.	31
Fig. I.20.- Síntesis de Cloruro de Miristoilo.	31
Fig. I.21.- Síntesis de 1-(1H-imidazol-1-il) tetradecan-1-ona.	32
Fig. I.22.- Espectro IR del lauroil imidazol como miembro representativo de la serie de acilimidazoles.	33
Fig. I.23.- Espectro experimental RMN ^1H del compuesto 1-(1H-imidazol-1-il) tetradecan-1-ona sintetizado por Contreras et al. (2015).....	35
Fig. I.24.- Patrón de difracción de polvo del 1-(1H-imidazol-1-il) tetradecan-1-ona. En el difractograma, rojo: intensidad observada, negro: intensidad calculada, azul: diferencia entre la intensidad medida y la calculada, verde: posiciones de Bragg. Contreras et al. (2015).....	36
Fig. I.25.- Estructura molecular del imidazol.	37

Fig. I.26.- Estructuras moleculares de imidazoles: (A) Histidina (B) Histamina.	37
Fig. I.27.- Estructura molecular del isómero 2-imidazolina.	37
Fig. I.28.- Estructura general de un ácido carboxílico.	38
Fig. I.29.- Estructura general de los aminoácidos.	38
Fig. I.30.- Molécula de ácido esteárico.	38
Fig. I.31.- Estructura molecular del ácido tetradecanoico.	39
Fig. I.32.- Esqueleto base utilizada en la base de datos.	42
Capítulo II	50
Fig. II.1.- Tipos de modos vibracionales moleculares.	55
Fig. II.3- Representación gráfica del aumento de la diferencia energética entre los estados de espín con el aumento de la magnitud de la fuerza del campo magnético.	57
Fig. II.4.- Alusión del experimento de la ranura de Young.	58
Fig. II.5.- Haz de rayos-X incidiendo sobre átomos dispersos.	59
Fig. II.6.- Representación geométrica para la derivación de la Ley de Bragg.	60
Fig. II.7.- Representación gráfica del vector dhkl en el espacio real.	61
Fig. II.8.- Representación de la celda unidad representada en el espacio real y reciproco.	62
Fig. II.9.- Representación de la esfera de Ewald.	63
Fig. II.10.- Modelo cristalino del cloruro de sodio.	64
Fig. II.11.- Representación de (a) una celda unidad en un cristal (b) la celda unidad con sus respectivos parámetros.	64
Fig. II.12.- Ejes de rotación de orden 2, 3, 4 y 6.	65
Fig. II.13.- Eje de rotación-inversión de orden 4.	66
Fig. II.14.- Plano de reflexión.	66
Fig. II.15.- Centro de inversión.	66
Fig. II.16.- Ejes helicoidales o de tornillos.	67
Fig. II.17.- Plano de deslizamiento.	67
Fig. II.18.- Redes de Bravais.	68
Fig. II.19.- Cono de difracción producido por una muestra policristalina.	70
Fig. II.20.- Diagrama esquemático de un difractor de cuatro círculos.	71
Fig. II.21.- Representación de las distancias d_i y d_e en la superficie de Hirshfeld en d_{norm} de la picolinamida.	76
Fig. II.22.- Representación de los sitios de mayor y menor densidad electrónica en la superficie de Hirshfeld en <i>Shape index</i> de la picolinamida.	77
Capítulo III	80
Fig. III.1.- Cristales obtenidos a partir de la recristalización en acetato de etilo.	81

Fig. III.2.- Diagrama del procedimiento seguido en la determinación estructural siguiendo los métodos directos.....	82
Fig. III.3.- Diagrama del procedimiento seguido en el refinamiento estructural siguiendo el método de los mínimos cuadrados.....	84
Fig. III.4.- Unidad asimétrica del cocrystal ácido tetradecanoico: tetradecanoato de imidazolio. Los elipsoides de temperatura están dibujados al 50% de probabilidad.....	86
Fig. III.5.- Comparación de patrones de difracción calculados para reactivos y cocrystal con el patrón experimental medido por Contreras <i>et al.</i> (2015) en el difractor Philips PW1050/25 con radiación CuK α	87
Fig. III.6.- Patrón de difracción de polvo en crudo medido por Contreras <i>et al.</i> (2015) en el difractor Philips PW1050/25 con radiación CuK α	88
Fig. III.7.- Superposición de patrones de difracción experimental y calculado para el cocrystal entre (20-26) ° en 2 θ	88
Capítulo IV	91
Fig. IV.1.- Tipos de cristales multicomponentes.	92
Fig. IV.2.- Estructuras resonantes en el catión imidazolio.	94
Fig. IV.3.- Plano 1 conformado por los átomos N1, C31, N2, C29 y C30.....	96
Fig. IV.4.- Enlaces de hidrógeno presentes en el empaquetamiento cristalino del cocrystal [1:1] ácido tetradecanoico: tetradecanoato de imidazolio.....	101
Fig. IV.5.- Grafo del tipo C22 (8) de la estructura supramolecular del cocrystal [1:1] ácido tetradecanoico: tetradecanoato de imidazolio.....	102
Fig. IV.6.- Grafo del tipo C22(7) de la estructura supramolecular del cocrystal ácido tetradecanoico: tetradecanoato de imidazolio.	103
Fig. IV.7.- Grafo del tipo R32 (9) de la estructura supramolecular del cocrystal [1:1] ácido tetradecanoico: tetradecanoato de imidazolio.....	103
Fig. IV.8.- Grafo del tipo R33 (9) de la estructura supramolecular del cocrystal [1:1] ácido tetradecanoico: tetradecanoato de imidazolio.....	104
Fig. IV.9.- Grafo del tipo S(5) de la estructura supramolecular del cocrystal [1:1] ácido tetradecanoico: tetradecanoato de imidazolio.	104
Fig. IV.10.- Patrones de enlaces de hidrógeno presentes en el empaquetamiento cristalino del cocrystal [1:1] ácido tetradecanoico: tetradecanoato de imidazolio. Vista a lo largo del eje b.	105
Fig. IV.11.- Patrón de interacciones π presentes en el cocrystal [1:1] ácido tetradecanoico: tetradecanoato de imidazolio.	106
Fig. IV. 12.- Empaquetamiento cristalino tridimensional del cocrystal [1:1] ácido tetradecanoico: tetradecanoato de imidazolio.	109
Fig. IV.13.- Vista de la superficie de Hirshfeld en d_{norm} del cocrystal [1:1] ácido tetradecanoico: tetradecanoato de imidazolio mostrando las regiones de contacto más importantes: (a) Frontal (b) Trasera.	110

Fig. IV.14.- (a) Unión del ion imidazolio con ácido tetradecanoico mediante interacciones de enlace de hidrógeno no convencionales tipo C—H···O (línea punteada verde) y H···H (línea punteada naranja), y con iones tetradecanoato mediante interacciones de enlace de hidrógeno N—H···O (línea punteada fucsia). (b) Vista del empaquetamiento en forma de hoja corrugada en la dirección [1-31].	111
Fig. IV.15.- Vista de la superficie de Hirshfeld en <i>shape index</i> del cocrystal [1:1] ácido tetradecanoico : tetradecanoato de imidazolio: (a) Frontal (b) De espalda.	112
Fig. IV.16.- (a) Interacciones del tipo C—H··· π (línea punteada azul) y C=O··· π (línea punteada púrpura) formando cadenas a lo largo del eje c. (b) Empaquetamiento cristalino del tetradecanoato de imidazolio en la dirección [054].	113
Fig. IV.17.- Mapa de huellas digitales 2D de la superficie de Hirshfeld con las contribuciones más importantes del cocrystal [1:1] ácido tetradecanoico : tetradecanoato de imidazolio.	114
Capítulo V	117
ANEXOS	119
Fig. A.7.1- Espectro de referencia FT-IR del ácido tetradecanoico.	124
Fig. A.7.2.- Espectro de referencia FT-IR del imidazol.	126
Fig. A.8.1.- Espectro referencial RMN ^1H del 1-(1H-imidazol-1-il) tetradecan-1-ona.	127

ÍNDICE DE TABLAS

Capítulo I	13
Tabla I.1.- Rangos de energía de acuerdo a las interacciones no covalentes.	16
Tabla I.2.- Energías calculadas y distancias de equilibrio para diferentes tipos de enlaces de hidrógeno.	27
Tabla I.3.- Rendimientos, puntos de fusión y parámetros de celda unidad obtenidos para la serie de n-acilimidazoles sintetizada por Contreras <i>et al.</i> , 2015.	31
Tabla I.4.- Asignación de las bandas características del espectro FT-IR del lauroil imidazol.	33
Tabla I.5.- Desplazamientos químicos del espectro experimental RMN ^1H del compuesto 1-(1H-imidazol-1-il) tetradecan-1-ona sintetizado por Contreras <i>et al.</i> (2015).	35
Tabla I.6.- Parámetros de la celda unidad obtenidos por difracción de rayos-X en polvo para el compuesto 1-(1H-imidazol-1-il) tetradecan-1-ona bajo estudio realizado por Contreras <i>et al.</i> (2015).	36
Tabla I.7.- Parámetros de celda y unidad asimétrica del ácido n-tetradecanoico (ZZZOEG02).	40
Tabla I.8.- Parámetros de celda y unidad asimétrica del imidazol (IMAZOL01).	41
Tabla I.9.- Parámetros de celda y unidad asimétrica del polimorfo β -imidazol (IMAZOL23).	41
Tabla I.10.- Parámetros de celda y unidad asimétrica del 1-(1H-Imidazol-1-il) etanona (HEWQOQ).	42
Capítulo II	50

Tabla II.1.- Intervalos de las regiones del espectro infrarrojo (Skoog, Holler y Crouch, 2008).	52
Tabla II.2.- Frecuencias de absorción infrarroja para los grupos funcionales más comunes (Rosquete, n.d.).	53
Tabla II.3.- Grados de libertad necesarios para describir los movimientos de una molécula.	54
Tabla II.4.- Valores de desplazamientos químicos de algunos protones para RMN- ¹ H (Rosquete, n.d.)	57
Tabla II.5.- Sistemas cristalinos.....	68
Capítulo III	80
Tabla III.1.- Factores de confiabilidad obtenidos en el refinamiento estructural para el cocrystal ácido tetradecanoico: tetradecanoato de imidazolio.....	84
Tabla III.2.- Datos cristalográficos y condiciones experimentales del estudio por difracción de rayos-X en cristal único del cocrystal ácido tetradecanoico: tetradecanoato de imidazolio.	85
Capítulo IV	91
Tabla IV.1.- Distancias de enlaces referenciales reportadas para compuestos orgánicos (Allen <i>et al.</i> , 1987).	93
Tabla IV.2.- Comparación de factores de temperatura equivalentes de las moléculas neutra y aniónica del cocrystal en estudio y los reportados para la estructura identificada con REFCODE ZZOEG02 (Bond, 2004).	93
Tabla IV.3.- Comparación de distancias de enlaces entre el anillo de imidazol (Allen <i>et al.</i> , 1987). y su catión imidazolio.....	95
Tabla IV.4.- Ángulos de enlace presentes en el catión imidazolio del cocrystal [1:1] ácido tetradecanoico: tetradecanoato de imidazolio.	95
Tabla IV.5.- Ángulos de torsión presentes en el catión imidazolio del cocrystal [1:1] ácido tetradecanoico: tetradecanoato de imidazolio.....	96
Tabla IV.6.- Reportes de la base de datos de Cambridge (CSD) de estructuras relacionadas con el catión imidazolio y ácidos carboxílicos.....	97
Tabla IV.7.- Comparación entre las distancias de enlaces presentes en el catión imidazolio reportados para las estructuras identificadas con códigos: MEQPAZ, MEQPON, MEQQEE, TOYLUO, VUQZOX, ZIXBOZ, y la estructura en estudio.....	98
Tabla IV.8.- Comparación de factores de temperatura equivalentes presentes en el catión imidazolio reportado para la estructura identificada con código ZIXBOZ y la estructura en estudio.	99
Tabla IV.9.- Parámetros geométricos de los enlaces de hidrógeno presentes en la estructura cristalina del cocrystal [1:1] ácido tetradecanoico: tetradecanoato de imidazolio.	100
Tabla IV.10.- Parámetros geométricos de las interacciones π presentes en la estructura cristalina del cocrystal [1:1] ácido tetradecanoico: tetradecanoato de imidazolio.	106
Tabla IV.11.- Reportes de la base de datos de Cambridge (CSD) de estructuras relacionadas con el catión imidazolio e interacciones π del tipo C-H $\cdots\pi$, y C-O $\cdots\pi$	107

Tabla IV.12.- Distancias de las interacciones tipo C—H··· π , y C-O··· π presentes en las estructuras identificadas con código: YUCQIX, HIXJIK, LUCTAG, VABQOG, EDAJEA y KANXAB, y la estructura en estudio.	108
Tabla IV.13.- Resumen de las contribuciones en la superficie de Hirshfeld del cocrystal [1:1] ácido tetradecanoico: tetradecanoato de imidazolio.....	114
Capítulo V	117
ANEXOS.....	119
Tabla A.7.1.- Asignación de las bandas características del espectro de referencia FT-IR del ácido tetradecanoico.	124
Tabla A.7.2.- Asignación de las bandas características del espectro de referencia FT-IR del imidazol.	126
Tabla A.8.1.- Desplazamientos químicos del espectro RMN ^1H referencial del 1-(1H-imidazol-1-il) tetradecan-1-ona.....	128

www.bdigital.ula.ve

Capítulo I

Aspectos Generales

I.1 QUÍMICA SUPRAMOLECULAR

A finales de los años sesenta nace una nueva rama de la química conocida más tarde como química supramolecular, la cual estudia cómo las moléculas se reconocen e interactúan entre sí. Este término fue usado por primera vez en 1978 por Jean-Marie Lehn, premio Nobel en Química del año 1987, quien la definió como *la ciencia del ensamble molecular y los enlaces intermoleculares*, y también como *la química del enlace no-covalente* y, en su forma resumida, como *la química más allá de las moléculas*. En palabras de Jean-Marie Lehn (1988), “la química supramolecular está relacionada con las entidades organizadas de mayor complejidad que resultan de la asociación de dos o más especies químicas unidas por fuerzas no covalentes intermoleculares”. Además, los principios en que se fundamenta involucra a todas las áreas del conocimiento en química (Lehn, 1995); en la química orgánica y en el procedimiento sintético para la construcción molecular; en la química de coordinación y de los complejos metal-ligando; en fisicoquímica y en el estudio experimental y teórico de las interacciones; en bioquímica y procesos biológicos que comienzan con la unión de sustratos con enzimas y su reconocimiento; y en ciencia de materiales y las propiedades mecánicas de los sólidos.

Las estructuras supramoleculares (Glusker, 1995) se forman a partir de las interacciones intermoleculares y la disposición espacial de las unidades que las conforman. Entre estas interacciones se pueden nombrar: las interacciones de tipo van der Waals, enlaces de hidrógeno, interacciones π - π , fuerzas electrostáticas, los efectos hidrofóbicos, los enlaces de coordinación, entre otras.

Tal y como lo explica Lehn (1993), la química supramolecular puede dividirse en dos amplias áreas parcialmente solapadas entre sí. Una de ellas estando compuesta por las *supermoléculas* que son especies oligomoleculares discretas, resultado de la asociación intermolecular de unos pocos componentes siguiendo los principios del *reconocimiento molecular*; por ejemplo, un receptor y un sustrato. Ariga y Kunitake (2006) explican que nuestros cuerpos están continuamente expuestos a la interacción con gran diversidad de moléculas, pero solo algunas de estas moléculas son aceptadas por nuestros cuerpos. A nivel molecular, los receptores en nuestro cuerpo atrapan selectivamente las moléculas aceptadas, en un proceso que se llama *reconocimiento molecular*.

El *reconocimiento molecular* forma la base de la química supramolecular debido a que la construcción de cualquier sistema supramolecular involucra una combinación molecular selectiva.

Las moléculas que realizan el reconocimiento son llamadas *anfitriones* y las que son reconocidas son *huéspedes*. Por lo tanto, la química del *reconocimiento molecular* también se conoce como la química *anfitrión-huésped* (Claramunt *et al.*, 2013) la cual estudia a estas supermoléculas, su asociación y las interacciones involucradas en este proceso. Comúnmente, la diferencia entre estas dos especies es su tamaño y forma (Steed y Atwood, 2009). Si una molécula es representativamente más grande que otra y puede envolverla, entonces se denomina *anfitrión* y la molécula más pequeña es su *huésped*, que queda envuelta por este *anfitrión*. Por lo general, los anfitriones se definen como aquellas moléculas orgánicas o inorgánicas que poseen sitios de unión convergentes mientras que los huéspedes, se definen como moléculas o iones que contienen sitios de unión divergentes.

Un ejemplo de la química anfitrión-huésped son los complejos que se forman entre los iones amonio o cationes metálicos y los éteres del tipo corona (Fig. I.1).

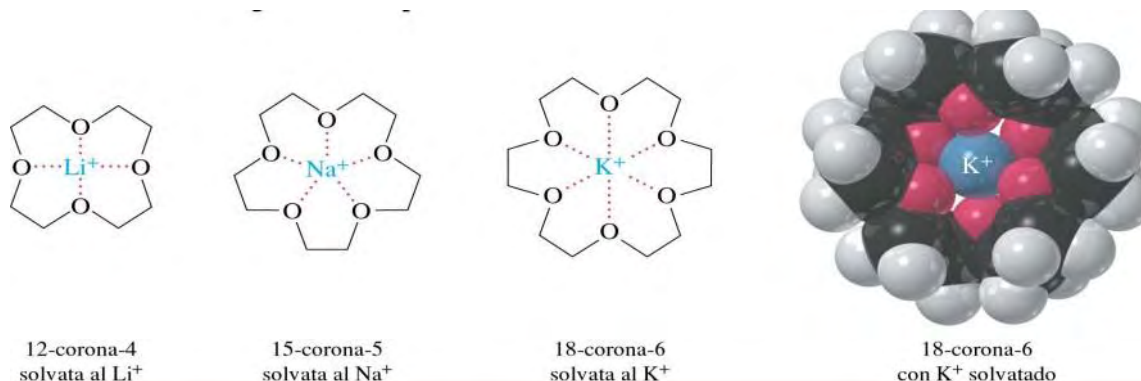


Fig. I.1.- Complejos de éteres de corona y cationes metálicos.

Otra de las áreas en las que se divide la química supramolecular (Lehn, 1995) corresponde a los *ensambles supramoleculares* que son entidades polimoleculares que resultan de la asociación espontánea de un número indefinido de componentes dentro de una fase específica, teniendo, más o menos, una organización microscópica definida y características macroscópicas que dependen de su naturaleza, así como ocurre en películas, micelas, membranas, vesículas, fases mesomórficas, estructuras cristalinas, etc. Ejemplos de ensambles moleculares son las proteínas, ácidos nucleicos, cristales y complejos moleculares. El *auto-ensamblaje* (Steed, Turner y Wallace, 2007; Steed y Atwood, 2009) en la química supramolecular, es la asociación espontánea y reversible de moléculas o iones para formar entidades supramoleculares más grandes y complejos de acuerdo con la información intrínseca contenida en las moléculas misma. Este proceso puede ser influenciado por la solvatación o, en el caso de sólidos, por los procesos de nucleación y cristalización.

En ambas áreas (Shevtsova de Vargas, 1995), no son los enlaces covalentes sino las fuerzas intermoleculares de atracción los responsables por la formación de los conjuntos moleculares. No causaría sorpresa, por lo tanto, el hecho de que exista un solapamiento entre estas dos áreas de la química supramolecular, y ciertos casos no pueden ser catalogados en alguna de estas áreas.

I.2 FUERZAS INTERMOLECULARES

Las moléculas resultan de la unión de átomos individuales mediante enlaces covalentes. Pueden ser tan sencillos como la molécula de hidrógeno, en la que los dos átomos comparten los únicos dos electrones de la molécula, o tan extremadamente complejas como una proteína, en la que una gran cantidad de átomos se unen entre sí por un número similar de enlaces covalentes. Sin embargo, los enlaces covalentes por sí solos no pueden explicar la complejidad de los sistemas biológicos, puesto que existen otro tipo

de fuerzas entre moléculas y átomos que no suponen compartir pares de electrones, y que reciben colectivamente el nombre de *interacciones no-covalentes* o *fuerzas intermoleculares*.

Estas interacciones son responsables de la estructura final de macromoléculas y de la unión específica entre moléculas, es decir, del reconocimiento molecular y de los procesos de autoensamblaje de estructuras macromoleculares y celulares.

Las *fuerzas intermoleculares* son más débiles que los enlaces covalentes, con energías de enlace típicamente de 10 a 100 veces menor, por lo que se pueden formar y romper con facilidad. Aunque individualmente son enlaces débiles, colectivamente pueden resultar tanto o más fuertes que un enlace covalente. Beer, Gale y Smith (1999) exponen que la energía típica de un enlace covalente simple es alrededor de 350 kJmol^{-1} alcanzando los 942 kJmol^{-1} en el enlace triple del N_2 . La fortaleza de muchas de las interacciones no-covalentes usadas en la química supramolecular son generalmente mucho más débiles, y van desde los 2 kJmol^{-1} en las fuerzas de dispersión, 20 kJmol^{-1} para el enlace de hidrógeno, hasta aproximadamente 250 kJmol^{-1} para una interacción ion-ion. El poder de la química supramolecular se encuentra en la combinación de un gran número de estas interacciones débiles y dan origen a la llamada *cooperatividad*. Un ejemplo del comportamiento cooperativo de estos enlaces lo suponen las tiras de velcro u otros sistemas de unión basados en ganchos-y-lazos. En efecto, la unión de dos pequeños segmentos es muy débil, pero al ir aumentando la superficie de contacto entre la tira con ganchos y la tira con lazos la fuerza total de la unión aumenta.

La clasificación de estas fuerzas se puede hacer de acuerdo a la polaridad de las moléculas que están interaccionando, la naturaleza de la molécula o los elementos que la conformen. Estas interacciones pueden ser del tipo:

1. Electrostáticas (ion-ion, ion-dipolo).
2. Fuerzas de van der Waals (Keesom, Debye y London).
3. Interacciones π .
4. Efecto hidrofóbico.
5. Enlace de hidrógeno.

En la tabla I.1 (Carroz, 2009) se muestran los rangos de energía de acuerdo a las interacciones no covalentes que se observan en un ensamble molecular.

Tabla I.1.- Rangos de energía de acuerdo a las interacciones no covalentes.

Interacción	FUERZA (kJ/mol)	EJEMPLO
Ion-Ion	200-300	Cloruro de tetrabutylamonio
Ion-Dipolo	50-200	Sal en agua
Dipolo-Dipolo	5-50	Acetona
Enlace de Hidrógeno	4-120	Agua, etanol

π - π	0-50	Benceno y grafito
Van der Waals	<5 (Varía dependiendo del área)	Interacción de argón con HCl
Hidrofóbico	Relacionada con la energía de interacción del solvente.	Inclusión de compuestos en ciclodextrinas

I.2.1 INTERACCIONES ELECTROSTÁTICAS

La *interacción electrostática* o la *fuerza eléctrica* es la responsable de la atracción o repulsión entre moléculas con carga eléctrica. Establece que dos cargas del mismo signo se repelen, mientras que dos cargas de signos opuestos se atraen; abarcando las interacciones de tipo ion-ion e ion-dipolo. En el siglo XVIII, el físico francés Charles de Coulomb demostró que la intensidad de la fuerza de atracción o repulsión entre dos cargas es directamente proporcional al producto de las cargas e inversamente proporcional al cuadrado de la distancia que las separa. Siendo la constante de proporcionalidad solamente dependiente del medio en el que se encuentran las cargas. La dirección de la fuerza es la de la recta que une ambas cargas (ecuación I.1).

$$F = k \frac{q_i q_j}{r_{ij}^2} \quad (\text{Ecuación I.1})$$

Las interacciones electrostáticas se clasifican en:

I.2.1.1 ION-ION

Estas interacciones se llevan a cabo entre iones que poseen carga eléctrica neta. Pueden participar tanto grupos orgánicos funcionales cargados (por ejemplo, los iones carboxilo y amino mostrados en la Fig. I.2), como iones inorgánicos. Asimismo, pueden ser fuerzas de atracción, si los iones tienen cargas opuestas, como de repulsión, si presentan igual carga. Su rango de energía calculado va desde 200 kJ/mol a 300 kJ/mol. Tienden a poseer un carácter no direccional y la energía de la interacción disminuye cuadráticamente al separar las cargas.

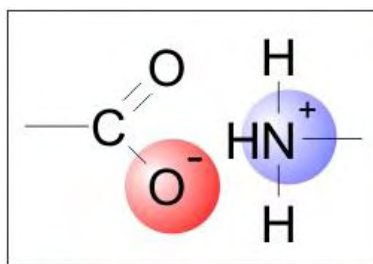


Fig. I.2.- Interacción ion-ion generada por el catión de amonio y el anión carboxilato.

I.2.1.2 ION-DIPOLO

Las *interacciones ion-dipolo* son la atracción entre un ion y el extremo de una molécula polar neutra que posee un momento dipolar permanente. Esta interacción depende del tamaño y la carga del ion, así como de la magnitud del dipolo y del tamaño de la molécula. Es de carácter direccional puesto que los iones positivos son atraídos al polo negativo de la molécula polar y, por otro, lado los iones negativos serán atraídos al respectivo polo positivo. Lo descrito anteriormente se puede apreciar en la figura I.3.

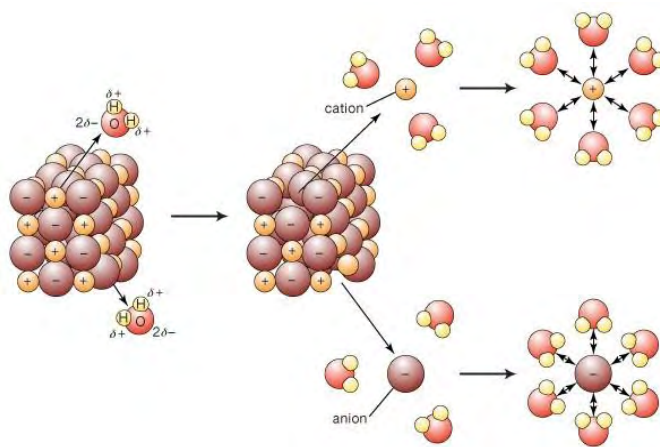


Fig. I.3.- Interacción ion-dipolo generada en una solución acuosa de NaCl.

Las energías calculadas para estos tipos de interacciones entran en el rango de (50-200) kJ/mol.

I.2.2 FUERZAS DE VAN DER WAALS

Las moléculas se atraen entre sí cuando se encuentran a una distancia moderada, pero cuando sus nubes electrónicas empiezan a solaparse, esa proximidad llega a hacerse tan corta que la repulsión se hace grande, las moléculas se repelen puesto que alcanza a superar la fuerza de atracción y el resultado neto es el de la fuerza de repulsión. Por esto, debe existir una distancia efectiva; conocida como *radio de Van Der Waals*, la cual se alcanza espontáneamente sin ningún tipo de fuerzas exteriores, en la que la fuerza repulsiva se hace igual a la atractiva y, por esto, la energía total de las dos moléculas alcanza un mínimo. La figura I.4 muestra como aumenta la energía al aumentar el *radio de Van Der Waals*.

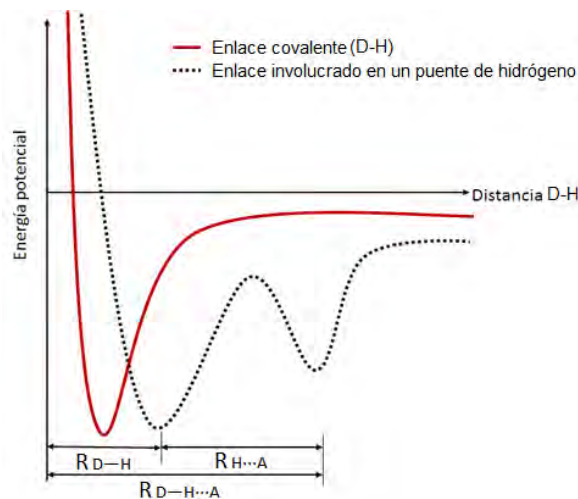


Fig. I.4.- Diagrama de energía Diagrama de energía en función de la distancia para una interacción bimolecular.

Son fuerzas de atracción débiles que se establecen entre moléculas eléctricamente neutras, tanto polares como no polares, que desempeñan un papel fundamental en numerosos procesos biológicos. Se dice que son fuerzas de estabilización molecular y los valores de energía varían entre los 0.4 y 5 kJ/mol.

Las fuerzas de van der Waals incluyen:

1. Fuerzas dipolo-dipolo; también llamadas fuerzas de Keesom.
2. Fuerzas dipolo-dipolo inducido; también llamadas fuerzas de Debye.
3. Fuerzas dipolo instantáneo-dipolo inducido; también llamadas fuerzas de dispersión o fuerzas de London.

I.2.2.1 FUERZAS DIPOLO-DIPOLO

Las *fuerzas dipolo-dipolo* o *fuerzas de Keesom* son aquellas interacciones intermoleculares presentes en moléculas con momento dipolar permanente. Una molécula es un *dipolo* cuando existe una distribución asimétrica de los electrones debido a que la molécula está formada por átomos de distinta electronegatividad. Como consecuencia de ello, los electrones se encuentran preferentemente en las proximidades del átomo más electronegativo. Se crean así dos regiones (o polos) en la molécula, una con carga parcial negativa y otra con carga parcial positiva.

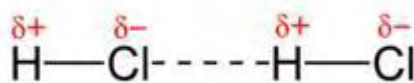


Fig. I.5.- Interacción dipolo-dipolo generada por una solución de ácido clorhídrico.

En la figura I.5 se ilustra las *interacciones dipolo-dipolo* entre dos moléculas de ácido clorhídrico con momentos dipolares permanentes. Asimismo, se observa cómo se orientan las moléculas para que las interacciones sean eficientes. De este modo, la región positiva δ^+ de una molécula de HCl atrae a la región negativa δ^- de otra molécula de HCl. De acuerdo con lo anterior se puede concretar que este tipo de interacciones son direccionales y esta fuerza de atracción entre dos dipolos es tanto más intensa cuanto mayor es la polarización de dichas moléculas polares. Las moléculas en su medio orientan sus polos de tal modo que, aunque sean débiles, la sumatoria de todas estas interacciones otorga gran estabilidad intermolecular al compuesto.

I.2.2.2 FUERZAS DIPOLO-DIPOLO INDUCIDO

Las *fuerzas dipolo-dipolo inducido* o *fuerzas de Debye* tienen lugar entre una molécula polar y una molécula apolar. En este caso, la carga de una molécula polar o con dipolo permanente provoca una distorsión en la nube electrónica de la molécula apolar y la convierte, de modo transitorio, en un dipolo. En este momento se establece una fuerza de atracción entre las moléculas. Debido a esta interacción gases apolares como el O_2 , el N_2 o el CO_2 se pueden disolver en agua.

I.2.2.3 FUERZAS DIPOLO INDUCIDO-DIPOLO INDUCIDO

Las *fuerzas dipolo inducido-dipolo inducido*; también llamadas *fuerzas de dispersión* o *fuerzas de London* son fuerzas atractivas débiles (Shoenborn y Featherstone, 1967) que se establecen fundamentalmente entre sustancias no polares, aunque también están presentes en las sustancias polares. Se deben a las irregularidades que se producen en la nube electrónica de los átomos de las moléculas por efecto de la proximidad mutua, dicho en otras palabras, a tiempos cortos la nube electrónica puede fluctuar, creando momentos dipolares instantáneos. La formación de un dipolo instantáneo en una molécula origina la formación de un dipolo inducido en una molécula vecina de manera que se origina una débil fuerza de atracción entre las dos, como se observa en la figura I.6.

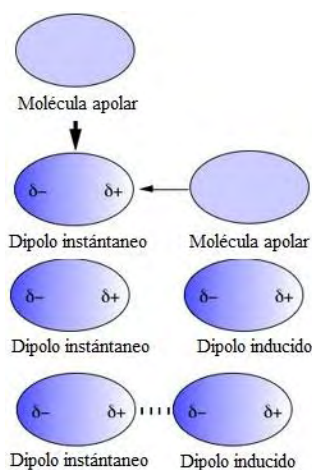


Fig. I.6.- Interacción dipolo instantáneo-dipolo inducido.

I.2.3 INTERACCIONES π

Estas interacciones son del tipo no covalente y ocurren por el solapamiento intermolecular de los orbitales p en los sistemas conjugados π , haciéndose cada vez más fuerte conforme el número de electrones π incrementa. Así, de igual forma a como ocurren las interacciones electrostáticas donde el polo con mayor densidad electrónica interactúa con el polo de menor densidad electrónica, este sistema π rico en electrones puede interactuar con un metal (catiónico o neutro), otra molécula e incluso otro sistema π . Las interacciones no covalentes que implican sistemas π son fundamentales para eventos biológicos tales como reconocimiento de proteína-ligando.

I.2.3.1 INTERACCIONES π - π

Steed, Turner y Wallace (2007) explican que estas interacciones ocurren entre sistemas que contienen anillos aromáticos. Estas interacciones pueden ocurrir: cara a cara (ver figura I.7.a); mediante el cual dos sistemas de anillos se encuentran paralelamente y la interacción es del centro de un anillo al borde del otro, o, borde con cara (ver figura I.7.b); mediante el cual un átomo de hidrógeno de uno de los anillos interactúa en una orientación perpendicular con respecto al otro anillo. Su energía correspondiente oscila entre (0-50) kJ/mol.

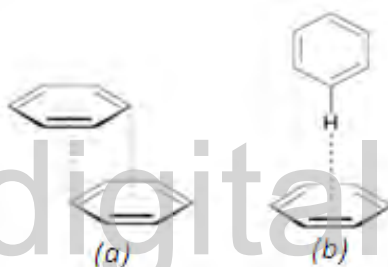


Fig. I.7.- Interacción π - π (a) cara con cara (b) borde con cara.

I.2.3.2 INTERACCIONES CATIÓN- π

La *interacción catión- π* es una interacción molecular no covalente entre la cara de un sistema π rico en electrones, por ejemplo, benceno, con un catión adyacente, por ejemplo, Na^+ , observe figura I.8. Esta interacción inusual es un ejemplo de enlace no covalente entre un monopolio (catión) y un cuadrupolo (sistema π). La energía de la interacción catión- π es del mismo orden de magnitud del enlace de hidrógeno o del puente salino; con un valor reportado de (5-80) kJ/mol, por ejemplo, la interacción de los iones potasio (K^+) con benceno tiene una energía similar a la interacción $\text{K}^+ - \text{H}_2\text{O}$.

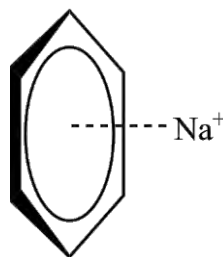


Fig. I.8.- Interacción catión- π entre el benceno y el catión sodio.

I.2.3.3 INTERACCIONES ANIÓN- π

En muchos aspectos (Quiñonero *et al.*, 2002), es un tipo de interacción intermolecular opuesta a la interacción catión- π , aunque los principios subyacentes son idénticos. Se conoce que este tipo de interacción es menos común que la catión- π y está controlada por términos de polarización electrostática e inducida por aniones. Con el fin de atraer una carga negativa, la distribución de carga del sistema π debe estar invertida (como se aprecia en la figura I.9). Esto se consigue colocando algunos grupos que atraen electrones fuertes junto al sistema π , como por ejemplo el hexafluorobenceno. Esta fuerza permite que los sistemas puedan ser utilizados como receptores y canales en la química supramolecular para aplicaciones en la medicina (membranas sintéticas, canales de iones) y campos ambientales (por ejemplo, detección y eliminación de los iones de agua).

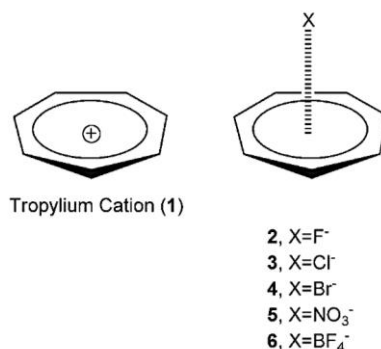


Fig. I.9.- Interacción anión- π entre el catión arenio y un anión "X".

I.2.3.4 INTERACCIONES CH... π

Estas interacciones del tipo no covalentes (Nishio, Hirota y Umezawa, 1998) resultan de la atracción entre un enlace C-H y un sistema π . Con el fin de llevarse a cabo esta interacción, el enlace C-H debe encontrarse en una posición perpendicular a la nube π , como es mostrado en la figura I.10.

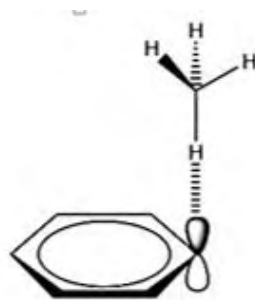


Fig. I.10.- Interacción C-H... π .

I.2.4 INTERACCIONES HIDROFÓBICAS

Las *interacciones hidrofóbicas* son las fuerzas que mantienen la cohesión en compuestos inmersos en un solvente polar, caracterizados por contener en su estructura una cabeza polar y cadenas alquílicas apolares.

Al entrar en contacto con el agua, las moléculas apolares o hidrofóbicas tienden a agregarse espontáneamente, en aras de conseguir la mayor estabilidad al disminuir el área de superficie de contacto con el agua (ver figura I.11.2). Este efecto podría confundirse con una fuerte atracción, pero no es más que una consecuencia del carácter apolar de las sustancias en relación con el solvente.

Explicado desde un punto de vista termodinámico, estas asociaciones espontáneas ocurren en búsqueda de un estado energéticamente favorable, donde se tenga la menor variación de energía libre (ΔG). Teniendo en cuenta que:

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \text{ (Ecuación I.2)}$$

el estado más energéticamente favorable será aquel donde la entropía (ΔS) sea mayor, es decir, donde existan menos moléculas de agua cuya libertad rotacional y traslacional esté reducida por el contacto con un soluto apolar. Cuando las moléculas apolares se asocian entre sí, obligadas por las moléculas de agua, se obtiene un estado más favorable (figura I.11.2) que, si estas moléculas permanecieran separadas, cada una rodeada por una «jaula» de moléculas de agua diferente (ver figura I.11.1).

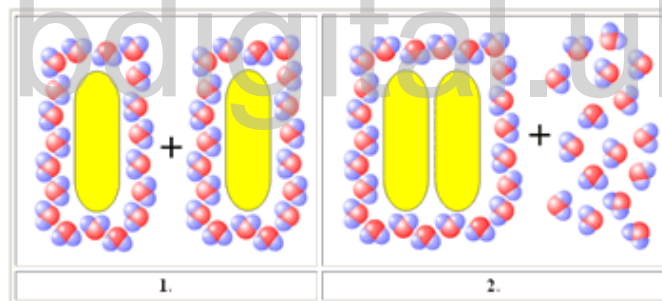


Fig. I.11.- Interacción hidrofóbica entre un soluto hidrofóbico y un solvente polar como el agua.

I.3 ENLACE DE HIDRÓGENO

Es la fuerza no covalente atractiva entre un átomo electronegativo y un átomo de hidrógeno unido covalentemente a otro átomo electronegativo, pudiendo estar situado a manera de puente entre dos moléculas diferentes o dentro de una misma molécula. Los átomos electronegativos pueden ser iguales: $X-H \cdots X$ o diferentes: $X-H \cdots Y$; cómo se puede observar en la figura I.12.



Fig. I.12.- Interacción de enlace de hidrógeno entre un átomo electronegativo y un átomo de hidrógeno.

Esta interacción no covalente se destaca por el pequeño tamaño del hidrógeno que se encuentra deficiente en electrones por lo que permite la proximidad de los dipolos o cargas que interactúan y la interacción resultante es lo suficiente fuerte dada por la proximidad entre el núcleo parcialmente expuesto del hidrógeno que permite que el átomo electronegativo Y, sea atraído por el átomo de hidrógeno deslocalizándose sobre un orbital parcialmente vacío de este.

El *enlace de hidrógeno* fue considerado una fuerza no covalente del tipo dipolo-dipolo, entre un donante de protones y un aceptor de protones, muy fuerte cuando están muchas moléculas unidas puesto que proporciona gran estabilidad, pero más débil que el enlace covalente o el enlace iónico. La fuerza del enlace de hidrógeno se ubica en algún lugar intermedio entre un enlace covalente y una fuerza de Van der Waals (0,25kcal/mol-40kcal/mol). Este tipo de enlace ocurre tanto en moléculas inorgánicas tales como el agua, y en moléculas orgánicas como el ADN. Sin embargo, para llegar a lo descrito anteriormente fue necesario un estudio riguroso realizado por los científicos de la época.

En 2011 la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada, o por sus siglas en inglés IUPAC, define el enlace de hidrógeno como (Arunan *et al.*, 2011): *una interacción atractiva entre un átomo de hidrógeno de una molécula, o un fragmento molecular X-H donde X es más electronegativo que H, y un átomo o grupo de átomos en la misma o diferentes moléculas, donde se tiene evidencia de una formación de enlace.*

Según la IUPAC (McNaught y Wilkinson, 2012), la energía de un enlace de hidrógeno es típicamente de 3 a 15 kcal/mol, con algunas excepciones en las cuales interviene el átomo de flúor, por lo cual es significativamente menor a la de los enlaces covalentes débiles (50,0 kcal/mol), y un enlace covalente típico es sólo 20 veces más fuerte que un enlace de hidrógeno intermolecular.

Aun cuando el enlace de hidrógeno (Steiner, 2002) fue descubierto aproximadamente hace cien años, es todavía un tema de investigación científica vital. La razón de este duradero interés radica en la eminente importancia del mismo para la estructura, función y dinámica de una gran cantidad de sistemas químicos, que van desde sistemas netamente inorgánicos hasta entidades biológica. Las ramas científicas involucradas son muy diversas, y uno puede mencionar la mineralogía, química general: inorgánica y orgánica, bioquímica, medicina molecular, farmacia y, más recientemente, la química supramolecular.

Por todo lo anteriormente descrito, el enlace de hidrógeno podría decirse (Desiraju, 1996) que es la interacción no covalente más importante en el diseño de arquitecturas supramoleculares, el reconocimiento molecular y parte indispensable en el desarrollo de la ingeniería cristalina, debido a su elevada fuerza, alto grado de direccionalidad y su carácter anisotrópico.

I.3.1 DEFINICIÓN GEOMÉTRICA DEL ENLACE DE HIDRÓGENO

Como ya se ha expuesto, el enlace de hidrógeno está constituido por un donador, $X-H$, y un aceptor, A , que interactúan de la forma $X-H \cdots A$. Entonces, desde la perspectiva geométrica puede ser descrito en función de los parámetros: d , D , θ , r y Φ , tal como es mostrado en la figura I.13.

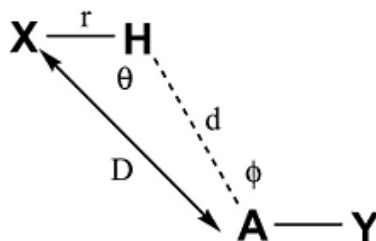


Fig. I.13.- Descripción de los parámetros geométricos que describen el enlace de hidrógeno.

Donde d , r y θ son parámetros independientes y D es el parámetro auxiliar correspondiente a la distancia $X-H \cdots A$; θ corresponde al ángulo $X-H \cdots A$ y Φ al ángulo aceptor $H \cdots A-Y$. Uno de los principales criterios (Pauling, 1960) a considerar en la caracterización del enlace de hidrógeno es el parámetro auxiliar D , puesto que todas las interacciones $X-H \cdots A$ deberían ser menores a la suma de los radios de van der Waals de los átomos H y A .

Este tipo de interacción es apreciada como una interacción direccional y específica que dependerá del ángulo θ , debido a que el valor de este ángulo dependerá de la electronegatividad de los átomos donadores y aceptadores involucrados.

Se conocen casos donde el grupo $X-H$ puede enlazarse a más de un grupo aceptor A . Si en un caso en particular existen solo dos grupos aceptores, conocidos como A_1 y A_2 , entonces la interacción $X-H \cdots (A_1, A_2)$ será llamada enlace de hidrógeno *bifurcado* y será descrito mediante las distancias r , d_1 , d_2 y por los ángulos θ_1 , θ_2 y θ_3 , como se observa en la figura I.14.a. Este enlace intermolecular puede ser del tipo donador bifurcado y aceptor bifurcado (figura I.14.b y I.14.c, respectivamente).

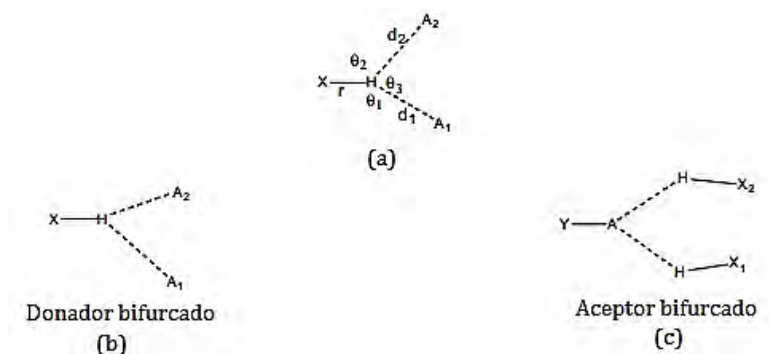


Fig. I.14.- Representación de los enlaces de hidrógeno bifurcados: (a) Parámetros geométricos (b) Donador bifurcado (c) Aceptor bifurcado.

Según Steiner y Koeller (2001) se puede clasificar al enlace de hidrógeno en: intramoleculares e intermoleculares; en vista a que el enlace de hidrógeno puede constituirse entre más de dos átomos topológicamente hablando.

I.3.2 DEFINICIÓN ENERGÉTICA DEL ENLACE DE HIDRÓGENO

La fuerza del enlace de hidrógeno puede diferir entre varios sistemas. Esta depende del tipo de átomo electronegativo por el que es atacado, y de la geometría que el enlace de hidrógeno adopta en la estructura. Antes de mediados del siglo XX se suponía que la energía del enlace de hidrógeno era totalmente electrostática (Tsubomura, 1954); esta suposición parecía válida con respecto a la evidencia experimental encontrada la cual predecía que este vínculo se forma solo entre moléculas que contienen grupos polares. También, las energías experimentales reportadas concordaban bastante bien con las energías de las interacciones electrostáticas de enlace de hidrógeno calculadas por varios científicos de la época y esto fue tomado como evidencia de la suposición mencionada anteriormente. Aun así, se encontraron dificultades para describir la fuerza del enlace de hidrógeno de varias moléculas solo desde el punto de vista electrostático.

Hoy en día, se conocen todas las contribuciones energéticas asociadas al enlace de hidrógeno y no es más que la suma algebraica de los siguientes términos:

$$\Delta E = ES + PL + EX + CT + MIX \quad (\text{Ecuación I.3})$$

Donde:

ES: Interacción electrostática.

CT: Transferencia de carga.

PL: Interacción de polarización.

MIX: Término de acoplamiento.

EX: Repulsión de intercambio.

La intensidad/fuerza del enlace de hidrógeno (Umeyama y Morokuma, 1977) lo ubica energéticamente en un variado rango de fuerzas intermoleculares, específicamente en tres condiciones: covalente, electrostáticos y de van der Waals. Los enlaces de hidrógeno muy fuertes se encuentran en el dominio del límite covalente, el cual se origina por la contribución de las interacciones de polarización de la nube electrónica; por ejemplo, el enlace de hidrógeno $\text{O}=\text{H}\cdots\text{O}$ formado en el equilibrio cetoenólico; por lo tanto, a medida que el enlace se debilita, este disminuye su energía. En los enlaces de hidrógeno fuertes o intermedios se tienen variaciones hacia el límite electrostático, como ocurren en los grupos carboxilatos. Mientras que los enlaces de hidrógeno más débiles tienden al límite de van der Waals donde la mayor contribución se debe a las fuerzas repulsivas y dispersivas; por ejemplo, en el grupo $\text{CH}\cdots\pi$. En la figura I.15 se muestra un diagrama esquemático de la interpretación de estas tres condiciones de

energía para el enlace de hidrógeno, en el que a través de una escala de colores se intenta proporcionar una relación visual de energías.

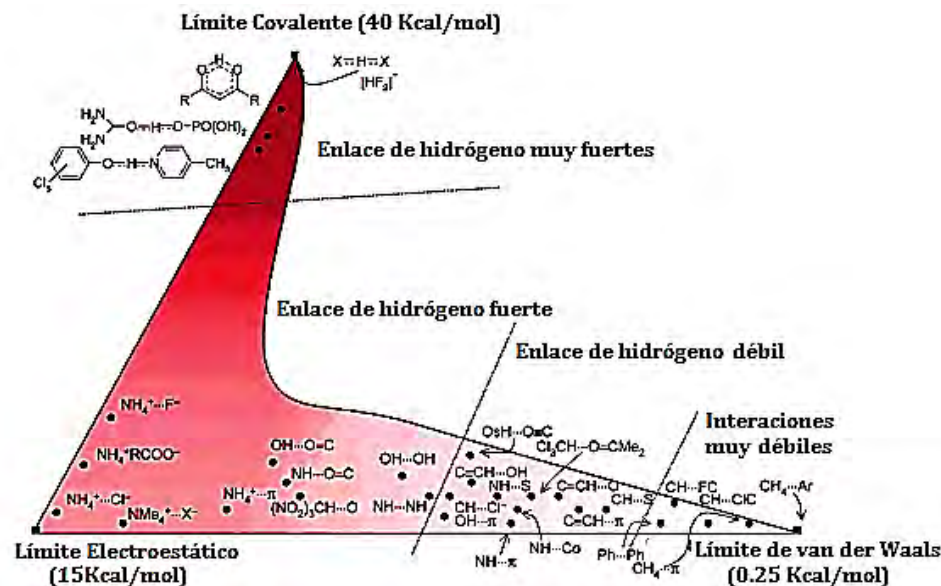


Fig. I.15- Diagrama de energía del enlace de hidrógeno.

Se conoce que la energía del enlace de hidrógeno (Ávila y Mora, 2004) depende del ángulo y de la naturaleza de los átomos dador y aceptor, alcanzando su máximo valor cuando los tres átomos (dador-hidrógeno-aceptor) están alineados y menor a medida que aumenta el ángulo entre ellos. Esta interacción posee energías que varían desde unas -0,2 kcal/mol hasta cerca de -40 kcal/mol y, por supuesto, resulta mucho más débil que un enlace covalente (50,0-100,0) kcal/mol. Estos valores de energía calculados para distintos sistemas se muestran en la tabla I.2 a continuación.

Tabla I.2.- Energías calculadas y distancias de equilibrio para diferentes tipos de enlaces de hidrógeno.

Enlace de hidrógeno	ΔE (-Kcal.mol ⁻¹)	D (Å)
[F—H- -F] ⁺	39	2,30
[NH ₄ - - -NH ₃] ⁺	24	2,85
[OH ₂ - - -OH] ⁻	23	2,44
NH ₄ ⁺ - - -OH ₂	18,9	2,77
OH ₂ - - -Cl ⁻	13,5	3,27
[NH ₃ - - -NH ₂] ⁻	10,2	2,91
O=C—O—H- - -O=C—O—H	7,4	-----
Cl—H- - -OH ₂	5,4	-----
OH ₂ - - -OH ₂	5,0	-----

$\text{N}=\text{C}-\text{H}-\text{-OH}_2$	3,8	3,12
$\text{Me}-\text{OH}-\text{-Ph}$	2,8	-----
$\text{OH}_2-\text{-F}-\text{CH}_3$	2,4	-----
$\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}-\text{-OH}_2$	2,2	-----
$\text{Cl}-\text{H}-\text{-SeH}_2$	2,0	-----
$\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}-\text{-C}\equiv\text{C}-\text{H}$	1,4	4,16
$\text{SH}_2-\text{-SH}_2$	1,1	-----
$\text{CH}_4-\text{-OH}_2$	0,6	-----
$\text{CH}_4-\text{-SH}_2$	0,4	-----
$\text{CH}_4-\text{-FCH}_3$	0,2	-----

I.4 INGENIERÍA CRISTALINA

El término *ingeniería cristalina* o *ingeniería de cristales* fue acuñado por G. M. J. Schmidt en los años setenta para consignar el problema de la predicción de la estructura cristalina (Schmidt, 1971) en el contexto de las reacciones fotoquímicas de estado sólido orgánico de los ácidos cinámicos. Desde este uso inicial, el significado del término se ha ampliado considerablemente para incluir muchos aspectos del estado sólido y la química supramolecular. Una definición más amplia y significativa de ingeniería cristalina fue dada por Desiraju (1989) como: *el entendimiento de interacciones intermoleculares en el contexto de empaquetamiento cristalino y en la utilización de dicho entendimiento en el diseño de nuevos sólidos con propiedades físicas y químicas deseadas.*

La ingeniería cristalina es ahora un campo interdisciplinario que atrae las contribuciones de muchas áreas tradicionales -química orgánica, química inorgánica, química teórica, y cristalografía-, de rápido desarrollo y aplicaciones en diversos campos de la Ciencia.

Dicha ingeniería utiliza ideas de la química supramolecular y así considera al cristal (Desiraju, 1996, 2013), en cierto sentido, como la supramolécula por excelencia. De este modo, la ingeniería cristalina se basa en la comprensión de las fuerzas intermoleculares dentro del contexto del paquete cristalino y el uso de tal comprensión en el diseño de nuevos sólidos con propiedades químicas y físicas específicas. La ingeniería de cristales es, entonces, parte de la química supramolecular, solo que busca aprovechar el conocimiento que se tenga sobre las interacciones intermoleculares para construir nuevos materiales con aplicaciones específicas (Pasán, 2011).

El objetivo de la ingeniería de cristales es el ensamble espontáneo dirigido por reconocimiento de una cadena supramolecular (Nangia y Desiraju, 1998), por lo que implica el acoplamiento cooperativo de bloques de construcción a través de motivos supramoleculares comúnmente conocidos como *sintones*, los cuales presentan un patrón molecular definido con interacciones características y tienden a cristalizar en arreglos energéticamente favorecidos. Estos *sintones supramoleculares* (Desiraju, 1996) se consideran como unidades estructurales que incorporan las características químicas y geométricas de las interacciones intermoleculares. Algunos ejemplos se pueden observar en la figura I.16 (Pasán, 2011).

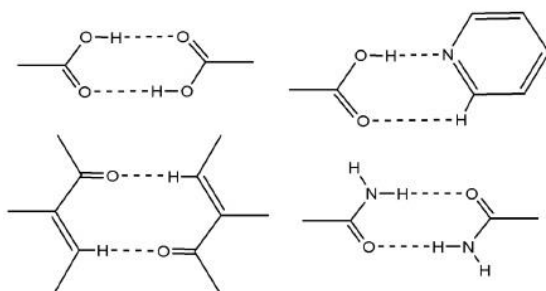


Fig. I.16.- Ejemplos de sintones supramoleculares.

Se conocen dos tipos de sintones supramoleculares:

1. *Homosintones*: Son aquellos que resultan de las interacciones que se llevan a cabo entre grupos funcionales idénticos o autocomplementarios (ver figura I.17.a).
2. *Heterosintones*: Son aquellos que se encuentran constituidos por grupos funcionales diferentes pero complementarios entre sí (ver figura I.17.b).

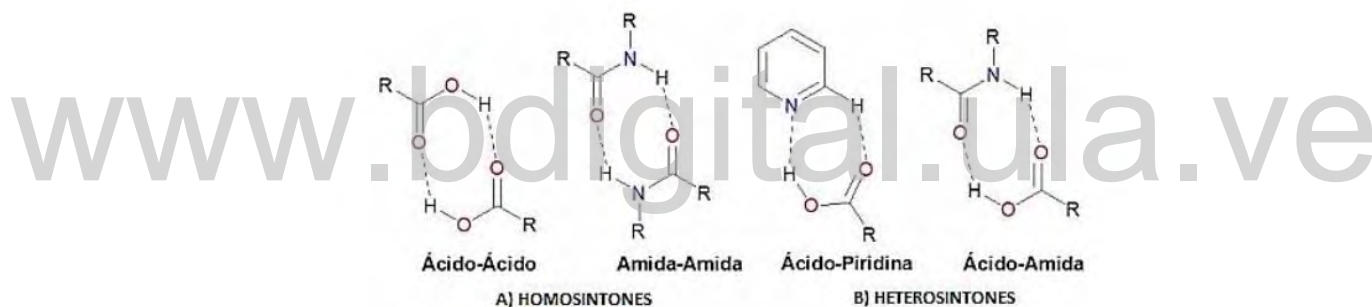


Fig. I.17.- Tipos de sintones supramoleculares: a) Homosintones b) Heterosintones.

Desiraju (2013) describe que un *sintón* es el resultado de las primeras etapas de reconocimiento molecular. Sin embargo, para apreciar cuales de estos motivos supramoleculares pueden o no formar parte en la construcción de nuevos materiales, se necesita entender las propiedades de las interacciones intermoleculares las cuales son las principales responsables del reconocimiento específico.

I.5 ANTECEDENTES

Actualmente, gran variedad de imidazoles sintéticos con grupos sustituyentes en diferentes posiciones del anillo se emplea como medicamentos antiprotozoarios, antibióticos, antihistamínicos y antihipertensivos (Gaillat, 2010). El imidazol también se emplea como un inhibidor de la corrosión del cobre y como fuego retardante, en polímeros y en compuestos para la fotografía y electrónica (Contreras *et al.*, 2015). Algunos *n*-acilimidazoles con cadenas *n*-alquílicas de 8, 12 y 14 átomos de carbono han sido empleados como agentes acilantes en la esterificación de almidones (Neumann Wiege, y Warwel, 2002).

A partir de esta premisa, los profesores Francisco López, Jesús Contreras y Simón Barrios, del grupo de Polímeros, junto al profesor Gerzón Delgado del Laboratorio de Cristalografía de nuestra facultad, reportan (Contreras *et al.*, 2015), la síntesis y caracterización estructural de una serie de *n*-acilimidazoles con cadenas laterales de 12 a 22 átomos de carbono. Esta síntesis se llevó a cabo en dos pasos, la preparación del cloruro de acilo de cada uno de los ácidos grasos (figura I.18.a), para luego hacer reaccionar éste con el imidazol (figura I.18.b), tal como se observa en la figura I.18.

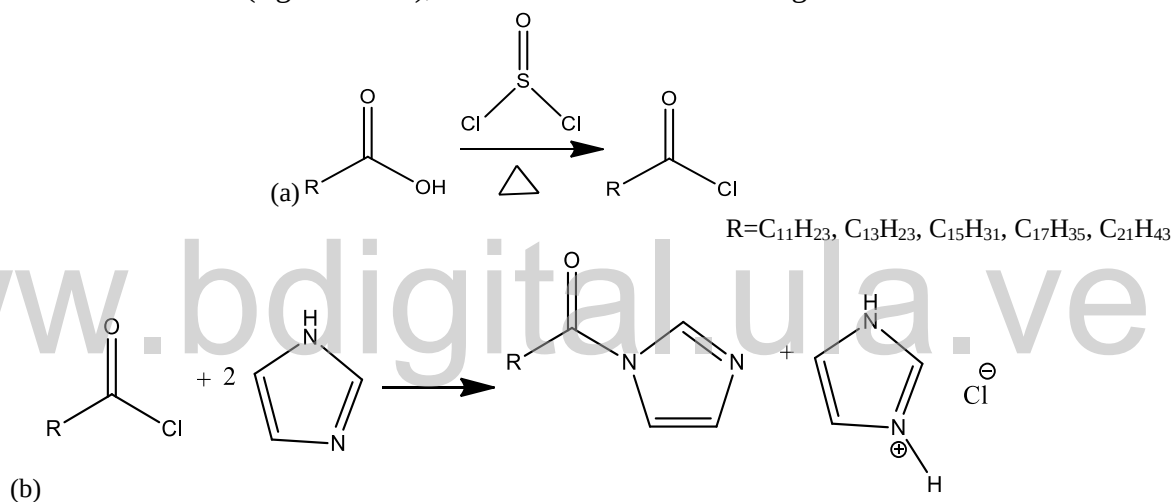


Fig. I.18.- Síntesis de *n*-acilimidazoles a partir de ácidos grasos (a) síntesis del cloruro de ácido (b) síntesis del *n*-acilimidazol.

Todos estos materiales resultaron ser sólidos cristalinos y se caracterizaron mediante sus respectivos puntos de fusión y técnicas espectroscópicas FTIR y RMN-¹H. Asimismo, se realizó un estudio de difracción de rayos-X en muestras policristalinas el cual reveló que los distintos *n*-acilimidazoles cristalizan en celdas monoclinicas y con volúmenes de celda unidad que varían entre 987,3(9) y 2148,4(1) Å³ de acuerdo al tamaño de la cadena lateral R. La tabla I.3 contiene los rendimientos porcentuales de la reacción, puntos de fusión y parámetros de celda unidad obtenidos para cada compuesto sintetizado.

Tabla I.3.- Rendimientos, puntos de fusión y parámetros de celda unidad obtenidos para la serie de *n*-acilimidazoles sintetizada por Contreras *et al.*, 2015.

<i>n</i> -acilimidazol	Rto. (%)	PF (°C)	Parámetros de celda unidad				
			<i>a</i> (Å)	<i>b</i> (Å)	<i>c</i> (Å)	β (°)	<i>V</i> (Å ³)
Imz-12	42,38	67-68	18,751(3)	6,634(3)	8,475(3)	110,54(1)	987,3(9)
Imz-14	52,01	76-77	10,475(2)	12,591(1)	9,288(1)	93,14(1)	1223,5(3)
Imz-16	72,05	81-82	18,775(2)	4,708(2)	17,890(2)	109,7(2)	1488,6(2)
Imz-18	52,11	88-89	16,673(1)	5,809(1)	15,923(3)	102,98(2)	1504,6(5)
Imz-22	64,94	91,-92	12,996(3)	16,289(4)	10,177(3)	94,23(2)	2148,4(1)

Dichos investigadores reportan que la síntesis de los derivados de cadena lateral de 12 y 16 átomos ha sido realizada previamente por H. A. Staab en 1962 y U. Neumann, B. Wiege y S. Warwel en 2002; pero se encuentra que en estos trabajos no se reporta ninguna caracterización adicional aparte de los puntos de fusión.

En particular, en este trabajo especial de grado se estudia la estructura del *n*-acilimidazol con cadena alquílica de catorce átomos de carbono que tiene una estructura molecular mostrada en la figura I.19 y se nombra de acuerdo a la nomenclatura IUPAC como 1-(1*H*-imidazol-1-il) tetradecan-1-ona.

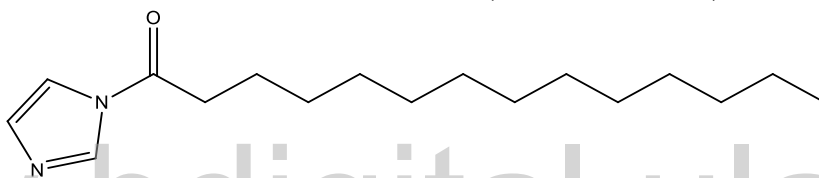


Fig. I.19.- Estructura molecular de 1-(1*H*-imidazol-1-il) tetradecan-1-ona.

I.5.1 SÍNTESIS DEL 1-(1*H*-IMIDAZOL-1-IL) TETRADECAN-1-ONA

I.5.1.1 SÍNTESIS DEL CLORURO DE ACILO

Esta síntesis se realizó de la siguiente manera: se fundió el ácido graso, concretamente el ácido tetradecanoico o mirístico, a 50°C bajo agitación y se hizo reaccionar con cloruro de tionilo (en una relación molar 1,5:1 con respecto a los moles de ácido), se mantuvo el calentamiento y agitación por tres horas; esta síntesis sigue la reacción mostrada en la figura I.20.

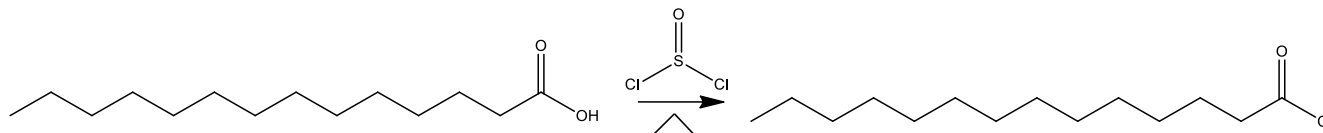


Fig. I.20.- Síntesis de Cloruro de Miristoilo.

I.5.1.2 SÍNTESIS DEL ACILIMIDAZOL

Esta síntesis se llevó a cabo de manera similar al método reportado por Neumann, Wiege, y Warwel (2002). Para ello se disolvió 6.5g de imidazol en 70ml de tolueno a 80°C bajo agitación, se retiró el calor y se añadió la solución del cloruro de acilo correspondiente en tolueno (15-20 ml, 1 eq. de cloruro de acilo/2eq de imidazol) y luego, la mezcla se dejó reposar por 12 horas a temperatura ambiente (ver figura I.21).

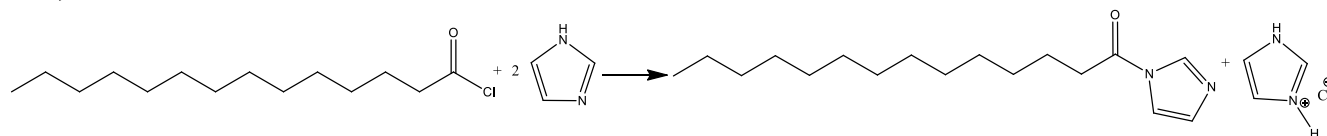


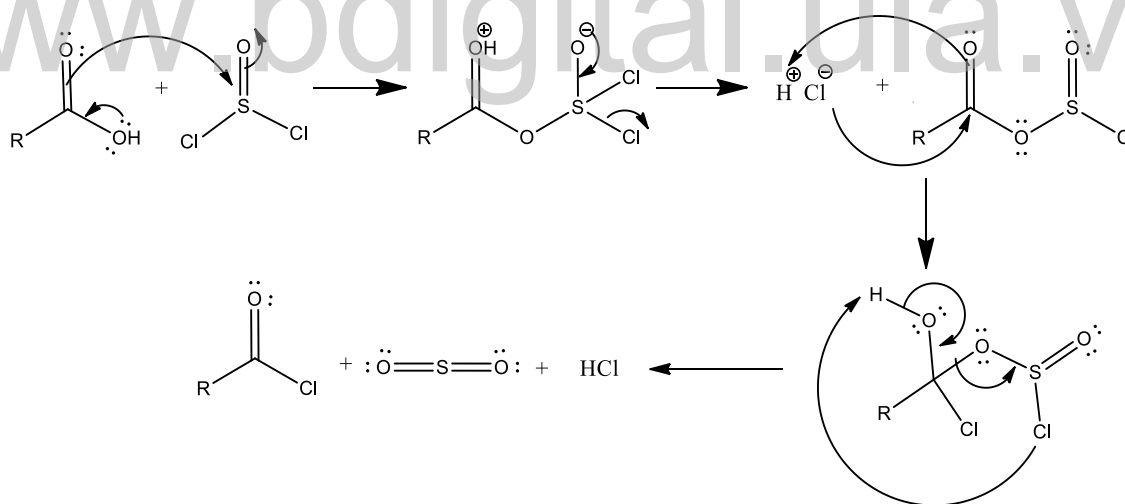
Fig. I.21.- Síntesis de 1-(1H-imidazol-1-il) tetradecan-1-ona.

II.5.2 MECANISMO DE REACCIÓN DEL 1-(1H-IMIDAZOL-1-IL) TETRADECAN-1-ONA

Como se mencionó anteriormente, la síntesis 1-(1H-imidazol-1-il) tetradecan-1-ona se realizó haciendo reaccionar el ácido mirístico con cloruro de tionilo y el producto obtenido con el imidazol, tal como se describió en la sección I.5.1. Aunque los mecanismos de reacción son ampliamente conocidos, en particular la cloración del ácido con el SOCl_2 , se describen a continuación

II.5.2.1 MECANISMO DE LA REACCIÓN DEL ÁCIDO TETRADECANOICO Y CLORURO DE TIONILO

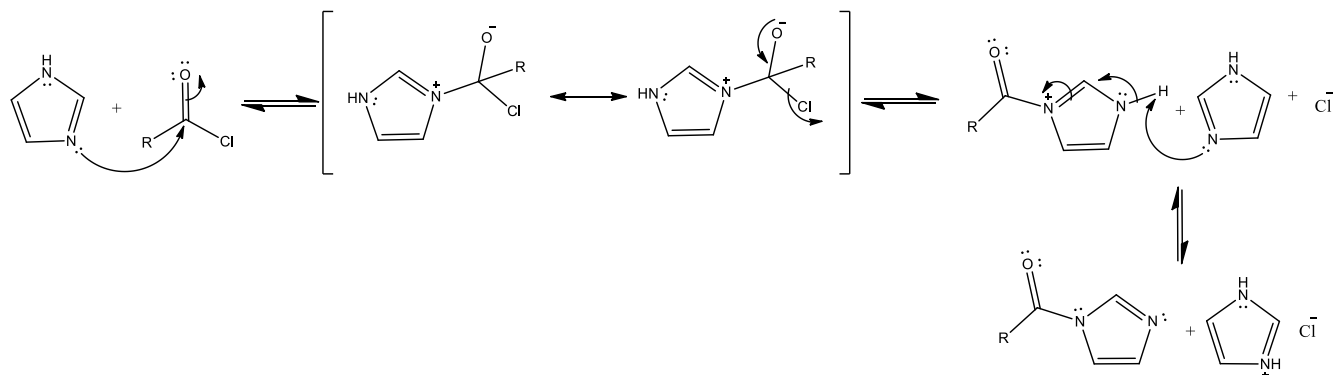
El mecanismo de reacción lo describe McMurry (2008) y se especifica a continuación:



R= $\text{C}_{13}\text{H}_{23}$

II.5.2.1 MECANISMO DE LA REACCIÓN DEL IMIDAZOL CON EL CLORURO DE MIRISTOILO

El mecanismo de reacción se encuentra descrito por Grimmett (1984) y se describe a continuación:



R= C₁₃H₂₃

I.5.2 CARACTERIZACIÓN POR ESPECTROSCOPIA INFRARROJA (FT-IR)

En la figura I.22 se muestra el espectro IR del producto Imz-12 (lauroilimidazol) estudiado por Contreras *et al.* (2015) tomado en pastillas de KBr en un equipo FTIR Perkin-Elmer 2000 System 2000. Ese espectro se consideró representativo de toda la serie debido a que en espectroscopia IR los modos vibracionales de las cadenas alquílicas no distinguen el número de carbonos en la cadena. Por esto, las diferencias entre los espectros de los miembros de la serie sintetizada son insignificantes y todos muestran las mismas bandas.

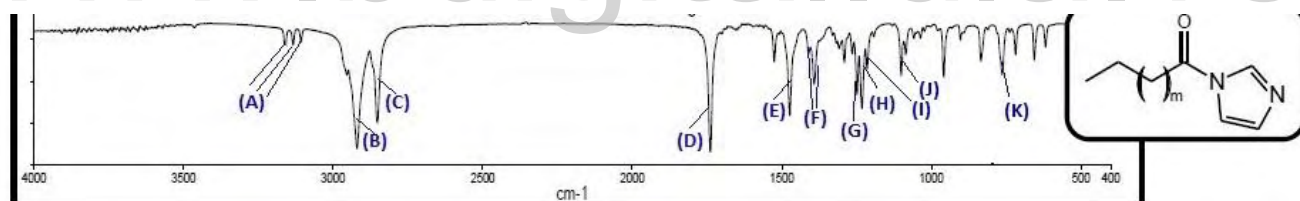


Fig. I.22.- Espectro IR del lauroil imidazol como miembro representativo de la serie de acilimidazoles.

Tabla I.4.- Asignación de las bandas características del espectro FT-IR del lauroil imidazol.

Molécula	Señal	Numero de onda (cm ⁻¹)	Asignación	Vibración	Intensidad
	A	3130 3100 3080	C-H (aromáticos)	Tensión	Débil
	B	2950	C-H ₃	Tensión	Media
	C	2900	C-H ₂	Tensión	Media
	D	1740	C=O	Tensión	Fuerte

	E	1480	C-H ₂	Deformación de tijera	Media
	F	1435 1385	C-H ₃	Flexión	Media
	G	Aprox. 1310	C-H ₂	Deformación de torsión	Media
	H	1300	C-N	Tensión	Media
	I	Aprox. 1290	C-H ₂	Deformación de aleteo	Media
	J	1140	C-H ₃	Deformación de balanceo	Media
	K	720	-(CH ₂) _n -	Esqueletal	Media

De acuerdo al espectro IR mostrado en la figura I.22 del lauroil imidazol, y bajo los valores referidos por Pavia *et. al.* (2001), se pueden observar las bandas características a las vibraciones de metilos y metilenos a lo largo de todo el espectro, descritas en la tabla I.4 por las señales **(A)**, **(B)**, **(C)**, **(E)**, **(F)**, **(G)**, **(I)**, **(J)** y **(K)**. Ahora bien, hay que resaltar tres señales en el espectro, la cuales son **(A)**, **(D)** y **(H)**. En la primera, denotada como **(A)**, se puede observar con claridad tres bandas de tensión, alrededor de $(3050-3150) \text{ cm}^{-1}$, correspondientes a los enlaces C-H presentes en el anillo de imidazol. Luego, la segunda señal **(D)** se localiza aproximadamente en 1740 cm^{-1} y está asociada a la tensión del grupo carbonilo (C=O) presente en la amida. Por último, la tercera señal **(H)** describe la vibración de tensión del enlace C-N del grupo amida en torno a los 1300 cm^{-1} .

Por lo descrito anteriormente, siendo este el espectro experimental estudiado, se encuentra evidencia en las señales obtenidas que el compuesto analizado presenta la estructura molecular planteada en la síntesis descrita en la figura I.18; en este caso en particular, la del miembro representativo de doce átomos de carbono de la serie de n-acilimidazoles conocido por su nombre común como lauroil imidazol.

En conclusión, se tiene que, para el producto de acilación con el anillo de imidazol, específicamente para el caso de catorce átomos de carbono, conocido por su nombre común como miristoil imidazol o por su nombre IUPAC 1-(1*H*-imidazol-1-il) tetradecan-1-ona; se observaría un espectro FT-IR con señales similares a las mostradas en el espectro de la figura I.22 y se llegaría a la estructura molecular mostrada en la figura I.19.

I.5.3 CARACTERIZACIÓN POR RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR PROTÓNICA (RMN ¹H)

El estudio de resonancia magnética nuclear ¹H del compuesto bajo estudio fue llevado a cabo por Contreras *et al.* (2015); y se realizó en un espectrómetro de RMN Bruker modelo DRX 400 MHz, empleando cloroformo deuterado como solvente y TMS como estándar interno. En la figura I.23 se muestra dicho espectro con su respectiva tabla I.5, la cual muestra las señales de los protones presentes en el compuesto bajo estudio.

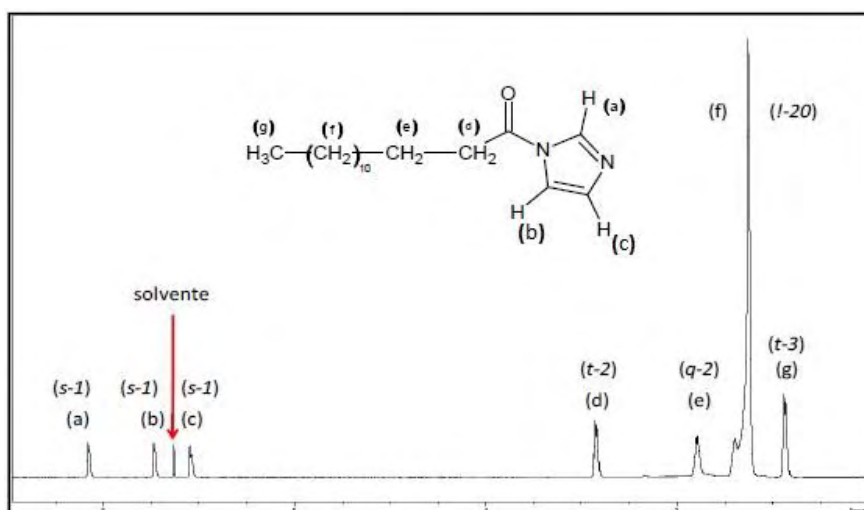


Fig. I.23.- Espectro experimental RMN ^1H del compuesto 1-(1H-imidazol-1-il) tetradecan-1-ona sintetizado por Contreras et al. (2015).

Tabla I.5.- Desplazamientos químicos del espectro experimental RMN ^1H del compuesto 1-(1H-imidazol-1-il) tetradecan-1-ona sintetizado por Contreras et al. (2015).

Molécula	Asignación	δH (ppm)
	H(a)	8,20
	H(b)	7,45
	H(c)	7,10
	H(d)	2,80
	H(e)	1,80
	H(f)	1,30
	H(g)	0,90

La asignación de las señales registradas en el espectro experimental mostrado en la figura I.23, tomando en cuenta los valores expuestos por Pavia *et. al.* (2001), es la siguiente: **(a)**, **(b)** y **(c)** comprendidas entre (8,20; 7,45 y 7,10) ppm corresponden cada una a los tres protones pertenecientes al anillo de imidazol. Luego, en la zona correspondiente a los hidrógenos alifáticos se tiene una señal que se describe como la señal **(d)** a 2,80 ppm, la cual se asigna al metileno α al grupo carbonilo, también se encuentra la señal **(e)** a 1,80 ppm que se asocia al metileno β al carbonilo; la señal **(f)** aparece a 1,30 ppm y debido a su desplazamiento se asigna a los hidrógenos de los metilenos C7 al C16. Por último, la señal designada como **(g)** que se detecta a 0,90 ppm corresponde al metilo que finaliza la cadena alquílica.

En conclusión, en este espectro se puede observar las señales características de los protones pertenecientes al esqueleto molecular del compuesto miristoil imidazol o por su nombre IUPAC 1-(1H-imidazol-1-il) tetradecan-1-ona.

I.5.4 ANÁLISIS POR DIFRACCIÓN DE RAYOS-X EN POLVO

Contreras *et al.* (2015) registraron a temperatura ambiente el patrón en polvo del compuesto en estudio en el difractómetro con goniómetro Philips PW1050/25 del Laboratorio de Cristalografía de la Facultad de Ciencias ULA, utilizando radiación $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$). La toma de datos se realizó en un rango de $5\text{-}50^\circ$ en 2θ , con pasos de $0,02^\circ$ y un tiempo de diez segundos por paso. La calibración del equipo se realizó con un estándar externo de silicio (Si).

Los autores indexaron el patrón empleando el programa Dicvol04 (Boultif y Löüer, 2004), indicando que el material cristaliza en una celda monoclinica con parámetros de celda unidad mostrados en la tabla I.6. El estudio, además, indicó que se tiene una celda primitiva (P) con grupo de Laue 2/m. Estos resultados se confirmaron por medio del refinamiento del patrón de difracción por el método de Le Bail (Le Bail, 2006) utilizando el programa Fullprof (Rodríguez-Carvajal, 2015). La figura I.24 muestra el resultado del refinamiento, obteniéndose un buen ajuste entre el patrón observado y el calculado solo modelando forma y posición de los picos de difracción (sin modelo estructural).

Tabla I.6.- Parámetros de la celda unidad obtenidos por difracción de rayos-X en polvo para el compuesto 1-(1H-imidazol-1-il) tetradecan-1-ona bajo estudio realizado por Contreras *et al.* (2015).

1-(1H-imidazol-1-il) tetradecan-1-ona	a (Å)	b (Å)	c (Å)	β (°)	V (Å ³)
	10,475(2)	12,591(1)	9,288(1)	93,14(1)	1223,5(3)

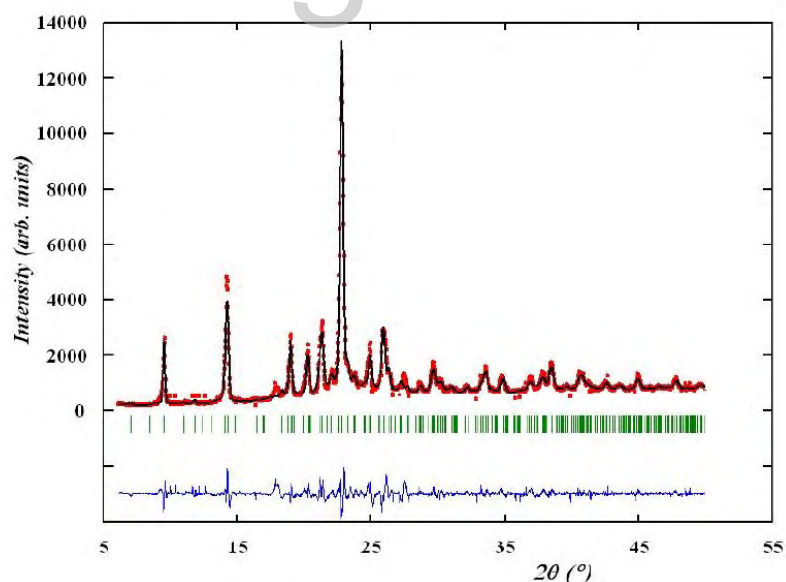


Fig. I.24.- Patrón de difracción de polvo del 1-(1H-imidazol-1-il) tetradecan-1-ona. En el difractograma, rojo: intensidad observada, negro: intensidad calculada, azul: diferencia entre la intensidad medida y la calculada, verde: posiciones de Bragg. Contreras *et al.* (2015).

I.5.5 IMIDAZOL

El *imidazol* es un compuesto orgánico aromático caracterizado por disponer de un anillo pentagonal nitrogenado con la fórmula molecular $C_3H_4N_2$. Exactamente según Hofmann (1953), el término implica un anillo heterocíclico de 5 miembros, el cual contiene un nitrógeno terciario y un grupo imino (observe figura I.25). Se conoce desde mediados del siglo XIX, específicamente por Heinrich Debus en 1858, y posee propiedades anfotéricas, cualidad que también manifiesta algunos de sus derivados. El imidazol es sólido, incoloro, altamente polar y soluble en agua.

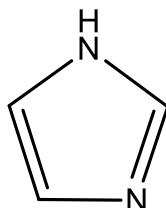


Fig. I.25.- Estructura molecular del imidazol.

La palabra *imidazol* (Chawla, Sharma y Sharma, 2012) hace referencia al compuesto original, mientras que la palabra *imidazoles* se refiere a la clase de heterociclos con una estructura de anillo parecida, pero con distintos sustituyentes. Es la base de varios compuestos naturales muy importantes tales como (ver figura I.26), histidina (a), histamina (b), biotina, alcaloides y ácidos nucleicos, y sobre todo forma una muy importante clase dentro de compuestos medicinales como los antifúngicos.

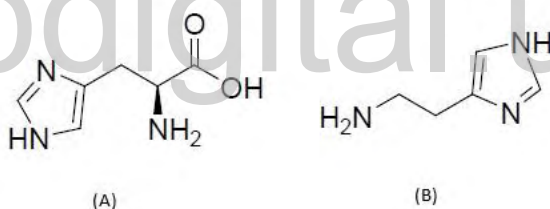


Fig. I.26.- Estructuras moleculares de imidazoles: (A) Histidina (B) Histamina.

La 2-imidazolina es uno de los tres isómeros del imidazol causado por la reducción de uno de los dos dobles enlaces del heterociclo, mostrado en la figura I.27. La síntesis de varios tipos de este isómero es muy importante desde el punto de vista biológico y farmacéutico, puesto que muchos derivados poseen propiedades antidiabéticas, antihipertensivas y antiinflamatorias.

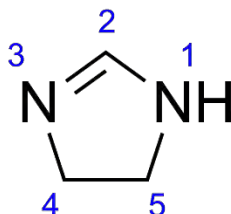


Fig. I.27.- Estructura molecular del isómero 2-imidazolina.

Además de su uso farmacológico, este isómero del imidazol tiene una gran variedad de aplicaciones industriales. Desde el punto de vista sintético es muy importante debido a que se usa como: intermediario sintético (Rondou et al., 1997), catalítico (Bousquet y Feldman, 1999), auxiliar quirál (Ueno et al., 1995), catalizador quirál (Hayashi et al., 1996) y ligando para catálisis asimétricas en diversas reacciones sintéticas (Isobe, et al., 2001).

I.5.6 ÁCIDOS CARBOXÍLICOS

Los ácidos carboxílicos constituyen un grupo funcional dentro de la química orgánica, son compuestos caracterizados según la IUPAC, (McNaught y Wilkinson, 2012) por la presencia del grupo carboxilo (-COOH) unido a un hidrógeno, a un grupo alquilo o arilo (R). En el grupo funcional coinciden en el mismo carbono un grupo hidroxilo (-OH) y carbonilo (-C=O), observe la figura I.28.

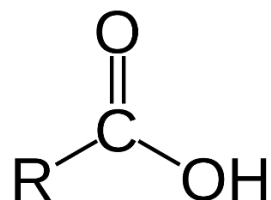


Fig. I.28.- Estructura general de un ácido carboxílico.

Esta clase de compuestos incluye también a los ácidos dicarboxílicos y policarboxílicos (dos o más grupos -COOH en la molécula), así como a los ácidos carboxílicos que poseen también otros grupos funcionales, como los aminoácidos que contienen un grupo carboxilo y un grupo amino (observe figura I.29). Una gran variedad de ácidos carboxílicos son productos naturales, y este tipo de compuestos cumplen innumerables funciones tanto en la naturaleza como en la industria.

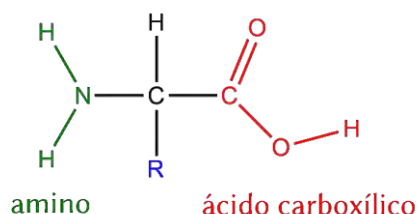


Fig. I.29.- Estructura general de los aminoácidos.

Una familia de ácidos carboxílicos se le conoce como *ácidos grasos*. Alguno de ellos son el ácido palmítico, esteárico (figura I.30), oleico, linoleico, entre muchos otros.

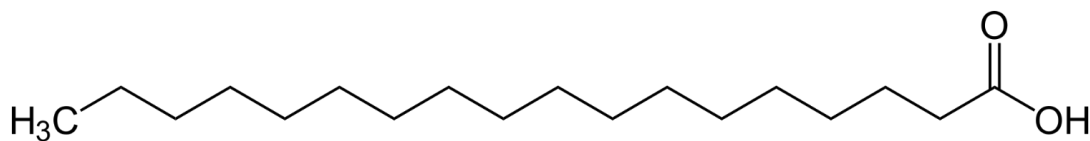


Fig. I.30.- Molécula de ácido esteárico.

La IUPAC (Moss, Smith y Tarvenier, 1997) define los ácidos grasos como ácidos alifáticos monocarboxílicos derivados de o contenidos en su forma esterificada en ceras, aceites o grasas animales o vegetales. Los ácidos grasos naturales tienen de 4 a 28 carbonos, usualmente en número par y en cadena no ramificada, y pueden ser saturados o insaturados.

Un ácido graso (Devlin, 2001) es una biomolécula de naturaleza lipídica puesto que forman parte de otros *lípidos* (glicerofosfolípidos, esfingolípidos, acilgliceroles, ceras, entre otros) y son, por tanto, responsables de muchas de las propiedades físicas y químicas de esas moléculas. Sin embargo, los ácidos grasos también son importantes en su forma "libre" o no esterificada; así pueden ser fuente de energía a través de su oxidación en el catabolismo o precursores de otras biomoléculas: eicosanoides, feromonas de insectos, metabolitos secundarios de plantas.

Los ácidos grasos son moléculas anfipáticas, es decir, tienen una región apolar hidrófoba (la cadena hidrocarbonada) que repele el agua y una región polar hidrófila (el extremo carboxílico) que interactúa con el agua. Los ácidos grasos de cadena corta son más solubles que los ácidos grasos de cadena larga porque la región hidrófoba es más corta.

El *ácido mirístico* o nombrado según la IUPAC como *ácido tetradecanoico* es (U.S. National Library of Medicine, 2020) un ácido graso común cuya fórmula química es $C_{14}H_{28}O_2$. Es un ácido graso saturado monocarboxílico de cadena recta, con un esqueleto de catorce átomos de carbono y un grupo carboxilo en un extremo, como se indica en la figura I.31.



Fig. I.31.- Estructura molecular del ácido tetradecanoico.

Sus sales y ésteres son comúnmente llamados miristatos o tetradecanoatos. Su nombre proviene a partir de la nuez moscada, de la cual fue aislado por Lyon Playfair (1841).

El ácido mirístico se encuentra ligado a procesos bioquímicos que ocurren en el organismo de los seres vivos, especialmente los referentes a la membrana celular. Por esta razón, se ha estudiado su aplicación en diversas áreas.

Algunas investigaciones han encontrado que:

- El ácido mirístico tiene actividad antitumoral sobre el cáncer de Ehrlich en ratones (Nishikawa *et al.*, 1976).
- En pruebas realizadas con especímenes de ratas se ha encontrado que el ácido mirístico protege de los daños renales, como necrosis tubular (Monserrat, Cutrin y Coll, 2000).
- Se ha estudiado el efecto del ácido mirístico contra *Candida albicans*, un hongo que puede infectar al ser humano y que posee resistencia hacia varios fármacos antihongos. Se encontró que el ácido mirístico inhibe fuertemente el biofilm del hongo y la formación de sus hifas, red de filamentos que conforma la estructura del hongo, (Prasath, Sethupathy y Pandian, 2019).

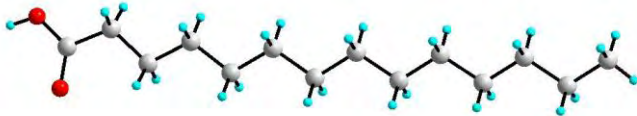
- El ácido mirístico demostró ser un conservante potencial de alimentos, pues al ser añadido a alimentos lácteos inhibió el crecimiento de *Listeria monocytogenes*, un microorganismo patógeno con inmunoresistencia a muchos fármacos (Chen *et al.*, 2019).
- Un inhibidor de corrosión para aplicaciones industriales amigable con el ambiente se sintetizó partiendo de ácido mirístico y dietilenamina (Solomon *et al.*, 2019).

I.5.7 ANTECEDENTES DE ESTRUCTURAS CRISTALINAS

Hasta hoy en día en la base de datos cristalográfica de Cambridge Structural Database (versión 5.40) (Groom *et al.*, 2016) se encuentra reportado por separado el ácido n-tetradecanoico (ácido mirístico) encontrando un reporte de la estructura que aparece con el código (ZZZOEG02) y el imidazol, del cual se encontraron dos reportes de polimorfos del imidazol en celdas monoclinica y ortorrómbica; reportadas con los códigos (IMAZOL01 y IMAZOL23) respectivamente. A continuación, se presenta la información estructural:

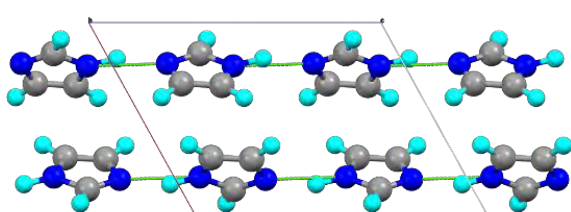
Bond (2009) reportó que el ácido n-tetradecanoico cristaliza en una celda monoclinica con un grupo espacial $P2_1/c$ y los parámetros de celda se muestran en la tabla I.7.

Tabla I.7.- Parámetros de celda y unidad asimétrica del ácido n-tetradecanoico (ZZZOEG02).

Parámetros de celda	Unidad asimétrica
$a = 31.559(3) \text{ (\AA)}$ $b = 4.9652(5) \text{ (\AA)}$ $c = 9.4260(11) \text{ (\AA)}$ $\beta = 94.432(4)^\circ$ $V = 1472.6(3) \text{ \AA}^3$ $Z = 4$ Grupo Espacial No: 14	

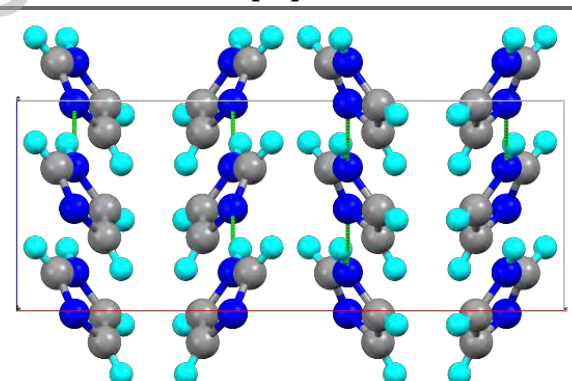
La estructura cristalina del imidazol fue reportada por Martínez-Carrera (1966), quien determina que el compuesto cristaliza en una celda monoclinica con grupo espacial $P2_1/c$. Los parámetros de celda son mostrados en la tabla I.8.

Tabla I.8.- Parámetros de celda y unidad asimétrica del imidazol (IMAZOL01).

Parámetros de celda	Empaquetamiento
a = 7.582(2) (Å) b = 5.371(2) (Å) c = 9.790(3) (Å) β = 61.02(2) ° V = 348.76(387) Å ³ Z = 4 Grupo Espacial No: 14	

Paliwoda, Dziubek, y Katrusiak (2012) describieron que la recrystalización del imidazol a altas presiones induce una nueva fase, en la cual la polaridad de los enlaces $NH \cdots N$ y la polarización del cristal se acoplan, y lo llamaron el polimorfo β del imidazol. Este material cristaliza en un sistema ortorrómbico con grupo espacial $Aba2$ y los parámetros de celda son descritos en la tabla I.9.

Tabla I.9.- Parámetros de celda y unidad asimétrica del polimorfo β -imidazol (IMAZOL23).

Parámetros de celda	Empaquetamiento
a = 13.914(11) (Å) b = 8.603(6) (Å) c = 5.335(5) (Å) α = 90,00° β = 90,00° γ = 90,00° V = 638.61(90) Å ³ Z = 8 Grupo Espacial No: 41	

Luego, al realizar otra búsqueda en la base de datos de Cambridge CSD (Groom *et al.*, 2016) de estructuras cristalinas que contienen el esqueleto del imidazol sustituido con un grupo acilo unido a N, como se ilustra en la figura I.32, no se encuentra reportada la estructura del compuesto en estudio por lo tanto su estructura cristalina se desconoce. Por otro lado, se tiene que solamente existe un reporte de un único compuesto que corresponde con la estructura base de nuestro compuesto bajo estudio.

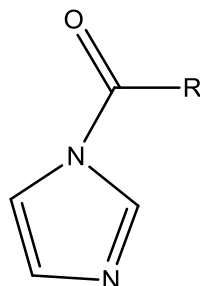


Fig. I.32.- Esqueleto base utilizada en la base de datos.

Este único reporte fue descrito por Merchan y Stoeckli-Evans (2007), se localiza por el código (HEWQOQ), el compuesto se encuentra bajo la fórmula molecular $C_5H_6N_2O$, se conoce como 1-(1H-imidazol-1-il) etanona y se obtuvo como un producto secundario mediante la síntesis de diimidazo[1,5- α ;1',5'- d]pirazina-5,10-diona. Se presenta que la molécula es casi plana con el grupo acetil inclinado al plano medio del anillo de imidazol por 1,52 (12) °. En esta estructura cristalina, las moléculas están unidas por enlaces de hidrógeno del tipo $C-H \cdots O$ y $C-H \cdots N$, obteniéndose una estructura en forma de lámina. Se describe que este compuesto cristaliza en una celda monoclinica con grupo espacial $P2_1/n$ y sus parámetros de celda se encuentran tabulados en la tabla I.10 a continuación:

Tabla I.10.- Parámetros de celda y unidad asimétrica del 1-(1H-Imidazol-1-il) etanona (HEWQOQ).

Parámetros de celda	Unidad asimétrica
a = 7.5263(8) (Å) b = 7.5835(10) (Å) c = 9.0853(10) (Å) α = 90,00° β = 100.36(1) ° γ = 90,00° V = 510.09(10) Å ³ Z = 4 Grupo Espacial No: 14	

I.6 PLATEAMIENTO DEL PROBLEMA

Por todo lo descrito anteriormente, en vista de todas las posibles aplicaciones biológicas, industriales y químicas que pueda poseer el compuesto bajo estudio, en el presente trabajo especial de grado se quiere estudiar la estructura cristalina y molecular del compuesto conocido como 1-(1H-imidazol-1-il) tetradecan-1-ona a través de las técnicas de difracción de rayos-X de monocristal.

I.7 HIPÓTESIS

Este estudio propone que el derivado n-acilimidazol con cadena lateral alquílica de 14 átomos de carbono tendrá una estructura con el esqueleto molecular mostrado en la figura I.19, en el cual se formará un enlace C-N entre el imidazol y el ácido graso por medio del nitrógeno terciario, en posición tres del anillo. Además, se espera que el empaquetamiento cristalino de este compuesto estará dominado por fuerzas débiles del tipo Van der Waals, interacciones π y enlaces de hidrógeno no convencionales.

I.8 OBJETIVOS

I.8.1 OBJETIVO GENERAL

Caracterizar la estructura cristalina y molecular del derivado de imidazol 1-(1H-imidazol-1-il) tetradecan-1-ona empleando las técnicas de difracción de rayos X de monocristal.

I.8.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Realizar la toma de datos por difracción de rayos X de monocristal del derivado de imidazol 1-(1H-imidazol-1-il) tetradecan-1-ona.
2. Determinar la estructura cristalina y molecular del derivado de imidazol 1-(1H-imidazol-1-il) tetradecan-1-ona utilizando los datos de difracción de rayos X de monocristal.
3. Estudiar las características geométricas de la estructura molecular del derivado de imidazol 1-(1H-imidazol-1-il) tetradecan-1-ona.
4. Identificar las interacciones intermoleculares presentes en el cristal y estudiar su empaquetamiento cristalino.

REFERENCIAS

Almarsson, Ö. y Zaworotko, M. J. (2004). “Crystal engineering of the composition of pharmaceutical phases. Do pharmaceutical co-crystals represent a new path to improved medicines?”, *Chemical Communications*, pp. 1889-1896.

Ariga, K. y Kunitake, T. (2006) *Supramolecular Chemistry-Fundamentals and Applications*. New York: Springer-Verlag Heidelberg.

Arunan, E., Desiraju, G., Klein, R., Sadlej, J., Scheiner, S., Alkorta, I., Clary, D., Crabtree, R., Dannenberg, J., Hobza, P., Kjaergaard, H., Legon, A., Mennucci, B. y Nesbitt, D. (2011) “Definition of the hydrogen bond (IUPAC Recommendations 2011)”, *Pure and Applied Chemistry*, 83 (8), pp. 1637-1641

Ávila, E. y Mora, A. (2004) *El enlace puente de hidrógeno y sus aplicaciones*. Mérida: Escuela venezolana para la enseñanza de la química.

Beer, P.D., Gale, P.A. y Smith P.K. (1999) *Supramolecular Chemistry*. Gran Bretaña: Oxford Science. Publications.

Boulton, A. y Löser, D. (2004) “Powder Pattern Indexing with the Dichotomy Method”, *Journal of Applied Crystallography*, 37, pp. 724-731.

Bousquet, P. y Feldman, J. (1999) “Drugs acting on imidazoline receptors: a review of their pharmacology, their use in blood pressure control and their potential interest in cardioprotection”, *Drugs*, 58, pp. 799-812.

Bond, A. D. (2004). “On the crystal structures and melting point alternation of the n-alkyl carboxylic acids”, *New Journal of Chemistry*, 28, pp.104-114.

Braga, D., Desiraju, G.R., Miller, J.S., Orpen, A.G. y Price, S.L. (2002) “Innovation in Crystal Engineering”, *CrystEngComm*, 4(83), pp. 500–509.

Carroz, U.D. (2009) *Química Orgánica Básica: Fuerzas intermoleculares*. 3ª ed. Tomo I. Mérida; Publicaciones Vicerrectorado Académico ULA, p. 100.

Chawla, A., Sharman, A. y Sharman, A.K. (2012) “Review: A convenient approach for the synthesis of imidazole derivatives using microwaves”, *Der Pharma Chemica*, 4 (1), pp. 16-140.

Chen, X., Zhao, X., Deng, Y., Bu, X., Ye, H. y Guo, N. (2019) “Antimicrobial potential of myristic acid against *Listeria monocytogenes* in milk”, *The Journal of Antibiotics*, 72, pp. 298–305.

Claramunt, R.M., Farrán, M., López, C., Santa-María, D. (2013) *Química Bioorgánica y Productos Naturales*. Madrid: UNED.

Contreras, J., Delgado, G., Barrios, S. y López-Carrasquero, F. (2015) “Síntesis y Caracterización Estructural de n-acilimidazoles con cadenas de 12 a 22 átomos de carbono”, *Avances en Química*, 10(3), pp. 139-142.

Desiraju, G.R. (2013) “Crystal Engineering: From molecule to crystal”, *Journal of the American Society*, 135, pp. 9952-9967.

Desiraju, G.R. (2003) “Crystal and Co-crystal”, *CrystEngComm Journal*, 5(82), pp. 466–467.

Desiraju, G.R. (1996) *The Crystal as a Supramolecular Entity: Perspectives in Supramolecular Chemistry (Vol. 2)*. Reino Unido: John Wiley & Sons.

Desiraju, G.R. (1995) “Supramolecular Synthons in Crystal Engineering”, *Angewandte Chemie International Edition*, 34, pp. 2311-2327.

Desiraju, G.R. (1989) *Crystal Engineering: The Design of Organic Solids (Vol 54)*. Amsterdam: Elsevier.

Devlin, T.M. (2001) *Biochemistry with Clinical Correlations*. 5ª ed. New York: John Wiley & Sons.

Gaillat, J. (2010) Imidazoles. *EMC - Tratado de Medicina*, 14(1), pp. 1–9.

Gillespie, R., Humphreys, P., Baird, C. y Robinson, E. (1990) *Química*. Barcelona: Reverté S.A.

Glusker, J. (1995) “Intermolecular Interactions Around Functional Groups in Crystals: Data for Modeling the Binding of Drugs to Biological Macromolecules”, *Acta Crystallographica*, D51, pp. 418-427.

Grimmett, M.R. (1984) Imidazoles and their benzo derivatives: (iii) Reactivity. University of Otago

Groom, C. R., Bruno, I. J., Lightfoot, M. P. y Ward S. C. (2016) “The Cambridge Structural Database”, *Acta Crystallographica*, B72, pp. 171-179.

Hayashi, T., Kishi, E., Soloshonok, V.A. y Uozumi, Y. (1996) “Erythro-Selective Aldol-Type Reaction of N-sulfonylaldimines with methyl isocyanoacetate catalyzed by gold(I)”, *Tetrahedron Letters*, 37, pp. 4969.

- Hofmann, K. (1953) *Imidazoles and its Derivates. Part I*. New York: Interscience Publishers, INC.
- Isobe, T., Fukuda, K., Araki, Y. y Ishikawa, T. (2001) "Modified guanidines as chiral superbases: the first example of asymmetric silylation of secondary alcohols", *Chemical Communications*, pp. 243–244.
- Jeffrey, G. (1997) *An Introduction to Hydrogen*. Reino Unido: Oxford University Press.
- Latimer, W. y Rodebush, W. (1920) "Polarity and ionization from the standpoint of the Lewis theory of valence", *Journal of the American Chemical Society*, 42(7), pp. 1419-1433.
- Le Bail, A. (2006) "Whole powder decomposition methods and applications: A Retrospection", *Powder Diffraction Journal*, 20, pp. 316-326.
- Lehn, J.M. (1995) *Supramolecular Chemistry: concepts and perspectives*. Germany: VCH.
- Lehn, J.M. (1993) "Supramolecular Chemistry - Molecular Information and the Design of Supramolecular Materials", *Makromolekulare Chemie. Macromolecular Symposia*, 69, pp. 1-17.
- Lehn, J.M. (1988) "Supramolecular Chemistry-Scope and perspectives molecules, supramolecules and molecular devices", *Angewandte Chemie International Edition in English*, 27 (1), pp. 89-112.
- Martínez-Carrera, S. (1966) "The Crystal Structure of Imidazole -150°C", *Acta Crystallographica*, 20, pp. 783-789.
- McMurry, J. (2008) *Química Orgánica*. 7^a ed. Mexico D.F.: Cengage Learning Editores.
- McNaught, A.D. y Wilkinson, A. (2012) *Compendium of Chemical Terminology. Gold Book*. IUPAC, Blackwell Scientific Publications, Oxford.
- Merchan, A.C. y Stoeckli-Evans, H. (2007) "1-(1H-Imidazol-1-yl) ethenone", *Acta Crystallographica Section E*, 63, pp. o638-o639.
- Monserrat, A., Cutris, J. y Coll, C. (2000) "Protective effect of myristic acid on renal necrosis occurring in rats fed a methyl-deficient diet", *Research in Experimental Medicine*, 199, pp. 195-206.
- Morrison, R. y Boyd, R. (2002) *Organic Chemistry*. 5^a ed. New York: Prentice-Hall.

Moss, G.P., Smith P.A.S., Tavernier, D. (1997) “IUPAC. Compendium of Chemical Terminology” 2^a ed., *International Union of Pure and Applied Chemistry*, 67, pp. 1307-1375.

Nangia, A. y Desiraju, G.R. (1998) “Supramolecular Structures-Reason and Imagination”, *Acta Crystallographica*, A54, pp. 934-944.

Neumann, U., Wiege, B. y Warwel, S. (2002) “Synthesis of Hydrophobic Starch Esters by Reaction of Starch with various Carboxylic Acid Imidacolides”, *Starch/Starke*, 54, pp 449-453.

Nishikawa, Y., Okabe, M., Yoshimoto, K., Kurono, G. y Fukuoka, I. (1976) “Chemical and biochemical studies on carbohydrate esters. II. Antitumor activity pf saturated Fatty Acids and the ester derivatives against Ehrlich Ascites Carcinoma”, *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 24(3), pp. 387-393.

Nisho, M., Hirota, M. y Umezawa, Y. (1998) *The C-H/ π Interaction: Evidence, Nature, and Consequences*. New York: Wiley-VCM.

Paliwoda, D., Dziubek, K. F., & Katrusiak, A. (2012). “Imidazole Hidden Polar Phase”, *Crystal Growth & Design*, 12(9), pp. 4302–4305.

Pasán, J. (2011) “Ingeniería cristalina de complejos polinucleares: construcción de nuevos materiales moleculares”, *Anales de la Real Sociedad Española de Química*, 107(4), pp. 327–334.

Pauling, L. (1960) *The nature of the chemical bond and the structure of molecules and crystals: an introduction to modern structural chemistry*. 3^a ed. New York: Conell University Press.

Pavia, D.L., Lampman, G.M. y Kriz, G.S. (2001) *Introduction to Spectroscopy*. 3^a ed. Estados Unidos-Thomson Learning, Inc.

Pimentel, G.C. y McClellan, A.L. (1960) *The Hydrogen Bond*. California: Freeman.

Playfair, L. (1841) “On a new Fat Acid in the Butter of Nutmegs” *Philosophical Magazine Series 3*, 18(115), pp. 102-113.

Prasath, K.G., Sethupathy, S. y Pandian, S.K. (2019) “Proteomic Analysis Uncovers the Modulation of Ergosterol, Sphingolipid and Oxidative Stress Pathway by Myristic Acid impending Biofilm and Virulence in *Candid Albicans*”, *Journal of Proteomics*, 208 (103503), pp.1-19.

Quiñonero, D., Garau, C., Rotger, C., Frontera, A., Ballester, P., Costa, A. y Deyá, P.M. (2002) “Anion- π Interactions: Do They Exist?”, *Angew. Chem. Int.*, 41(18), pp. 3389-3392.

Rodríguez-Carvajal, J. (2015) Fullproof, version 5.7, LLB, CEA-CNRS, France.

Rondu, F., Le Bihan, G., Wang, X., Lamouri, A., Touboul, E., Dive, G., Bellahsene, T., Pfeiffer, B., Renard, P., Guardiola-Lemaitre, B., Manechez, D., Penicaud, L., Ktorza, A. y Godfroid, J.J. (1997) “Design and Synthesis of Imidazoline Derivatives Active on Glucose Homeostasis in a rat model of type II diabetes. 1. Synthesis and biological activities of N-benzyl-N'-(arylalkyl)-2-(4',5'-dihydro-1'H-imidazol-2'-yl) piperazines”, *Journal of Medicinal Chemistry*, 40, pp. 3793-3803.

Schmidt, G.M.J. (1971) “Photodimerization in the Solid State”, *Pure and Applied Chemistry*, 27, p. 647.

Shevtsova de Vargas, G. (1995) “Química Supramolecular (I Parte)”, *Revista de Química*, IX (1), pp. 17-28.

Shoenborn, B. y Featherstone, R. (1967) “Molecular Forces in Anesthesia”, *Advances in Pharmacological and Pharmaceutical Sciences*, pp.1-17.

Sollomon, M.M., Umoren, S.A., Quraishi, M.A. y Salman, M. (2019) “Myristic acid based imidazoline derivative as effective corrosion inhibitor for steel in 15% HCl medium”, *Journal of Colloid and Interface Science*, 551, pp. 47–60.

Staab H.A. (1962) “Synthesen mit heterocyclischen Amiden (Azoliden)”, *Angewandte Chemie International Edition.*, 12, pp. 407-423.

Steed, J.W. y Atwood, J.L. (2009) *Supramolecular Chemistry*. 2ª ed. Reino Unido: John Wiley & Sons.

Steed, J.W., Turner, D.R. y Wallace, K.J. (2007) *Core Concepts in Supramolecular Chemistry and Nanochemistry*. Reino Unido: John Wiley & Sons.

Steiner, T. (2002) “The Hydrogen Bond in the Solid State”, *Angewandte Chemie International Edition*, 41, pp. 48-76.

Steiner, T. y Koeller, G.J. (2001) “Hydrogen bonds with π -acceptors in proteins: Frequencies and role in stabilizing local 3D structures”, *Journal of Molecular Biology*, 305, pp. 537-557.

Tsubomura, H. (1954) “The Nature of the Hydrogen-Bond. I. The Delocalization Energy in the Hydrogen-Bond as Calculated by the Atomic-orbital Method”, *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 27(7), pp. 445-450.

Ueno, M., Imaizumi, K., Sugita, T., Takata, I. y Takeshita, M. (1995) “Effect of a novel anti-rheumatic drug, TA-383, on type-II collagen-induced arthritis”, *International Journal of Immunopharmacology*, 17(7), pp. 597-603.

Umeyama, H., y Morokuma, K. (1977) “The origin of hydrogen bonding. An energy decomposition study”, *Journal of the American Chemical Society*, 99(5), pp. 1316–1332.

U.S. National Library of Medicine. National Center for Biotechnology Information. (2020) *Myristic Acid*. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/11005#section=Guide-to-PHARMACOLOGY-Target-Classification> [Consultado el 06-04-2020]

www.bdigital.ula.ve

Capítulo II

Fundamentos Teóricos de las Técnicas de Caracterización

www.bdigital.ula.ve

II.1 TÉCNICAS ESPECTROSCÓPICAS

La *espectroscopía* es el estudio de la interacción entre la radiación electromagnética y la materia. El análisis espectroscópico se basa en la detección de absorción o emisión de radiación electromagnética a determinadas longitud de onda y se relaciona con los niveles de energía implicados en una transición cuántica. En especial, la *espectroscopia de absorción* (Wade, 2011) mide la cantidad de radiación que absorbe un compuesto como función de la longitud de onda.

Existen diversas técnicas dependiendo del rango de energía que presente la radiación electromagnética utilizada en el experimento: la espectroscopia infrarroja, espectroscopia de resonancia magnética nuclear, espectroscopia ultravioleta-visible, entre otras. Estas técnicas se emplean en diferentes áreas de la química, en especial en química orgánica, utilizadas para la elucidación de la estructura molecular de sustancias. Estos análisis muestran claras ventajas: no son destructivos, requieren muy poca cantidad de muestra y proveen información veraz sobre los grupos funcionales contenidos en la molécula bajo estudio.

Se entiende que cuando una molécula absorbe radiación, gana energía (Morrison y Boyd, 2002). La cantidad que gana depende de la frecuencia de la radiación: cuanto mayor es la frecuencia, mayor es la ganancia en energía. Este comportamiento se expresa en la ecuación II.1:

$$\Delta E = h\nu \quad (\text{Ecuación II.1})$$

donde:

ΔE = ganancia en energía, en erg

h = constante de Planck, $6,5 \times 10^{-27}$ erg. s

ν = frecuencia, en Hz

Es probable que la energía ganada por la molécula pueda causar un aumento de las vibraciones o rotaciones de los átomos, o inducir el salto de electrones a niveles superiores de energía. La frecuencia particular de radiación que puede absorber una cierta molécula va a depender de los cambios vibracionales, rotacionales o electrónicos permitidos en la misma. El espectro de un compuesto es característico de dicha sustancia.

Las técnicas espectroscópicas utilizadas en este trabajo son: Espectroscopia Infrarrojo con Transformada de Fourier (FT-IR) y Resonancia Magnética Nuclear- ^1H (RMN- ^1H).

II.1.1 ESPECTROSCOPIA INFRARROJA CON TRANSFORMADA DE FOURIER (FT-IR)

La *espectroscopia infrarroja* (IR) es el tipo de espectrometría de absorción que emplea la región infrarroja del espectro electromagnético, con energías menores a las necesarias para que ocurran transiciones electrónicas (Skoog, Holler y Crouch, 2008), pero suficientes para producir vibraciones de los enlaces químicos (Wade, 2011). Se basa en el hecho de que los enlaces químicos de las moléculas tienen frecuencias de vibración específicas cuando estos interactúan con la radiación IR, que dependen de la geometría molecular, las masas atómicas y, posiblemente, del acoplamiento vibracional.

Según la instrumentación utilizada y la aplicación deseada, la porción infrarroja del espectro electromagnético se divide en cercano, medio y lejano. Abarca la radiación con número de onda comprendida entre 12.800 y 10 cm^{-1} o longitudes de onda que van desde 0,78 a 1000 μm . El infrarrojo cercano puede excitar vibraciones armónicas, el infrarrojo medio se utiliza para estudiar vibraciones y las estructuras rotacionales-vibracionales, y, por último, el infrarrojo lejano posee baja energía por lo que se utiliza en espectroscopia rotacional. En la tabla II.1 se puede visualizar los intervalos de cada región del infrarrojo.

Tabla II.1.- Intervalos de las regiones del espectro infrarrojo (Skoog, Holler y Crouch, 2008).

Región	Longitud de onda (λ , μm)	Número de onda (cm^{-1})	Frecuencia (ν , Hz)
Cercano	(0,78-2,5)	(12800-4000)	($3,8 \times 10^{14}$ - $1,2 \times 10^{14}$)
Medio	(2,5-50)	(4000-200)	($1,2 \times 10^{14}$ - $6,0 \times 10^{12}$)
Lejano	(50-100)	(200-10)	($6,0 \times 10^{12}$ - $3,0 \times 10^{11}$)

La región del infrarrojo medio (4000-400 cm^{-1}) es comúnmente utilizada para la identificación de grupos funcionales de compuestos orgánicos, ya que la mayoría de los grupos funcionales tienen bandas características de absorción infrarroja en regiones características del espectro que no cambian de un compuesto a otro. A la región del infrarrojo comprendida entre 600-1400 cm^{-1} se le conoce como la huella dactilar del espectro y depende mucho del ambiente molecular de la sustancia en estudio. Por otro lado, las vibraciones más simples encontradas en la región de 1600-3500 cm^{-1} son las más predecibles (Christian, 2009). En la tabla II.2 se describen las vibraciones que se encuentran vinculadas específicamente a enlaces individuales o de grupos funcionales. Por esto se dice que la espectroscopia infrarroja (Morrison y Boyd, 2002) es una propiedad muy arraigada a la estructura molecular de un compuesto y se emplea para establecer la identidad del mismo o revelar la estructura de uno nuevo.

Tabla II.2.- Frecuencias de absorción infrarroja para los grupos funcionales más comunes (Rosquete, n.d.).

Enlace	Tipo de compuesto	Número de onda, cm^{-1}	Intensidad
C-H	Alcanos —CH ₃ —CH ₂	(3000-2850) 1450 y 1375 1465	Variable
	Alquenos	(3090-2965) (995-665)	Variable Fuerte
	Aromáticos	(3100-3000) (900-690)	Media Fuerte
	Alquinos	3300	Media
	Aldehido	(2900-2680)	Media-Debil
C=C	Alqueno	(1680-1600)	Variable
	Aromático	1625-1430	Variable
C≡C	Alquino	(2250-2100)	Variable
C=O	Aldehido	(1765-1645)	Fuerte
	Cetona	(1790-1615)	Fuerte
	Ácido carboxílico	(1800-1650)	Fuerte
	Éster	(1750-1730)	Fuerte
	Amida	(1680-1630)	Fuerte
C-O	Alcoholes, éteres, ésteres, ácidos carboxílicos, anhidridos	(1450-1000)	-----
O-H	Alcoholes, fenoles	(3650-3200)	Variable
	Ácidos carboxílicos	(3550-2500)	Media-Debil
N-H	Aminas y amidas (primarias y secundarias)	(3550-2400) (3500-2600)	Media
	Sales de amonio (primarias, secundarias y terciarias)	(3000-2250) (3380-2250)	Media
C-N	Aminas	(1380-1070)	-----
C≡N	Nitrilos	(2260-2215)	-----
N=O	Nitrocompuestos	1600-1325 y 1350	Fuerte
S-H	Mercaptanos	2590-2560	Debil
C-X	Fluoruro	(1400-1000)	-----

	Cloruro	(800-560)	
	Bromuro	(750-515)	
	Ioduro	(600-500)	

Se conoce que para absorber radiación infrarroja una molécula debe experimentar un cambio neto en el momento dipolar como consecuencia del movimiento vibratorio o rotatorio (Skoog, Holler y Crouch, 2008). Debido a esta fluctuación, la molécula crea un campo que puede interaccionar con el campo eléctrico asociado a la radiación electromagnética. Si la frecuencia de la radiación iguala a la frecuencia de una vibración natural de la molécula, ocurre una transferencia de energía que da por resultado un cambio en la amplitud de la vibración molecular y en consecuencia hay absorción de la radiación y se dice que es activa en el IR (Wade, 2011).

En el mismo orden de ideas se tiene que, el número de modos normales de vibración define el espectro vibracional de cada molécula (Atkins y De Paula, 2009), por lo que en la tabla II.3 se muestran los grados de libertad necesarios para describir los movimientos de una molécula.

Tabla II.3.- Grados de libertad necesarios para describir los movimientos de una molécula.

Movimientos	Grados de libertad necesarios para describir el movimiento
Traslación (centro de masa)	3
Rotación (en torno al centro de masa)	2 (para moléculas lineales) 3 (para moléculas no lineales)
Vibración	3N-5 (para moléculas lineales) 3N-6 (para moléculas no lineales)

En tal sentido, los modos de vibración molecular (Skoog, Holler y Crouch, 2008) pueden ser de *estiramiento* y *flexión*. Las vibraciones de estiramiento se deben a un cambio continuo en la distancia interatómica a lo largo del eje del enlace entre dos átomos siendo de naturaleza simétrica o asimétrica, como se aprecia en la figura II.1(a). Por otro lado, las vibraciones de *flexión* se caracterizan por un cambio en el ángulo entre dos enlaces y son de cuatro tipos: *balanceo*, *tijereteo*, *aleteo* y *torsión*, mostrados en la figura II.1(b).

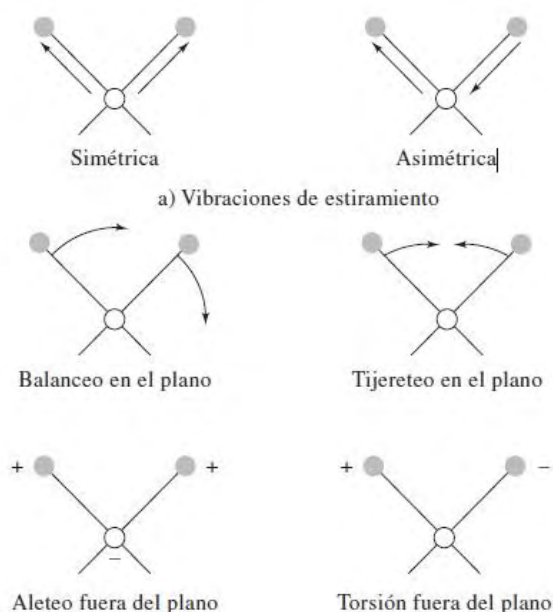


Fig. II.1.- Tipos de modos vibracionales moleculares.

En moléculas donde hay más de dos átomos son posibles todos los modos vibracionales de la figura II.1 y, en estos casos, pueden producirse una interacción o acoplamiento de las vibraciones si estas influyen sobre enlaces con un mismo átomo central.

II.1.2 RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR

La *espectrometría de resonancia magnética nuclear* (RMN) utiliza a su favor las propiedades magnéticas de ciertos núcleos; específicamente aquellos con un número impar de protones o neutrones (o incluso de ambos). Aunque las aplicaciones más importantes para su uso en química orgánica son la espectroscopia RMN ^1H y de ^{13}C , esta técnica estudia también ambientes químicos que involucran otros núcleos, tales como ^{15}N , ^{19}F y ^{31}P . Este tipo de núcleos son activos magnéticamente, es decir poseen espín, igual que los electrones, puesto que los núcleos poseen carga positiva y un movimiento de rotación sobre un eje que hace que se comporten como si fueran pequeños imanes (Wade, 2011). Por otro lado, se tiene que este tipo de espectroscopia se basa en medir la absorción de la radiación electromagnética en la región de la radiofrecuencia, es decir alrededor de los 4 a 900 MHz (Skoog, Holler y Crouch, 2008).

La técnica se basa en que los espines nucleares de cierta molécula están orientado al azar en ausencia de un campo magnético (Wade, 2011). No obstante, cuando una muestra se coloca en presencia de un campo magnético, tal y como se aprecia en la figura II.2, los espines pueden orientarse de manera paralela o antiparalela al campo externo. Si el espín se coloca paralelo se dice que está en estado de espín alfa (*espín α*) en donde los núcleos con espín positivo se orientan en la misma dirección del campo, en un estado de mínima energía, mientras que si se coloca antiparalelo se tiene un estado de espín beta (*espín β*) en donde los núcleos con espín negativo se orientan en dirección opuesta a la del campo magnético, en un estado

de mayor energía. Puesto que el estado de espín α es menor en energía, hay más espines α que espines β ; esta diferencia es útil para establecer las bases de la espectroscopia de RMN.

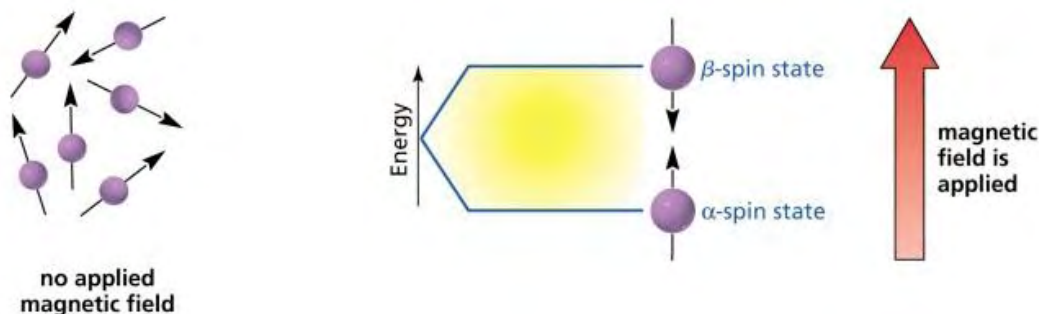


Fig. II.2.- Efecto de campo magnético externo sobre núcleos magnéticamente activos.

En ausencia de un campo externo no habrá diferencia entre los estados α y β . En cuanto se induce el campo externo surge la diferencia, mayor cuanto mayor es la magnitud del campo. Esto quiere decir que la diferencia de energía entre los estados y el campo externo son directamente proporcionales, según la ecuación II.2 mostrada a continuación.

$$\Delta E = \gamma \frac{h}{2\pi} B_o \text{ (Ecuación II.2)}$$

Donde:

ΔE = Diferencia de energía entre los estados α y β .

h = Constante de Planck.

B_o = Intensidad del campo externo.

γ = Constante giromagnética en función del momento magnético.

En la figura II.3 se representa el aumento de la diferencia energética entre los estados de espín con el aumento de la fuerza del campo magnético.

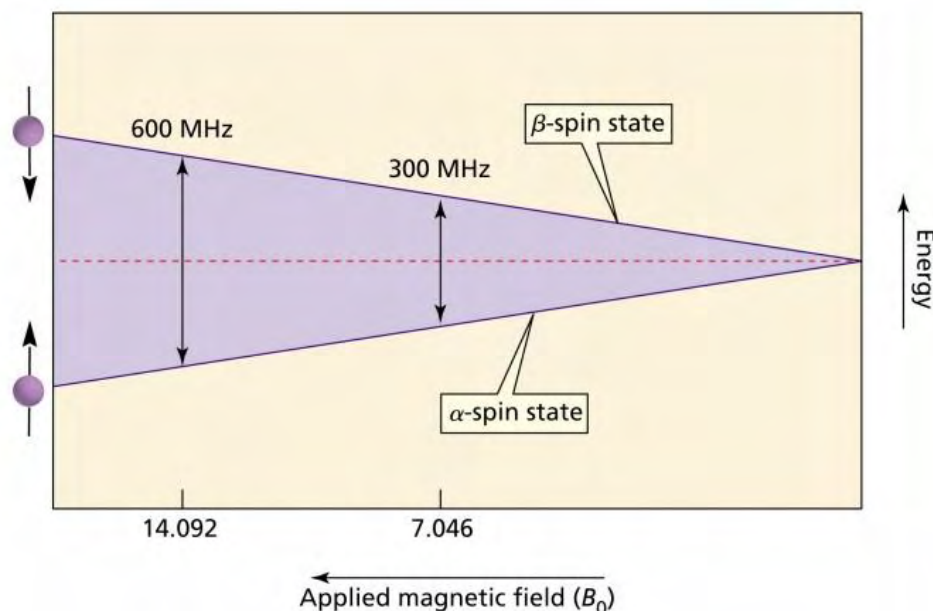


Fig. II.3- Representación gráfica del aumento de la diferencia energética entre los estados de espín con el aumento de la magnitud de la fuerza del campo magnético.

Si una muestra es irradiada por un pulso intenso de radiación de radiofrecuencia con la energía adecuada, los núcleos en el estado de *espín α* son promovidos al estado de *espín β*. El espín con un sentido paralelo al campo externo puede tomar el contrario. El término resonancia magnética nuclear procede del hecho de que un núcleo se encuentre con el campo magnético y la radiación adecuada, por lo tanto, está en resonancia y toda la energía recibida la utiliza en cambiar de spin. Cuando los núcleos vuelven a su estado inicial emiten señales cuya frecuencia depende de la diferencia de energía (ΔE) entre los estados de espín α y β . El espectrómetro de RMN detecta estas señales y las registra como una gráfica de frecuencias frente a intensidad, que es el llamado espectro de RMN. En la tabla II.4 a continuación se presentan algunas bandas características para distintos tipos de protones en una molécula.

Tabla II.4.- Valores de desplazamientos químicos de algunos protones para RMN- ^1H (Rosquete, n.d.)

Grupo funcional	Desplazamiento químico (δ , ppm)	Grupo funcional	Desplazamiento químico (δ , ppm)
R-OH	(0,3-4,5)	CH ₂ -CO ₂	(3,9-4,5)
R-CH ₃	(0,6-1,2)	Φ -OH	(4,4-6,5)
R-NH	(0,9-4,0)	H- Φ	(6,5-8,0)
R-CH ₂ (alifáticos)	(1,1-1,3)	H-Ar (heterociclos)	(6,8-8,6)
R-SH	(1,0-2,0)	-O-CHO	(7,9-8,3)
OC-CH ₂	(1,1-1,5)	R-CHO	(9,4-9,8)
O-CH ₃	(3,1-4,0)	-CO ₂ H	(9,4-13,2)

La disposición de estos niveles de energía es una propiedad tanto de los núcleos de una molécula como de su entorno electrónico y de las interacciones entre ambos. Así, la intensidad, forma y posición de las señales en el espectro de un núcleo determinado están íntimamente relacionadas con su estructura molecular, por lo que un análisis detallado del espectro proporciona valiosa información acerca del número y tipo de entidades químicas pertenecientes a la estructura del compuesto que lo origina. Por ello, la espectroscopia de resonancia magnética nuclear es la herramienta más poderosa que existe para la determinación de estructuras orgánicas.

II.2 DIFRACCIÓN DE RAYOS-X

El estudio de la *difracción* (Wormald, 1979) no es un hecho reciente, en realidad, fue citada por Leonardo Da Vinci, aunque su asociación con la naturaleza ondulatoria de la luz fue explicada en primer lugar por Fresnel, en el siglo XIX. La *difracción* (Atkins y Jones, 2006) es el término que se atribuye al fenómeno por el cual una onda que atraviesa un obstáculo, por una pequeña abertura, se desvía y se propaga en todas direcciones a través de la abertura del obstáculo. Por lo tanto, el objeto difractante se convierte en una fuente secundaria de la onda de propagación. Una de las primeras demostraciones de este fenómeno fue el *experimento de la ranura de Young*, realizado en 1801 por Thomas Young, en el cual la radiación electromagnética pasa a través de dos ranuras y difracta. Las ondas de radiación que pasan a través de estas ranuras interfieren constructiva o destructivamente, dependiendo de las longitudes relativas de sus trayectos, y se registran fotográficamente bandas de alta y baja intensidad (Fig. II.4).

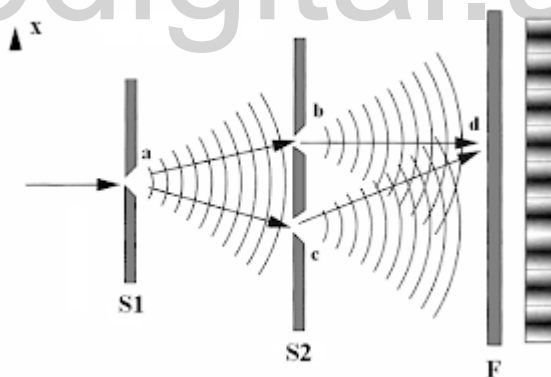


Fig. II.4.- Alusión del experimento de la ranura de Young.

La difracción solo ocurre cuando la longitud de onda de la radiación es similar a los espacios característicos dentro del objeto que causa la difracción. Así, es de suponer que, para obtener patrones de difracción de capas de átomos se requiere emplear radiación con una longitud de onda comparable con los espacios entre las capas.

La aplicación del fenómeno de difracción a las estructuras químicas tuvo que esperar hasta el descubrimiento de radiaciones de longitudes de ondas adecuadas, conocidas como *rayos-X*, por Wilhelm C. Röntgen en 1895 (Wormald, 1979). El descubrimiento de este tipo de radiación le hizo acreedor del Premio Nobel en Física del año de 1901. El descubrimiento de los rayos-X fue accidental cuando Röntgen experimentaba con la producción de rayos catódicos en tubos de descarga cubiertos con papel negro (Cortes, Martínez y Valencia, 2006). Demostró que el haz de electrones producido en el cátodo incidía en el vidrio del tubo y producía una radiación X de pequeña intensidad. Röntgen no llegó a determinar la longitud de onda de ese nuevo tipo de radiación electromagnética.

Más tarde, en el año 1912, Max von Laue, Walter Friedrich y Paul Knipping demostraron la naturaleza ondulatoria de los rayos-X y la periodicidad de los cristales (Cortes, Martínez y Valencia, 2006). En ese entonces, el físico alemán Max von Laue sugirió que los átomos de un cristal están espaciados a una distancia tan pequeña que les permite servir como elementos de una rejilla de difracción tridimensional para los rayos-X. Esta propuesta (Sands, 1993) está basada en tres hipótesis: (1) los cristales son periódicos, (2) los rayos-X son ondas y (3) la longitud de onda de los rayos-X es del mismo orden de magnitud que la distancia que repite en los cristales. Por su parte (Cortes, Martínez y Valencia, 2006), Friedrich y Knipping, al poco tiempo y bajo sugerencia de von Laue, llevaron a cabo un experimento en el cual se sometía un cristal de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ a la acción de los rayos-X haciendo que el haz de radiación incidiera en una placa fotográfica. Se demostró que la impresión de la placa contenía una serie de manchas distribuidas geométricamente alrededor de una mancha central grande producida por el haz directo de rayos-X; confirmando así, la difracción de rayos-X en cristales.

II.2.1 FENOMENO DE DIFRACCION DE RAYOS-X EN CRISTALES

Según la explicación de Laue, se considera (Sands, 1993) una línea de átomos separados por una distancia d , la cuales son bañados por un haz de rayos-X con un ángulo de incidencia θ . Por consiguiente, cada uno de estos átomos comenzará a emitir radiación en forma de haces de ondas esféricas, como se muestra en la figura II.5. En consecuencia, las ondas de cada átomo presente se expanden hasta que ocurra el fenómeno de interferencia entre ellas. Esta interferencia será constructiva si cumple con la condición de que dos frentes de onda tengan una diferencia de camino recorrido igual a un número entero de longitudes de onda.

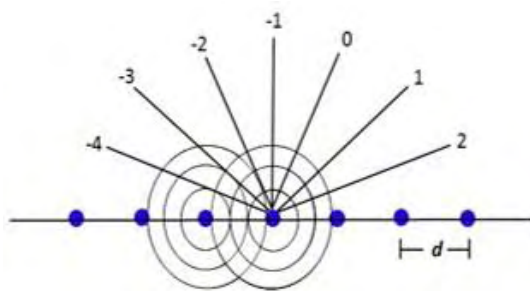


Fig. II.5.- Haz de rayos-X incidiendo sobre átomos dispersos.

Los ángulos de las ondas dispersadas solo dependerán de las diferentes relaciones periódicas entre los átomos que conforman un cristal. Max von Laue recibió el premio Nobel de Física en 1914 por su descubrimiento del fenómeno.

II.2.2 LEY DE BRAGG

Poco después de las formulaciones de Max von Laue, en el año 1913, los británicos William H. Bragg y William L. Bragg explicaron la difracción como la interferencia de los rayos-X reflejados por planos cristalinos paralelos, en contraste con la concepción de Laue de la red de difracción tridimensional de centros difractantes (Wormald, 1979).

Así, la hipótesis propuesta por los Bragg, tanto padre como hijo, se basa en (Bragg y Bragg, 1913, citado en Pickover, 2008) tratar al *fenómeno de la difracción* como una reflexión de los rayos-X originada por planos de átomos en la red cristalina considerados como “espejos” y, a partir de ella, deducir una sencilla expresión matemática que explica el fenómeno de la difracción. Debido a la naturaleza periódica del cristal, estos planos se encuentran separados entre sí por una distancia d constante, como se observa en la figura II.6. Se considera para esta deducción que un conjunto de haces de rayos-X, con longitud de onda λ , inciden en fase sobre un conjunto de planos paralelos, con un ángulo de incidencia θ , formando un frente de ondas (línea verde de la izquierda). Además, en los puntos **O** y **G** los electrones son forzados a vibrar debido al campo oscilante del haz incidente, irradiando así en todas las direcciones. Con el fin de obtener una reflexión cooperativa es imperativo que tras la reflexión ambos haces sigan estando en fase (línea verde de la derecha), condición que solo ocurre si la diferencia de caminos recorridos por los frentes de onda **OF** y **OH** (frentes de onda, antes y después de la reflexión) corresponde a un número entero de veces la longitud de onda de la radiación incidente.

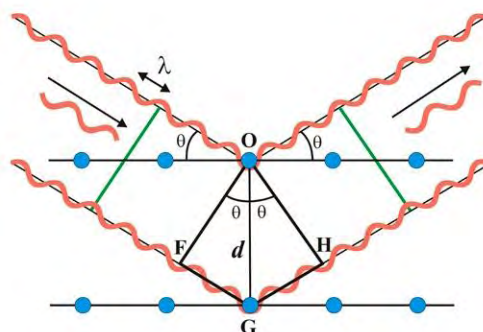


Fig. II.6.- Representación geométrica para la derivación de la Ley de Bragg.

Esta condición es equivalente a decir que la suma de los segmentos **FG** y **GH** corresponde a un número entero n de veces de longitud de onda, λ :

$$FG + GH = n\lambda \text{ (Ecuación II.3)}$$

De acuerdo a la geometría, se conoce que **OFG** y **OGH** son triángulos equiláteros con **OG=d** y un ángulo interno igual a θ , por lo que se tiene que:

$$FG = GH = d \sin \theta \quad (\text{Ecuación II.4})$$

Por último, se tiene que las ecuaciones II.3 y II.4 se convierten en:

$$n\lambda = 2d \sin \theta \quad (\text{Ecuación II.5})$$

Siendo esta la conocida *ley de Bragg*. Dicha expresión facilita enormemente la interpretación de los diagramas de difracción de rayos-X debido a que solo se necesita un ángulo medido (Sands, 1993). Los Bragg fueron galardonados con el Premio Nobel de Física en 1915 por sus trabajos en la determinación de la estructura cristalina del NaCl, el ZnS y el diamante.

II.2.3 RED RECÍPROCA

En 1913, Paul P. Ewald demostró que cualquiera de las dos interpretaciones de los resultados publicadas independientemente por von Laue y Bragg eran equivalentes; por lo que introdujo un método más fácil para describir el fenómeno de difracción que dio a conocer como *red recíproca* o *espacio recíproco* (Jenkins y Snyder, 1996). El cual permite reemplazar el conjunto de planos del espacio real del cristal, descrito por los Bragg, por un punto de la red recíproca.

El problema encontrado en la interpretación de Bragg es que no refleja la naturaleza tridimensional de la red. Según Ewald, para resolver este problema se remueve una dimensión, representando cada plano bidimensional como un vector d_{hkl} ; el cual se define como la distancia perpendicular del origen de la celda unidad al primero de una familia de planos hkl tal y como se aprecia en la figura II.7.

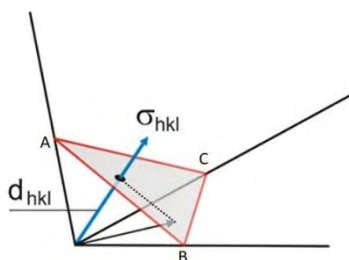


Fig. II.7.- Representación gráfica del vector d_{hkl} en el espacio real.

Si se considera el plano **ABC**, mostrado en la figura II.8, como el más cercano al origen de la familia de planos hkl , de espaciado d_{hkl} , y se traza un vector normal, se tiene que el vector recíproco σ_{hkl} representa al plano y se puede definir como:

$$\sigma_{hkl} = \frac{1}{d_{hkl}} \quad (\text{Ecuación II.6})$$

Al representar diversos vectores recíprocos pertenecientes a distintos planos normales, se puede construir una red que posee las mismas propiedades periódicas de la red real, figura II.8. Esta red es la llamada “red recíproca”. De esta manera, los parámetros recíprocos se definen convencionalmente por los ejes $\mathbf{a}^*$, $\mathbf{b}^*$ y $\mathbf{c}^*$; y los ángulos recíprocos serán conocidos como α^* , β^* y γ^* . Así, las dimensiones de la red recíproca están recíprocamente relacionadas con la red real. Cada uno de los puntos recíprocos, al igual que el conjunto de planos relacionados y las reflexiones generadas por esos planos, se denotan con las letras h , k y l , conocidos como *índices de Miller*, los cuales permiten conocer, de acuerdo a los valores de hkl , cuáles son los planos que difractan.

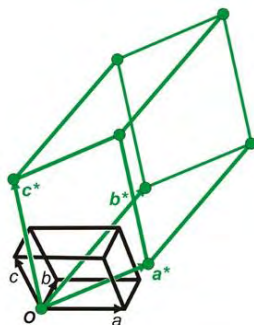


Fig. II.8.- Representación de la celda unidad representada en el espacio real y recíproco.

II.2.4 ESFERA DE EWALD

Después de exponer las ideas del espacio recíproco y en concordancia con lo descrito por von Laue y los Bragg, Ewald desarrolló una interpretación geométrica sencilla, que explica de manera visual el fenómeno de difracción producido en un cristal.

Se tiene que la ley de Bragg puede describirse de la forma:

$$\text{sen}\theta = \frac{1}{\frac{d_{hkl}}{\lambda}} \quad (\text{Ecuación II.7})$$

La solución geométrica (Ewald, 1969) de esta expresión no es otra que la del triángulo rectángulo **EOP** de la figura II.10, que se encuentra inscrito en una esfera de diámetro $2/\lambda$, y cuya base coincide con la dirección de los rayos-X incidentes en **S₀**.

Ewald explica la figura II.9 considerando un cristal en el centro **C** de la esfera, luego, sobre dicho cristal inciden los rayos-X indicada por el vector **S₀**. Se hace notar que el cateto **OP** tiene una magnitud de $1/d_{hkl}$ y representa el vector recíproco σ_{hkl} . Por esto, la red recíproca del cristal estará imaginariamente construida con origen en **O**, punto en el cual el haz de rayos-X incidente abandona la *esfera de reflexión*. Esto significa que por **C** pasa un plano (hkl) perpendicular al vector recíproco σ_{hkl} y paralelo al cateto **EP**, formando un ángulo θ con **S₀**. Entonces, el rayo difractado **S** tiene que tener la dirección del radio **CP**, descrito hasta el extremo **P** del vector σ_{hkl} . Siendo entonces que el haz incidente **S₀** y el difractado **S** forman el ángulo 2θ , verificándose así la condición de difracción de Bragg.

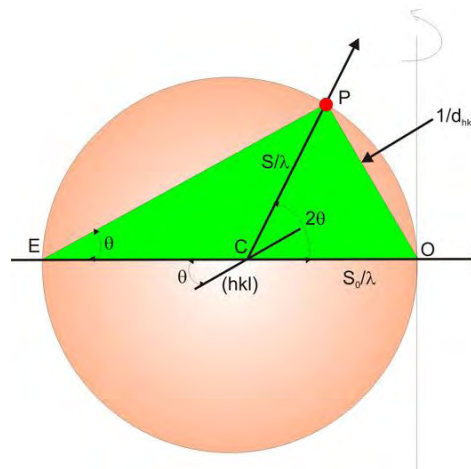


Fig. II.9.- Representación de la esfera de Ewald.

En pocas palabras, para que un plano (hkl) cualquiera difracte los rayos-X, su orientación debe ser tal que su punto recíproco esté situado en la superficie de la *esfera de reflexión* o *esfera de Ewald*. Solamente en esta circunstancia se produce un rayo difractado que pasa por el punto recíproco.

II.3 ESTADO CRISTALINO Y SU ESTRUCTURA

Dentro de los cuatro estados de agregación de la materia, las moléculas de los líquidos (Cromer, 2006) no están sujetas a posiciones fijas, ya que aun estando en contacto pueden moverse libremente como lo harían de manera similar las moléculas de un gas. Sin embargo, al ir disminuyendo la temperatura de un líquido las fuerzas electrostáticas entre las moléculas, átomos o iones superan el movimiento térmico y al llegar a determinada temperatura, conocida como punto de fusión, se origina la pérdida de la libertad traslacional lo que causa que se llegue al *estado sólido* de la materia.

El estado sólido se presenta de dos formas fundamentales: el *estado cristalino* y el *estado amorfo* (Cortés, 1977). En el intervalo de solidificación, las moléculas, átomos o iones pueden optar por pasar a un estado sólido aparente, en el cual persiste el desorden, conocido como estado amorfo o puede pasar a construir un orden regular y periódico, conocido como estado cristalino.

Cuando en un medio ambiente constante (Kittel, 2003) se hace crecer un cristal, la forma que desarrolla es como si se fuese adicionando de forma continua bloques constructivos idénticos. Estos bloques constructivos son moléculas, átomos o iones, por tanto, un *cristal* es un sólido homogéneo constituido por estos sistemas de motivos en una distribución periódica tridimensional, como la de la figura II.10.

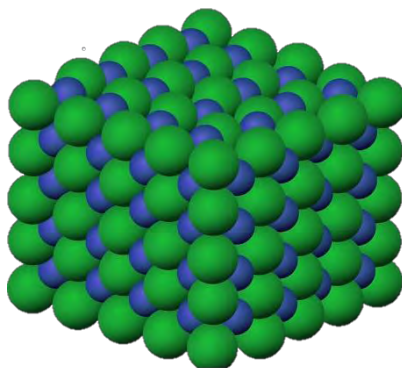


Fig. II.10.- Modelo cristalino del cloruro de sodio.

La estructura de los cristales se caracteriza por la periodicidad (Jenkins y Snyder, 1996; Giacovazzo, *et al.*, 1992) debido a que sus motivos se encuentran ordenados de forma regular, repetitiva y simétrica. A pesar de ello, se debe tener en claro que la materia no es completamente “ordenada” o “desordenada” (cristalino o amorfo); por lo que existe todo un panorama de ciertos grados de orden en los materiales.

II.3.1 RED Y SIMETRÍA CRISTALINA

El apilamiento en las tres dimensiones es propio de cada motivo y se le denomina como *red cristalina* (Cortés, 1977). Las constantes reticulares, es decir, las distancias entre las posiciones medias de los centros de los átomos, en conjunto con el tipo de red determina la estructura cristalográfica. En una red cristalina todos los puntos reticulares o nodos, tienen exactamente los mismos alrededores y son idénticos en posición en relación al motivo que se repite (Jenkins y Snyder, 1996; Giacovazzo *et al.*, 1992). Por lo tanto, esto es una constante del cristal e identifica al material en sí, de modo que al combinar la red con el motivo se obtiene el cristal.

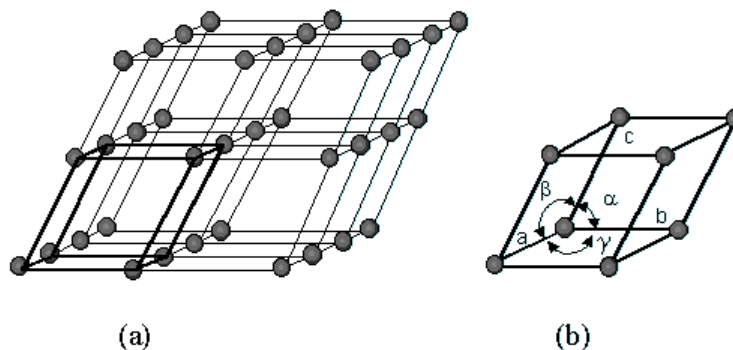


Fig. II.11.- Representación de (a) una celda unidad en un cristal (b) la celda unidad con sus respectivos parámetros.

En esta red espacial (Cortés, 1977), el elemento geométrico de menor volumen y mayor simetría que permite reproducir por traslación en las tres direcciones, la red en su totalidad se denomina *celda unidad*. Análogamente, esta celda define la estructura cristalina de cada compuesto en particular y contiene el mínimo volumen y la máxima simetría. Consta de seis parámetros, tres vectores no coplanares (**a**, **b** y **c**) y tres ángulos (α , β y γ) formados por cada dos ejes (ver figura II.11). Estos parámetros describen el tamaño y la forma de la celda unidad.

Por otro lado, un objeto o figura tiene simetría si algún movimiento de la figura o, en otras palabras, alguna operación sobre la figura la deja en una posición indistinguible de su posición original (Sands, 1993). Es decir, no se podrá revelar si la operación se ha llevado a cabo o no por simple inspección del objeto o sus alrededores. A su vez, los cristales al ser periódicos llevan en su naturaleza operaciones que relacionan todos y a cada uno de los puntos reticulares de la red, las cuales se conocen como *operaciones de simetría*. Cada una de estas operaciones se realizan alrededor de un punto, una línea o un plano; estas entidades geométricas son designadas como *elementos de simetría* (Díaz de Delgado y Delgado, 1994).

Estos elementos de simetría se clasifican en dos tipos: elementos de simetría puntual y con componente traslacional. El eje de rotación (R), eje de rotación-inversión ($\bar{R}$), plano de reflexión (m) y centro de inversión (i) son elementos de simetría puntual; mientras que los ejes helicoidales o de tornillo (R_n) y planos de deslizamiento forman parte de los elementos de simetría de componente traslacional (τ). Dichos elementos son descritos.

- **Eje de rotación (R)**, es el elemento que permite dejar al objeto coincidiendo consigo mismo luego de aplicar una rotación de $360^\circ/R$ alrededor de un eje y en sentido contrario a las agujas del reloj. En este punto o eje de rotación, R puede tomar valores iguales a 1,2,3,4 o 6 (observe figura II.12).

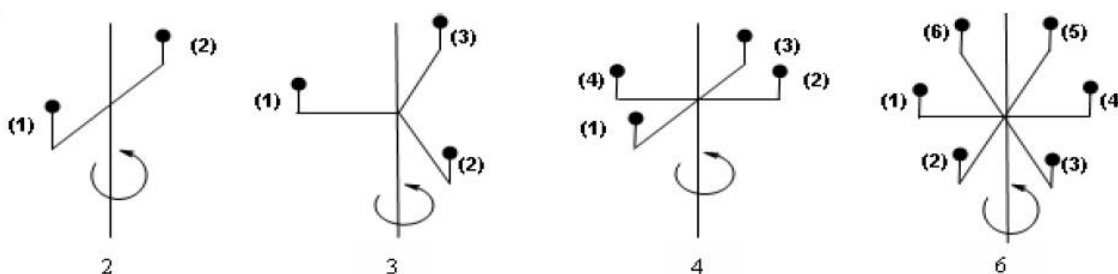


Fig. II.12.- Ejes de rotación de orden 2, 3, 4 y 6.

- **Eje de rotación-inversión ($\bar{R}$)**, el cual equivale a una rotación de $360^\circ/R$ en el sentido contrario a las agujas del reloj, seguido de una inversión a través del origen (observe figura II.13).

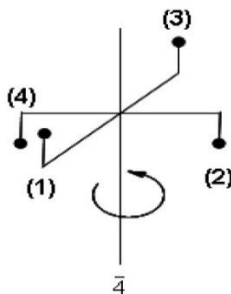


Fig. II.13.- Eje de rotación-inversión de orden 4.

- **Plano de reflexión (m)**, elemento que comprende una reflexión a través de una línea o plano. Es equivalente a un eje de rotación-inversión de orden 2 (observe figura II.14).

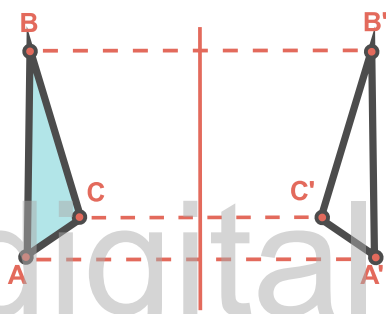


Fig. II.14.- Plano de reflexión.

- **Centro de inversión (i)**, es el elemento de simetría que invierte un objeto a través de un plano, observa figura II.15.

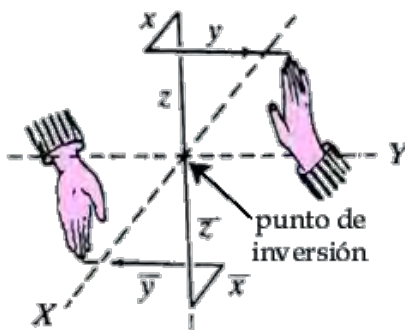


Fig. II.15.- Centro de inversión.

- **Ejes helicoidales o de tornillo (R_n)**, este elemento se compone de una rotación de $360^\circ/R$ seguido de una traslación n/R veces la unidad repetitiva a lo largo del eje de rotación (observe figura II.16).

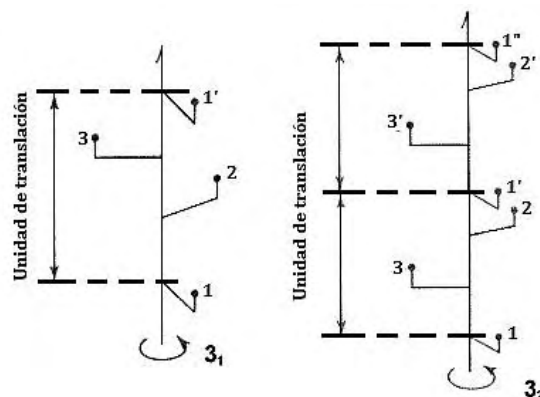


Fig. II.16.- Ejes helicoidales o de tornillos.

- **Planos de deslizamiento**, es el elemento de simetría que se basa en la combinación de una reflexión a través de un plano (m) seguido de una traslación paralela al plano de reflexión (observe figura II.17).



Fig. II.17.- Plano de deslizamiento.

Así, pues, las distintas formas de agruparse los átomos, definidos por tres ejes y los ángulos que forman entre sí, reciben el nombre de *sistema cristalino* (Díaz de Delgado y Delgado, 1994; Cortés Díaz, 1977). Por esto, se establece una clasificación que agrupa a todos los cristales bajo la misma clase de simetría cristalina, de manera tal que un grupo de cristales sea descrito por el mismo tipo de celda. Los sistemas cristalinos son: cúbico, tetragonal, monoclinico, ortorrómbico, triclinico, trigonal y hexagonal (ver tabla II.5). Con las diversas variaciones de los seis parámetros indicados por la celda unitaria, existirán infinitos sistemas cristalinos. Sin embargo, a mediados del siglo XIX el francés Auguste Bravais describió que teniendo en cuenta la simetría de estos sistemas, pueden ser reducidos a catorce tipos de redes espaciales que son conocidos como *redes de Bravais*, las cuales son compatibles a los siete sistemas cristalográficos indicados en la tabla II.5.

Tabla II.5.- Sistemas cristalinos.

Sistema cristalino	Parámetros de la celda	Redes de Bravais	Símbolo de la red
Cúbico	$a = b = c; \alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	Primitiva Centrado en cuerpo Centrado en caras	P I F
Tetragonal	$a = b \neq c; \alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	Primitiva Centrado en cuerpo	P I
Monoclínico	$a \neq b \neq c; \alpha = \gamma = 90^\circ; \beta \neq 90^\circ$	Primitiva Centrado en bases	P C
Ortorrómbico	$a \neq b \neq c; \alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	Primitiva Centrado en cuerpo Centrado en bases Centrado en caras	P I A, B, C F
Triclínico	$a \neq b \neq c; \alpha \neq \beta \neq \gamma \neq 90^\circ$	Primitiva	P
Trigonal*	$a = b = c; \alpha = \beta = \gamma \neq 90^\circ$	Primitiva	P
Hexagonal	$a = b \neq c; \alpha = \beta = 90^\circ; \gamma = 120^\circ$	Primitiva	P

*Romboédrico

La figura II.18 muestra las catorce redes de Bravais, clasificadas de acuerdo al sistema cristalino al que pertenecen.

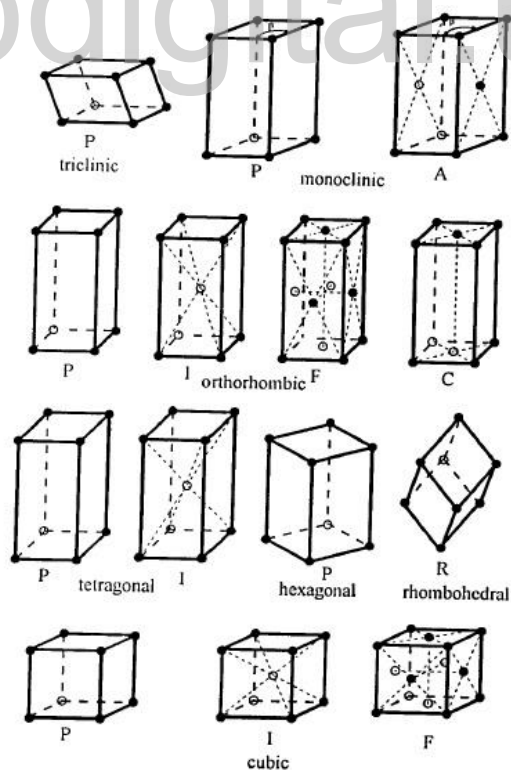


Fig. II.18.- Redes de Bravais.

Por último (Mora, n.d.), la simetría de un objeto, en términos cristalográficos, puede ser descrito por el conjunto de elementos de simetría que posee el mismo y a este conjunto de elementos se le denomina “grupo”. La combinación de los 32 grupos puntuales junto con las 14 redes de Bravais origina los 230 grupos espaciales que describen las formas en las que un material puede cristalizar.

II.4 TÉCNICAS DE DIFRACCION DE RAYOS-X

En resumen, la difracción de rayos-X es un fenómeno físico que se utiliza con el fin de estudiar el empaquetamiento cristalino de diversas estructuras moleculares. Dependiendo de la presentación física en que se encuentre la muestra, este método puede clasificarse en dos técnicas, conocidas como: difracción de rayos-X en muestras policristalinas (o polvo) y difracción de rayos-X de cristal único (o monocristal).

II.4.1 DIFRACCIÓN DE RAYOS-X EN MUESTRAS POLICRISTALINAS

La mayoría de los materiales (Jenkins y Snyder, 1996; Giacobazzo *et al.*, 1992) conocidos están compuestos por un gran ensamble de microcristales orientados al azar; y, a este tipo de material se le refiere como polvo o agregados policristalinos. El estudio a través de la *difracción de rayos-X en muestras policristalinas* fue introducido, de forma simultánea e independiente, por P. Debye y P. Scherrer, y A.W. Hull en 1916. En este análisis un haz monocromático de rayos-X incide en una muestra pulverizada dispersa en un portamuestra, en donde la intensidad del haz difractado es medida según los diferentes ángulos 2θ en los que se mueve el detector.

En secciones anteriores, se explicó que el proceso de difracción solamente ocurre cuando se cumple la ley de Bragg. Sin embargo, debido a la disposición aleatoria de los microcristales en la muestra con respecto al haz de rayos-X incidente se tiene que existen grandes cantidades de planos con índices hkl que simultáneamente cumplen con la condición de Bragg. Dichos haces difractados originan un cono de difracción conocido como “*Cono de Debye-Scherrer*” (observe figura II.19), el cual contiene un ángulo semivertical 2θ conformado por todos los haces difractado por plano con igual espaciamento interplanar d_h , sin importar que orientación tengan estos dentro del conglomerado cristalino (Mora, n.d.).

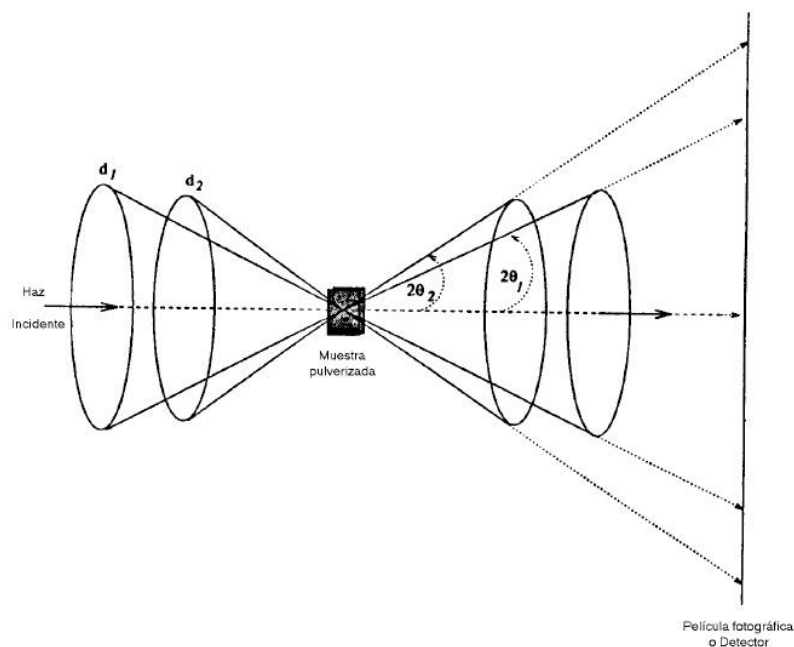


Fig. II.19.- Cono de difracción producido por una muestra policristalina.

A partir de un difractograma, se puede conocer los parámetros de la celda unidad, los átomos constituyentes de la muestra y se puede encontrar el grado de pureza y de cristalinidad del material. No está demás mencionar que el patrón de difracción es único para cada sustancia, y en una mezcla de materiales cristalinos cada uno produce su patrón independientemente de los otros. Sin embargo, una de las grandes desventajas de esta técnica es la pérdida de la vista tridimensional de la difracción ofrecida por cristales únicos; puesto que, en la difracción de muestras policristalinas se obtiene una visión degradada a una sola dimensión, causado por el solapamiento de todas las reflexiones originadas por planos que presentan un mismo espaciamiento interplanar. En consecuencia, el nivel de información obtenido sobre la estructura cristalina es menos preciso, aunque de gran utilidad si se toma en cuenta que ciertos materiales son difíciles de crecer en forma de cristales únicos.

II.4.2 DIFRACCIÓN DE RAYOS-X DE MONOCRISTAL

La *difracción de rayos X de monocristal* es el método experimental más común para obtener estructuras moleculares detalladas que permitan la resolución de materiales cristalinos y se basa en el análisis de patrones de rayos-X difractados mediante un conjunto ordenado de muchas moléculas idénticas. Muchos compuestos puros, desde moléculas pequeñas hasta complejos organometálicos, proteínas, y polímeros, se solidifican y forman cristales al ser expuestos a las condiciones correctas. Al solidificarse al estado cristalino, estas moléculas individuales típicamente adquieren solo algunas de todas las orientaciones tridimensionales posibles (Giacovazzo *et al.*, 1992; Willis y Arndt, 1966).

De forma general, la calidad de los datos obtenidos por esta técnica dependerá de la calidad del cristal. Por lo cual, este análisis se comienza con la selección de un cristal apropiado, el cual debe de ser altamente puro, no debe estar maclado ni compuesto por sub-cristales microscópicos, ni contener ningún defecto físico y, por último, el tamaño propicio debe estar comprendido entre 0.2 - 0.5 mm. Además, un buen cristal debe poseer uniformidad en el brillo al girarlo 90° bajo la luz polarizada. Estos requerimientos pueden ser observados utilizando un microscopio que este equipado con luz polarizada.

Al ser seleccionado el cristal apropiado para el experimento, éste debe ser situado en una cabeza goniométrica de un *difractómetro de cuatro círculos* para la adquisición de datos de intensidad de difracción, ya que el experimento consiste en registrar todos los haces difractados por el cristal al ser bañados con haces monocromáticos de rayos-X.

El *difractómetro de cuatro círculos*, tal y como se aprecia en la figura II.20, es un dispositivo que se encarga de hacer rotar al cristal o al detector de tal manera que el patrón de difracción completo pueda registrarse bajo el control de una computadora y así, obtener la estructura del cristal en estudio. Este tipo de herramienta permite disponer el cristal en cualquier orientación del espacio mediante tres giros, ocasionando que se cumplan los requerimientos de la construcción de Ewald para que se produzca la difracción. Su funcionamiento se describe a continuación, el cristal se orienta específicamente para lograr que el haz incidente y el haz reflejado para un plano hkl en particular caiga en el plano ecuatorial de la esfera de Ewald, en ese plano se mueve el detector para interceptar el haz reflejado moviéndose alrededor del eje vertical 2θ . Para lograr llevar el haz reflejado al plano ecuatorial, el cristal se debe mover en los tres ejes eulerianos del goniómetro ϕ , χ y ω . En la computadora se registran cientos o miles de reflexiones, precisando para cada una de ellas su posición, índices hkl , y sus intensidades I_{hkl} .

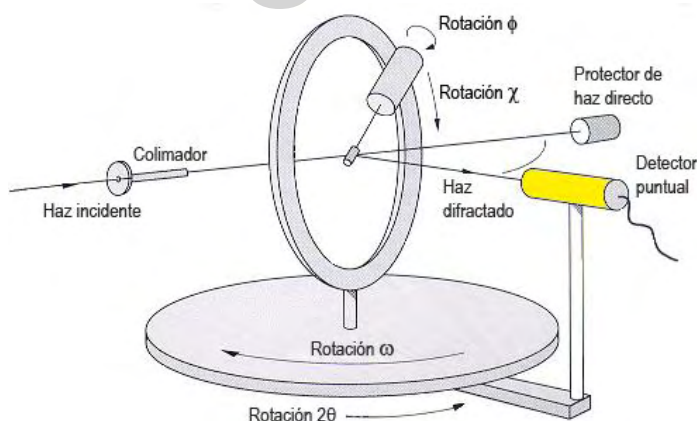


Fig. II.20.- Diagrama esquemático de un difractómetro de cuatro círculos.

II.5 DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL

II.5.1 FACTOR DE ESTRUCTURA Y PROBLEMA DE LAS FASES

El experimento de difracción de rayos-X en un cristal consiste en medir las intensidades de la mayor cantidad posible de haces difractados en un rango 2θ . La intensidad del haz difractado puede relacionarse con los módulos de los *factores de estructura*, y de sus valores, mediante algún procedimiento de asignación de fases a cada uno de estos factores, reconstruir la distribución electrónica en la celda unidad, cuyos máximos corresponderán a las posiciones atómicas. A partir de esta premisa, según Wormald (1979), se entiende que un factor de estructura, $F(hkl)$, el cual es una descripción matemática que se refiere a una suma de movimientos ondulatorios y oscilatorios, no es más que la resultante de todas las ondas dispersas en la dirección de la reflexión hkl por los n átomos contenidos en la celda unidad. Por tanto, se entiende que este término es una función de onda el cual se encuentra definido por la ecuación II.8:

$$F_{hkl} = \sum_{j=1}^n f_j e^{2\pi i(hx_j + ky_j + lz_j)} \quad (\text{Ecuación II.8})$$

Donde, f_j es la amplitud de la onda difractada por el conjunto de planos con índices de Miller hkl ; el término $e^{2\pi i(hx_j + ky_j + lz_j)}$ representa la fase de onda y suministra información de las posiciones x, y, z de los átomos en el plano que difracta.

Por otro lado, al describirse el factor de estructura como la suma de Fourier de las ondas difractadas por todos los átomos contribuyentes a la densidad electrónica de la celda unidad, sin realizar suposiciones acerca de la distribución de esta densidad y se expresa por la ecuación II.9, a continuación:

$$F_{hkl} = \int_V \rho(x, y, z) e^{2\pi i(hx_j + ky_j + lz_j)} dV \quad (\text{Ecuación II.9})$$

De igual manera, se puede obtener una ecuación que describa la densidad electrónica en términos de los factores de estructura, donde V es el volumen de la celda, tal y como se muestra en la ecuación II.10:

$$\rho(x, y, z) = \frac{1}{V} \sum_h \sum_k \sum_l F_{hkl} e^{-2\pi i(hx_j + ky_j + lz_j)} \quad (\text{Ecuación II.10})$$

Si se logrará medir las amplitudes y fases de todos los factores de estructuras, puede obtenerse la densidad electrónica y las posiciones de los átomos en la celda unidad (Navaza, 2014). El problema radica en que solo las amplitudes de F_{hkl} pueden ser calculadas directamente de las intensidades medidas (I_{hkl}). No obstante, las fases no pueden ser obtenidas de esta manera. Debido a que las incógnitas son las fases, la determinación de la densidad electrónica cristalina a partir de los datos de difracción da origen al así denominado *problema de las fases* en cristalografía.

II.5.2 MÉTODOS DIRECTOS PARA LA RESOLUCIÓN DE ESTRUCTURAS CRISTALINAS

Los primeros investigadores en establecer relaciones matemáticas, a través de inecuaciones, capaces de brindar información referente a las fases fueron Harker y Kasper, en 1948 y; más adelante, desarrollado por Karle y Hauptman en 1953, quienes definieron los conceptos básicos y fundamentos probabilísticos de los *métodos directos*. Por dicho trabajo, Karle y Hauptman se hicieron merecedores del premio Nobel de Química en 1985.

La determinación de una estructura cristalina por medio de la difracción de monocristal se encuentra basada en los *métodos directos* (Giacovazzo *et al.*, 1992); por los cuales resultan ser una herramienta con gran enfoque a nivel estructural. Se encuentran fundamentados en todos aquellos métodos que intentan derivar, a través de relaciones matemáticas, las fases de los factores de estructuras empleando las amplitudes observadas. Usualmente, la amplitud y la fase de una onda son cantidades distintas, aunque en el caso de la difracción de rayos-X se hace posible relacionar estos dos parámetros, siempre y cuando se considere que: 1) la densidad electrónica siempre es positiva, es decir, $\rho(x, y, z) \geq 0$ y 2) la densidad electrónica se encuentra compuesta por átomos discretos (atomicidad).

Al día de hoy, existen paquetes cristalográficos automatizados que permiten la implementación de los métodos directos en su sistema, con la finalidad de obtener una solución para el problema de las fases y, de esta manera obtener modelos de la estructura cristalina de los materiales bajo estudio. Un ejemplo de estos programas es *SHELX*, el cual consiste en una serie de programas ejecutables, como *SHELXS* y *SHELXL*, en donde el primero se emplea para resolver estructuras de moléculas pequeñas y el segundo se utiliza para el refinamiento estructural utilizando el método de mínimos cuadrados.

II.5.3 REFINAMIENTO ESTRUCTURAL A TRAVÉS DEL MÉTODO DE LOS MÍNIMOS CUADRADOS EN SHELXL

Una vez obtenida (Sheldrick, 2002, 2007) la función $\rho(x, y, z)$, a partir de las fases, es posible construir un modelo de la estructura cristalina en el mapa de densidad electrónica descrito por ciertos parámetros: la posición de cada uno de los átomos y su factor de temperatura. Esta primera determinación de los parámetros podría ser incorrecta, puesto que se pueden cometer ciertos errores en la determinación de las fases o fallos de interpretación de la densidad electrónica.

Debido a esta problemática (Rhodes, 2006; Giacovazzo *et al.*, 1992), en la cristalografía se emplea un método para el *refinamiento estructural* al que se le conoce como el *método de los mínimos cuadrados*, el cual utilizando el programa *SHELXL*, se realiza tomando en cuenta que, los modelos estructurales obtenidos en la determinación, representan una primera aproximación de la estructura real, la cual debe ser ajustada de forma tal que nuestro modelo concuerde con los datos experimentales, que en el caso de monocristal, son las intensidades medidas durante el experimento de difracción. Para llegar a lo mencionado anteriormente, se realiza una comparación entre la amplitud de los factores de estructura

calculados y observados, en lugar de realizar modelos en el espacio real. Por esto, la cantidad que tiende a minimizarse para un refinamiento a través de mínimos cuadrados viene expresada por la ecuación II.11:

$$D = \sum_{hkl} W_{hkl} (|F_o|^2 - |kF_c|^2)^2 \text{ (Ecuación II.11)}$$

Donde, el término W_{hkl} es la función de peso estadístico para una observación dada, F_o son los valores de factor de estructura observados, F_c son los valores de factor de estructura calculados y k se refiere a una constante de escala.

También, se tiene que la función de peso estadístico (W_{hkl}) empleada en el programa *SHELXL* viene dada por la ecuación II.12, a continuación:

$$W_{hkl} = \frac{1}{\sigma^2(F_o^2) + (aP)^2 + bP} \text{ (Ecuación II.12)}$$

Donde, σ representa la desviación estándar, a y b son parámetros y P se define por la ecuación II.13:

$$P = \frac{[2F_c^2 + \max(F_o^2)]}{3} \text{ (Ecuación II.13)}$$

Así y todo, cada vez que se introduce un ciclo de refinamiento en el programa se modifica un parámetro o un conjunto de parámetros y, por esto, la calidad del refinamiento se chequea con la evaluación de las figuras de mérito, las cuales están definidas por las ecuaciones II.14 y II.15:

$$R1 = \frac{\sum |F_o| - |F_c|}{\sum |F_o|} \text{ (Ecuación II.14)}$$

$$wR = \left\{ \frac{\sum w_i (F_o^2 - F_c^2)^2}{\sum w_i (F_o^2)^2} \right\}^{1/2} \text{ (Ecuación II.15)}$$

De este modo, se tiene que a partir de estos parámetros se puede obtener información a medida que se realiza el proceso de refinamiento estructural de la molécula bajo estudio, ya que se considera que los valores para $R1$ menores a 0,10 y valores para wR iguales a tres veces el valor de $R1$, son indicadores que la estructura se encuentra correctamente resuelta.

Ahora bien, también se tiene el parámetro conocido como bondad de ajuste, *Goof* o S , que se encuentra definido por la ecuación II.16:

$$Goof = \left\{ \frac{\sum w_i (F_o^2 - F_c^2)^2}{n-p} \right\}^{1/2} \text{ (Ecuación II.16)}$$

Donde n indica el número de reflexiones y p es el número total de parámetros refinados. De igual manera, cuando el valor de *Goof* obtenido es cercano a la unidad se tiene que la molécula refinada representa de manera correcta a la estructura real.

Finalmente, una vez se concluye el refinamiento y se llega a alcanzar la convergencia, es decir, los parámetros correspondientes a las figuras de méritos dejan de variar de ciclo en ciclo, se logra obtener información veraz acerca de la estructura bajo estudio, como lo es: posiciones atómica, factores de temperatura (isotrópicos y anisotrópicos), distancias de enlace, planos, ángulos de enlace y torsión, y, de igual manera, se tiene evidencia de todas las interacciones intermoleculares generadas en la estructura cristalina.

II.6 SUPERFICIES DE HIRSHFELD

La *superficie de Hirshfeld* que rodea a una molécula en su estructura cristalina define el límite donde la contribución de la densidad electrónica de los átomos que conforman la molécula es igual a la de su entorno cristalino. Las densidades en cada caso se aproximan mediante una superposición de densidades electrónicas de los átomos, denominada *densidad promolecular*, en función de la suma de la densidad electrónica de todos los átomos, definida como *densidad del procrystal* (Spackman y Byrom, 1997); la cual puede ser descrita mediante una función de peso:

$$w_A(r) = \frac{\sum_{i \in \text{molécula}} \rho_i^{\text{at}}(r)}{\sum_{i \in \text{cristal}} \rho_i^{\text{at}}(r)} = \frac{\rho_{\text{promolécula}}(r)}{\rho_{\text{procrystal}}(r)} \quad (\text{Ecuación II.17})$$

Las distancias del átomo hacia la superficie y la forma de la superficie en sí misma, proporcionan información cualitativa sobre los sitios de la molécula que son susceptibles a formar interacciones intermoleculares. El análisis de las superficies de Hirshfeld en d_{norm} relaciona los radios de van der Waals de los átomos con las distancias d_i (entre la superficie y el átomo dentro de la superficie) y d_e (entre la superficie y el átomo fuera de la superficie), mediante la siguiente ecuación:

$$d_{\text{norm}} = \frac{d_i - r_i^{\text{vdW}}}{r_i^{\text{vdW}}} + \frac{d_e - r_e^{\text{vdW}}}{r_e^{\text{vdW}}} \quad (\text{Ecuación II.18})$$

En la figura II.21 se representa esquemáticamente d_e y d_i en la superficie de Hirshfeld en d_{norm} para la picolinamida. En general, para que exista una interacción atractiva, la suma de las distancias $d_e + d_i$ deben ser menores o aproximadamente igual a la suma de radios de van der Waals de los átomos involucrados y esto gráficamente se observa como una región de color rojo en la superficie; por el contrario, si la suma $d_e + d_i$ supera la suma de los radios de van der Waals significa que los átomos involucrados carecen de contacto y se marcan con regiones extendidas de color azul. Las regiones en color blanco indican

distancias límites a la suma de los radios de van der Waals. Esta superficie resulta de gran utilidad para evaluar los sitios susceptibles a formar enlaces de hidrógeno y contactos $H\cdots H$.

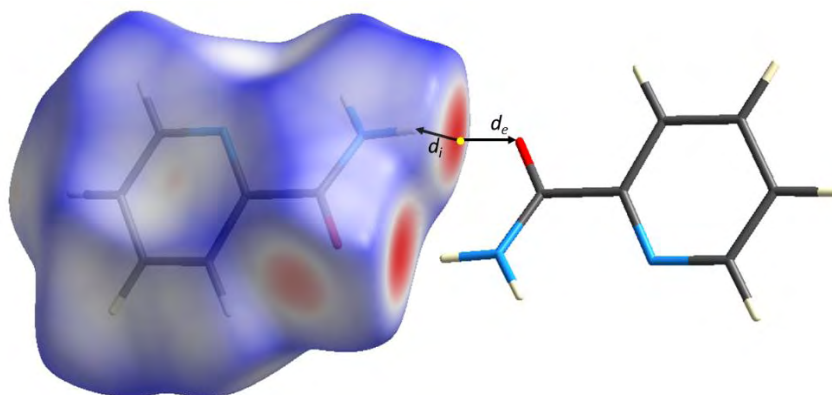


Fig. II.21.- Representación de las distancias d_i y d_e en la superficie de Hirshfeld en d_{norm} de la picolinamida.

Por otro lado, las superficies de Hirshfeld en *shape index* se basan en el estudio de la superficie local con dos vectores ortonormales κ_1 y κ_2 , denominados curvaturas principales, que abarcan el plano tangente a la superficie y la describen mediante concavidades y convexidades en un rango de $[-1, +1]$; se representan en pares complementarios que se ajustan como *sello* y *molde* (Spackman y McKinnon, 2002), teniendo en cuenta la siguiente ecuación:

$$S = \frac{2}{\pi} \arctan \left(\frac{\kappa_1 + \kappa_2}{\kappa_1 - \kappa_2} \right) \text{ (Ecuación II.19)}$$

Si la región es cóncava (color rojo, valor negativo) corresponde a sitios de mayor densidad electrónica capaz de actuar como aceptor, mientras que una región convexa (color azul, valor positivo) corresponde a un grupo donador. En la figura II.22 se muestra la superficie de Hirshfeld en *Shape index* para la picolinamida en la cual se identifican los sitios de mayor y menor densidad electrónica. Esta superficie es útil para analizar interacciones π , donde dobles enlaces y anillos aromáticos actúan como aceptores.

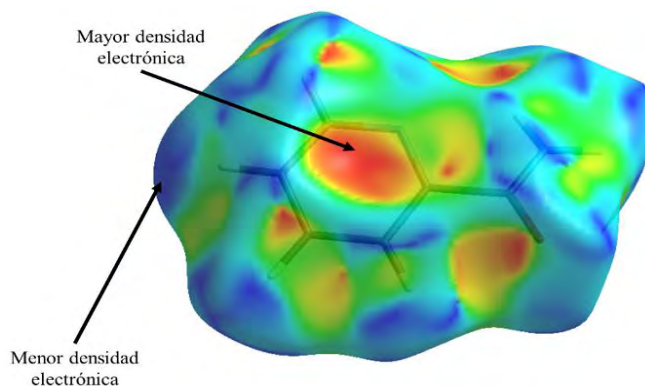


Fig. II.22.- Representación de los sitios de mayor y menor densidad electrónica en la superficie de Hirshfeld en *Shape index* de la picolinamida.

Adicional a esto, los mapas de huellas digitales 2D proporcionan información sobre las contribuciones de todos los contactos en la superficie y está representado como d_e vs. d_i .

www.bdigital.ula.ve

REFERENCIAS

- Atkins, P. y De Paula, J. (2009) *Elements of Physical Chemistry*. 5th ed. New York: W.H. Freeman and Company.
- Atkins, P.W. y Jones, L.L. (2006) *Principios de Química: Los caminos del descubrimiento*. 3^a ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana.
- Bragg, W.H. y Bragg, W.L. (1913) "The reflection of X-rays by crystals", *Proceedings of the Royal Society, A* (88), pp. 428-438.
- Rosquete, C. (n.d.) *Análisis Orgánico (Tablas)*. Mérida-Universidad de Los Andes, Facultad de Ciencias, Departamento de Química, Laboratorio de Productos Naturales.
- Cortés Díaz, J.M. (1977) "El estado cristalino", *Metalurgia y Electricidad*, 476, pp. 84-87.
- Cortes, H.F., Martínez, P.N. y Valencia, H.A. (2006) *Fundamentos de Cristalografía*. Colombia: Ediciones Elizcom.
- Cromer, A. (2006) *Física en la Ciencia y en la Industria*. España: Reverté.
- Díaz de Delgado, G. y Delgado, J. (2016) *Simetría y Difracción en Cristales*. La Paz.
- Ewald, P. P. (1969). "Introduction to the dynamical theory of X-ray diffraction", *Acta Crystallographica Section A*, 25(1), pp. 103-108.
- Gary, D.C (2009) *Química Analítica*. 6^a ed. Mexico D.F.: McGraw-Hill.
- Giacovazzo, C., Monaco, H.L., Viterbo, D., Scordari, F., Gilli, G., Zanotti, G. y Catti, M. (1992) *Fundamentals of Crystallography*. United States: Oxford University Press Inc.
- Harker, D. y Kasper, J. (1948) "Phases of Fourier coefficients directly from crystal diffraction data", *Acta Crystallographica*, 1(2), pp. 70-75.
- Jenkins, R. y Snyder, R. (1996) *Introduction to X-Ray Powder Diffractometry*. New York: John Wiley & Sons, Inc.
- Karle, J. y Hauptman, H. (1950) "The phases and magnitudes of the structure factors", *Acta Crystallographica*, 3(3), pp. 181-187.
- Kittel, C. (2003) *Introducción a la física del estado sólido*. 3^a ed. España: Reverté.
- Mora, A. (n.d.) *Arquitectura de las moléculas: Breve introducción a la Cristalografía*, Mérida: Escuela venezolana para la enseñanza de la química
- Morrison, R. y Boyd, R. (2002) *Organic Chemistry*. 5th ed. New Jersey: Prentice-Hall.

- Navaza, J. (2014) “El problema de las fases en Cristalografía”, *La Gaceta de la RSME*, 17(4), pp.705-715.
- Pickover, C. (2008). *Archimedes to Hawking: laws of science and the great minds behind them*. New York: Oxford University Press.
- Rhodes, G. (2006) *Crystallography Made Crystal Clear: A Guide for Users of Macromolecular Models*. 3ª ed. Canadá: Elsevier.
- Sands, D.E. (1993) *Introducción a la Cristalografía*. España: Reverté.
- Sheldrick, G.M. (2007) “A short history of SHELX”, *Acta Crystallographica, Section A*, , 64(1), pp. 112-122.
- Sheldrick, G.M. (2002) *SHELX-97 manual: Program for solution and refinement of the crystal structures from diffractometry data*. Alemania: University of Göttingen.
- Skoog, D. A., Holler, F.J. y Crouch, S.R. (2008) *Principios de análisis instrumental*. 6ª ed. México, D.F: Cengage Learning.
- Spackman, M. A. y Byrom, P. G. (1997) “A novel definition of a molecule in a crystal”, *Chemical Physics Letters*, 267, pp. 215-220.
- Spackman, M. A. y McKinnon, J. J. (2002) “Fingerprinting intermolecular interactions in molecular crystals”, *CrystEngComm Journal*, 4: 378-392.
- Wade, L.G. (2011) *Química Orgánica*. Vol. 1. 7ª ed. México: Pearson Educación.
- Willis, B. y Arndt, U. (1966) “Single crystal diffractometry”, *Monografías de Cambridge*, 1, p. 8.
- Wormald, J. (1979) *Métodos de Difracción*. España: Reverté.

Capítulo III

Resultados

www.bdigital.ula.ve

III.1 RECRISTALIZACIÓN DEL COMPUESTO EN ESTUDIO

El proceso de recristalización se llevó a cabo empleando la técnica de evaporación lenta de solvente, con el fin de obtener cristales adecuados para la caracterización del material por difracción de rayos-X en monocristal. Para ello se procedió a disolver 0,1 mmol del sólido en 5 ml de acetato de etilo bajo agitación magnética a temperatura ambiente. Luego, la disolución resultante se selló con papel parafinado perforado con una aguja fina para propiciar la evaporación lenta del solvente y se dejó reposar por varios días en un lugar oscuro. Por último, se obtuvieron cristales (ver figura III.1) que arrojaron un intervalo de punto de fusión igual a (85-86) °C, el cual difiere al reportado por Contreras *et al.* (2015) de (76-77) °C.



Fig. III.1.- Cristales obtenidos a partir de la recristalización en acetato de etilo.

III.3 ANÁLISIS POR DIFRACCIÓN DE RAYOS-X DE CRISTAL ÚNICO

III.3.1 DETERMINACIÓN Y REFINAMIENTO ESTRUCTURAL

Del conjunto de cristales obtenidos de la síntesis y recristalización, se seleccionó un cristal que tuviese las características adecuadas para llevar a cabo el experimento de difracción de rayos-X de cristal único. Para ello se empleó un microscopio de luz polarizada de marca Nikon, modelo SMZ-U ZOOM 1:10, perteneciente al Laboratorio de Cristalografía de la Facultad de Ciencias, Universidad de Los Andes, que permitió una inspección detallada bajo luz polarizada de los cristales, buscando que al rotar la luz no aparecieran fisuras ni incrustaciones, y que la luz polarizada pasara de campos uniformemente claros a campos uniformemente oscuros cada 90 grados, descartando así la existencia de cristales maclados.

La toma de datos de intensidad para la caracterización estructural del compuesto bajo estudio por difracción de cristal único se realizó en un Difractómetro Rigaku Pilatus 200K, perteneciente a la Universidad Industrial de Santander, ubicado en Bucaramanga, Colombia.

La determinación estructural del compuesto en estudio se realizó a través de métodos directos mediante el programa *Sir19* (Burla *et al.*, 2015), mientras que el refinamiento estructural se basó en el método de mínimos cuadrados del programa *SHELXL* (Sheldrick, 2002), de acuerdo al procedimiento que se explica a continuación.

El programa de Métodos Directos *Sir19* (Burla *et al.*, 2015) se corrió en modo *default* generando rápidamente la solución de la estructura. En este punto del análisis se tienen dos nuevos archivos: *.RES* y *.LST*; el archivo *.RES* contiene todas las posiciones atómicas y los factores de temperatura para cada átomo de la estructura y el archivo *.LST* contiene toda la información sobre el procedimiento seguido para el refinamiento.

En el último mapa-E de Fourier que provee el archivo de salida se localizaron 37 átomos no-hidrógeno (observe fig. III.2). La conectividad de estos átomos, siguiendo criterios estereoquímicos de enlace, generó un modelo de la molécula que difiere de la propuesta por Contreras *et al.* (2015).



Fig. III.2.- Diagrama del procedimiento seguido en la determinación estructural siguiendo los métodos directos.

En el mapa-E aparecieron tres fragmentos independientes: el primero correspondió al ácido tetradecanoico o ácido mirístico, el segundo fragmento mostraba al anillo imidazol separado de un tercer fragmento que contenía otra cadena alquílica que podría ser otro ácido mirístico. Otra interpretación igualmente factible nos llevó a creer que los dos últimos fragmentos podían corresponder a los dos componentes iónicos de la sal tetradecanoato de imidazol. Para poder discernir esta ambivalencia, y completar el modelo, se siguió con el siguiente paso del análisis que es el refinamiento por mínimos cuadrados utilizando el programa *SHELXL*.

Para ello las posiciones atómicas de los 37 átomos del modelo crudo generado por *Sir19* se introdujeron al programa *SHELXL* en un archivo *.RES*, considerando que todos los átomos del modelo eran carbonos. Por lo tanto, el procedimiento de refinamiento comenzó por asignar adecuadamente las posiciones de los átomos nitrógeno, oxígeno y carbono dentro del esqueleto molecular. Después del primer ciclo de refinamiento, ya refinados los factores de temperaturas isotrópicos, el factor de confiabilidad R_1

descendió hasta 0,1847. Luego, por medio del comando *ANIS* se logró modelar el movimiento térmico vibracional anisotrópico de los átomos no-hidrógeno, obteniéndose un factor de confiabilidad $R_1 = 0,1063$.

En el siguiente paso se completó el modelo asignando los átomos de hidrógeno de los grupos metilo ($-\text{CH}_3$), metileno ($-\text{CH}_2$) e hidrógenos aromáticos ($-\text{CH}$) mediante los comandos *HFIX 137*, *HFIX 23* Y *HFIX 43*, respectivamente. El uso de estos comandos hace que el átomo de hidrógeno sea colocado en una posición calculada a 0,96 Å para grupos metilos, 0,97 Å para metilenos y 0,93 Å para hidrógenos aromáticos y que tenga un movimiento vibracional acoplado con el átomo de carbono al que está unido que sea como el que lleva un jinete sobre su caballo y es por eso que se le conoce como el *modelo de cabalgadura*. Así se generaron las posiciones calculadas de los átomos de hidrógeno con las restricciones geométricas impuestas por los grupos arriba mencionados. Después de este ciclo de refinamiento, el factor de confiabilidad disminuyó hasta $R_1 = 0,0733$. Luego, los átomos de hidrógeno del grupo ácido ($-\text{OH}$) del ácido mirístico y del grupo amino ($-\text{NH}$) del imidazol se pescaron del mapa de diferencias de Fourier, mejorando el valor del factor de confiabilidad R_1 hasta 0,0699. En este punto es relevante señalar que en el otro fragmento de cadena larga no se localizaron residuos de densidad electrónica cercanos a ninguno de los carbonos que pudieran ser asignados como hidrógenos y, por lo tanto, de los datos experimentales se infirió que el segundo fragmento es el carboxilato del ácido mirístico. Asimismo, por medio de la pesca de átomos de hidrógeno del mapa de Fourier, particularmente aplicado al N del anillo imidazol, se obtiene un hidrógeno para cada uno de los átomos de N del anillo haciendo que el anillo sea un ion imidazolio con carga positiva.

Finalizando el refinamiento, se cambió el esquema de peso de las reflexiones utilizando el comando *WGHT*. Los parámetros a y b de la función de peso estadístico (ver ecuaciones II.14 y II.15) se refinaron en ciclos sucesivos hasta alcanzar la convergencia total. En este último ciclo de refinamiento se generó un factor de confiabilidad $R_1 = 0,0680$. En la figura III.3 se muestra el diagrama que describe el procedimiento descrito anteriormente.

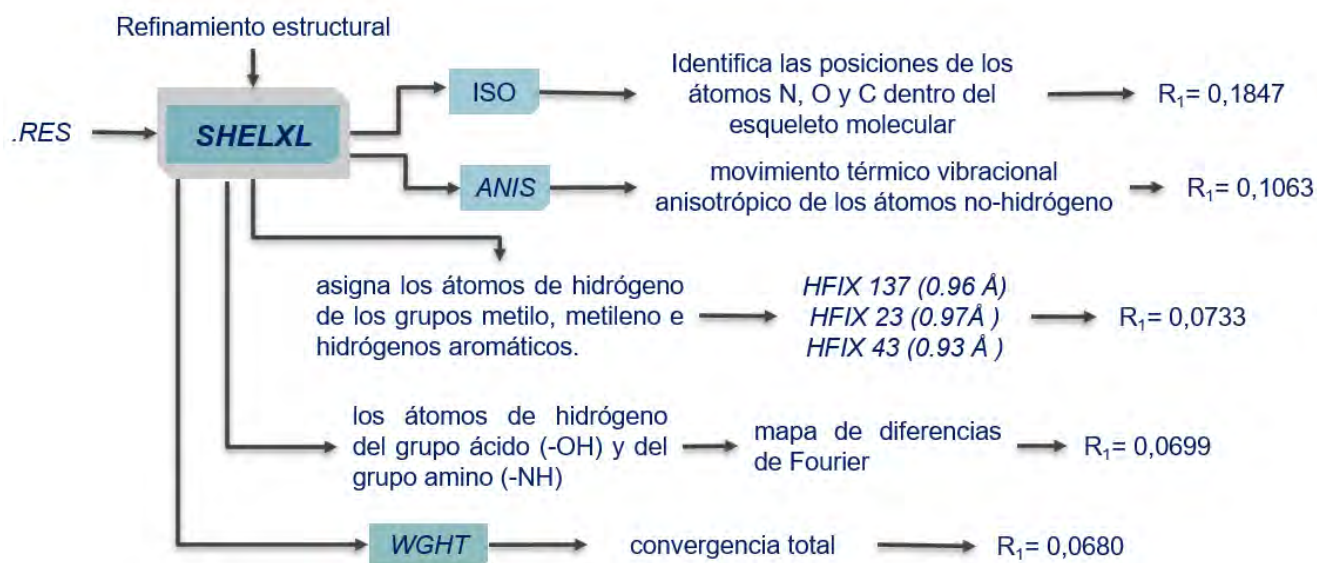


Fig. III.3.- Diagrama del procedimiento seguido en el refinamiento estructural siguiendo el método de los mínimos cuadrados.

Una vez refinado el modelo, se procedió a generar un nuevo archivo **.CIF**, utilizando el comando **ACTA 50**. El archivo **.CIF** coloca toda la información cristalográfica del compuesto estudiado en el formato específico utilizado por la Base de Datos Cristalográficos de Cambridge: parámetros de celda, simetría del cristal, información sobre la toma de datos de intensidad, el número de reflexiones utilizadas en el proceso de refinamiento, posiciones atómicas, e información geométrica como distancias y ángulos de enlace, etc.

El programa **PLATON** (Spek, 2003) utilizó el archivo **.CIF** como archivo de entrada y permitió verificar el refinamiento estructural, además de hacer un análisis geométrico exhaustivo de la estructura para obtener los ángulos y distancias de enlace, planos de la molécula y a la vez evaluar aspectos geométricos del empaquetamiento cristalino. Este procedimiento generó dos archivos: **.SUP** y **.LIS**, en los cuales se encuentra tabulada toda la información geométrica: ángulos de enlace, ángulos de torsión, planos, enlaces de hidrógeno, etc. Por último, el programa **DIAMOND** (Brandenburg y Berndt, 2001) permitió la representación 3D del compuesto dentro de la celda y de su empaquetamiento cristalino. Los valores finales del refinamiento estructural se muestran en la tabla III.1.

Tabla III.1.- Factores de confiabilidad obtenidos en el refinamiento estructural para el cocrystal ácido tetradecanoico: tetradecanoato de imidazolio.

R_1	wR_2	S
0,0680	0,2208	0,836

$$R1 = \frac{\sum |F_o| - |F_c|}{\sum |F_o|} \quad wR = \left\{ \frac{\sum_i w_i (F_o^2 - F_c^2)^2}{\sum_i w_i (F_o^2)^2} \right\}^{1/2} \quad Goof = \left\{ \frac{\sum_i w_i (F_o^2 - F_c^2)^2}{n - p} \right\}^{1/2}$$

La tabla III.2 muestra los datos cristalográficos, los parámetros de celda, grupo espacial e información experimental de la toma de datos de difracción.

Tabla III.2.- Datos cristalográficos y condiciones experimentales del estudio por difracción de rayos-X en cristal único del cocrystal ácido tetradecanoico: tetradecanoato de imidazolio.

Fórmula Química	C ₁₄ H ₂₈ O ₂ , C ₁₄ H ₂₇ O ₂ , C ₃ H ₅ N ₂
Peso Fórmula/ uma	524.81
Sistema Cristalino	Triclínico
Grupo Espacial	P-1 (No. 2)
a (Å)	8.945
b (Å)	10.264
c (Å)	19.214
α (°)	75.64
β (°)	83.44
γ (°)	70.87
V (Å ³)	1613.530
Z	2
ρ _(calc.) (g/cm ³)	1.080
μ(MoKα) (/mm)	0.070
F(000)	584
Difractómetro	Rigaku Pilatus 200K
Radiación	MoKα
Longitud de onda (λ/Å)	0.71073
Temperatura (K)	293
2θ min. - 2θ max. (°)	3.1 - 25.4
Mín. y Máx. de Densidad Residual (e/Å ³)	-0.24 ; 0.27
Reflexiones Totales	25429
Reflexiones Únicas [I>2σ]	5952
Reflexiones Observadas [I>2.0σ(I)]	1961
R _{int.}	0.100

De esta manera, el análisis difractométrico arrojó que el compuesto en estudio es un cristal multicomponente nombrado como ácido tetradecanoico: tetradecanoato de imidazolio. Específicamente se trata de un cocrystal conformado por un compuesto neutro y una sal. Su unidad asimétrica y el

etiquetado de los átomos que se utilizará para el análisis de la estructura se muestra en la figura III.4. Por la simetría de la celda se infiere que hay dos unidades fórmula por celda unidad ($Z=2$).

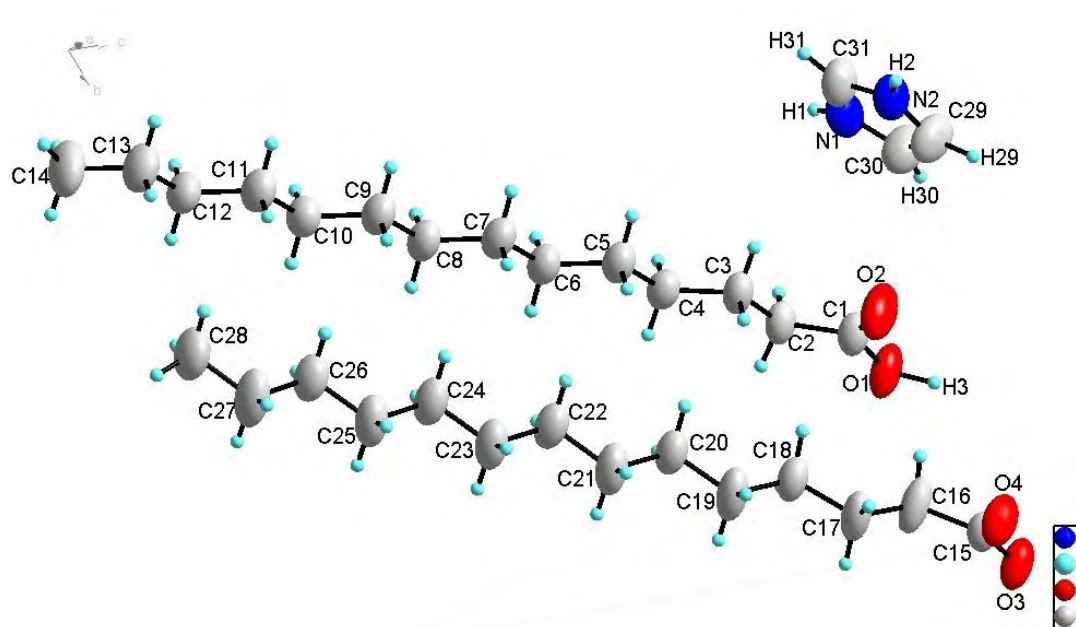


Fig. III.4- Unidad asimétrica del cocrystal ácido tetradecanoico: tetradecanoato de imidazolio. Los elipsoides de temperatura están dibujados al 50% de probabilidad.

El compuesto en estudio cristaliza en un sistema triclinico con grupo espacial $P\bar{1}$ (No. 2), lo que involucra una red primitiva (tipo P) y los elementos de simetría son la identidad y el centro de inversión. La unidad asimétrica se encuentra conformada por una molécula neutra de ácido tetradecanoico, un ácido graso de catorce átomos de carbono; y una sal compuesta por un catión imidazolio, y un anión tetradecanoato.

III.4 ESTUDIO POR DIFRACCION DE RAYOS-X EN POLVO PARA ELUCIDAR LA PRESENCIA DE FASES CRISTALINAS ADICIONALES

Al constatarse que el compuesto obtenido por el estudio de difracción en monocristal no coincide con el compuesto 1-(1H-imidazol-1-il) tetradecan-1-ona propuesto por Contreras *et al.* (2015), se procedió a realizar un estudio detallado con difracción en polvo para tratar de identificar en el patrón de difracción en polvo experimental, tomado a partir del precipitado de reacción recristalizado en acetato de etilo, la presencia de la nueva fase cristalina correspondiente al cocrystal, además de reactivos sin reaccionar.

En la figura III.2, se muestra los patrones de polvo calculados para los reactivos sólidos a partir de las métricas de las celdas encontradas en la base de datos CSD, versión 5.40, (Groom *et al.*, 2016), y para el

cocrystal a través de la celda obtenida por el estudio en monocristal, utilizando el programa *Mercury* versión 4.1 (Macrae *et al.*, 2006). Estos tres patrones se compararon con el patrón de polvo experimental del precipitado de reacción recristalizado en acetato de etilo mostrado en la parte inferior de la figura III.5.

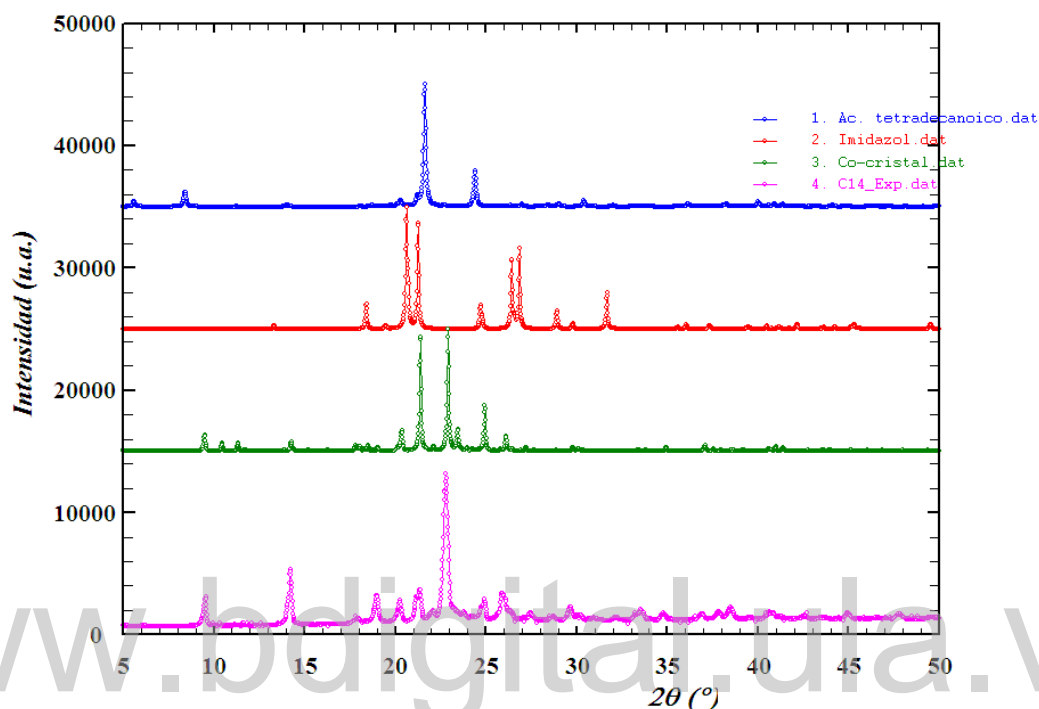


Fig. III.5.- Comparación de patrones de difracción calculados para reactivos y cocrystal con el patrón experimental medido por Contreras *et al.* (2015) en el difractómetro con goniómetro Philips PW1050/25 con radiación $\text{CuK}\alpha$.

Al comparar los tres patrones calculados con el experimental se encontró que: 1) no hay trazas de reactivos en el patrón experimental; 2) en el patrón experimental se observa un desnivel en la radiación de fondo que se extiende a partir de 15° en 2θ , propio de material amorfo presente en la muestra mostrado con mayor claridad en la figura III.6; 3) los tres picos más intensos del patrón calculado para el cocrystal, a $21,36^\circ$, $22,94^\circ$ y $24,93^\circ$, aparecen superpuestos como hombros en los picos presentes en el patrón experimental, mostrado en la figura III.7 que enfatiza la superposición del patrón de difracción en crudo y el calculado para el cocrystal entre $(20-26)^\circ$ en 2θ .

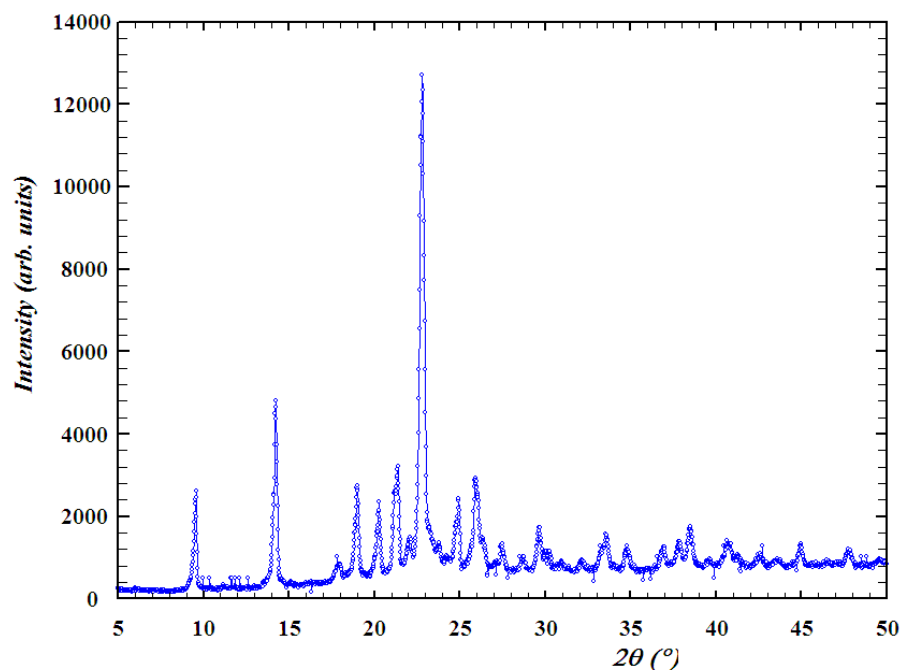


Fig. III.6.- Patrón de difracción de polvo en crudo medido por Contreras *et al.* (2015) en el difractómetro con goniómetro Philips PW1050/25 con radiacio CuK α .

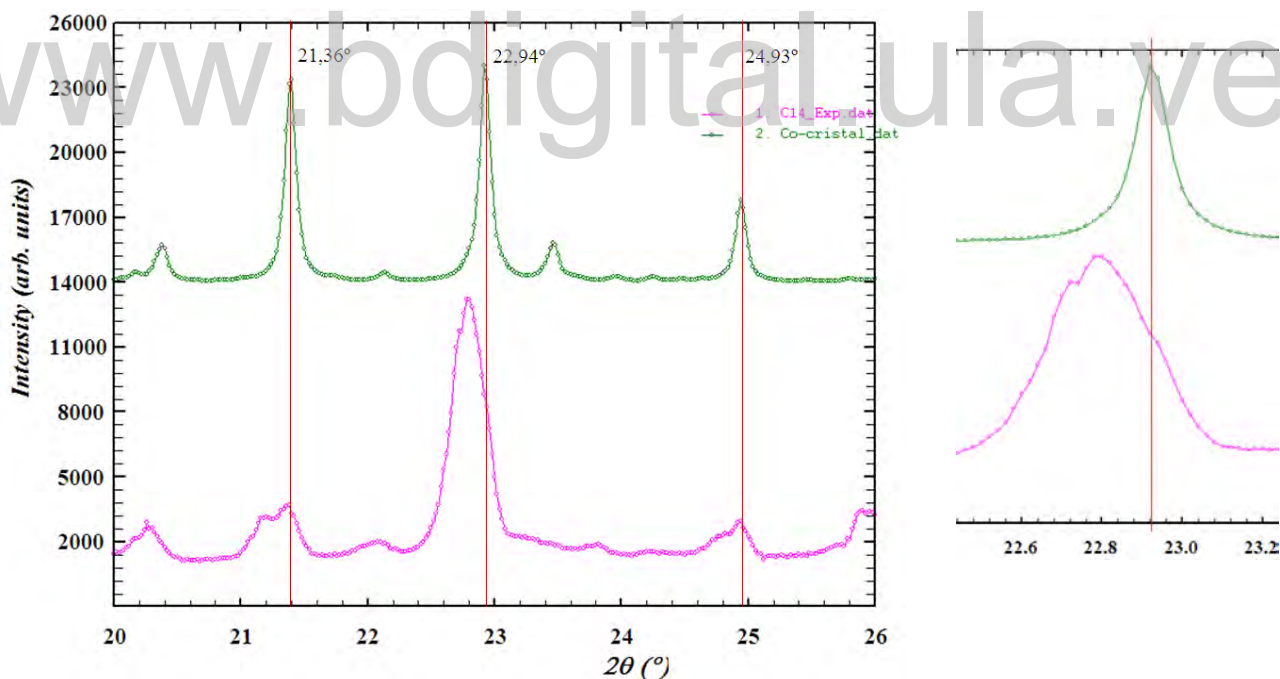


Fig. III.7.- Superposición de patrones de difracción experimental y calculado para el cocrystal entre (20-26) ° en 2θ .

Los resultados indican que se encuentran al menos dos fases cristalinas en el precipitado de la reacción: el compuesto 1-(1H-imidazol-1-il) tetradecan-1-ona, identificado espectroscópicamente por infrarrojo y resonancia magnética nuclear protónica por Contreras *et al.* (2015), y el cocrystal ácido tetradecanoico: tetradecanoato de imidazolio, objeto de este estudio por difracción de rayo-X en monocristal. A partir de nuestro análisis, otras especies cristalinas no pueden ser descartadas.

Una posible explicación para la formación del cocrystal surge de considerar lo que ocurrió durante la recristalización del precipitado de reacción en aceto de etilo, un solvente de baja constante dieléctrica y con menor momento dipolar que la molécula de agua. Las especies polares (cloruro de imidazolio y el ácido tetradecanoico que quedó remanente de la primera etapa de la reacción) fueron expulsados del seno del líquido madre de menor polaridad. Estas especies polares entran en contacto y ocurre la desprotonación de parte del ácido tetradecanoico para formar el anión respectivo y HCl. El anión tetradecanoato e iones imidazolio dan lugar a la formación de la sal, que junto a moléculas de ácido tetradecanoico se orientaron para formar enlaces de hidrógeno, una fuerza intermolecular altamente direccional que favoreció la nucleación y el crecimiento del cocrystal en estudio. Por otra parte, en el líquido madre, medio menos polar, creció el compuesto 1-(1H-imidazol-1-il) tetradecan-1-ona.

www.bdigital.ula.ve

REFERENCIAS

Brandenburg, K. y Berndt, M. (2001) *DIAMOND Crystal Impact*. Bonn, Germany.

Burla, M.C., Caliendo, R., Carrozzini, B., Cascarano, G.L., Cuocci, C., Giacovazzo, G., Mallamo, M., Mazzone, A. y Polidori, G. (2015) "Crystal Structure determination and refinement via SIR 2014" *Journal of Applied Crystallography*, 48, pp.306-309.

Contreras, J., Delgado, G., Barrios, S. y López-Carrasquero, F. (2015) "Síntesis y Caracterización Estructural de n-acilimidazoles con cadenas de 12 a 22 átomos de carbono", *Avances en Química*, 10(3), pp. 139-142.

Groom, C. R., Bruno, I. J., Lightfoot, M. P. y Ward S. C. (2016) "The Cambridge Structural Database", *Acta Crystallographica*, B72, pp. 171-179.

Macrae, C.F., Edgington, R.R., McCabe, P., Pidcock, E., Shields, G.P., Taylor, R., Towler, M. y van de Streek, J. (2006), "Mercury; visualization and analysis of crystal structures", *Journal of Applied Crystallography*, 39, pp.453-457

Sheldrick, G. (2002) *SHELX-97 manual: Program for solution and refinement of the crystal structures from diffractometry data*. Alemania: University of Göttingen.

Spek, A.L. (2003) "Single-Crystal Structure validation with the program PLATON", *Journal of Applied Crystallography*, 7, pp.7-13.

Capítulo IV

Discusión

IV.1 ESTUDIO DE LA ESTRUCTURA CRISTALINA Y MOLECULAR DEL COCRISTAL [1:1] ÁCIDO TETRADECANOICO: TETRADECANOATO DE IMIDAZOLIO

El término *cristales multicomponentes*, pertinente al compuesto bajo estudio, fue introducido por primera vez por la ingeniería cristalina y se describe como empaquetamientos moleculares cristalinos resultantes de la unión, por medio de interacciones no covalentes, de dos o más componentes (Dunitz, 2003). Esta familia de cristales (Morissette *et al.*, 2004) se encuentra categorizada como se muestra en la figura IV.1.

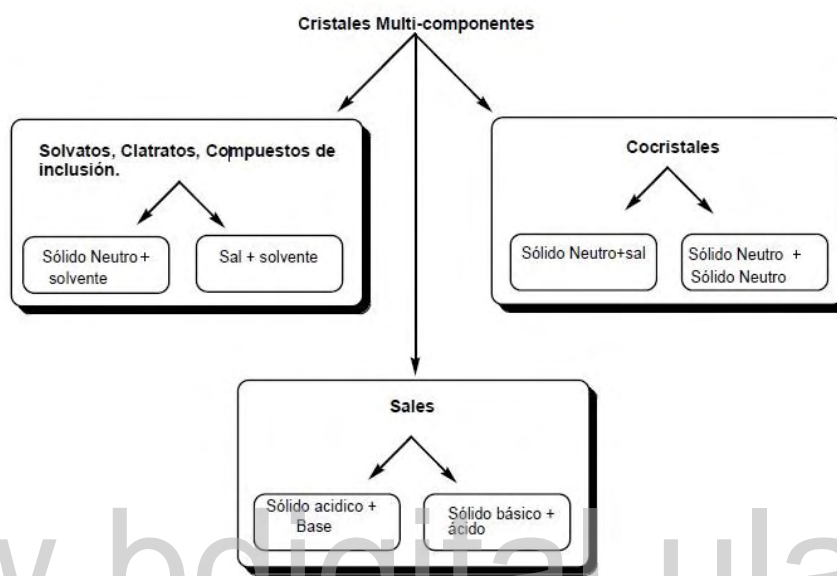


Fig. IV.1.- Tipos de cristales multicomponentes.

De acuerdo al diagrama de la fig. IV.1, cuadro superior derecho, el material objeto de este estudio está categorizado como un cocrystal. El término cocrystal lo define Almarsson y Zaworotko (2004) como: *un cristal multicomponente en el cual dos o más moléculas que son sólidos bajo condiciones ambientales coexisten en una sola fase unidos mediante enlaces de hidrógenos.*

En la tabla A.4, encontrada en los anexos del trabajo, se presentan los valores de distancias de enlace presentes en la molécula bajo estudio. En la tabla IV.1 se encuentran descritas las distancias de enlaces referenciales reportadas por Allen *et al.* (1987) de interés para la discusión de las características geométricas y espaciales del compuesto bajo estudio.

Al comparar las distancias de enlaces para los dos fragmentos con cadenas alquílicas mostrados en la tabla IV.1 con las referenciadas en la tabla IV.2, se puede identificar los distintos tipos de enlaces existentes en la estructura en estudio. Específicamente, en un primer fragmento entre los átomos C15-O3 (1,245 Å) y C15-O4 (1,232 Å) se observan distancias muy similares entre ellas y que están cercanas al valor descrito para el doble enlace deslocalizado $Csp^2=O^-$ (1,254 Å). Así se comprueba la ausencia del

protón y la presencia de una carga negativa con deslocalización de la densidad electrónica propias de un anión carboxilato. Por otro lado, en el otro fragmento se destaca la distancia entre los átomos C1-O1 (1,291 Å) muy cercana a la referencial para $\text{Csp}^2\text{-O}$ (1,308 Å), así como se constata que el enlace C1-O2 (1,188 Å) es similar a la distancia para un doble enlace $\text{Csp}^2\text{=O}$ de un ácido carboxílico (1,214 Å).

Tabla IV.1.- Distancias de enlaces referenciales reportadas para compuestos orgánicos (Allen *et al.*, 1987).

Enlace	Tipo de enlace	Distancia de enlace (Å)	Enlace	Tipo de enlace	Distancia de enlace (Å)
$\text{Csp}^2\text{-Nsp}^3$	Imidazol	1,370	$\text{Csp}^3\text{-Csp}^2$	C-COOH	1,502
$\text{Nsp}^3\text{-Csp}^2$	Imidazol	1,349	$\text{Csp}^2\text{=O}$	C-C(=O)-OH	1,214
$\text{Csp}^2\text{=Nsp}^2$	Imidazol	1,313	$\text{Csp}^2\text{-O}$	C-C(=O)-OH	1,308
$\text{Nsp}^2\text{-Csp}^2$	Imidazol	1,376	O-H	O=C-O-H	1,015
$\text{Csp}^2\text{=Csp}^2$	Imidazol	1,360	$\text{Csp}^2\text{-O}^-$	C-C$\approx$O$_2^-$	1,254
$\text{Csp}^3\text{-Csp}^3$	C-CH$_2$-CH$_2$-C	1,524	$\text{Csp}^3\text{-Csp}^2$	C-C-OO$^-$	1,520
$\text{Csp}^3\text{-Csp}^3$	C-CH$_2$-CH$_3$	1,513			

Un aspecto importante en los cristales que tengan grupos funcionales con cadenas alquílicas largas es verificar el movimiento térmico que poseen en el cristal. Este movimiento térmico se visualiza en las magnitudes de los elipsoides de temperatura (tabla IV.2) de los átomos terminales de las cadenas para el ácido tetradecanoico, el anión tetradecanoato y el ácido tetradecanoico reportado por la CSD versión 5.40 con código ZZZOEG02 (Groom *et al.*, 2016). Ninguno de los valores sobresale del promedio esperado para movimiento térmico moderado, también verificable en los intervalos y promedios de los valores de U_{equiv} para los átomos de las cadenas alquílicas mostrados en la parte inferior de la tabla IV.2. Esto descarta cualquier efecto térmico en los valores de distancias de enlace asociados a movimiento térmico libracional, algo que se esperaría en moléculas con cadenas alquílicas largas. Este resultado da cuenta de la buena calidad de los datos de difracción tomados a temperatura ambiente.

Tabla IV.2.- Comparación de factores de temperatura equivalentes de las moléculas neutra y aniónica del cocrystal en estudio y los reportados para la estructura identificada con REFCODE ZZZOEG02 (Bond, 2004).

Átomo	Ácido tetradecanoico ZZZOEG02 U_{eq}	Ácido tetradecanoico (Este estudio) U_{eq}	Ión tetradecanoato (Este estudio) U_{eq}
O1	0.0659(8)	0.0736(11)	0.0675(10)
O2	0.0628(7)	0.0907(13)	0.0748(11)
C1	0.0515(10)	0.0569(14)	0.0501(12)
C2	0.0555(10)	0.0577(14)	0.0761(17)
C3	0.0570(10)	0.0586(14)	0.0745(16)
C4	0.0592(10)	0.0586(12)	0.0628(14)
C5	0.0616(10)	0.0627(16)	0.0817(17)
C6	0.0614(11)	0.0634(16)	0.0648(16)
C7	0.0651(11)	0.0659(16)	0.0783(17)

C8	0.0635(11)	0.0648(16)	0.0709(17)
C9	0.0663(11)	0.0662(16)	0.0754(17)
C10	0.0668(11)	0.0660(16)	0.0741(17)
C11	0.0709(11)	0.0687(16)	0.0786(17)
C12	0.0715(11)	0.0684(16)	0.0719(17)
C13	0.0895(14)	0.0819(17)	0.095(2)
C14	0.1050(18)	0.1040(19)	0.094(2)
Intervalo	(0,0514-0,1050)	(0,0569-0,1040)	(0,0501-0,095)
Promedio	0,0671	0,0693	0,0744

Nota: Para facilitar la comparación con la estructura reportada en la CSD, Version 5.40, Aug, 2020 (Groom *et al.*, 2016), se unificó el etiquetado de los átomos, usando las etiquetas de este estudio.

En el anillo imidazolio se debe destacar que las distancias de los enlaces entre los átomos N1-C31 (1,303 Å) y N2-C31 (1,301 Å) (ver tabla A.4), son prácticamente iguales, por lo que se concluye que la carga positiva se encuentra estabilizada entre los dos átomos de nitrógeno presentes en el heterociclo como se muestra en las estructuras resonantes de la figura IV.2; y, a su vez, se asemejan a la distancia de 1,313 Å para el enlace $Csp^2=Nsp^2$ del anillo de imidazol mostrada en tabla IV.1.

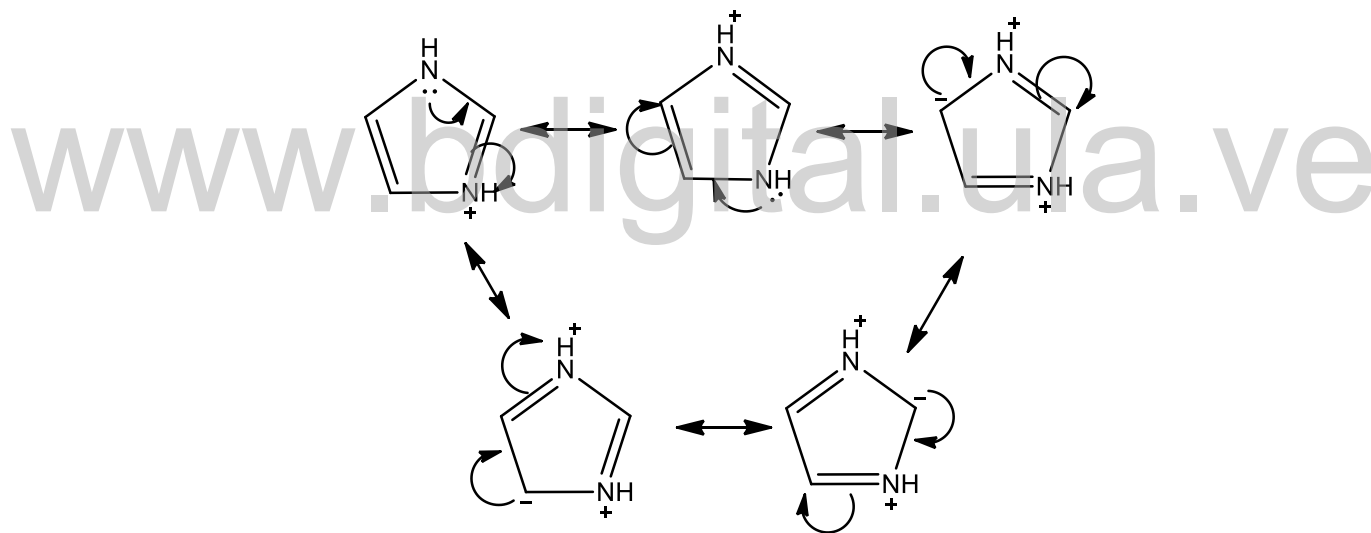


Fig. IV.2.- Estructuras resonantes en el catión imidazolio.

También, se hace notar que las distancias de enlace presentes en el catión imidazolio tienden a valores menores que los mostrados en la tabla IV.1 para la molécula neutra. Por esto, en la tabla IV.3 se muestra -a modo de comparación- las distancias de enlace del anillo de imidazol y su respectivo catión. Más concretamente, la distancia C29-C30 con un valor igual a 1,337 Å muestra un acortamiento de 0,023 Å con respecto al enlace $Csp^2=Csp^2$ del imidazol (1,360 Å). Por su parte, las distancias de 1,353 Å y 1,327 Å correspondientes respectivamente a los enlaces N1-C30 y N2-C29, difieren con respecto a la reportada para el enlace $Nsp^2=Csp^2$ (1,376 Å) del imidazol.

Tabla IV.3.- Comparación de distancias de enlaces entre el anillo de imidazol (Allen et al., 1987). y su catión imidazolío.

Enlaces		
N1-C31 (Csp ² =Nsp ²)	1,313 Å	1.303(6) Å
N1-C30 (Nsp ² -Csp ²)	1,376 Å	1.353(6) Å
N2-C29	1,370 Å (Csp ² -Nsp ³)	1.327(6) Å (Csp ² -Nsp ²)
N2-C31	1,349 Å (Nsp ³ -Csp ²)	1.301(6) Å (Nsp ² -Csp ²)
C29-C30 (Csp ² =Csp ²)	1,360 Å	1.337(6) Å

Nota: Para facilitar la comparación, los átomos que constituyen al anillo heterocíclico en ambas estructuras están identificados bajo la misma secuencia que muestra la estructura en estudio.

Todos los átomos pertenecientes al heterociclo del catión imidazolío poseen una hibridación sp², estos son: N1, C31, N2, C29 y C30; con ángulos de enlace mostrados en la tabla IV.4, los cuales concuerdan con los ángulos teóricos para este tipo de geometría pentagonal de, aproximadamente, 108° para ángulos internos.

Tabla IV.4.- Ángulos de enlace presentes en el catión imidazolío del cocrystal [1:1] ácido tetradecanoico: tetradecanoato de imidazolío.

Átomos	Ángulos de enlace (°)	Átomos	Ángulos de enlace (°)
C30-N1-C31	107.5(4)	N1-C30-C29	106.9(4)
C29-N2-C31	108.5(4)	N1-C31-N2	109.6(4)
N2-C29-C30	107.4(4)		

Si se observan los ángulos de torsión mostrados en la tabla IV.5 para el anillo muestras valores muy cercanos a 0°, por lo que se puede apreciar que, efectivamente, el heterociclo es una molécula plana (ver figura IV.3). Además, debido a la hibridación de los átomos N1, C31, N2, C29 y C30, a la planaridad del heterociclo, su sistema de electrones π deslocalizados y por cumplir con la regla de Hückel(*); se reconoce, de esta manera, que el catión imidazolío presenta características aromáticas.

Tabla IV.5.- Ángulos de torsión presentes en el catión imidazolio del cocrystal [1:1] ácido tetradecanoico: tetradecanoato de imidazolio.

Átomos	Ángulos de torsión (°)	Átomos	Ángulos de torsión (°)
C31-N1-C30-C29	0.4(5)	C29-N2-C31-N1	1.4(5)
C30-N1-C31-N2	-1.1(5)	N2-C29-C30-N1	0.4(5)
C31-N2-C29-C30	-1.1(5)		

(*) Regla de Hückel donde $4n+2$ debe ser igual al número de electrones π , por lo que para el anillo en estudio: $4n + 2 = 6 e^- \pi \therefore n = 1$ y así, se indica que la molécula es aromática.

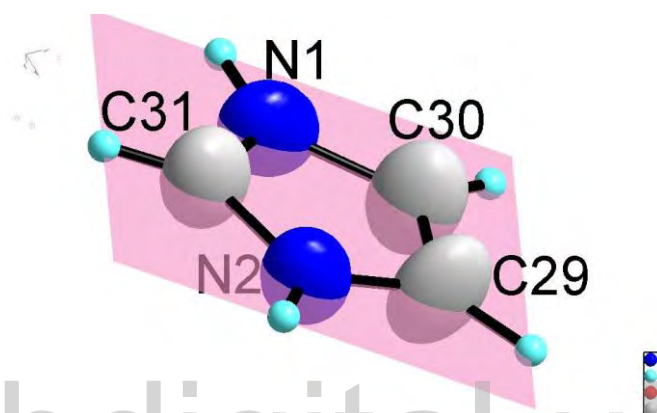
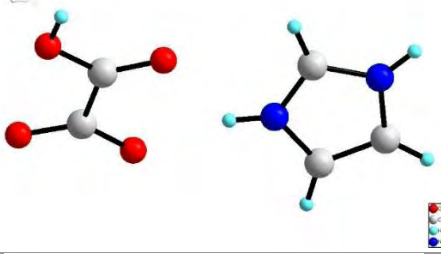
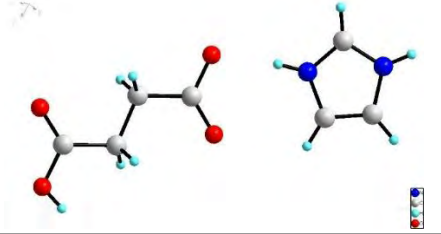
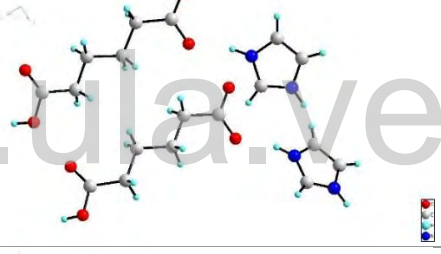
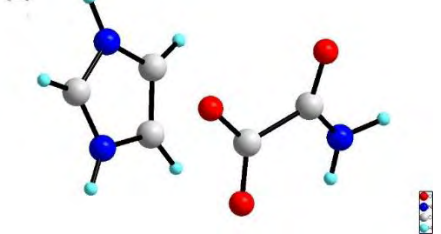
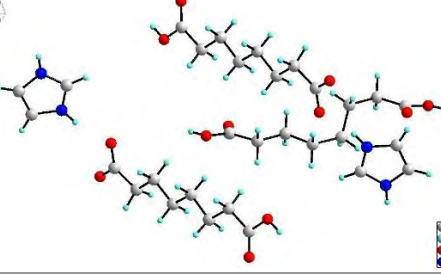


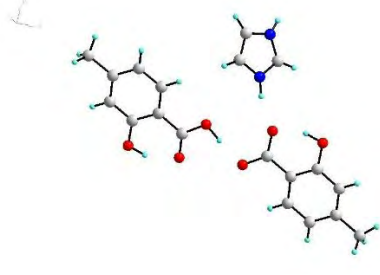
Fig. IV.3.- Plano 1 conformado por los átomos N1, C31, N2, C29 y C30.

La figura IV.3 muestra el plano que pasa por los átomos N1, C31, N2, C29 y C30, del anillo imidazolio; en este plano el átomo N2 se encuentra a 0,007(3) Å por debajo de plano, mientras que el átomo C31 se encuentra a 0,007(4) Å por encima del plano.

Se realizó una nueva búsqueda en la base de datos de Cambridge CSD, versión 5.40 Aug. 2020, (Groom *et al.*, 2016) de cristales multi-componentes relacionados con el catión imidazolio y se encontraron treinta reportes de estructuras de cristales multi-componentes (sales, solvatos y cocristales) relacionados con este ion, a partir de estos se seleccionaron seis estructuras de compuestos que contienen el ion imidazolio con ácidos carboxílicos y dicarboxílicos con cadena alquílica lateral, cuatro de ellos como sal y dos estructuras como cocrystal. La información estructural pertinente se muestra en la tabla IV.6 a continuación.

Tabla IV.6.- Reportes de la base de datos de Cambridge (CSD) de estructuras relacionadas con el catión imidazolio y ácidos carboxílicos.

Nombre del compuesto (CSD REFCODE)	Parámetros de celda	Grupo espacial	Parámetros de data	Unidad asimétrica
Etanodioato de imidazolio (MEQPAZ) MacDonald <i>et al.</i> (2001)	$a = 5.688(4) \text{ \AA}$ $b = 17.513(4) \text{ \AA}$ $c = 6.810(2) \text{ \AA}$ $\beta = 105.55(4)^\circ$ $V = 653.54(729) \text{ \AA}^3$ $Z = 4$	$P2_1/n$ (14) Monoclínico	$T = 298(2) \text{ K}$ $R_{\text{int}} = 0,0443$ $R1/wR2$ (obs data) = 0.0443/0.1134 $R1/wR2$ (all data) = 0.0543/0.1209 $S = 1.035$	
Butanodioato de imidazolio (MEQPON) MacDonald <i>et al.</i> (2001)	$a = 6.583(2) \text{ \AA}$ $b = 7.421(3) \text{ \AA}$ $c = 9.648(2) \text{ \AA}$ $\alpha = 67.89(3)^\circ$ $\beta = 73.91(2)^\circ$ $\gamma = 81.40(3)^\circ$ $V = 419.0(2) \text{ \AA}^3$ $Z = 2$	$P-1$ (2) Triclínico	$T = 297(2) \text{ K}$ $R_{\text{int}} = 0,0562$ $R1/wR2$ (obs data) = 0.0435/0.1382 $R1/wR2$ (all data) = 0.0505/0.1443 $S = 1.031$	
Hexanodioato de imidazolio (MEQQEE) MacDonald <i>et al.</i> (2001)	$a = 17.021(4) \text{ \AA}$ $b = 10.679(3) \text{ \AA}$ $c = 12.076(5) \text{ \AA}$ $V = 2195.02(12) \text{ \AA}^3$ $Z = 8$	$Pna2_1$ (33) Ortorrómbico	$T = 297(2) \text{ K}$ $R_{\text{int}} = 0,0503$ $R1/wR2$ (obs data) = 0.0503/0.0980 $R1/wR2$ (all data) = 0.0878/0.1135 $S = 0.948$	
Oxamato de imidazolio (TOYLUO) Aakerøy <i>et al.</i> (1996)	$a = 6.162(3) \text{ \AA}$ $b = 12.801(2) \text{ \AA}$ $c = 8.777(1) \text{ \AA}$ $\beta = 96.61^\circ$ $V = 687.73(36) \text{ \AA}^3$ $Z = 4$	$P2_1/c$ (14) Monoclínico	$T = 123 \text{ K}$ $R_{\text{int}} = 0,077$ $R1/wR2$ (obs data) = 0.0770/0.1717 $R1/wR2$ (all data) = 0.1483/0.2162 $S = 1.035$	
Bis (ácido octanodioico): bis (octanodioato) de imidazolio (VUQZOX) Callear <i>et al.</i> (2009)	$a = 8.7148(3) \text{ \AA}$ $b = 11.4826(3) \text{ \AA}$ $c = 16.9691(5) \text{ \AA}$ $\alpha = 81.721(2)^\circ$ $\beta = 81.814(2)^\circ$ $\gamma = 77.987(2)^\circ$ $V = 1632.46(9) \text{ \AA}^3$ $Z = 2$	$P-1$ (2) Triclínico	$T = 120(2) \text{ K}$ $R_{\text{int}} = 0.0664$ $R1/wR2$ (obs data) = 0.0523/0.1232 $R1/wR2$ (all data) = 0.0908/0.1421	

Ácido 2-hidroxi-4-metilbenzoico: 2-hidroxi-4-metilbenzoato de 1H-imidazol-3-io (ZIXBOZ) Nabeel <i>et al.</i> (1988)	$a = 7.1407(12) \text{ \AA}$ $b = 8.9083(15) \text{ \AA}$ $c = 14.438(2) \text{ \AA}$ $\alpha = 80.928(8)^\circ$ $\beta = 87.290(9)^\circ$ $\gamma = 73.087(8)^\circ$ $V = 867.7(2) \text{ \AA}^3$ $Z = 2$	P-1 (2) Triclínico	$T = 100 \text{ K}$ $R_{\text{int}} = 0.023$	
--	---	-----------------------	---	---

Con el propósito de comparar los resultados obtenidos para la molécula en estudio con las estructuras mencionadas en la tabla IV.6; se muestra a continuación en las tablas IV.7 y IV.8, respectivamente, las distancias de enlaces para estas seis estructuras y la nuestra. Es importante mencionar que los experimentos de difracción en cristal único de las estructuras *TOYLUO*, *VUQZOX* y *ZIXBOZ* fueron realizados a bajas temperaturas cercanas a 100K, muy por debajo de la temperatura de 293K a la cual se realizó el experimento del presente trabajo.

Tabla IV.7.- Comparación entre las distancias de enlaces presentes en el catión imidazolio reportados para las estructuras identificadas con códigos: *MEQPAZ*, *MEQPON*, *MEQQEE*, *TOYLUO*, *VUQZOX*, *ZIXBOZ*, y la estructura en estudio.

Enlaces	MEQPAZ 298(2) K	MEQPON 297(2) K	MEQQEE 297(2) K		TOYLUO 123 K	VUQZOX 120(2)K		ZIXBOZ 100 K	Estructura en estudio 293 K
			(a)	(b)		(a)	(b)		
N1-C31	1.312(3)Å	1.330(2)Å	1.317(7)Å	1.321(7)Å	1.341(7) Å	1.324(2)Å	1.326(2)Å	1.334(8) Å	1.303(6) Å
N1-C30	1.360(2)Å	1.360(2)Å	1.357(7)Å	1.358(7)Å	1.352(7) Å	1.379(2)Å	1.374(2)Å	1.383(9) Å	1.353(6) Å
N2-C29	1.366(3)Å	1.357(2)Å	1.354(7)Å	1.368(8)Å	1.370(7) Å	1.371(2)Å	1.371(2)Å	1.375(9) Å	1.327(6) Å
N2-C31	1.309(3)Å	1.315(2)Å	1.300(7)Å	1.313(7)Å	1.318(7) Å	1.326(2)Å	1.321(2)Å	1.330(9) Å	1.301(6) Å
C29-C30	1.336(3)Å	1.346(3)Å	1.346(7)Å	1.331(7)Å	1.353(7) Å	1.354(3)Å	1.354(3)Å	1.362(10)Å	1.337(6) Å

Nota: Para facilitar la comparación, los átomos que constituyen al anillo heterocíclico en todas las estructuras, están identificados con las mismas etiquetas que muestra la estructura en estudio.

El catión imidazolio en este estudio presenta valores de distancia similares a los reportados. Sin embargo, se concluye que las estructuras *TOYLUO* y *ZIXBOZ* (mostradas en la tabla IV.6) presentan menor concordancia con respecto a la estructura bajo estudio; siendo la mayor discrepancia de 0,043 Å en el enlace N2-C29 para la estructura *TOYLUO* y, por otro lado, para la estructura *ZIXBOZ* se tiene una diferencia de 0,048Å en el enlace N2-C29.

En vista de que en las estructuras restantes se tienen solo ácidos dicarboxílicos, la mayor similitud es con la estructura *VUQZOX* que es un cocrystal en donde su molécula neutra y anión se caracterizan por una cadena alquílica de ocho átomos de carbono. No obstante, al analizar en detalle los anillos de imidazolio de la estructura *VUQZOX* con el del compuesto en estudio se encuentra que la mayor discrepancia se

tiene en la distancia de enlace N2-C29 con 0,044 Å; siendo este valor similar a los obtenidos para *TOYLUO* y *ZIXBOZ* para el mismo enlace.

Finalmente, se realiza una comparación entre los factores de temperatura equivalentes en el catión imidazolio (ver tabla IV.8), específicamente para la estructura *ZIXBOZ* y la estructura en estudio, con el fin de aclarar la razón de las discrepancias encontradas previamente.

Tabla IV.8.- Comparación de factores de temperatura equivalentes presentes en el catión imidazolio reportado para la estructura identificada con código *ZIXBOZ* y la estructura en estudio.

Átomos	<i>ZIXBOZ</i> Ueq	Estructura en estudio Ueq
N1	0.01237(12)	0.0698(14)
N2	0.01314(12)	0.0640(14)
C29	0.01381(14)	0.0791(17)
C30	0.01409(12)	0.0788(17)
C31	0.01299(12)	0.0718(17)
Intervalo	(0,1237-0,1409)	(0,0640-0,0788)
Promedio	0,01328	0,0727

Nota: Para facilitar la comparación, los átomos que constituyen al anillo heterocíclico en todas las estructuras, están identificados con las mismas etiquetas que muestra la estructura en estudio.

Es importante resaltar que el movimiento térmico del anillo imidazolio (a 298 K) de este estudio es seis veces mayor que el mostrado por la estructura *ZIXBOZ* (a 100K). La comparación, entonces, no es fiable como la que se hizo para los fragmentos ácido tetradecanoico y anión carboxilato, debiendo otorgar mayor peso a las características geométricas medidas a 100K de la estructura *ZIXBOZ*. Más bien, lo relevante en este punto del estudio es constatar que existen reportes de sales carboxilato de imidazolio, algunas cocrystalizadas con ácidos monocarboxílicos aromáticos o con ácidos dicarboxílicos; para el caso de *ZIXBOZ* no hay detalles de las síntesis porque es un reporte estructural sin artículo asociado; y, para el caso de *VUQZOX* se tiene que los cristales fueron preparados a través de una reacción de cristalización ácido-base por la mezcla equimolar de soluciones a 0,1M del respectivo ácido (ácido 2-hidroxi-4-metilbenzoico) y base (imidazol) en metanol, la mezcla fue dejada en reposo para propiciar la evaporación lenta del solvente a temperatura ambiente (Callear *et al.*, 2009).

IV.2 ANÁLISIS DEL EMPAQUETAMIENTO CRISTALINO DEL COCRISTAL [1:1] ÁCIDO TETRADECANOICO: TETRADECANOATO DE IMIDAZOLIO

En virtud de la presencia de tres especies químicas en la estructura cristalina del cocrystal ácido tetradecanoico: tetradecanoato de imidazolio, esta es rica en interacciones intermoleculares e intramoleculares. En total, son seis interacciones de enlaces de hidrógeno, de las cuales cinco de ellas son del tipo intermolecular: dos de ellas poseen como átomo donador al nitrógeno y como átomo aceptor el oxígeno ($\text{N-H}\cdots\text{O}$), una interacción posee un donador oxígeno y aceptor oxígeno ($\text{O-H}\cdots\text{O}$) y dos enlaces no convencionales del tipo donador carbono y aceptor oxígeno ($\text{C-H}\cdots\text{O}$). Adicionalmente, existe una interacción no convencional e intramolecular en el anión tetradecanoato del tipo donador carbono y aceptor oxígeno. En la tabla IV.9 se presentan los parámetros geométricos y simetrías que describen estas interacciones, mientras que en la figura IV.4 se muestra los enlaces de hidrógeno que rigen el empaquetamiento supramolecular para el cristal en estudio, y cuya descripción se basará en la teoría de Grafos (Etter, 1990).

Tabla IV.9.- Parámetros geométricos de los enlaces de hidrógeno presentes en la estructura cristalina del cocrystal [1:1] ácido tetradecanoico: tetradecanoato de imidazolio.

$D-H\cdots A$	$D-H$ (Å)	$H\cdots A$ (Å)	$D\cdots A$ (Å)	$D-H\cdots A$ (°)	Operación de simetría
$\text{N}(1)-\text{H}(1)\cdots\text{O}(4)$	0.93(5)	1.77(4)	2.683(5)	168(4)	$x, -1+y, z$
$\text{N}(2)-\text{H}(2)\cdots\text{O}(3)$	0.83(5)	1.90(5)	2.711(5)	168(4)	$1+x, -1+y, z$
$\text{O}(1)-\text{H}(3)\cdots\text{O}(3)$	1.02(4)	1.55(4)	2.568(4)	174(4)	$2-x, -y, 1-z$
$\text{C}(17)-\text{H}(17\text{A})\cdots\text{O}(4)$	0.97	2.60	2.948(5)	101	
$\text{C}(29)-\text{H}(29)\cdots\text{O}(2)$	0.93	2.30	3.048(6)	137	$3-x, -1-y, 1-z$
$\text{C}(30)-\text{H}(30)\cdots\text{O}(1)$	0.93	2.53	3.162(5)	125	$2-x, -1-y, 1-z$

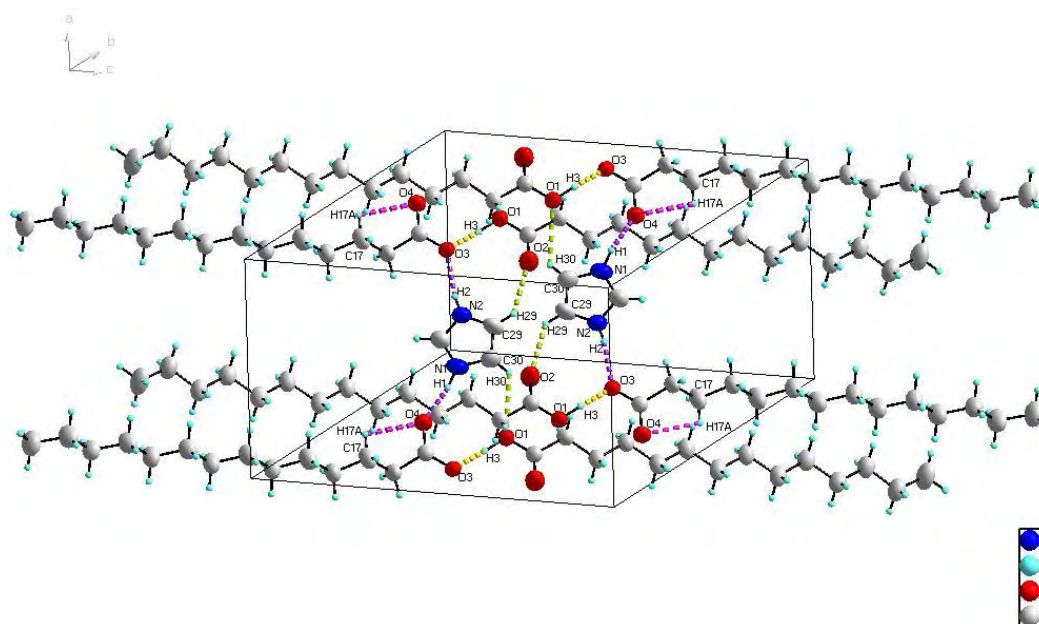


Fig. IV.4.- Enlaces de hidrógeno presentes en el empaquetamiento cristalino del cocrystal [1:1] ácido tetradecanoico: tetradecanoato de imidazolio.

Menéndez (1998) describe a la *teoría de grafos* como una rama de la ciencia que ha surgido y evolucionado desde el siglo XVIII para ir proporcionando soluciones a problemas concretos. La *teoría de grafos* se utiliza rutinariamente, aunque quizá de forma inconsciente, en la química, la física, la electrónica, la informática, entre otras áreas.

Margaret Etter (1990) buscó en la teoría de grafos una explicación de la distribución en las redes de enlaces de hidrógeno descritas en el empaquetamiento de estructuras supramoleculares teniendo en cuenta la complejidad que podrían ofrecer las diferentes organizaciones geométricas que el enlace de hidrógeno podía adoptar. Este aporte radica en un lenguaje basado en la teoría de grafos para describir y analizar las redes formadas por enlaces de hidrógeno en sólidos tridimensionales, en donde las moléculas en lugar de puntos se referencian como nodos y los enlaces de hidrógeno son diferenciados por el tipo de aceptor y donador en lugar de representarse solo como líneas abstractas. El proceso para asignar un grafo (Aakeröy y Beatty, 2001) a una estructura supramolecular inicia con la identificación del número de los diferentes tipos de enlace de hidrógeno presentes en la estructura, para después establecer los enlaces por su naturaleza aceptora o donadora.

Por lo general el grafo se representa de la siguiente manera:

$$G_d^a(r)$$

En donde:

- La letra mayúscula (G), es un descriptor que corresponde a cada uno de los tipos de enlaces de hidrógeno presentes y puede ser C (en caso de una cadena infinita de enlaces de hidrógeno), R (anillos), D (dímeros no cíclicos, y otros enlaces de hidrógeno finitos) y S (enlace de hidrógeno intramolecular).
- Después se describe la red (r), la cual se refiere a el número de átomos de un anillo o la longitud de una cadena que se repite.
- Por último, se tiene el grafo que simboliza la cantidad de átomos donadores (d) y aceptores (a) de los enlaces de hidrógenos.

De esta manera, la estructura supramolecular del cocrystal ácido tetradecanoico: tetradecanoato de imidazolio se encuentra descrita por un total de cinco grafos. El primero de ellos es el grafo del tipo $C_2^2(8)$, el cual representa una cadena infinita lineal extendida a lo largo del eje **a** de la celda unidad, que se repite cada ocho átomos y que se encuentra comprendida por las interacciones $N(1)-H(1)\cdots O(4)$ y $N(2)-H(2)\cdots O(3)$ entre el anillo de imidazolio y el anión tetradecanoato, como se muestra en la figura IV.5, a continuación.

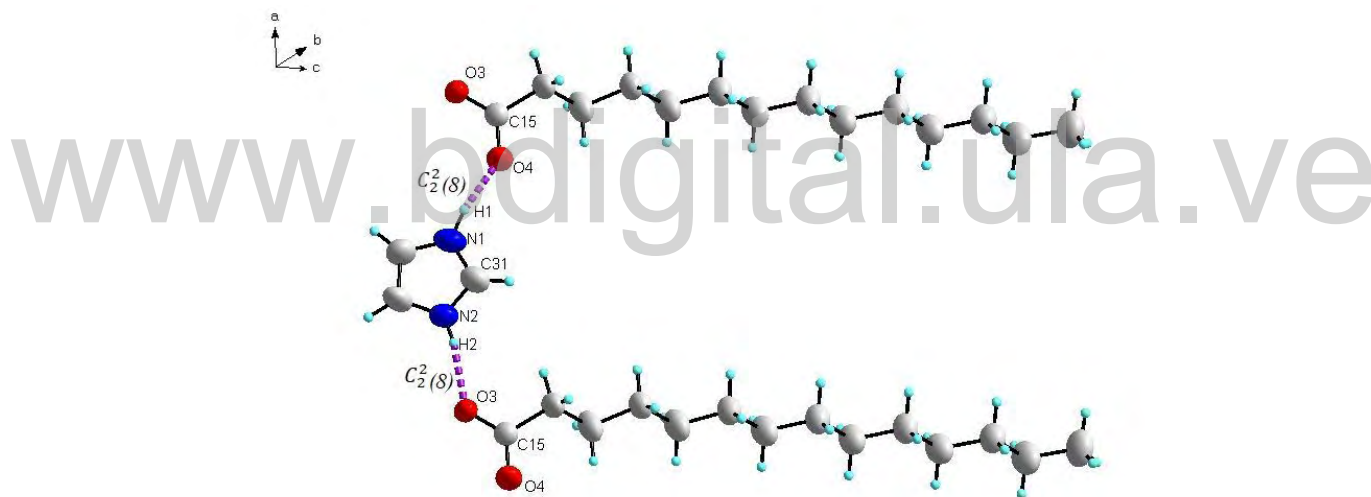


Fig. IV.5.- Grafo del tipo $C_2^2(8)$ de la estructura supramolecular del cocrystal [1:1] ácido tetradecanoico: tetradecanoato de imidazolio.

De manera similar, se tienen las interacciones no convencionales $C(29)-H(29)\cdots O(2)$ y $C(30)-H(30)\cdots O(1)$, en este caso entre el anillo imidazolio y el ácido tetradecanoico, las cuales corresponden a un grafo del tipo $C_2^2(7)$ que describe cadenas infinitas de enlaces de hidrógeno que se repiten cada siete átomos dentro del empaquetamiento, que también se extiende a lo largo del eje **a**, observe la figura IV.6.

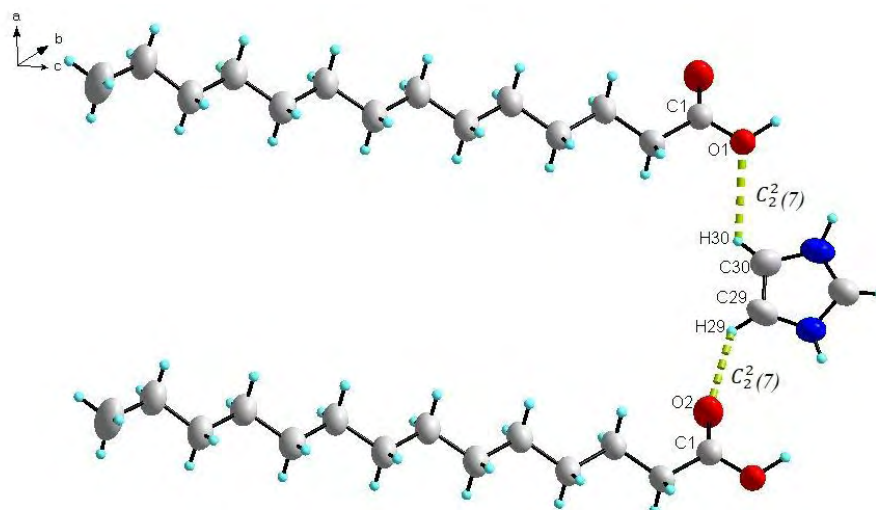


Fig. IV.6.- Grafo del tipo $C_2^2(7)$ de la estructura supramolecular del cocrystal ácido tetradecanoico: tetradecanoato de imidazolio.

En el empaquetamiento cristalino del compuesto en estudio también se observan anillos de nueve miembros descritos por grafos similares, pero que se diferencian en la naturaleza de sus átomos donadores y aceptores de hidrógenos. Por un lado, está el grafo $R_3^2(9)$, mostrado en la figura IV.7, que se encuentra generado por los enlaces de hidrógenos $N(2)-H(2)\cdots O(3)$, $C(29)-H(29)\cdots O(2)$ y $O(1)-H(3)\cdots O(3)$, con dos átomos aceptores y tres átomos donadores. Nótese el carácter de aceptor bifurcado del O(3) en la Figura IV.7.

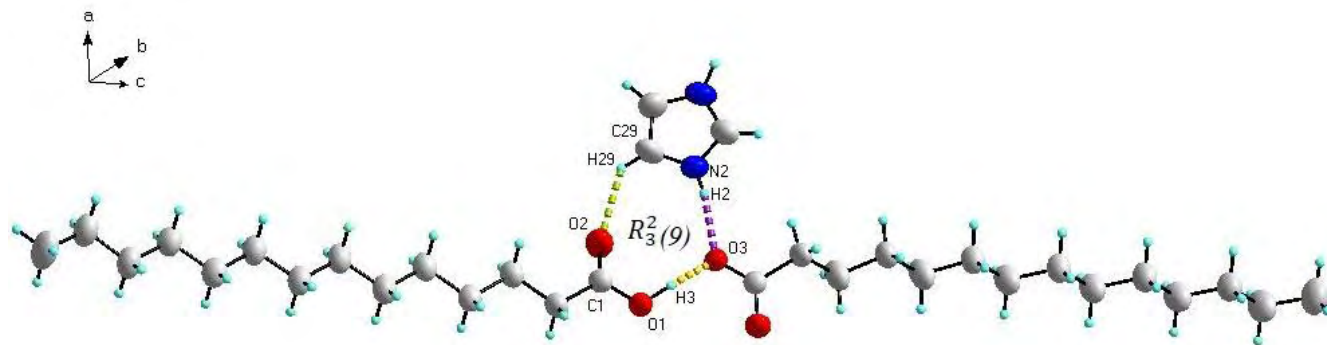


Fig. IV.7.- Grafo del tipo $R_3^2(9)$ de la estructura supramolecular del cocrystal [1:1] ácido tetradecanoico: tetradecanoato de imidazolio.

Luego, se tiene el grafo $R_3^3(9)$ que se muestra en la figura IV.8. En este grafo, las interacciones que dan lugar a la formación del anillo de nueve miembros son los enlaces de hidrógenos $N(1)-H(1)\cdots O(4)$,

C(30)-H(30)⋯O(1) y O(1)-H(3)⋯O(3). En este caso, hay tres átomos donadores y tres átomos aceptores.

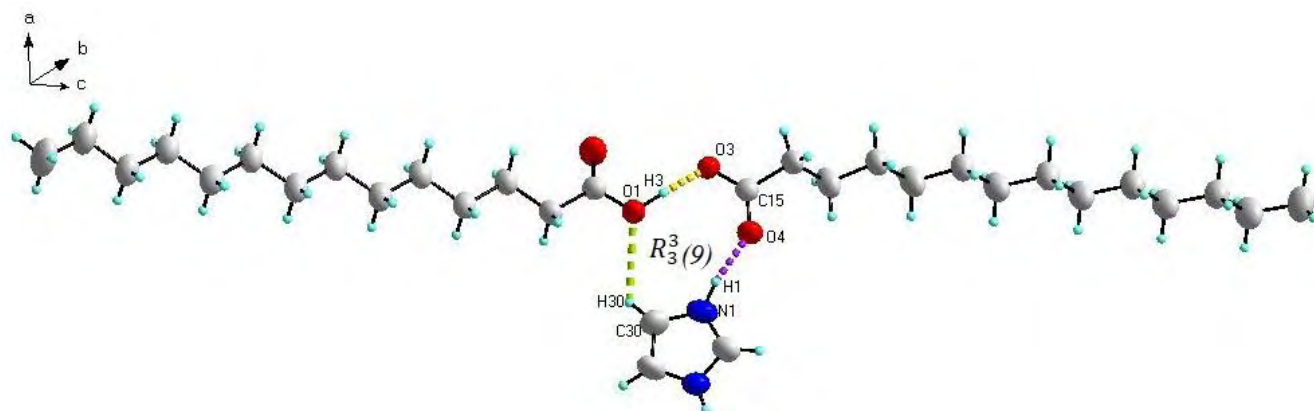


Fig. IV.8.- Grafo del tipo $R_3^3(9)$ de la estructura supramolecular del cocrystal [1:1] ácido tetradecanoico: tetradecanoato de imidazolio.

La estructura cristalina del cocrystal ácido tetradecanoico: tetradecanoato de imidazolio también presenta un enlace de hidrógeno intramolecular, en la molécula del anión tetradecanoato, representado por el grafo $S(5)$; como se aprecia en la figura IV.9.

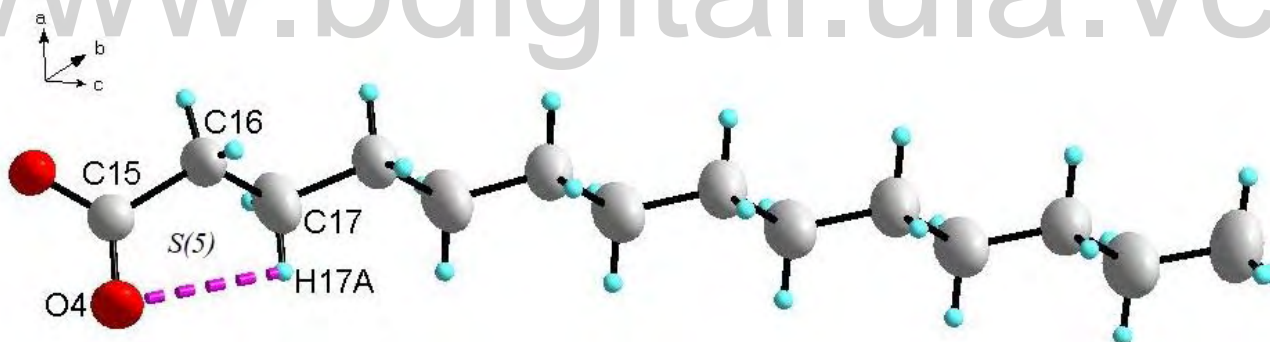


Fig. IV.9.- Grafo del tipo $S(5)$ de la estructura supramolecular del cocrystal [1:1] ácido tetradecanoico: tetradecanoato de imidazolio.

Este enlace de hidrógeno intramolecular no convencional descrito por C(17)-H(17A)⋯O(4), forma un anillo de cinco miembros conformado por los átomos de carbono C15, C16 y C17, pertenecientes a la cadena alquílica, un átomo de oxígeno (O4) que forma parte del grupo carboxilato que actúa como aceptor del hidrógeno (H17A) ubicado en posición beta de la cadena alquílica.

En la figura IV.10 se pueden apreciar una proyección a lo largo del eje **b** que muestra los cinco tipos de grafos presentes en el empaquetamiento cristalino del cocrystal en estudio; formados a partir de los seis enlaces de hidrógenos descritos previamente en la tabla IV.9.

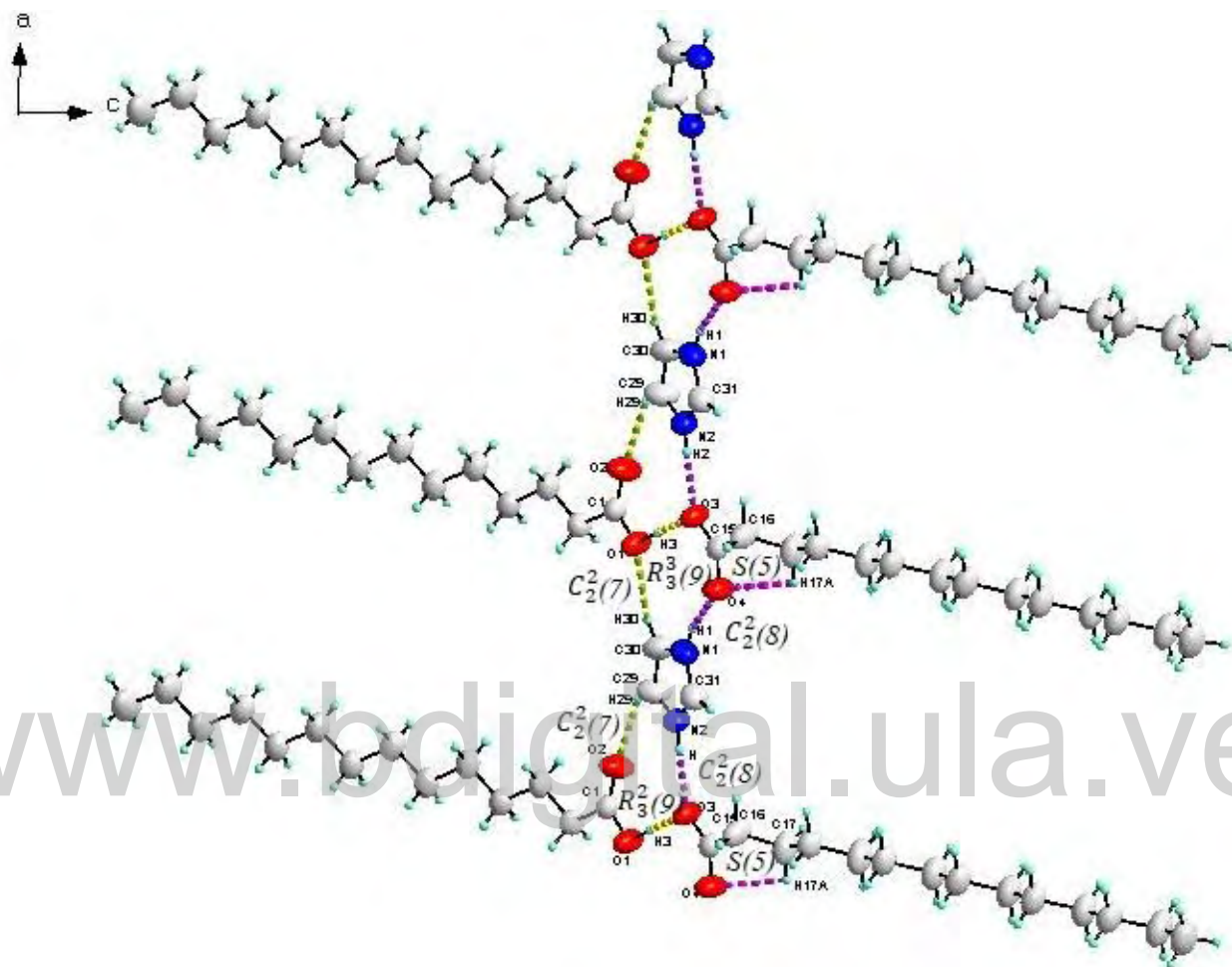


Fig. IV.10.- Patrones de enlaces de hidrógeno presentes en el empaquetamiento cristalino del cocrystal [1:1] ácido tetradecanoico: tetradecanoato de imidazolio. Vista a lo largo del eje b.

En la tabla IV.10 se encuentran descritas las interacciones π presentes en el cocrystal; específicamente se destaca la formación de un enlace de hidrógeno no convencional del tipo $C(28)-H(28B)\cdots\pi$, en donde el hidrógeno del grupo metilo de la cadena del anión tetradecanoato se encuentra anclado al sistema de electrones π del anillo de imidazolio a una distancia de 3,0462 Å. Así mismo, opuesta a la interacción anterior, pero involucrando el mismo anillo imidazolio, se tiene otra interacción intermolecular del tipo $C-O-\pi$, $C(15)-O(4)\cdots\pi$, que involucra a los átomos C15 y O4 del grupo carboxilato a una distancia ligeramente mayor de 3.659(3) Å al centroide del anillo. En la figura IV.11 se muestran estas

interacciones que contribuyen al empaquetamiento cristalino del compuesto. En esta figura el enlace de color rojo describe la interacción $\text{C-H}\cdots\pi$, y, para el enlace $\text{C-O}\cdots\pi$ se describe con color turquesa.

Tabla IV.10.- Parámetros geométricos de las interacciones π presentes en la estructura cristalina del cocrystal [1:1] ácido tetradecanoico: tetradecanoato de imidazolio.

$\text{Y}-\text{X}\cdots\pi$	$\text{X}\cdots\pi$ (Å)	$\text{Y}\cdots\pi$ (Å)	$\text{Y}-\text{X}\cdots\pi$ (°)	Operación de simetría
$\text{C}(28)-\text{H}(28\text{B})\cdots\pi$	3.046	3.891	164	$3-x, -1-y, -z$
$\text{C}(15)-\text{O}(4)\cdots\pi$	3.659(3)	4.124(4)	103.5(2)	$3-x, -1-y, 1-z$

Coordenadas del centroide del anillo: (1.5506(2), -0.7648(2), 0.47963(8)).

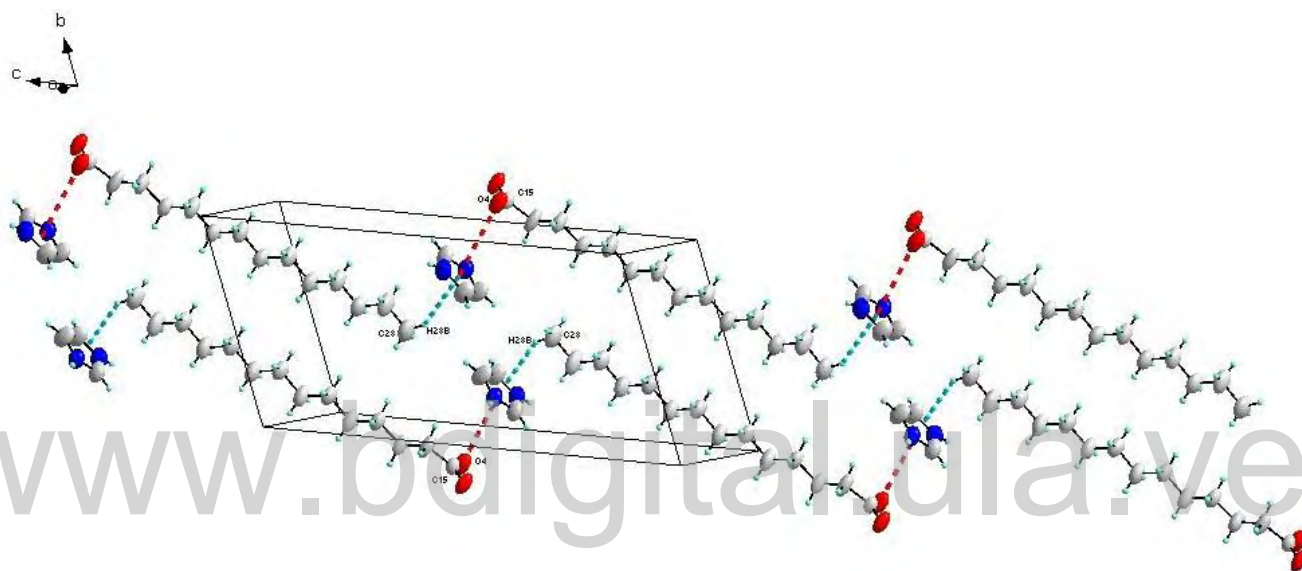
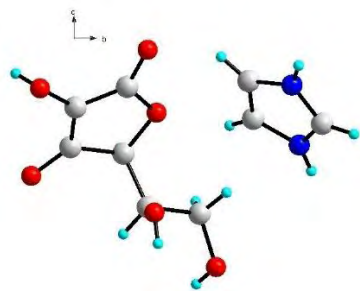


Fig. IV.11.- Patrón de interacciones π presentes en el cocrystal [1:1] ácido tetradecanoico: tetradecanoato de imidazolio.

A raíz de estas interacciones, se realizó una búsqueda en la base de datos de Cambridge CSD, versión 5.40 Feb. 2021, (Groom *et al.*, 2016) de estructuras en las que se encuentran involucrados el anillo imidazolio y las interacciones $\text{C-H}\cdots\pi$, y $\text{C-O}\cdots\pi$. De esta manera, en la tabla IV.11 a continuación se muestran los seis compuestos encontrados conjunto a su respectiva información estructural.

Tabla IV.11.- Reportes de la base de datos de Cambridge (CSD) de estructuras relacionadas con el catión imidazolio e interacciones π del tipo C-H $\cdots\pi$, y C-O $\cdots\pi$.

Nombre del compuesto (CSD REFCODE)	Parámetros de celda	Grupo espacial	Parámetros de data	Unidad asimétrica
bis(Imidazolium) 2,2'-dithiodibenzoate (YUCQIX) Wei <i>et al.</i> (2009)	a= 17.014(13) Å b= 5.906(4) Å c= 19.925(15) Å β = 94.23(0) ° V= 1996.91(29) Å ³ Z= 4	C2/c (15) Monoclínico	T= 297 K R _{int} = 0.038 R1/wR2 (obs data) = 0.046/0.129 S= 1.06	
1H-imidazol-3-ium 2-carboxybenzoate (HIXJIK) Zięba <i>et al.</i> (2019)	a= 47.177(2) Å b= 22.9080(9) Å c= 3.78426(16) Å V= 4089.7(3) Å ³ Z= 16	Fdd2 (43) Ortorrómbico	T= 130 K R _{int} = 0.023 R1 (obs data) = 0.0350 wR2 (all data) = 0.0895 S= 1.096	
1H-Imidazol-3-ium 4-carboxy-2-oxobutanoate (LUCTAG) Jin <i>et al.</i> (2015)	a= 8.1679(5) Å b= 11.5683(10) Å c= 10.0510(9) Å β = 94.45(10) ° V= 946.84(15) Å ³ Z= 4	P21/c (14) Monoclínico	T= 293 K R _{int} = 0.0321 R1/wR2 (obs data) = 0.0411/0.0977 R1/wR2 (all data) = 0.0583/0.1137 S= 1.049	
tetrakis(Imidazolium) piperazinedi-ium bis(benzene-1,3,5-tricarboxylate) dihydrate (VABQOG) Liu <i>et al.</i> (2010)	a= 7.1548(4) Å b= 9.9424(5) Å c= 13.3567(7) Å α = 96.895(1) ° β = 95.201 (1) ° γ = 101.439 (2) ° V= 918.11 (8) Å ³ Z= 1	P-1 (2) Triclínico	T= 298 K R _{int} = 0.029 R1/wR2 (obs data) = 0.045/0.122 S= 1.04	
1H-Imidazol-3-ium 5-carboxypentanoate monohydrate (EDAJEA) Pogorzelec-Glaser <i>et al.</i> (2006)	a= 7.484(1) Å b= 8.934(2) Å c= 10.313 Å α = 104.92(3) ° β = 109.01(3) ° γ = 106.55(3) ° V= 576.38(19) Å ³ Z= 1	P-1 (2) Triclínico	T= 298 K R _{int} = 0,0453	

1H-Imidazol-3-ium 2-(1,2-dihydroxyethyl)-4-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydrofuran-3-olate (KANXAB) Saripalli <i>et al.</i> (2016)	$a = 5.2695(4) \text{ \AA}$ $b = 9.9237(7) \text{ \AA}$ $c = 20.2842(11) \text{ \AA}$ $V = 1060.72(12) \text{ \AA}^3$ $Z = 4$	$P2_12_12_1$ (19) Ortorrónico	$T = 296 \text{ K}$ $R_{\text{int}} = 0,0308$ $R1/wR2$ (all data) = 0.0308/0.0848 $S = 0.780$	
--	---	----------------------------------	---	---

En la tabla IV.12 se describen y comparan las distancias de las interacciones tipo $C-H \cdots \pi$, y $C-O \cdots \pi$ presentes en las estructuras mencionadas en la tabla IV.17 y la estructura bajo estudio.

Tabla IV.12.- Distancias de las interacciones tipo $C-H \cdots \pi$, y $C-O \cdots \pi$ presentes en las estructuras identificadas con código: YUCQIX, HIXJIK, LUCTAG, VABQOG, EDAJEA y KANXAB, y la estructura en estudio.

$Y-X \cdots \pi$		YUCQIX	HIXJIK		LUCTAG		VABQO	EDAJEA		KANXAB		Estructura en estudio
			(a)	(b)	(a)	(b)		(a)	(b)	(a)	(b)	
$C-H \cdots \pi$	$X \cdots \pi$ ($\text{\AA}$)	3.019	3.485	3.485	3.362	3.462	3.496	2.952	2.952	3.206	2.905	3.046
$C=O \cdots \pi$	$X \cdots \pi$ ($\text{\AA}$)	3.869	3.880	3.726	3.433	3.433	3.363	3.396	3.832	3.370	3.370	3.659(3)

En la tabla IV.12 se aprecia que para la interacción $C-H \cdots \pi$ se tiene un intervalo de distancia de (2,905-3,485) $\text{\AA}$ y, para la interacción $C-O \cdots \pi$ se tiene un rango de (3,433-3,880) $\text{\AA}$; en todas las estructuras mencionadas. Ahora, se conoce que las interacciones electrostáticas son las responsables de la atracción o repulsión entre objetos con carga eléctrica; donde dos cargas del mismo signo se repelen, mientras que dos cargas de signos opuestos se atraen. En el estudio realizado por Quiñonero *et al.* (2002), se describe que las interacciones anión- π existen y son energéticamente favorables si se tiene un anillo aromático sustituido por átomos o moléculas que sustraigan densidad electrónica al anillo (como es el caso del hexafluorobenceno); específicamente, en los complejos estudiados se pueden observar interacciones cara a cara en donde uno de los componentes es deficiente en electrones y el otro, a su vez, es rico en electrones. Por lo anteriormente descrito y debido a la evidencia de las interacciones mencionadas en las tablas IV.10 y IV.12, es de esperar que el anillo de imidazolio posee una naturaleza dual en su estructura electrónica donde en una de las caras del anillo se encuentre mayor densidad electrónica que en la otra, y así, se tiene lugar a estas interacciones.

Todas las interacciones intermoleculares presentes en el cocrystal ácido tetradecanoico: tetradecanoato de imidazolio permiten formar un empaquetamiento cristalino tridimensional descrito por cintas que crecen infinitamente a lo largo del eje a (ver Figura IV.12) mediante los enlaces de hidrógenos: $N(1)-H(1) \cdots O(4)$ y $N(2)-H(2) \cdots O(3)$ (grafo del tipo $C_2^2(7)$), $C(29)-H(29) \cdots O(2)$ y $C(30)-H(30) \cdots O(1)$ (grafo del tipo $C_2^2(8)$), $N(2)-H(2) \cdots O(3)$, $C(29)-H(29) \cdots O(2)$ y $O(1)-H(3) \cdots O(3)$ (grafo del tipo $R_3^2(9)$) y, por

último, los enlaces $N(1)-H(1)\cdots O(4)$, $C(30)-H(30)\cdots O(1)$ y $O(1)-H(3)\cdots O(3)$ (grafo del tipo $R_3^3(9)$); estas cintas se repiten debido al centro de inversión en todo el empaquetamiento supramolecular.

También, en la figura IV.12 se pueden apreciar dos regiones a lo largo del eje c : una región hidrofílica cercana al ion imidazolio y a las cabezas ácido carboxílico y carboxilato y una región hidrofóbica formada por interacciones dispersivas presentes en las colas alquílicas, alternándose a lo largo del cristal.

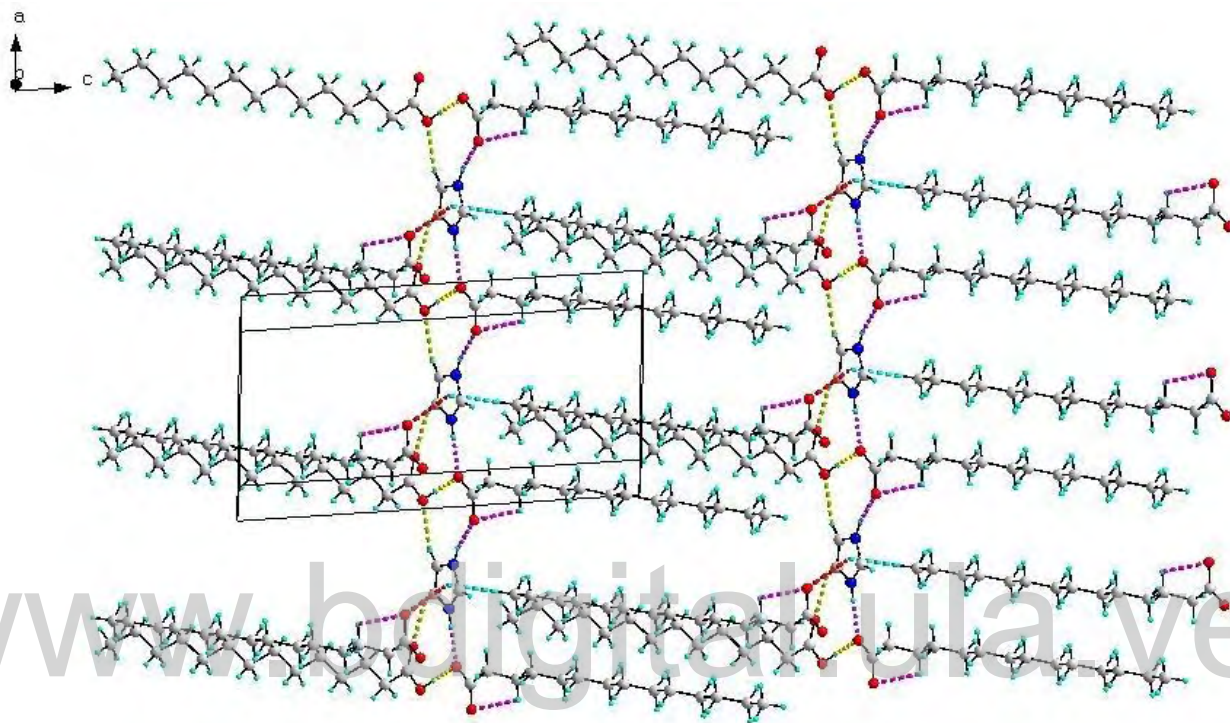


Fig. IV. 12.- Empaquetamiento cristalino tridimensional del cocrystal [1:1] ácido tetradecanoico: tetradecanoato de imidazolio.

Para finalizar, se tiene que mencionar que el porcentaje de espacio ocupado en la estructura es de 65,5% lo cual genera un empaquetamiento cristalino eficiente y cercano al empaquetamiento compacto de esferas (74%).

IV.3.- ANÁLISIS DE LAS SUPERFICIES DE HIRSHFELD DEL COCRISTAL [1:1] ÁCIDO TETRADECANOICO: TETRADECANOATO DE IMIDAZOLIO

Se evaluó de forma gráfica la densidad electrónica de la molécula en el entorno cristalino a través de las *Superficies de Hirshfeld*, con la finalidad de obtener información adicional sobre las interacciones no covalentes que participan en el empaquetamiento cristalino del cocrystal [1:1] ácido tetradecanoico: tetradecanoato de imidazolio.

Se utilizó el programa *CrystalExplorer v.2.1* (Wolff *et al.*, 2007) para obtener las superficies de Hirshfeld del ion imidazolio, utilizando como entrada las coordenadas atómicas contenidas en el archivo .CIF. Se obtuvieron superficies en d_{norm} y *shape index* que proporcionan información sobre sitios susceptibles a formar interacciones intermoleculares. En la figura IV.13, se muestra una vista frontal (a) y trasera (b) de la superficie de Hirshfeld en d_{norm} para el compuesto en estudio en un rango de -0,77—1,20 u. a.

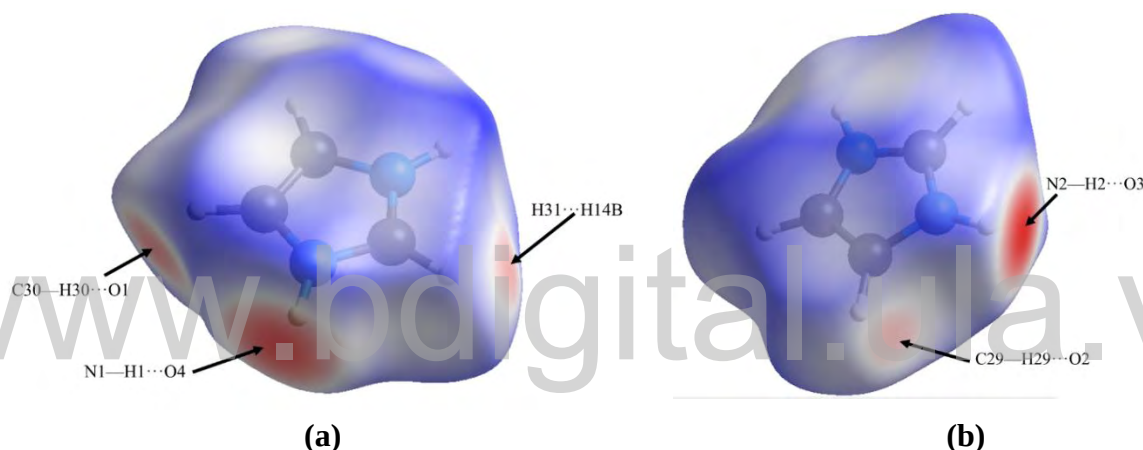
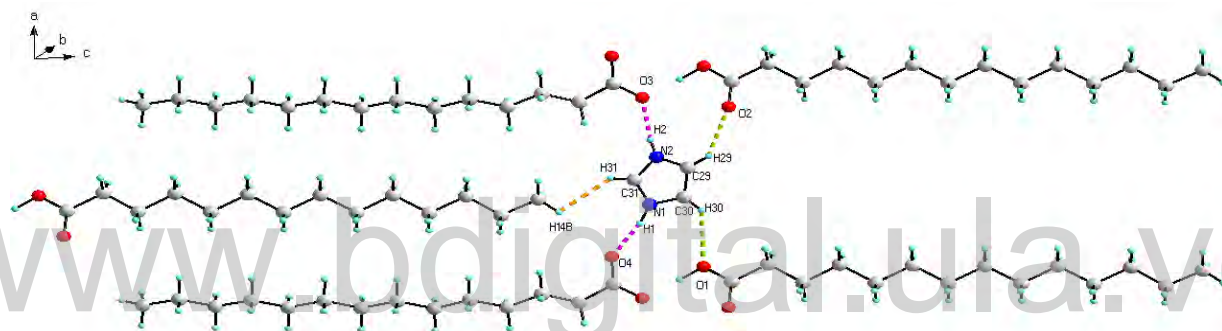


Fig. IV.13.- Vista de la superficie de Hirshfeld en d_{norm} del cocrystal [1:1] ácido tetradecanoico: tetradecanoato de imidazolio mostrando las regiones de contacto más importantes: (a) Frontal (b) Trasera.

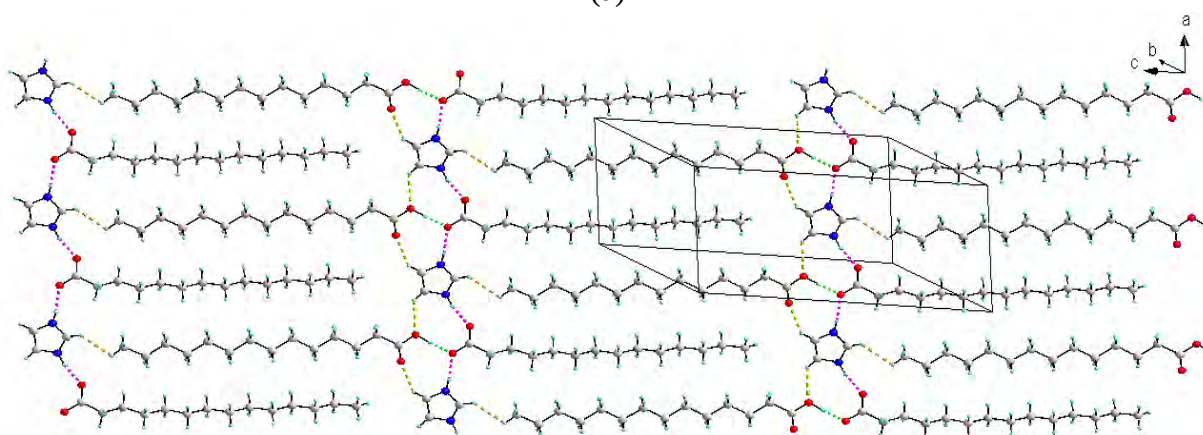
La superficie de Hirshfeld en d_{norm} contiene 5 sitios de color rojo, de ellos, 4 están asociados a interacciones intermoleculares de enlaces de hidrógeno del tipo N-H...O y C-H...O cuya geometría se muestra con detalle en la tabla IV.13. Las regiones más intensas corresponden a los enlaces N(1)-H(1)...O(4) y N(2)-H(2)...O(3), las cuales permiten la unión entre iones imidazolio y carboxilatos alternados a lo largo del eje *a*. Por otro lado, las regiones de color rojo más claro corresponden a enlaces de hidrógeno no convencionales del tipo C(29)-H(29)...O(2) y C(30)-H(30)...O(1) que permiten la unión alternada de moléculas de ácido tetradecanoico con iones imidazolio con las operaciones de simetría $3-x, -1-y, 1-z$ y $2-x, -1-y, 1-z$, respectivamente. El mapa de huellas digitales 2D, mostrado en la figura IV.17, indica que los contactos O...H y su recíproco H...O tienen una contribución de 24,70% en la superficie total, en el cual se observa un pico con distancia de contacto $d_e + d_i \cong 1,67\text{\AA}$.

Adicional a esto, se observa una región de color rojo claro en H(31), la cual corresponde a una interacción del tipo $H(31) \cdots H(14B)$ con distancia de 2,36 Å, ángulo $X-H \cdots H-Y$ de 127° y operación de simetría $3-x, -2-y, -z$, localizado entre el ion imidazolio y la región hidrofóbica del ácido tetradecanoico a lo largo del eje c . El mapa de huellas digitales 2D de la figura IV.17 muestra que los contactos $H \cdots H$ ocupan la mayor parte de la superficie de Hirshfeld en d_{norm} con una contribución del 53,7% y distancia de contacto $d_e + d_i \cong 2,26$ Å.

En la figura IV.14 (a) se observa como interactúa el ion imidazolio con tres moléculas de ácido tetradecanoico mediante interacciones de enlaces de hidrógeno no convencionales del tipo $C-H \cdots O$ (línea punteada verde) y $H \cdots H$ (línea punteada naranja), además, interactúa con dos iones tetradecanoato mediante interacciones de enlace de hidrógeno $N-H \cdots O$ (línea punteada fucsia). Este bloque genera un empaquetamiento en forma de hoja corrugada que se extiende en el plano ac , en la figura IV.14 (b) se muestra una vista tridimensional en la dirección $[1-31]$.



(a)



(b)

Fig. IV.14.- (a) Unión del ion imidazolio con ácido tetradecanoico mediante interacciones de enlace de hidrógeno no convencionales tipo $C-H \cdots O$ (línea punteada verde) y $H \cdots H$ (línea punteada naranja), y con iones tetradecanoato mediante interacciones de enlace de hidrógeno $N-H \cdots O$ (línea punteada fucsia). (b) Vista del empaquetamiento en forma de hoja corrugada en la dirección $[1-31]$.

Por otro lado, la figura IV.15 corresponde a una vista frontal (a) y trasera (b) de la superficie de Hirshfeld en *shape index* del ion imidazolio en *shape index*. En la vista frontal se observa una concavidad de color rojo en la zona central del anillo asociada a una interacción del tipo $C(28)-H(28B)\cdots\pi$, en donde el grupo metilo de la cadena del anión tetradecanoato es atraído por la nube π del anillo de imidazolio a una distancia de 3,05 Å cuyos parámetros geométricos fueron descritos en la tabla IV.10. El carácter donador de densidad electrónica tipo π de este anillo por la cara frontal podría ser contradictorio debido a que se trata de un catión imidazolio cuya densidad electrónica está disminuida. Sin embargo, se observa que esta interacción $C-H\cdots\pi$ ocurre simultáneamente con otra interacción del tipo $C-O\cdots\pi$, que ocurre en el anverso de la cara del mismo catión imidazolio, mediante la cual recibe densidad electrónica de un par libre del oxígeno de ion carboxilato vecino y que contribuyen en la formación de cadenas infinitas catión anión alternadas a lo largo del eje c tal como se observa en la figura IV.16. Finalmente, el análisis del mapa de huellas digitales indica que la contribución $C\cdots H$ y $H\cdots C$ es de 11,90% con una distancia de contacto $d_e + d_i \cong 2,89\text{Å}$.

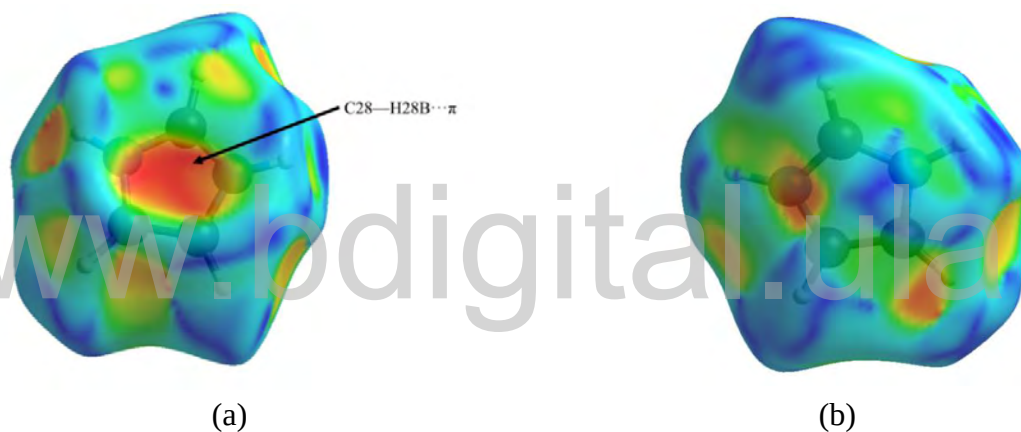


Fig. IV.15.- Vista de la superficie de Hirshfeld en *shape index* del cocrystal [1:1] ácido tetradecanoico : tetradecanoato de imidazolio: (a) Frontal (b) De espalda.

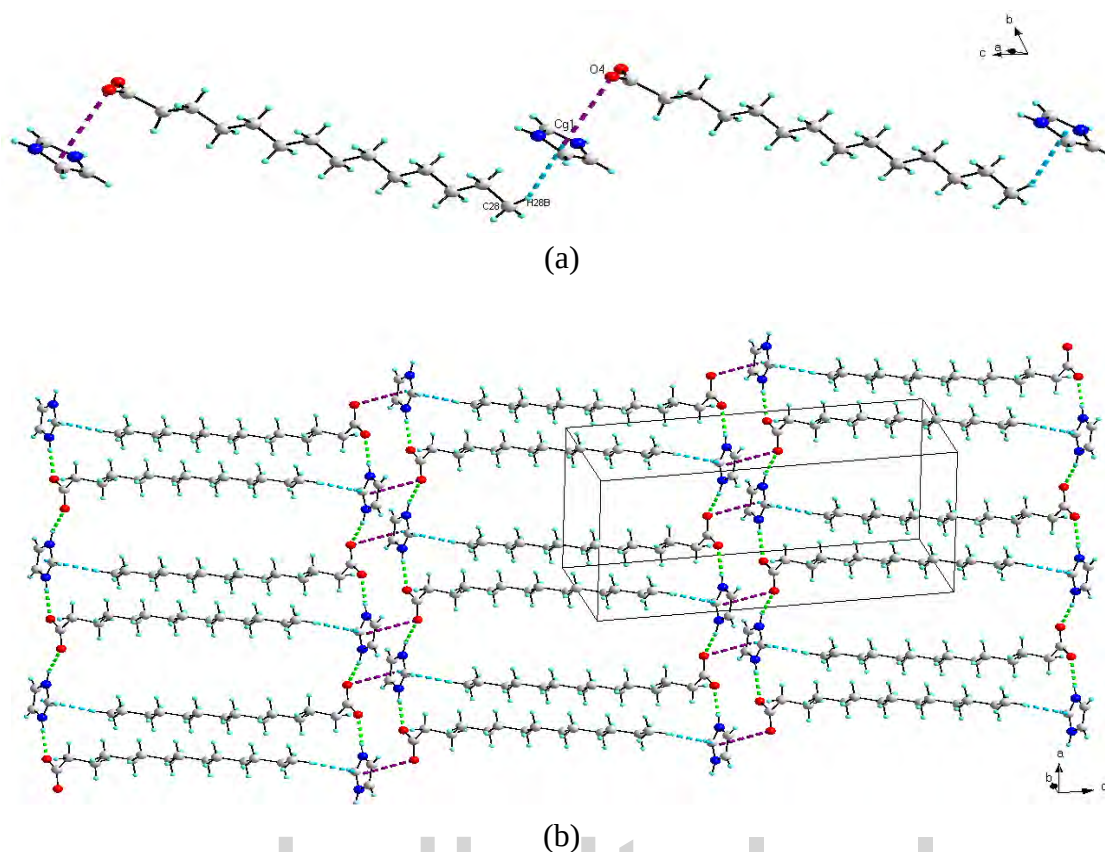


Fig. IV.16.- (a) Interacciones del tipo C—H $\cdots\pi$ (línea punteada azul) y C=O $\cdots\pi$ (línea punteada púrpura) formando cadenas a lo largo del eje c. (b) Empaquetamiento cristalino del tetradecanoato de imidazolio en la dirección [054].

Finalmente, en la tabla IV.13 se resumen las contribuciones de todos los tipos de contacto en la superficie de Hirshfeld del anillo imidazolio, obtenidas a partir del mapa de huellas digitales 2D (figura IV.17). Las contribuciones más importantes son las H $\cdots$ H asociadas a contactos dispersivos, O $\cdots$ H/H $\cdots$ O relacionadas con el enlace de hidrógeno convencional N-H $\cdots$ O y no convencional C-H $\cdots$ O, seguida de las contribuciones C $\cdots$ H/H $\cdots$ C relacionadas con interacciones tipo C-H $\cdots\pi$.

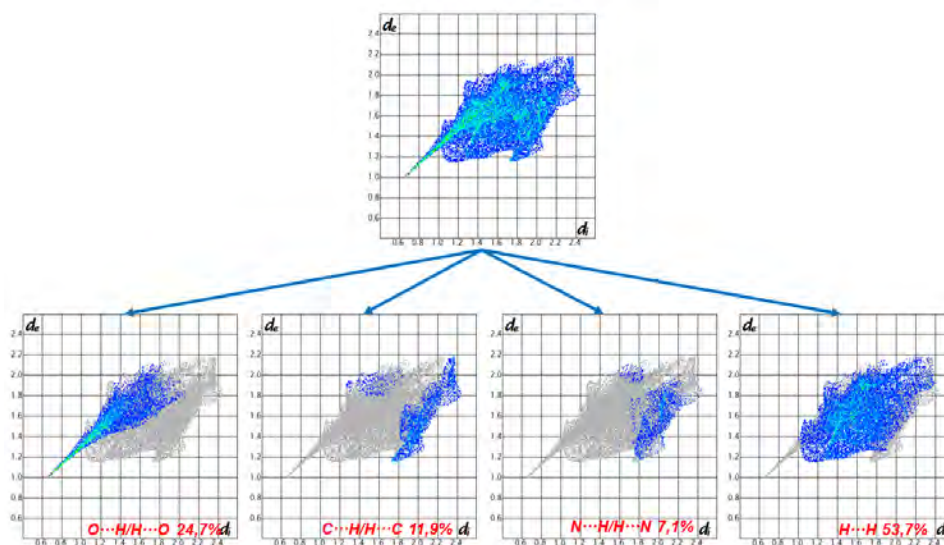


Fig. IV.17.- Mapa de huellas digitales 2D de la superficie de Hirshfeld con las contribuciones más importantes del cocrystal [1:1] ácido tetradecanoico : tetradecanoato de imidazolio.

Tabla IV.13.- Resumen de las contribuciones en la superficie de Hirshfeld del cocrystal [1:1] ácido tetradecanoico: tetradecanoato de imidazolio.

Contribuciones	Porcentaje (%)
H...H	53,70
O...H/ H...O	24,70
C...H/ H...C	11,90
N...H/ H...N	7,10
C...O/O...C	1,50
N...O/O...N	1,10

REFERENCIAS

- Aakeröy, C.B. y Beatty, A.M. (2001) "Crystal Engineering of Hydrogen-Bonded Assemblies-A Progress Report", *Australian Journal of Chemistry*, 54, pp.409-421.
- Aakeröy, C.B., Hughes, D.P. y Nieuwebhuyzen, M. (1996) "The Oxamate Anion: A Flexible Building Block of Hydrogen-Bonded Architectures for Crystal Engineering", *Journal of the American Chemical Society*, 118(42), pp. 10134-10140.
- Allen, F., Kennard, O., Watson, D. Brammer, L., Orpen, G. y Taylor, R. (1987) "Tables of Bond Lengths determined by X-Ray and Neutron Diffraction. Part 1. Bond Lengths in Organic Compounds", *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions*, 2(12), pp. S1-S19.
- Almarsson, Ö. y Zaworotko, M. J. (2004). "Crystal engineering of the composition of pharmaceutical phases. Do pharmaceutical co-crystals represent a new path to improved medicines?", *Chemical Communications Journal*, pp. 1889-1896.
- Bond, A. D. (2004). "On the crystal structures and melting point alternation of the n-alkyl carboxylic acids", *New Journal of Chemistry*, 28, pp.104-114.
- Callear, S.K., Hursthouse, M.B. y Threlfall, T.L. (2009) "A systematic study of the crystallisation products of a series of dicarboxylic acids with imidazole derivatives", *CrystEngComm Journal*, 12, pp. 898-908.
- Contreras, J., Delgado, G., Barrios, S. y López-Carrasquero, F. (2015) "Síntesis y Caracterización Estructural de n-acilimidazoles con cadenas de 12 a 22 átomos de carbono", *Avances en Química*, 10(3), pp. 139-142.
- Dunitz, J.D. (2003) "Crystal and Co-crystal: A Second Opinion", *CrystEngComm Journal*, 5(91), p. 506.
- Groom, C.R., Bruno, I.J. Lightfoot, M.P. y Ward, S.C. (2016) "The Cambridge Structural Database", *Acta Crystallographica*, B72, pp. 171-179.
- Etter, M.C. (1990) "Encoding and Decoding Hydrogen-Bond Patterns of Organic Compounds", *Accounts of Chemical Research*, 23, pp. 120-126.
- Jin, S., Zhang, H., Liu, H., Wen, X., Li, M. y Wang, D. (2015) "Structure of eight molecular salts assembled from noncovalent bonding between carboxylic acids, imidazole, and benzimidazole", *Journal of Molecular Structure*, 1096, pp. 157-170.
- Liu, P., Li, Z. y Chen, D. (2010) "Tetraimidazolium piperazinediium bis(benzene-1,3,5-tricarboxylate) dihydrate", *Acta Crystallographica, Section E*, 66(11), p. o2900
- MacDonald, J.C., Dorrestein, D.C. y Pilley, M.M. (2001) "Design of Supramolecular Layers via Self-Assembly of imidazole and carboxylic acids", *Crystal Growth & Design*, 1(1), pp. 29-38.

Menéndez Velázquez, A. (1998) “Una breve introducción a la teoría de los grafos”, *SUMA*, 28, pp. 11-26.

Morissette, S., Alamarsson, O., Peterson, M., Remenar, R., Read, M., Lemmon A., Ellis, S., Cima, M. y Gardner, C. (2004) “High-throughput crystallization: polymorphs, salts, co-crystals and solvates of pharmaceutical solids”, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 56, pp. 275–300.

Pogorzelec-Glaser, K., Garbarczyk, J., Pawlaczyk, C. y Markiewicz, E. (2006) “Electrical conductivity in new imidazolium salts of dicarboxylic acids”, *Materials Science-Poland*, 24(1), pp. 245-252.

Quiñonero, D., Garau, C., Rotger, C., Frontera, A., Ballester, P., Costa, A. y Deyá P.M. (2002) “Anion- π Interactions: Do They Exist?”, *Angewandte Chemie International Edition*, 41(18), pp. 3389-3392.

Saripalli, R.K., Bhat, H.L. y Elizabeth, S. (2016) "Bulk growth, structure, optical properties and laser damage threshold of organic nonlinear optical crystals of Imidazolium L-Ascorbate", *International Society for Optics and Photonics*, 9939, pp. 99390T-1-99390T-6

Wei, L., Wang, Z. y Meng, X. (2009) “Three-dimensional networks in bis(imidazolium) 2,200-dithiodibenzoate and 4-methylimidazolium 2-[(2-carboxyphenyl) disulfanyl]- benzoate”, *Acta Crystallographica, Section C*, 65, pp. o453-o456.

Wolff, S. K., Grimwood, D. J., McKinnon, J. J., Jayatilaka, D. y Spackman, M. A. (2007) *CrystalExplorer 2.1*. Australia, Perth: University of Western.

Zięba, S., Dubis, A., Ławniczak, P., Gzella, A., Pogorzelec-Glaser, K. y Łapiński, A. (2019) “Effect of counter ions on physical properties of imidazole-based proton conductors” *Electrochimica Acta*, 306, pp. 575–589.

Capítulo V

Conclusiones

www.bdigital.ula.ve

V. CONCLUSIONES

1. El estudio de la estructura cristalina por difracción de rayos-X en monocristal de un cristal obtenido de la recrystalización en acetato de etilo del producto de la reacción de n-acilimidazoles, específicamente el compuesto 1-(1*H*-imidazol-1-il) tetradecan-1-ona, arrojó evidencias claras de la presencia de fases cristalinas secundarias en el precipitado de reacción.
2. La fase cristalina correspondiente al compuesto 1-(1*H*-imidazol-1-il) tetradecan-1-ona no fue estudiada en este trabajo especial de grado mediante la técnica de difracción de rayos-X de monocristal.
3. El análisis por difracción de rayos-X de la fase secundaria dictaminó que el compuesto en estudio es un cristal multicomponente nombrado como cocrystal [1:1] ácido tetradecanoico: tetradecanoato de imidazolio el cual cristaliza en un sistema triclinico con grupo espacial $P\bar{1}$ (2), con la unidad asimétrica conformada por una molécula neutra de ácido tetradecanoico y una sal compuesta por un catión imidazolio, y un anión tetradecanoato ($Z=2$).
4. Además de las interacciones electrostáticas catión-anión, el empaquetamiento cristalino del cocrystal [1:1] ácido tetradecanoico: tetradecanoato de imidazolio está regido por interacciones intermoleculares descritas por los grafos $C_2^2(8)$, $C_2^2(7)$, $R_3^2(9)$, $R_3^3(9)$ y un grafo intramolecular $S(5)$.
5. Se tiene evidencia de interacciones $C-H\cdots\pi$ y $C=O\cdots\pi$ presentes en el empaquetamiento cristalino del cocrystal en estudio, donde cabeza y cola de diferentes aniones tetradecanoato interactúan respectivamente con la cara frontal y de espalda del centroide del anillo imidazolio. En otras palabras, por una cara el catión imidazolio recibe densidad electrónica mediante la interacción $C=O\cdots\pi$ y esta densidad electrónica recibida sirve para que el ion imidazolio por la otra cara establezca la interacción $C-H\cdots\pi$.
6. El análisis de las superficies de Hirshfeld permitió localizar siete sitios susceptibles para formar interacciones intermoleculares en el anillo imidazolio. Además, se determinó que las contribuciones más importantes corresponden a las interacciones $H\cdots H$, $O\cdots H$ / $H\cdots O$ y $C\cdots H$ / $H\cdots C$ con valores de 53,70%, 24,70% y 11,90%; respectivamente.
7. Una posible explicación de la formación del cocrystal [1:1] ácido tetradecanoico: tetradecanoato de imidazolio es la segregación de las especies polares que lo constituyen del seno del líquido madre de baja polaridad (acetato de etilo) usado para la recrystalización y su posterior agregación y nucleación asistida por fuerzas electrostáticas y enlaces de hidrógeno.

ANEXOS

A.1 Posiciones atómicas y factores de temperatura isotrópicos de los átomos no-hidrógeno del cocrystal ácido tetradecanoico: tetradecanoato de imidazolio.

Átomo	x (Å)	y (Å)	z (Å)	U _{iso} (Å ²)
N1	1.4519(4)	-0.7969(4)	0.46414(17)	0.0698(14)
N2	1.6817(5)	-0.7857(4)	0.47391(17)	0.0640(14)
O1	0.9145(3)	-0.2931(3)	0.45762(14)	0.0736(11)
O2	1.1657(3)	-0.3921(3)	0.43696(15)	0.0907(13)
O3	0.9952(3)	0.1844(3)	0.45438(13)	0.0675(10)
O4	1.2411(3)	0.1156(3)	0.41488(13)	0.0748(11)
C1	1.0312(5)	-0.3704(4)	0.42498(18)	0.0569(14)
C2	0.9800(4)	-0.4287(4)	0.37088(18)	0.0577(14)
C3	1.1110(4)	-0.4929(4)	0.32159(17)	0.0586(14)
C4	1.0512(4)	-0.5356(4)	0.26276(17)	0.0586(12)
C5	1.1796(4)	-0.5943(4)	0.21025(18)	0.0627(16)
C6	1.1182(4)	-0.6262(4)	0.14836(18)	0.0634(16)
C7	1.2441(4)	-0.6841(4)	0.09535(18)	0.0659(16)
C8	1.1830(4)	-0.7147(4)	0.03323(18)	0.0648(16)
C9	1.3079(4)	-0.7732(4)	-0.01973(18)	0.0662(16)
C10	1.2455(4)	-0.8031(4)	-0.08191(18)	0.0660(16)
C11	1.3722(4)	-0.8608(4)	-0.13476(19)	0.0687(16)
C12	1.3140(4)	-0.8915(4)	-0.19731(19)	0.0684(16)
C13	1.4426(5)	-0.9451(5)	-0.2495(2)	0.0819(17)
C14	1.3905(5)	-0.9777(5)	-0.3119(2)	0.1040(19)
C15	1.1027(4)	0.1158(4)	0.41820(17)	0.0501(12)
C16	1.0605(4)	0.0270(5)	0.3773(2)	0.0761(17)
C17	1.1116(5)	0.0353(4)	0.30326(18)	0.0745(16)
C18	1.1021(4)	-0.0696(4)	0.26561(18)	0.0628(14)
C19	1.1456(5)	-0.0543(4)	0.18930(19)	0.0817(17)
C20	1.1605(4)	-0.1662(4)	0.15246(18)	0.0648(16)
C21	1.2028(5)	-0.1465(4)	0.07567(19)	0.0783(17)
C22	1.2274(5)	-0.2599(4)	0.03825(19)	0.0709(17)
C23	1.2680(5)	-0.2371(4)	-0.03886(19)	0.0754(17)
C24	1.2937(5)	-0.3496(4)	-0.07726(19)	0.0741(17)
C25	1.3328(5)	-0.3244(4)	-0.15452(19)	0.0786(17)
C26	1.3605(5)	-0.4370(4)	-0.19293(19)	0.0719(17)
C27	1.3974(5)	-0.4107(5)	-0.2696(2)	0.095(2)
C28	1.4288(5)	-0.5251(5)	-0.3077(2)	0.094(2)
C29	1.5814(5)	-0.6942(5)	0.5089(2)	0.0791(17)
C30	1.4361(4)	-0.6995(5)	0.5030(2)	0.0788(17)
C31	1.6021(5)	-0.8478(4)	0.4482(2)	0.0718(17)

A.2 Posiciones atómicas y factores de temperatura isotrópicos de los átomos de hidrógeno del cocrystal ácido tetradecanoico: tetradecanoato de imidazolio.

Átomo	x (Å)	y (Å)	z (Å)	U _{iso} (Å ²)
H1	1.372(5)	-0.827(4)	0.453(2)	0.095(14)
H2	1.779(5)	-0.807(4)	0.468(2)	0.076(14)
H2A	0.89930	-0.35320	0.34200	0.0690
H2B	0.93210	-0.50030	0.39630	0.0690
H3	0.951(4)	-0.245(4)	0.490(2)	0.096(13)
H3A	1.18590	-0.57560	0.34950	0.0700
H3B	1.16670	-0.42520	0.29980	0.0700
H4A	0.99970	-0.60630	0.28470	0.0700
H4B	0.97230	-0.45370	0.23650	0.0700
H5A	1.25400	-0.68050	0.23580	0.0760
H5B	1.23670	-0.52660	0.19120	0.0760
H6A	1.06130	-0.69390	0.16760	0.0760
H6B	1.04320	-0.53990	0.12310	0.0760
H7A	1.31850	-0.77080	0.12060	0.0790
H7B	1.30160	-0.61670	0.07650	0.0790
H8A	1.12490	-0.78170	0.05220	0.0780
H8B	1.10890	-0.62790	0.00800	0.0780
H9A	1.38180	-0.86030	0.00540	0.0790
H9B	1.36630	-0.70650	-0.03870	0.0790
H10A	1.18790	-0.87050	-0.06310	0.0790
H10B	1.17120	-0.71620	-0.10700	0.0790
H11A	1.42980	-0.79340	-0.15320	0.0830
H11B	1.44630	-0.94750	-0.10940	0.0830
H12A	1.25910	-0.96120	-0.17930	0.0830
H12B	1.23820	-0.80560	-0.22230	0.0830
H13A	1.49700	-7/8	-0.26740	0.0990
H13B	1.51870	-1.03030	-0.22400	0.0990
H14A	1.32390	-1.03680	-0.29530	0.1550
H14B	1.48150	-1.02630	-0.33780	0.1550
H14C	1.33250	-0.89130	-0.34310	0.1550
H16A	1.10240	-0.07100	0.40270	0.0910
H16B	0.94610	0.05060	0.37970	0.0910
H17A	1.22120	0.03360	0.29970	0.0900
H17B	1.05110	0.12760	0.27640	0.0900
H18A	1.16850	-0.16130	0.29040	0.0760
H18B	0.99400	-0.07250	0.27160	0.0760
H19A	1.06810	0.03010	0.16410	0.0980
H19B	1.24630	-0.03540	0.18240	0.0980
H20A	1.06030	-0.18590	0.15930	0.0780
H20B	1.23910	-0.25060	0.17700	0.0780
H21A	1.12060	-0.06530	0.05110	0.0940
H21B	1.29940	-0.12050	0.06860	0.0940
H22A	1.13140	-0.28680	0.04550	0.0850
H22B	1.31070	-0.34090	0.06220	0.0850
H23A	1.18440	-0.15620	-0.06270	0.0900

H23B	1.36360	-0.20970	-0.04600	0.0900
H24A	1.19860	-0.37780	-0.06990	0.0890
H24B	1.37820	-0.43030	-0.05400	0.0890
H25A	1.24750	-0.24450	-0.17780	0.0940
H25B	1.42700	-0.29480	-0.16190	0.0940
H26A	1.44680	-0.51650	-0.17000	0.0870
H26B	1.26690	-0.46740	-0.18510	0.0870
H27A	1.48960	-0.37810	-0.27760	0.1140
H27B	1.31000	-0.33280	-0.29260	0.1140
H28A	1.52160	-0.60040	-0.28940	0.1420
H28B	1.44540	-0.48940	-0.35820	0.1420
H28C	1.33980	-0.56030	-0.30060	0.1420
H29	1.60740	-0.63690	0.53310	0.0950
H30	1.34210	-0.64640	0.52200	0.0950
H31	1.64570	-0.91790	0.42230	0.0860

A.3 Parámetros de desplazamiento anisotrópicos de los átomos no-hidrógeno del cocrystal ácido tetradecanoico: tetradecanoato de imidazolio.

Átomo	U (1,1)	U (2,2)	U (3,3)	U (2,3)	U (1,3)	U (1,2)
N1	0.058(2)	0.094(3)	0.071(2)	-0.018(2)	-0.0089(19)	-0.040(2)
N2	0.051(2)	0.088(3)	0.065(2)	-0.0256(18)	0.0003(18)	-0.032(2)
O1	0.0522(16)	0.115(2)	0.0832(19)	-0.0646(18)	0.0123(14)	-0.0388(16)
O2	0.0505(17)	0.133(3)	0.112(2)	-0.075(2)	-0.0094(16)	-0.0224(17)
O3	0.0488(15)	0.102(2)	0.0762(17)	-0.0558(16)	0.0162(13)	-0.0358(14)
O4	0.0454(15)	0.109(2)	0.093(2)	-0.0578(16)	0.0034(14)	-0.0307(15)
C1	0.055(2)	0.076(3)	0.052(2)	-0.028(2)	0.005(2)	-0.029(2)
C2	0.058(2)	0.074(3)	0.055(2)	-0.028(2)	-0.0008(18)	-0.0295(19)
C3	0.069(2)	0.069(3)	0.049(2)	-0.0253(19)	0.0024(18)	-0.029(2)
C4	0.067(2)	0.063(2)	0.053(2)	-0.0223(19)	0.0042(19)	-0.0249(19)
C5	0.077(3)	0.066(3)	0.054(2)	-0.024(2)	0.003(2)	-0.028(2)
C6	0.077(3)	0.066(3)	0.054(2)	-0.024(2)	0.002(2)	-0.025(2)
C7	0.080(3)	0.067(3)	0.058(2)	-0.027(2)	0.007(2)	-0.026(2)
C8	0.078(3)	0.069(3)	0.054(2)	-0.026(2)	0.005(2)	-0.025(2)
C9	0.078(3)	0.070(3)	0.056(2)	-0.027(2)	0.005(2)	-0.023(2)
C10	0.076(3)	0.071(3)	0.054(2)	-0.022(2)	0.001(2)	-0.022(2)
C11	0.078(3)	0.077(3)	0.057(2)	-0.028(2)	0.008(2)	-0.026(2)
C12	0.075(3)	0.073(3)	0.059(2)	-0.030(2)	0.000(2)	-0.015(2)
C13	0.082(3)	0.100(3)	0.071(3)	-0.046(2)	0.009(2)	-0.022(2)
C14	0.098(3)	0.140(4)	0.080(3)	-0.064(3)	0.000(3)	-0.017(3)
C15	0.052(2)	0.063(2)	0.043(2)	-0.0188(18)	0.0013(18)	-0.024(2)
C16	0.071(3)	0.116(3)	0.077(3)	-0.065(3)	0.023(2)	-0.053(2)
C17	0.105(3)	0.091(3)	0.053(2)	-0.036(2)	0.010(2)	-0.054(3)
C18	0.070(2)	0.077(3)	0.058(2)	-0.035(2)	0.0057(19)	-0.033(2)
C19	0.112(3)	0.104(3)	0.058(3)	-0.041(2)	0.012(2)	-0.060(3)
C20	0.079(3)	0.076(3)	0.053(2)	-0.030(2)	0.0100(19)	-0.035(2)
C21	0.100(3)	0.103(3)	0.056(3)	-0.037(2)	0.011(2)	-0.054(3)

C22	0.088(3)	0.079(3)	0.060(3)	-0.033(2)	0.015(2)	-0.038(2)
C23	0.095(3)	0.097(3)	0.055(3)	-0.034(2)	0.013(2)	-0.050(2)
C25	0.100(3)	0.104(3)	0.054(3)	-0.034(2)	0.012(2)	-0.054(3)
C26	0.082(3)	0.088(3)	0.059(3)	-0.033(2)	0.013(2)	-0.037(2)
C27	0.121(4)	0.129(4)	0.063(3)	-0.048(3)	0.023(2)	-0.067(3)
C28	0.114(4)	0.114(4)	0.067(3)	-0.047(3)	0.012(2)	-0.037(3)
C29	0.056(3)	0.093(3)	0.111(3)	-0.047(3)	-0.007(2)	-0.034(2)
C30	0.050(3)	0.098(3)	0.100(3)	-0.044(3)	0.002(2)	-0.024(2)
C31	0.068(3)	0.096(3)	0.071(3)	-0.033(2)	-0.002(2)	-0.041(3)

A.4 Distancias de enlace presentes en el cocrystal [1:1] ácido tetradecanoico: tetradecanoato de imidazolio.

Átomos	Distancia de enlace (Å)	Átomos	Distancia de enlace (Å)
N1—C31	1.303 (4)	C11—C12	1.501 (5)
N1—C30	1.353 (5)	C12—C13	1.493 (5)
N2—C31	1.301 (4)	C13—C14	1.482 (5)
N2—C29	1.328 (5)	C15—C16	1.496 (4)
O1—C1	1.291 (4)	C16—C17	1.435 (4)
O2—C1	1.189 (4)	C17—C18	1.466 (4)
O3—C15	1.245 (4)	C18—C19	1.456 (5)
O4—C15	1.232 (4)	C19—C20	1.455 (5)
C1—C2	1.499 (4)	C20—C21	1.461 (5)
C2—C3	1.502 (4)	C21—C22	1.460 (5)
C3—C4	1.514 (4)	C22—C23	1.464 (5)
C4—C5	1.511 (4)	C23—C24	1.463 (5)
C5—C6	1.511 (4)	C24—C25	1.464 (5)
C6—C7	1.503 (4)	C25—C26	1.461 (5)
C7—C8	1.507 (4)	C26—C27	1.449 (5)
C8—C9	1.499 (4)	C27—C28	1.469 (5)
C9—C10	1.510 (4)	C29—C30	1.337 (5)
C10—C11	1.504 (4)		

A.5 Ángulos de enlace presentes en el cocrystal [1:1] ácido tetradecanoico: tetradecanoato de imidazolio.

Átomos	Ángulo de enlace (Å)	Átomos	Ángulo de enlace (Å)
C31—N1—C30	107.5 (3)	O4—C15—C16	118.5 (3)
C31—N2—C29	108.6 (4)	O3—C15—C16	117.6 (3)
O2—C1—O1	122.8 (3)	C17—C16—C15	119.2 (3)
O2—C1—C2	123.8 (4)	C16—C17—C18	120.8 (3)
O1—C1—C2	113.4 (3)	C19—C18—C17	119.9 (3)
C1—C2—C3	114.4 (3)	C20—C19—C18	121.5 (3)

C2—C3—C4	112.6 (3)	C19—C20—C21	119.9 (3)
C5—C4—C3	113.8 (3)	C22—C21—C20	121.0 (3)
C4—C5—C6	113.7 (3)	C21—C22—C23	120.0 (3)
C7—C6—C5	114.5 (3)	C24—C23—C22	120.8 (3)
C6—C7—C8	114.6 (3)	C23—C24—C25	120.0 (3)
C9—C8—C7	114.9 (3)	C26—C25—C24	120.2 (3)
C8—C9—C10	114.5 (3)	C27—C26—C25	119.9 (4)
C11—C10—C9	113.9 (3)	C26—C27—C28	119.8 (4)
C12—C11—C10	115.2 (3)	N2—C29—C30	107.4 (4)
C13—C12—C11	113.7 (3)	C29—C30—N1	106.9 (4)
C14—C13—C12	115.5 (3)	N2—C31—N1	109.6 (4)
O4—C15—O3	123.9 (3)		

A.6 Ángulos de torsión presentes en el cocrystal [1:1] ácido tetradecanoico: tetradecanoato de imidazol.

Átomos	Ángulo de torsión (Å)	Átomos	Ángulo de torsión (Å)
O1—C1—C2—C3	167.9(3)	C17—C18—C19—C20	170.7(4)
O2—C1—C2—C3	-11.9(5)	C18—C19—C20—C21	179.4(4)
C1—C2—C3—C4	-173.6(3)	C19—C20—C21—C22	176.5(4)
C2—C3—C4—C5	177.3(3)	C20—C21—C22—C23	179.3(4)
C3—C4—C5—C6	-175.5(3)	C21—C22—C23—C24	179.8(4)
C4—C5—C6—C7	179.7(3)	C22—C23—C24—C25	179.4(4)
C5—C6—C7—C8	-179.5(3)	C23—C24—C25—C26	179.2(4)
C6—C7—C8—C9	-179.7(3)	C24—C25—C26—C27	179.3(4)
C7—C8—C9—C10	-179.8(3)	C25—C26—C27—C28	178.6(4)
C8—C9—C10—C11	179.6(3)	C31—N1—C30—C29	0.4(5)
C9—C10—C11—C12	-179.9(3)	C30—N1—C31—N2	-1.1(5)
C10—C11—C12—C13	178.5(3)	C31—N2—C29—C30	-1.1(5)
C11—C12—C13—C14	179.6(4)	C29—N2—C31—N1	1.4(5)
O3—C15—C16—C17	132.2(4)	N2—C29—C30—N1	0.4(5)
O4—C15—C16—C17	-48.7(5)	C16—C17—C18—C19	176.3(4)
C15—C16—C17—C18	167.2(4)		

A.7 Estudio comparativo por Espectroscopia Infrarroja (FT-IR)

En principio, es posible que el espectro IR del producto de síntesis contenga señales de los reactivos de partida; por esto, se cree conveniente analizar sus espectros IR.

Para los fines de este trabajo especial de grado, se realizó una búsqueda a través de la base de datos Spectral Database for Organic Compounds, SDBS (n.d.), en la que se obtiene un espectro de referencia para cada uno de los reactivos principales de la síntesis de interés (Figuras A.7.1 y A.7.2), el ácido tetradecanoico o mirístico y el imidazol.

El espectro del ácido tetradecanoico se muestra en la figura A.7.1; mientras que la tabla A.7.1 contiene la asignación de las bandas características para este compuesto.

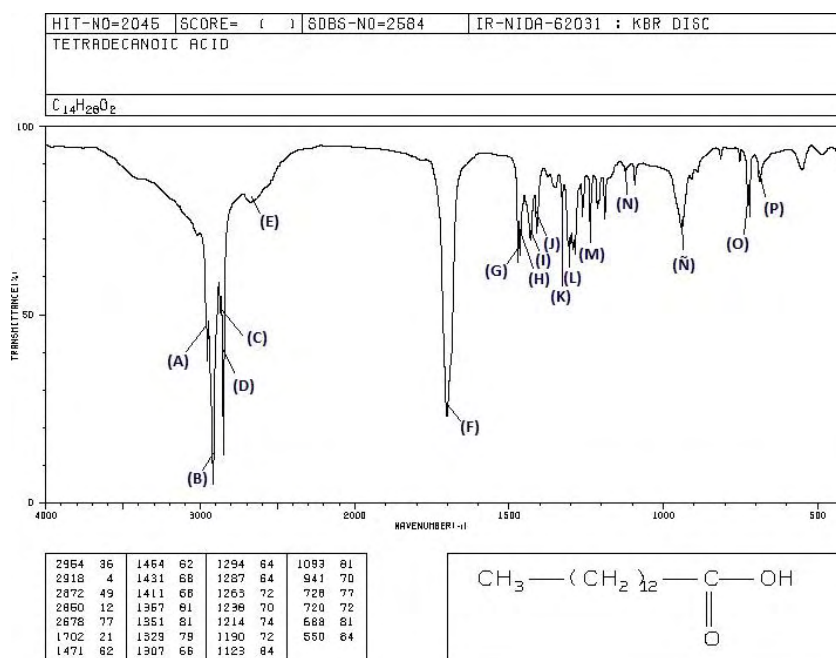


Fig. A.7.1- Espectro de referencia FT-IR del ácido tetradecanoico.

Tabla A.7.1.- Asignación de las bandas características del espectro de referencia FT-IR del ácido tetradecanoico.

Molécula	Señal	Numero de onda (cm ⁻¹)	Asignación	Vibración	Intensidad
	A	2964	C-H ₃	Tensión simétrica	Media
	B	2918	C-H ₂	Tensión asimétrica	Fuerte
	C	2872	C-H ₃	Tensión asimétrica	Media
	D	2860	C-H ₂	Tensión simétrica	Fuerte
	E	2678	O-H	Tensión	Débil
	F	1702	C=O	Tensión	Fuerte
	G	1471	C-H ₂	Deformación de tijera	Media
	H	1464	C-H ₃	Flexión asimétrica	Media
	I	1431	C-O	Tensión	Media

	J	1411	C-O	Flexión fuera del plano	Media
	K	1367	C-H ₃	Flexión simétrica	Débil
	L	1307	C-H ₂	Deformación de aleteo	Media
	M	1294	C-H ₂	Deformación de torsión	Media
	N	1123	C-H ₃	Deformación de balanceo	Débil
	Ñ	941	C-O	Flexión en el plano	Media
	O	728	C-H ₂	Deformación de balanceo	Débil
	P	720	-(CH ₂) _n -	Esqueletal	Débil

En el espectro referencial se asignaron las bandas bajo los valores descritos por Pavia *et. al.* (2001) para espectroscopia infrarroja. Se observan las bandas características del grupo funcional ácido carboxílico (-COOH): la banda (**E**) de intensidad débil a 2678 cm^{-1} que corresponde a la vibración de tensión O-H, la banda (**F**) a 1702 cm^{-1} de intensidad fuerte que se adjudica a la vibración de tensión del grupo carbonilo (C=O), además de las bandas (**I**), (**J**) y (**Ñ**), todas de intensidad media, que se asignan a las vibraciones de tensión del enlace C-O, y de flexión fuera del plano y en el plano, respectivamente. De igual manera, se puede apreciar todas las bandas correspondientes a los distintos modos de vibración provenientes de los grupos metilos y metilenos que conforman el esqueleto del ácido tetradecanoico.

En el mismo orden de ideas, en la figura A.7.2 se muestra el espectro referencial para el imidazol y la asignación de las bandas características en el IR para este compuesto se describen en la tabla A.7.2.

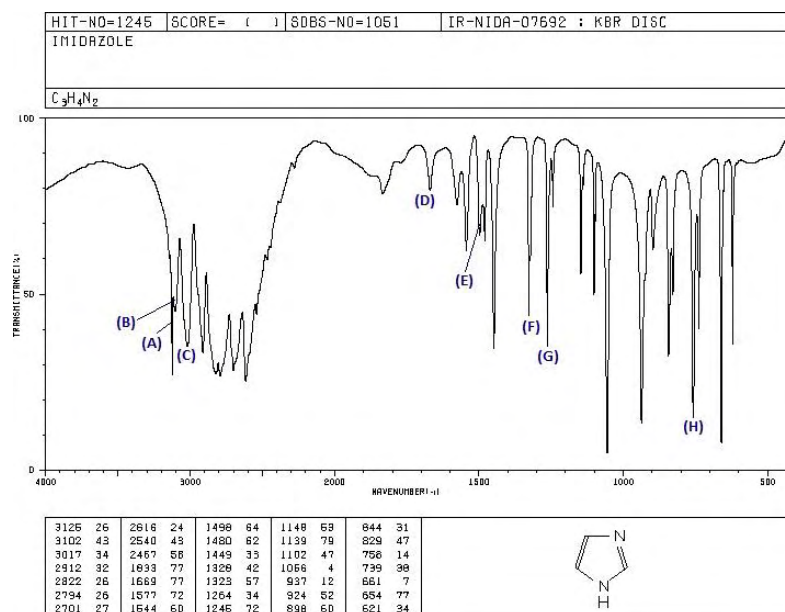


Fig. A.7.2.- Espectro de referencia FT-IR del imidazol.

Tabla A.7.2.- Asignación de las bandas características del espectro de referencia FT-IR del imidazol.

Molécula	Señal	Numero de onda (cm ⁻¹)	Asignación	Vibración	Intensidad
	A	3126	N-H	Tensión	Fuerte
	B	3102	C-H (aromáticos)	Tensión	Media
	C	3017	C-H	Tensión	Fuerte
	D	1669	C=C N=C	Tensión	Débil
	E	1498	N-H	Flexión	Media
	F	1328	C-N	Tensión	Fuerte
	G	1264	C-N	Tensión	Fuerte
	H	758	C-H	Flexión fuera del plano	Fuerte

En referencia al espectro IR descrito por la figura III.2 y los valores expuestos por Pavia *et. al.* (2001), se tiene que a 3126 cm⁻¹ la banda **(A)** de intensidad fuerte corresponde a la vibración de tensión N-H de aminas involucradas en interacciones puentes de hidrógeno. Por su parte, a 3102 cm⁻¹ se tiene la banda **(B)** que es característica de las vibraciones de tensión de los enlaces C-H aromáticos presentes en el anillo, mientras que la señal **(C)** de intensidad fuerte a 3017 cm⁻¹ se atribuye a la vibración de tensión del enlace C-H presente en grupos alquenos. De igual manera, a 1669 cm⁻¹ se observa la banda **(D)** característica de la vibración de tensión asociado a un enlace C=C de intensidad débil; en este caso en

126

Estudio de la estructura cristalina y molecular de un derivado de imidazol

con cadena lateral alquímica larga de 14 átomos de carbono.

particular, a esta región del espectro comprendida entre $(1690-1650) \text{ cm}^{-1}$ también se le atribuye la señal del enlace $\text{N}=\text{C}$, de mayor intensidad que la del enlace doble enlace carbono-carbono. Más a la derecha, se tiene la banda **(E)** de intensidad media relacionada a la vibración de flexión del enlace N-H de aminos secundarias. A 1328 cm^{-1} se muestra la banda de absorción **(F)** que concierne a la vibración de tensión del enlace C-N relacionado a aminos aromáticas terciarias, y, de manera similar, se tiene a 1264 cm^{-1} la banda **(G)** correspondiente al enlace C-N de aminos aromáticas secundarias; ambas señales de intensidad fuerte. Por último, a 758 cm^{-1} **(H)** se localiza una banda de flexión fuera del plano que se atribuye al enlace C-H proveniente del grupo alqueno.

Por otro lado, en la figura I.22 de los antecedentes de este estudio se mostró el espectro IR del producto Imz-12 (lauroilimidazol) estudiado por Contreras *et al.* (2015) representativo de toda la serie de n-acilimidazoles y la asignación de bandas se mostró en la tabla I.4. La comparación de los espectros IR de los reactivos y el producto demuestran que no se tienen trazas de reactivos sin reaccionar en el producto final.

A.8 Estudio comparativo por Resonancia Magnética Nuclear Protónica ($\text{RMN } ^1\text{H}$)

Se puede llevar a cabo un estudio del compuesto a través de resonancia magnética nuclear ^1H a partir de un espectro de referencia, obtenido por el programa informático ChemDraw (Cousins, 2011), de la molécula conocida como 1-(1*H*-imidazol-1-il) tetradecan-1-ona (ver figura A.8.1).

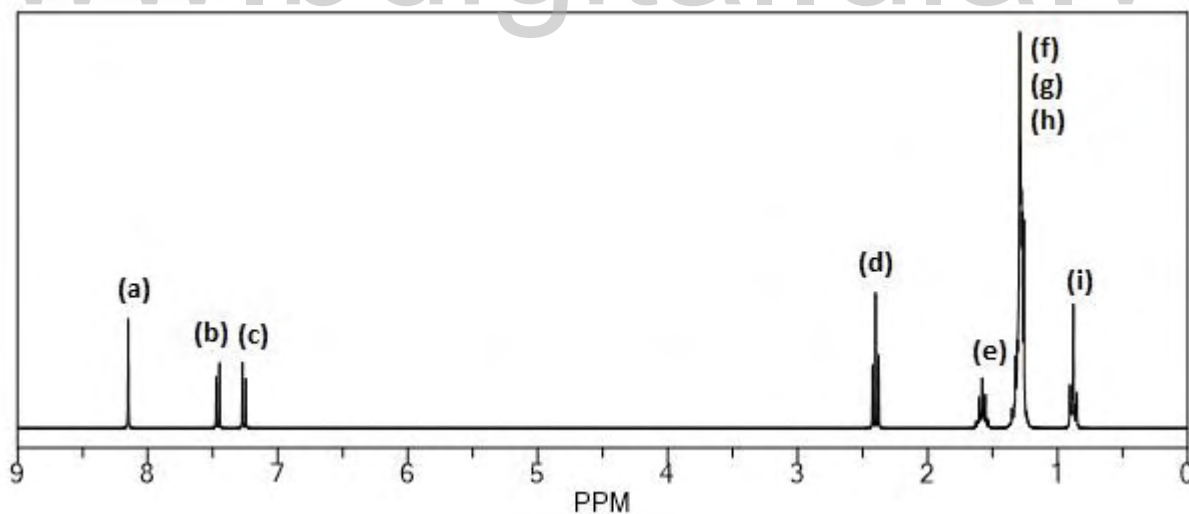


Fig. A.8.1.- Espectro referencial $\text{RMN } ^1\text{H}$ del 1-(1*H*-imidazol-1-il) tetradecan-1-ona.

En la tabla A.8.1 a continuación se describe la asignación de señales para dicho espectro.

Tabla A.8.1.- Desplazamientos químicos del espectro RMN ^1H referencial del 1-(1H-imidazol-1-il) tetradecan-1-ona.

Molécula	Asignación	δH (ppm)	Multiplicidad	Integral
	H(a)	8,15	S	1
	H(b)	7,46	D	1
	H(c)	7,26	D	1
	H(d)	2,40	T	2
	H(e)	1,58	Q	2
	H(f)	1,29	M	Aprox. 20
	H(g)	1,26		
	H(h)	1,31		
	H(i)	0,88	T	3

En la figura A.8.1, bajo referencia de los valores descritos por Pavia *et. al.* (2001), se aprecian tres señales representativas en la zona de los hidrógenos aromáticos (heterocíclicos) comprendida entre (7,0-8,5) ppm, que corresponden a los átomos de hidrógeno que se encuentran sobre el heterociclo de la molécula de imidazol; **(a)**, **(b)** y **(c)**, en este caso cada señal integra para un hidrógeno y sus multiplicidades concuerdan con lo anteriormente descrito. Mas a la derecha, específicamente, en la zona correspondiente a los hidrógenos alifáticos (3,0-0,9) ppm, se puede notar la señal **(d)**, que aparece a 2,40 ppm, la cual integra para dos hidrógenos, y por su multiplicidad y desplazamiento se le asigna al metileno α al grupo carbonilo (más desapantallado); la señal **(e)** al igual que el anterior integra para dos hidrógenos y por encontrarse a 1,58 ppm correspondería al metileno β al carbonilo; la señales **(f)**, **(g)** y **(h)** que aparecen a 1,29 ppm, 1,26 ppm y, 1,31 ppm, respectivamente, integran para veinte hidrógenos y por su desplazamiento corresponden a los hidrógenos de los metilenos C7 al C16, destacando que el solapamiento de estas señales es característico de las cadenas alquílicas largas; por último, la señal **(i)** que se encuentra a 0,88 ppm integra para tres hidrógenos y se le asigna al metilo que se tiene al final de la cadena alquílica.

Por otro lado, el espectro experimental de RMN- ^1H del producto de la reacción llevada a cabo por Contreras *et al.* (2015) se muestra en los antecedentes del estudio en la figura I.23 y la asignación de bandas en la tabla I.5

La similitud entre el espectro referencial y experimental es relevante, encontrándose una variación mínima en los desplazamientos de las señales asignadas para cada protón y su señal equivalente en relación al espectro de referencia (figura A.8.1) siendo la de mayor discrepancia de 0,40 ppm para la señal asignada al metileno alfa al grupo carbonilo.

Cousins, K. R. (2011) "Computer Review of ChemDraw Ultra 12.0 ChemDraw Ultra 12.0" *Journal of the American Chemical Society*, 133(21), p. 8388.

Pavia, D.L., Lampman, G.M. y Kriz, G.S. (2001) *Introduction to Spectroscopy*. 3^a ed. Estados Unidos-Thomson Learning, Inc.

Spectral Database of Organic Compounds. Disponible en: https://sdb.sdb.aist.go.jp/sdb/cgi-bin/direct_frame_top.cgi. Consultado el 27 de agosto de 2020.

www.bdigital.ula.ve